

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

**EVALUACIÓN DE LA COAGULOPATÍA Y SANGRADO POSTOPERATORIO TRAS EL
EMPLEO DEL CELL SAVER EN CIRUGIA CARDIACA. UTILIDAD DEL COMPLEJO
PROTROMBINICO.**

DOCTORANDO

MARIA DEL PILAR RUBIO BABIANO

Licenciada en Medicina y Cirugía

DIRECTORES

Dr. JOSE MARIA RODRIGUEZ LOPEZ

Dra. MARIA PILAR SANCHEZ CONDE

SALAMANCA 2016

Índice

INTRODUCCIÓN	5
1.- BREVE HISTORIA DE LA CIRUGIA CARDIACA.....	6
1.1.- Evolución histórica de la cirugía cardiaca.....	6
1.2.- Circulación cruzada	7
1.3.- Hipotermia	8
1.4.- Circulación Extracorpórea	9
1.5.- Heparina y Protamina.....	11
1.6.- Transfusión sanguínea.....	11
1.7.- Transfusión autóloga	15
2.- BREVE ESTADISTICA DE LA CIRUGIA CARDIACA	17
2.1.- Procedimientos quirúrgicos	17
2.2.-Complicaciones perioperatorias en Cirugía Cardiaca.....	19
2.3.-Transfusión perioperatoria en Cirugía Cardiaca	20
3.- EL PROBLEMA DE LA COAGULACIÓN EN CIRUGIA CARDIACA.....	24
3.1.-Cascada de la coagulación.....	24
3.2.- Etiologías de alteración de la coagulación	31
4. LA HEMORRAGIA EN CIRUGIA CARDIACA.....	79
4.1.- DIAGNOSTICO	81
4.2.- PROFILAXIS SANGRADO PERIOPERATORIO	89
4.3.- TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA PERIOPERATORIA	101
HIPOTESIS DE TRABAJO	133
OBJETIVOS	135
OBJETIVO PRIMARIO	136
OBJETIVOS SECUNDARIOS	136
MÉTODO DE TRABAJO	137
RESULTADOS.....	155
1.- Variables demográficas	156
a) sexo.....	156
b) edad.....	156
c) peso, altura, imc. peso corporal ideal y volemia según peso ideal	157
d) tipos de intervención quirúrgica	160
2.- Variables preoperatorio	162

A) patología preoperatoria	162
B) tratamiento preoperatorio	163
c) antitrombina basal.....	167
2.1.- Análisis bivariado.....	167
2.1.1.- sexo-tipo iq/tipo tto/edad.....	167
2.1.2.- edad-tipo iq	169
2.1.3.- fevi-tipo iq	170
3.- Variables intraoperatorio	171
a) tiempo cec y clampaje aortico.....	171
b) volumen recuperado cell saver y porcentaje respecto a la volemia según peso ideal.....	172
c) dosis heparina y dosis protamina	173
d) tca basal y final.....	174
4.- Análisis de relación entre variables del PREOPERATORIO e INTRAOPERATORIO	176
a) tipo de iq – tiempos de cec y clampaje aortico	176
b) tipo de iq- volumen recuperado cell saver según sexo.....	177
5.- Variables postoperatorio.....	180
a) sangrado postoperatorio.....	180
b) complicaciones	180
c) estancia en uci	182
d) retirada de drenajes.....	183
6.- Sangrado postoperatorio	183
a) sangrado –tipo iq.....	183
b) sangrado –tipo tratamiento preoperatorio	184
C) sangrado- fevi.....	186
d) sangrado –IMC/CEC.....	186
E) sangrado- cell saver.....	187
f) sangrado-cell saver-volemia-ccp según sexo	189
g) sangrado-ccp Y tipo iq	192
6.1.- recodificación sangrado-ccp.....	194
7.- Hemoderivados y otros fármacos procoagulantes	201
a) descripción general	201
b) según el tipo de iq	202
c) según el tratamiento preoperatorio.....	205
8.- Parámetros analíticos.....	206

a) descripción general	206
b) según el tratamiento preoperatorio	207
c) según la administración de hemoderivados.....	209
DISCUSIÓN	211
INTERÉS DEL TEMA	212
1.- USO DEL CELL SAVER EN CIRUGÍA CARDIACA: ¿Riesgo o beneficio?	212
2.- ¿ES ÚTIL EL CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBINICO EN CIRUGIA CARDIACA?	213
METODOLOGIA.....	215
1.- POBLACIÓN ESTUDIADA	215
2.- ESTADISTICA	232
CONCLUSIONES	234
ABREVIATURAS	237
ANEXOS.....	240
ANEXO I.....	241
ANEXO II.....	242
BIBLIOGRAFÍA	251

INTRODUCCIÓN

1.- BREVE HISTORIA DE LA CIRUGIA CARDIACA

1.1.- EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA CIRUGÍA CARDIACA

La primera cirugía sobre el corazón propiamente dicha fue llevada a cabo por el cirujano noruego Axel Cappelen el 4 de Septiembre de 1895 en un hospital de Oslo. Dicha intervención fue realizada a un joven de 24 años con shock hipovolémico secundario a herida por arma blanca. Mediante toracotomía, se procedió a la ligadura de la arteria coronaria; 72 horas más tarde el paciente murió de una mediastinitis. Un año más tarde, el 7 de Septiembre de 1896, fue llevada a cabo la primera cirugía cardiaca exitosa, sin complicaciones; fue realizada por el Doctor Ludwig Rehn de Fráncfort del Meno, en Alemania, quien reparó una herida de una puñalada que afectaba al ventrículo derecho.

Aún en 1925, las operaciones de las válvulas del corazón eran desconocidas. Henry Souttar intervino con éxito a una joven mujer con estenosis mitral mediante una apertura en la aurícula izquierda y posterior palpación y exploración manual de la válvula dañada. Este proceso no estaba justificado y por eso no pudo seguir practicándose.

La cirugía cardiaca cambió significativamente después de la Segunda Guerra Mundial. En 1948, cuatro cirujanos llevaron a cabo intervenciones exitosas de estenosis mitral secundaria a fiebre reumática en diferentes lugares del mundo. Se realizaron miles de operaciones “a ciegas” hasta que la introducción del bypass cardiopulmonar hizo

posible la cirugía con visualización directa de las válvulas. Pronto se descubrió que las reparaciones de patologías intracardiacas era mejor realizarlas con un corazón sin sangre ni movimiento.

Desde la década de los 90, los cirujanos han comenzado a realizar la cirugía de derivación aorto-coronaria sin bomba. En estas intervenciones el corazón late, pero es estabilizado para proporcionar un área de trabajo prácticamente inmóvil. Algunos autores consideran que esta técnica conlleva menos complicaciones postoperatorias.

1.2.- CIRCULACIÓN CRUZADA

Los estudios experimentales pronto demostraron que la circulación cruzada era un buen método para reparar lesiones intracardiacas¹, pero precisaba controles en el flujo hasta entonces no previstos. La adición de una bomba que permitiera controlar el flujo de salida en el donante y el de entrada en el animal a intervenir fue un paso crucial para su desarrollo en la práctica clínica en humanos. A finales de 1949, y debido a una moratoria en el uso de las máquinas extracorpóreas, Lillehei^{2,3} en Minnesota, estudió la técnica llamada circulación cruzada controlada. Ésta técnica supuso un salto en la cirugía cardiaca a la hora de reparar defectos intracardiacos, a pesar de asumir un riesgo potencial de mortalidad de 200%⁴. Probablemente uno de los grandes éxitos de la circulación cruzada se debió a que el donante corregía el importante número de alteraciones hematológicas que hoy sabemos que induce la circulación extracorpórea. No hace falta insistir en la imposibilidad que existía en

tener una evaluación de los parámetros biológicos habituales. Una determinación de potasio podía necesitar entre 5 y 7 horas. No había ni marcapasos ni desfibriladores, ni siquiera monitores. En 1954, el Dr. Lillehei realizó una serie de intervenciones exitosas en la que la madre o el padre del paciente eran usados como una máquina de circulación extracorpórea.



1.3.- HIPOTERMIA

La primera intervención intracardiaca exitosa de una cardiopatía congénita usando hipotermia fue realizada por el Dr. Lillehei y el Dr. Lewix en la Universidad de Minnesota en Septiembre de 1952. La hipotermia moderada unida al pinzamiento de las venas cavas, técnica previamente descrita por Bigelow^{5,6} en Canadá, se hizo popular y en poco tiempo permitió mejores resultados que la anteriormente citada por Gross (reducción de mortalidad de un 30% a un 12%). En 1952, se empleó la hipotermia para el tratamiento quirúrgico de un defecto septal en una niña de 5

años. Esta paciente fue sometida a una anestesia general con pentotal y relajante muscular e intubación orotraqueal asociada. Posteriormente, se cubrió con mantas frías hasta que en un periodo de dos horas y diez minutos su temperatura rectal fue de 28°C; en este momento, se realizó una toracotomía izquierda, se ocluyó el llenado cardiaco y durante 6 minutos se corrigió el defecto septal de 2 cm bajo visión directa. La paciente fue recalentada con agua caliente a 45°C y tras 35 minutos su temperatura rectal se elevó hasta los 36°C, momento en que se le sacó del baño.

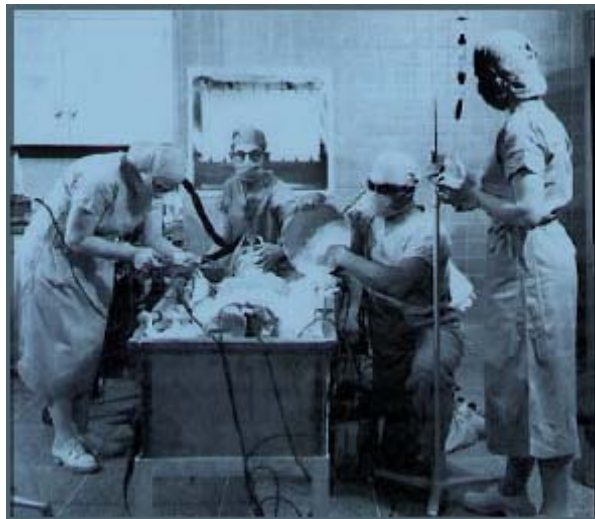


Figura 2: Hipotermia realizada con hielo.

1.4.- CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

El Dr. John Heysham Gibbon del Hospital de Filadelfia informó en 1953 del primer uso exitoso de la circulación extracorpórea por medio de un oxigenador, pero abandonó el método decepcionado por los fracasos posteriores. El Dr. John W. Kirklin⁷ en la Clínica Mayo de Minnesota quien comenzó a utilizar un oxigenador con

bomba del mismo tipo que había utilizado Gibbon previamente y dado el éxito que cosechó pronto fue seguido por cirujanos de varias partes del mundo. Lillehei diseñó su propia versión de una máquina de circulación cruzada que acabó llamándose la máquina de corazón-pulmón DeWall-Lillehei⁸. Tres hombres, los doctores Zuhdi, cirujano cardíaco, Greer, cirujano de pulmón y Carey formaban el denominado Equipo de Cirugía a Corazón Abierto. Éste, con la llegada de la máquina corazón-pulmón (de tamaño mucho menor que la inicial máquina de DeWall-Lillehei), redujo el tiempo de preparación y la necesidad de sangre a una cantidad mínima. En 1955, en la Universidad de Minnesota, se empezaron a utilizar los pulmones de perros para oxigenar la sangre de los pacientes. Aunque la supervivencia era en torno a un 30-40%, la mortalidad no era atribuida al uso de pulmones heterólogos, entre los que luego se utilizaron los de mono, como haría Mustard⁹ en un número no despreciable de niños.

En 1960, el Dr. Zuhdi llevó a cabo la primera operación a corazón abierto con Hemodilución Intencional Total. La hemodilución fue sin duda una de las técnicas asociadas a la circulación extracorpórea que más difusión tuvo en los inicios de la década de 1980. Sus beneficios al reducir la viscosidad con un cebado pura y exclusivamente con cristaloides, y no con sangre, fueron muy importantes, aun cuando hoy día esa hemodilución se considera controvertida.

Hoy en día, circuitos con cebado bajo, más simples y con materiales con un nivel de biocompatibilidad hace unos años impensables; oxigenadores eficientes para perfusiones prolongadas; monitorización permanente de la saturación de oxígeno de las líneas; monitorización de la coagulación. Todos estos son algunos de los adelantos que permiten en la actualidad una técnica segura, con muy baja morbilidad y que facilita a los cirujanos la corrección de la mayoría de las lesiones intracavitarias y el transplante de órganos torácicos.

1.5.- HEPARINA Y PROTAMINA.

La heparina fue descubierta accidentalmente en 1916 por Jay McLean; éste estudió un extracto que retardó la coagulación de la sangre. En el corazón lo llamó cuorín y en el hígado heparfostátido; posteriormente se dio a conocer como heparina^{10,11}. Chargaff y Olson¹² descubrieron en 1937 que el péptido protamina neutralizó dramáticamente el efecto anticoagulante de la heparina. Esto fue lo que hizo posible la primera operación en un paciente bajo CEC.

1.6.- TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA

Desde la antigüedad, distintos pueblos y culturas han atribuido a la sangre innumerables propiedades, al considerarla como un elemento vital y mágico. El antecedente de la transfusión fue la ingesta de sangre de los enemigos o de los animales para adquirir fortaleza u otras cualidades.

La medicina occidental apoyándose en la medicina galénica consideraba que la sangre contenía elementos vitales y que a través de su extracción podían eliminarse los humores malignos y con su infusión se componían los desórdenes del enfermo. La técnica de la sangría se estuvo realizando hasta el siglo XIX, bien por uso de flebotomías o la utilización de sanguijuelas y/o ventosas. El descubrimiento de la circulación de la sangre representó un paso importante para que se comenzase a atribuir a la sangre su verdadero papel en la fisiología del organismo; esto fue posible gracias a las contribuciones de Ibn-Al-Nafis¹³, que describe el flujo sanguíneo. En 1628, el británico William Harvey comenta en su obra *“Exercitatio anatómica motu cordis et sanguinis in animalibus”* la descripción de la circulación general que se tradujo en una revolución terapéutica. Los médicos que se habían dedicado hasta entonces a “sangrar” a sus pacientes, pudieron empezar a pensar en reponerla. En 1665, Richart Lower logró realizar una transfusión entre dos perros¹⁴. Y no fue hasta 1667 cuando se realiza la primera transfusión en un humano; ésta fue llevada a cabo por el francés Jean Baptiste Denis, un filósofo y matemático. El resultado fue fatal, pues por prohibición de la justicia, tuvo que abandonar dichas prácticas; sin embargo continuó con los estudios experimentales¹⁵. La primera transfusión sanguínea en mujeres con hemorragias postparto se atribuye al obstetra británico James Blundell¹⁶. Pero el verdadero resurgimiento de la transfusión se produce en el siglo XIX. En 1864, tanto Roussel en Francia como Aveling en Londres idean un sistema de

transfusión directa utilizando una tubuladura de caucho; pero pronto se dan cuenta que este método favorecía la coagulación de dicho sistema. En la segunda mitad del siglo XIX, el médico austriaco Karl Landsteiner en 1901 descubre los tres primeros grupos de hematíes: A, B, O. En 1910, Jansky y Moss añaden el tipo AB, completándose así lo que hoy conocemos como el sistema de grupos ABO. Pero este hecho pasa desapercibido hasta 1907, fecha en que Hektoen señala la importancia de dicho sistema en la génesis de reacciones transfusionales, recomendando la “prueba cruzada”. En 1940, Landsteiner, Wiener, Levine y Stetson descubren el factor Rh.

A partir de la II Guerra Mundial, los avances en la hemoterapia y medicina transfusional son vertiginosos.

1943-Beeson	Describe la hepatitis postransfusional
1945-Coombs, Mourant y Race	Describen el uso de la globulina antihumana
1959-Graham Pool	Describe los crioprecipitados
1960-Solomon	Realiza primer procedimiento de aféresis
1967	Se descubre la inmunoglobulina anti-Rh

1969- Murphy y Gardner	Almacenan plaquetas a temperatura ambiente
1995	Leucodeplección de componentes sanguíneos

La complejidad de la hemoterapia radica en las tres funciones esenciales que la sangre realiza en nuestro organismo: el aporte de oxígeno y nutrientes a los tejidos, la defensa inmunológica y la coagulación; esto hace que a día de hoy no se disponga de ningún sustituto artificial completo de la misma. Los antibióticos pueden suplir, de manera parcial y transitoria alguna de las funciones de defensa y la administración de factor VIII de la coagulación suple la falta de su producción endógena en los pacientes hemofílicos. Sin embargo, no se dispone de una sustancia que pueda suplir con seguridad y eficacia la función transportadora de oxígeno de los glóbulos rojos. Por ello, cuando surge una hemorragia aguda nos vemos obligados a restaurar la pérdida de capacidad de oxigenación mediante la transfusión de hematíes.

En la actualidad, el desarrollo de técnicas quirúrgicas cada vez más complejas, sobre todo en el campo de la cirugía cardiovascular y ortopédica, sin olvidar los politraumatizados, que conllevan unos requerimientos de reposición hemática muy elevados, han disparado la demanda de transfusiones sanguíneas, demanda que a menudo se sitúa por encima de las donaciones altruistas, superando la capacidad de

los Bancos de Sangre para atenderlas. La máxima estrategia en el ahorro de sangre hasta ahora, ha sido disminuir el umbral transfusional. Pero en los tiempos que corren, y debido a que la donación sanguínea es un proceso altruista y al desequilibrio asociado entre oferta y demanda en los Bancos de Sangre se está procediendo a la instauración de nuevas estrategias de ahorro sanguíneo. Dichas estrategias son la optimización preoperatoria con eritropoyetina, la donación autóloga preoperatoria y la recuperación celular intra o postoperatoria.

La medicina transfusional muestra una doble cara; una positiva, representada por los millones de vidas que han podido salvarse desde que la transfusión sanguínea se incorporó al conjunto de los cuidados que podemos dispensar a los pacientes; y otra negativa, representada por los efectos adversos de las transfusiones de sangre homóloga.

1.7.- TRANSFUSIÓN AUTÓLOGA

Desde hace más de dos siglos, la posibilidad de que un paciente sangrante fuese su mismo donante para transfusión, ha cautivado a la profesión médica. Fue a principios de 1800 cuando un joven médico inglés inició sus experimentos de autotransfusión en perros al poco tiempo de haber atendido a una paciente exanguinada con una hemorragia uterina. Aunque la transfusión de sangre autóloga en humanos fue sugerida por William Highmore, el primero en realizarla fue Duncan en 1886; éste publicó la resucitación de un moribundo con una amputación

traumática de su pierna, inyectando sangre recolectada con una jeringa directamente en una vena del muñón.

La historia moderna de la autotransfusión comienza a mediados de 1960, tras dos décadas de olvido asociado al surgimiento y desarrollo los Bancos de Sangre. Fue gracias a Richard Dyer en 1966, un médico residente de cirugía en Rochester N.Y.; éste aspiraba la sangre de sus pacientes hacia una cámara de vidrio y luego la filtraba. A finales de 1930, Gerald Klebanoff^{17,18}, un cirujano de Vietnam, desarrolló un dispositivo conocido como *Bentley AT 100*. Este aparato constaba de un reservorio de cardiotorax y una bomba de rodillo que impelía la sangre a presión para luego ser transfundida. El paciente y la solución de llenado a menudo se heparinizaban. Al poco tiempo publicó los resultados de los primeros diez pacientes manejados, y se observó un elevado porcentaje de complicaciones derivadas de la transfusión a presión; las principales complicaciones observadas fueron embolismo aéreo, coagulopatías secundarias a presencia de detritus, factores de la coagulación y complementos activados. Por este motivo, este aparato dejó de utilizarse. En 1968, Willson y Tasswell¹⁹, en la Clínica Mayo utilizaron un dispositivo de flujo semicontinuo basado en la centrifugación y lavado de glóbulos rojos, proporcionando glóbulos suspendidos en solución salina para la transfusión al paciente. Dado el éxito de este dispositivo, en 1974 se comercializa el primer dispositivo de este tipo; su

nombre: **Cell Saver(Haemonetics, Braintree)**. Una peculiaridad de este dispositivo es que está provisto de una centrifuga plástica desechable.

2.- BREVE ESTADISTICA DE LA CIRUGIA CARDIACA

2.1.- PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS

El número de procedimientos llevados a cabo en cirugía cardiaca en España en los últimos años se ha incrementado. Por un lado, ha aumentado la complejidad de la cirugía siendo cada vez más frecuentes las reintervenciones y las técnicas quirúrgicas complejas; por otro lado, los pacientes son intervenidos en edades más avanzadas, con más enfermedades asociadas y muchos de ellos reciben tratamientos anticoagulantes y/o antiagregantes plaquetarios que poseen un estrecho equilibrio riesgo-beneficio entre complicaciones hemorrágicas y trombóticas.

Al analizar por patologías²⁰, podemos observar que el mayor volumen corresponde a los procedimientos realizados en patología valvular, seguido con un amplio rango de diferencia por la patología isquémica.

La cirugía valvular supone un 46,84% de los procedimientos realizados. En la mayoría de los casos, aproximadamente un 62,8%, se realiza cirugía valvular aislada, siendo la más frecuente la sustitución valvular aórtica (43,5%). En un 19,9% de los casos se lleva a cabo cirugía mixta, valvular y coronaria, siendo de nuevo la sustitución valvular aórtica el procedimiento realizado con más frecuencia. Por último, el procedimiento realizado con menor frecuencia dentro del grupo de cirugía

valvular, son las reparaciones valvulares, que suponen tan sólo un 7,1% de los procedimientos, siendo la reparación valvular mitral la más frecuente. Generalmente, la mortalidad observada en este grupo es inferior a la mortalidad esperada salvo en el caso de la Sustitución Valvular Tricúspide, la Reparación Valvular Aórtica, la Sustitución Valvular Mitral asociada a revascularización y el doble recambio valvular asociado a revascularización.

El tratamiento quirúrgico anual de la cardiopatía isquémica es llevado a cabo aproximadamente en unos 5000 pacientes, de los cuales 1500 se realizan sin circulación extracorpórea y unos 3500 con ella.

La realización de este tipo de cirugías ha ido disminuyendo en la última década, mientras que en el uso de la circulación extracorpórea apenas ha habido variaciones.

En un 45,76% de los casos, el número de derivaciones realizadas por procedimiento es de 3.

En general, el uso de la circulación extracorpórea en España supone un 2/3 del total, siendo este porcentaje superior al de otros registros como el de Alemania. Se ha observado que la mortalidad en el grupo de cirugía coronaria con circulación extracorpórea es aproximadamente un 3,2% mientras que en los procedimientos sin circulación extracorpórea supone un 2,1%.

El grupo de la Cirugía de la Aorta Torácica es uno de los pocos en los que el volumen de pacientes intervenidos ha aumentado, llegándose a duplicar en la última década. La técnica de Bentall y Bono fue la realizada con más frecuencia. La mortalidad observada fue un 6%, significativamente menor que la mortalidad esperada (14,5%).

2.2.-COMPLICACIONES PERIOPERATORIAS EN CIRUGÍA CARDIACA

Las complicaciones perioperatorias²⁰ pueden clasificarse en función de su frecuencia o de su gravedad y repercusión clínica.

Las complicaciones más frecuentes son las arritmias cardiacas, presentes en el 50% de los pacientes, y las complicaciones pulmonares y respiratorias, que aparecen hasta en un 60% de los pacientes.

Las arritmias cardiacas suelen ser tanto auriculares como ventriculares, siendo de mayor a menor frecuencia de aparición: la fibrilación auricular, la taquicardia ventricular y la bradicardia sinusal, así como bloqueos auriculares y ventriculares. El manejo de dichas arritmias puede requerir cardioversión farmacológica, eléctrica e incluso colocación de marcapasos transitorio.

En cuanto a las complicaciones pulmonares, la mayoría son atelectasias que aparecen tras la circulación extracorpórea; pero también pueden aparecer neumotórax, derrame pleural, etc. Las complicaciones respiratorias pueden ser favorecidas

además por la parálisis del nervio frénico, presente en el 1,5% de los pacientes que son sometidos a cirugía cardíaca.

Las complicaciones neurológicas son también muy frecuentes, pudiendo estar presentes hasta en el 16% de los pacientes; dentro de éstas destacan la agitación y desorientación por un lado, y los accidentes cerebrovasculares isquémicos.

En lo que a gravedad se refiere, destacan dos complicaciones, la insuficiencia renal y el sangrado postoperatorio. La insuficiencia renal aparece en el solo en el 7% de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca pero la mortalidad asociada con esta complicación es muy elevada, pudiendo llegar hasta el 88%. En cuanto al sangrado, éste está presente solo en el 4%, pero su presencia se asocia a un mayor número de transfusiones de hemoderivados e incluso reintervenciones quirúrgicas, lo que implica un incremento importante de la morbimortalidad.

Estas graves complicaciones, sobre todo el sangrado, podrían ser evitables, mediante un adecuado manejo hemostático perioperatorio ey con la instauración de medidas profilácticas para combatirlo, evitando que llegue a producirse, y con él las complicaciones asociadas.

2.3.-TRANSFUSIÓN PERIOPERATORIA EN CIRUGÍA CARDIACA

En la última década se han modificado muchos aspectos relacionados con la hemostasia y la coagulación en cirugía cardíaca. En dos encuestas realizadas, en

nuestro país²¹ y a nivel europeo se objetiva una gran variabilidad de la actual situación del control perioperatorio de la hemostasia.

Como hemos comentado, en España más del 75% de las intervenciones se realizaron con circulación extracorpórea.

Un 47,4% de los centros españoles transfunde a más del 75% de los pacientes. En cuanto al tipo de hemoderivado transfundido, un 64% son Concentrados de Hematíes, un 31,4% Plasma Fresco Congelado y un 21,2% Plaquetas, seguidas de Crioprecipitado, Factor VII recombinante y Antitrombina.

Los criterios utilizados para la transfusión de estos hemoderivados varían mucho entre los distintos centros. En el 47% de los casos, el umbral de hemoglobina por debajo del cual se transfunde el Concentrado de Hematíes es de 8g/dl. La transfusión de Plasma Fresco Congelado se indicó basándose en el valor del Tiempo de Protrombina (TP); un 47% de los centros lo transfunde si el TP es inferior al 50%. Un número de plaquetas inferior a 50.000 UI/L fue el criterio de transfusión de Pool de Plaquetas en el 32% de los casos.

En referencia al número de reintervenciones por hemorragia, un 44% de los centros tuvo un porcentaje de reintervenciones inferior al 5%.

En cuanto al control de la hemostasia en el periodo preoperatorio, todos los centros solicitaban recuento de plaquetas, y la mayoría, un 97% solicitaba además Tiempo de

Tromboplastina Parcial Activado (TTPA) y el TP. Un 67,6% solicita niveles de Fibrinógeno y tan solo un 20,6% niveles de la actividad de Antitrombina. Solo un 6% de los centros empleaban la Tromboelastografía (TEG) y un 3%, solicitaban el analizador de la función plaquetar PFA-100 en aquellos pacientes con tratamiento anticoagulante o antiagregante.

Respecto a la suspensión de los fármacos antiagregantes plaquetarios en el periodo preoperatorio, un 44% de los centros suelen suspender dicho tratamiento; de éstos, la mayoría, un 87%, lo hacen entre 4-6 días mientras que un 13% retira el fármaco 7 días antes de la cirugía. En relación al clopidogrel, el 73% de los centros lo suspende con un margen de tiempo muy variable, pero la mayoría, un 76%, entre 6-10 días.

En cuanto al control de la hemostasia en el periodo intraoperatorio, en la mayoría de los centros, el control de la anticoagulación con heparina se realizaba mediante el Tiempo de Coagulación Activado (TCA) y solo un 18% de los centros emplea la monitorización de heparina. El valor óptimo del TCA utilizado para establecer y mantener la Circulación Extracorporea era superior a 400 segundos en el 56% de los centros.

La resistencia a la heparina se definió como la imposibilidad de alcanzar o mantener los valores de TCA deseados tras la administración de la dosis estándar de heparina. Esto es debido a que solo el 6% de los centros españoles encuestados determinan la antitrombina en el preoperatorio; este hecho contrasta con la encuesta europea

realizada, en la que se solicitan los niveles de antitrombina en el 49,7% de los pacientes. La estrategia seguida en este caso es la administración de dosis adicionales de heparina en un 38,2% de los casos, asociando Plasma Fresco Congelado o Antitrombina en el 29 y 12% de los casos respectivamente, mientras que en aquellos hospitales en los que se medían los niveles de antitrombina, se administraba concentrado purificado de la misma en el 42% de los pacientes si los valores de antitrombina eran inferiores al 62%.

En el 50% de los centros la dosificación utilizada para revertir el efecto de la heparina es 1:1.

Tras la Circulación Extracorporea, la mayoría de los centros solicitan la determinación de TTPA, recuento de plaquetas, tiempo de protrombina y niveles de fibrinógeno; en el 9% de los centros no se realizaba ninguna prueba de manera rutinaria y solo un 3% utilizaba la TEG.

Un 65% de los centros dispone de sistemas de recuperación de sangre, y la mitad de éstos, utilizan el recuperador celular en más del 75% de los pacientes.

En cuanto a las pruebas realizadas de forma rutinaria en Cuidados Intensivos Postoperatorios Cardiacos, la mayoría de los centros solicita el recuento de plaquetas; un 65%, los niveles de fibrinógeno y en torno al 55% de los centros solicitan Tiempo de Quick y Tiempo de Cefalina.

Un 77% de los anestesiólogos cardiacos mostraron una satisfacción parcial con el manejo de la hemostasia en Cirugía Cardíaca, y un 97% consideran necesaria la creación de protocolos para estandarizar las formas de actuación en estos casos. Paradójicamente, los anestesiólogos que más incidencia de transfusiones tenían (superior al 60%) eran los que estaban más satisfechos, por lo que se concluye que el porcentaje de transfusiones no se valora como índice de calidad.

3.- EL PROBLEMA DE LA COAGULACIÓN EN CIRUGIA CARDIACA

A pesar de los grandes avances en las últimas décadas en cirugía cardíaca, la coagulopatía continúa ocurriendo en un 10% de los pacientes. La alteración de la coagulación conduce a una excesiva pérdida sanguínea, requiriendo grandes cantidades de transfusiones alogénicas y en alguna ocasión, necesidad de reintervención quirúrgica secundaria al sangrado.

A continuación exponemos un breve recuerdo de la cascada de la coagulación.

3.1.-CASCADA DE LA COAGULACIÓN.

La hemostasia es el proceso que mantiene la integridad del sistema circulatorio tras una lesión vascular, evitando así la hemorragia. Consta de varias etapas:

- **Vasoconstricción refleja**: ante una lesión vascular, el estímulo del vaso afectado provoca una vasoconstricción local refleja, reduciendo al instante la salida de sangre por la zona dañada.
- **Hemostasia Primaria**: sucede simultáneamente al anterior, gracias a:
 - o Adhesión plaquetaria al colágeno del subendotelio. Dicha adhesión está favorecida por la glicoproteína I (GP-I), presente en la membrana plaquetaria, y el Factor de von Willebrand (FvW).
 - o Activación y agregación plaquetaria, favorecida por las sustancias liberadas del interior de las plaquetas (ADP, ATP, calcio, serotonina).
- **Hemostasia secundaria**: reacciones enzimáticas cuyo objetivo final es la transformación del Fibrinógeno (proteína soluble) en Fibrina (proteína insoluble) mediante la acción de la trombina. Hasta hace escasos años, la fisiología de esta parte de la coagulación se ha explicado mediante el modelo clásico, con sus vías extrínseca, intrínseca y común. En los últimos años se tiende a explicar esto mediante el modelo celular.
- **Fibrinólisis**: proceso biológico cuyo objetivo es la destrucción de Fibrinógeno y Fibrina, mediante una enzima llamada plasmina,

generando los productos de degradación del fibrinógeno y la fibrina (PDF). La lisis del trombo se inicia con la liberación del activador tisular del plasminógeno (t-PA), procedente del endotelio. Posteriormente se convierte en plasmina, que será la encargada de lisar la fibrina.

3.1.1.- MODELO CLÁSICO DE LA COAGULACIÓN

3.1.1.1.- Vía Extrínseca

Se inicia con la unión del Factor VII activado con el Factor Tisular, formando el complejo FT-FVIIa. Este complejo es responsable de iniciar la generación de Factor X activado, que paralelamente debe ser amplificado por la acción del Factor IXa y Factor VIIIa.

La vía extrínseca se evalúa en la analítica mediante el tiempo de Quick **o actividad de protrombina.**

3.1.1.2.- Vía Intrínseca

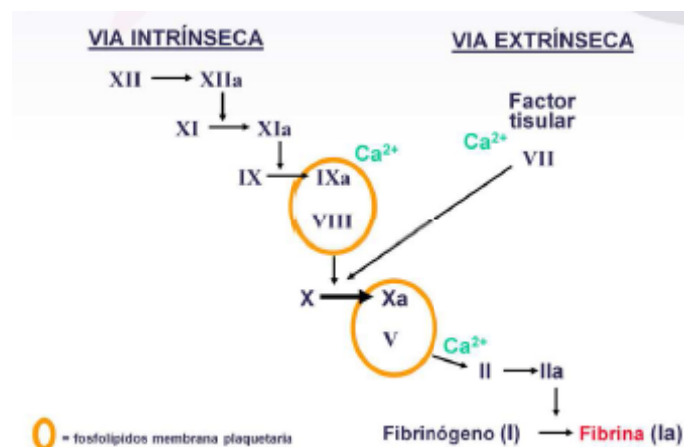
Se inicia tras el contacto del plasma con una superficie dañada. El Factor XII se activa y amplifica con ayuda de la calicreína, activando progresivamente al Factor XI y al Factor IX, y más tarde al Factor X.

La vía intrínseca se evalúa en la analítica mediante el tiempo de cefalina o **tiempo de tromboplastina parcial activado**.

3.1.1.3.- Vía Común

El Factor X se transforma en Factor X activado a partir de cualquiera de las dos vías mencionadas previamente. Este Factor Xa activará al Factor Va para posteriormente transformar el Factor II (Protrombina) en Factor IIa (Trombina). Finalmente, la Trombina abandona la superficie celular para transformar el Fibrinógeno en Fibrina.

La vía común se evalúa en la analítica mediante el **tiempo de trombina**.



3.1.2.- MODELO CELULAR DE LA COAGULACIÓN

3.1.2.1.- Fase de Iniciación

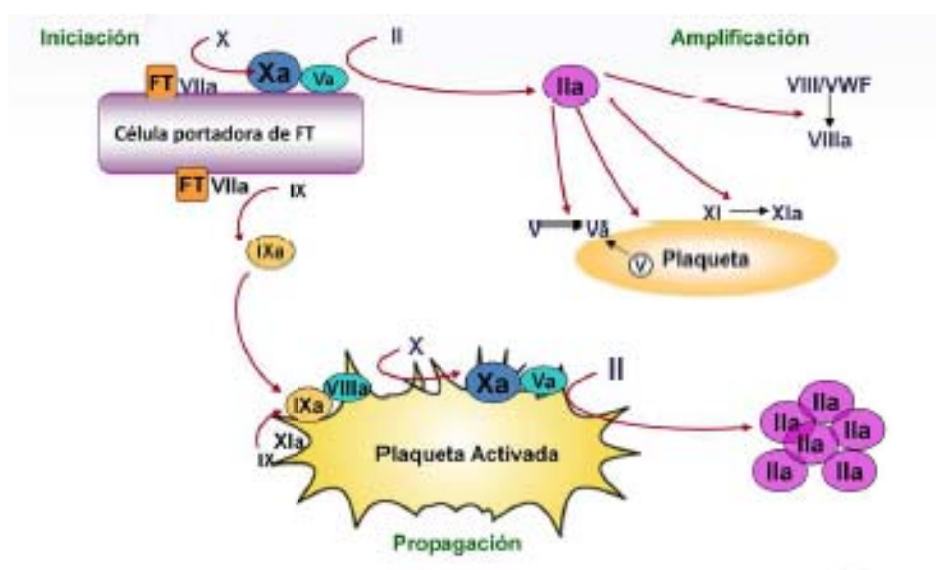
Tras la lesión tisular, el plasma entra en contacto con el Factor Tisular, también conocido como factor III o tromboplastina. Por otro lado, el Factor VII (factor con vida media más corta) es activado por los Factores IXa, Xa, XIIa, trombina y plasmina. La función principal del Factor VII es localizar aquellas zonas donde se encuentre expuesto el FT para activar la circulación. Ambos, FT y FVIIa se unen, activando al Factor X y IX. A continuación el Factor X activa al Factor V, pero éste último rápidamente puede ser inhibido por la Antitrombina III. Por otro lado, el Factor Xa (presente en la superficie celular) puede combinarse con el Factor Va para producir pequeñas cantidades de trombina, hecho importante para la activación plaquetaria y del Factor VIII durante la siguiente fase de amplificación.

3.1.2.2.- Fase de Amplificación

En esta fase, a partir de las pequeñas cantidades de trombina ya generadas, se produce la activación plaquetaria mediante exposición de los fosfolípidos de membrana así como liberación de sus gránulos alfa de la superficie. Todo ello contribuirá a la posterior fase de propagación. Además, la trombina también activa el Factor XI y escinde al Factor de Von Willebrand del Factor VIII.

3.1.2.3.- Fase de Propagación

En la fase de iniciación se activan con éxito los Factores X y IX, así como los cofactores V y VII. Después, el Factor IXa junto con el Factor VIIIa se unen a la superficie de las plaquetas formando el complejo de “ten asa”, que se compone de los Factores VIIIa, IXa, X y calcio, y genera grandes cantidades de Factor Xa. Éste inicia el ensamble del complejo de protrombinasa (constituido por el Factor Va, Xa y calcio); este complejo transforma la protrombina en trombina que posteriormente deriva en la formación de fibrina y por tanto, del coágulo.



3.1.3.- INHIBIDORES DE LA COAGULACIÓN

La sangre se mantiene fluida en el torrente circulatorio por el equilibrio existente entre las moléculas procoagulantes y anticoagulantes. Por tanto,

todas las vías de activación descritas anteriormente están reguladas por unas proteínas inhibidoras.

1.- Inhibidoras de las Serínproteasas

1.1.- De la coagulación:ambos aumentan su actividad en presencia de heparina.

a) **Antitrombina III**: inhibe la trombina y los factores FXIIa, FXIa, FXa y FIXa.

b) **Cofactor II de la Heparina**: inhibidor selectivo de la trombina

1.2.- De la fibrinólisis

a) Antiplasmina

b) PAI-I

1.3.- De otros sistemas

a)C-1 Inhibidor

b)Antitripsina

2.- Sistema de la Proteína C Activada

Está formado por dos proteínas plasmáticas vitamina K dependientes, las proteínas C y S así como la Trombomodulina (receptor de la trombina situado

en las superficies endoteliales). La trombina generada en el lugar de lesión forma un complejo con la Trombomodulina, activando a la proteína C, que posteriormente se une a la Proteína S y juntas inhiben los cofactores Va, VIIIa y PAI-1.

3.- Inhibidor del Factor Tisular

Inhibe el complejo FVIIa-FT y directamente el FXa. Se encuentra en las plaquetas (8%) y circula unido a lipoproteínas. La heparina aumenta los niveles de inhibidor de factor tisular, sugiriendo que parte del efecto anticoagulante de la heparina puede ser mediado por esta molécula.

3.2.- ETIOLOGÍAS DE ALTERACIÓN DE LA COAGULACIÓN

Los pacientes que son sometidos a cirugía cardíaca habitualmente presentan algún grado de coagulopatía relacionada con el procedimiento. Esta coagulopatía podría derivar en un estado hemorrágico perioperatorio, aumentando la morbimortalidad.

Por un lado, los pacientes con hemorragia perioperatoria, suelen requerir mayores necesidades de hemoderivados, y este hecho no está exento de complicaciones, pudiendo aparecer con cierta frecuencia lesión pulmonar aguda, infecciones, etc.

Por otro lado, estos pacientes, debido a la coagulopatía y sangrado asociado podrían llegar a necesitar reexploración quirúrgica.

El sangrado perioperatorio y la revisión quirúrgica son factores predictores independientes de morbi-mortalidad.

A continuación, revisaremos todos los factores del perioperatorio que pueden influir la hemorragia postoperatoria.

3.2.1.- PREOPERATORIO

Durante el periodo preoperatorio, es importante realizar el despistaje de determinados factores que pueden influir en el sangrado postoperatorio. Cabe destacar ciertas patologías y tratamientos preoperatorios como los mencionados a continuación

A) PATOLOGIA PREOPERATORIA

1) Insuficiencia renal crónica

La insuficiencia renal crónica puede ser causa de hemorragia por si misma o bien agravar la situación hemostática en determinados escenarios. La insuficiencia renal crónica conlleva asociada una elevada mortalidad, favorecida por complicaciones cardiacas, infecciones y enfermedades cerebrovasculares entre otras. Las causas más frecuentes de insuficiencia renal crónica son nefropatía diabética,

nefropatías vasculares, glomerulopatías primarias, pielonefritis y otras nefritis intersticiales, existiendo hasta un 15% de las nefropatías sin filiar.

Las alteraciones de la hemostasia en pacientes con insuficiencia renal crónica, fundamentalmente las que conducen a complicaciones hemorrágicas, son conocidas y descritas desde comienzo del siglo XX. Los defectos hemostáticos conocidos incluyen alteraciones a nivel de las células endoteliales, anormalidades en la función plaquetaria y defectos en la interacción entre las plaquetas y la pared endotelial. A pesar de que la generalización en la utilización de diálisis y la corrección de la anemia tras el uso de eritropoyetina ha reducido de forma importante la incidencia de episodios hemorrágicos, persiste aún como una complicación clínica importante. Aunque aparentemente paradójico, los pacientes con insuficiencia renal crónica presentan evidencias clínicas y datos analíticos que indican de la existencia de un estado protrombótico

La alteración de la coagulación en pacientes con insuficiencia renal crónica estaría relacionada con la anemia, la disfunción plaquetaria secundaria a uremia y el uso de determinados fármacos que alteran la hemostasia.

La fisiopatología de la coagulopatía en insuficiencia renal crónica se explica por alteraciones en la adhesión plaquetaria (disminución de la actividad del FvW, niveles aumentados de Óxido Nítrico y Prostaciclina, alteraciones en la movilidad del calcio

intracelular y defectos en los granulos plaquetarios), y alteraciones en la agregación plaquetaria (defecto en los receptores de GPIIb/IIIa)

FISIOPATOLOGIA DEL SANGRADO UREMICO

Alteraciones vasculares.

Anormalidades vasculares localizadas como angiodisplasia de tracto digestivo superior se desarrollan con relativa frecuencia en pacientes urémicos y pueden contribuir de forma importante en el sangrado gastrointestinal. Una síntesis elevada de un potente vasodilatador e inhibidor de la función plaquetaria como es la prostaciclina (PGI₂) ha sido descrito en pacientes con insuficiencia renal crónica. El plasma de pacientes urémicos contiene cantidades elevadas de factor de bajo peso molecular y resistente al calor que potencia la producción de PGI₂ en células endoteliales cultivadas in vitro. Los niveles plasmáticos de factor von Willebrand (FvW) se encuentran elevados en plasma. A pesar de observarse anomalidades funcionales en la estructura multimérica del FvW, éste es normal tanto a nivel plasmático como plaquetario.

Alteraciones de la funcionalidad plaquetaria

-Alargamiento del tiempo de hemorragia

El tiempo de hemorragia se halla generalmente alargado en pacientes con insuficiencia renal aguda grave y en insuficiencia renal crónica, y en algunos trabajos

se ha correlacionado con la aparición de episodios hemorrágicos. A pesar de que en la mayoría de los estudios no existía una correlación entre el tiempo de hemorragia y alteraciones de la función plaquetaria sí que se observaba una correlación inversa con el número de plaquetas y el hematocrito. La corrección de la anemia mediante transfusiones o administración de eritropoyetina suele conducir a una normalización del tiempo de hemorragia. Por lo tanto el alargamiento en el tiempo de hemorragia en pacientes urémicos refleja el efecto combinado de la anemia, disminución en la cifra de plaquetas y una alteración en la funcionalidad plaquetaria. A pesar de que el tiempo de hemorragia ha sido ampliamente utilizado para el estudio de la funcionalidad plaquetaria en pacientes urémicos, especialmente previo a cirugía o ante la realización de pruebas invasivas, su valor como predictor del riesgo de sangrado no ha sido claramente establecido. En el momento actual el tiempo de hemorragia está siendo desplazado por la determinación del tiempo de obturación, que representa una medida in vitro de la funcionalidad plaquetaria. Si el valor predictivo de sangrado del tiempo de hemorragia no estaba establecido de forma fehaciente a pesar de la experiencia de uso, mucho más difícil es establecer esta relación con una determinación con menor experiencia de uso, pero diferentes trabajos apuntan hacia que una normalidad en los resultados no está asociado a sangrado quirúrgico, siendo sin embargo un resultado patológico no está necesariamente asociado a existencia de sangrado.

-Alteraciones en la adhesión plaquetaria.

Las plaquetas de pacientes con insuficiencia renal crónica muestran una disminución en la adhesión al subendotelio o a la matriz rica en factor tisular de células endoteliales en cultivo. En relación a la causa de esta disfunción no existe un acuerdo en los diferentes trabajos. Así, mientras unos estudios demuestran la existencia de un defecto intrínseco de la plaqueta asociado a la existencia de un factor inhibitorio en el plasma urémico, otros trabajos solo demuestran la existencia de un factor inhibitorio a la luz de observaciones como que las plaquetas de pacientes urémicos adhieren de forma normal cuando se estudian en plasma normal no urémico. Esta inhibición no es debida a la existencia de un factor Von Willebrand alterado en el plasma urémico. Por lo tanto la unión del FvW del plasma urémico al subendotelio es normal permitiendo la adhesión plaquetaria. Aunque la agregación inducida por ristocetina en pacientes urémicos está alterada no siendo un reflejo de la alteración del receptor de FvW, la glicoproteína Ib, sino posiblemente por alteración a nivel de otro receptor plaquetario, GPIIb-IIIa que se encuentra alterada en la uremia.

-Alteraciones en la agregación y liberación granular plaquetaria. La alteración de la agregación plaquetaria en presencia de diferentes agonistas como ADP, epinefrina, colágeno y trombina ha sido ampliamente documentada en pacientes urémicos. El grado de afectación de la agregación plaquetaria varía ampliamente incluso en pacientes con insuficiencia renal en estadios avanzados. La agregación plaquetaria

puede mejorar o empeorar de forma transitoria por la diálisis mostrando no sólo que la diálisis elimina los inhibidores de la función plaquetaria sino que además produce activación plaquetaria debido a la interacción con las membranas de diálisis. En diferentes estudios, se ha documentado una síntesis alterada de tromboxano A2 (TxA2) en las plaquetas de pacientes urémicos, que es un potente potenciador de la liberación y agregación. Algunos investigadores han observado una disminución en la agregación plaquetaria y formación de TxA2 en respuesta a ADP, colágeno, trombina y ácido araquidónico consistente con un defecto en la síntesis de prostaglandinas a nivel plaquetario o a nivel de la cicloxigenasa. Estos defectos son corregidos por la diálisis lo que indica que son probablemente producidos por un factor presente en el plasma urémico.

La alteración en la formación de TxA2 por las plaquetas asociado con una generación aumentada de PGI2 por parte de las células endoteliales ambos inducidos por el plasma urémico, constituye uno de los mayores desbalances en la hemostasia primaria conduciendo a la formación de un tapón hemostático defectuoso en respuesta a un daño vascular.

Otras alteraciones en las plaquetas de pacientes con insuficiencia renal crónica que pueden estar implicadas en la alteración de la activación plaquetaria son: a) aumento en las plaquetas ADP, b) aumento del iones calcio en el citosol plaquetario, c) movilización defectuosa del calcio plaquetario intracelular en respuesta a la

estimulación por ADP, epinefrina, ácido araquidónico, d) alteración en la expresión de receptores de fibrinógeno tras la estimulación con ADP y colágeno y e) aumento de la producción por las plaquetas de óxido nítrico (NO), un potente vasodilatador e inhibidor de la función plaquetaria.

-Descenso en la actividad procoagulante de las plaquetas

Las plaquetas juegan un papel importante en la coagulación sanguínea tras su estimulación por diferentes agonistas. Este papel lo realizan exponiendo fosfolípidos aniónicos en su membrana para que se una ella y por lo tanto se aproximen los ciónicos de la coagulación. Esta función de las plaquetas que en el pasado se llamaba factor 3 plaquetario, está alterada en el plasma de los pacientes urémicos. Este defecto, que es corregido por la diálisis, es debido a una disfunción de la agregación plaquetaria y en las reacciones de liberación por un factor plasmático urémico más que constituir una anomalía independiente.

-Alteración de la retracción del coágulo

La alteración de la retracción del coágulo se observa con variable frecuencia y gravedad en pacientes con uremia y es corregida por la diálisis. Esta alteración puede ser explicada por el hallazgo de una disfunción a nivel de la adhesión plaquetaria y por alteraciones a nivel de la unión del fibrinógeno a las plaquetas.

Sustancias que producen alteraciones plaquetarias en el plasma urémico

El hallazgo de un tiempo de hemorragia alargado y las diferentes anomalías en la función plaquetaria parcialmente corregibles con la hemodiálisis o la diálisis peritoneal sumados a los hallazgos de experimentos in vitro ofrecen una evidencia de la presencia de un factor o factores de bajo peso molecular que se acumulan en el plasma urémico y es el responsable de estas alteraciones plaquetarias. El ácido guanidinosucínico, un producto derivado de una vía alternativa de la depuración del amonio y de la síntesis de la urea en la uremia, ha sido investigado de forma extensa como posible tóxico plaquetario.

ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN Y FIBRINOLISIS

Los resultados de los estudios globales de coagulación de el tiempo de cefalina, el tiempo de protrombina y el tiempo de trombina son en general normales en los pacientes con uremia salvo que presenten de forma asociada otras patologías como enfermedad hepática, deficiencia de vitamina K, anticoagulante lúpico, síndrome nefrótico o coagulación intravascular diseminada. La única alteración constante en los pacientes urémicos es el aumento de los niveles de fibrinógeno y factor VIII. Asimismo se ha demostrado que existe un factor VIII anormal, resultado de una mayor proteólisis de mismo.

Además existe un aumento de los niveles de antitrombina III, disminución de la actividad anticoagulante de la proteína C (debido a un inhibidor funcional) y

descenso de la proteína S. Asimismo se ha observado la existencia de anticoagulante lúpico hasta en un 30% de los pacientes con insuficiencia renal terminal.

La actividad fibrinolítica se halla disminuida, aparentemente debido a una disminución en los activadores del plasminógeno y a un aumento de la antiplasmina e inhibidores de la urokinasa. Todos estos datos se corrigen con la correcta diálisis apuntando de nuevo a factores tóxicos asociados.

2)Hepatopatía

El hígado tiene un papel clave en el proceso de la coagulación, ya que representa el órgano en el cual se sintetizan la mayoría de los factores de la coagulación así como sus inhibidores. Durante años se ha considerado que alteraciones en el funcionamiento del hígado provocan, a su vez, repercusiones en la coagulación que pueden llegar a poner en riesgo la vida de los pacientes con algún padecimiento hepático.

Es bien conocido que los pacientes con hepatopatías crónicas presentan de manera frecuente alteraciones en las pruebas de coagulación, así como episodios importantes de sangrados principalmente de origen gastrointestinal. El asociar estos dos fenómenos como causa-efecto ha sido históricamente un fenómeno "natural", debido a que las pruebas de coagulación disponibles en la actualidad miden la actividad *in vitro* y no *in vivo* de la coagulación, así como otros factores que se

describirán a continuación. Actualmente se cuestiona la importancia clínica de los defectos observados en los pacientes cirróticos.

Las alteraciones de la hemostasia en los pacientes cirróticos se pueden observar en varios niveles en los cuales se involucran factores tanto procoagulantes como anticoagulantes: alteraciones en el número y funcionamiento de las plaquetas, disminución de la síntesis de factores de la coagulación, disfibrinogenemia, alteraciones en la fibrinólisis, deficiencia de vitamina K y cambios similares a los ocurridos en la coagulación intravascular diseminada (CID).

En la insuficiencia hepática se produce un desequilibrio entre los factores procoagulantes y anticoagulantes, existiendo por tanto tendencia tanto al sangrado como a la trombosis.

La fisiopatología de la coagulopatía en hepatópatas se explica por la alteración de la hemostasia primaria (fundamentalmente de las plaquetas), déficit de factores de la coagulación, alteración de la fibrinólisis y tendencia a la hipercoagulabilidad (niveles elevados de F. VIII y F. vW, y niveles disminuidos de antitrombina y proteína C y S).

-Alteraciones plaquetarias

La trombocitopenia es una alteración común en pacientes cirróticos. Está presente entre 30-64% en este grupo de pacientes. La cifra generalmente es mayor de 30.000 plaquetas/mm³ y no se asocia de manera frecuente con sangrados espontáneos. Se

acepta que la causa de esta disminución de las cifras plaquetarias en los pacientes con cirrosis es debido a la esplenomegalia, la cual a su vez, en este grupo de pacientes es secundaria a hipertensión portal. A pesar de esta disminución en la cuenta periférica de plaquetas, la cifra total puede ser incluso normal y encontrarse hasta 90% del total secuestradas en el bazo. Es conocido que a pesar de ello, estas plaquetas son capaces de participar de manera activa en el proceso de hemostasia. A pesar de lo anterior, no se ha podido demostrar una asociación entre las dimensiones del bazo y la disminución en la cuenta plaquetaria. La descompresión del sistema portal por cualquier método (quirúrgico o espontáneo) no corrige esta alteración; por otro lado existen estudios en pacientes con cirrosis secundaria a infección por virus de la hepatitis C que demuestran que por medio de la embolización esplénica parcial con microesferas es posible aumentar las cifras plaquetarias en sangre periférica; se debe mencionar que hasta el momento se trata de estudios retrospectivos con un número pequeño de pacientes. El factor que parece tener mayor importancia es la disminución de la producción de trombopoyetina (TPY), la cual es una citocina producida en el hígado. La TPY es responsable de la maduración de los megacariocitos y de la formación de plaquetas maduras. Los niveles de esta citocina se encuentran disminuidos en pacientes con hepatopatía crónica y se ha observado que posterior al trasplante hepático sus cifras séricas aumentan de manera paulatina con la consecuente elevación de las cifras plaquetarias.

Otros factores estudiados en las alteraciones plaquetarias son la destrucción por mecanismos inmunológicos, deficiencia de ácido fólico y el consumo de alcohol. La coexistencia de coagulación intravascular diseminada, sepsis, fallo hepático agudo y situaciones específicas como el síndrome HELLP (hemolisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetas bajas) pueden contribuir a las alteraciones mencionadas.

-Disminución de la síntesis de factores de coagulación

El hígado es el órgano encargado de la síntesis de la mayoría de los factores de coagulación. Clásicamente se ha relacionado la disminución de los factores de la coagulación con la gravedad del daño hepático así como con el pronóstico de las enfermedades hepáticas. Las pruebas utilizadas actualmente para la medición de la actividad de los factores de la coagulación representan una actividad "*in vitro*" y no "*in vivo*", y sólo se ven alteradas cuando los niveles plasmáticos de los factores procoagulantes están por debajo de 30-40% de sus cifras normales. La medición de cada uno de los factores de manera independiente ha mostrado ser útil en algunas situaciones especiales. Los criterios del King's Collage para el diagnóstico de fallo hepático fulminante consideran que un Tiempo de Protrombina mayor de 100 segundos un factor predictor importante de mortalidad, sin importar la etiología. La disminución de la cantidad de factor V, con cifras totales menores a 20% (en pacientes menores de 30 años) y 30% (en aquellos mayores de 30 años) respecto

al valor normal, se han utilizado como criterio de trasplante hepático en pacientes con fracaso hepático fulminante y encefalopatía hepática grados 3-4.

En los estadios tempranos de la enfermedad hepática el tiempo de Protrombina suele estar alterado, aunque en alguna ocasión puede encontrarse ligeramente prolongado. A medida que evoluciona la enfermedad la importante disminución de los factores de la vía extrínseca (principalmente el factor VII) se ven reflejados en el alargamiento del TP. Con el mayor avance de la enfermedad, los factores XI y XII también se ven afectados, con lo cual se puede observar una afección manifestada con alargamiento del tiempo parcial de tromboplastina (TTP). El TP es utilizado en varios modelos pronósticos de la gravedad de la hepatopatía (Child-Pugh, Mayo End-Stage Liver Disease [MELD]). El INR (International Normalized Ratio, razón normalizada internacional) se incluye en varios modelos de evaluación de gravedad y pronóstico de las enfermedades hepáticas como los mencionados. Este parámetro se creó para disminuir la variabilidad de los resultados obtenidos entre los pacientes tratados con anticoagulantes orales cuando la medición se realiza en diferentes laboratorios con distintos reactivos. Hasta el momento no se ha validado el uso de INR en lugar del TP en pacientes con hepatopatía crónica.

Algunos factores de coagulación pueden encontrarse con cifras normales o inclusive elevadas en el transcurso de una enfermedad hepática crónica. Es el caso del factor VIII y el fibrinógeno. Esto puede ser debido a su síntesis extrahepática, a la

disminución de su depuración hepática o bien, al hecho de que sean reactantes de fase aguda.

Inhibidores habituales de la coagulación sintetizados en el hígado como antitrombina III (AT III), la proteína C y la proteína S se encuentran en niveles séricos por debajo de lo normal en las enfermedades hepáticas crónicas. En general estas alteraciones no se manifiestan como episodios de trombosis. Se piensa que lo anterior es consecuencia de un estado de "balance" al cual llegan estos pacientes al disminuir tanto los factores pro- como los anticoagulantes. Existen estudios que exponen datos contrarios a esta situación, Northup, *et al.*²² en un estudio de casos-controles realizado en pacientes cirróticos encontró una prevalencia de 0.5% de trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar. La albúmina se documentó como marcador útil para riesgo de trombosis independientemente de las cifras plaquetarias e INR.

-Disfibrinogenemia

La polimerización anormal de los monómeros de fibrina es una anomalía presente en 60-70% de los pacientes con cirrosis. Esta polimerización deficiente se observa aun con cifras de TP, TTP y fibrinógeno normales. La disfibrinogenemia vista en los pacientes con cirrosis es un fenómeno reversible secundario a un aumento en la actividad de la enzima sialiltransferasa debido a la reexpresión del gen fetal en los

hepatocitos. El resultado es una cantidad excesiva de residuos de ácido siálico en la molécula de fibrinógeno que interfiere con la actividad enzimática de la trombina.

-Hiperfibrinólisis

Los pacientes con cirrosis se encuentran en un estado persistente de hiperfibrinólisis. Los parámetros de laboratorio habituales como el TP y TTP no son capaces de detectar esta alteración. La disminución del tiempo de lisis de euglobina, el aumento de dímero-D y otros productos de degradación de la fibrina, así como el aumento del activador tisular del plasminógeno en los pacientes cirróticos son marcadores de la presencia de esta alteración. El inhibidor del activador del plasminógeno, α_2 -antiplasmina y el inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina se encuentran en cifras normales o por debajo de su nivel normal. El origen de este trastorno en pacientes con hepatopatía avanzada se desconoce hasta el momento. Algunos autores proponen a la permeabilización de ascitis hacia el torrente circulatorio como factor etiológico; sin embargo, existen controversias al respecto. Otro dato importante a favor del probable papel etiológico de la ascitis es que la hiperfibrinólisis se encuentra presente en 93% de los pacientes con ascitis comparado con 33% presente en pacientes con cirrosis sin ascitis. La translocación bacteriana con presencia en el torrente sanguíneo de bacterias procedentes del tubo digestivo es otra de las probables etiologías. La trascendencia clínica de estos trastornos sobre la tendencia al sangrado no está claramente establecida.

-Deficiencia de vitamina K

Esta alteración no es secundaria a la patología de base, pero se encuentra frecuentemente asociada con la hepatopatía crónica. La desnutrición y la mala absorción de esta vitamina liposoluble son los principales factores asociados. La vitamina K requiere de sales biliares para su absorción, por lo cual la colestasis intra o extrahepática puede afectar la misma. Los factores II, VII, IX y X, así como las proteínas C y S requieren de la presencia de vitamina K para su síntesis y función adecuadas. La vitamina K es un cofactor para la γ -carboxilación de los residuos de ácido glutámico en la región amino terminal. Los residuos γ -carboxilados permiten la unión de los iones calcio los cuales son esenciales para la adecuada actividad funcional de estos factores dependientes de vitamina K. En la hepatopatía crónica, se observan niveles detectables de precursores descarboxilados de los factores vitamina K dependientes (PIVKA, por sus siglas en inglés, precursors induced by vitamin K absence). La protrombina descarboxilada es posible detectarla en altas cantidades en pacientes con hepatocarcinoma, la cual es idéntica desde el punto antigénico a la presente en pacientes que reciben tratamiento con anticoagulantes orales. Esta molécula ha sido postulada como un marcador tumoral del carcinoma hepatocelular.

-Coagulación Intravascular Diseminada (CID)

La cirrosis descompensada comparte algunas anomalías de la coagulación con el patrón observado en la CID. Lo anterior ha llevado a postular un estado persistente

de CID de bajo grado en estos pacientes. Este concepto es materia de serias controversias. Nuevos estudios de laboratorio como la determinación de los fragmentos de protrombina F1 + 2, fibrinopéptido A, fibrina soluble, dímero-D, complejo trombina-antitrombina, entre otros, permitieron el reconocimiento de una coagulación intravascular acelerada y fibrinólisis (CIAF) en los pacientes con cirrosis. Esta CIAF no es parte de la cirrosis "estable", pero se observa hasta en 30% de los pacientes con cirrosis descompensada y se asocia con el grado de gravedad de la enfermedad. El diagnóstico de CID en los pacientes cirróticos es de especial dificultad y se basa en la presencia de un evento desencadenante, deterioro progresivo del paciente, reducción desproporcionada de factor V y disminución de factor VIII (previamente normal).

-Trombosis

Las alteraciones de la coagulación en pacientes con cirrosis se manifiestan generalmente por eventos de sangrado. No obstante, la presencia de complicaciones trombóticas a diferentes niveles es un fenómeno bien reconocido en pacientes con hepatopatía crónica. La localización más frecuente de trombosis en los pacientes cirróticos es la vena porta y las venas mesentéricas. La prevalencia de trombosis portal no neoplásica oscila de 8 a 16%. Entre los factores etiológicos propuestos para este estado protrombótico se encuentran la estasis provocada por la hipertensión portal y algunos de origen genético no relacionados desde el punto de vista

etiológico con la hepatopatía, como alteraciones en el factor V y la mutación G20210A en la protrombina.

3) Síndromes de malabsorción

La alteración de la hemostasia mediada por los síndromes de malabsorción estaría relacionada con un déficit de factores de la coagulación vitamina k dependientes.

4) Neoplasias

En aquellos pacientes con neoplasias existe una disfunción plaquetaria secundaria a la quimioterapia o infiltración de la médula ósea, así como elevada predisposición a una coagulación intravascular diseminada (CID). Todo ello podría predisponer a la alteración de la coagulación y por tanto a la hemorragia perioperatoria.

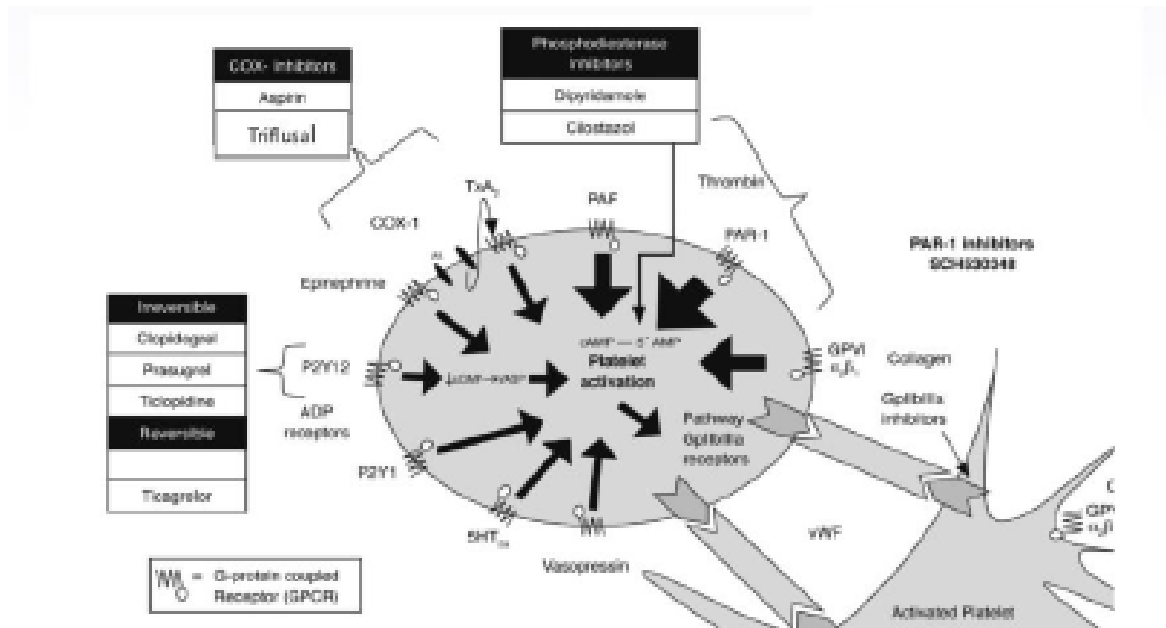
B) TRATAMIENTO PREOPERATORIO

1) Antiagregantes plaquetarios

Se utilizan en la prevención de la trombosis arterial. La intensidad de la antiagregación de estos fármacos está condicionada por su mecanismo de acción. Así, la inhibición de la ciclooxigenasa produce un efecto antitrombótico leve/moderado; el bloqueo del receptor del ADP tiene un efecto más intenso; y el bloqueo del receptor del GP IIb-IIIa abolirá completamente la formación de

agregados

plaquetarios.



i.- Acido Acetilsalicilico

Actúa bloqueando irreversiblemente la ciclooxygenasa plaquetaria (COX-1).

Como consecuencia, la síntesis de tromboxano A₂ a partir del ácido araquidónico queda inhibida y por tanto se reduce su acción potenciadora de la agregación. El ácido acetilsalicílico produce agregados de menor tamaño pero no modifica prácticamente la superficie del vaso recubierta por plaquetas.

La potencia antitrombótica del AAS es leve, y su riesgo hemorrágico también es leve.

Se recomienda la suspensión preoperatoria entre 3-7 días; esto es debido a que el tiempo de vida media de una plaqueta es de 7 días, pero se calcula que en 3 días se recupera un 20-30% de plaquetas con actividad COX-1 normal. A pesar de ello, las

guías recomiendan no suspender el tratamiento con AAS en aquellos pacientes diagnosticados de síndrome coronario agudo.

ii.- Tienopiridina (Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor)

Actúan inhibiendo el receptor de ADP plaquetario, impidiendo así la activación plaquetaria. Esta inhibición es irreversible en el caso del clopidogrel y prasugrel, y reversible en el caso de ticagrelor. Disminuyen el tamaño de los agregados plaquetarios y la superficie total del vaso recubierta por plaquetas.

Las tienopiridinas tienen una potencia antitrombótica y riesgo hemorrágico moderados.

Se recomienda la suspensión preoperatoria 5-7 días previos a la intervención quirúrgica. En cirugía urgente, suspender al menos 24 horas antes. El beneficio en la reducción del sangrado perioperatorio, riesgo de reexploración quirúrgica y transfusión de hemoderivados es a expensas del incremento del riesgo de infarto agudo de miocardio en un 1% (Recomendación nivel 1a y 1b grado B)

iii.- Inhibidores de la glucoproteína plaquetaria IIb-IIIa (abciximab, epifibatide, tirofiban)

Actúan bloqueando los agregados plaquetarios y solo permiten contactos aislados de las plaquetas con la superficie del vaso dañado.

Los inhibidores de la GPIIb-IIIa tienen una potencia antitrombótica intensa, y por tanto un riesgo hemorrágico alto. Por ello se recomienda la suspensión preoperatoria 7 días previos a la intervención quirúrgica.

2) Anticoagulantes

Están indicados para la profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa. Se pueden diferenciar dos grandes grupos:

i.- Antagonistas de la vitamina k (acenocumarol)

Actúan inhibiendo los factores vitamina k dependientes, es decir, los factores II, VII, IX y X.

El manejo de los antagonistas de la vitamina k durante el preoperatorio de cirugía cardiaca ha de hacerse de manera similar al realizado durante otras cirugías. La suspensión preoperatoria suele realizarse entre 2 y 4 días previos a la cirugía, y en aquellos pacientes que tengan riesgo trombótico elevado ha de instaurarse terapia puente con heparina intravenosa, o en su defecto heparina de bajo peso molecular.

ii.-Nuevos anticoagulantes orales

a)Dabigatrán

Actúa mediante inhibición directa del Factor IIa. Afecta por tanto a las fases de amplificación y propagación del actual modelo celular de la coagulación.

Se recomienda la suspensión preoperatoria entre 24-48 horas previas a la intervención quirúrgica, en función del riesgo trombotico y hemorrágico. Para su suspensión, es importante además tener en cuenta el aclaramiento de creatinina. A continuación, se presenta una tabla aproximada para el ajuste preoperatorio de dicho fármaco:

	IQ programada	
	Suspensión DABIGATRAN	
Función Renal (ACreat: ml/min)	Riesgo Hemorragico Elevado	Riesgo Hemorragico Bajo
>80	48 horas	24 horas
50-80	48-72 horas	24-48 horas
30-50	4 días	48-72 horas

b) Rivaroxabán, Apixaban, Edoxaban

Actúa de manera directa sobre el Factor Xa, inhibiendo su acción, y por tanto, afecta a las fases de iniciación y propagación.

Se recomienda la suspensión preoperatoria 24-48 horas previas al procedimiento quirúrgico. Con este tiempo de suspensión, los niveles plasmáticos del fármaco disminuirían al 25% y 5 % respectivamente.

iii.- Heparinas

Actúan sobre la Antitrombina, favoreciendo la inhibición de los factores de coagulación serinproteasas activados e inhibiendo por tanto la generación de trombina.

a) Heparina de bajo peso molecular

Actúa inhibiendo el Factor Xa. Es de administración subcutánea. Se recomienda la suspensión preoperatoria 12-24 horas previas a intervención quirúrgica, en función de si la dosis empleada es profiláctica o terapéutica respectivamente. Es importante aumentar el tiempo de suspensión en cada caso, siempre que el paciente presente un aclaramiento de creatinina disminuido.

b) Heparina sódica

La heparina sódica inhibe el Factor IIa, también conocido como trombina. Es de administración intravenosa. Se recomienda la suspensión preoperatoria entre 4 y 6 horas previas a la cirugía.

3.2.2.- INTRAOPERATORIO

Son muchos los factores que pueden afectar a la coagulación durante el periodo intraoperatorio de la cirugía cardíaca; a continuación mencionamos los más importantes.

A) CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

La circulación extracorpórea, también conocida como bypass cardiopulmonar o máquina corazón pulmón, es una técnica que se emplea para poder llevar a cabo el tratamiento quirúrgico de los pacientes cardiopatas. Su objetivo es proporcionar un campo quirúrgico exangüe e inmóvil, mantener soporte y protección cardíaco y pulmonar así como una adecuada perfusión cerebral. Para ello se requiere la protección del corazón mediante su detención en diástole para disminuir el consumo miocárdico de oxígeno, sin dejar de perfundir el resto del organismo. El cese del latido cardíaco se consigue mediante la infusión de cardioplejía, la inducción de hipotermia y el pinzamiento aórtico. El mantenimiento de la adecuada perfusión en el resto del organismo se lleva a cabo mediante la “máquina corazón-pulmón”; para ello se sustituyen las funciones del corazón por una bomba y las del pulmón por un oxigenador.

¿Cómo funciona?

El bypass cardiopulmonar se inicia con la inserción de una cánula venosa en la aurícula derecha o dos en ambas venas cavas, inferior y superior. El drenaje venoso

hacia el reservorio venoso suele obtenerse por gravedad o por succión, favorecido por la situación del mismo 40-70 cm por debajo del nivel del corazón. Desde ahí se transporta la sangre hasta un recipiente denominado oxigenador. En el interior de este oxigenador, las burbujas de oxígeno se mezclan con la sangre introduciéndose así en los glóbulos rojos resultando como producto final una sangre rica en oxígeno de color rojo vivo. A continuación, un filtro retira las burbujas de aire de la sangre y ésta pasa por un tubo de plástico hasta su inserción en la raíz aórtica. Desde la arteria aorta, la sangre se distribuye al resto del organismo.

¿De que consta?

-Reservorio de venoso: es el recipiente al que pasa la sangre procedente del campo quirúrgico. El drenaje venoso puede obtenerse por gravedad o por succión de vacío. El reservorio puede albergar un volumen de 2-3 litros. Consta de un primer filtro donde hay micro y macropartículas. Permite añadir fármacos, sangre y/o fluidoterapia, además de atrapar burbujas.

-Oxigenador: se encarga de transferir oxígeno a la sangre que fluye hacia el cuerpo del paciente y de retirar el dióxido de carbono de la sangre venosa procedente del paciente. Existen dos tipos de oxigenadores, de membrana y de burbujas.

Los *oxigenadores de membrana* están formados por membranas semipermeables compuestas de polipropileno con microporos de 0.3-0.8 micras. Actúan de modo similar a la membrana alveolo-capilar, favoreciendo el intercambio gaseoso.

Los *oxigenadores de burbujas* permiten el contacto directo sangre-gas. El oxigenador burbujea los gases oxígeno y dióxido de carbono a través de un reservorio lleno de sangre. Se utilizan sobretodo en la circulación extracorpórea pediátrica.

Generalmente, incorporado al oxigenador suele localizarse el sistema de hipotermia. Se trata de un sistema que controla la temperatura del cuerpo mediante el calentamiento o enfriamiento la sangre.

-Bomba: puede ser de dos tipos, de rodillo o centrífuga.

La bomba de rodillo consta de dos rodillos que giran 180 grados para llevar a cabo el aspirado y la infusión de la cardioplejia. Estas bombas aseguran un flujo continuo de 2,4l/min/m². Las bombas de rodillo destacan por su fácil manejo y bajo coste, pero su principal inconveniente es que pueden producir hemólisis. Por este motivo, en los últimos años apenas se recomienda su uso.

La bomba centrífuga dispone de un impulsor con pestañas de plástico. Este tipo de bomba produce menor porcentaje de microembolia gaseosa y hemólisis, y a pesar de un mayor coste, la bomba centrífuga es considerada la bomba de elección.

Previo a su utilización, el circuito de la bomba ha de ser cebado; para ello generalmente se emplean 1500-2000 ml de cristaloides junto con heparina. En ocasiones pueden añadirse coloides. La necesidad de administración de hemoderivados puede predecirse en base al hematocrito residual tras la hemodilución secundaria al purgado del circuito de circulación extracorpórea. La adicción o retirada de volumen se realiza mediante ultrafiltración, para mantener un hematocrito del 20-30%.

-Sistema de cardioplejía: sustancia empleada durante la CEC para detener la actividad eléctrica y mecánica del corazón en diástole, consiguiendo así el menor daño isquémico posible.

Las soluciones de cardioplejia tienen un pH alcalino y una osmolaridad aproximada de 350 mOsm/L. Se componen de glucosa, potasio, glutamato y un sistema tampón.

Puede clasificarse en función de:

**Composición*: sanguíneas o cristaloides

**Temperatura*: Calientes (37°C), frías (4°C) o de hipotermia moderada (28-32°C)

**Velocidad de infusión*: Continuas o intermitentes.

**Dirección de infusión*: Anterógradas, retrógradas o combinadas. La cardioplejia anterógrada se introduce a través de la raíz aórtica, en concreto en las arterias

coronarias (presiones en torno a 60-100 mmHg)- La cardioplejia retrograda se introduce a través del seno coronario (presiones aproximadas entre 30-50 mmHg); este tipo de cardioplejia es especialmente útil en pacientes con coronaria. La circulación retrógrada es posible en el cerebro y en el corazón, porque al no existir válvulas, la sangre puede circular de arterias a venas y viceversa.

Generalmente, suelen utilizarse cardioplejías sanguíneas, de hipotermia moderada, combinada (inicialmente anterógrada y posteriormente retrograda) y de carácter intermitente.

-Cánulas: están constituidas por tubos de polimetano o silicona. Pueden ser venosas o arteriales.

Las cánulas venosas, a su vez pueden ser bicava, cavo-atrial, auricular o femoral. Las canulación arterial puede realizarse a nivel de la aorta ascendente, femoral (de elección en reintervenciones) o axilar (indicadas en cirugía aórtica)

Complicaciones de la CEC

La cirugía cardiaca realizada bajo CEC somete al paciente a un riesgo de presentar un sangrado postoperatorio superior al de cualquier otra cirugía. Son muchos los factores que intervienen en este sangrado, pero sin duda los elementos inherentes al propio bypass cardiopulmonar²³ juegan un papel importante en su desarrollo.

- Hemodilución celular y proteica

Como hemos comentado previamente, antes de iniciar la circulación extracorpórea hay que cebar el circuito de la misma; generalmente suele realizarse con cristaloides, aunque en alguna ocasión se utilizan coloides y/o hemoderivados. El hematocrito resultante suele oscilar entre el 20-22%. La hemodilución mejora de la perfusión de los tejidos y evita la formación de trombos, al reducir la viscosidad y aumentar el flujo sanguíneo microcirculatorio.

No obstante, la hemodilución también puede tener efectos nocivos al disminuir la concentración de diversas células, proteínas y factores de la coagulación.

Una de las principales etiologías responsable del sangrado post cirugía cardiaca es la trombocitopenia y la disfunción plaquetaria. La disminución del número de plaquetas secundario a hemodilución asociada a la CEC suele ser del 30-50%. La trombina, plasmina, el ADP liberado por los hematíes dañados y la heparina son potentes estímulos para la activación de las plaquetas; y tanto la hipotermia como el uso excesivo de coloides o protamina pueden producir disfunción plaquetaria.

- Hipotermia

El objetivo de mantener una hipotermia moderada, con una temperatura corporal entorno a 28-32°C, durante la CEC es la cardioprotección. Con la

hipotermia se disminuye el consumo de oxígeno y se evita por tanto la isquemia miocárdica.

La hipotermia enlentece la actividad enzimática de la cascada de la coagulación, disminuye la síntesis de factores, altera la función plaquetaria e induce fibrinólisis.

La hipotermia disminuye la adhesión y agregación plaquetaria, alargando el tiempo de sangría. Produce además una alteración del balance fibrinolítico con una disminución en la actividad antifibrinolítica mediada por el PAI-1, además de un descenso en los niveles de proteínas C y S junto con un incremento de la trombina y liberación de trombomodulina. Todo ello puede contribuir a un aumento del sangrado postoperatorio y del consumo de hemoderivados.

- Contacto de la sangre del paciente con las tubuladuras del circuito

Tanto la activación del sistema de contacto como de la vía extrínseca convergen en la formación de trombina. El factor XII, al ponerse en contacto con las superficies cargadas negativamente se activa, provocando la activación del factor XI (vía intrínseca) con la posterior formación de bradikinina. Dicha activación está limitada por su propio consumo. Este contacto favorece la activación de la coagulación, la activación de la fibrinólisis, la inflamación y la activación de las plaquetas. El resultado final de estos mecanismos puede ser por

una parte, una reducción de la capacidad hemostática, predisponiendo a un mayor riesgo hemorrágico, y por otra a una hipercoagulabilidad favoreciendo las complicaciones trombóticas.

Se requiere por tanto, la heparinización sistémica con heparina sódica intravenosa a dosis de 3 mg/kg.

Diversos estudios han demostrado que la formación de la trombina no depende del sistema de contacto exclusivamente; así en los circuitos heparinizados donde se observa un descenso significativo de la activación de este último, no se observa una disminución en la formación de trombina ni de los parámetros de fibrinólisis.

- Fibrinólisis

La activación de la fibrinólisis ocurre de forma simultánea a la de la coagulación, mediada por el factor XII, la Kalicreína, trombina, hipotermia, reinfusión de sangre del lecho quirúrgico, liberación de t-PA por las células endoteliales lesionadas por medio del complemento, citokinas o endotoxinas. Dicha activación ocurre inicialmente en gran parte por la activación de la vía intrínseca, y posteriormente debido a la liberación de t-PA por parte del endotelio. El uso de la CEC lleva asociado unos niveles más altos de t-PA y dímero D, con un menor consumo de PAI-1. Una vez iniciada la fibrinólisis puede tener lugar una retroalimentación de los sistemas que conduzcan a una coagulopatía de

consumo. Sin embargo, aunque es difícil demostrar una asociación directa entre fibrinólisis y sangrado excesivo, el uso de antifibrinolíticos reduce de forma sustancial este último.

- Disfunción plaquetaria

Es considerada como uno de los principales factores implicados en la patogenia del sangrado asociado a CEC. Independientemente de la posible aparición de trombocitopenia asociada al uso de los distintos dispositivos, las plaquetas pueden sufrir alteraciones funcionales al unirse a las paredes de la CEC así como por medio de la acción de la heparina e hipotermia, provocando su activación, degranulación y desensibilización. Parece que el efecto de la CEC sobre las plaquetas conlleva una pobre respuesta plaquetaria “in vivo” con una reactividad normal “in vitro”, con escasa pérdida de receptores de membrana GP IIb-IX y GP IIb-IIIa, además de un escaso número de plaquetas circulantes degranuladas; esto conduce a la hipótesis de que el defecto plaquetario no es intrínseco sino más bien relacionado con algún factor plasmático, o secundario a la inhibición por parte de la heparina utilizada durante el procedimiento.

- Complemento e inflamación

Existe una activación del complemento desde el instante en que se realiza la incisión quirúrgica, fundamentalmente de la vía alternativa C3, guardando relación con la magnitud del daño tisular.

Posteriormente, al entrar en contacto con las superficies no endotelizadas del circuito vuelve a activarse dicha vía. En el momento de reperfundir los tejidos isquémicos y al revertir la heparina con protamina, la activación del complemento se lleva a cabo por la vía clásica.

El grado de activación del complemento no solo afecta al desarrollo de la respuesta inflamatoria, al daño tisular, a la presencia de arritmias o déficits cognitivos postoperatorios, sino que además se asocia al sangrado postoperatorio. Su acción sobre la hemostasia es bidireccional: activa las plaquetas estimulando su agregación y estimula además la fibrinólisis (fragmento C7). Además del efecto procoagulantes de las citokinas, éstas pueden activar la fibrinólisis con el consiguiente aumento de plasmina en el torrente sanguíneo; la plasmina de forma sinérgica con el complemento puede participar en la liberación de factor activador plaquetario, agente inflamatorio y procoagulante, por parte del endotelio, retroalimentando un proceso que altera la homeostasis interna.

Las complicaciones que se describen en las líneas superiores podrían estar relacionadas con unos mayores requerimientos transfusionales que se asocian a la circulación extracorpórea.

B) USO DE HEPARINA Y PROTAMINA

HEPARINA

La heparina es un fármaco utilizado para prevenir la coagulación en el circuito de circulación extracorpórea. Se trata de un glicosaminoglicano compuesto de cadenas de residuos de D-glucosamina y un ácido urónico alternados. Su peso molecular oscila entre 5.000-30.000 daltons. Comercialmente, la heparina deriva de tejido porcino o bovino.

Inhibe el sistema de coagulación a través de su unión a la antitrombina (AT III), induciendo fibrinólisis y disfunción plaquetaria. Esta acción de la heparina se debe a una secuencia de un pentasacárido único con alta afinidad de unión a la AT III. La interacción de la heparina con la AT III produce un cambio conformacional en la AT III, que acelera su capacidad para inactivar las enzimas de coagulación de trombina (factor IIa), el factor Xa, el factor IXa. De estas enzimas, la trombina es la más sensible a la inhibición por heparina/AT III.

La heparina se administra previo a la canulación de la Aorta, a dosis de 3-4 mg/kg intravenoso, aunque estas dosis pueden ser superiores en determinadas situaciones como tratamiento previo con heparina o nitroglicerina. El inicio de acción tras la administración intravenosa es casi inmediato.

La monitorización de la actividad de la heparina se lleva a cabo con el *Hemochron*, un dispositivo que mide el Tiempo de Coagulación Activado (TCA). El objetivo es conseguir un TCA superior a 480 segundos. La monitorización de TCA debe realizarse previo a la incisión quirúrgica y monitorizarse cada 20-30 minutos durante la CEC. Este parámetro podría relacionarse mal con los niveles reales de heparina en el plasma, encontrándose diferencias significativas en función de si la muestra es venosa o arterial. Por ello, el método ideal de monitorización durante la cirugía cardíaca sería la prueba cuantitativa de la heparina, mediante el *Hepton HMS sistema*. De esta forma, se eliminaría el error potencial inducido por la hemodilución e hipotermia que artefacta las mediciones de TCA. El objetivo es conseguir unos niveles de heparina > 2.7 UI/ml.

-Efectos Adversos de la Heparina

El beneficio que aporta la administración de la heparina, previamente descrito, se ve mermado por las reacciones adversas medicamentosas de dicho fármaco. A continuación se mencionan las más importantes.

- Trombocitopenia inducida por la heparina

i. *Tipo 1*: Se trata de un trastorno no inmune que aparece en los 2 primeros días tras la exposición a la heparina. Se produce por el efecto directo de la heparina sobre la activación de las plaquetas. Es una trombocitopenia leve (las plaquetas nunca son inferiores a 100000 UI/mL).

ii. *Tipo 2*: Es un trastorno inmune que aparece normalmente en los 4-10 días después de la exposición a la heparina. Es una trombocitopenia grave, con un descenso del número de plaquetas superior al 50% del valor basal.

- Resistencia a la heparina

Se habla de resistencia a la heparina, si tras la administración de dosis de hasta 5 mg/kg de heparina sódica no se consigue un TCA superior a 400 segundos. Generalmente suele deberse al déficit de Antitrombina III. Es más frecuente en pacientes con tratamiento previo con heparina, nitroglicerina, Balón de contrapulsación intraaórtico o endocarditis. Como tratamiento, pueden administrarse dosis adicionales de Antitrombina III (AT-III). Esta situación puede preverse mediante la determinación de los niveles de ATIII en el preoperatorio; en función del valor de ATIII se administrará AT-III previo a la administración de heparina.

PROTAMINA

Fármaco que revierte el efecto anticoagulante de la heparina. Se administran 0,5-1 mg de protamina por cada miligramo de heparina inicial administrado.

Se trata de un péptido catiónico que tiene la facultad de unirse a la heparina para formar un complejo molecular estable, sin actividad anticoagulante como tal, aunque la protamina tiene por si sola un leve efecto anticoagulante.

La protamina tiene una vida media corta, de 5-20 minutos. Por ello, en ocasiones, pueden precisarse dosis adicionales de 25-50 mg de protamina en el postoperatorio inmediato. Esto es debido al efecto residual de heparina, que al unirse a proteínas plasmáticas puede liberarse en las horas siguientes a la neutralización.

La monitorización de la actividad de la protamina suele realizarse con el TCA, siendo este parámetro demasiado insensible para diagnosticar con exactitud la neutralización de heparina. Por ello, se requieren otras pruebas como la concentración de heparina, el TTPA y el TT.

-Efectos adversos de la protamina

- Hipotensión arterial sistémica

Favorecida por la liberación de histamina; ocurre generalmente si la administración es demasiado rápida. Este efecto se revierte con fármacos alfa adrenérgicos.

- Reacción anafiláctica

Asocia hipotensión, broncoespasmo, taquicardia, eritema y edema agudo de pulmón. El manejo es igual al de cualquier otra reacción anafiláctica.

- Vasoconstricción pulmonar catastrófica con fallo VD y shock. Tratamiento con cloruro cálcico, alfa-adrenérgicos, beta-miméticos, etc.
- Disfunción plaquetaria

Favorecida si las dosis de protamina son excesivas, generalmente cuando la relación protamina:heparina es igual o superior a 2,6:1 mg. A estas dosis el riesgo hemorrágico está aumentado. Se recomienda no exceder este ratio, a pesar que las guías recomiendan concentraciones de heparina superiores a las habituales en CEC prolongadas (>120-180 minutos).

C) CELL SAVER

Los recuperadores celulares son dispositivos electrónicos utilizados principalmente para la autotransfusión de hematíes intra o postoperatoria en

aquellas intervenciones donde se estima un sangrado superior al 20% de la volemia.

Este sistema recupera, filtra y guarda la sangre vertida al campo quirúrgico; posteriormente concentra, lava y almacena los hematíes recuperados para finalmente reinfundirlos al paciente.

Con el uso de esta técnica se evitan los riesgos asociados a las transfusiones de sangre alogénica y además se contribuye al ahorro de unidades de las mismas del Banco de Sangre.

El desarrollo actual de la medicina y el crecimiento de la demanda de sangre nos obliga a catalogar la sangre alogénica como un bien necesario pero muy escaso. La sangre alogénica es aquella que se procesa en el Banco de Sangre a partir de la extracción voluntaria de muchos donantes.

¿De que consta?

-Reservorio: recipiente con capacidad de 3000 ml donde se almacena la sangre procedente del campo quirúrgico. Dispone de un filtro 30 micras.

-Línea de aspiración de doble lumen: se conecta al reservorio. El lumen de mayor diámetro es para retirar la sangre vertida en el campo quirúrgico. El lumen de diámetro pequeño es utilizado para la administración de la heparina. La solución de

anticoagulación se prepara generalmente según el protocolo de cada hospital (por ejemplo con un litro de suero salino y 30.000 UI de heparina).

-Cartucho colector del sistema de 3 tubuladuras. Una de las líneas conectadas en “Y” para las bolsas de lavado con solución salina. Otra línea conduce la sangre del reservorio a la campana de centrifugado. Y la última línea, para la conducción del producto final hacia la bolsa de reinfusión.

-Campana de centrifugación y lavado. Tiene una capacidad de 250 ml.

-Bolsa para reinfusión. Capacidad de almacenamiento de 1000 ml.

-Bolsa de desechos. Conectada mediante una línea con la campana de centrifugación. Tiene una capacidad de 10 litros.

¿Cómo funciona?

En una primera fase, este dispositivo se encarga de recuperar la sangre del campo quirúrgico mediante un terminal romo conectado a una línea de aspiración con doble luz que dirige la sangre hasta un reservorio de almacenamiento. Paralelamente, se administra heparina sódica por la línea de doble luz con el objetivo de conseguir una adecuada anticoagulación, evitando así la fibrinólisis secundaria. Finalmente, en esta fase, se almacena toda la sangre obtenida en un depósito estéril dotado de un filtro interno de 20-100 micras de diámetro de poro, con objetivo de eliminar coágulos, grasa y otros productos de desecho.

En una segunda fase, se procede al procesamiento de la sangre recuperada. En función del dispositivo empleado, este procesamiento se realizará de manera cíclica (tras alcanzarse un volumen determinado en el reservorio) o continua. La sangre procedente del campo quirúrgico es sometida a una centrifugación a 5500 rpm con el objetivo de separar y concentrar los hematíes. En la campana de centrifugación, los elementos más densos (los hematíes), son impulsados hacia la periferia y los menos densos (plasma, plaquetas, leucocitos, hemoglobina libre, etc) hacia el centro para ser eliminados. A continuación se procede a lavado de los hematíes con suero salino, eliminando fibrina, albúmina, otros restos celulares, complemento y un 95% de la heparina circulante. Una vez lavados los hematíes, las sustancias de deshecho y la solución salina de lavado celular son enviados a la bolsa de desecho.

Finalmente, en la tercera fase se lleva a cabo el envasado del producto resultante. Los hematíes se suspenden en 100 ml de solución salina, obteniéndose un hematocrito aproximado del 55%, estando listos para su reinfusión al paciente. Normalmente se intercala un filtro de 40 micras en la línea de reinfusión para eliminar posibles microagregados.

El sistema de recuperación celular 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. 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.

Características de la sangre recuperada del CS

La sangre obtenida tras el procesamiento mediante el recuperador celular es de una calidad superior a los concentrados de hematíes almacenados en el Banco de Sangre. Suele presentar un hematocrito que oscila entre 55-90%, con una viabilidad del 88% (frente al 70% de la sangre del Banco); esto se traduce en una supervivencia de los hematíes idéntica a los de la propia sangre del paciente. La morfología y fragilidad osmótica de los hematíes permanecen intactas, e incluso presenta niveles de 2,3 difosfoglicerato superiores a los de la sangre homóloga, conservando así la funcionalidad de los glóbulos rojos.

Pero en la sangre procedente del Cell Saver se observa una disminución de los factores de la coagulación, del número de plaquetas y del sistema del complemento, así como un aumento de hemoglobina libre, productos de degradación del fibrinógeno y Dímeros-D. En la muestra están presentes también cantidades

residuales variables de detritos celulares, heparina, leucocitos, toxinas, catecolaminas y productos derivados de la hemólisis.

Un estudio realizado por Takayama et al²⁴, evalúa mediante diferentes parámetros de laboratorio, la alteraciones inflamatorias y en la coagulación tras el uso del Cell Saver. Para valorar la inflamación asociada, mide la presencia de PMN-E (leucocitos polimorfonucleares elastasa), IL-6 e IL-8 (interleucinas); para valorar la alteración de la coagulación, cuantifica los niveles de PF1.2 (fragmentos de protrombina 1 y 2) así como la activación plaquetaria mediante la Beta- TG (Beta tromboglobulina). Por último, para valorar el daño neuronal asociado mide los niveles de NSE (enolasa neuronal específica) y S-100-beta. Tras el análisis se observa que la sangre procesada por el recuperador celular tiene mayor nivel de hematocrito (64,1+/- 4,6%), así como menor número de leucocitos y plaquetas. Se observan además niveles elevados de PMN-E, PF1.2, NSE y S-100-beta en las primeras cuatro horas tras su reinfusión y niveles de IL-6 e IL-8 durante más de cuatro horas tras la intervención. La presencia de NSE y S-100 beta parecen relacionarse con la hemólisis y daño neuronal secundario a lesión celular o acelular traumática, y por tanto la reinfusión de sangre con estas moléculas podría ser la responsable de la clínica neurológica durante el postoperatorio de cirugía cardíaca. La IL-8 es una sustancia quimiotáctica para neutrófilos y su aumento se relaciona con la inflamación durante y después de la reperfusión isquémica. Por otro lado, el aumento de IL-6 se asocia con el grado de

trauma quirúrgico y/o anestésico, y se ha relacionado con la respuesta de fase aguda en la Unidad de Cuidados Intensivos manifestada con la aparición de taquicardia y fiebre; su elevación se ha asociado con la inflamación en pacientes con y sin circulación extracorpórea, así como por el uso de propofol.

Ventajas del CS

El uso del recuperador celular evita el riesgo de incompatibilidad, aloinmunización e inmunosupresión. Evita además la transmisión de enfermedades virales.

El Cell Saver contribuye al ahorro de unidades del Banco de Sangre. Pero además de proporcionar un producto de calidad superior a la del Banco, permite la disposición casi inmediata de la sangre durante el intraoperatorio. Pero a pesar de sus conocidas ventajas, el uso de este dispositivo no está exento de complicaciones. A continuación se mencionan algunas de ellas.

Complicaciones

- Coagulopatía dilucional: producida por la pérdida de plasma y plaquetas tras la fase de lavado celular de la muestra.

- Hemólisis: favorecida por la interacción con las tubuladuras, el uso de cánulas no romas y velocidad de centrifugación o presión de succión excesivas (> 20 cmH20)
- Contaminación de la sangre reinfundida: se debe a la aspiración de sangre procedente de focos sépticos o por tiempo excesivo entre aspiración-reinfusión (>6-8 horas).
- Producción de radicales libres: por aspiración de soluciones antisépticas
- Embolismo aéreo: por reinfusión al paciente sin utilizar sistemas de detección de burbujas.
- Toxicidad: debido presencia de catecolaminas, antibióticos u otros fármacos administrados al paciente, que permanezcan de forma residual en el volumen sanguíneo recuperado a reinfundir.
- Diseminación de células neoplásicas

A pesar de las complicaciones descritas tras el empleo del recuperador celular, aún persisten muchas discrepancias sobre este tema.

Un metanálisis llevado a cabo por Wang et al²⁵ compara el uso o no del Cell Saver en pacientes intervenidos quirúrgicamente bajo circulación extracorpórea, y concluye que el empleo del recuperador celular se asocia con una reducción significativa del

número de transfusiones sanguíneas alogénicas, sin encontrarse diferencias entre ambos grupos en el número de transfusiones de plasma fresco congelado y pool de plaquetas. En este mismo estudio, tampoco se encontraron diferencias significativas en la morbilidad (infarto agudo de miocardio postoperatorio, accidente cerebrovascular, fibrilación auricular, insuficiencia renal, infección, etc), mortalidad hospitalaria y número de reintervenciones quirúrgicas.

Por el contrario, otros estudios muestran un mayor consumo de plasma fresco congelado en los pacientes en los que se utiliza el Cell Saver. Esto es debido a la depleción de factores de coagulación tras el lavado y procesado de la muestra.

Indicaciones y Contraindicaciones

El empleo del recuperador celular está indicado en aquellas cirugías consideradas limpias en las que se estime un sangrado mayor o igual al 20% del volumen sanguíneo. Del mismo modo, podría estar justificado su uso en intervenciones quirúrgicas en las que esté previsto una transfusión en más del 10% de los pacientes o transfusión de más de una unidad en cada paciente.

Por el contrario, el uso del Cell Saver está contraindicado en procesos malignos y/o sépticos, o en el que se hayan empleado hemostáticos tópicos.

Son muchas las discrepancias que existen acerca del equilibrio riesgo-beneficio tras la utilización del Cell Saver. Prácticamente todos los estudios han demostrado que la reinfusión de la sangre procesada por el Cell Saver aumenta los niveles de hematocrito y hemoglobina, y que disminuye el número de plaquetas.

Un estudio realizado por Moura da Silva et al²⁶ en 2013 evalúa la eficacia del recuperador celular en cirugía coronaria con empleo de CEC; en éste se observa que en aquellos pacientes en los que se utiliza el recuperador celular, solo cuatro reciben transfusión de concentrados de hematíes, frente a los 21 pacientes en los que no se utiliza el recuperador celular que requieren transfusión de concentrados de hematíes. Se objetiva por tanto en este estudio que el uso del recuperador celular ha demostrado ser eficiente, al disminuir las necesidades transfusionales de concentrados de hematíes homólogos en aquellos pacientes en los que se reinfunde la sangre autóloga procesada por el recuperador celular.

Un metanálisis realizado por Carless et al²⁷ demuestra que el uso del Cell Saver disminuye un 23% los requerimientos transfusionales, objetivándose una reducción de 0,67 unidades transfundidas.

Un estudio demuestra que el uso del recuperador celular aumenta los marcadores de la inflamación (PMN-E y leucocitos e interleuquinas), la generación de fragmentos de protrombina y marcadores de daño neuronal específicos (NSE y S-100b), éstos últimos reflejo de hemolisis.

En cuanto al número de transfusiones tras el empleo del recuperador celular también existen muchas diferencias; la mayoría de los estudios demuestran un descenso en las transfusiones de hematíes alogénica, mientras que algunos estudios muestran un aumento de las transfusiones de plasma fresco congelado, plaquetas y concentrados de hematíes. Por el contrario, en otros estudios realizados se objetiva un menor sangrado postoperatorio y por tanto un menor número de transfusiones de hematíes, pero con transfusiones de plasma fresco congelado y plaquetas similares. El uso del recuperador celular es costoefectiva si existe un volumen sanguíneo mínimo de 600-700 ml²⁸.

4. LA HEMORRAGIA EN CIRUGIA CARDIACA

El sangrado es una de las principales complicaciones en cirugía cardíaca. Hasta un 3% de los pacientes pueden llegar a ser reintervenidos. Las principales causas de la reintervención son quirúrgica (74%), secundaria a coagulopatía (13%), embasetiologías (10%) y otras causas (3,3%).

La mortalidad aumenta significativamente en aquellos pacientes que requieren reoperación (8,5% frente al 1,8%).

Las guías²⁹ recomiendan la identificación preoperatoria de los pacientes de alto riesgo, y la realización, en este grupo de pacientes, de todas las medidas disponibles de conservación de sangre.

Son considerados pacientes de alto riesgo aquellos con: edad avanzada, anemia preoperatoria, área de superficie corporal pequeña, tratamiento con fármacos antiagregantes plaquetarios y/o anticoagulantes, alteraciones congénitas o adquiridas de la coagulación, trombocitopenia y disfunción plaquetaria.

Es fundamental un diagnóstico precoz del sangrado perioperatorio en cirugía cardíaca, así como un tratamiento etiológico adecuado del mismo. Pero sin duda, lo más importante es su prevención mediante la instauración de medidas perioperatorias y tratamiento profiláctico en aquellos pacientes de riesgo.

El abordaje de un correcto tratamiento hemostático ha de ser global, antes, durante y después de la cirugía, y ha de iniciarse ya antes de la cirugía para que el paciente llegue al quirófano en condiciones óptimas. También ha de limitarse el sangrado quirúrgico, monitorizarse la hemostasia y limitar la transfusión de hemoderivados siguiendo protocolos consensuados.

4.1.- DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la hemorragia perioperatoria en cirugía cardíaca puede realizarse mediante parámetros clínico-hemodinámicos valorados en el paciente; mediante parámetros cuantitativos durante el intra y postoperatorio, y más tardíamente, mediante parámetros analíticos.

4.1.1.- PARÁMETROS CLÍNICO-HEMODINÁMICOS

Tras una hemorragia aguda, se perciben en el paciente una serie de alteraciones prácticamente inmediatas, que pueden ser:

-Clínicas: palidez cutáneo-mucosa, frialdad, relleno capilar > 3 segundos, oligoanuria.

-Hemodinámicas: hipotensión arterial, taquicardia, gasto cardíaco bajo, presiones de llenado bajas.

4.1.2.- PARÁMETROS CUANTITATIVOS

Se puede hablar de un sangrado excesivo en función del sangrado intraoperatorio, del débito por los drenajes mediastínicos o del número de transfusiones. A continuación se exponen los criterios cuantitativos de una hemorragia masiva:

-Sangrado por procedimiento superior a 1000 ml

-Débito drenajes mediastínicos superior a 100 ml/h o

-> 500 ml en la primera hora

-> 400 ml en las dos primeras horas

-> 300 ml en 3 horas

-> 200 ml/h en 6 horas

-Número de transfusiones

-5 concentrados de hematíes en 24 horas

-10 concentrados de hematíes durante el postoperatorio

4.1.3.- PARÁMETROS ANALÍTICOS

El diagnóstico de la hemorragia mediante controles analíticos es el gold estándar. El inconveniente de este método es que realiza un diagnóstico tardío, “a posteriori”, además de la necesidad de un tiempo determinado hasta la obtención de resultados. Por ello, no es muy útil durante el intraoperatorio, ya que ante una hemorragia en quirófano hay que iniciar un tratamiento empírico y precoz. Las últimas guías recomiendan el uso de la tromboelastografía como guía del tratamiento durante el intraoperatorio; pero esta técnica, aunque proporciona los resultados analíticos más rápido que el laboratorio, requiere también un tiempo determinado para su análisis y posterior interpretación.

Unas pruebas de coagulación iniciales normales en presencia de sangrado, sugieren un origen anatómico del sangrado; mientras que unas pruebas anormales pueden ser la causa del sangrado, siendo prioritario la corrección de la coagulación antes que la reexploración quirúrgica.

La politransfusión puede acabar alterando la coagulación, sobre todo si es desequilibrada en plaquetas y factores de la coagulación.

Para un adecuado análisis de coagulación, la muestra sanguínea ha de recogerse en un tubo con citrato sódico; éste al secuestrar los iones calcio, detiene la coagulación.

Las principales pruebas de laboratorio de las que disponemos para la valoración de la coagulación son las siguientes:

a) TT (Tiempo de Trombina): es el tiempo que tarda el fibrinógeno en convertirse en fibrina cuando la sangre o el plasma se exponen a la trombina. Los valores normales de referencia suministrados para el TT oscilan entre 39 y 53 segundos para la sangre total y entre 43 y 68 segundos para la sangre citrada.

El TT mide específicamente la actividad de la trombina y, por tanto, es sumamente sensible al incremento de la actividad de la antitrombina III inducida por la heparina.

Dado que excluye a las vías extrínseca e intrínseca de la coagulación y evalúa la conversión del factor I a la, esta prueba resulta de gran utilidad en cirugía cardíaca,

tras la circulación extracorpórea, para diferenciar la causa de la hemorragia cuando están prolongados tanto el TP como el TTPA.

El TT está elevado en presencia de heparina, hipofibrinogenemia, amiloidosis y anticuerpos antitrombina.

El TT constituye una prueba analítica apropiada para monitorizar el grado de actividad fibrinolítica en los pacientes tratados con trombolíticos. Los trombolíticos activarán la conversión del plasminógeno a plasmina, provocarán la disolución del coágulo y disminuirán las concentraciones de fibrinógeno y de fibrina.

b) TP (Tiempo de Protrombina): es el tiempo que tarda el plasma en coagularse después de la adición de factor tisular, obtenido de los animales. Evalúa la vía extrínseca y común de la coagulación. La muestra de sangre se coloca en un tubo citrado (para evitar la coagulación) y a continuación se añade calcio y tromboplastina para iniciar la formación del coágulo. Se mide el tiempo hasta la formación del coágulo y se registra como el valor de TP.

El rango normal de TP oscila entre 12 y 15 segundos. Una elevación de estos valores superior al 30% puede conllevar a un mayor sangrado. Los déficit del factor VII o vitamina K y el tratamiento con antagonistas de la vitamina K provocarán prolongación del TP. La inactivación del factor II con grandes dosis de heparina también prolongarán el TP.

c) **INR (International Normalized Ratio)**: este parámetro es derivado del anterior, y por tanto refleja el antiguo sistema intrínseco de la coagulación. El INR se diseñó para estandarizar los resultados del TP, que pueden variar en función del tipo de los distintos lotes de factor tisular que se utilicen para realizar el análisis. Por ello, cada fabricante asigna un valor de Índice Internacional de Sensibilidad (ISI) al factor tisular que fabrican, y éste se compara con una muestra normalizada a nivel internacional. El ISI generalmente oscila entre 1 y 2. Así pues, el INR es la proporción de tiempo de protrombina del paciente a un control normal de la muestra, elevado a la potencia del valor ISI para el sistema de análisis utilizado.

$$\text{INR} = \left(\frac{\text{PT}_{\text{test}}}{\text{PT}_{\text{normal}}} \right)^{\text{ISI}}$$

El INR normal oscila entre 0,9 y 1,3. Una elevación del INR supone un mayor riesgo hemorrágico y puede corregirse con la administración de Plasma Fresco Congelado y/o Concentrado de Complejo Protrombínico.

d) **TTPA (Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado)**: refleja el sistema intrínseco y común de la coagulación. La tromboplastina es un extracto tisular que contiene factor tisular y fosfolípidos. Dado que la prueba emplea solamente la pared de fosfolípido como sustituto de la membrana plaquetaria para activar el factor XII, recibe el nombre de tromboplastina parcial. Para acelerar la reacción del TTPA se añade a la prueba un activador (caolín, celite), y de ahí el nombre de activado. La

sangre se recoge en un tubo de citrato, el cual detiene la coagulación al unirse al calcio. Para iniciar la prueba y activar la vía intrínseca se añade al plasma la tromboplastina, un activador y calcio (para revertir el efecto anticoagulante del citrato); posteriormente se mide el tiempo hasta que se forma el coágulo.

El TTPA es más sensible a valores de heparina bajos que el tiempo de coagulación activado (TCA). Los factores IX y X son más sensibles a los efectos de la heparina, lo cual explica por qué se prolonga el TTPA incluso con concentraciones de heparina sumamente bajas.

El valor normal del TTPA suele oscilar entre 20 y 40 segundos. Un tiempo de TTPA corto tiene escasa relevancia clínica. Un TTPA alargado puede indicar denotar efecto residual de la heparina, y por tanto podría corregirse con dosis adicionales de protamina, así como déficit de factores de coagulación o presencia de anticuerpo antifosfolipídico.

El déficit de factores de la coagulación puede estar alterado por hepatopatía, déficit de vitamina K, Enfermedad de von Willebrand, hemodilución en el circuito de CEC (sobre todo en pacientes con poco peso), pérdida de factores de la coagulación en los recuperadores de sangre.

e) Plaquetas: suelen estar disminuidas y alteradas tras la CEC. Pueden estar alteradas también por el tratamiento con antiagregantes plaquetarios preoperatorio,

con el consumo de algunos productos de herboristería, por hemodilución y por administración de protamina.

f) **Fibrinógeno**: es una glicoproteína circulante con alto peso molecular, sintetizada principalmente en el hígado y que tiene como funciones biológicas fundamentales la hemostasia y la reacción inflamatoria. Es esencial para el funcionamiento de las plaquetas. Supone el componente fundamental en el estadio final de la cascada de la coagulación en respuesta a una injuria vascular o tisular. El fibrinógeno actúa como sustrato de la trombina, y se transforma en fragmentos solubles de fibrina, que polimerizando entre sí darán lugar finalmente al trombo hemostático. La concentración normal de fibrinógeno oscila entre 200-400 mg/dl.

El método de Clauss es el análisis para determinar el fibrinógeno utilizado con mayor frecuencia; este método consiste en diluir el plasma diez veces para garantizar que el fibrinógeno sea el factor limitador del ritmo de formación del coágulo. Posteriormente, se añade a la muestra un exceso de trombina y se mide el tiempo que tarda en formarse el coágulo. El tiempo de coagulación guarda relación inversa con la concentración de fibrinógeno. Los productos de degradación de la fibrina, los inhibidores de la polimerización u otros inhibidores de la formación de la fibrina pueden dar lugar a resultados artefactados, ya que el método de Clauss se basa en la detección del coágulo real. Esta prueba se lleva a cabo con un exceso de trombina, de

modo que los resultados no se verán afectados por pequeñas concentraciones de heparina.

g) Antitrombina III: es una alfa-glicoproteína normalmente presente en el plasma humano en una concentración de 80-120 mcg/dl. Es el inhibidor más importante de la trombina. Esta inhibición tiene lugar debido a la formación de un enlace covalente entre la trombina y la AT-III en la proporción 1:1, ocasionando un complejo inactivo. La AT-III es también capaz de inactivar otros componentes de la cascada de la coagulación, sobre todo al factor Xa, así como a la plasmina. Su descenso en sangre favorece la activación de la coagulación.

h) TCA (Tiempo de Coagulación Activado): es el análisis que se utiliza con mayor frecuencia para medir el efecto de la heparina durante la CEC. A diferencia de los parámetros anteriores, el TCA puede realizarse de manera fácil y sencilla en quirófano, a la cabecera del paciente. El sistema Hemocrhron utiliza 2 ml de sangre total, que se activa mediante celite, caolín, cristal o una combinación de estos activadores. Un tubo que contiene un pequeño imán y un deflector de plástico se coloca en una centrifugadora inclinada después de mezclar manualmente la sangre total. Se pone en marcha el cronómetro y cuando se produce un coágulo sólido se conecta el imán y se aleja de la porción dependiente del tubo de ensayo. Esto interrumpe el campo magnético y hace que el cronómetro se detenga.

El TCA es muy sensible a las variaciones durante la CEC y no guarda una buena correlación con la medición de la actividad anti-Xa de la heparina o con la concentración de heparina durante la hipotermia y hemodilución asociadas a la CEC. Sin embargo, la seguridad de la CEC se mejoró significativamente gracias a la monitorización del TCA comparada con la dosificación empírica de la heparina.

4.2.- PROFILAXIS SANGRADO PERIOPERATORIO

La prevención de la hemorragia perioperatoria es el objetivo inicial a conseguir en todo paciente que va a ser sometido a cualquier intervención quirúrgica. El tipo de medidas adoptadas para conseguir este objetivo va a depender de los factores de riesgo del paciente y de la cirugía, y se aplican desde el preoperatorio hasta el postoperatorio.

4.2.1.-FARMACOLÓGICA

a) **Antifibrinoliticos**: indicados para reducir la pérdida sanguínea total, y por tanto el número de hemoderivados transfundidos.

- a. ***Aprotinina***: ha demostrado disminuir las pérdidas sanguíneas y las necesidades de transfusión en cirugía cardíaca; sin embargo, se ha observado la aparición de disfunción renal postoperatoria e incremento de la mortalidad tras su uso. Por eso, actualmente la FDA no recomienda

su uso rutinario en cirugía cardíaca (Grado de recomendación A basado en estudios con nivel de evidencia 1a y 1b).

- b. **Ácido Épsilon Aminocaproico:** aprobado por la FDA para profilaxis y tratamiento de hemorragia postquirúrgica y/o inducida por fibrinólisis. Es el más utilizado en Estados Unidos. Está contraindicado si existe: Coagulación Intravascular Diseminada (CID), predisposición a trombosis, hipersensibilidad a sus componentes.

La dosis recomendada es: 5 gramos intravenosos administrados al paciente antes de la heparinización y posteriormente perfusión continua de 1 g/kg hasta finalizar la intervención; se recomienda asociar a demás 5 gramos en el cebado del circuito de CEC.

- c. **Ácido tranexámico:** actúa inhibiendo la activación del plasminógeno y a altas dosis, como inhibidor de la plasmina. Es 10 veces más potente que el anterior in vitro. Ha demostrado ser seguro y eficaz (estudio CRASH II con 20.211 pacientes de trauma frente a placebo). El empleo de ácido tranexámico ha demostrado disminuir el sangrado perioperatorio, las necesidades de transfusiones y el riesgo de reintervención quirúrgica por sangrado. Es el más utilizado en España

Existen varias pautas para su administración:

- i. 10 mg/kg IV en 20 minutos y 10 mg/kg en perfusión continua durante la intervención.
- ii. 10 mg/kg IV en 20 minutos y 1 mg/kg/h en perfusión continua durante la intervención.
- iii. 1 g IV en 20 minutos antes de la incisión + 400 mg/h hasta finalizar la intervención, asociando 500 mg en el cebado de la bomba.
- iv. Administración tópica: 1 g en 100 ml de SF administrados en la cavidad pericárdica.

En pacientes con insuficiencia renal, las dosis de ácido tranexámico han de reducirse de acuerdo con las cifras de creatinina sérica, según la siguiente tabla:

Creatinina sérica		Posología	
mmol/L	Mg/dl	Dosis IV	Tiempo
120-249	1,35-2,82	10 mg/kg	Cada 12 h
250-500	2,82-5,65	10 mg/kg	Cada 24 h
>500	>5,65	5 mg/kg	Cada 24 h

- b) **Desmopresina**: favorece la liberación de factor VIII o Factor de Von Willebrand endógeno y aumenta por tanto la agregación plaquetaria, especialmente

situaciones en las que exista lesión vascular. Incrementa además los niveles plasmáticos de activador tisular del plasminógeno. Es eficaz además en pacientes tratados con antiagregantes plaquetarios y disfunción plaquetaria secundaria a uremia. La dosis de administración intravenosa es 0,3-0,4 mcg/kg. Su uso profiláctico no es recomendable para reducir el sangrado o transfusión tras la cirugía cardiaca con CEC.

4.2.2.- MÉTODOS DE AHORRO

El objetivo de la utilización de métodos de ahorro sanguíneo es minimizar la pérdida de sangre autóloga y por tanto, reducir al mínimo las transfusiones sanguíneas innecesarias.

Con ello se conseguiría eliminar las complicaciones derivadas de la diferente antigenicidad así como la transmisión de infecciones, principalmente víricas, que puede suponer la transfusión homóloga.

Este objetivo puede llevarse a cabo mediante una meticulosa técnica quirúrgica, el uso de dispositivos de ahorro (reinfusión del volumen residual de la bomba del circuito de CEC, ultrafiltración durante o tras la CEC), recalentamiento sostenido y mediante la donación preoperatoria de sangre autóloga.

En las siguientes líneas se exponen los diversos métodos de ahorro sanguíneo disponibles.

a) **Transfusión autóloga con predepósito**

Consiste en la donación de una o más unidades de sangre en un periodo de tiempo previo a la cirugía que no ha de exceder a las 5 semanas, para evitar la caducidad de la primera unidad extraída. Suele donarse con una frecuencia de 1 Unidad/semana, siendo la última donación como máximo 3 días previos a la intervención quirúrgica.

Las unidades obtenidas se conservan en el banco de sangre en forma de sangre total o fraccionadas en concentrados de hematíes y/o plasma fresco congelado.

Esta técnica es poco recomendada en cirugía cardiaca, puesto que puede desencadenar un episodio anginoso y no es útil en el caso de ser un procedimiento urgente. Sin embargo, podría ser una posibilidad a tener en cuenta en testigos de Jehová. En el Documento Sevilla esta técnica tiene una recomendación D.

Para poder realizar esta medida de ahorro de sangre, se requieren una serie de requisitos, entre ellos destacar que tiene que ser una cirugía programada con una antelación de entre tres y seis semanas y el paciente debe tener una hemoglobina superior a 12 g/dl. La inclusión en el programa de donación autóloga debe hacerse por prescripción médica valorando en cada caso las ventajas e inconvenientes de cada paciente en particular.

Durante los años ochenta, con la implantación de los programas de predonación, y la menor restricción de la edad de incorporación a los mismos, se observa, como publican Sharland y Colman, un incremento en la utilización de estos programas del 37% en 1990, al 73% en 1992. El interés de la predonación, se centra en su capacidad para evitar el uso de sangre alogénica, lo que ya ha sido demostrado al comparar amplias series de pacientes con y sin donación predeposición. La obtención de estos volúmenes de sangre no modifica significativamente los parámetros clínicos de los pacientes ni aumentan el tiempo de hospitalización.

Por el contrario, existen una serie de circunstancias que han influido negativamente en la generalización de la predonación, como son: las dificultades inherentes a la coordinación entre los servicios médicos implicados, la incertidumbre de las intervenciones quirúrgicas y la falta de precisión en el cálculo del número de unidades necesarias. Además se ha argumentado que esta técnica puede no ser costo–efectiva si finalmente no se utiliza sangre predonada. Por otro lado no todos los pacientes quirúrgicos pueden participar de esta medida de ahorro de sangre, pues existen una serie de contraindicaciones; éstas se exponen en la siguiente tabla.

Contraindicaciones absolutas (Hardy et al.)

C. ABSOLUTAS	C. RELATIVAS
Anemia	HTA no controlada
Hipovolemia	Deficit de hierro.
Desnutrición	
Infección bacteriana	
Estenosis carotidea	
AIT	
Angor inestable	
Coronariopatía	
Valvulopatía aórtica	
Insuficiencia cardíaca	

b) Hemodilución normovolémica preoperatoria

Se trata de la obtención de sangre del paciente inmediatamente antes de la intervención quirúrgica (antes o después de la inducción anestésica). El procedimiento consiste en la extracción de una o más unidades de hematíes con el objetivo de disminuir el valor del hematocrito del paciente, reponiendo el volumen obtenido con cristaloides o coloides. La hemodilución no debe alcanzar valores de hematocrito inferiores al 18-20% ya que éstas podrían afectar a la funcionalidad de las plaquetas.

Para calcular el volumen sanguíneo a extraer hemos de basarnos en la siguiente fórmula:

$$VE = V \times (Htco\ inicial - Htco\ final) / Htco\ inicial$$

Donde VE es el volumen a extraer; V es la volemia del paciente, que en el caso de varones suele ser aproximadamente 75 ml/kg y en el caso de mujeres 65 ml/kg. Htco inicial es el hematocrito preoperatorio del paciente y Htco final es el hematocrito objetivo a conseguir en el paciente. El Hematocrito final ha de ser mínimo 30%.

Para realizar una hemodilución normovolémica aguda se necesita un set estéril desechable formado por una o dos bolsas con una capacidad aproximada de 450 ml de sangre con solución anticoagulante incorporada, así como dos o tres guías o sistemas de infusión para sangre con filtro leucocitario y un par de jeringas desechables de 20 cc.

Esta técnica esta contraindicada en pacientes con cardiopatía severa, tratamiento con beta bloqueantes, peso inferior a 50 Kg, talla inferior a 160 cm, edad superior a 75 años, creatinina sérica mayor a 1,5 mg/dl, FEVI < 35% o diagnosticados de estenosis carotídea significativa.

Las ventajas de la hemodilución normovolémica son la disminución de transfusión sanguínea alogénica, disminución de viscosidad sanguínea,

disminución de complicaciones tromboembólicas, el aumento del flujo coronario y el incremento de extracción de oxígeno por los tejidos.

En cuanto a los inconvenientes, esta técnica puede contribuir al aumento del sangrado postoperatorio.

Esta técnica se puede considerar de las técnicas de reinfusión de sangre autóloga menos costosa, suponiendo un coste aproximado de unas veinte veces menor por unidad de concentrado de hematíes obtenida la predonación autóloga.

Tiene una recomendación D en el documento Sevilla³⁰.

c) **Recuperación de la sangre intraoperatoria**

Procedimiento que consiste en la reinfusión de la sangre del paciente, obtenida del mismo campo quirúrgico o procedente de las pérdidas durante el postoperatorio mediante la utilización de un dispositivo conocido como Cell Saver o Recuperador de Células. Son dispositivos que aspiran, anticoagulan, lavan y concentran la sangre vertida en el campo quirúrgico y la devuelven al paciente en forma de concentrado de hematíes diluidas en suero salino.

Entre las ventajas, está la infusión de sangre recién extraída evitando errores de identificación de pacientes.

Sus principales inconvenientes son la falta de previsión del volumen a recolectar y el elevado coste económico. Además, debido a su procesamiento esta sangre contiene un nivel bajo de plaquetas, fibrinógeno y factores de la coagulación, así como un alto porcentaje de productos de degradación del fibrinógeno; por este motivo, su reinfusión podría favorecer el sangrado postoperatorio. Por tanto, existen discrepancias en cuanto a su uso; por un lado, la recuperación de un volumen sanguíneo demasiado pequeño podría no ser costoefectiva; y por otro lado, la reinfusión de dicha sangre autóloga procesada puede favorecer el sangrado postoperatorio debido a la coagulopatía dilucional derivada del procesamiento de dicha muestra.

Pero a pesar de todo, este método de ahorro sanguíneo tiene una recomendación B en el Documento Sevilla, pues se ha visto que disminuye el número de pacientes transfundidos y el número total de transfusiones.

Su uso es razonable y está bastante aceptado en cirugías en las que se utiliza el bypass cardiopulmonar, entre otros.

Existen diferentes métodos para contribuir a la conservación sanguínea mediante reinfusión de sangre residual tras finalización del bypass cardiopulmonar: la reinfusión de sangre directa procedente del campo

quirúrgico, la ultrafiltración, el Cell Saver o recuperador celular y la centrifugación.

La sangre procedente del drenaje mediastínico o de la aspiración del campo quirúrgico contiene lípidos, sustancias vasoactivas y mediadores procoagulantes. Por este motivo, la reinfusión directa de la circulación sistémica se ha asociado con alteraciones en las resistencias vasculares pulmonares y sistémicas, con aumento del sistema fibinolítico y de la generación de trombina, así como de los mediadores inflamatorios. Todo ello, contribuye a que la reinfusión de sangre sin procesar, procedente del campo quirúrgico se relacione con un mayor sangrado postoperatorio.

Un estudio realizado por Vonk et al³¹, compara tres métodos de ahorro sanguíneo basado en diferentes procesamientos de la muestra. Se trata de la ultrafiltración, la centrifugación y el recuperador celular. Ambos incrementan los niveles de hemoglobina libre y no se encontraron diferencias significativas en los valores postoperatorios de leucocitos entre ambos grupos. El primer método, la ultrafiltración, ha demostrado mayor preservación de fibrinógeno y plaquetas, así como una reducción de las sustancias proinflamatorias. La ultrafiltración disminuye los niveles de 2,3 difosfoglicerato. En un metanálisis realizado previamente, se revela que el uso de la ultrafiltración se asocia a un menor sangrado intraoperatorio y a

un menor número de transfusiones postoperatorias. El segundo método, la centrifugación, se asocia con TTPA prolongados a las dos horas de la intervención quirúrgica (41 ± 4 segundos) en comparación con los otros dos métodos. Además la centrifugación parece asociarse con niveles más elevados de heparina y menores de fibrinógeno mientras que no afecta a los niveles de 2,3 difosfoglicerato. Por último, el recuperador celular o Cell Saver; éste proporciona un producto con un elevado hematocrito pero con depleción de plasma, proteínas, fibrinógeno, hemoglobina libre, factores de la coagulación y heparina. El recuperador celular se asocia con una mayor reducción del sangrado postoperatorio (450 ± 215 ml) con respecto a los otros dos métodos comentados (568 ± 333 ml en el caso de la centrifugación y 549 ± 309 ml en el caso de la ultrafiltración). Además, el recuperador celular se asocia con mayores niveles de hemoglobina en las primeras 48 horas del postoperatorio, y aumenta los niveles de 2,3 difosfoglicerato contribuyendo por tanto a una mayor liberación de oxígeno a los tejidos.

Otro estudio llevado a cabo por Beckmann et al³², compara el Cell Saver con el Hemobag, una técnica de autotransfusión de sangre derivada de la ultrafiltración. Se trata de dos cohortes prospectivas observacionales, en las que previo a la utilización de ambos dispositivos se realizó una hemodilución

normovolémica aguda de 4 ml/kg. Tras el análisis de los resultados, se objetivó que el grupo del Hemobag tenía mayor hematocrito y fibrinógeno y menor INR y TTPA. Por el contrario, el grupo del Cell Saver precisó mayor número de hemoderivados, incluyendo plasma fresco congelado.

Una técnica de ahorro sanguíneo ideal sería aquella que reduzca la hemodilución, conservando niveles óptimos de proteínas. Las proteínas ayudan a reducir los requerimientos de coloides contribuyendo al mantenimiento de la viscosidad, y disminuyendo así la anemia dilucional, el edema multiorgánico y la comorbilidad asociada.

El Cell Saver ha demostrado, por tanto, ser el método más efectivo como técnica de ahorro sanguíneo, sin grandes diferencias en los parámetros hemostáticos y analíticos cuando se compara con el resto de métodos disponibles actualmente en el mercado.

4.3.- TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA PERIOPERATORIA

Una vez establecida la hemorragia, el objetivo es minimizar las complicaciones derivadas de ésta mediante el empleo de hemoderivados.

La transfusión sanguínea es un procedimiento médico-terapéutico que tiene como objetivo corregir la deficiencia de un componente específico de la sangre, en lo que respecta a la capacidad de transporte de oxígeno, mediante componente

eritrocitario, o corregir la función hemostática, mediante la administración de plaquetas y/o factores de la coagulación.

La terapia transfusional está indicada en tres situaciones clínicas: para mantener o restaurar un volumen de sangre circulante adecuado con el fin de evitar o tratar un shock hipovolémico, para mantener y restaurar la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre, y para reponer los componentes sanguíneos específicos como plaquetas, leucocitos, factores de coagulación y proteínas plasmáticas.

Existen dos tipos de transfusiones sanguíneas según el origen de la sangre; por un lado, la transfusión homóloga, que es la transferencia de sangre o componentes sanguíneos de un sujeto donante a otro sujeto receptor. Por otro lado la transfusión autóloga, que es la transfusión de sangre procedente del mismo paciente, actuando este sujeto como donante y receptor.

A continuación se exponen los diversos hemoderivados disponibles en nuestro medio a día de hoy.

a) Concentrados de hematíes

Es el producto resultante tras retirar la mayor parte del plasma de la sangre total. La finalidad la transfusión de concentrados de hematíes es aumentar la capacidad de transporte de oxígeno a los tejidos, gracias a la hemoglobina. Una unidad contiene entre 160-220 ml de hematíes + 100 ml de conservante (SAG

manitol) con un hematocrito en torno al 55-65% y un contenido de hemoglobina superior a los 40 g.

La sangre transfundida aumenta muy poco la capacidad de transporte de oxígeno, porque el 2,3 DPG está muy bajo en esta sangre almacenada, haciendo que la curva de disociación de la hemoglobina se desplace a la izquierda.

Cada concentrado de hematíes contiene hemoglobina suficiente como para elevar, como media, la hemoglobina del paciente en 1 g/dl o hasta en 3 puntos el hematocrito.

Todos los hemoderivados están sometidos a un proceso de leucorreducción, retirando todos los componentes sanguíneos celulares, resultando así un contenido leucocitario inferior al millón de elementos por cada unidad. La leucorreducción disminuye la formación de anticuerpos dirigidos contra el sistema HLA, disminuye las reacciones febriles no hemolíticas, disminuye la infección por agentes víricos (CMV, VEB, virus de la leucemia de células T) e impide la enfermedad de injerto contra huésped.

-Indicaciones de la transfusión de concentrados de hematíes:

La necesidad de transfusión de sangre se determina mediante la evaluación intraoperatoria del hematocrito durante la CEC, en base al suministro de oxígeno a los tejidos y su estado clínico.

Transfundir siempre que el hematocrito sea inferior a 17% (o superior en caso de antecedentes isquémicos). Mantener Hb > 5 g/dl (tras la CEC en quirófano) y > 6 g/dl (tras la IQ).

La dosis a administrar depende de la clínica del paciente. En ausencia de hemorragia o hemolisis, en el adulto, una unidad de GR eleva la concentración media de hemoglobina en 1 g/dl y el hematocrito en un 3%. El volumen de GR puede calcularse a partir de la siguiente fórmula:

$$\mathbf{VGR(ml) = Hto\ deseado - Hto\ paciente * Volemia\ del\ paciente / 100}$$

El último consenso acerca de la transfusión perioperatoria en cirugía cardíaca indica seis variables que pueden ser *indicadores de riesgo* para la transfusión de concentrados de hematíes. Estas variables son la *edad avanzada, la escasa volemia, área corporal pequeña, tratamiento con fármacos antiplaquetarios y antitrombóticos, reintervención quirúrgica, cirugía de urgencias y patología no cardíaca asociada*. Por este motivo, en este tipo de pacientes se recomienda con un nivel de evidencia A emplear técnicas de ahorro sanguíneo.

En un estudio realizado en Trinidad y Tobago por Harrison et al en 2012 se observa que un 27% de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca recibe transfusión sanguínea, la mayoría un concentrado de hematíes. El número de transfusiones está relacionado con de manera proporcional con el número de bypass

aortocoronario realizados (Un 60% de los pacientes en los que se realizan tres o más bypass reciben transfusiones frente al 16% de los pacientes en los que se realiza tan solo un bypass y son transfundidos). Del mismo modo, la presencia de diabetes se relaciona con un mayor número de transfusiones. Por el contrario, el número de transfusiones no se relaciona con la fracción de eyección del ventrículo izquierdo ni con los niveles basales de creatinina.

-Efectos adversos de la transfusión masiva:

Hiperkaliemia (por el almacenamiento de los hematíes; por ello es conveniente utilizar CH de pocos días), acidosis (debido al conservante y anticoagulante), toxicidad del citrato (hipocalcemia, sobre todo si función hepática alterada), microagregados (durante la conservación) que pueden producir alteraciones de la función pulmonar.

b)Pool de plaquetas

Las plaquetas se sintetizan en la médula ósea durante unos 5-10 días y una vez en sangre periférica tienen una vida media de 8-10 días.

El pool de plaquetas es un producto intermedio que se obtiene durante el fraccionamiento (capa leucoplaquetaria) que contiene la mayoría de las plaquetas y leucocitos de la bolsa de sangre total. Mezclando de 4 a 6 de esos componentes, se consigue una unidad terapéutica de plaquetas en un volumen aproximado de 250-

300 ml de plasma. Es el único hemocomponente que se conserva a temperatura ambiente y en agitación constante. Tiene una duración máxima de 5 días. Una unidad de plaquetas suele aumentar el número de plaquetas entre 5000 y 10000 UI/ml.

La dosis a administrar es aproximadamente 10 ml/kg o 1 pool de plaquetas por cada 10 kg de peso.

-Indicaciones de la transfusión de plaquetas:

Paciente con hemorragia importante y cifra de plaquetas $< 100.000 \text{ UI/m}^3$, sobre todo ante la sospecha de disfunción plaquetaria por la CEC o tratamiento preoperatorio con antiagregantes plaquetarios.

Si el paciente no está sangrando, la cifra de plaquetas a partir de la cual está indicado transfundir es $20.000\text{-}30.000 \text{ UI/m}^3$.

Tras la intervención quirúrgica, la transfusión de plaquetas está indicada si el débito del tubo torácico es superior a 300 ml durante las primeras horas o superior a 100 ml/h durante 3 horas consecutivas.

La función plaquetaria se deteriora en presencia de hipofibrinogenemia y si el hematocrito $< 30\%$.

c)Plasma fresco congelado

Es el plasma separado de la sangre de un donante y congelado a una temperatura inferior a -18°C en las 8 horas siguientes a la extracción.

La bolsa de PFC se consigue tras retirar los elementos formes de una bolsa de sangre completa, siendo su volumen aproximado de 250 ml. Contiene además del plasma, una solución anticoagulante.

La caducidad del PFC varía en función de la temperatura a la cual se haya conservado: tiene una duración de 12 meses si es almacenado a -30°C y 6 meses si es almacenado a -18°C . Pasado este tiempo, el nivel de factor VIII puede disminuir, no siendo óptimo dicho PFC para tratamientos de déficit de factor VIII.

El PFC es la fuente fundamental de obtención de derivados plasmáticos: productos con *acción oncótica* (como son la albúmina y la fracción proteica plasmática), *acción hemostática* (entre los que destacan los factores VIII, Factor vW, fibrinógeno, complejo protrombínico, VII, XIII, ATIII y proteína C), *acción defensiva* (inmunoglobulinas) y *otras* (fibronectina, inhibidor C1 esterasa, alfa 1 antitripsina).

Contiene todos los factores de la coagulación a concentraciones normales, salvo factor V (66%) y factor VIII (41%)

Existen dos tipos de plasma, el **plasma inactivado** (sometido a un proceso de atenuación viral mediante azul de metileno o solvente detergente; es de elevado coste) y el **plasma cuarentenado** (el donante del mismo debe ser investigado ante los agentes infecciosos en dos donaciones con un espacio de 4-5 meses; mientras tanto, el plasma esta en cuarentena.) Todas estas circunstancias y la escasez de este hemoderivado hace que se deba extremar su utilización solo en casos correctamente indicados.

La dosis habitual es de 15 ml/kg (2-4 UI). Cuatro unidades de PFC aumentan los factores de la coagulación del paciente un 10%, pudiendo ser necesario para mejorar la coagulación.

-Indicaciones de la transfusión de Plasma Fresco Congelado

La transfusión de plasma fresco congelado está indicado cuando el débito de drenaje torácico es superior a 300 ml durante las primeras horas o superior a 100 ml/h durante 3 horas consecutivas, así como antes la existencia de pruebas de laboratorio que indiquen deficiencias de factores de la coagulación, Resistencia a la heparina y no disponibilidad de ATIII

El PFC no está indicado :

-Como expansor de volumen

-Uso profiláctico en pacientes diagnosticados de hepatopatía crónica

-Para corrección efecto anticoagulante de la heparina

-Uso profiláctico en cirugía cardíaca y trasplante.

d)Crioprecipitado

Se prepara tras descongelación controlada de PFC para precipitar proteínas de alto peso molecular, que incluyen factor VIII, factor vW y fibrinógeno. Dichas proteínas se obtienen del PFC descongelado, se separan por centrifugación, se resuspenden en un 10-20 ml de plasma, y se congelan de nuevo a -20°C.

No está disponible en Europa, pero aún se utiliza en Estados Unidos.

La dosis a la que ha de administrarse el crioprecipitado ha de ser 1 Unidad por cada 10 kg de peso.

-Indicación de transfusión de Crioprecipitado:

Tratamiento de deficiencias congénitas y adquiridas de factores de coagulación VIII, FvW y Fibrinógeno, siempre y cuando no se disponga del factor deficitario inactivado viralmente.

No está indicado para el tratamiento del déficit de factores inmediatamente después de la CEC; en este caso solo estaría indicado si existe hemorragia severa y fibrinólisis asociada.

Los principales inconvenientes del crioprecipitado son: requiere un tiempo para comprobar el grupo sanguíneo; elevado tiempo de descongelación,; presenta riesgo de transmisión vírica.

e) Factor VII recombinante activado.

El Factor VII actúa mediante la unión al tejido lesionado, conduciendo así a la formación de trombina y a la activación plaquetaria de forma acelerada.

Está indicado en el tratamiento de la hemorragia post-cirugía cardiaca con circulación extracorpórea refractaria al tratamiento convencional con hemostáticos (grado IIB)

La dosis de Factor VII a administrar es 40-80 mcg/kg.

El principal inconveniente del Factor VII es el elevado riesgo de complicaciones trombóticas graves o mortales asociadas a su uso.

Por este motivo, está solo indicado en situaciones extremas, en las que no cede la hemorragia a pesar del control del foco de sangrado y de la administración del resto de hemoderivados.

f) Fibrinógeno

El fibrinógeno se convierte en fibrina en el vaso dañado, minimizando así las pérdidas sanguíneas y contribuyendo a la reparación del tejido dañado. Se puede decir por tanto, que el fibrinógeno es la proteína clave en la hemostasia. En varios

estudios, uno de ellos realizado en cirugía coronaria, se ha visto una correlación inversa entre la concentración plasmática de fibrinógeno preoperatorio y la cantidad de sangrado postoperatorio, indicando que el fibrinógeno, incluso en rango normal puede ser un factor limitante para la hemostasia tras cirugía cardiaca.

Este fármaco se produce a partir de mezclas de plasma humano y, a diferencia del crioprecipitado, este producto sí se encuentra normalizado y sometido a un proceso de inactivación viral, minimizando el riesgo de transmisión vírica.

Se almacena como polvo liofilizado a temperatura ambiente y se puede reconstituir rápidamente con agua estéril, permitiendo así una rápida administración sin retrasos debido a su descongelación.

-Indicación de la administración de Fibrinógeno

La administración de fibrinógeno está indicada en situaciones en las que exista déficit de fibrinógeno, como pueden ser: transfusiones masivas, coagulopatía dilucional, hepatopatía e hiperfibrinólisis entre otras.

La dosis de administración intravenosa es 1-2 g a una velocidad aproximada de 5 ml/min.

Entre los efectos adversos del fibrinógeno destacan la trombosis y Coagulación Intravascular Diseminada entre otras.

En dos estudios diferentes, Martin Karlsson et al^{33,34} cuestionan la eficacia de la administración profiláctica de concentrado de fibrinógeno en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Para ello seleccionaron todos los pacientes con niveles de fibrinógeno preoperatorio inferior a 3,8 gramos/litro, los aleatorizaron en dos grupos, y sólo en uno de los grupos administraban 2 gramos de fibrinógeno preoperatoriamente. Tras el análisis estadístico, se objetiva que la administración profiláctica de fibrinógeno reduce el sangrado postoperatorio un 32% y disminuye el número de transfusiones. En el grupo de fibrinógeno se objetiva un caso de trombosis de un bypass. Del mismo modo, en este mismo estudio se vió la influencia de la administración profiláctica de la coagulación en los parámetros de la coagulación, sin objetivarse cambios notorios en los marcadores de la coagulación, fibrinólisis y función plaquetaria. Mediante tromboelastografía se objetiva que tras la administración de fibrinógeno hay una mejoría en la hemostasia sin signos de hipercoagulabilidad. La corrección de las diferencias inter e intraindividuales de medición de fibrinógeno, se lleva a cabo mediante ajuste en función del hematocrito del paciente.

g) Concentrado de complejo protrombínico (CCP)

Todos los CCP son derivados del plasma y contienen factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, factores II, IX y X, con cantidades variables de factor

VII asociados o no con heparina y complejo de proteínas C, S y Z. Algunos contienen antitrombina III dependiendo del producto comercial de que se trate.

En Europa se comercializan actualmente varios tipos de concentrados de complejos protrombínicos. En España, la Agencia Española del Medicamento ha autorizado los siguientes: Prothromplex (Baxter), Octaplex (Octapharma) y Beriplex (Bering CSL).

Beriplex contiene proteína C, antitrombina III y heparina y está sometido a inactivación viral mediante pasteurización y nanofiltración. Octaplex no contiene antitrombina III y sí una baja cantidad de Factor VII activado; éste está sometido a inactivación viral mediante solvente-detergente y nanofiltración. Prothromplex contiene proteína C, antitrombina III y heparina y está sometido a inactivación viral mediante 72 horas de calor seco a 80°C y nanofiltración.

	BERIPLEX	OCTAPLEX	PROTROMPLEX
F. II (UI/ml)	20-48	11-38	30
F. VII (UI/ml)	10-25	9-24	25
F. IX (UI/ml)	20-31	25	30
F. X (UI/ml)	22-60	18-30	30
PC (UI/ml)	15-45	7-31	>20
AT (UI/ml)	0,2-1,5	-	0,75-1,15

Heparina (UI/ml)	0,4-2	5-12,5	>15
Inactivación	Pasteurización Nanofiltración	Solvente/Detergente Nanofiltración	Calor presión Nanofiltración
Velocidad infusión	8,4 ml/min	3 ml/min	1 ml/min
Conservación	< 25°C	<25°C	2-8 °C

El producto se presenta en un vial liofilizado que contiene los factores y un vial con 20 ml de agua inyectable, que se reconstituye en el momento inmediato a la administración del fármaco. Se puede administrar por vía intravenosa periférica o central

Cada mililitro de la solución de Beriplex contiene 30UI factor II (protrombina), 25 UI factor VII, 30 UI factor IX, 30UI factor X, 25 UI proteína C, 10 UI proteína S, 5-12,5 UI heparina. Este producto procede de la sangre, por tanto no puede excluirse la transmisión de enfermedades.

Un estudio realizado por Ogawa et al.³⁵ valora la generación del trombo durante el proceso de coagulación mediante imágenes obtenidas por video microscopia en diferentes escenarios clínicos, tanto a bajo flujo (3 microlitros/minutos) como a alto flujo (10 microlitros/minutos). En primer lugar, este análisis se realiza en voluntarios

sanos: en éstos se observa que a una perfusión de 10 microlitros/min la formación inicial del trombo y por tanto su depósito sobre el capilar tuvo lugar a los 3 ó 4 minutos; posteriormente, la oclusión total de capilar mediante el desarrollo del trombo intraluminal tuvo lugar a los dos minutos como máximo. Sin embargo, a una perfusión sanguínea inferior, de 3 microlitros/minuto, este mismo proceso se demora 4 ó 5 minutos más. En segundo lugar, se evalúan los efectos en la coagulación tras una hemodilución del 40%; en este caso, se objetiva un retraso de la aparición inicial del coágulo a alto flujo, mientras que no se ve afectada a una perfusión a bajos flujos; sin embargo, el crecimiento del coágulo hasta la oclusión total del capilar se vio afectado a bajos flujos, permaneciendo intacto a altos flujos. Del mismo modo, se evalúa mediante microscopia el efecto en la coagulación tras la adición de varios fármacos en la muestra hemodiluida. Tras la adición de factor de Von Willebrand se objetiva una aceleración de la formación del trombo intracapilar, pero tan sólo a altos flujos. La adición del fibrinógeno, contribuye a la formación del trombo mural, sin contribuir para nada a la oclusión capilar completa. Y por último, la administración de complejo protrombínico, parece incrementar el crecimiento tanto del trombo intramural como intraluminal a ambos flujos, pues se ha visto que aumenta la cantidad de trombina que se adhiere al trombo, así como la formación mural de fibrina. Pero fundamentalmente, el mecanismo responsable mediante el cual el complejo protrombínico mejora la hemostasia es la formación del trombo

intramural. En otro estudio se ha visto, mediante tromboelastografía que la adición de concentrado de complejo protrombínico a la muestra sanguínea hemodiluida no se consigue mejorar ningún parámetro del análisis realizado.

Aplicando este mismo análisis a pacientes sometidos a cirugía cardiaca con circulación extracorpórea, se ha visto una prolongación de los valores basales de TP y TTPA (1,6 y 1,8 respectivamente), así como mantenimiento de los valores basales de Factor VIII y Factor de von Willebrand; esto se traduce en una prolongación de la formación del trombo. Esta prolongación para la formación del coágulo tras circulación extracorpórea, podría solventarse tras la administración de concentrado de complejo protrombínico. Y he aquí por tanto, uno de los motivos para la realización de este estudio.

- Indicaciones establecidas en ficha técnica³⁶.

-Tratamiento y profilaxis de la hemorragia en pacientes con tratamiento con fármacos antivitaminas K (se ajusta en función del INR).

-Tratamiento y profilaxis perioperatoria de hemorragias en el déficit congénito o adquirido de cualquier factor de coagulación dependiente de la vitamina K, siempre y cuando no se disponga del factor específico purificado.

- Indicaciones no establecidas en ficha técnica³⁶.

-Enfermedad hepática grave

-Hemorragia masiva durante el perioperatorio o relacionada con el traumatismo.

-Sangrado microvascular postoperatorio en pacientes que no responden a la transfusión de PFC y plaquetas. En estos casos también estaría indicado el uso de Factor VII recombinante activado.

-Hemorragias intracraneales; en estas situaciones se requiere una rápida corrección de la coagulopatía y por tanto, el CCP es de elección sobre el PFC, pues su uso se traduce en una reducción del tiempo de administración y/o disponibilidad.

El uso de CCP debería plantearse como una posible opción terapéutica para pacientes que precisen aporte de factores de la coagulación o reversión de la anticoagulación y cuando realizarlo con plasma suponga un riesgo de hipoxia secundaria a insuficiencia respiratoria provocada por la sobrecarga de volumen intravascular. El PFC contiene cantidades normales de todos los factores de coagulación mientras que el CCP contiene los factores II, IX y X con cantidades variables de factor VII. Los CCP se pueden dar en pequeños volúmenes sin necesidad de descongelar previamente. El PFC sin embargo ha de ser descongelado antes de su transfusión y tiene que respetar la compatibilidad ABO.

Debemos recordar que el CCP no es un sustituto del plasma ya que no contiene algunos de los constituyentes del plasma que tiene un papel importante en la hemostasia como son el fibrinógeno y el Factor XIII.

El PFC es menos eficaz y se requieren mayores volúmenes para un mismo efecto farmacológico, pudiendo derivar en sobrecarga hídrica.

En los últimos años se ha incrementado el uso de concentrados de complejo protrombínico para reducir la exposición del paciente a transfusiones sanguíneas alogénicas. Uno de los campos en los que mayor aplicación podría tener este fármaco es en la Cirugía Cardíaca³⁷. Como hemos comentado previamente, el 27% de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca reciben transfusiones. La etiología de la coagulopatía en cirugía cardíaca es multifactorial e incluye disfunción plaquetaria, hemodilución de los factores de la coagulación, disfunción endotelial y fibrinólisis. El desarrollo de esta coagulopatía está favorecido por el empleo de bypass cardiopulmonar, el uso de recuperador celular intraoperatorio y el tratamiento preoperatorio con fármacos anticoagulantes y antiagregantes. La mayor demanda clínica del complejo protrombínico puede incrementarse debido a la eficacia cuestionable del plasma fresco congelado en pacientes críticos, el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas, la posible sobrecarga de volumen así como su elevado coste y escasa disponibilidad.

Un estudio realizado por Ortmann et al.³⁸ compara la seguridad y eficacia del complejo protrombínico frente al plasma fresco congelado en el sangrado postoperatorio y la coagulopatía tras endarterectomía pulmonar. Este tipo de intervención se realiza bajo circulación extracorpórea y terapia antifibrinolítica profiláctica. La administración de complejo protrombínico o plasma fresco congelado se administró si el INR era superior a 1,7; si se objetivaba sangrado excesivo previo al cierre esternal o si el débito por el drenaje mediastínico tras el cierre esternal era superior a 2 ml/kg/h. La dosis de administración para el complejo protrombínico fue de 15 UI/Kg y de plasma fresco congelado fue de 15 ml/kg. En el grupo en el que se administró complejo protrombínico se objetivó menor débito por el drenaje mediastínico, así como un menor número de transfusiones de hemoderivados (incluyendo concentrados de hematíes, pool de plaquetas, concentrado de fibrinógeno y crioprecipitado). En este mismo grupo se objetivó una mayor incidencia de isquemia cerebral, convulsiones, fracaso renal que requirió necesidad de terapia de reemplazo renal así como mayor estancia en UCI y hospitalaria. El fracaso renal atribuido al uso de complejo protrombínico podría relacionarse con la inestabilidad hemodinámica previa. Sin embargo este grupo presentó una menor mortalidad a 30 días.

En un estudio realizado en porcinos se ha encontrado que dosis de 35 UI/kg de complejo protrombínico mejoran la coagulopatía de forma segura atenuando las

pérdidas sanguíneas; pero a dosis de 50 UI/kg, se asocia a un incremento del riesgo tromboembólico.

Como hemos comentado previamente, la coagulopatía tras cirugía cardiaca es de causa multifactorial, y se asocia con un mayor sangrado postoperatorio, necesidades transfusionales e incluso reexploraciones quirúrgicas; todo ello asociado a efectos adversos y/o complicaciones. Por este motivo es fundamental el tratamiento de esta coagulopatía. Los pilares fundamentales para ello son la terapia antifibrinolítica y la transfusión sanguínea; pero estas terapias pueden llegar a ser inefectivas o no estar disponibles en diversas situaciones, pues el Banco de Sangre actualmente es un bien escaso.

Por ello, es necesario la instauración de nuevos tratamientos, entre ellos destaca el complejo protrombínico. Hasta la fecha, este fármaco apenas ha sido estudiado sistemáticamente para el tratamiento de la coagulopatía tras cirugía cardiaca. Un estudio realizado en 2014 por Song et al.³⁹ valora el eficacia y seguridad de la administración del concentrado de complejo protrombínico tras cirugía cardiaca. Este fármaco se administró de forma empírica siempre y cuando el cirujano observaba un sangrado activo de causa no quirúrgica previo al cierre esternal, a dosis de 1000 UI en incrementos progresivos hasta lograr el efecto hemostático. Tras su administración, se objetivó un descenso en el consumo de plasma fresco congelado (de 4,76 a 0,68 unidades) y de pool de plaquetas (de 2,76 a 0,52 pooles). Así mismo se objetivó una

normalización del INR (de 1,58 a 1,13) sin lograrse apenas modificaciones en los valores de TTPA y fibrinógeno. El sangrado durante el primer día postoperatorio fue de 664 ml. Tras el empleo de complejo protrombínico no hubo ninguna reintervención ni mortalidad a los 30 días, siendo la estancia media en UCI de 7 días. Tan solo uno de los pacientes, portador de un DAI, a los que se le administró el este fármaco desarrolló trombosis venosa profunda en la extremidad superior derecha. Este estudio concluye por tanto, que en un futuro no muy lejano el empleo de concentrado de complejo protrombínico podría ser el camino más eficiente para minimizar la transfusión y sus efectos deletéreos en pacientes sometidos a cirugía cardiaca.

- Posología y forma de administración.

La cantidad a administrar y la frecuencia de administración siempre deben orientarse a la eficacia clínica en cada caso individual. Los intervalos de dosificación se deben adaptar a las diferentes semividas circulantes de los distintos factores de coagulación en el complejo de protrombina.

En el caso de emplear el CCP para el tratamiento o profilaxis perioperatoria de la hemorragia durante el tratamiento con antagonistas de la vitamina K, la dosis dependerá del INR previo y del INR diana. La corrección de la coagulación con CCP persiste durante unas 6-8 horas y no es necesario repetir la dosis si paralelamente se administra vitamina K (inicio de acción en 4-6 horas tras su administración). En

esta tabla se proporcionan las dosis aproximadas (en ml/kg del producto reconstituido) necesarias para conseguir normalizar el INR, partiendo de los distintos valores iniciales de INR.

INR inicial	2-2,5	2,5-3	3-3,5	>3,5
Dosis CCP (ml/kg peso)	0,9-1,3	1,3-1,6	1,6-1,9	>1,9

En el caso de emplear CCP para el tratamiento o profilaxis perioperatoria del déficit congénito de cualquiera de los factores de coagulación vitamina k dependientes, la dosis necesaria se determina empleando la siguiente formula:

UI requeridas F. X = Peso (kg) x Aumento deseado (UI/ml) x 59

UI requeridas F. II = Peso (kg) x Aumento deseado (UI/ml) x 50

Aunque la ficha técnica del producto indica mayor dosis, debemos ajustarnos a la dosificación recomendada por las guías clínicas actuales. El British Committee for Standards in Haematology recomienda la administración de 30 UI/kg en situaciones de sangrado activo con INR > 5 que precisen cirugía urgente, así como dosis de 15 UI/Kg si el INR < 5.

La administración es intravenosa, a la velocidad arriba indicada. Previo a la inyección, se debe reconstituir el producto: en el caso de Prothromplex y

Octaplex mediante una jeringa y en el caso de Beriplex mediante el set de transferencia.

El CCP tiene un inicio de acción en torno a 10-30 minutos y su efecto persiste unas 6-8 horas aproximadamente. Los intervalos de semivida plasmática varían en función del factor determinado según la siguiente tabla:

Factor de la coagulación	Semivida
Factor II	48-60 horas
Factor VII	1,5-6 horas
Factor IX	20-24 horas
Factor X	24-48 horas

- Reacciones adversas

-Eventos trombóticos: el principal determinante del riesgo trombótico sería la acumulación del Factor II, así como el desequilibrio entre factores coagulantes e inhibidores. Las nuevas formulaciones tienen reducido el contenido en factores activados y fragmentos de protrombina 1+2 y parece que de ello deriva un menor riesgo de trombosis. Además el hecho de que en su composición haya proteínas C y

S, que son proteínas anticoagulantes dependientes de la vitamina K, favorece esta complicación.

-Formación de anticuerpos: se pueden desarrollar anticuerpos contra uno o más de los factores protrombínicos humanos como resultado de una respuesta clínica inadecuada. Este tipo de complicación suele ser infrecuente.

-Transmisión de infecciones. Este producto deriva del plasma humano, por lo que a pesar de las estrictas medidas de selección de los donantes, el escrutinio riguroso de enfermedades infecciosas y los procesos de inactivación viral a los que es sometido, puede presentar aun así un riesgo residual de transmisión de infecciones. Las medidas tomadas se consideran eficaces para virus encapsulados como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), y los virus de la hepatitis B y C; sin embargo pueden tener un valor limitado frente a virus no encapsulados como el de la hepatitis A y el Parvovirus B19.

-Hipertensión arterial

-Cefalea

-Aumento de transaminasas

- Contraindicaciones

-Trombocitopenia inducida por heparina, pues este compuesto contiene una determinada cantidad de heparina.

-Enfermedad tromboembólica arterial reciente, puesto que puede exacerbar el estado de hipercoagulabilidad. Una excepción a esta contraindicación es el riesgo de sangrado vital comparado con el riesgo de trombosis.

-Hepatopatía crónica: generalmente asocia déficit de la producción de antitrombina así como de otros factores de la coagulación.

-Alto riesgo de CID. La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia publicó en 2009 una guía en la que recomienda el uso de CCP en pacientes con CID con parámetros analíticos TP y TTPA alargados que presenten sangrado activo o precisen una intervención quirúrgica urgente.

h) **Cloruro cálcico**

Más eficaz que el gluconato cálcico porque contienen el triple de calcio ionizado.

Suele administrarse tras transfusión masiva.

4.3.1.- RIESGOS DE LAS TRANSFUSIONES

Actualmente se discute el uso de las transfusiones generalizadas fundamentalmente debido a la cada vez más escasas disponibilidad de hemoderivados. Además, la

evidencia de los efectos secundarios de la transfusión sanguínea es cada vez mayor. Numerosos estudios han demostrado que la transfusión de concentrados de hematíes en pacientes sometidos a cirugía cardiaca supone un factor de riesgo de mayor morbimortalidad postquirúrgica inmediata y a largo plazo, ya que asocia una elevada incidencia de complicaciones tanto infecciosas y neoplásicas, así como un incremento de la estancia media hospitalaria y morbimortalidad.

En un estudio realizado por Gorman en 2006⁴⁰ se vio que la supervivencia de los pacientes transfundidos fue significativamente menor con respecto a los pacientes no transfundidos. Además, cada unidad de concentrado de hematíes transfundida se asoció con una reducción dosis-dependiente en la supervivencia.

La transfusión perioperatoria de hematíes se asocia con transmisión de infecciones como VIH, Virus de la Hepatitis A, B y C, Virus de la Leucemia Humana de células T (HTLV I y II), Parvovirus B19 así como infecciones bacterianas.

Por otra parte, la transfusión sanguínea puede provocar reacciones inmunológicas debido a incompatibilidad del sistema ABO o reacciones transfusionales febriles no hemolíticas y/o anafilácticas. Asimismo se puede producir daño pulmonar agudo por transfusión o purpura post-transfusional e incluso la muerte.

4.3.2. REACCIONES ADVERSAS A LA TRANSFUSIÓN DE SANGRE

a) Reacciones inmediatas

-Reacción hemolítica

Es una destrucción rápida de los hematíes debido a la incompatibilidad inmunológica ABO entre el donante y el receptor. La mayor parte ocurren por error en la identificación del paciente o de la unidad que se transfunde.

Los signos y síntomas de la reacción hemolítica inmediata son muy variados: si la hemólisis es intravascular y el enfermo está consciente se puede quejar de sensación de dolor y opresión retroesternal, sudoración, dolor lumbar, náuseas, vómitos y puede presentar hipotensión, hemoglobinuria, oliguria y fiebre. En los casos más graves se puede producir shock y muerte. En el paciente inconsciente los signos más importantes son la hipotensión y la hemorragia incontrolable. El tratamiento debe instaurarse rápidamente con el objetivo de impedir el fracaso renal mediante la infusión de fluidoterapia.

-Reacción febril

Se caracteriza por el aumento de la temperatura del paciente, que a veces cursa con escalofríos. Se desarrolla durante el curso de la transfusión y hasta unas horas después.

-Edema pulmonar no cardiogénico

Constituye una de las complicaciones más graves de la transfusión. Suele deberse a la presencia de anticuerpos en el plasma del donante dirigido a antígenos leucocitarios del receptor. Los síntomas son disnea, cianosis, hipotensión arterial, fiebre y edema pulmonar bilateral. Suele producirse en las primeras horas tras la transfusión. En la radiografía de tórax se objetiva un infiltrado pulmonar bilateral.

-Anafilaxia

Los signos y síntomas más característicos son prurito, edema y urticaria, pero además pueden aparecer edema laríngeo, roncus, estridor e incluso broncoespasmo, disnea y cianosis. Ante la aparición de una reacción alérgica hay que interrumpir la transfusión. El tratamiento a realizar es el mismo que en cualquier otras reacciones alérgicas.

-Sepsis bacteriana

Es una complicación poco frecuente. Suele ocurrir por contaminación del producto durante la extracción de sangre del donante por la contaminación de las bacterias de

la piel, por bacteriemia de la sangre del donante en el momento de la recolección o por manipulación inadecuada del procesamiento.

-Sobrecarga circulatoria

Es más frecuente en pacientes susceptibles como niños, ancianos o aquellos pacientes con reserva cardiaca disminuida.

b) Reacciones tardías. Suceden pasadas 24 horas de la transfusión, e incluso tras varios meses.

*Inmunológicas

-Alloinmunización

La transfusión puede inducir la formación de anticuerpos contra antígenos eritrocitarios, plaquetarios, leucocitarios o proteínas plasmáticas. Los anticuerpos contra antígenos eritrocitarios pueden detectarse solamente en las pruebas de compatibilidad pretransfusional. En posteriores transfusiones deben realizarse los componentes sanguíneos carentes del antígeno contra el que va dirigido el anticuerpo.

-Reacción hemolítica retardada

Este tipo de reacciones se producen en pacientes que habían sido inmunizados previamente con transfusiones anteriores en los que la concentración de anticuerpo es tan baja que no se detecta por las pruebas habituales antes de la transfusión. Después de la transfusión de las células que contienen el antígeno contra el que está sensibilizado, se produce una respuesta secundaria y a los pocos días el anticuerpo experimenta una rápida subida y causa la destrucción de las células transfundidas. Los signos clínicos se presentan alrededor de diez días después de la transfusión de sangre con fiebre, ictericia, hemoglobinuria y descenso del hematocrito.

-Púrpura trombocitopenica

Es una complicación poco frecuente. Consiste en la aparición inesperada de una trombopenia grave con diátesis hemorrágica. Suele aparecer dentro de los siete o diez días posteriores a la transfusión sanguínea.

-Enfermedad injerto contra huésped

Es una complicación transfusional grave. Se origina por la transfusión de linfocitos T viables a pacientes con una inmunodepresión intensa o receptores inmunocompetentes. Puede ser desencadenada por todos los componentes sanguíneos. El cuadro clínico suele desarrollarse entre dos y catorce días después de la transfusión. Los órganos diana de la reacción del injerto contra el receptor son la

piel, tracto digestivo, hígado y médula ósea. La prevención es vital para el control de esta complicación y se basa en conseguir la eliminación total de todos los linfocitos con actividad mitótica mediante la irradiación

*No inmunológicas

-Infección

A pesar de los avances en los test microbiológicos a que se someten todas las donaciones de sangre, el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas no está completamente erradicado. Tan solo los productos que pueden ser tratados con procedimientos para reducir el riesgo de transmisión de infecciones (Inmunoglobulinas, albúmina, y factores de coagulación) tienen un riesgo prácticamente nulo.

Los agentes que pueden ser transmitidos por transfusión dependen del microorganismo causal y pueden ser: Infecciones víricas (Hepatitis A, B, C, Citomegalovirus, Virus Inmunodeficiencia, Humana, Virus del Epstein Bar, Parvovirus B19), infecciones parasitarias (Plasmodium, Tripanosoma, Toxoplasma, Filaria, Leishmania) e infecciones bacterianas (Treponema pallidum, Borrelia burgdoferi, Rickettsia). Además, la sangre se puede contaminar con bacterias de la piel del

donante o por bacteriemia en el momento de la donación, del almacenamiento o de la infusión al receptor.

-Sobrecarga de hierro

HIPOTESIS DE TRABAJO

Atendiendo a los conocimientos expuestos en la “Puesta al día” referente al empleo de diferentes técnicas para la conservación de sangre del paciente sometido a una intervención de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea planteamos nuestra hipótesis:

“Evaluar en los pacientes intervenidos en cirugía cardíaca con circulación extracorpórea si la cantidad total de sangre autóloga recuperada y procesada mediante el Recuperador Celular (Cell Saver) que posteriormente será reinfundida al paciente se relaciona con la hemorragia y coagulopatía del postoperatorio, así como valorar si el empleo profiláctico del concentrado de complejo protrombínico atenúa o evita dichas complicaciones”.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO

Valorar si existe relación entre el volumen de sangre autóloga procesada por el Cell Saver que es reinfundida al paciente durante el periodo intraoperatorio de Cirugía Cardíaca y el desarrollo de coagulopatía y hemorragia postquirúrgica.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Valorar el uso de complejo protrombínico como profilaxis de la hemorragia postoperatoria en Cirugía Cardíaca con Circulación Extracorpórea en la que el empleo Cell Saver está protocolizado.
2. Evaluar si existe influencia entre la patología preoperatoria del paciente y el sangrado postoperatorio.
3. Valorar el manejo de la medicación preoperatoria y su influencia en el sangrado postoperatorio.
4. Cuantificar el volumen total de hemoderivados y procoagulantes administrados a los pacientes durante el procedimiento quirúrgico y el postoperatorio (concentrados de hematíes, pool de plaquetas, complejo protrombínico, fibrinógeno, vitamina K, antitrombina, protamina, desmopresina)
5. Analizar la aparición de complicaciones postoperatorias, así como el tiempo de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos.

MÉTODO DE TRABAJO

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio retrospectivo en el que se revisan todas las Historias Clínicas de los pacientes que son sometidos a Cirugía Cardíaca en los que se emplee el recuperador celular o Cell Saver. Este estudio es llevado a cabo en el Complejo Hospitalario Universitario de Salamanca durante el periodo comprendido entre Enero de 2014 y Febrero de 2015.

En total se incluyen 197 pacientes.

- **Criterios de inclusión**

- Pacientes intervenidos quirúrgicamente de cirugía coronaria
- Pacientes intervenidos quirúrgicamente de cirugía valvular
- Pacientes intervenidos quirúrgicamente de cirugía de Aorta Torácica.
- Pacientes intervenidos quirúrgicamente, en el mismo procedimiento de cirugía coronaria y valvular
- Utilización durante el intraoperatorio del recuperador celular o Cell Saver.

- **Criterios de exclusión**

- Reintervenciones quirúrgica, puesto que puede considerarse un sesgo a la hora de analizar los resultados. La cantidad total de pacientes que sufrió este tipo de intervención fue de 5.
- No disponibilidad de alguno de los parámetros recogidos en la base de datos

-No disponibilidad del volumen recopilado por el Cell Saver.

-Éxitus del paciente durante el periodo intraoperatorio que no permita el seguimiento de la evolución durante el postoperatorio.

- **Variables de estudio**

- **Datos antropométricos del paciente**

- a. Edad
- b. Sexo
- c. Peso
- d. Altura
- e. Índice de masa corporal (IMC)

Obtenido tras dividir el peso en kilogramos entre la altura en metros al cuadrado.

$$\text{IMC} = \text{Peso (Kg)} / \text{Altura (m}^2\text{)}$$

- f. Peso corporal ideal (PCI)

Esta variable se calcula según la siguiente fórmula, en función del sexo del paciente.

- a. En el varón: $\text{PCI} = 50 + 0,91 \times (\text{Altura en cm} - 152,4)$.

- b. En la mujer: $\text{PCI} = 45,5 + 0,91 \times (\text{Altura en cm} - 152,4)$.

- g. Volemia ajustada al PCI

Como está descrito en la literatura, la volemia aproximada de un paciente adulto es unos 70 ml/kg. Para ajustar la volemia al peso corporal ideal, se multiplican los 70 ml por el peso ideal obtenido según la fórmula del apartado anterior.

- **Datos del preoperatorio**

- a. EuroSCORE

- Se trata de un modelo de mortalidad quirúrgica en cirugía cardiaca. Este modelo ha estado vigente desde finales del siglo XX, aunque debido a la evolución y desarrollo de la cirugía y demás parámetros perioperatorios ha sido necesario una actualización, reflejada en el EuroSCORE II. Podemos ver ambas escalas de validación en el anexo I.

- b. Antecedentes personales

- De todas las posibles patologías preoperatorias que pudiera tener cada paciente, se ha decidido constatar en este trabajo aquellas que pudieran tener relación, de algún modo con la coagulopatía y el sangrado postoperatorio, y que por tanto pudieran influir (o ser un sesgo) en el análisis estadístico. Dichas patologías son la insuficiencia renal, insuficiencia

hepática y fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Su relación con la coagulopatía y el sangrado están descritas al inicio de este texto.

c. Tratamiento preoperatorio

Al igual que con la patología preoperatoria, el tratamiento preoperatorio que se ha tenido en cuenta ha sido aquel que pudiera ser un sesgo en la coagulopatía y el sangrado postoperatorio. Y, como no puede ser de otro modo, dicho tratamiento es aquel basado en antiagregantes y anticoagulantes, así como el tiempo de suspensión previo a la intervención quirúrgica en cada paciente.

d. Analítica preoperatoria

- A. Valor de antitrombina (%)
- B. Hematocrito
- C. Plaquetas
- D. INR
- E. TP
- F. TTPA
- G. Fibrinógeno
- H. Creatinina

I. AST

J. ALT

○ **Datos del intraoperatorio**

- a. Tipo de intervención quirúrgica realizada
- b. Necesidad de administración de antitrombina III y número de unidades
- c. Tiempo de circulación extracorpórea
- d. Tiempo de clampaje aórtico
- e. Dosis de heparina
- f. Dosis de protamina
- g. Tiempo de coagulación activado basal y final del paciente.

Se trata del análisis utilizado con mayor frecuencia para medir el efecto de la heparina durante la circulación extracorpórea, a la cabecera del paciente.

En nuestros pacientes se monitoriza el TCA basal y final con el objetivo de que ambos valores sean iguales o que entre ellos exista una mínima diferencia. El TCA basal se realiza tras la inducción anestésica, y el TCA final tras la finalización de la intervención quirúrgica, previo a la salida del paciente del quirófano.

h. Volumen de hematíes recuperado que se reinfunde al paciente.

Durante el procedimiento, toda la sangre del paciente aspirada del campo quirúrgico, así como la sangre residual procedente del circuito de circulación extracorpórea son enviadas al recuperador celular o Cell Saver. Una vez allí, tal y como se explicó anteriormente, toda la sangre es procesada y enviada a unas bolsas para su reinfusión al paciente. Este volumen sanguíneo, el reinfundido al paciente, es el dato que se anota en este apartado.

i. Porcentaje recuperado del Cell Saver respecto a la volemia del paciente según el peso corporal ideal.

El volumen sanguíneo reinfundido al paciente del que hablamos en el apartado anterior es indexado a la volemia según el peso ideal de dicho paciente. Se obtiene mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ recuperado CS} = \text{Volumen CS reinfundido} / \text{Volemia del paciente según PCI} * 100$$

El objetivo de este nuevo parámetro es valorar si un mayor porcentaje sanguíneo reinfundido al paciente procedente del

Cell Saver se traduce en mayor coagulopatía y sangrado postoperatorio, así como consumo de hemoderivados.

j. Ácido Tranexámico intraoperatorio

Está descrito un menor sangrado perioperatorio en cirugía cardiaca tras el uso de antifibrinolíticos. En este apartado se recoge la dosis total administrada a cada paciente.

k. Otros fármacos quirófano

Se trata de aquellos fármacos protrombóticos que ha sido necesario administrar durante la intervención quirúrgica, bien por la situación basal del paciente (patología y/o tratamiento preoperatorio) o por un elevado sangrado intraoperatorio.

Destacan, entre otros la vitamina k y desmopresina.

○ **Administración de hemoderivados.**

a. Concentrados de hematíes

Se anota el número total de concentrados de hematíes administrados durante todo el periodo perioperatorio.

b. Pool de plaquetas

Al igual que en el anterior, se anota el número total de pool de plaquetas administradas durante todo el periodo perioperatorio.

c. Concentrados de complejo protrombínico

Se constata el número total de unidades administradas. La administración profiláctica varía de 0 a 1000 UI según criterios clínicos. La administración superior a 1000 UI está asociada al tratamiento de un sangrado perioperatorio instaurado.

d. Coloide perioperatorio

Se recoge el volumen total de coloide administrado durante el procedimiento.

○ **Datos del postoperatorio**

a. Sangrado postoperatorio (ml)

Se recoge el débito sanguíneo total a través del tubo torácico durante las primeras 24 h.

b. Retirada drenajes (horas)

c. Otros fármacos UVI

Fármacos protrombóticos administrados durante su estancia en UVI, tras objetivar un débito por el drenaje mediastínico elevado.

d. Complicaciones postoperatorias

Se valoran las complicaciones durante el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos, generalmente agrupadas en categorías: isquémicas, hemorrágicas, fracaso renal, entre otras.

e. Días ingreso en UCI

f. Controles analíticos:

Se realizan al ingreso en UVI, aproximadamente 1 hora después de finalizar la intervención y a las 24 horas de la misma.

Los parámetros analizados, son los mismos que los que se realizan en el preoperatorio: Hematocrito, Plaquetas, TP, TTPA, Fibrinógeno, Creatinina, AST y ALT

PROTOCOLO ANESTÉSICO DE PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA CARDIACA.

- i. Tras la llegada del paciente a quirófano, se procede a su monitorización básica mediante electrocardiograma de 5 derivaciones, tensión arterial no invasiva, pulsiosimetría, monitorización de hipnosis y oxigenación cerebral, así como temperatura nasofaríngea y diuresis horaria. En este momento se inicia la preoxigenación con mascarilla facial.
- ii. Simultáneamente a la preoxigenación, se realiza la canalización de vía periférica de calibre grueso y se administra la profilaxis antibiótica (generalmente cefazolina, y en caso de alergias a betalactámicos,

vancomicina). Posteriormente se canaliza la arteria femoral tras infiltración con anestesia local.

- iii. A continuación se realiza la inducción anestésica con midazolam, fentanilo (2 mcg/kg), etomidato (0,3 mg/kg) y cisatracurio (0,15 mg/kg). Intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica en modo volumen control con un volumen corriente en torno a 6-8 ml/kg, el óptimo para mantener normocapnia. Mantenimiento anestésico con propofol (4-6 mg/kg/h) o sevofluorano y remifentanilo en perfusión continua, así como mezcla de oxígeno/aire 50%.
- iv. Canalización de acceso venoso central, bajo anestesia general.
- v. En seleccionadas ocasiones, se procede a canalización de Catéter de Swan-Ganz con el objetivo de monitorización los parámetros derivados del mismo (gasto cardiaco, presión en aurícula derecha, presión en ventrículo derecho, presión arteria pulmonar, etc)
- vi. Introducción de sonda transesofágica para monitorización de ecocardiografía transesofágica.
- vii. Administración de ácido tranexámico
 - a. Bolo inicial 10 mg/kg durante la inducción
 - b. Perfusión de mantenimiento 10 mg/kg durante el resto de la intervención.

viii. Incisión quirúrgica: estereotomía media

- a. Administración de heparina intravenosa a dosis de 3 mg/kg. En pacientes con valores de antitrombina III inferior al 80% se administra una dosis adicional de antitrombina. Una vez administrada la heparina se realizan controles seriados hasta conseguir un tiempo de coagulación activado superior a 400 ms. En ocasiones es necesario repetir dosis de heparina hasta conseguir este valor de TCA.
- b. Cebado del circuito de circulación extracorpórea con un volumen aproximado de 30 ml/kg peso, generalmente compuesto por soluciones cristaloides y en alguna ocasión coloides. En función del valor de hemoglobina del paciente se puede asociar a dicha solución de cebado, concentrado de hematíes.
- c. Colocación de cánulas, en el siguiente orden:
 - i. Aorta ascendente
 - ii. Venosas: suele ser múltiple, en venas cava superior e inferior, colocadas a través de la orejuela derecha y por la cara libre de la aurícula derecha respectivamente. Se comprueba la normoposición mediante ecocardiografía transesofágica.
- d. Clampaje aórtico:

Una vez llegado el momento de bypass total se ha de lograr la asistolia. Para ello, se coloca una clamp que va desde la cánula aórtica a las arterias coronarias, permitiendo la inserción de cardioplejia anterógrada a través de las coronarias.

La protección miocárdica se lleva a cabo con cardioplejia sanguínea anterógrada, y frecuentemente también cardioplejia fría retrograda, y el objetivo, además de lograr la asistolia, es conseguir una hipotermia, generalmente moderada, en torno a los 34°C.

Cuando la CEC se completa, se deja de ventilar al paciente, puesto que la sangre de éste ya no se oxigena a través de los pulmones, sino que lo hace a través del oxigenador presente en el circuito de circulación extracorpórea o bypass cardiopulmonar.

Intraoperatoriamente, se monitoriza el efecto de la heparina en sucesivas ocasiones mediante el tiempo de coagulación activado. Si el TCA es inferior a 400 segundos en alguna ocasión, se administra un bolo adicional de heparina intravenosa.

- e. Comienza ahora el momento de la resolución quirúrgica de la patología del paciente.
- f. Durante todo el procedimiento la sangre procedente del campo quirúrgico, así como la sangre residual del circuito de circulación

extracorpórea al final del procedimiento es recolectada mediante el recuperador celular o Cell Saver. En nuestro caso, se utilizan indistintamente dos tipos de recuperadores celulares: uno continuo (a medida que va recolectando la sangre del paciente la va procesando y reinfundiendo al paciente) y otro que requiere mínimo 600 ml de sangre acumulada para su procesamiento. Ambos funcionan de modo similar: retiran el plasma de la sangre del paciente y posteriormente lavan con suero salino hasta concentrar la sangre y almacenar en bolsas especiales con filtro.

Una vez finalizada la intervención, se comienza el recalentamiento hasta conseguir normotermia. Esto se realiza mediante cardioplejia caliente.

Se retira el clampaje aórtico, por lo que la sangre avanza hasta perfundir las coronarias; y los ventrículos, al ser perfundidos con sangre oxigenada comienzan a latir.

Progresivamente se va clampando el circuito externo de CEC hasta el momento en que las resistencias del mismo son superiores a las resistencias pulmonares, y por tanto la sangre comienza a circular por el pulmón. En este momento es necesario reiniciar la ventilación mecánica.

Retirada de cánulas, primero venosas y luego arteriales.

Reversión con protamina, administrándose un 1 mg de protamina por cada 100 UI de heparina.

Colocación de drenajes mediastínicos y marcapasos transitorio. Hemostasia y cierre de herida quirúrgica.

Traslado del paciente a la UVI intubado, sedoanalgesiado y conectado a ventilación mecánica.

Una vez en la UVI, los pacientes son extubados precozmente siempre y cuando estén hemodinámicamente estables y sin signos de sangrado activo.

Los drenajes torácicos se retiran cuando el débito es inferior a 10 ml/h durante al menos 4 horas y esto generalmente ocurre en torno a las 24-48 horas.

-Protocolos de transfusión

Generalmente, la transfusión de concentrados de hematíes alogénicos se lleva a cabo cuando el valor de hematocrito del paciente es inferior a 23% o la hemoglobina inferior a 8 g/dl, o si existen signos clínicos de sangrado.

Un pool de plaquetas se transfunde cuando existen signos de sangrado asociado a un recuento plaquetario inferior a 80.000. Del mismo modo, la transfusión de plaquetas también se administra cuando el paciente tiene tratamiento preoperatorio con ácido acetilsalicílico y/o clopidogrel.

La transfusión de plasma apenas se lleva a cabo en nuestro hospital. En caso de utilizarse se hace siempre en consenso con el Servicio de Hematología. La dosis 10-15 ml/kg. En su defecto, se tiende más a transfundir concentrado de complejo protrombínico.

ESTUDIO ESTADISTICO

Se trata de un estudio retrospectivo en el que se incluyen los pacientes intervenidos de cirugía cardiaca en los que se ha utilizado el Cell Saver en el periodo comprendido entre Enero de 2014 y Enero de 2015. Tras excluir las reintervenciones, el número de pacientes incluidos en el estudio es de 197.

La recogida y análisis de los datos se llevó a cabo con el programa estadístico *IBM SPSS Statistics V21 x86*.

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo de las variables de nuestra base y se evaluó la posibilidad de crear nuevas variables que ayudasen a sacar mejores conclusiones realizando segmentaciones eficaces.

Cuando había evidencias de normalidad o cuando se podía asumir la homocedasticidad, se aplicaron técnicas paramétricas. En el presente trabajo, se han utilizado el Análisis de la Varianza de 1 factor y de 2 factores con y sin interacción, la Regresión lineal y la prueba t de diferencia de medias de muestras apareadas.

Las técnicas no paramétricas se aplicaron cuando la falta de normalidad fue demostrada por la Prueba no paramétrica de Kolmogorov – Smirnof.

A continuación describimos los distintos test estadísticos empleados:

- Cuando eran 2 muestras independientes la prueba que se usaba era la U de Mann – Whitney.
- Cuando eran 3 o más muestras independientes la prueba que se aplicaba era la H de Kruskal – Wallis.
- Cuando eran 3 o más muestras a pareadas se aplicó la prueba de Friedmann; además se dio una medida de concordancia.
- También se usó la prueba de Wilcoxon ya que nos encontramos con la necesidad de comprobar la igualdad de medianas de 2 muestras apareadas.
- Para ver la relación de dependencia e independencia que pudiera existir entre dos variables cualitativas, se aplicó la tabla de contingencia Chi-cuadrado.
- La técnica de análisis de datos multivariante, el Análisis de Correspondencias Simple, se aplicó para analizar la relación que existía entre las categorías de dos variables cualitativas. Con el análisis de correspondencias simples, una tabla de contingencia recoge las frecuencias de aparición de dos o más variables cualitativas.
- Otro concepto que se calcula es la inercia, y en nuestro contexto corresponde a la dispersión de las categorías del modelo y es medida en términos de

distancia. Geométricamente la inercia mide lo lejos / cerca que se encuentran los perfiles fila/columna de su perfil medio. La inercia se interpreta como una medida de la dispersión de los perfiles en un espacio multidimensional, Son análogas al coeficiente de Correlación de Pearson.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

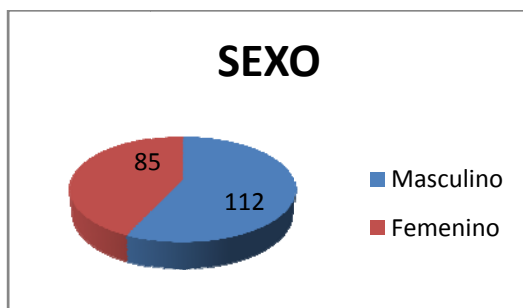
Una vez diseñado el estudio, y previo a su realización se solicitó aprobación por el Comité de Ética del Hospital Universitario de Salamanca.

RESULTADOS

1.- Variables demográficas

A) SEXO

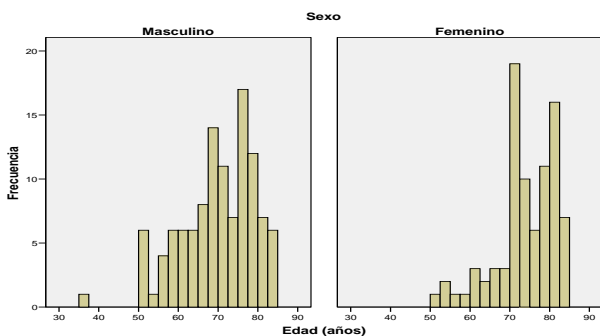
Contamos con una muestra de 197 pacientes de los cuales un 56,9% son hombres y un 43,1% son mujeres; en el siguiente gráfico se puede observar la distribución de los pacientes por sexo. Como vemos, las intervenciones quirúrgicas llevadas a cabo por cirujanos cardiacos en el Hospital Clínico Universitario de Salamanca son más frecuentes en el sexo masculino.



B) EDAD

La variable "Edad" presenta una media de 71,41 años con un error típico de ,624. La mediana es de 73 y la edad más frecuente es 78 años, con 14 individuos. La edad mínima es de 36 años, y tan solo hay un individuo; la edad máxima es de 85 años, donde tenemos 2 pacientes. El rango de edad que más individuos tiene es entre los 70 y los 80 años recogiendo a 93 pacientes. El coeficiente de asimetría es -,896 luego los datos presentan asimetría a la izquierda y el valor de la curtosis es de ,753 que es mayor que 0 por lo tanto será leptocúrtica.

Exploramos la variable edad según el sexo, para poder comprobar posteriormente si hay diferencias significativas entre las edades según esta variable. En esta ocasión encontramos que la media de edad para las mujeres es de 73,69 años con error típico de ,820 y mediana de 74 años. Para los hombres la edad media es de 69,69 años con error típico de ,873 y mediana de 70,5 años. En ambos casos la distribución de la muestra tanto para hombres como para mujeres es asimétrica a la izquierda y leptocúrtica, conservando la forma inicial. Se presenta a continuación los histogramas de la variable edad y de la variable edad según el sexo para apreciar la distribución de estos datos. Como se puede observar son los hombres los que sufren este tipo de intervenciones a edad más temprana, mientras que las mujeres concentran este tipo de intervenciones a partir de los 70 años.



C) PESO, ALTURA, IMC. PESO CORPORAL IDEAL Y VOLEMIA SEGÚN PESO IDEAL

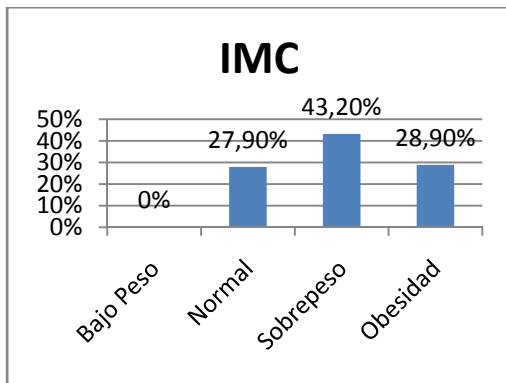
Se describen las cinco variables conjuntamente dada la relación que existe entre estas.

Comenzamos con el **peso**, esta variable tiene una media de 72,056 kg con un error típico de ,908 y un valor de la mediana de 71 kg. El mayor peso es 110 kg y el menor 44 kg. Los datos de la muestra presentan prácticamente simetría ya que su coeficiente está próximo a 0, con forma mesocúrtica (anexo II gráfico 2).

Continuamos con la variable **altura**, esta variable tiene una media de 161,42 cm con un error típico de ,66 y un valor de la mediana de 162 cm. La mayor altura es 186 cm y la menor 140 cm. Los datos de la muestra presentan simetría ya que su coeficiente es 0 y la forma que presentan es levemente leptocúrtica (anexo II gráfico 3).

Seguimos con el **Índice de Masa Corporal (IMC)**. Esta variable tiene una media de 27,61 kg/m² con un error típico de ,291 y un valor de la mediana de 27,21 kg/m². El mayor índice es 43,15 kg/m² y el menor 18,78 kg/m². Los datos de la muestra presentan leve asimetría a la derecha ya que su coeficiente es ,731 y la forma que presentan es leptocúrtica ya que el valor del coeficiente se acerca a 1 (anexo II gráfico 4).

A continuación un gráfico de barras con las frecuencias de cómo se distribuyen los pacientes de la muestra en función de esta variable, clasificando según la valoración de la OMS.



Ahora es el turno del **Peso Corporal Ideal** que, como vimos el inicio de este texto, presenta diferencias en cuanto al cálculo en función del sexo. El PCI en hombres, presenta una media de 63,245 kg con error típico de ,59 y mediana de 63,28 kg. El valor mínimo es de 46,90 y el máximo de 80,58. En los hombres la distribución de la muestra presenta simetría y forma levemente leptocúrtica. En las mujeres la media del PCI es de 47,02 kg con error típico de ,635 y mediana 47,86 kg. El valor mínimo es de 34,22 y el máximo de 61,5. En cuanto a la forma de la distribución, es prácticamente simétrica y levemente mesocúrtica. En la figura 5 del anexo II se presenta el diagrama de cajas para poder visualizar la descripción dada anteriormente.

La **Volemia según PCI** es el producto del PCI por 70 ml/kg, luego no tiene gran interés describir una variable que es un mero cambio de escala cuando ya se ha descrito el PCI.

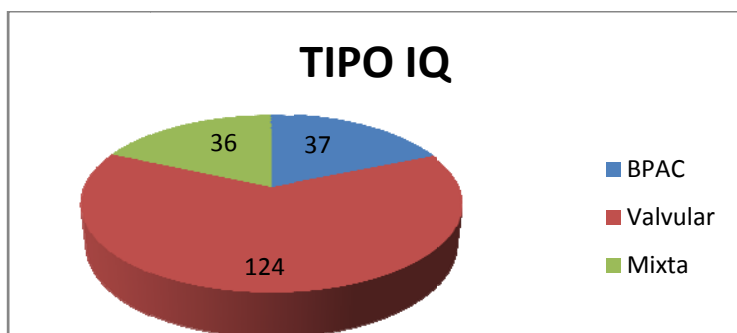
Para concluir con la descripción de estas cinco variables, se presenta la tabla donde se recogen los resultados de la prueba de Kolmogorov – Smirnof para detectar si las variables siguen una distribución normal.

	Estadístico	gl	Sig.
Peso (kg)	,064	197	,046
Altura (cm)	,079	197	,004
IMC	,054	197	,200
Peso corporal ideal	,077	197	,006
Volemia según PCI	,077	197	,006

La única variable que presenta significación muestral mayor de ,05 es la variable IMC, el resto tienen significación menor de ,05 luego hay evidencias estadísticas para poder afirmar que solo la variable IMC sigue distribución normal.

D) TIPOS DE INTERVENCIÓN QUIRURGICA

Esta variable está separada en 3 categorías, se presenta en el siguiente gráfico el número de cada una de ellas. Siendo mayoritaria la categoría de intervención valvular (62,9%), seguido de la intervención coronaria con un 18,8% y la intervención mixta con un 18,3%.



➤ **ANÁLISIS POR SUBTIPOS**

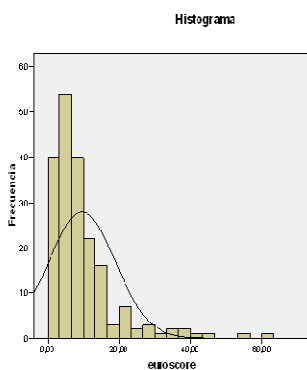
En la siguiente tabla se describen de modo detallado las 197 intervenciones.

Como se puede observar, la sustitución valvular aortica es el procedimiento más frecuente, con 44 intervenciones registradas individualmente, pero que asociada a otros procedimientos, se incrementa hasta 143 casos.

Valvulares	124	Mixtas	36	BPAC	37
SVM	4	BPAC x 1 + SVAo	7	BPAC x 1	8
SVAo	44	BPAC x 2 + SVAo	9	BPAC x 2	2
SAA	2	BPAC (X3) (X4) + SVAO	4	BPAC x 3	17
AM	4	BPAC x 5 +AM	1	BPAC x 4	8
AT	1	BPAC x 1 + SVAo +SVM	2	BPAC x 5	2
SVM + SVAo	11	BPAC x1 +SVAo + AT	1		
SVM + AT	16	BPAC x1 + SVAO +SAA	3		
SVM + Criomaze	1	BPAC x1 + AM + AT	1		
SVAo + SAA	13	BPAC x 2 +SVM +SVAo	1		
SVAo + AM	1	BPAC x 2 + SVM + AT	3		
SVAo + Wrapping	6	BPAC x 2 +SVAo + SAA	1		
AM +AT	4	BPAC x 3 + SVAo + SAA	2		
SVM + SVAO + AT	14	BPAC x 3 + SVAo + AM	1		
SVAO +SAA + AT	2				
SVAo + AM +AT	1				

E) EUROSORE

Presenta un valor medio de 9,64 con un error típico de ,67 y una mediana de 6,91. Su valor máximo de 61,41. La distribución de los datos de la muestra presentan asimetría a la derecha y forma leptocúrtica. En la muestra, el 67 % de los pacientes tienen un valor de euroscore menor de 9,75.



2.- Variables preoperatorio

A) PATOLOGIA PREOPERATORIA

➤ INSUFICIENCIA RENAL. INSUFICIENCIA HEPÁTICA

En la muestra encontramos que sólo 14 de los 197 pacientes (7,1%) tienen algún tipo de insuficiencia renal. Sólo encontramos 7 pacientes con hepatopatía.

La afectación renal de estos 14 pacientes se clasifica del siguiente modo:

IRA	1
IRC	11
IRCT (Hemodiálisis)	1
Monorreno	1

➤ FEVI

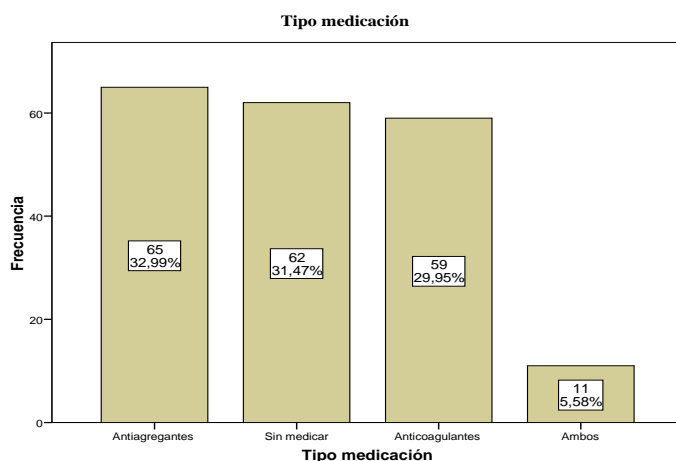
La mayoría de los pacientes de nuestra muestra presentan valores de FEVI encuadrados en la normalidad como podemos observar en la siguiente tabla.

	Frecuencia	Porcentaje
NORMAL (50-75)	167	84,8
LEVE (36-49)	17	8,6
GRAVE (<35)	13	6,6
Total	197	100,0

B) TRATAMIENTO PREOPERATORIO

Cuando mencionamos tratamiento preoperatorio nos referimos a aquellos tratamientos que influyen en el sangrado postoperatorio y en la coagulación, por ello hablaremos de fármacos antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes, así como del tiempo de suspensión de los mismos previo a la intervención quirúrgica.

En la muestra hay un 31,47% de los pacientes que no toman ninguno de estos fármacos antes de la intervención. En el gráfico de barras se puede observar la frecuencia de cada una de las categorías.



➤ **TIEMPO DE SUSPENSIÓN**

○ **ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS**

La tabla que se presenta a continuación, se refiere a los pacientes que toman ASS 100 mg y no suspenden, asociado a otros antiagregantes como son ticagrelor y prasugrel.

		Suspenden tratamiento todos				
		2 Días	4 Días	5 Días	6 Días	7 Días
Otras medicaciones	Ticagrelor	1	2	0	0	0
	Prasugrel	0	0	2	1	1

En la siguiente tabla se presentan los pacientes que toman AAS y/o Clopidogrel.

		CLOPIDOGREL							
		Suspenden							
		NO	No suspenden	2 Días	4 Días	5 Días	6 Días	Total	
AAS	Cantidad	NO	0	1	0	0	1	1	3
	100	no							
		suspendido	36	2	0	1	2	0	41
	Suspendido	4 Días	2	0	0	1	0	0	3
		5 Días	1	0	0	0	0	0	1
		7 Días	3	0	0	0	0	0	3
		10 Días	2	0	0	0	0	0	2
	300	no							
		suspendido	1	0	0	0	0	0	1
	Suspendido	2 Días	0	0	1	0	0	0	1
		4 Días	1	0	0	0	0	0	1
		6 Días	1	0	0	0	0	0	1
		7 Días	1	0	0	0	0	0	1
Total			48	3	1	2	3	1	58

○ **ANTICOAGULANTES**

A continuación se presenta la tabla con los tiempos de suspensión previo a la intervención quirúrgica de los anticoagulantes tipo dicumarinicos.

	No suspendido	Suspendido 3 días
DICUMARINICOS	1	2
	1	2

Esta tabla muestra el tiempo de suspensión de distintos antiagregantes. El paciente que toma Rivaroxabán, suspendió esta medicación 4 días antes de la intervención quirúrgica.

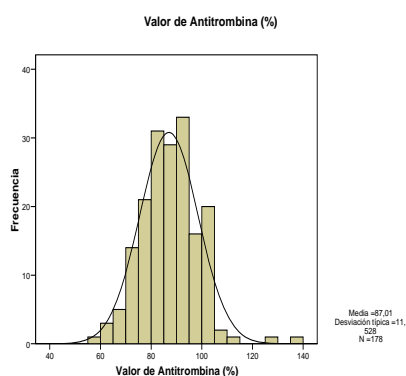
		Otros anticoagulantes			
		No	<u>HBPM</u>	<u>RIVAROXABAN</u>	Total
		<u>TERAPEUTICA</u>			
<u>DICUMARINICOS</u>	No	0	4	1	5
	SI	No	38	0	38
	suspendido				
	Suspendido	1 Día	2	0	2
		2 Días	1	0	1
		3 Días	4	1	5
		4 Días	4	0	4
		5 Días	1	0	1
		6 Días	1	0	1
		7 Días	1	0	1
		8 Días	1	0	1
Total		53	5	1	59

○ ANTIAGREGANTES Y ANTICOAGULANTES

	Otros anticoagulantes		Total	
	NO	<u>HBPM TERAPEUTICA</u>		<u>HEPARINA SÓDICA</u>
<u>AAS 100 NO SUSPENDIDO</u>	3	6	2	11
Total	3	6	2	11

C) ANTITROMBINA BASAL

El valor medio de antitrombina medido durante el preoperatorio es de 87,01 %. En la gráfica se objetiva la distribución de los distintos valores.

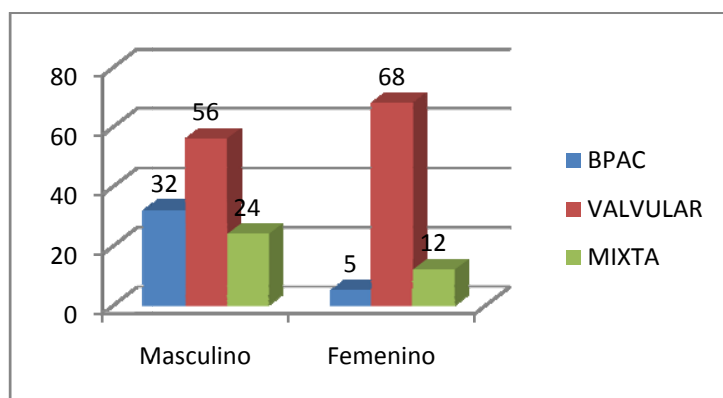


2.1.- Análisis bivariado

2.1.1.- SEXO-TIPO IQ/TIPO TTO/EDAD

Para revisar la relación existente entre el sexo y el tipo de intervención quirúrgica se realizará una tabla de contingencia; con este análisis queremos comprobar la hipótesis de independencia entre las variables. El valor del estadístico es de 21,569 con una significación muestral de ,000. Por lo tanto hay evidencias estadísticas para

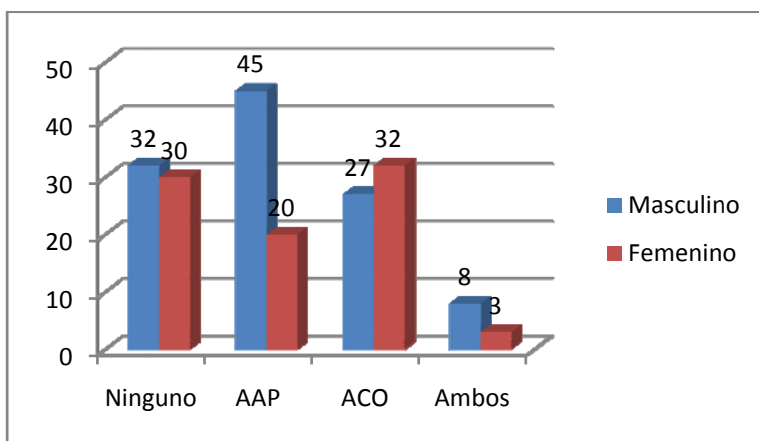
poder rechazar la hipótesis de independencia, es decir, el sexo y el tipo de intervención son variables dependientes. Como se puede observar en el gráfico, las mujeres son sometidas fundamentalmente a intervención valvular.



Para saber si hay diferencias significativas en cuanto a la **edad** que tenía el paciente **según el sexo** cuando fue intervenido, como la variable edad no sigue una distribución normal, aplicaremos la prueba de U – Mann. Realizada la prueba, encontramos evidencias estadísticas para rechazar la hipótesis nula del contraste y podemos decir que si hay diferencias entre las edades medianas de los pacientes según el sexo. El valor de estadístico fue de 3468 y la significación muestra fue de ,001. Analizando los rangos medios podemos decir que son los hombres los que se operan a edad más temprana como se puede observar en los esta tabla (anexo II gráfico 6).

	Sexo	N	Rango promedio	Suma de rangos
Edad (años)	Masculino	112	87,46	9796,00
	Femenino	85	114,20	9707,00
	Total	197		

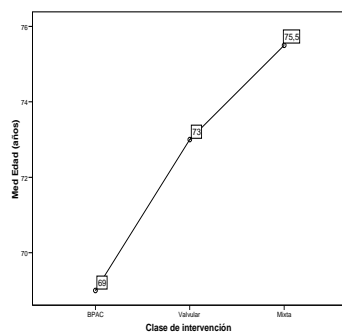
Para valorar la relación que existe entre el **sexo y el tipo de tratamiento preoperatorio** se procede a realizar, como previamente, una tabla de contingencia. El valor del estadístico Chi – Cuadrado es de 8,842 con 3 grados de libertad y una significación muestral de ,031 con lo que hay evidencias estadísticas para poder rechazar la hipótesis de independencia, luego podemos decir que el tipo de medicación depende del sexo del paciente. Aunque una de las casillas de la tabla de contingencia tenga una frecuencia esperada menor de 5, no supone ningún problema a la hora de tomar la decisión de rechazo, ya que la frecuencia esperada es de 4,75 que está muy próximo a 5. Como vemos, el tratamiento preoperatorio más frecuente en varones es el antiagregante plaquetario (69%) así como el tratamiento mixto con antiagregantes y anticoagulantes (72%).



2.1.2.- EDAD-TIPO IQ

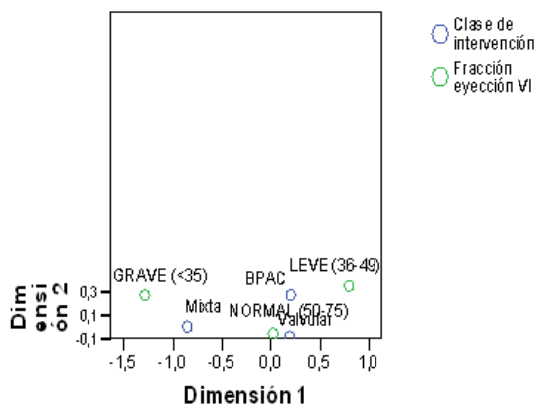
De nuevo como la variable “Edad” no sigue una distribución normal, se realizará una prueba no paramétrica para determinar si hay diferencias significativas entre las edades medianas de las tres categorías que tiene la

variable “Tipo de intervención”. La prueba que se usó fue Kruskal – Wallis, el valor del estadístico Chi – Cuadrado que se obtuvo fue de 10,637 con 2 grados de libertad y una significación muestral de ,005. Luego hay evidencias estadísticas para poder rechazar la hipótesis nula de igualdad de medianas en los tres grupos, es decir, hay diferencias significativas entre las edades a las cuales se les practica una u otra intervención a los pacientes. Si se revisa la tabla de los rangos, podemos ver que la intervención que se practica a una edad más temprana es la BPAC seguida de la intervención valvular; es la intervención mixta la que se lleva a cabo a una edad más elevada.



2.1.3.- FEVI-TIPO IQ

Como objetivamos en el gráfico inferior, en nuestra muestra cabe destacar que los enfermos que presentan FEVI normal son aquellos que mayoritariamente están sometidos a intervención valvular, que como hemos comprobado anteriormente, esta intervención era propia del sexo femenino. Los pacientes con FEVI grave son aquellos que están asociados a una intervención mixta.



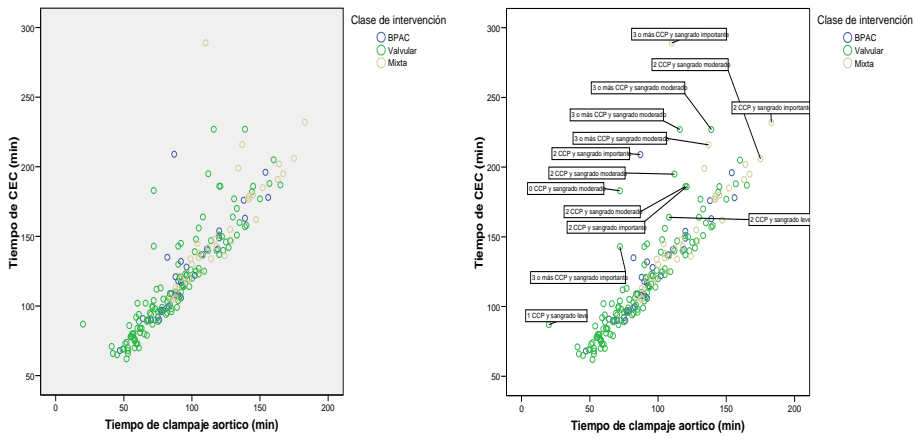
3.- Variables intraoperatorio

A) TIEMPO CEC Y CLAMPAJE AORTICO

Podemos decir que la variable CEC tiene una media de 124,16 minutos con un error típico de 2,885 y con una mediana de 117 minutos. Presenta asimetría a la derecha y es leptocúrtica. En cuanto al tiempo de clampaje aórtico, podemos decir que presenta una media de 95 minutos con un error típico de 2,227 y una mediana de 91 minutos. Se acerca a la simetría y es casi mesocúrtica. Se realizó la prueba no paramétrica K – S para determinar si las variables siguen distribución normal. En este caso sí que existieron evidencias estadísticas para poder afirmar que las variables seguían una distribución normal.

En el gráfico inferior se puede observar la fuerte relación lineal que presentan estas dos variables; de hecho la correlación entre ambos tiempos es de ,874 con significación muestral de ,000 con lo que hay evidencias estadísticas para asumir la relación directa entre estas dos variables. Como vemos, la mayoría de las

intervenciones se ajustan a una recta, pero son las intervenciones valvulares fundamentalmente las que se alejan de dicha recta.



B) VOLUMEN RECUPERADO CELL SAVER Y PORCENTAJE RESPECTO A LA VOLEMIA SEGÚN PESO IDEAL

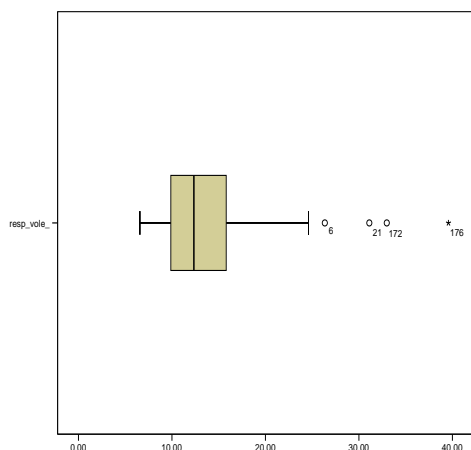
El volumen de hematíes recuperados del Cell Saver presenta una media de 517,61 ml de hematíes recuperados con un error típico de 12,87 y una mediana de 450 ml. La forma de la distribución es asimétrica a la derecha y leptocúrtica. La siguiente tabla muestra la relación directa que existe entre el tiempo de CEC y clampaje aórtico con respecto al volumen de hematíes recuperado.

	Tiempo de CEC (min)	Tiempo de clampaje (min)
Volumen hematíes recuperado (ml)	,355(**)	,234(**)

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

El valor medio del porcentaje de hematíes recuperados según volemia de cada paciente es de 13,39 % con un error típico de ,345. Presenta una mediana de 12,35%. El máximo de % de hematíes recuperados según volemia es del 39,58 % y el mínimo de 6,58%. La distribución de los datos de la muestra presenta asimetría a la

derecha y forma leptocúrtica. El diagrama de cajas explica gráficamente el comportamiento de la variable.



C) DOSIS HEPARINA Y DOSIS PROTAMINA

La dosis media de heparina que se administra es de 227,63 con un error típico de 2,921 y mediana 220. Presenta leve asimetría a la derecha y casi es mesocúrtica. La dosis media de protamina que se administra es de 221,38 con un error típico de 2,988 y mediana 220,36. Presenta leve asimetría a la derecha y casi es mesocúrtica. Revisando los rangos, se observa que hay más rangos negativos que positivos lo que supone que se administra más heparina.

		N	Rango promedio	Suma de rangos
Dosis protamina (mg) -	Rangos	88		
Dosis heparina (mg)	negativos	(Protamina<Heparina)	71,95	6332,00
	Rangos	49		
	positivos	(Protamina>Heparina)	63,69	3121,00
	Empates	59		
		(Protamina=Heparina)		
	Total	196		

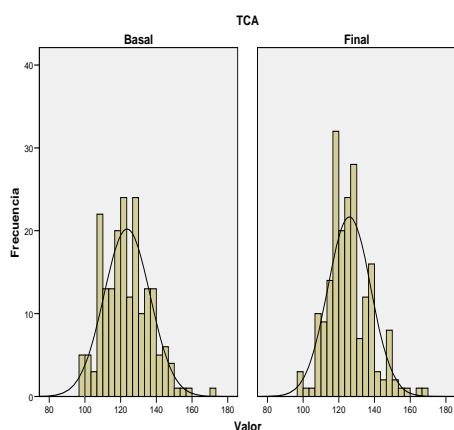
D) TCA BASAL Y FINAL

En la siguiente tabla se presenta el valor de los estadísticos más relevantes de ambas variables.

	N	Media (Error típ.)	Mediana	Asimetría (Error típ.)	Curtosis (Error típ.)
TCA Basal	196	123,55 (.921)	123	,432 (.174)	,228 (.346)
TCA Final	196	125,88 (.859)	124	,673 (.174)	,813 (.346)

Se observa que las diferencias entre las medias y las medianas de ambas variables son pequeñas pero aun así, hemos visto que son significativas.

Presentamos el histograma de ambas variables para revisar de modo gráfico el comportamiento de los datos de la muestra.



El valor de la correlación de Pearson de estas dos variables es de ,344 con una significación muestral de ,00000077 luego podemos afirmar que hay evidencias estadísticas para poder decir que hay relación lineal y directa entre estas dos

variables. Comprobamos a continuación si hay diferencias significativas entre el valor de ambos TCA. Como son variables apareadas y el TCA final no sigue distribución normal, se realizará la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon, obteniéndose un valor del estadístico de -2,275 y una significación muestral de ,023 luego podemos considerar que hay evidencias estadísticas para afirmar que hay diferencias significativas entre el valor TCA basal y el TCA final. Al revisar la tablas resumen de los rangos se puede encontrar también esta diferencia, siendo a favor de los rangos positivos, es decir, la TCA final es mayor que la basal como bien se ha comprobado.

E) ACIDO TRANEXÁMICO

La dosis media administrada fue de 2,0016 gramos con un error típico de ,0944 y una mediana de 2. Cuando se consideran solo a aquellos que han recibido dosis, la media es de 2,404 con un error típico de ,0832 y una mediana de 2,4. La menor dosis administrada fue de 0,5 gramos, aunque existen pacientes que no recibieron nada de ácido tranexámico; la dosis mayor fue de 5 gramos y solo la recibió 1 paciente.

Al subdividir en grupos en función de los gramos totales administrados, vemos que un 16,8% de los pacientes no recibe ácido tranexámico, y que un 50,8% de los pacientes reciben entre 2 y 3 gramos.

Dosis (gramos)	Pacientes	
0	33 (16,8%)	
Hasta 1	30 (15,2%)	(22 exactamente 1,00)
Hasta 2	46 (23,4%)	(26 exactamente 2,00)
Hasta 3	54 (27,4%)	(34 exactamente 3,00)
Hasta 4	33 (16,8%)	(28 exactamente 4,00)
Hasta 5	1 (,5%)	

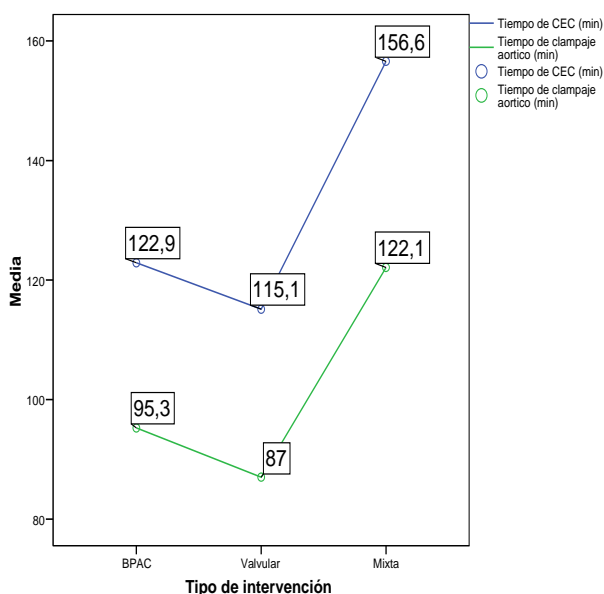
4.- Análisis de relación entre variables del PREOPERATORIO e INTRAOPERATORIO

A) TIPO DE IQ – TIEMPOS DE CEC Y CLAMPAJE AORTICO

Se realizaron dos ANOVA de un factor, siendo para uno la variable independiente el tipo de intervención y la dependiente la CEC y para el otro la dependiente fue el tiempo de clampaje. En la prueba de Levene se detectó homocedasticidad y el resultado del ANOVA fue significativo en ambos casos. Se presenta la tabla de los resultados.

		Suma de		Media		
		cuadrados	gl	cuadrática	F	Sig.
Tiempo de CEC (min)	Inter- grupos	48018,549	2	24009,274	17,034	,000
	Intra- grupos	273442,253	194	1409,496		
	Total	321460,802	196			
Tiempo de clampaje aórtico (min)	Inter- grupos	34319,344	2	17159,672	21,174	,000
	Intra- grupos	157221,651	194	810,421		
	Total	191540,995	196			

Es decir, hay evidencias estadísticas para poder decir que el tipo de intervención determinará la duración del bypass cardiopulmonar. A continuación se analizará que intervención presenta diferencias significativas con respecto a las otras. El contraste que se realiza tras el ANOVA es un Bonferroni ya que los tamaños de los grupos son distintos y se desea mantener controlado el error tipo I. La categoría que presenta mayores diferencias en tiempos es la intervención mixta, como era de esperar. A continuación se presentan los gráficos de las medias de tiempo cada categoría para cada variable.



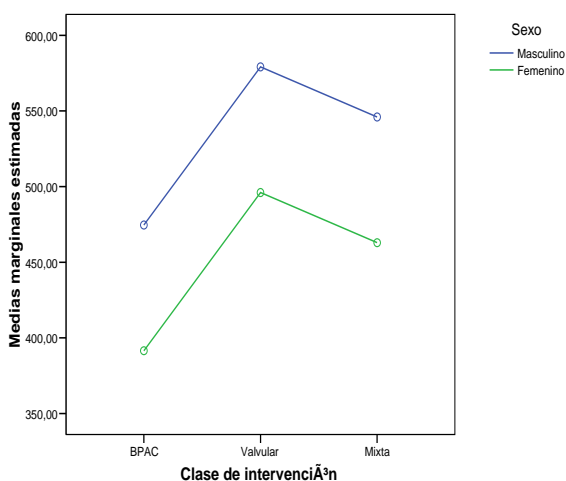
B) TIPO DE IQ- VOLUMEN RECUPERADO CELL SAVER SEGÚN SEXO

En la siguiente tabla se puede observar que de media la intervención que tiene mayor volumen de hematíes recuperados del Cell Saver es la valvular que posee además un rango mayor, seguida de la intervención mixta y por último de la coronaria.(anexo II gráfico 24)

	BPAC	Valvular	Mixta	Total
N	36	122	34	192
Media	455,4167	533,7295	494,4118	512,0833
Desviación típica	134,78753	185,93250	172,15552	176,94864
Error típico	22,46459	16,83354	29,52443	12,77017
Mínimo	300,00	200,00	250,00	200,00
Máximo	850,00	1200,00	1200,00	1200,00

En este caso al realizar un ANOVA de un factor, siendo el “Tipo de intervención” la variable independiente y el “Volumen de hematíes recuperados” la dependiente, el resultado que se obtiene es no significativo pero al incluir la variable “Sexo” el resultado que se obtiene es significativo. Se realiza la prueba de Levene y hay evidencias estadísticas para que se acepte la hipótesis nula de igualdad de varianzas luego los datos son homocedásticos.

Medias marginales estimadas de Volumen hematíes recuperado cell saver (ml)



Al observar la tabla del ANOVA se tiene que tanto la media global, como el tipo de intervención son significativos y el sexo también es significativo. Por lo tanto se puede considerar al modelo valido.

Variable dependiente: Volumen hematíes recuperados cell saver (ml)

Fuente	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Significación	Potencia observada(a)
Intersección	31863562,806	1	31863562,806	1032,319	,000	1,000
SEXO	297142,562	1	297142,562	9,627	,002	,870
Clase_IQ	280896,192	2	140448,096	4,550	,012	,769
Error	5957138,165	193	30866,001			
Total	59175900,000	197				

La potencia de cada uno de los términos que forma el modelo se puede considerar buena o muy buena y podemos considerar que lo que explica el término “Intersección” por si solo es bastante, le sigue el término “Tipo de intervención”. Por lo tanto el modelo en este caso será:

$$\text{Volumen recuperado CS estimado} = \text{Intersección} + \text{SEXO} + \text{Clase_IQ}$$

Al sustituir cada término por el valor de la siguiente tabla y se tendrá una estimación del valor de “Volumen de hematíes recuperados”.

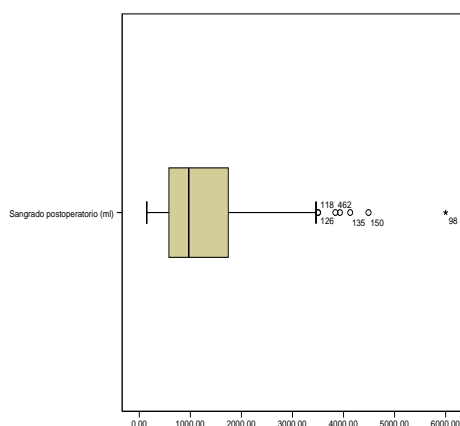
Parámetro	B	Error típ.	t	Significación
Intersección	462,936	34,295	13,499	,000
[SEXO=0 Masculino]	83,095	26,781	3,103	,002
[SEXO=1 Femenino]	0(b)	.	.	.

[Clase_IQ=BPAC]	-71,424	41,470	-1,722	,087
[Clase_IQ=VALVULAR]	33,125	33,756	,981	,328
[Clase_IQ=MIXTA]	0(b)	.	.	.

5.- Variables postoperatorio

A) SANGRADO POSTOPERATORIO

La media de esta variable es de 1317,795 ml con un error típico de 69,68. La mediana es de 970 ml. Presenta un máximo de 6000 ml y un mínimo de 150 ml. La distribución presenta asimetría a la derecha y tiene forma leptocúrtica. La variable no presenta distribución normal. En el siguiente diagrama de cajas se puede observar lo descrito (anexo II gráfico 7).



B) COMPLICACIONES

De los 197 pacientes de nuestra muestra, la mayoría, 145 no sufren ningún tipo de complicación y el resto, 52 pacientes que sufren una o varias complicaciones. De estos 52 pacientes, 5 son éxitos. De los fallecidos, 3 pacientes presentaron una

hemorragia postoperatoria masiva que requirió reintervención quirúrgica, 1 paciente sufrió hemorragia intraparenquimatosa y el último falleció debido a isquemia cardiaca. Observamos en la siguiente tabla el desglose de complicaciones que han presentado los pacientes de nuestra muestra.

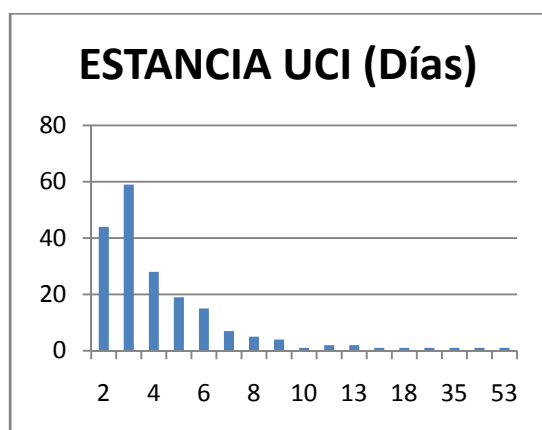
Tipo de complicación	Frecuencia	Porcentaje
Ninguna complicación	146	74,1
Sangrado postoperatorio leve	15	7,6
Sangrado postoperatorio masivo (necesidad de reintervención)	4	2,0
Insuficiencia renal postoperatoria	13	6,6
HDFVVC	2	1,0
Convulsión	1	,5
ACV-isquémico	3	1,5
Hemorragia intraparenquimatosa	1	,5
Isquemia cardiaca	2	1,0
BCIAo	2	1,0
BAV completo	3	1,5
SRIS	2	1,0
Fracaso multiorgánico	1	,5
Isquemia medular + HDFVVC	1	,5
Sangrado po moderado + insuficiencia renal postoperatoria	1	,5
Total	197	100,0

Al analizar la relación entre el **tipo de tratamiento preoperatorio** y la aparición de **complicaciones** postoperatorias, no se ha visto influencia de la medicación preoperatoria en la aparición de alguna de las complicaciones, tanto hemorrágica como isquémica o renal.

Por el contrario, al valorar si el **tipo de intervención** influye en la aparición de **complicaciones**, sí que se obtienen resultados significativos en la aparición de complicaciones hemorrágicas respecto al tipo de intervención, mientras que no se vio asociación con las complicaciones isquémica o renal.

C) ESTANCIA EN UCI

La media de días que se permaneció en la UCI fueron 4,83 días, con una mediana de 3 días. El tiempo mínimo de estancia en UCI de los pacientes de nuestra muestra fue de 2 días, mientras que el tiempo máximo fue de 53 días en un paciente. Un 68,2% de los pacientes permanecen menos de 4 días ingresados en UCI. A continuación se muestra la gráfica del tiempo de estancia en UCI de los pacientes de nuestra muestra.



Los pacientes cuya estancia en UCI fue mayor se objetivó que tenían un sangrado postoperatorio mayor que el resto, hecho que confirma la prueba U Mann – Whitney con un valor del estadístico de 1500,5 y significación muestral de ,000. Se revisó

además si el **tipo de intervención** influía en la estancia en UCI pero no se obtuvieron resultados significativos

D) RETIRADA DE DRENAJES

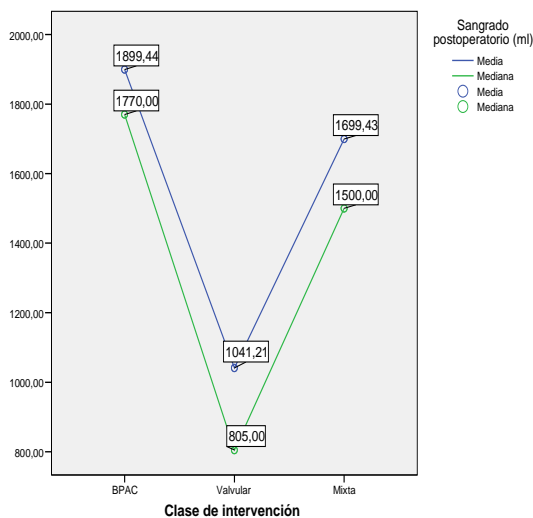
El tiempo medio que se mantienen los drenajes en el paciente son 42,13 horas con error típico de 2,021 y un valor mediano de 40. Podemos decir que el 47,2 % de los pacientes permanecen con los drenajes hasta 24 horas; en el 33% de los pacientes se retiran a las 48 horas y el resto, un 19,8% permanecen más de 48 horas.

6.- Sangrado postoperatorio

A) SANGRADO –TIPO IQ

Para valorar si existe relación entre ambas se realizará un ANOVA, donde la variable independiente es el tipo de intervención y la variable dependiente, el sangrado postoperatorio. Si bien la técnica no es la más apropiada dada la falta de normalidad en el sangrado, encontramos que hay homocedasticidad por lo tanto como la técnica es robusta, se puede aplicar. Realizado el análisis se observa que hay diferencias significativas entre los tres tipos de intervención, se obtiene un valor del estadístico F de 16,369 con 2 g. l. en el numerador y 192 g. l. en el denominador. La significación muestral que se obtiene es de ,000 luego hay evidencias estadísticas para asumir que según el tipo de intervención el sangrado será mayor o menor. Si revisamos que tipo o tipos de intervención son las que se diferencian, observamos que es la intervención Valvular la que presenta diferencias significativas con respecto

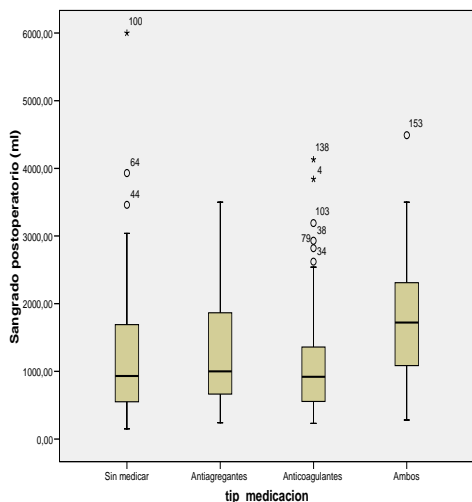
a los otros dos tipos de intervenciones. Para realizar el contrastes a posteriori se aplicó un contraste tras el ANOVA con el que se pretendía controlar e erro Tipo I y como el tamaño de los grupos era distinto, se usó el test de Bonferoni. En el siguiente gráfico se puede observar el comportamiento de la media y mediana del sangrado según el tipo de intervención y se puede observar la importante diferencia que hay entre los tipos de intervención sobre todo entre la intervención valvular y las otras dos intervenciones (anexo II gráfico 8).



B) SANGRADO –TIPO TRATAMIENTO PREOPERATORIO

En el gráfico inferior se puede observar que las tres primeras categorías presentan distribución asimétrica a la izquierda. Siendo la última categorías la que presenta distribución simétrica y que la categoría anticoagulante es la que más datos atípicos presenta. La media de la hemorragia postoperatoria es superior en los pacientes que toman ambas medicaciones, con 1896 ml. A continuación son los pacientes que toman antiagregantes, con 1364 ml, los que mayor sangrado presentan, seguidos de

los pacientes sin medicar, que sangran 1292 ml y por último de los pacientes con anticoagulantes que sangran 1186 ml (anexo II gráfico 9).

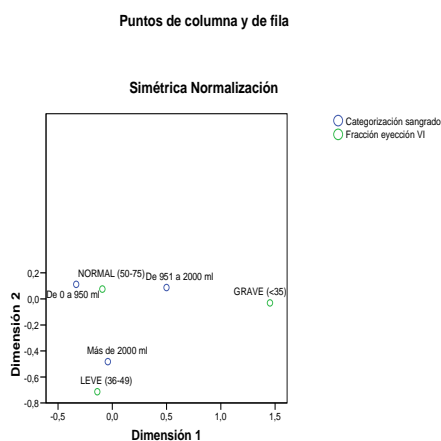


El valor del estadístico es de 1,738 con 3 y 191 grados de libertad lo que arroja una significación muestral de ,161 con lo que podemos decir que hay evidencias estadísticas para afirmar que no existen diferencias significativas en el sangrado postoperatorio dependiendo del tipo de medicación preoperatoria tomase el paciente. Solo el contraste a posteriori DMS que no controla el error de tipo I pone de relevancia la diferencia que existe entre los pacientes que toman ambas medicaciones con el resto de pacientes, como observamos en la tabla inferior.

(I) tip_medificacion	(J) tip_medificacion	Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
Ambos	Sin medicar	603,46041	316,57599	,058	-20,9737	1227,8945
	Antiagregantes	531,76046	316,19716	,094	-91,9264	1155,4473
	Anticoagulantes	710,26194(*)	317,78647	,027	83,4402	1337,0837

C) SANGRADO- FEVI

Como vemos en la gráfica inferior, los pacientes que presentan una FEVI levemente deprimida son los que más sangrado presentan. Los pacientes con FEVI normal suelen sangrar entre 0 y 950 ml.



D) SANGRADO –IMC/CEC

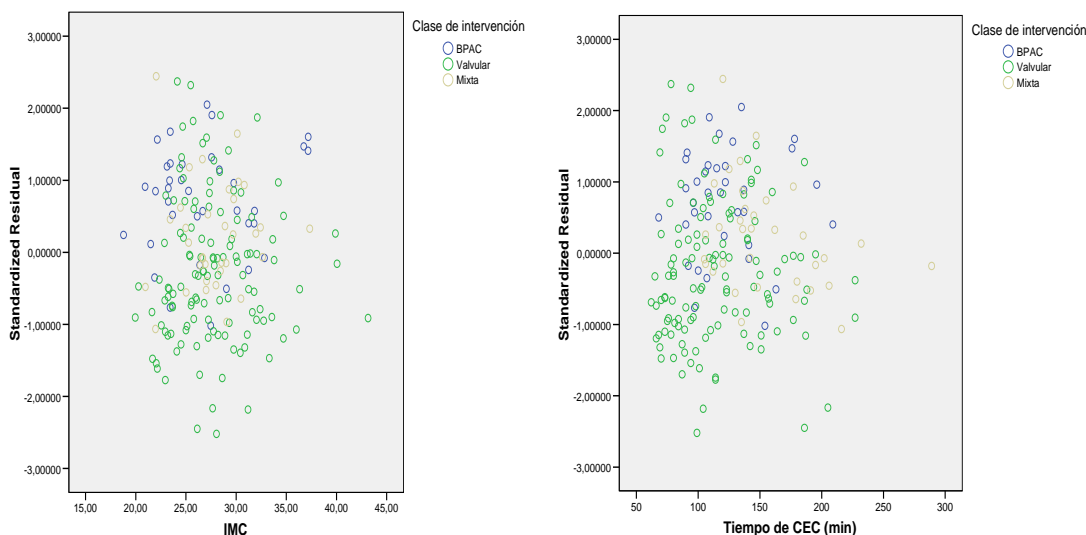
Al relacionar estas variables se obtiene el modelo de regresión que se muestra en las líneas inferiores. Éste será un modelo logarítmico ya que tomamos logaritmos en la variable dependiente, el sangrado postoperatorio.

$$\ln(\text{Sangrado post – operatorio}) = 6,725 + 0,008 \text{ tiempo de CEC} - 0,027\text{IMC}$$

Estos coeficientes son significativos ya que todos tienen significación muestral menor de ,05 y además al revisar el ANOVA de la regresión también se obtiene una significación muestral menor de ,05 lo que nos permite decir que hay evidencias

estadísticas para poder afirmar que el modelo presentado es válido a nivel global y como se observó anteriormente cada coeficiente también es significativo. No vamos a encontrar problemas de colinealidad ya que la correlación entre las variables independientes no es significativa. Si bien el modelo es apropiado encontramos que su poder explicativo es bajo: 19% que dada la alta dispersión de los datos es bastante bueno.

El análisis de los gráficos de residuos con las variables independientes no presenta ninguna estructura para pensar que los datos no son independientes. El valor del estadístico de Durbin-Watson es de 1,898 que lo podemos considerar próximo a 2. Por tanto, se puede decir que el sangrado postoperatorio depende del tiempo de CEC y del IMC.

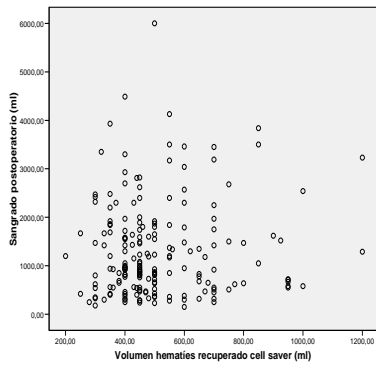


E) SANGRADO- CELL SAVER

Como podemos observar en la tabla inferior nuestras variables presentan correlación significativa al nivel 0,01 (bilateral), salvo el volumen de hematíes recuperado y el sangrado post-operatorio que no presentan correlación. El hecho que no presenten dos variables una posible relación lineal, no se puede descartar cualquier otra relación.

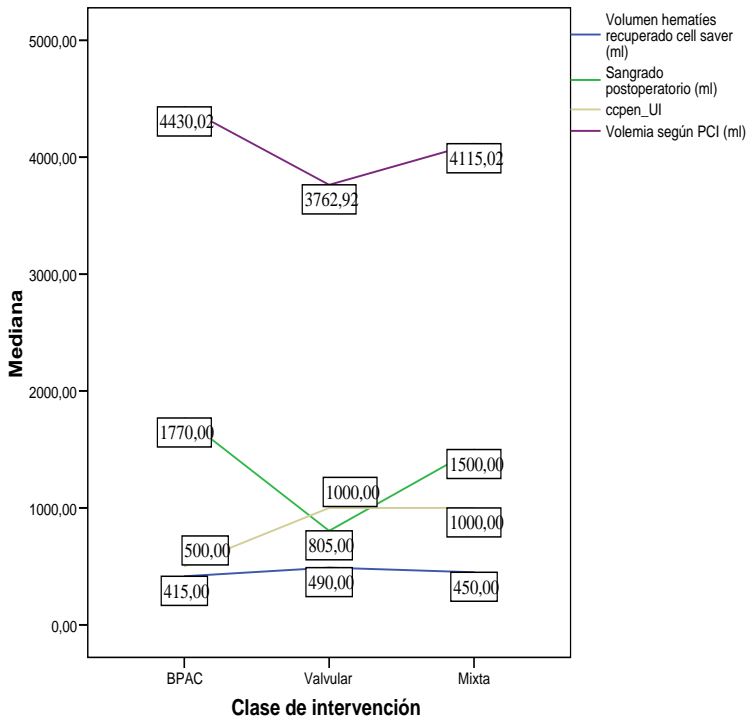
		Tiempo de CEC (min)	Volumen hematíes recuperado cell saver (ml)	Sangrado postoperatorio (ml)
Tiempo de CEC (min)	Correlación de Pearson	1	,334(**)	,323(**)
	Sig. (bilateral)		,000	,000
	N	192	192	192
Volumen hematíes recuperado cell saver (ml)	Correlación de Pearson		1	,069
	Sig. (bilateral)			,342
	N		192	192
Sangrado postoperatorio (ml)	Correlación de Pearson			1
	Sig. (bilateral)			
	N			192

Para comprobar si existe algún tipo de correlación significativa, se presenta el diagrama de dispersión para poder explorar otras alternativas de relación. A simple vista, no se ve ninguna relación entre estas variables.

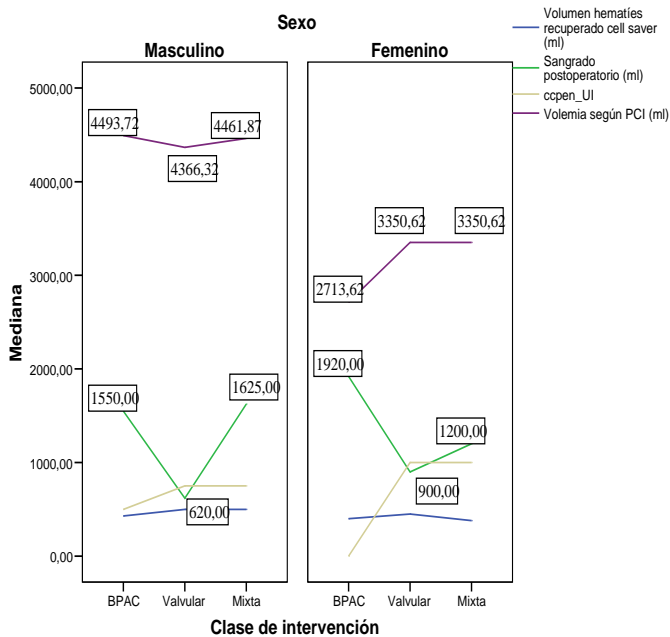


F) SANGRADO-CELL SAVER-VOLEMIA-CCP SEGÚN SEXO

A continuación se representa en el mismo gráfico de líneas varias variables que están relacionadas, estas variables son: volemia según PCI, volumen de hematíes recuperados, unidades de CCP administrados y sangrado postoperatorio. Se puede observar que son los pacientes que sufren una intervención coronaria los que tienen mayor volemia y también mayor sangrado postoperatorio con menor recuperación de volumen del Cell Saver, y a estos pacientes se les administra menos cantidad de CCP. Algo similar ocurre con los pacientes sometidos a intervención mixta, aunque en este caso se administra algún vial más de CCP. Curioso es lo que ocurre con los intervenidos de valvular, en la que a pesar de existir un mayor volumen sanguíneo recuperado y reinfundido al paciente, se objetiva una menor hemorragia postoperatoria; todo ello asociado a una mayor dosis de CCP. Entonces, ¿será determinante la administración de una cantidad óptima de viales de CCP para disminuir el sangrado postoperatorio?



Recordamos que el tipo de intervención quirúrgica está relacionada con el sexo, por lo tanto parece lógico presentar el gráfico anterior separado por sexo para comprobar si se modifica o cambia ligeramente debido al factor sexo.



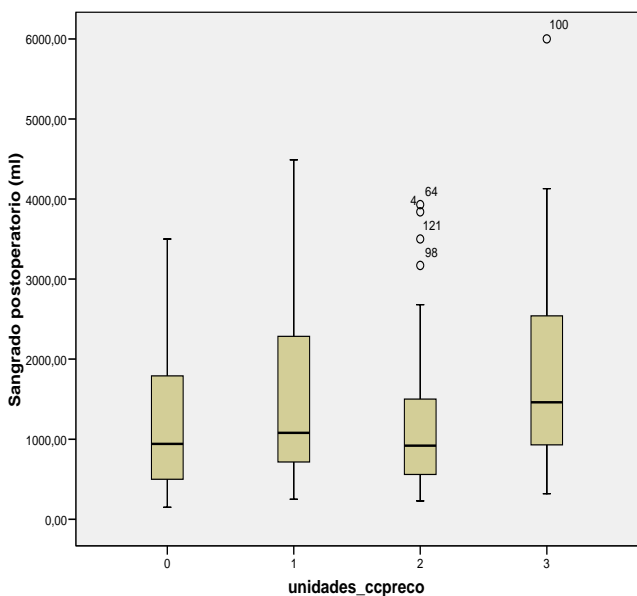
Como era de esperar, la volemia según PCI es distinta según el sexo (mayor en varones), y las diferencias en cuanto a esta variable son significativas. Si ahora nos centramos en el sangrado se observa que éste es mayor en las mujeres cuando la intervención es BPAC aunque hay que recordar que esta intervención es propia de hombres y en la muestra solo hay 5 mujeres que han tenido esta intervención. Cuando nos referimos a los otros dos tipos de intervenciones la hemorragia aumenta en los hombres. Es en el sexo masculino donde el volumen de hematíes recuperado es superior. Cuando revisamos los viales de CCP administrados, en el caso del sexo femenino es menor en cuanto a la intervención BPAC pero supera al sexo masculino en la administración de viales en las otras intervenciones.

Se realizó la Prueba de Mann – Whitney según la intervención quirúrgica para determinar si había diferencias significativas en estas variables tomando como variable de agrupación el sexo. El porcentaje de hematíes recuperados del Cell Saver en función del peso ideal del paciente presenta diferencias significativas en la intervención valvular y BPAC al igual que el volumen de hematíes recuperado en la intervención valvular y mixta. En ninguna categoría el sangrado postoperatorio aparece como significativa, aunque en la intervención Valvular está próxima al ,05 con lo que se puede asumir siendo un poco laxos que existen diferencias significativas en el sangrado postoperatorio entre los hombres y las mujeres cuando se realiza una intervención valvular.

G) SANGRADO-CCP Y TIPO IQ

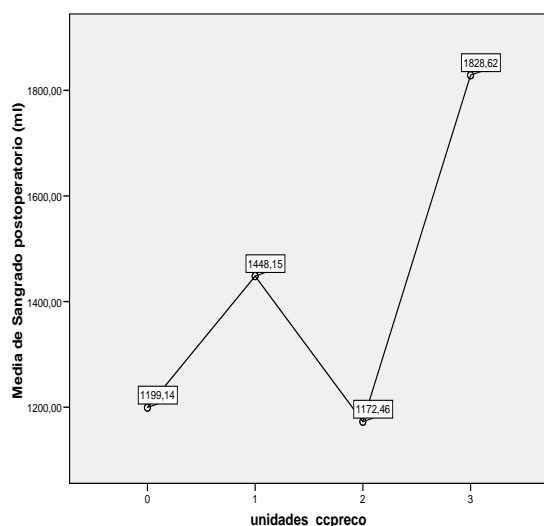
Los pacientes que sufren mayor sangrado son aquellos pacientes que reciben 3 o más unidades de CCP, con una media de 1828 ml de sangrado postoperatorio; y a continuación los pacientes que reciben 1 unidad de CCP, que sangran 1448 ml. Los pacientes que no reciben ninguna unidad o reciben 2 de media sangran respectivamente 1199 ml y 1172 ml.

En el diagrama de cajas inferior se observa que todas las categorías presentan distribución asimétrica a la izquierda y la categorías que más valores atípicos tiene es la correspondiente a los pacientes que reciben 2 unidades de CCP.



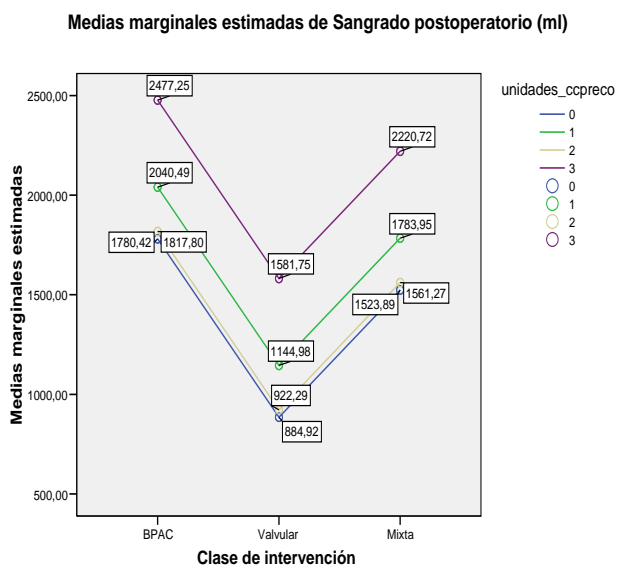
Al realizar el ANOVA se obtiene un valor del estadístico de 3,847 con 3 y 191 grados de libertad lo que arroja una significación muestral de ,011 con lo que podemos decir que hay evidencias estadísticas para afirmar que existen diferencias significativas en

el sangrado postoperatorio dependiendo del tipo número de unidades de CCP que se le administren al paciente. Como vemos en el gráfico inferior, existe evidencia para afirmar que los pacientes que reciben 3 o más unidades de CCP se diferencian significativamente de los que reciben 2 ó no reciben ninguna.



Realizamos a continuación un modelo lineal general de dos factores con interacción donde la variable dependiente es el sangrado y las independientes son el tipo de intervención y las unidades de CCP que se le administran al paciente y observamos que la interacción de ambas variables no es significativa. Pero al trabajar solo con los efectos principales, podemos observar salen significativos, es decir, hay evidencias estadísticas para poder afirmar que el sangrado postoperatorio depende conjuntamente del tipo de intervención y de las unidades de CCP administradas al paciente. El efecto principal que mejor explica el comportamiento del sangrado postoperatorio es la clase de intervención ya que tiene un valor de eta al cuadrado de ,160. Para entender esta significación pasamos a revisar los gráficos de las medias

marginales estimadas del sangrado postoperatorio. Según el gráfico, podemos concluir que la intervención valvular es la que menos sangrado postoperatorio tiene, independientemente de la cantidad de CCP administrados (anexo II gráfico 10).



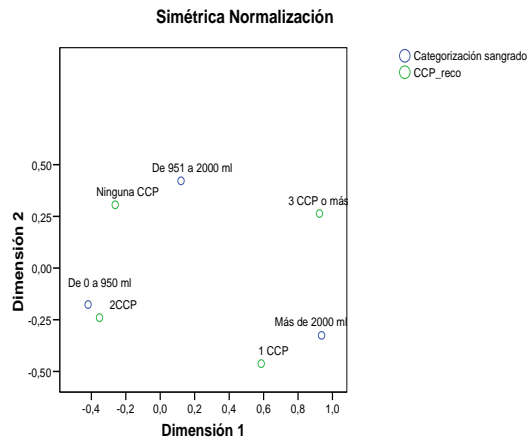
6.1.- RECODIFICACION SANGRADO-CCP

En este apartado se valorará como fue el comportamiento del sangrado según la cantidad de viales de CCP que el facultativo administró al paciente. Para ello, se categoriza el sangrado postoperatorio en tres grupos: de 0 a 950 ml, de 951 a 2000 ml, y más de 2000 ml; este último grupo presenta valores muy elevados ya que la media se aleja sensiblemente de la mediana hecho que no ocurre en los otros dos grupos. La categorización de la variable administración de CCP se realiza en cuatro: ninguna CCP, un CCP, dos CCP y 3 o más CCP.

Esta segmentación genera categorías significativamente diferentes, hecho que se comprueba al realizar la prueba no paramétrica de Kruskal – Wallis. El valor del estadístico del Chi – cuadrado que obtenemos es de 163,037 con 2 grados de libertad. La significación muestral asociada es de ,000 luego hay evidencias estadísticas para poder afirmar que los tres grupos están claramente diferenciados. Como observación decir, que no se aplicó la prueba del ANOVA pues los datos carecían de normalidad y además en la prueba de Levene se rechazaba la hipótesis de igualdad de varianzas, por este motivo se optó por la prueba de Kruskal – Wallis.

A continuación se realiza un análisis de correspondencias. Se objetiva que los pacientes que tuvieron un sangrado entre 0 y 950 ml se pueden asociar a la administración de 2 viales de CCP, que los pacientes que tuvieron un sangrado entre 951 a 2000 ml se asocian a ninguna administración de viales de CCP. Los pacientes que sangraron más de 2000 ml se les administró un vial de CCP. Según vemos en el gráfico de dispersión los pacientes que recibieron 3 o más viales de CCP están equidistantes de las categorías de mayor sangrado y además alejada de ellas.

Puntos de columna y de fila



6.1.1.- TIEMPOS DE CEC Y CLAMPAJE AORTICO

El mayor tiempo de CEC se asoció con un sangrado postoperatorio importante tras la administración de 2 CCP, mientras que un menor tiempo de CEC se asoció con un sangrado leve sin haber recibido ninguna unidad de CCP. Por el contrario, un mayor tiempo de clampaje aórtico se ha relacionado con un sangrado moderado tras la administración de 2 viales de CCP y el menor tiempo, con sangrado leve tras administrar 1 vial de CCP.

6.1.2.- HEPARINA Y PROTAMINA. TCA BASAL Y FINAL

Describimos la relación heparina:protamina según el gráfico 11 adjunto en el anexo II. En nuestra muestra generalmente, la dosis de heparina administrada es superior a la dosis de protamina, pero existen tres situaciones en las que la protamina es superior a la heparina, que se corresponden con sangrado

postoperatorio leve y grave tras la administración de 1 vial de CCP y con sangrado leve tras la administración de 3 viales de CCP.

En cuanto a la relación entre el TCA basal y final, podemos observar en el gráfico 12 adjunto en el anexo II, que generalmente, en nuestros pacientes, el TCA final es superior al TCA basal. Pero existen dos situaciones en las que el TCA final es menor, que son en aquellos pacientes que presentan un sangrado postoperatorio leve tras la administración de 2 viales de CCP o 3 ó más. Hay además un caso en el que el TCA final es igual al basal, y se corresponde con aquellos pacientes que tienen una hemorragia postoperatoria importante a pesar de la administración de 2 viales de CCP.

6.1.3.- PARAMETROS ANALITICOS: ASOCIACIÓN MEJOR Y PEOR PARAMETRO

El mejor valor del **hematocrito** a la hora de la intervención quirúrgica se corresponde con un sangrado postoperatorio importante sin administración alguna de CCP, mientras que el mejor valor del hematocrito a las 24 horas, se corresponde con un sangrado postoperatorio leve tras la administración de 1.500 UI o más de CCP. El peor valor del hematocrito coincide a la hora y a las 24 horas se con un sangrado importante tras haber recibido 1000 UI de CCP.

Al referirnos al **tiempo de protrombina**, el mejor valor se asocia, a la hora con una hemorragia leve tras administrar 1.500 UI de CCP; y a las 24 horas con un sangrado

leve tras administrar 1.000 UI de CCP. El peor valor en ambos casos se relaciona con una hemorragia importante tras administrar 2 viales de CCP (gráfico 13 anexo II).

En el caso del **INR**, el mejor parámetro en ambos casos se obtiene tras una hemorragia leve en la que previamente se han administrado 1.000 UI de CCP. El peor valor a la hora se corresponde con un sangrado importante tras administración de 2 viales de CCP (gráfico 14 anexo II).

El peor valor del fibrinógeno en ambas horas se asocia con una hemorragia importante en el que no se han administrado ningún vial de CCP. El mejor valor, en ambos casos, aparece cuando existe una hemorragia leve tras administrar 1.500 UI de CCP (gráfico 15 anexo II).

El peor valor de Creatinina en ambas horas se puede asociar con un sangrado importante a pesar de haber administrado 2 viales de CCP. El mejor valor de este parámetro se relaciona con una hemorragia leve tras administrar 1 vial de CCP (anexo II gráfico 16).

6.1.4.- COMPLICACIONES

A continuación se adjuntan una serie de gráficos de dispersión que relacionan el sangrado postoperatorio con el volumen de hematíes recuperado del Cell Saver con respecto a las variables sangrado y CCP codificadas como mencionamos previamente. Todo ello además en función del tratamiento preoperatorio (anexo II gráfico 17) y del

tipo de cirugía (anexo II gráfico 18). Tras analizar la relación entre el volumen sanguíneo recuperado del Cell Saver con el sangrado postoperatorio en función de las unidades de complejo protrombínico se objetivan las siguientes complicaciones:

-17 casos de **Insuficiencia renal postoperatoria**, 3 de los cuales necesitan HDFVVC.

De los 17 casos de IRA, 6 aparecen cuando no se administran ningún vial de CCP y otros 6 cuando se administran 2 viales de CCP, sin evidenciarse una asociación con la cuantía del sangrado.

Pero si valoramos en función de la cuantía del sangrado, observamos que de los 17 casos, 9 presentan un sangrado postoperatorio moderado, 6 un sangrado importante y tan solo 2 un sangrado leve. Tampoco se evidencia una clara asociación con el número de viales de CCP recibidos.

Sin embargo, al relacionar la complicación fracaso renal con el tipo de intervención quirúrgica, observamos que de los 17 casos, 9 aparecen en pacientes valvulares, 4 en la cirugía mixta y 3 en cirugía coronaria.

-6 casos de **isquemia**, de los cuales 3 son ACV isquémicos, 2 IAM y 1 isquemia medular

Los 3 casos de ACV se presentan tras un sangrado grave a pesar de la administración de 0, 1 y 3 viales de CCP.

Los 2 casos de IAM se presentan tras un sangrado leve en el que se administran 3 viales de CCP y tras un sangrado moderado en el que se administra 1 vial de CCP. En ambos casos, el paciente no tomaba ningún tratamiento preoperatorio. Esta complicación se presentó en sendas cirugías, valvular y coronaria.

El caso de isquemia medular, asociaba además como complicación IR con necesidad de HDFVVC. Se corresponde con un sangrado postoperatorio moderado tras administración de 3 CCP. Este paciente no tomaba ningún tratamiento previamente y fue sometido a cirugía valvular.

-1 caso **de hemorragia** cerebral

Este paciente presentó un sangrado postoperatorio moderado por el cual recibió 3 viales de CCP. El tratamiento preoperatorio que recibía previo a la IQ era con AAP y fue tras una intervención quirúrgica mixta.

-Otras complicaciones son: SRIS, Convulsión, FMO

El SRIS se presenta en un sangrado leve sin administración de CCP mientras que el FMO aparece en un sangrado grave tras administración de 3 CCP.

7.- Hemoderivados y otros fármacos procoagulantes

A) DESCRIPCION GENERAL

En la siguiente tabla se presenta el número de unidades que se administran de cada hemoderivado; entre paréntesis se muestra la recodificación para una mejor evaluación de las medicaciones.

Medicación	Concentrado hematíes	Pool de Plaquetas	Unidades de CCP
Unidades	Pacientes	Pacientes	Pacientes
0	72(0 → 0)	147(0 → 0)	70(0 → 0)
1	35(1 → 1)	26(1 → 1)	27(1 → 1)
2	32(2 → 2)	15(2 → 2)	70(2 → 2)
3	15(3 → 3)	7(3 → 3)	21(3 → 3)
4	21(4 → 4)	2(4 → 3)	6(4 → 3)
5	4(5 → 5)	--	2(5 → 3)
6	9(6 → 5)	--	1(6 → 3)
7	5(7 → 5)	--	--
8	1(8 → 5)	--	--
9	3(9 → 5)	--	--

Al analizar el consumo de otros fármacos procoagulantes durante el periodo perioperatorio observamos que del total de pacientes, 156 no recibieron más medicación. Durante el intraoperatorio a dos pacientes se les administró vitamina K y un paciente necesitó una dosis de desmopresina de 20 mcg. También en intraoperatorio 17 pacientes recibieron fibrinógeno en distinta cantidad, 8 un gramo

y 9 pacientes recibieron 2 gramos. El resto de medicaciones y pacientes se revisa la siguiente tabla.

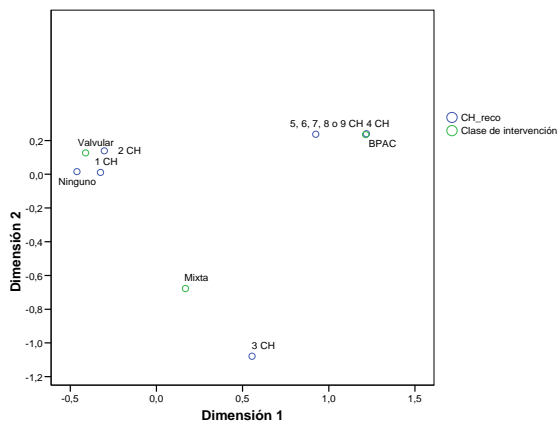
		Intra – operatorios		
		Fibrinógeno		
		NO	1 GRAMO	2 GRAMOS
Post - operatorios	FIBRINOGENO, 1 GRAMO	0	1	0
	FIBRINOGENO, 2 GRAMOS	1	0	2
	VITAMINA K	2	1	2
	PROTAMINA	5	0	1
	PROTAMINA+ANCHAFIBRIM	0	1	0
	PROTAMINA+FIBRINOGENO	1	0	0
	FIBRINOGENO +CCP	1	0	0
	PROTAMINA +DDAVP +CCP	1	0	1
	FIBRINOGENO + VITAMINA K	1	0	0

B) SEGÚN EL TIPO DE IQ

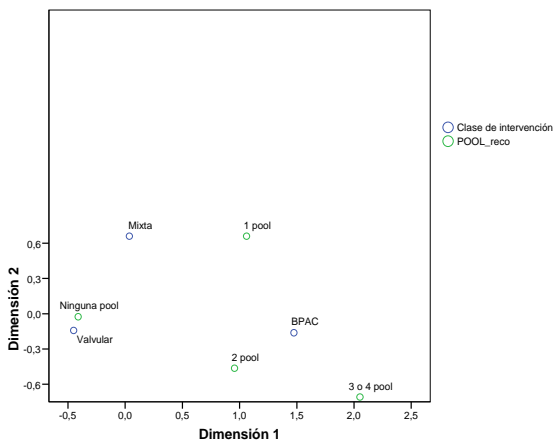
Para realizar este análisis se aplicará la técnica de análisis de correspondencias, cuyo modelo se realiza a partir de la medida de distancia Chi – cuadrado, el método de estandarización, que se usa para eliminar las medias de filas y columnas, y el método de normalización es el simétrico. Como también dijimos anteriormente, la interpretación es por proximidad.

En la siguiente gráfica se muestra la interacción de los **concentrados de hematíes** según el tipo de intervención. Podemos decir que los pacientes que sufren una intervención valvular suelen recibir 1,2 o ningún CH. Después observamos que los pacientes con intervención BPAC han recibido entre 4 y 9 CH. Los pacientes que

soportan una intervención mixta, se les ha administrado 3 CH. Al realizar un ANOVA se observa que hay diferencias significativas entre la cantidad de CH que se transfunden a los pacientes según el tipo de intervención. Principalmente la diferencia viene marcada por los pacientes que son intervenidos de BPAC.

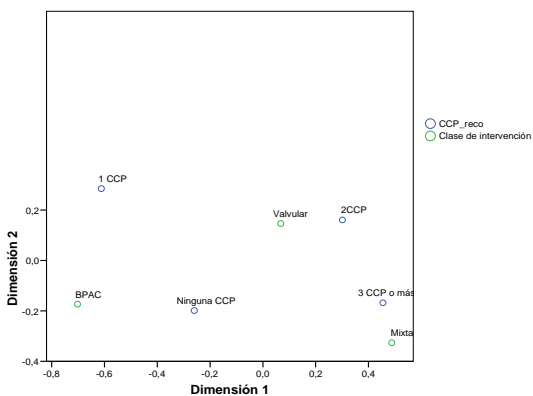


En el siguiente gráfico se muestra la relación del tipo de cirugía con la transfusión de **pool de plaquetas**. Se observa que los valvulares están asociados a no recibir ningún pool de plaquetas. Del resto de variables poco se puede decir más ya que presentan mayor dispersas, aunque se puede expresar que la intervención BPAC está próxima de 2 y 3 ó 4 Pool de plaquetas. No podemos realizar un ANOVA por incumplimiento de todos los requerimientos de la técnica, pero se realizó una Prueba de Kruskal-Wallis para determinar si había diferencias entre la cantidad de Pool que se transfundían según intervención y se encontró que había diferencias significativas, marcando esta diferencia los pacientes que eran intervenidos de BPAC.



En cuanto a la relación entre el número de **complejos protrombónicos** transfundidos y el tipo de intervención, observamos que un 62,9% de los CCP se administran en la cirugía valvular, de los cuales un 34,5% en mujeres y un 28,4% en varones. El resto, en torno a un 18% se administra en cirugía coronaria y mixta respectivamente; cabe destacar que dicha suma siempre es mayor en varones en estos dos últimos casos.

Podemos decir, según el gráfico inferior, que los pacientes sometidos a cirugía coronaria reciben 0 ó 500 UI de CCP. Los pacientes valvulares reciben 1.000 UI CCP y los pacientes sometidos a intervención mixta, suelen recibir 1.500 UI CCP. En este caso no se encontró ninguna diferencia significativa.



C) SEGÚN EL TRATAMIENTO PREOPERATORIO

En cuanto a la relación entre el tratamiento preoperatorio y la transfusión de **concentrados de hematíes**, se puede observar en el gráfico 19 del anexo II que los pacientes que tomaban anticoagulantes se asocian con recibir 2 o ninguna unidad de CH. Los pacientes que están sin medicar también se asocian con 2 o ninguna unidad de CH aunque se acercan a 1 unidad de CH. Los pacientes que toman antiagregantes reciben 1 unidad de CH siendo ésta situación la más habitual. Los pacientes que toman ambos medicamentos se alejan de todas las categorías estando más próximos de la categorías 5 o más CH.

El gráfico 20 del anexo II se refiere a la medicación previa con respecto a los **pool de plaquetas** transfundidos. Los pacientes que toman anticoagulantes o sin medicación preoperatoria se asocian a la categoría de no recibir pool de plaquetas. Los pacientes que toman antiagregantes suelen recibir 1 Pool ó 3 o más Pool. Los pacientes que toman ambas medicaciones suelen recibir 2 Pool.

Al realizar un análisis de correspondencias del **tratamiento preoperatorio** y la variable de CCP recodificada., podemos decir que los pacientes que no se medican están asociados a un vial de CCP, los pacientes que toman anticoagulantes están asociados a 2 viales de CCP, los pacientes que toman antiagregantes están asociados a ningún vial. La categoría referida a los pacientes que toman ambas medicaciones y

los pacientes que reciben 3 o más viales no se asocian a ninguna otra categoría claramente (gráfico 21 anexo II)

8.- Parámetros analíticos

A) DESCRIPCIÓN GENERAL

Revisaremos el comportamiento de los parámetros analíticos en tres momentos temporales: preoperatorio (0), 1 hora después de la intervención(1) y 24 horas después de la intervención (24). Se presenta una tabla resumen de las variables con sus estadísticos más importantes en el anexo. En cada caso, la variable va seguida de un número que se refiere al momento temporal correspondiente previamente mencionado.

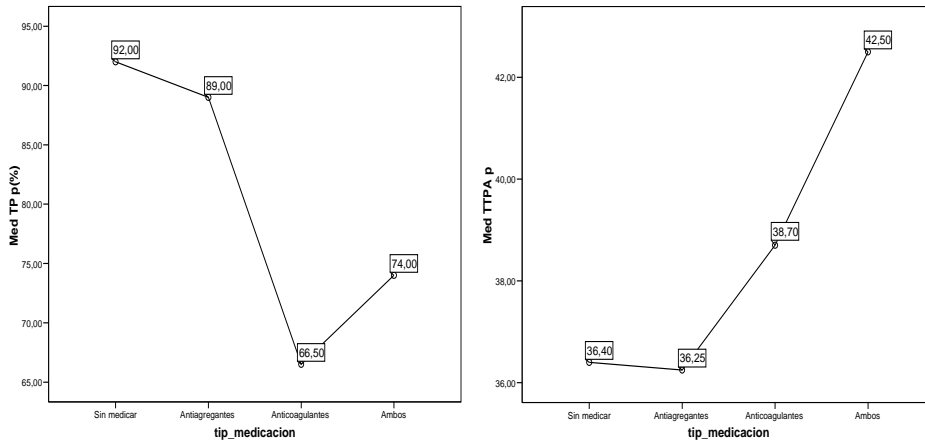
Se observa que todas las variables, salvo el INR y el TTPA sufren un fuerte descenso cuando son medidas a la hora de la intervención y que se recuperan parcialmente a las 24 horas de la intervención. En el caso del INR y de la TTPA lo que ocurre es que aumentan a la hora de la intervención y se recuperan parcialmente a las 24 horas de la intervención

En cuanto a la distribución que siguen las variables, podemos decir que en el HTO hay evidencias estadísticas para asumir que siguen distribución normal los tres momentos temporales; en el resto de los parámetros sanguíneos no se puede asumir la normalidad.

Dado que el cambio de los componentes entre el preoperatorio y la medida hecha a la hora de la intervención y a las 24 horas es importante como ya se ha observado, comprobamos si éste es significativo; para ello y dado que la mayoría de las variables no siguen normal y además son apareadas, se aplica la prueba de Friedmann, que en todos los casos se rechaza la hipótesis nula con lo que tenemos evidencias estadísticas para poder afirmar que los aumentos o descensos son significativos. La variación media a la hora de la intervención del hematocrito es de un 25%, de las plaquetas un 50% y del tiempo de protrombina de un 30%. Estos puede observarse en el gráfico 22 del anexo II.

B) SEGÚN EL TRATAMIENTO PREOPERATORIO

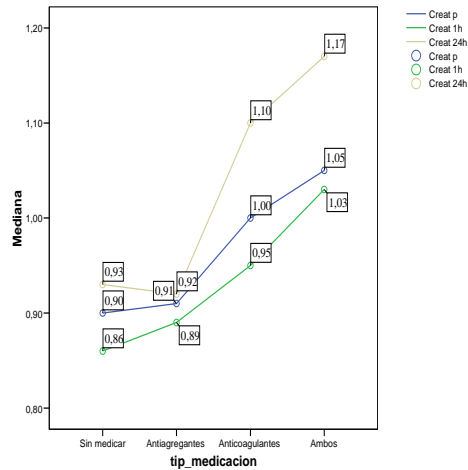
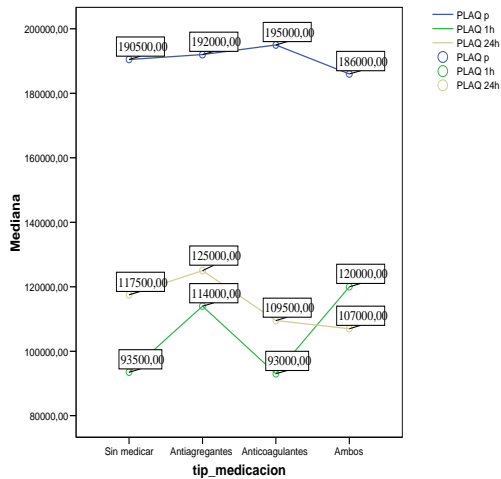
Se realiza la prueba de Kruskal-Wallis. El momento temporal que se vería más afectado por las medicaciones previas, lógicamente serán las medidas tomadas en el preoperatorio y se puede afirmar que existen diferencias significativas en las variables TP, INR y TTPA. Los valores más elevados de TTPA se presentan en aquellos pacientes que toman ambos fármacos durante el preoperatorio.



Tanto las plaquetas como la creatinina no presentan diferencias significativas en el preoperatorio, pero sí a la hora y a las 24 horas. Tal vez los pacientes que reciben ambas medicaciones tienen menor número de plaquetas preoperatorias, pero a la hora de la intervención, los pacientes que están sin medicar y los que toman anticoagulantes son los que presentan valores más bajos, situación que se mantiene a las 24 horas de la intervención con la salvedad de que ahora los pacientes que toman ambas medicaciones tienen menos plaquetas.

Existe una diferencia significativa en el valor de fibrinógeno a la hora de la intervención, siendo mayor en aquellos pacientes que toman ambas medicaciones.

Cabe destacar que el valor de creatinina de los pacientes que toman ambas medicaciones es la mayor en todos los momentos temporales, con un “pico” a las 24 horas.



C) SEGÚN LA ADMINISTRACIÓN DE HEMODERIVADOS.

A continuación se revisa como afecta la administración de hemoderivados a los respectivos parámetros de la analítica; esto se analizará a partir de sendos modelos de regresión donde la variable dependiente será el parámetro a las 24 horas y las independientes serán la medicación en cada caso y el valor del parámetro en el preoperatorio y a la hora de la intervención.

El modelo de regresión que se presenta para el hematocrito es:

$$HTO_{24} = 16,607 - ,626 * CH + ,525 * HTO_{1H}$$

El valor de la F de Snedecor de la tabla del ANOVA de la regresión da un valor de 58,451 con significación muestral de ,000 luego hay evidencias estadísticas para poder asumir el modelo como conveniente. Los grados de libertad con los que trabajamos en este caso son con 2 en el numerador y 191 en el denominador. Considerado el modelo como bueno, entramos en el detalle de cada uno de los coeficientes que lo forman. Podemos apuntar que la constante es significativa, la

variable HTO 1h es significativa y el número de CH transfundidos también es significativo. La variable HTO del preoperatorio pero se desestimó esta idea ya que el modelo en conjunto ofrecía mejores valores sin esta variable. El valor de la R^2 es de 38,0% que sin ser muy bueno, podemos considerar aceptable ya que el poder predictivo del modelo es bastante bueno. Al revisar el gráfico de dispersión obtenido, de los valores pronosticados y los errores cometidos. se observa que dos pacientes tienen valores de residuo tipificado por encima de 3. Si realizamos de nuevo la regresión pero sin tener en cuenta estos dos pacientes, el poder explicativo del modelo mejora en un 5% aproximadamente, pasando a explicar un 43,3%, sigue siendo un modelo conveniente y las variables siguen siendo significativas. Este nuevo modelo da más peso al valor del HTO de 1 hora y reduce el peso de los CH totales transfundidos, es decir, es más determinante el valor de HTO de 1 hora en la cantidad de HTO a las 24 horas. Con este modelo se pretende determinar cuál será el comportamiento de HTO a las 24 horas de la intervención.

$$HTO_{24} = 13,679 - ,483 * CH + ,609 * HTO_{1H}$$

A continuación, se realiza el mismo procedimiento para la variable **Tiempo de Protrombina**. Se realiza una regresión excluyendo dos pacientes que tienen valores de residuo tipificado por encima de 3, y con ello el modelo pasa a explicar un 39,3% , según la siguiente fórmula.

$$TP_{24h} = 28,713 + ,330 * CCP + ,622 * TP_{1h}$$

DISCUSIÓN

INTERÉS DEL TEMA

Cada día más pacientes son sometidos a intervenciones quirúrgicas para el tratamiento de su patología cardiovascular, y a su vez, estos pacientes son cada vez más mayores. Esto es debido al incremento de la esperanza de vida, pero también al desarrollo de la medicina y la cirugía.

La cirugía cardiaca es un procedimiento quirúrgico mayor en el que de manera anticipada se estima una alta tasa de ratios transfusionales, que oscilan en algunas series entre el 40 y 90%. Con el objetivo de disminuir el número de transfusiones sanguíneas alogénicas en este tipo de pacientes, se han desarrollado diversas modalidades o técnicas de ahorro sanguíneo. Entre ellas, se encuentra el Cell Saver o recuperador celular.

1.- USO DEL CELL SAVER EN CIRUGÍA CARDIACA: ¿RIESGO O BENEFICIO?

Las guías de conservación sanguínea recomiendan el uso del Cell Saver durante la cirugía cardiaca, pues se ha visto una disminución en el número de transfusiones de sangre homóloga. Pero recientemente, los beneficios del uso rutinario del recuperador celular en cirugía cardiaca han sido cuestionados. Dos estudios^{41,42} concluyen que el uso del recuperador celular es eficaz y reduce las necesidades de concentrados de hematíes homólogos pero esto solo es evidente en aquellos casos donde la técnica utilizada para el ahorro sanguíneo procese sangre

procedente del drenaje mediastínico y residual en el bypass cardiopulmonar. Attaran et al⁴³ demuestran que esta técnica es inefectiva si limitas su uso solo al procesamiento de sangre mediastínica. Otro estudio⁴⁴, comenta que el uso rutinario del Cell Saver no reduce la proporción de pacientes expuestos a transfusiones alogénicas. Además, la coagulopatía dilucional secundaria a la eliminación de plaquetas, factores de coagulación y proteínas plasmáticas durante su procesamiento ha sido cuestionada por algunos autores debido al posible aumento de la hemorragia postoperatoria así como de los ratios de transfusión de plasma fresco congelado y plaquetas.

2.- ¿ES ÚTIL EL CONCENTRADO DE COMPLEJO PROTROMBINICO EN CIRUGIA CARDIACA?

Como venimos comentando a lo largo de todo el texto, en cirugía cardiaca una de las complicaciones más frecuentes es la hemorragia postoperatoria. Según la mayoría de los estudios, la pérdida media de sangre en cada intervención es de aproximadamente 1.200 ml, y así, entre el 10% y el 92% de los pacientes sometidos a cirugía cardiaca programada requieren transfusiones de componentes sanguíneos y hemoderivados. Las transfusiones y reintervenciones se asocian a estancias más largas en UCI y a aumento de la mortalidad. En los últimos años, el tratamiento de la hemorragia perquirúrgica ha sufrido importantes cambios debido a la introducción en la práctica clínica de protocolos de actuación, así como nuevos métodos diagnósticos y nuevos fármacos. Uno de estos nuevos fármacos es el complejo

protrombínico. Hasta ahora, el CCP está indicado como tratamiento y profilaxis de hemorragias cuando existe déficit congénito o adquirido de alguno de los factores de la coagulación; así, esta indicación puede ser útil en aquellos pacientes anticoagulados con antagonistas de la vitamina K y que requieran cirugía urgente. Pero existen otras situaciones en las que el CCP aún no está indicado y que podría ser útil, como son: hemorragia masiva (pérdida de al menos un 20% de la volemia), sangrado microvascular periquirúrgico y hemorragia intracraneal entre otros (esta situación requiere una rápida corrección de la coagulopatía). Casos clínicos⁴⁵ y estudios como el de Bruce et al⁴⁶ refuerzan la utilidad de los CCP en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con hemorragia activa y sin coagulopatía hereditaria; el uso de CCP se asoció a una disminución de dicho sangrado tras lograr una hemostasia adecuada, mejorando así de la tasa de supervivencia general. Uno de los motivos de realización de nuestro trabajo es valorar la utilidad del CCP en cirugía cardíaca en la que se utilizan recuperadores celulares como método de ahorro sanguíneo; la administración profiláctica de CCP, en cirugías con estas características, podría ser una posible aplicación del CCP en un futuro no muy lejano.

Cada vial de CCP cuesta aproximadamente 210 euros⁴⁷; por ello sería aconsejable racionalizar el gasto, elaborando protocolos con dosificación e indicaciones terapéuticas o profilácticas ajustadas en cada caso clínico. Görlinger⁴⁸ realizó un estudio de coste-beneficio en un hospital alemán y demostró que se conseguía

ahorrar coste introduciendo este tipo de fármacos en las áreas quirúrgicas de cirugía cardiaca, trasplante hepático, politraumatismo y obstetricia. Pero a pesar de todo, los datos acerca del uso de CCP en cirugía cardiaca son escasos y son necesarios más estudios de riesgo-beneficio-coste.

METODOLOGIA

1.- POBLACIÓN ESTUDIADA

Se trata de una muestra de 202 pacientes, de los cuales se excluyen las reintervenciones quirúrgicas. Destacan tres grandes grupos de intervenciones quirúrgicas: coronaria, valvular y mixta. La cirugía coronaria es más frecuente en varones y se suele realizar a una edad más temprana, mientras que la valvular es más frecuente en mujeres, y es la cirugía mixta la que se realiza a una edad más avanzada.

De manera general, los pacientes sometidos a cirugía valvular suelen tener una FEVI normal y suelen sangrar entre 0 y 950 ml durante el postoperatorio. Los pacientes intervenidos de bypass aortocoronario suelen tener una FEVI levemente deprimida, presentando un sangrado durante el postoperatorio superior a 2000 ml. Finalmente, los pacientes sometidos a cirugía mixta tienen una FEVI muy deprimida, asociando un sangrado que oscila entre 951 y 2000 ml. Por tanto, vemos que la hemorragia postoperatoria tiene escasa relación con la FEVI.

a) Relación entre el volumen del recuperador celular y el sangrado postoperatorio según el tipo de intervención quirúrgica. Utilidad del CCP.

Al analizar el volumen obtenido del Cell Saver, se objetiva que éste es mayor en los procedimientos valvulares, seguido de la cirugía mixta y por último en cirugía coronaria. Sin embargo, al analizar el sangrado postoperatorio, observamos que el mayor volumen de sangrado lo presentan los pacientes sometidos a cirugía coronaria, mientras que son los pacientes valvulares los que menos sangran; si bien es cierto que éste último dato presenta mayor heterogeneidad o asimetría, pues aunque la mayoría de los pacientes de este grupo sangran menos, existe un número no despreciable de éstos que presentan un sangrado postoperatorio superior a la media. Podemos decir entonces, que en nuestra muestra, los pacientes que menor hemorragia postoperatoria presentan son los que mayor volumen recuperado del Cell Saver tienen, y son los sometidos a cirugía valvular; mientras que los que mayor sangrado postoperatorio presentan son aquellos en los que se obtiene un menor volumen del recuperador celular, es decir los pacientes coronarios. Paradójicamente la volemia de los pacientes (ajustada según su peso corporal ideal) es mayor en los pacientes coronarios y menor en los pacientes valvulares.

Como se ha descrito en la literatura, el uso del recuperador celular conlleva asociada una coagulopatía dilucional, pues tras el procesado y lavado de la muestra con suero salino, además de eliminarse sustancias proinflamatorias y lipídicas, se produce una depleción de factores de la coagulación. El impacto de dicha coagulopatía es mayor cuanto mayor sea el volumen procesado por el Cell Saver, y paralelamente podría derivar en una mayor hemorragia postoperatoria^{49,50} Del mismo modo, el uso del Cell Saver se ha asociado con un mayor consumo de hemoderivados, entre ellos plaquetas y plasma fresco congelado. Un estudio realizado por Al-Khabori et al⁵¹ valoró el poder discriminatorio del uso del recuperador celular intraoperatorio en la predicción de la transfusión de plasma fresco congelado y plaquetas en cirugía cardíaca y concluyeron que un volumen de 200 ó 250 ml del Cell Saver era con el que menor ratio de transfusiones de plasma y plaquetas se observaron; dichos volúmenes producían una mínima coagulopatía dilucional. Si bien es cierto que se vio una pobre discriminación del volumen del recuperador celular en la predicción de la transfusión de plaquetas y plasma fresco congelado. Además, otros estudios han evidenciado que el uso del Cell Saver reduce las transfusiones de concentrados de hematíes hasta un 50%, tanto durante el periodo intraoperatorio como en el postoperatorio⁵², disminuyendo no solo el número total de CH transfundidos sino también la cantidad total administrada a cada paciente⁵³.

Pero en nuestra muestra sucede lo contrario, y un mayor volumen recuperado del Cell Saver se asocia con una menor hemorragia postoperatoria. ¿Podría este sangrado postoperatorio verse atenuado por la administración profiláctica de concentrado de complejo protrombínico? Parece lógico administrar factores de la coagulación en forma de complejo protrombínico para evitar el sangrado postoperatorio tras el uso del Cell Saver, puesto que como hemos comentado anteriormente, en este caso existe una depleción de factores de la coagulación, debido al procesamiento que realiza de la muestra.

Veamos que sucede con el número de viales de complejo protrombínico administrados; éste es superior en cirugía valvular, seguido de cirugía mixta y por último cirugía coronaria. Parece ser por tanto que sí, pues es la cirugía valvular (en la que mayor volumen de recuperación celular hay) la que presenta un menor sangrado postoperatorio y en la que más unidades de CCP se administran. Con la cirugía coronaria sucede al contrario.

Al realizar este mismo análisis en función del **sexo**, el resultado obtenido es similar, aunque cabe destacar mayor volumen del recuperador celular en hombres. Centrándonos en la hemorragia postoperatoria se observa que de manera general es superior en varones, que simultáneamente son los que menos viales de CCP reciben. Por el contrario existe un mayor sangrado en el sexo femenino cuando la intervención es coronaria, y en este caso se administran un menor número de

CCP(pero en este grupo solo existen 5 pacientes y podría no ser representativo de la muestra, dado el escaso número de pacientes en este grupo).

Algunos estudios consideran que el sexo femenino y un bajo IMC son factores independientes de aparición de complicaciones en cirugía cardiaca⁵⁴. Sin embargo, un estudio realizado por Ranucci et al⁵⁵, que el sexo femenino y un bajo IMC, ambos asociados, son factores de riesgo a la hora de sufrir alguna complicación en cirugía coronaria; y esto lo atribuyen a que estos factores conjuntamente se asocian con un mayor grado de hemodilución durante la circulación extracorpórea, lo cual aumenta el ratio de transfusiones, hecho sobradamente conocido que aumenta la morbimortalidad, sobre todo en el caso de la transfusión de plasma y plaquetas.

Parece ser por tanto, que si existe una mayor hemorragia postoperatoria cuando la cantidad de volumen recuperado del Cell Saver es mayor, y que este sangrado podría atenuarse con la administración de complejo protrombínico.

Una vez que conocemos que la administración de CCP podría ser útil, no planteamos la siguiente pregunta: ¿cuál es la dosis ideal de CCP a administrar en cirugía cardiaca para disminuir el sangrado postoperatorio?

Diversos estudios han demostrado que el uso precoz de CCP en lugar del PFC se ha asociado a una reducción significativa de las transfusiones sanguíneas; esto está

favorecido por una fácil, rápida y eficaz administración del CCP⁵⁶. Por ello, en los últimos años el número de indicaciones de CCP se ha incrementado; de hecho las Guías de la Sociedad Europea de Anestesia de 2013 sugieren su uso en pacientes con hemorragia activa y tiempos de coagulación elevados, con un grado de recomendación 2C⁵⁷ y se ha visto que el CCP parece mitigar el sangrado difuso tras cirugía cardíaca al incrementar el trombo mural con escasa afectación en el trombo intraluminal⁵⁸. Pero como todo fármaco, el CCP también tiene sus riesgos, entre ellos cabe destacar la insuficiencia renal aguda y eventos trombóticos. Parece ser que el factor determinante principal de los eventos trombóticos tras la administración de CCP es la acumulación del factor II tras dosis repetidas⁵⁹. Por tanto, la administración profiláctica de CCP en dosis única en pacientes con coagulopatía secundaria a depleción de factores de la coagulación no debería tener grandes repercusiones clínicas negativas. En cuanto a la dosis, un estudio realizado por Ortmann et al⁶⁰, recomienda su administración cuando el INR sea superior a 2 o cuando se objetive un sangrado microvascular activo previo al cierre esternal, valorando la eficacia de su administración mediante visión directa con el fin de evitar eventos trombóticos por un lado, o reintervenciones quirúrgicas por otro. La dosis recomendada en este caso es de unas 15UI/kg, lo que se corresponde con aproximadamente 1.000 UI en una persona de 70 kg.

Se ha visto en nuestra muestra que el menor sangrado postoperatorio se puede asociar o con ningún vial de CCP o con 2 viales de CCP. ¿Por qué con 1 vial de CCP existe mayor sangrado? Observamos que los pacientes que reciben 2 viales de CCP son los que menor sangrado postoperatorio presentan: el tratamiento preoperatorio de estos pacientes es fundamentalmente con ACO. El siguiente valor de CCP que menor hemorragia postoperatoria presenta es cuando no se administra ningún CCP; aquí podemos diferenciar dos grupos, los que presentan menor sangrado (que corresponden a aquellos cuyo tratamiento preoperatorio era Ninguno o Ambos) y los que presentan mayor sangrado, medicados fundamentalmente con AAP. De los pacientes que presentan mayor sangrado tras la administración de 1 vial de CCP, corresponde a aquellos cuyo tratamiento previo era Ambos; cabe destacar que en el grupo que más sangrado existe y que reciben 3 o más viales de CCP, los que mayor sangrado presentan son los que tomaban AAP y no existe ningún paciente en este grupo que tomara ambas medicaciones. Por tanto, podemos decir que en nuestra muestra, la dosis óptima de complejo protrombínico en caso de administrarse es 1.000 UI, al igual que se comenta en la literatura. La respuesta a dicho fármaco no se ve influenciada por el tratamiento preoperatorio del paciente en nuestra muestra o parece ser más ambigua en los pacientes con tratamiento antiagregante.

Con el fin de descartar el tiempo de **circulación extracorpórea** como posible fuente del sangrado postoperatorio, como se ha descrito en la literatura, se analiza su relación con el tipo de intervención quirúrgica y se objetiva que en nuestra muestra es la cirugía mixta la que presenta un mayor tiempo de CEC. Según esto, los pacientes que mayor sangrado postoperatorio deberían presentar son los sometidos a cirugía mixta, y no es el caso.

El sangrado postoperatorio se ha relacionado, además de con la circulación extracorpórea, con el IMC. La siguiente ecuación, basada en nuestra muestra, podría estimar el sangrado a partir de estas dos variables. Como observamos, existirá un mayor sangrado cuanto mayor sea la CEC y cuanto menor sea el IMC. Como está descrito en la literatura, los pacientes con bajo IMC sometidos a cirugía cardíaca son susceptibles de un mayor sangrado⁵⁴, y por tanto podemos anticiparnos a esta situación, pues el tiempo de CEC no es algo que esté en nuestras manos.

$$\text{Sangrado postoperatorio} = 6,725 + 0,008 \times \text{tiempo de CEC} - 0,027 \times \text{IMC}$$

a.1.- Ecuación de estimación del Volumen sanguíneo del Cell Saver según el tipo de cirugía.

$$\text{Volumen recuperado CS estimado} = \text{Intersección} + \text{SEXO} + \text{Clase_IQ}$$

A partir de la ecuación anterior, podemos estimar previo a la intervención quirúrgica el volumen de hematíes que se va a recuperar del Cell Saver. Basta con sustituir cada parámetro de la ecuación por el valor de la siguiente tabla. Como vemos, el volumen recuperado será mayor en el sexo masculino y en la cirugía valvular.

Parámetro	B	Error típ.	t	Significación
Intersección	462,936	34,295	13,499	,000
[SEXO=0 Masculino]	83,095	26,781	3,103	,002
[SEXO=1 Femenino]	0(b)	.	.	.
[Clase_IQ=BPAC]	-71,424	41,470	-1,722	,087
[Clase_IQ=VALVULAR]	33,125	33,756	,981	,328
[Clase_IQ=MIXTA]	0(b)	.	.	.

b) Sangrado postoperatorio

Como hemos visto, el sangrado postoperatorio es menor en las cirugías valvulares mientras que los que más sangran son los pacientes sometidos a cirugía coronaria. Si bien hay que destacar que existen 7 u 8 pacientes valvulares que sangran más, es decir, que la muestra de cirugía valvular presenta una mayor asimetría. ¿Por qué sangran más estos pacientes? ¿Existe un mayor volumen recuperado del Cell Saver? ¿Se administra un menor número de viales de CCP? , ¿influyen las variables del preoperatorio? ¿Qué recuperación postoperatoria tienen?

Si valoramos, de manera general, el sangrado postoperatorio en función del tipo de medicación preoperatoria que tomaba cada paciente, objetivamos que los pacientes

que toman ambas medicaciones (AAP+ACO) conjuntamente son los que más sangran. El tratamiento previo con AAP es el más homogéneo en cuanto a sangrado se refiere.

Para simplificar el trabajo, segmentamos el sangrado postoperatorio en: leve (0-950 ml), moderado (951-2000 ml) y grave (>2000 ml). Se ha visto que los pacientes con sangrado leve son los que han recibido 1.000 UI de CCP (que a su vez son los que tenían tratamiento preoperatorio con ACO). Los pacientes con sangrado moderado no recibieron ningún CCP (éstos recibían tratamiento con ACO+AAP). Los pacientes que mayor sangrado presentaban recibían 1 vial de CCP (éstos no tenían tratamiento previo) o más de 3 viales de CCP (ésta última cantidad la obviaremos en adelante porque su administración es terapéutica debido a un mayor sangrado).

Otra de las causas a las que podemos atribuir un mayor sangrado postoperatorio es a un mayor ratio heparina:protamina. En nuestro estudio, generalmente siempre es superior a 1, lo que podía estar a favor de un mayor sangrado postoperatorio debido a esta causa. En base a esto, como es de esperar, generalmente el TCA final es superior al basal. Pero, ¿tiene esto repercusión clínica? En nuestra muestra se ha visto que aquellos pacientes que presentan un TCA final inferior, presentan un sangrado postoperatorio leve tras la administración de 2 o 3 viales de CCP y que aquellos pacientes que tienen igualdad en los TCA inicial y final, presentan un sangrado postoperatorio grave tras la administración de 2 viales de CCP. Por tanto podemos decir a la vista de estos resultados, que la dosis diferente de heparina y

protamina, siempre y cuando esta diferencia no sea abismal, tiene escasa o nula relación con el sangrado postoperatorio.

c) Parámetros analíticos

De manera general, todos los parámetros analíticos sufren un fuerte descenso cuando son medidos a la hora de la intervención, y se recuperan parcialmente a las 24 horas. Por el contrario, el INR y el TTPA sufren un ascenso moderado en la primera hora tras la intervención y se recuperan parcialmente a las 24 horas. La variación que existe entre los valores del preoperatorio y la primera hora tras la intervención son de hasta un 50% en el caso de las plaquetas y un 30% si se trata del TP. En el caso del hematocrito dicha variación es de un 25%, a pesar de la utilización del Cell Saver en todos nuestros pacientes. Por tanto, el uso del Cell Saver está más que indicado en este tipo de cirugías, pues sin él el descenso del hematocrito sería mayor, y por tanto se incrementaría el consumo de hemoderivados.

De media, el volumen de hematíes recuperado del Cell Saver en nuestra muestra es de 517,61 ml, lo que supone un 13,39% del volumen respecto a la volemia total del paciente ajustada según su PCI. En la literatura, la mediana del volumen transfundido del recuperador celular es de 315 ml, siendo este volumen determinante de la administración de PFC en algunos estudios⁶¹; de hecho los pacientes en los que se reinfundieron 660 ml recibieron alguna unidad de PFC

mientras que a los pacientes que recibieron 380 ml del recuperador celular no se les transfundió ninguna unidad de PFC.

c.1.- Variación de los parámetros de la coagulación y creatinina tras administración de CCP.

Cuando hablamos del TP, el mejor valor a la hora y a las 24 horas se obtiene cuando el sangrado postoperatorio es leve tras administrar respectivamente 2 y 3 viales de CCP. En ambos momentos temporales, el peor valor coincide con un sangrado con una hemorragia grave tras haber administrado 2 viales de CCP. Como es de esperar, sucede de manera similar con el INR. Esto se confirma en un estudio realizado por Song et al, quienes afirman que el efecto del CCP en el INR fue menos dramático que con otros fármacos procoagulantes como el factor VIIa⁶². Vemos por tanto, que estos parámetros analíticos se ven más modificados con el sangrado, en sentido negativo, que con la administración del fármaco en sí, en sentido positivo. Con ello podríamos suponer que la administración de CCP no tendría, a priori, repercusiones clínicas negativas, pues si apenas afecta a los parámetros de la coagulación, no tendría por qué producir efectos adversos.

El mejor valor del fibrinógeno, en ambas horas se asocia con un sangrado leve tras administración de 3 viales de CCP, mientras que el peor valor se corresponde con una hemorragia importante sin administración de CCP. De nuevo aquí, podríamos obtener un beneficio del CCP, pues al disminuir el sangrado, evita la disminución de

la concentración sanguínea de fibrinógeno del paciente. Este hecho importante, puesto que el fibrinógeno es considerada la proteína “clave” para el inicio de la cascada de la coagulación. En dos estudios realizados por Karlsson et al*, se comenta que la administración profiláctica de fibrinógeno en cirugía cardíaca reduce el sangrado postoperatorio sin evidenciarse eventos trombóticos adversos y escasas variaciones en los parámetros analíticos.

Y para finalizar, se ha visto un importante incremento del valor de creatinina (sobre todo a las 24 horas) tras un sangrado postoperatorio importante tras la administración de 1.000 UI de complejo protrombínico. ¿A qué podría deberse incremento del valor de creatinina? ¿A un sangrado postoperatorio importante con repercusión en la función renal? ¿O a una reacción adversa del CCP? Se ha descrito en la literatura la aparición de insuficiencia renal tras la administración de CCP con respecto a PFC para el tratamiento de la coagulopatía secundaria; la explicación de esto parece ser que el PFC, a diferencia del CCP, aporta no solo factores de la coagulación sino también un volumen determinado que podría contribuir a subsanar la depleción de volumen que existe tras la hemorragia. En alguna ocasión se ha evidenciado infartos o trombosis renal secundaria a la administración de CCP.

c.2.-Ecuación de predicción de concentrados de hemáties.

Los factores de riesgo de la transfusión perioperatoria en cirugía cardíaca además de la hemorragia operatoria son la hemoglobina preoperatoria y el umbral

transfusional⁶³. Con esta ecuación obtenida de nuestro estudio, se pretende determinar el número de concentrados de hematíes necesarios para conseguir un determinado hematocrito a las 24 horas, con el fin de optimizar al paciente. Como vemos, está basada fundamentalmente en el valor del hematocrito obtenido al finalizar la cirugía.

$$HTO_{24} = 13,679 - ,483 * CH + ,609 * HTO_{1H}$$

Del mismo modo, este modelo de tiempo de protrombina, pretende estimar, en caso de necesidad, el número de viales de CCP a transfundir para obtener un determinado valor de TP a las 24 horas. Este modelo explica un 39,3% .

$$TP_{24h} = 28,713 + ,330 * CCP + ,622 * TP_{1h}$$

Con estas ecuaciones podríamos iniciar unas recomendaciones acerca de las transfusiones de dichos hemoderivados para futuras guías de actuación y recomendación.

d) Hemoderivados

Al analizar los hemoderivados en función del tipo de IQ, se objetiva que los pacientes **valvulares** reciben entre 0 y 2 CH, ningún pool de plaquetas y 2 CCP de media. Los sometidos a intervención **mixta** reciben 3 CH, 1 pool de plaquetas y 3 viales de CCP.Y

por último, los pacientes **coronarios** reciben entre 4 y 9 CH, entre 2 y 4 pool de plaquetas y 0 o entre 4 y 6 CCP.

Vemos claramente como el consumo de hemoderivados aumenta en los pacientes coronarios, que son los que mayor sangrado postoperatorio presentan y paralelamente, son aquellos a los que menor número de CCP se les administra (cuando se administran entre 4 y 6 CCP es para el tratamiento de la hemorragia instaurada y no profiláctico como estamos hablando en este trabajo). Numerosas publicaciones demuestran que la transfusión de hemoderivados en pacientes intervenidos de cirugía cardiaca aumenta la morbimortalidad postoperatorio, y este valor se ve incrementado en el caso de que dicha transfusión sean pool de plaquetas o PFC⁶⁴. Un estudio realizado por Harrison et al⁶⁵ identifica tres factores de riesgo de sangrado postoperatorio, que son: número de BPAC superior a 2, bajos niveles de hemoglobina preoperatoria (< 11,5 g/dl), el tratamiento antiplaquetario preoperatorio y cirugía emergente.

¿podría el facultativo ser más cauto a la hora de administrar CCP en este tipo de pacientes por sus conocidos efectos deletereos ?, ¿o este fármaco tiene más riesgos que beneficios en los pacientes coronarios? La respuesta a ambas preguntas probablemente sea afirmativa. Si bien es cierto que serían necesarios más estudios para despejar esta hipótesis. Inicialmente tenderíamos a pensar que en pacientes coronarios el sangrado se debe a disfunción plaquetaria debido al tratamiento previo

con AAP, pero como hemos visto en líneas superiores, en nuestra muestra, el sangrado postoperatorio no se relaciona con el tratamiento preoperatorio y sí con el tipo de intervención quirúrgica. Por otra parte, el miedo a que el paciente coronario pueda sufrir un evento isquémico debido a la administración de CCP, conlleva al facultativo a disminuir la dosis en este grupo. Pero lo que sí es evidente, es que el paciente coronario presenta un mayor sangrado postoperatorio y un mayor consumo de hemoderivados, hechos que no están exentos de complicaciones, pues como hemos visto ambos aumentan la morbimortalidad. Por tanto, en este caso habría que valorar la relación entre riesgo y beneficio.

e)Complicaciones

De los 197 pacientes iniciales, 5 son éxitos y son 52 los que sufren complicaciones. No se ha objetivado relación entre el tipo de tratamiento preoperatorio del paciente y alguna complicación. Sin embargo, el tipo de intervención quirúrgica sí se relaciona con la complicación de sangrado postoperatorio mientras que no se ha visto relación alguna con las complicaciones isquemia y fracaso renal. En cuanto al tiempo de estancia en UCI, no se ha visto relación con el tipo de intervención pero como es de esperar existe un mayor tiempo en UCI de aquellos pacientes que sufren algún tipo de complicación.

Tras analizar la relación entre el volumen sanguíneo recuperado del Cell Saver con el sangrado postoperatorio en función de las unidades de complejo protrombínico se

objetivan 17 casos de **Insuficiencia renal** postoperatoria, 3 de los cuales necesitan HDFVVC. De los 17 casos de IRA, 6 aparecen cuando no se administran ningún vial de CCP y otros 6 cuando se administran 2 viales de CCP. Pero si valoramos en función de la cuantía del sangrado, observamos que de los 17 casos, 9 presentan un sangrado postoperatorio moderado, 6 un sangrado importante y tan solo 2 un sangrado leve. Por tanto, según los resultados de nuestro estudio no podemos atribuir la aparición de IRA con la administración CCP, y quizás si podríamos decir que existe una mayor relación entre la cantidad del sangrado y la aparición de IRA.

En nuestra muestra, hemos encontrado además 6 casos de **isquemia**, de los cuales 3 son ACV isquémicos, 2 IAM y 1 isquemia medular. Los 3 casos de **ACV** se presentan tras un sangrado grave a pesar de la administración de 0, 1 y 3 viales de CCP respectivamente, por lo que su etiología no parece ser secundaria a la administración de CCP. Los 2 casos de **IAM** se presentan tras un sangrado leve en el que se administran 3 viales de CCP y tras un sangrado moderado en el que se administra 1 vial de CCP. En ambos casos, el paciente no tomaba ningún tratamiento preoperatorio. El caso de **isquemia medular**, que asociaba además como complicación IRA con necesidad de HDFVVC, se corresponde con un sangrado postoperatorio moderado tras administración de 3 CCP. Este paciente no tomaba ningún tratamiento previamente. Como hemos dicho, la administración de 3 ó más viales de CCP en nuestro estudio, se lleva a cabo cuando existe una hemorragia

instaurada, por lo que aunque este caso de isquemia medular podría atribuirse al CCP, no puede descartarse el bajo gasto cardiaco secundario a la hemorragia como causa.

Y por último en nuestra muestra existe 1 caso de **hemorragia cerebral**. Este paciente presentó un sangrado postoperatorio moderado-grave por el cual recibió 3 viales de CCP. El tratamiento preoperatorio que recibía previo a la IQ era con AAP.

2.- ESTADISTICA

Los problemas que nos encontramos a la hora de realizar el análisis estadístico fue como en la mayoría de los casos la falta de muestra, sobre todo cuando se deseaban realizar análisis de la varianza de más de 2 variables ya que de algunas de las categorías, a pesar de que de otras había suficiente tamaño de muestra, nos quedábamos cortos.

En los análisis de regresión intentamos evitar la colinealidad de las variables, analizando con atención la correlación entre las variables independientes.

3.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación es que se trata de un estudio retrospectivo en el que se recogen todos los pacientes intervenidos de cirugía cardiaca durante un año.

Otra limitación importante de nuestro estudio, es la gran diferencia de volumen de pacientes en los diferentes subgrupos de intervenciones. Así, a pesar de existir un

número total de pacientes aceptable (n=202), la mayoría de éstos son valvulares (n=124), hecho que puede sesgar los resultados. Aunque todos los pacientes sean cardiopatas, el manejo y tratamiento de cada una de las patologías es diferente, pudiendo esto también influir en los resultados del estudio.

Una de las variables analizadas, la hemorragia postoperatoria se ve influenciada por multitud de factores del perioperatorio. La amplia heterogeneidad de dichos factores dificulta el análisis de resultados.

Por todo ello, consideramos necesario un análisis por subgrupos, con el fin de conseguir mayor homogeneidad de la muestra y eliminar posibles sesgos.

Por otro lado, la administración del CCP es realizada por diferentes facultativos en función del sangrado observado. Este criterio subjetivo puede contribuir a un nuevo sesgo. Además los conocidos efectos trombóticos del CCP son probablemente la causa de la menor administración de dicho fármaco en pacientes coronarios.

Debido a esto, recomendamos la realización de estudios prospectivos randomizados en los que además, se mida la cantidad de factores de la coagulación presentes en la sangre del paciente tras la reinfusión del volumen del Cell Saver.

CONCLUSIONES

De todo lo anteriormente analizado podemos concluir:

1.- Existe una correlación inversa entre la hemorragia postoperatoria y la cantidad total de sangre autóloga recuperada del Cell Saver que se reinfunde al paciente. La correlación más intensa se encuentra en los pacientes valvulares.

2.- El volumen sanguíneo recuperado del Cell Saver se puede predecir mediante un modelo que incluye el sexo y el tipo de intervención quirúrgica.

3.- El empleo profiláctico de CCP en cirugía cardíaca se ha asociado con disminución de la hemorragia postoperatoria favorecida por el empleo del Cell Saver.

4.- La dosis óptima de CCP, en caso de ser administrado es de 15 UI/kg. Dosis inferiores resultan inefectivas.

5.- Encontramos en nuestro estudio una incidencia de complicaciones y tiempo de estancia en UCI similar a lo descrito en la bibliografía consultada, pero a diferencia de lo descrito en la literatura, el empleo del CCP no se asocia con una mayor tasa de fracaso renal agudo postoperatorio.

6.- Las complicaciones hemorrágicas continúan siendo elevadas, por ello es recomendable la realización de guías o protocolos de actuación que nos anticipen a esta situación. En estas guías, el CCP podría tener una nueva aplicación clínica

7.- El manejo del tratamiento preoperatorio se realiza de manera similar a lo descrito en la literatura: el AAS no suele suspenderse cuando es de 100 mg y se suspende entre 5 y días cuando es de 300 mg. El resto de AAP se suspenden entre 4-5 días, mientras que los dicumarínicos se suspenden 3 días antes de la intervención quirúrgica.

8.- El consumo de hemoderivados en este tipo de cirugía es similar a lo descrito en la literatura.

9.- Como aplicación clínica de nuestro trabajo podemos concluir que la administración profiláctica de CCP en aquellos pacientes a los que se les reinfunde un determinado volumen de sangre obtenido del Cell Saver puede prevenir la aparición de complicaciones hemorrágicas y la aparición de coagulopatía en el postoperatorio.

ABREVIATURAS

- **2,3 DPG:** 2,3 difosfoglicerato
- **AAS:** Acido acetilsalicílico
- **ACO:** Anticoagulantes orales
- **ACV:** Accidente cerebrovascular
- **ADP:** Adenosín difosfato
- **ALT:** Alanina aminotransferasa
- **ANOVA:** Análisis de la varianza
- **AST:** Aspartato aminotransferasa
- **AT-III:** Antitrombina III
- **BAV:** Bloqueo auriculo-ventricular
- **BCIAo:** Balón de contrapulsación intraaórtico.
- **BPAC:** By pass aorto-coronario
- **B-TG:** Beta tromboglobulina
- **C3:** Componente 3 del complemento
- **CATS:** *Continuous AutoTransfusion System*
- **CCP:** Concentrado de complejo protrombinico
- **CEC:** Circulación extracorpórea
- **CH:** Concentrado de hematíes
- **CIAF:** Coagulación Intravascular Acelerada y Fibrinólisis
- **CID:** Coagulación Intravascular Diseminada
- **CMV:** Citomegalovirus
- **COX-1:** Ciclooxygenasa
- **CRASH:** *Corticosteroid Randomisation After Significant Head Injury*
- **CS:** Cell Saver
- **DAI:** Desfibrilación Automático Implantable
- **F. IXa:** Factor IX activado de la coagulación
- **F. Va:** Factor V activado de la coagulación
- **F. VIIa:** Factor VII activado de la coagulación
- **F. VIIIa:** Factor VIII activado de la coagulación
- **F. Xa:** Factor X activado de la coagulación
- **F. XIa:** Factor XI activado de la coagulación
- **F. XIIa:** Factor XII activado de la coagulación
- **F.IIa:** Factor II activado de la coagulación
- **FDA:** *Food and Drug Administration*
- **FEVI:** Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
- **FIB:** Fibrinógeno
- **FMO:** Fracaso multiorgánico
- **FT:** Factor tisular
- **FvW:** Factor de von Willebrand
- **GP IIb/IIIa:** Glicoproteína IIb/IIIa
- **GP-I:** Glicoproteína I
- **GR:** Globulos rojos
- **HBPM:** Heparina de bajo peso molecular
- **HDFVVC:** Hemodialfiltración veno-venosa continua
- **HELLP:** Hemolysis, elevated liver enzyme levels and low platelet levels.
- **HLA:** Antígeno leucocitario humano
- **HTLV:** Virus de la leucemia humana de células T
- **HTO:** Hematocrito
- **IAM:** Infarto agudo de miocardio
- **IL-6:** Interleucina 6
- **IL-8:** Interleucina 8
- **IMC:** Índice de masa corporal
- **INR:** International Normalized Ratio
- **IQ:** Intervención quirúrgica

- **IRA:** Insuficiencia renal aguda
- **MELD:** Model for End-stage Liver Disease
- **NO:** Oxido Nitrico
- **NSE:** Enolasa neuronal especifica
- **PCI:** Peso corporal ideal
- **PDF::** Productos de degradación del fibrinogeno
- **PF1.2:** Fragmento de protrombina 1 y 2
- **PFC:** Plasma fresco congelado
- **PGI₂:** Prostaciclina
- **PMN-E:** Polimorfonuclear elastasa
- **SRIS:** Syndrome de respuesta inflamatoria sistematica
- **TCA:** Tiempo de Coagulación Activado
- **TEG:** Tromboelastografía
- **TP:** Tiempo de protrombina
- **t-PA:**Activador tisular del plasminogeno
- **TPY:** Trombopoyetina
- **TT:** Tiempo de trombina
- **TTPA:**Tiempo de tromboplastina parcial activado
- **TxA₂:** Tromboxano A2
- **UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos
- **UI:** Unidades Internacionales
- **UVI:** Unidad de Vigilancia Intensiva
- **VD:** Ventriculo derecho
- **VEB:** Virus de Epstein-Barr
- **VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana adquirida

ANEXOS

ANEXO I

1. EuroSCORE I



euroSCORE (español)

Factores del paciente			Factores cardiacos		
Edad (a.)	0	0	Angina inestable ⁷	No ▼	0
Sexo	...	0	Fracción de eyección de VI.	...	0
Enfermedad pulmonar crónica ¹	No ▼	0	I.A.M. reciente ⁸	No ▼	0
Arteriopatía extracardiaca ²	No ▼	0	Presión sistólica pulmonar > 60 mmHg	No ▼	0
Disfunción neurológica ³	No ▼	0	Factores operatorios		
Cirugía cardiaca previa ⁴	No ▼	0	Emergencia ⁹	No ▼	0
Creatinina > 200 µmol/ L	No ▼	0	Cirugía distinta a coronaria aislada	No ▼	0
Endocarditis activa ⁵	No ▼	0	Cirugía sobre la aorta torácica	No ▼	0
Situación preoperatoria crítica ⁶	No ▼	0	Rotura septal post-infarto	No ▼	0
Logistic ▼ EuroSCORE			0		
			Calculate Clear		

By selecting "Standard euroSCORE" euroSCORE values are simply added to estimate risk of death as described in [Roques F, Nashef SA, et al. Eur J Cardiothorac Surg. 1999 Jun;15\(6\):816-22](#)

By selecting "Logistic euroSCORE" - euroSCORE predicted mortality is calculated as follows (manuscript in preparation):

$$\text{Predicted mortality} = \frac{e^{(\beta_0 + \sum \beta_i X_i)}}{1 + e^{(\beta_0 + \sum \beta_i X_i)}}$$

[Click here for full details on how to calculate Logistic euroSCORE](#) [Calculator version 1.8 Updated 17th May 2002]

2. EuroSCORE II

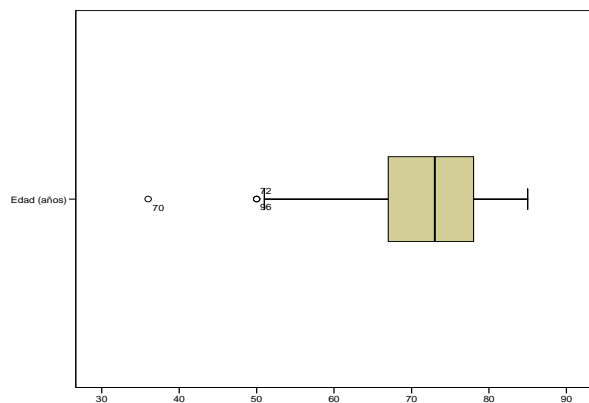


Important: The previous additive¹ and logistic² EuroSCORE models are out of date. A new model has been prepared from fresh data and is launched at the 2011 EACTS meeting in Lisbon. The model is called EuroSCORE II³. This online calculator has been updated to use this new model. If you need to calculate the older "additive" or "logistic" EuroSCORE please visit the old calculator by [clicking here](#).

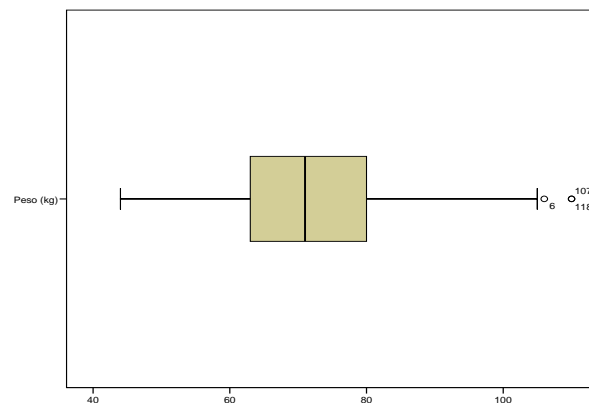
Patient related factors			Cardiac related factors		
Age ¹ (years)	0	0	NYHA	select ▼	0
Gender	select ▼	0	CCS class 4 angina ⁸	no ▼	0
Renal impairment ² <small>See calculator below for creatinine clearance</small>	normal (CC >85ml/min) ▼	0	LV function	select ▼	0
Extracardiac arteriopathy ³	no ▼	0	Recent MI ⁹	no ▼	0
Poor mobility ⁴	no ▼	0	Pulmonary hypertension ¹⁰	no ▼	0
Previous cardiac surgery	no ▼	0	Operation related factors		
Chronic lung disease ⁵	no ▼	0	Urgency ¹¹	elective ▼	0
Active endocarditis ⁶	no ▼	0	Weight of the intervention ¹²	isolated CABG ▼	0
Critical preoperative state ⁷	no ▼	0	Surgery on thoracic aorta	no ▼	0
Diabetes on insulin	no ▼	0			
EuroSCORE II ▼ EuroSCORE II			0		
			Calculate Clear		

ANEXO II

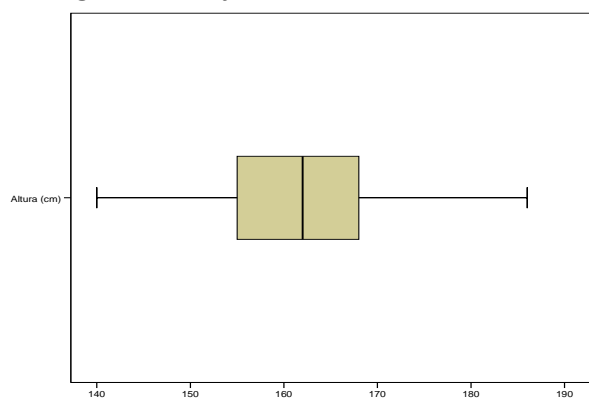
1.- Diagrama de cajas de edad



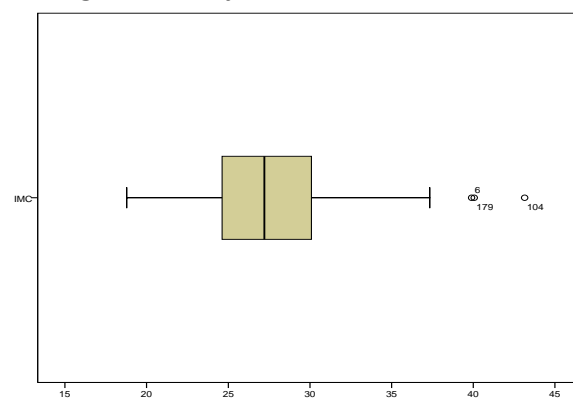
2.- Diagrama de cajas de peso



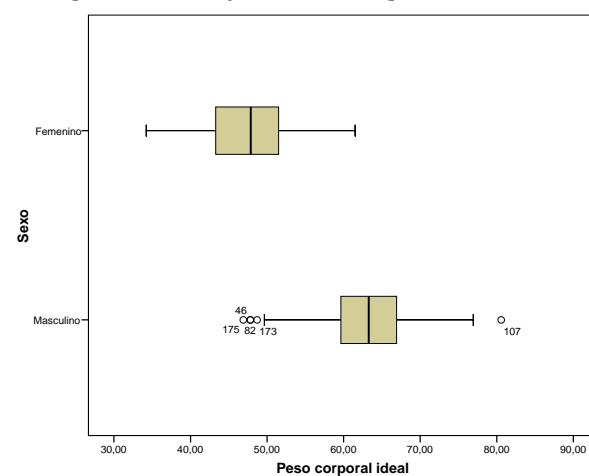
3.- Diagrama de cajas de altura



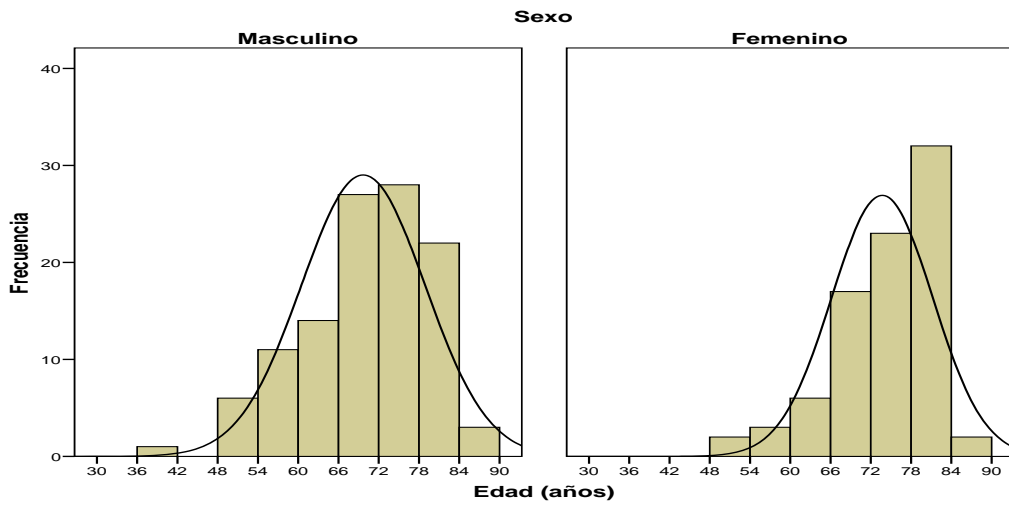
4.- Diagrama de cajas del IMC



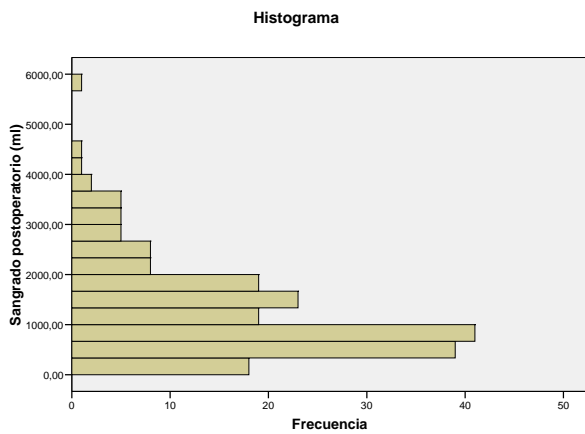
5.- Diagramas de cajas del PCI según el sexo



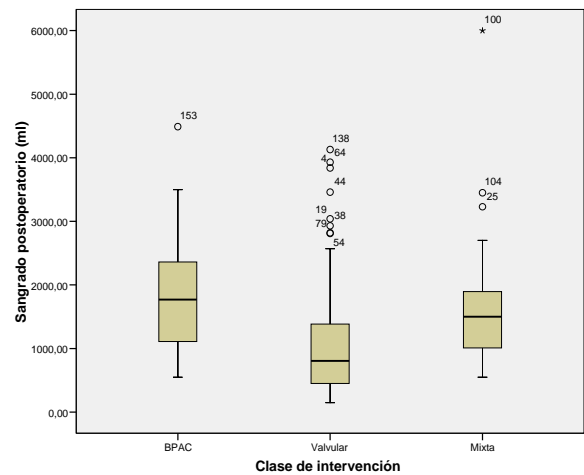
6.-Histograma de las edades por sexo



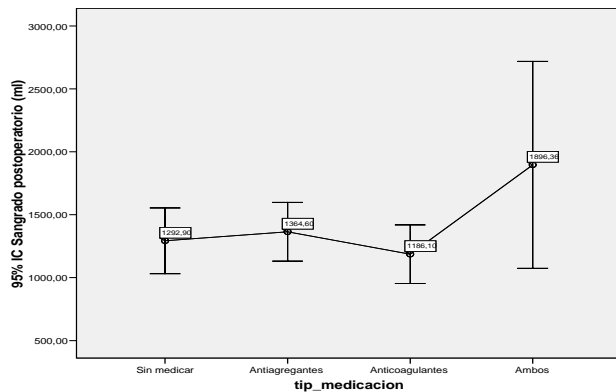
7.- Histograma de frecuencias del sangrado postoperatorio



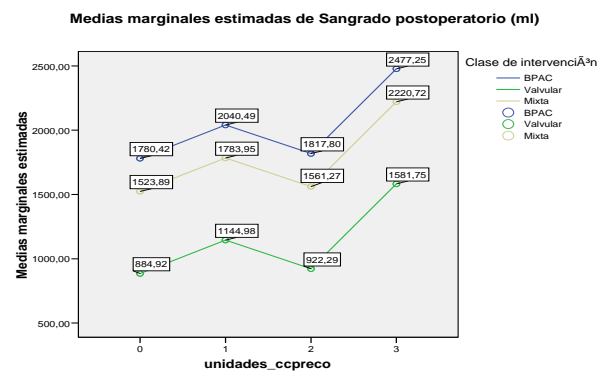
8.-Diagrama de cajas de sangrado postoperatorio según tipo de intervención quirúrgica



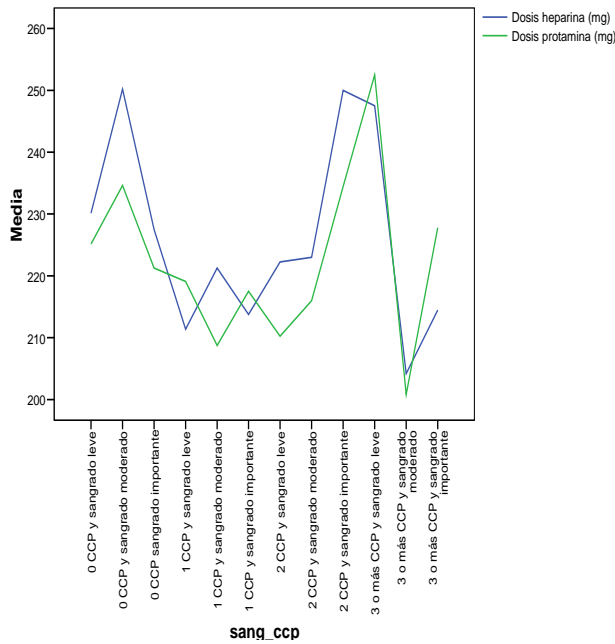
9.-Gráfico de intervalos de confianza del sangrado postoperatorio en función del tipo de tratamiento preoperatorio



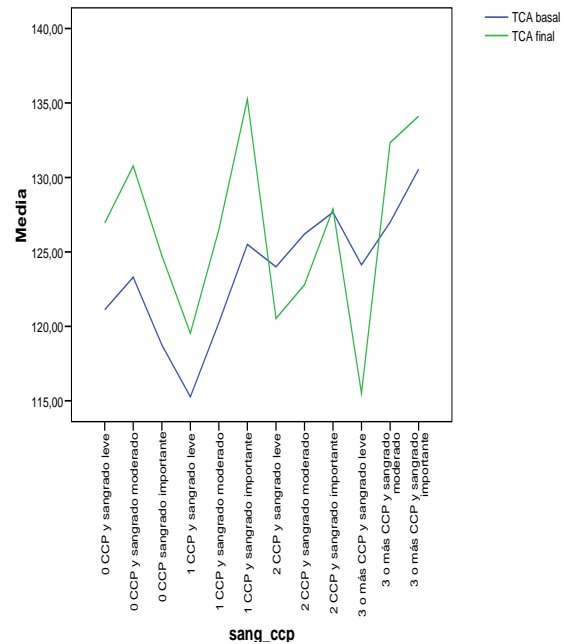
10.-Medias marginales de sangrado postoperatorio según intervención quirúrgica y unidades de CCP



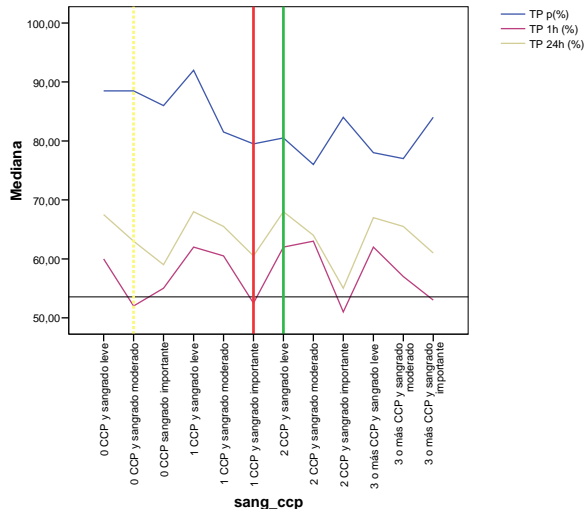
11.- Relación Heparina:Protamina con el sangrado postoperatorio según administración de CCP



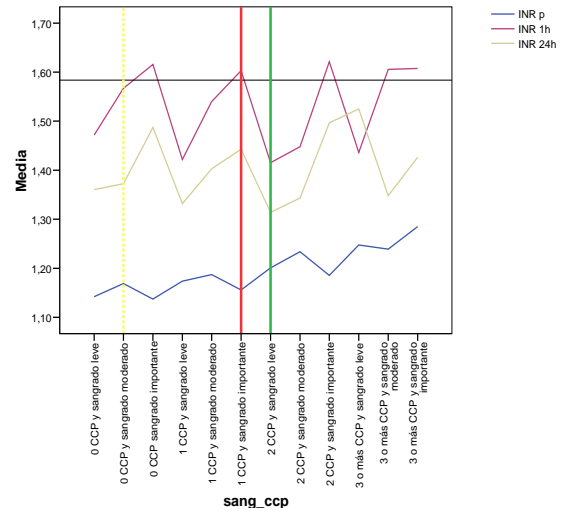
12.- Relación TCA basal y final con el sangrado postoperatorio según administración de CCP



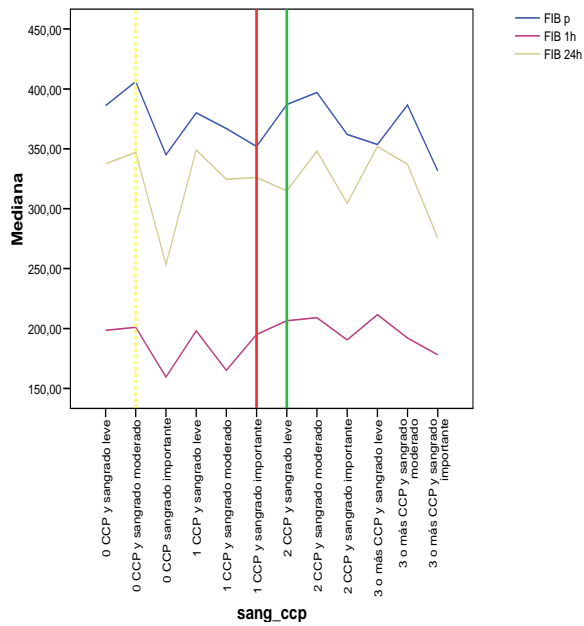
13.- Relación tiempo de protrombina en los tres momentos temporales (preoperatorio, 1h postoperatorio, 24 h postoperatorio) con el sangrado postoperatorio según administración de CCP



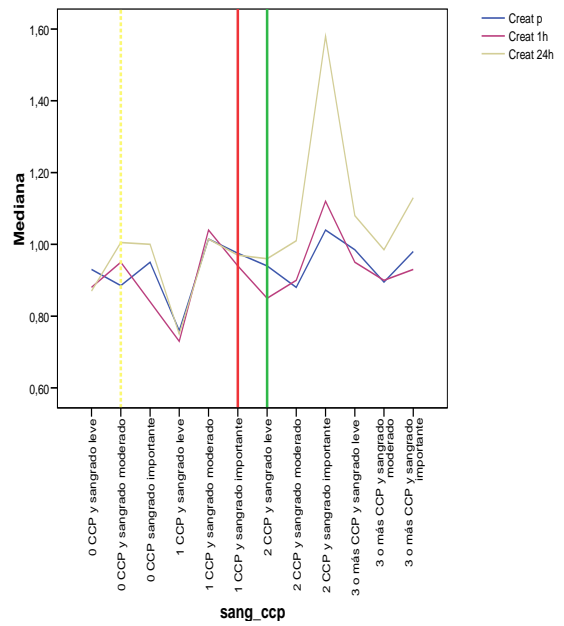
14.- Relación INR en los tres momentos temporales (preoperatorio, 1h postoperatorio, 24 h postoperatorio) con el sangrado postoperatorio según administración de CCP



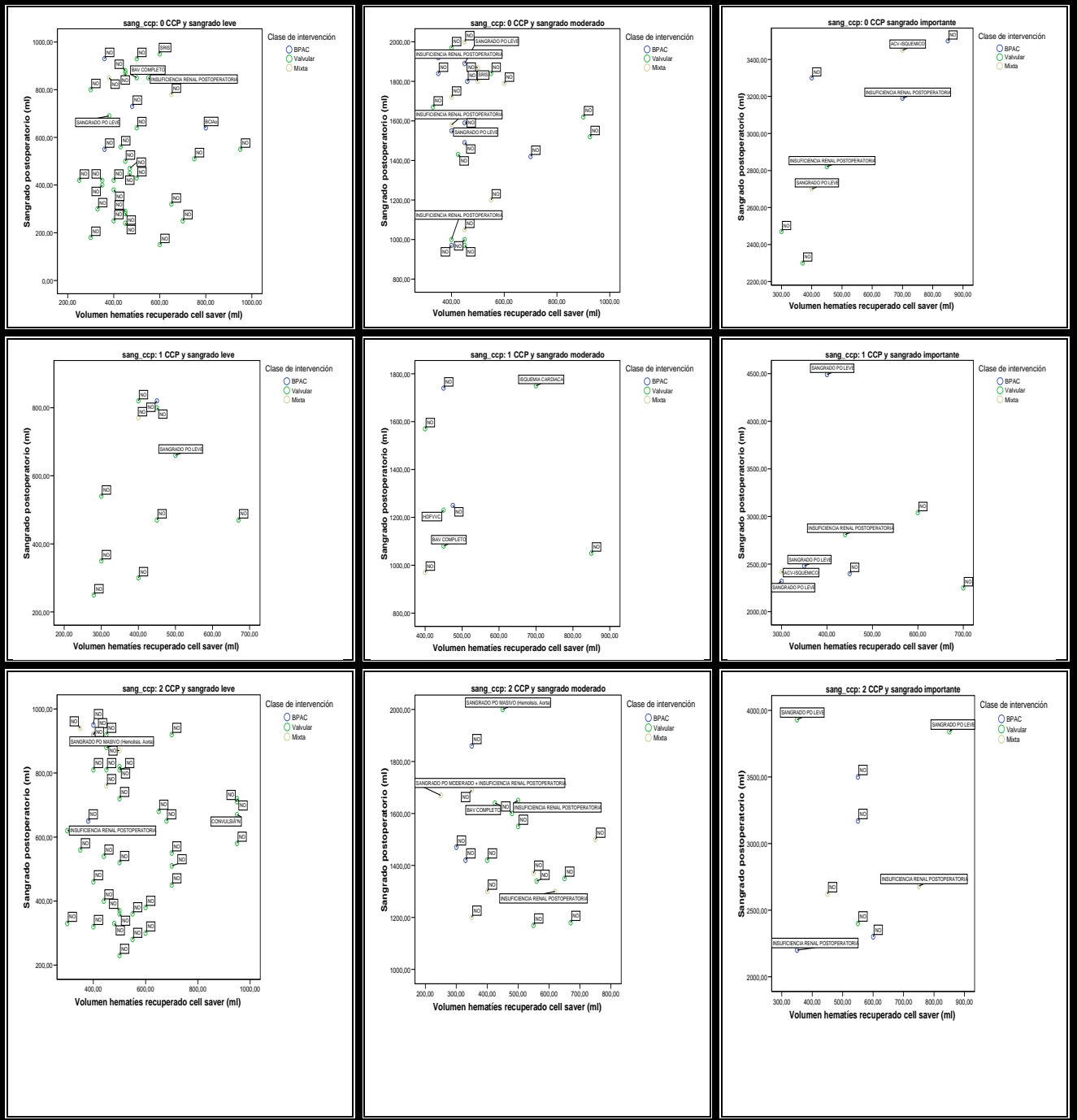
15.- Relación Fibrinogeno en los tres momentos temporales (preoperatorio, 1h postoperatorio, 24 h postoperatorio) con el sangrado postoperatorio según administración de CCP

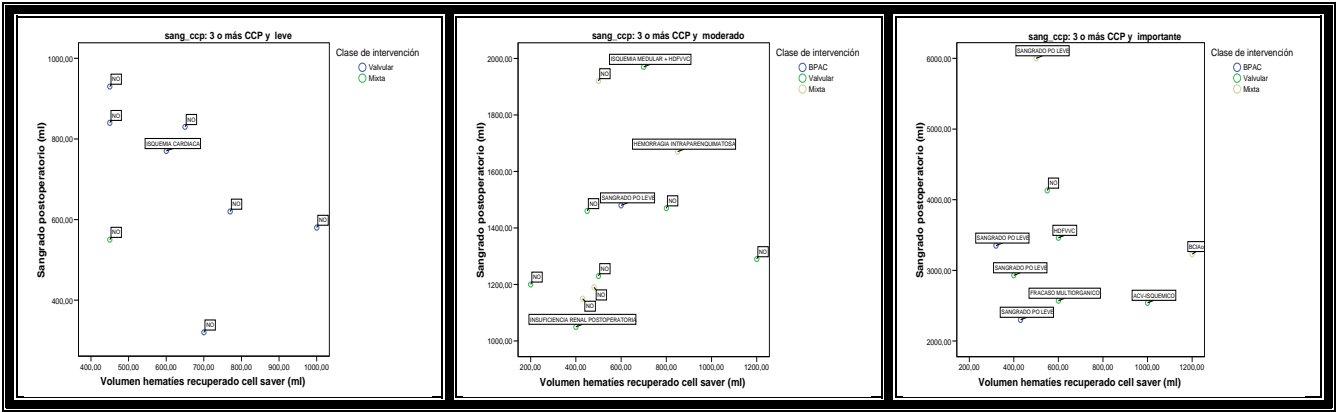


16.- Relación Creatinina en los tres momentos temporales (preoperatorio, 1h postoperatorio, 24 h postoperatorio) con el sangrado postoperatorio según administración de CCP

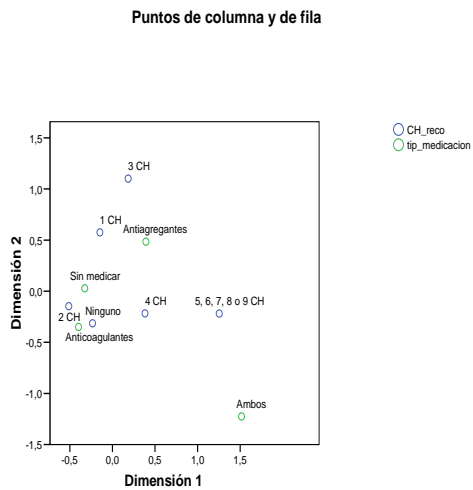


18.- Complicaciones en función del tipo de intervención quirúrgica según el nº CCP y cantidad de sangrado

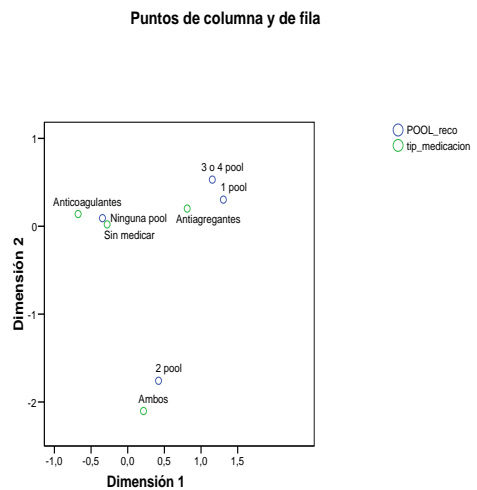




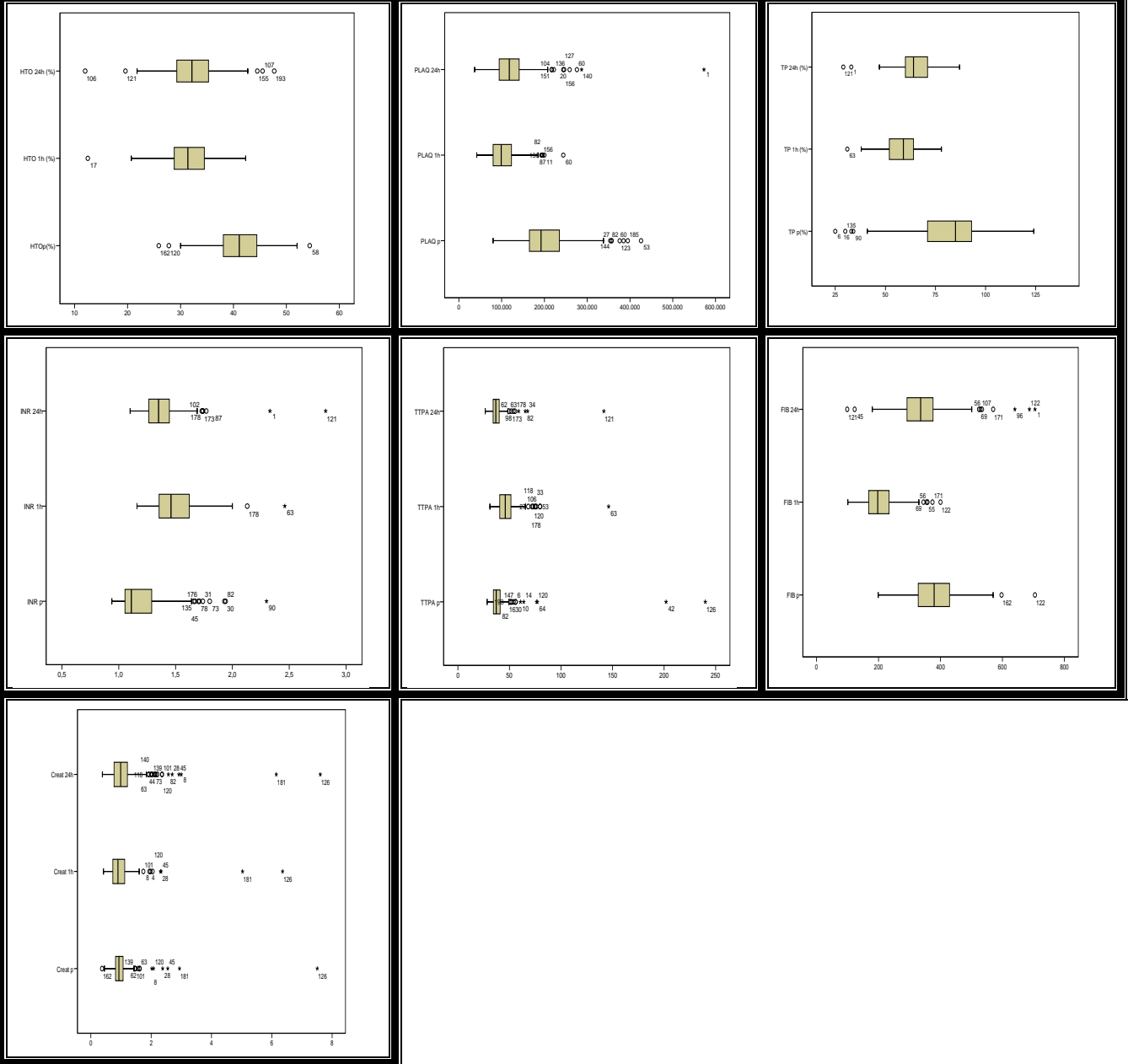
19.- Concentrados de hematies transfundidos según el tipo de tratamiento.



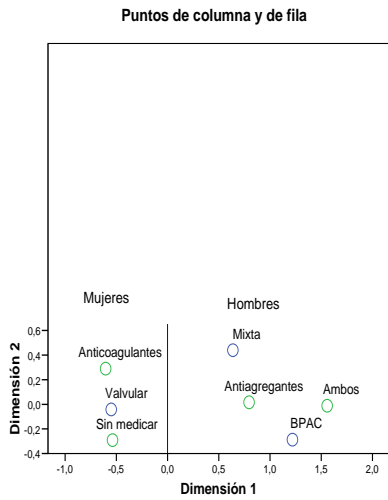
20.- Pool de plaquetas transfundidos según el tipo de tratamiento.



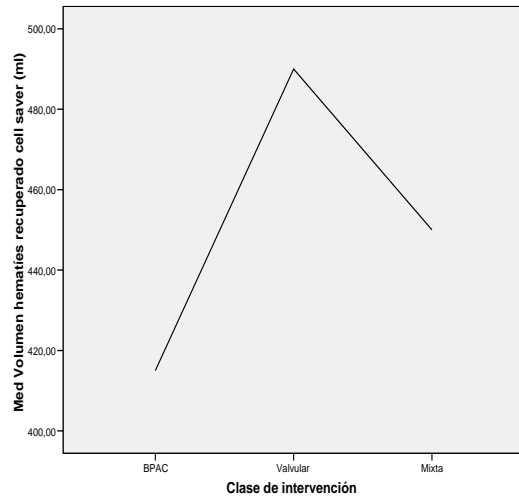
22.-Variación de los diferentes parámetros analíticos en los tres momentos temporales analizados



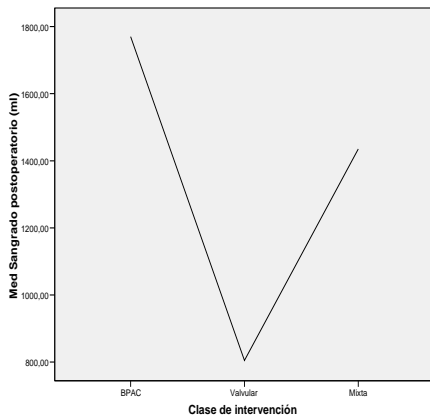
23.- Gráfico de dimensiones sexo- tipo de intervención-tipo de medicación



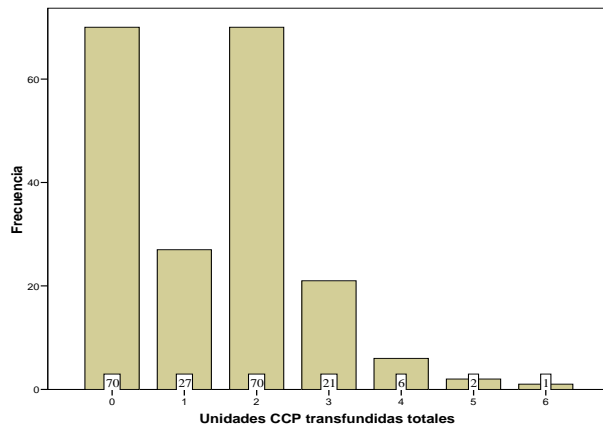
24.- Grafico volumen hematíes recuperado CS según el tipo de intervención quirúrgica.



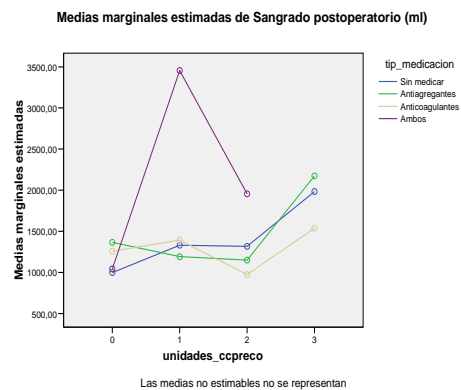
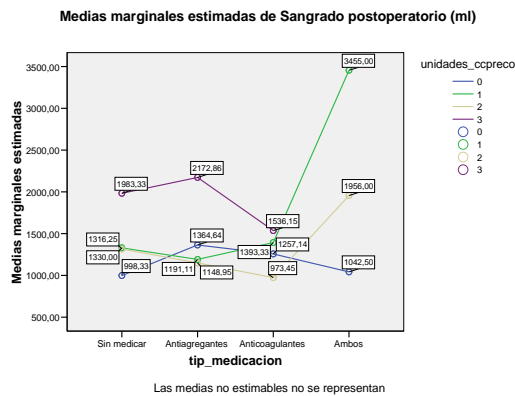
25.-Gráfico sangrado postoperatorio según el tipo de intervención quirúrgica



26.-Unidades totales de CCP administradas



27.-Gráficas medidas marginales sangrado postoperatorio-CCP-Tipo de tratamiento preoperatorio



BIBLIOGRAFÍA

1. Warden H, Cohen M, Read R, Lillehei CW. Controlled cross-circulation for open intracardiac surgery. *J Thorac Surg* 1954; 28:331-43
2. Lillehei CW, Cohen M, Warden HE, et al. The results of direct vision closure of ventricular septal defects in eight patients by means of controlled cross circulation. *Surg Gynecol Obstet* 1955; 101:446-102.
3. Lillehei CW, Cohen M, Warden HE, et al. The direct vision intracardiac correction of congenital anomalies by controlled cross circulation. *Surgery* 1955; 38:11
4. Gott VL, Shumway N. Cross-circulation: a milestone in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127(3):617.
5. Bigelow WG. *Cold Hearts*. Toronto: Mc Clelland & Stewart Ltd. 1984
6. Bigelow WG, Callaghan JC, Hopps JA: General hypothermia for experimental intracardiac surgery. *Am Surg* 1950; 132:531-89
7. Kirklin JW, DuShane JW, Patrick RT, et al. Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator system (Gibbon type): Report of eight cases. *Mayo Clin Proc* 1955; 30:201
8. Dewall RA, Gott VL, Lillehei CW, Read RC, Varco RL, Warden HE, Ziegler NR. A simple, expendable, artificial oxygenator for open heart surgery. *Surg Clin North Am*. 1956. Aug: 1025-34
9. Mustard WT, Sapiststein W, Pav D. *J Thorac Surg*. 1958 Oct; 36(4): 479-87
10. Mc Lean J: The discovery of heparin. *Circulation* 1959; 19:75-78
11. Howell WH, Holt E. Two new factors in blood coagulation heparin and pro-antithrombin. *AmJ Physiol* 1918 viii: 328-341.t
12. Chargaff E, Olson Kb. Studies on the chemistry of blood coagulation. VI studies on the action of heparin and other anticoagulants. The influence of protamine on the anticoagulant effect in vivo. *J Biol Chem* 1938; 125:671-676
13. Bayon, H.P. (1941). Significance of the demonstration of the Harveyan circulation by experimental tests. *Isis* 33,443-453
14. Lower R. The method observed in transfusión blood out of one live animal into another. *Philosoph Transactions* 1665; 1:353-8
15. Denis JB. Lettre...touchant deux expériences de la transfusión faites sur des hommes. Paris. 1667
16. Blundell J. some account of a case of obstinate vomiting in which an attempt was made to prolong life, by the injection of blood into the veins. *Med chir Transactions* 1819; 10:296-311.
17. Duncan, E.S., Klebanoff, G., Rogers, E. Clinical experience with intra-operative autotransfusion. *Am Surg*. 1974; 180:296
18. Klebanoff, G. Early clinical experience with a disposable unit for the intra-operative salvage and reinfusion of blood loss (intra-operative auto-transfusion). *Am H Surg* 1970; 120:718
19. Wilson JD. Autotransfusion: Historical review and preliminary report of a new method. *Mayo Clin Proc* 1968; 46:26-35
20. Juan Bustamante-Munguira, Tomasa Centella y Fernando Hornero. Cirugía cardiovascular en España en el año 2013. Registro de intervenciones de la Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular. *Cir Cardiovasc*. 2014; 21 (4): 271-285
21. M. Basora, G. Fita, P. Paniagua, H. Litvan, A. Fló, J.C. Reverter. Encuesta de hemostasia y transfusión perioperatoria en cirugía cardíaca: ¿cómo actuamos los anestesiólogos?. *Rev Esp Anestesiolo. Reanim*. 2010; 57:3-10

22. Northup P, McMhon M, Ruhl A, Altschuler S, Volk-Bednarz A, Caldwell S. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thromboembolism. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1524-8
23. Domenico Paparella, Stephanie J. Brister, Michael R. Buchanan. Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review. *Intensive Care Med* 2004. 30:1873-1881.
24. H. Takayama, Louise O. Soltow, G.S. Aldea. 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. *Journal Of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2007: 21(4); 519-523
25. G. Wang, D. Bainbridge, J. Martin, D. Cheng. The efficacy of an intraoperative cell saver during cardiac surgery: a metaanalysis of randomized trials. *Anesthesia and Analgesia* 2009; 109(2):320-330.
26. Leonardo Leiria de Moura da Silva, Anna Júlia de Borba Andres, Roberta Senger et all. Impact of autologous blood transfusión on the use of pack of red blood cells in coronary artery bypass grafting surgery. *Rev. Bras Cir Cardiovasc* 2013; 28(2): 183-9
27. Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, O'Connell D, Brown T, Fergusson DA. Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusión. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; CD001888.
28. OJ. Harrison, NC Rahaman. An observational study of intraoperative transfusion management in a Cardiac Surgical Unit in Trinidad and Tobago. *West Indian Med J*. 2012; 61(6):587
29. Ferraris et al. STS blood conservation revisión 2011. Update to The Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Blood Conservation Clinical Practice Guidelines. *Ann Thorac Surg* 2011; 91:944-82
30. SR Leal-Noval, M. Muñoz, M. Asuero, E. Contreras et al. Documento Sevilla de consenso sobre alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica. Actualización del Documento Sevilla. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2013; 60(5):263.eq-263.e25
31. Alexander B. Vonk, Warayouth muntajit, Pranav Bhagirath, Laurentius J. van Barneveld, Hohannes W. Romijn, Roel de Vroege and Christa Boer. Residual blood processing by centrifugation, cell salvage or ultratiltration in cardiac surgery: effects on clinical hemostatic and exvivo rheological parameters. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*.2012; 23:622-628
32. Scott R. Beckmann, Dee Carlile, Randall C. Bissinger, M. Burrell, Thomas Winkler, William W. Shely. Improved Coagulation and Blood Conservation in the Golden Hours After Cardiopulmonary Bypass. *The Journal of The American Society of Extra-Corporeal Technology*. 2007; 39:103-108
33. Martin Karlsson, Lisa Ternström, Monica Hyllner, Fariba Baghaei, Agneta Flinck, Stanko Skrtic, Anders Jeppsson. Prophylactic fibrinogen infusion reduces bleeding after coronary artery bypass surgery. A prospective randomized pilot study. *Thromb Haemost* 2009; 102:137-144
34. Martin Karlsson, Lisa Ternström, Monica Hyllner, Fariba Baghaei, Stanko Skrtic, Anders Jeppsson. Prophylactic fibrinogen infusion in cardiac surgery patients: effects on biomarkers of coagulation, fibrinolysis and platelet function. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2001;17 (4):396-404.
35. S. Ogawa, T. Ohnishi, K. Hosokawa, F. Szlam, EP. Chen, KA Tanaka. Haemodilution-induced changes in coagulation and effects of haemostatic componenets under flow conditions. *British Journal of Anaesthesia*. 2013; 111(6):1013-1023
36. MJ Colomina, A. Diez Lobo, I. Garutti, A. Gomez-Luque, JV. Llau, E. Pita. Perioperative use of prothrombin complex concentrates. *Minerva Anestesiolo* 2012; 78: 358-68

37. A. Pajares, R. Vicente, L. Larrea, JL. Vicente, M. Barberá. Indicaciones y usos del complejo protrombinico en cirugía cardiaca. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2012; 59(3): 150-156
38. Erik Ortmann, Martin W. Besser, Linda D. Sharples, Caroline Gerrard, Marius Berman et all. An Exploratory cohort study comparing prothrombin complex concéntrate and fresh frozen plasma for the treatment of coagulopathy after complex cardiac surgery. *Anesthesia Analgesia*. 2015; 121(1): 26-33
39. Howard K. Song, Frederick A. Tibayan, A. Kahl, Valerie A. Sera, Matthew S. Slater, Tombas G. Deloughery et all. Safety and efficacy of prothrombin complex concentrates for the treatment of coagulopathy after cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014; 147: 1036-40
40. Gorman et all. Transfusion in coronary artery bypass grafting is associated with reduced long-term survival. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 1650
41. 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.
42. Carles PA, Henry DA, Moxey AJ, O'Connell D, Brown T, Fergusson DA. Cell salvage for minimizing perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (4): CD001888
43. Attaran S, Mcllroy D, Fabri BM, Pullan MD. The use of cell salvage in routine cardiac surgery is ineffective and not cost-effective and should be reserved for selected cases. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2011; 12:824-6
44. Klein AA, Nashef Sa, Sharples L, Bottrill F. Dyer M. Armstrong J. et al. A randomized controlled trial of cell salvage in routine cardiac surgery. *Anesth*; 107(5): 1487-95
45. Stuklis RG, O'Shaughnessy DF, Ohri Sk. Novel approach to bleeding in patients undergoing cardiac suegery with liver dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001; 19:219-20
46. Bruce D, Nokes TJ. Prothrombin complex concéntrate (Beriplex P/N) in severe bleeding: experience in a large tertiary hospital. *Crit Care*. 2008;12:R105
47. A. Pajares, R. Vicente, L. Larrea, J.L.Vicente y M. Barberá. Indicaciones y usos del complejo protrombínico en cirugía cardiaca. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2012;59(3):150-156
48. Heim MU, Hellstern P. New cross-sectional guidelines of the German Medial Association for hemotherapy with fresh frozen plasma: Evidence-based recommendations for risk-benefit assessment. *Anaesthesist*. 2010; 59:80-5
49. Rubens FD. Boodhwani M, Mesana T, Wozny D, Wells G, Nathan HJ. The cardiotomy trial: a randomized, double-blind study to assess the effect of processing of shed blood during cardiopulmonary bypass on transfusion and neurocognitive function. *Circulation* 2007;116:89-97
50. Westerberg M, Bengtsson A, Jeppsson A. Coronary surgery without cardiotomy suction and autotransfusion reduces the postoperative systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 2004; 78:54-9
51. Murtadha Al-Khabori, Arwa Z. Al-Riyami, Balan Basdaran et al. Discriminatory power of the intraoperative cell salvage use in the prediction of platelet and plasma transfusión in pacientes undergoing cardiac surgery. *Transfusion and Apheresis Science*. 1473-0502/2015
52. A.Z.Al-Riyami, M.Al-Khabori, B. Baskaran, M. Siddiqi et H. Al-Sabti. Intraoperative cell salvage in cardiac surgery may increase platelet transfusion requirements: a cohort study. *Vox Sanguinis* 2015; 109:280-286

53. Leonardo Leiria de Moura da Silva, Anna Julia de Borba Andres, Roberta Senger Ralf Stuermer et al. Impact of autologous blood transfusion on the use of pack of red blood cells in coronary artery bypass grafting surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2013; 28(2):183-9
54. Christakis GT, Weisel RD, Buth KJ, et al. Is body size the cause for poor outcomes of coronary artery bypass operations in women? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1344-58
55. Marco Ranucci MD, Alfredo Pazzaglia MD, Chiara Bianchini MD, et al. Body Size, Gender, and Transfusions as Determinants of Outcome After Coronary Operations. *Ann Thorac Surg* 2008; 85:481-7
56. Gianguiuseppe Cappabianca, Giovanni Mariscalco, Fausto Biancari, Daniele Maselli et al. Safety and efficacy of prothrombin complex concentrate as first-line treatment in bleeding after cardiac surgery. *Critical Care* 2016; 20: 5
57. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2013; 30:270-382
58. S. Ogawa, T. Ohnishi, K. Hosokawa, F. Szlam EP. Chen and KA. Tanaka. Haemodilution-induced changes in coagulation and effects of haemostatic components under flow conditions. *British Journal of Anaesthesia* 2013; 111(6): 1013-1023
59. Sorensen B, Spahn DR, Innerhofer P, Spannagl M, Rossaint R. Clinical review: prothrombin complex concentrates-evaluation of safety and thrombogenicity. *Crit Care.* 2011; 15:201
60. Erik Ortmann, Martin W. Besser, Linda D. Sharples, Caroline Gerrard, Marius Berman et al. An exploratory cohort study comparing prothrombin complex concentrate and fresh frozen plasma for the treatment of coagulopathy after complex cardiac surgery. *Anesth Analg* 2015; 121:26-33.
61. G Scrascia, C Rotunno, D Nanna, R Rociola, P Guida, G Rubino, L de Luca Tupputi Schinosa, and D Paparella. Pump blood processing, salvage and retransfusion improves hemoglobin levels after coronary artery bypass grafting, but affects coagulative and fibrinolytic systems. *Perfusion.* 2012; 27(4): 270-277.
62. Howard K. Song, Frederick A. Tibayan, A. Kahl, Valerie a. Sera et al. Safety and efficacy of prothrombin complex concentrates for the treatment of coagulopathy after cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2014; 147:1036-1040.
63. Gombotz H, Rehak PH, Shander A, Hofmann A. Blood use in elective surgery: the Austrian benchmark study. *Transfusion.* 2007; 47(8): 1468-1480
64. Despotis G, Eby C, Lublin DM. A review of transfusion risks and optimal management of perioperative bleeding with cardiac surgery. *Transfusion* 2008; 48Suppl 1:2S-30S
65. OJ Harrison, NC Rahaman. An observational study of intraoperative transfusion management in a cardiac surgical unit in Trinidad and Tobago. *West Indian Med J* 2012; 61(6): 587
66. ññ
67. ññ
68. Belway D, Rubens FD, Wozny D, Henley B, Nathan HJ. Are we doing everything we can to conserve blood during bypass?. A national survey. *Perfusion* 2005; 20:237-241.
69. 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.
70. Daane CR, Golab Hd, Meeder JH, Wijers MJ, Bogers AJ. Processing and transfusion of residual cardiopulmonary bypass volume: effects on hemostasis, complement activation, postoperative blood loss and transfusion volume. *Perfusion* 2003; 18:115-121.

71. Reyes G, Prieto MA, Alvarez P, et al. Cell saving systems do not reduce need of transfusión in low risk patients undergoing cardiac surgery. *Interact CardioVasc Surg* 2011; 12:189-193.
72. Despotis GJ, Hogue CW Jr. Pahtophysiology, prevention, and treatment of bleeding after cardiac surgery: a primer for cardiologists and an update for the Cardiothoracic Team. *Am J Cardiol* 1999; 83 (Suppl 1): 15B-30B.
73. Alghamdi AA, Davis A, Brister S, et al. : Development and validation of Transfusion Risk Understanding Scoring Too (TRUST) to stratify cardiac surgery patients according to teir blood transfusion needs. *Transfusion* 2006; 46:1120-1129.
74. Al-Khabori M, Al-Riyami AZ, Mukaddirov M, et al.: Transfusion indication predictive score: a proposed risk stratification score for perioperative red blood cell transfusión in cardiac surgery. *Vox Sang* 2014; 107:269-75
75. Dunning J, Versteegh M, Fabbri A, et al.: Guideline on antiplatelet and anticoagulation management in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34:73-92
76. Rogers MA, Blumberg N, Saint S, et al.: Hospital variation in transfusion and infection after cardiac surgery: a cohort study. *BMC Med* 2009; 7:37
77. Spain DA, Miller FB, Bergamini TM, et al.: Quality assessment of intraoperative blood salvage and autotransfusion. *AM Surg* 1997; 63:1059-1063; discussion 63-4
78. Vonk AB, Meesters MI, Garnier RP, et al.: Intraoperative cell salvage is associated with reduced postoperative blood loss and transfusion requirements in cardiac surgery: a cohort study. *Transfusion* 2013; 53:2782-2789
79. Weltert L, Nardella S, Rondinelli MB, et al.: Reduction of allogeneic red blood cell usage during cardiac surgery by an integrated intra- and postoperative blood salvage strategy: results of an randomized comparison. *Transfusion* 2013; 53: 790-797
80. Campbell J, Holland C, Richens D, Skinner H. Impact of cell salvage during cardiac surgery on the thrombelastomeric coagulation profile: a pilot study. *Perfusion* 2012; 27:221-4.
81. Daane CR, Golab HD, Meeder JH, Wijers MJ, Bogers AJ. Processing and transfusion of residual cardiopulmonary bypass volume: effects on haemostasis, complement activation, postoperative blood loss and transfusion volume. *Perfusion* 2003; 18:115-21
82. Chandler WL. Effects of hemodilution, blood loss, and consumption on hemostatic factor levels during cardiopulmonary bypass. *J. Cardiothorac Vasc Anesth.* 2005; 19(4):459-67
83. Taneja R, Fernandes P, Marwaha G, Cheng D, Bainbridge D. Perioperative coagulation managements and blood conservation in cardiac surgery: a Canadian Survey. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008; 22(5): 662-9
84. J. Salas Millan, N.G. de Vega, J. Carmona Auriolés, S. negri Arjona, et al. Autotransfusion postoperatoria en cirugía cardíaca. Características hematológicas, bioquímicas e inmunológicas de la sangre recuperada del drenaje mediastínico. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2001; 48:122-130
85. J. Boldt MD, B. Zickmann MD, Ch. Herold, S. Scholz, F. Dapper MD and G. Hemplemann. Heparin management during cardiac surgery with respect to various blood-conservation techniques. *Surgery* 1992; 111:260-5
86. Stover EP, Siegel LC, Parks R, Levin J, Body SC, et al. Variability in transfusion practice for coronary artery bypass surgery persists despite national consensus guidelines: a 24-institution study. Institutions of the Multicenter Study of perioperative Ischemia Research Group. *Anesthesiology.* 1998; 88(2): 327-33
87. Engoren MC, Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ. Effect of blood transfusión on long-term survival after cardiac operation. *Ann Thorac Surg.* 2002; 74(4): 1180-6

88. Henry DA, Henderson KM, Fryer JL, Treloar CJ, McGrath KM, Deveridge SF. Use of interventions to minimize perioperative allogeneic blood transfusion in Australia. A survey by the International Study of Perioperative Transfusion (ISPOT) Study Group. *Med J Aust.* 200; 172(8): 365-9
89. Marxoux J, Rosin M, McNair E, Smith G, Lim H, Mycyk T. A comparison of intraoperative cell-saving strategies upon immediate postoperative outcomes after CPB-assisted cardiac procedures. *Perfusion.* 2088; 23(3): 157-64
90. 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
91. Karkouti K, Callum J, Crowther MA, McCluskey SA, Pendergrast J, Tait G, et al. The relationship between fibrinogen levels after cardiopulmonary bypass and large volume red cell transfusion in cardiac surgery: an observational study. *Anesth Analg.* 2013; 117:14-22.
92. Weber CF, Lages M, Zacharowski K. Perioperative coagulation management during cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2013; 26: 60-4
93. Vivacqua A, Koch CG, Yousuf AM, Nowicki ER et al. Morbidity of bleeding after cardiac surgery: is it blood transfusion, reoperation for bleeding, of both? *Ann Thorac Surg.* 2011; 91: 1780-90
94. Bilgin YM, Van de Watering LMG, Versteegh MIM et al. Postoperative complications associated with transfusion of platelets and plasma in cardiac surgery. *Transfusion.* 2011; 51: 2603-10
95. Alfirevic A, Xu M, Johnston D, Figueroa P, Koch CG. Transfusion increases the risk for vasoplegia after cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 2011; 92:912-9
96. Demeyere R, Gillardin S, Amount J, Strengers PF. Comparison of fresh frozen plasma and prothrombin complex concentrate for the reversal of oral anticoagulants in patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery: a randomized study. *Vox Sang* 2010; 99:251-260
97. Diprose P, Herbertson MJ, O'Shaughnessy D, Gill RS. Activated recombinant factor VII after cardiopulmonary bypass reduces allogeneic transfusion in complex non-coronary cardiac surgery: randomized double-blind placebo-controlled pilot study. *BR J Anaesth.* 2005; 95:596-602.
98. Ranucci M, Baryshnikova E, Castelvechio S, Pelissero G. Surgical and Clinical outcome Research (SCORE) Group. Major bleeding, transfusions, and anemia: the deadly triad of cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2013; 96:478-85
99. Besser MW, Klein AA. The coagulopathy of cardiopulmonary bypass. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2010; 47:197-212
100. Besser MW, Ortmann E, Klein AA. Haemostatic management of cardiac surgical haemorrhage. *Anaesthesia* 2015; 70 (Suppl 1):87-97, e29-31
101. Sorensen B, Spahn DR, Innerhofer P, Spannagl M, rossaint R. Clinical review: prothrombin complex concentrates-evaluation of safety and thrombogenicity. *Crit Care* 2011; 15:201
102. Godier A, Susen S, Samama CM. Treatment of massive bleeding with prothrombin complex concentrate: argument against. *J Thromb Haemost* 2010; 8:2589-91
103. Papachristofi O, Mackay JH, Powell SJ, Nashef SA, Sharples L. Impact of the anesthesiologist and surgeon on cardiac surgical outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2014; 28: 103-9
104. Kanke AA, Hoch C, Gorlinger K. Long-term safety and efficacy of a pasteurized nanofiltrated prothrombin complex concentrate: a pharmacovigilance study. *Br J Anaesth* 2013; 110:764-72
105. Gorlinger K, Kirkmann D, Hanke AA, Kamler M, Kottenberg E, Thielmann M, Jakob H, Peters J. First-line therapy with coagulation factor concentrates combined with point-of-care coagulation testing is associated with decreased allogeneic blood transfusion in cardiovascular surgery: a retrospective, single-center cohort study. *Anesthesiology* 2011; 115:1179-91

106. Arnekian V, Camous J, Fattal S, Rezaiguia-Delclaux S, Notiin R, Stephan F. Use of prothrombin complex concentrate for excessive bleeding after cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 15:382-9
107. Marriscalco G, Biancari F, Juvonen T, Zanobini M, Cottini M et al. Red blood cell transfusion is a determinant of neurological complications after cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015; 20: 166-71
108. Kaspereit F, Hoffmann S, Pragst I, Dickneite G. Prothrombin complex concentrate mitigates diffuse bleeding after cardiopulmonary bypass in a porcine model. *Br J. anaesth* 2010; 105:576-82
109. Ralph White, Jeremy Rushbrook and Joe McGoldrick. The dangers of prothrombin complex concentrate administration after heart surgery. *Blood coagulation and Fibrinolysis*. 2008; 19:609-610
110. Yavuz M, Bilgin, Leo MG van de Watering, Michel IM Versteegh et al. Postoperative complications associated with transfusion of platelets and plasma in cardiac surgery. *Transfusion* 2011; 51: 2603-2610
111. Keyvan Karkouti MD, Jeannie Callum MD, Mark A. Crowther MD et al. The Relationship Between Fibrinogen Levels After Cardiopulmonary Bypass and Large Volume Red Cell Transfusion in Cardiac Surgery: An observational Study. *Anesth Anal* 2013; 117:14-22
112. Spiess BD. Transfusion of blood products affects outcome in cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 8: 267-281
113. Despotis GJ, Avidan MS, Hogue CW, Jr. Mechanisms and attenuation of hemostatic activation during extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg* 2001; 72: S1821-1831
114. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J* 2003; 24:881-882
115. Ofosu FA, Freedman J, Semple JW. Plasma-derived biological medicines used to promote haemostasis. *Thromb Haemost* 2008; 99: 851-862
116. Velik-Shalchner C, Hass T, Innerhofer P, et al. The effect of fibrinogen concentrate on thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1019-1025
117. Fenger-Eirksen C, Jensen TM, Kristensen BS et al. Fibrinogen substitution improves whole blood clot firmness after dilution with hydroxyethyl starch in bleeding patients undergoing radical cystectomy: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Thromb Haemost* 2009; 7(5): 795-802
118. Aljassim O, Karlsson M, Wiklund L, Jeppsson A, Olsson P, Berglin E. Inflammatory response and platelet activation after off-pump coronary artery bypass surgery. *Scand Cardiovasc J*. 2006; 40(1): 43-48
119. Liu G, McNicol PL, McCall PR, et al. Prediction of the mediastinal drainage after coronary artery bypass surgery. *Anaesth Intensive Care*. 2000; 28(4): 420-426
120. Whaba A, Rothe G, Iodes H, Barlage S, Schmitz G, Birnbaum DE. Predictors of blood loss after coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11(7): 824-827
121. Karlsson M, Ternstrom L, Hyllner M, Baghaei F, Nilsson S, Jeppsson A. Plasma fibrinogen level, bleeding, and transfusion after on pump coronary artery bypass grafting surgery: a prospective observational study. *Transfusion*. 2008; 48(10): 2152-2158
122. Khuri SF, Wolfe JA, Josa M et al. Hematologic changes during and after cardiopulmonary bypass and their relationship to the bleeding time and nonsurgical blood loss. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104(1): 94-107
123. Bolliger D, Gonsahn M, Levy JH, Williams WH, Tanaka KA. Is preoperative fibrinogen predictive for postoperative bleeding after coronary artery bypass grafting surgery? *Transfusion*. 2009; 49(9): 2006-2007

124. Yavari M, Becker RC. Coagulation and fibrinolytic protein kinetics in cardiopulmonary bypass. *J Tromb Thrombolysis*. 2009; 27(1):95-104
125. Omote M, Asakura H, Takamichi S, et al. Changes in molecular markers of meostatic and fibrinolytic activation under various sampling conditions using vacuum tube samples from healthy volunteers. *Thromb Res* 2008; 123(2): 390-395
126. Faught C, Wells P, Fergusson D, Laupacis A. Adverse effects of methods for minimizing perioperative allogeneic transfusion: a critical review of the literature. *Transfus Med Rev*. 1998; 12:206-25
127. Rubens FD, Boodhwani M, Mesana T, Wozny D, Wells G, Nathan HJ. The cardiotomy trial: a randomized, double-blind study to assess the effect of precessing of shed blood during cardiopulmonary bypass on transfusion and neurocognitive function. *Circulation* 2007; 116:89-97
128. Ashworth A, Klein AA. Cell salvage as part of a blood conservation strategy in anaesthesia. *Br. J Anaesth* 2010; 105:401-16
129. Rollins KE, Trim NL, LUddington RJ, Colah S Klein A, Besser MW et al. Coagulopathy associated with massive cell salvage transfusion following aortic surgery. *Perfusion*. 2012; 27:30-3
130. De Haan J, Boonstra PW, Monnink SH, Ebels T, Van Oeveren W. Retransfusion of suctioned blood during cardiopulmonary bypass impairs hemostasis. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 901-7
131. Tomas Vyazal, Martin Filaun, Michal Horacek. Impact of retranasfusion of blood processed in cell-saver on coagulation versus cardiopulmonary bypass: A prospective observational study using thromboleastography. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2015; 159(1): 131-134
132. Bhaskar B, Dulhunty J, Mullany DV, Fraser JF. Impact of blood product transfusion on short and long-term survival after cardiac surgery: more evidence. *Ann Thorac Surg* 2012; 95:460-7
133. Fabre O, Vincentelli A, Corseaux D, Juthier F, Susen S, Bauters A, Van Belle E, Mouquet F, Le Tourneau T, Decoene C, Crepin F, Prat A, Jude B. Comparison of blood activation in the wound, active vent and cardiopulmonary bypass circuit. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 537-541
134. Alexander B. Vonk, Warayouth Muntajit, Pranav Bhagirath, Laurentiis J et al. Residual Blood processing by centrifugation, cell salvage or ultrafiltration in cardiac surgery: effects on clinical hemostatic and ex-vivo rheological parameters. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2012; 23:622-628
135. Svitek V, Lonsky V, Anjum F. Pathophysiological aspects of cardiotomy suction usage. *Perfusion* 2010; 25:147-152
136. De Hann J, Boonstra PW, Monnink SH, Ebels T, van Oeveren W. Retransfusion of suctioned blood during cardiopulmonary bypass impairs hemostasis. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 901-907
137. Burman JF, Westlake AS, Davidson SJ, Rutherford LC, Rayner AS, Wright AM et al. Study of five cell salvage machines in coronary artery surgery. *Transfus Med* 2002; 12:173-179
138. Daane CR, Golab HD, Meeder JH, Wijers MJ, Bogers AJ. Processing and transfusion of residual cardiopulmonary bypass volume: effects on haemostasis, complement activation, postoperative blood loss and transfusion volume. *Perfusion* 2003; 18: 115-121