

**EVALUACIÓN DE REQUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES
DURANTE CIRUGÍA CARDIACA Y SU POSTOPERATORIO
INMEDIATO CON Y SIN UTILIZACIÓN DE RECUPERADOR
SANGUÍNEO INTRAOPERATORIO**

*Universidad de Salamanca. Facultad de Medicina.
Departamento de Cirugía.*



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL



DOCTORANDO

ELENA GARCÍA FERNÁNDEZ

Licenciada en Medicina

DIRECTORES

Dr. JOSE MARIA RODRÍGUEZ LÓPEZ

Dra. MARIA PILAR SÁNCHEZ CONDE

SALAMANCA 2018

**EVALUACIÓN DE REQUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES
DURANTE CIRUGÍA CARDIACA Y SU POSTOPERATORIO
INMEDIATO CON Y SIN UTILIZACIÓN DE RECUPERADOR
SANGUÍNEO INTRAOPERATORIO**

*Universidad de Salamanca. Facultad de Medicina.
Departamento de Cirugía.*



**VNiVERSiDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL



DOCTORANDO

ELENA GARCÍA FERNÁNDEZ

Licenciada en Medicina

DIRECTORES

Dr. JOSE MARIA RODRÍGUEZ LÓPEZ

Dra. MARIA PILAR SÁNCHEZ CONDE

SALAMANCA 2018

A mis padres y abuelos

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS	11
INTRODUCCIÓN	15
1. Transfusión sangre alogénica (TSA)	17
1.1. Complicaciones inmunológicas agudas relacionadas con TSA	19
1.2. Complicaciones inmunológicas diferidas relacionadas con TSA.....	21
1.3. Complicaciones no inmunitarias relacionadas con TSA	22
1.4. Riesgos de no ser transfundido.....	24
1.5. Inmunomodulación inducida por TSA	25
1.6. Efectos adversos relacionados con el tiempo de almacenamiento de la sangre donada.....	26
2. Indicaciones de transfusión en cirugía cardiaca	28
2.1. Indicación de transfusión según el nivel de hemoglobina.....	28
2.2. Trigger transfusional vs. Trigger fisiológico.....	29
2.3. Indicación de transfusión según umbrales fisiológicos	30
2.4. Otros productos a transfundir y sus indicaciones	32
3. Hemorragia en cirugía cardiaca	35
3.1. Parámetros clínico hemodinámicas	36
3.2. Parámetros cuantitativos.....	36
3.3. Parámetros analíticos.....	37
4. Estrategias ahorro de sangre	41
4.1. Medidas preoperatorios	42
4.1.1. Evaluación preoperatoria	42
4.1.2. Clasificación de la anemia	43
4.1.3. Tratamiento de la anemia.....	46
4.1.4. Sangre autóloga.....	54
4.1.5. Hemodilución normovolémica preoperatoria	56
4.1.6. Racionalizar antiagregantes y anticoagulantes	57
4.2. Medidas intraoperatorias	61
4.2.1. Tratar y prevenir hipotermia	61
4.2.2. Fármacos hemostáticos	62
4.2.3. Recuperación perioperatoria de sangre	69

4.2.4. TEG/ROTEM®.....	79
4.3. Medidas postoperatorias	80
5. Variabilidad en la incidencia de transfusiones en cirugía cardíaca	81
HIPÓTESIS DE TRABAJO	85
OBJETIVOS.....	89
METODOLOGÍA	93
RESULTADOS	109
1. Características de los pacientes.....	111
2. Estado preoperatorio	114
2.1. Patología preoperatoria.....	114
2.2. Tratamiento preoperatorio	116
3. Datos intraoperatorios	120
3.1. Tiempo de circulación extracorpórea	120
3.2. Tiempo de clampaje aórtico	120
3.3. Volumen recuperado y porcentaje respecto a la volemia según peso ideal	121
3.4. Dosis heparina y protamina durante la intervención quirúrgica.....	122
3.5. Dosis ácido tranexámico	122
3.6. Coloides administrados	123
3.7. Tiempo de coagulación activado: Basal y final.....	125
3.8. Administración antitrombina III.....	126
4. Datos postoperatorios	127
4.1. Complicaciones	127
4.2. Estancia en Unidad de Cuidados Intensivos.....	133
4.3. Sangrado postoperatorio.....	135
4.3.1. Modelo predicción sangrado postoperatorio.....	136
4.4. Retirada de drenajes	143
5. Parámetros analíticos.....	144
5.1. Descripción general.....	144
5.2. Hematocrito	144
5.3. Plaquetas.....	146
5.4. Tiempo de protrombina	147

5.5. Tiempo de tromboplastina parcial activado	148
5.6. Fibrinógeno	150
5.7. Creatinina	151
6. Necesidades transfusionales	152
6.1. Concentrados de hematíes	152
6.1.1. Modelo de predicción de transfusión de concentrados de hematíes con parámetros preoperatorios	156
6.2. Plaquetas.....	158
6.2.1. Modelo de predicción de transfusión de pools de plaquetas en función de concentrados de hematíes transfundidos y parámetros preoperatorios	160
6.3. Complejo protrombínico	162
DISCUSIÓN	167
1. Apreciación del tema.....	169
2. Cell saver en cirugía cardíaca	169
2.1. Transfusiones de concentrados de hematíes.....	171
2.2. Transfusiones de plaquetas.....	173
2.3. Administración de complejo protrombínico.....	174
2.4. Indicadores del estado de la coagulación	176
2.4.1. Tiempo de protrombina	177
2.4.2. Tiempo de tromboplastina parcial activado.....	178
2.4.3. Fibrinógeno.....	179
2.5. Seguridad para el paciente: Complicaciones	180
3. Condicionantes del preoperatorio	182
3.1. La edad y sus implicaciones	182
3.2. IMC en cirugías cardíacas	183
3.3. Anemia preoperatoria, propuestas de manejo	184
3.4. Empleo de medicación preoperatorio.....	187
4. Ácido tranexámico en cirugía cardíaca.....	189
5. Fluidoterapia: Coloides	190
6. Limitaciones.....	191
CONCLUSIONES	193
ABREVIATURAS	197

ANEXO	203
BIBLIOGRAFÍA	221

AGRADECIMIENTOS

Este es el resultado de la ayuda e influencia de muchas personas a las cuáles quiero recordar y mostrar mi agradecimiento sin olvidar a los pacientes, ellos son los que verdaderamente nos enseñan día a día:

A la Dra. María Pilar Sánchez Conde por sembrar el germen de este proyecto en mí y por nuestra experiencia vivida en EEUU, sin tu ayuda y optimismo nada hubiera sido lo mismo. Desde el principio me has valorado, gracias.

Al Dr. Jose María Rodríguez López por el tiempo, esfuerzo y paciencia dedicados tanto en este trabajo como en el día a día. Gracias por tu apoyo, profesionalidad y honestidad.

A la Dra. María Pilar Rubio Babiano por todos los consejos y material prestado. También a mis otros dos residentes mayores, los Dres. Laura Nieto Martín y Ticiano Salgado, gracias por servir como guías.

Al Dr. Agustín Díaz Álvarez por estar siempre dispuesto a ayudar y colaborar además de permitirme en su momento realizar la rotación en el Hospital Englewood, donde perfilé mi interés en el campo del “ahorro de sangre”.

A la Dras. M. Ángeles Martín Moreno y Nuria C. Mata Francisco por inculcar, con su buen hacer diario, el gusto por la anestesia. Gracias por todos vuestros consejos, no los olvidaré.

Al Dr. Domingo Bustos García gracias por el buen trato y la profesionalidad transmitida además de ofrecerme siempre tu confianza.

Al Dr. Mario Vaquero Roncero, como tutor de residentes, por sentar las bases para desarrollar proyectos de investigación más allá de la labor asistencial.

A todos los anestesiistas, cirujanos, perfusionistas y enfermeros de Cirugía Cardíaca del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA) por su meticulosidad en el trabajo, sin su esfuerzo diario este proyecto no hubiera sido posible. También agradecer al equipo de Reanimación y Cirugía Cardíaca del

Complejo Asistencial Universitario de León, con quienes completé mi formación, por hacerme sentir desde el primer día una más de su grupo.

A la sección de anestesia pediátrica del CAUSA, dirigida por la Dra. M.Cruz Ruano, por compartir y enseñarme práctica anestésica y valores para la vida.

A los Dres. M. Belén Trufero, Begoña Alonso, Belén García, M. Magdalena Muñoz, Rebeca Martín, Valentín Santana, Rocío López, Emilio García, Gerardo Riesco, Azucena Hernández, M. Carmen Vargas, Carolina Jambrina, Elisa Sánchez, Antonio Rodríguez, Juan Santos, Laura Alonso y Eduardo Sánchez por todas las enseñanzas y buenos momentos compartidos.

Al resto de profesionales del Servicio de Anestesia del CAUSA porque de cada uno de ellos he aprendido. Mención especial a mis amigos, confidentes y compañeros de residencia los Dres. Nadia A. Dávila, Alberto Ríos Llorente y M. Carmen Ruíz Chiroso, con ellos estos años han sido más fáciles e inolvidables. Hemos aprendido a vadear las dificultades y apoyarnos mutuamente en los buenos y malos momentos. Carmen, gracias por acompañarme hasta aquí. Sin tu ayuda diaria e incondicional no hubiese conseguido muchas cosas. Te deseo lo mejor, serás la próxima Doctora.

A mis amigas pediatras, las Dras. Laura Martínez Figueira y Beatriz Mínguez Rodríguez por todas las tardes de estudio, exámenes y sesiones superadas, por los viajes y las risas compartidas. Mucha suerte.

A Loli y Santi por ser mis tíos favoritos. Sois un pilar fundamental.

J. de Arístegui gracias por el último año y el futuro.

A mis amigos, tanto los que están cerca como los que desde lejos siempre han tenido una palabra de apoyo y consuelo. También al pueblo de Aralla de Luna, donde la gente es tan sana y fuerte como las montañas que lo rodean, allí están mis raíces.

AGRADECIMIENTOS

Finalmente agradecer por escrito para que perdure en el tiempo todo lo que he conseguido hasta ahora a mis padres, Jesús y Montse, abuelos y resto de familia. Os debo todo, desde el amor propio a las ganas de trabajar. Intento ser en cada momento fiel a vuestros principios los cuáles ya he hecho míos. María, sé que desde algún lugar siempre estas conmingo, igual que abuelo Jesús, gracias infinitas.

INTRODUCCIÓN

La terapia transfusional ha pasado por varias modificaciones a lo largo de su historia. Primeramente no se conocían bien sus riesgos y/o efectos secundarios adoptándose una forma de administración liberal. Con el paso del tiempo hasta hoy en día la tendencia es usar una forma de administración de restrictiva dados los potenciales efectos adversos que se han comprobado con su administración. La cirugía cardíaca es en una de las que más componentes sanguíneos se transfunden por lo que nos proponemos con el presente trabajo evaluar su administración en dos grupos de pacientes sometidos a este tipo de cirugía en los años 2000-2001 frente a los realizados en 2014 con el uso en estos últimos de recuperador sanguíneo (cell-saver). Es un tema controvertido en el que no hay aún acuerdo por lo que esperamos con nuestros resultados esclarecer el beneficio en cuanto al manejo de terapia transfusional con el uso de cell-saver, teniendo en cuenta sus posibles efectos adversos.

1. TRANSFUSIÓN DE SANGRE ALOGÉNICA

Transfusión de sangre alogénica (TSA) es la administración de sangre completa, o producto derivado de la misma, procedente de un donante distinto al receptor. Este donante debe ser sano altruista y voluntario.

En cirugía cardíaca, el producto transfundido para tratar la anemia perioperatoria es el concentrado de hematíes. La presencia en el producto transfundido de células diferentes a los eritrocitos como leucocitos y plaquetas, y de proteínas plasmáticas puede desencadenar efectos adversos a mayores, por lo que se prefiere el concentrado de hematíes a la transfusión de sangre total. Debe transfundirse el hemoderivado que sea necesario en función de la situación clínica del paciente.

La indicación de TSA es la existencia de una hipoxia tisular expresiva clínicamente. El objetivo de la TSA es mejorar el transporte de oxígeno a los tejidos mediante un incremento de la masa eritrocitaria circulante. El parámetro analítico objetivo más frecuentemente utilizado para valorar la anemia es el nivel de Hb en sangre, que es indicador de la masa eritrocitaria e indirectamente del transporte de oxígeno a los tejidos, pero no determina la oxigenación tisular. Las

variables analíticas más adecuadas para objetivar la oxigenación de los tejidos son aquellas que nos permiten medir, aunque de forma indirecta, el consumo de oxígeno o la hipoxia, tales como la PO₂ tisular, la saturación venosa mixta de oxígeno o el ácido láctico.

Una concentración de hemoglobina baja lo que nos indica es una inadecuada capacidad de transporte de oxígeno a los tejidos, que puede provocar una oxigenación tisular deficiente que es causante, junto con los mecanismos adaptativos fisiológicos, del síndrome clínico de la anemia. Esta relación es la que justifica la atención prestada a la concentración de Hb como parámetro analítico objetivo, que complementa a la expresión clínica de la anemia, que se emplea para la indicación de la TSA.

La TSA ha demostrado ser efectiva en el tratamiento transitorio de la anemia perioperatoria por el incremento de la masa eritrocitaria. Una unidad de sangre transfundida, entendiendo como tal 500 ml (+/-10%) de sangre completa con un hematocrito mínimo del 38%, o bien un concentrado de hematíes con un volumen entre 225 y 350 ml con un hematocrito entre 65 y 80%, genera un incremento de la concentración de Hb en torno a 1 g/dl, lo que supone un incremento del hematocrito en tres puntos¹, aunque la tendencia actual de leucodeplección provoca que ese incremento sea menor.

La TSA no debería utilizarse para el tratamiento de anemias de causa conocida que pueden ser corregidas con medidas farmacológicas: Fe, Eritropoyetina, ácido fólico o vitamina B12. Tampoco debería usarse como expansor de volumen, como medida para incrementar la presión oncótica del volumen circulante o como medida profiláctica antes de la cirugía.

Pese a las estrictas medidas de seguridad empleadas para selección de donantes, extracción y procesado de la sangre donada, así como en la identificación de los productos finales, la TSA no está exenta de riesgos: complicaciones inmunológicas agudas o inmediatas, complicaciones inmunológicas diferidas y complicaciones no inmunológicas. La TSA se ha relacionado con un incremento de la estancia hospitalaria y Vamvakas² contempla la posibilidad de que se relacione también con mayor incidencia de infecciones y

de trombosis, mayor recurrencia de tumores y mayor mortalidad, aunque sin expresar una certidumbre absoluta al respecto.

1.1. COMPLICACIONES INMUNOLÓGICAS AGUDAS RELACIONADAS CON TSA

- **Reacción febril no hemolítica:** Se caracteriza por una elevación de la temperatura, de al menos 1 grado centígrado, ocurrida durante o inmediatamente después del proceso de transfusión. Se piensa que se debe a la acción de anticuerpos del receptor frente a los leucocitos del producto transfundido, o bien a la acción de citoquinas, presentes en el producto transfundido o generadas por el receptor como respuesta a la transfusión. No existe prueba o test capaz de predecirla. El tratamiento con antipiréticos suele ser efectivo. En pacientes con historia previa de más de un episodio de reacción febril, podría ser eficaz el uso de productos sometidos a leucorreducción. Se espera que la leucodeplección universal prealmacenamiento de los concentrados de hematíes reduzca significativamente su incidencia.
- **Reacción hemolítica transfusional.** Es la destrucción inmunológica de hematíes transfundidos. La causa es la incompatibilidad entre los antígenos de superficie de los hematíes y los anticuerpos del receptor. La incompatibilidad ABO es la que más frecuentemente causa reacción hemolítica y se asocia con fallos en el procesado y gestión de las muestras. El error transfusional ocurre en 1 de cada 20-25.000 casos, tanto en España como en Europa. Es causa de reacción transfusional grave, y probablemente sea la causa más frecuente de mortalidad transfusional. La reacción hemolítica aguda genera un cuadro que comienza con un incremento de temperatura y de frecuencia cardíaca. Su intensidad es variable y puede llegar a producirse un shock. En pacientes anestesiados, la complicación puede debutar como un cuadro de hipotensión y de coagulación intravascular diseminada. Las medidas terapéuticas van encaminadas a mantener la tensión arterial en parámetros de normalidad, evitar la coagulopatía, vigilar y salvar la función renal que puede verse afectada por una hemoglobinuria.

- **Reacción alérgica.** Se expresa como urticaria, prurito y en ocasiones como reacción angioedematosa. Es más frecuente con la infusión de plasma. Se contempla una posible atopia frente a proteínas como explicación etiopatogénica, si bien también se especula que el origen podría encontrarse en una reacción frente a sustancias o fármacos en el donante. Tampoco existe una prueba para predecir este efecto. Se trata con antihistamínicos, y en casos graves puede ser preciso el uso de corticoides e incluso adrenalina.
- **Reacción anafiláctica.** Es poco frecuente. El cuadro clínico incluye disnea e hipoxia grave, edema laríngeo y/o pulmonar, broncoespasmo y/o laringoespasmo y disregulación vegetativa. Es una complicación peligrosa que exige una actuación inmediata con corticoides y adrenalina. Los pacientes con mayor riesgo son aquellos con un déficit de IgA que presentan anticuerpos tipo IgE frente a la IgA. Son pacientes que generalmente habían sido transfundidos anteriormente o mujeres embarazadas. La reacción se desencadena por la presencia de IgA en el producto transfundido, y comienza la sintomatología con la infusión de muy pequeña cantidad. Aunque la incidencia de déficit de igA es de 1/700 la incidencia de reacción anafiláctica es mucho menor. También se han descrito reacciones anafilácticas como consecuencia de alergia a proteínas.
- **Daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI).** Consiste en un incremento de la permeabilidad de la microcirculación pulmonar que provoca el paso masivo de fluidos y proteínas al espacio intersticial y alveolar. Se manifiesta clínicamente como un síndrome de distrés respiratorio del adulto, pulmón blanco o shock pulmonar no cardiogénico. El mecanismo patogénico no está claro, se piensa que está relacionado con la presencia de anticuerpos granulocíticos, o también antiHLA. Es preciso soporte ventilatorio invasivo.

1.2. COMPLICACIONES INMUNOLÓGICAS DIFERIDAS RELACIONADAS CON TSA

- **Reacción hemolítica diferida.** Se debe a una reacción anamnésica frente a antígenos presentes en hematíes transfundidos frente a los que el receptor estaba sensibilizado. La proliferación de anticuerpos es significativa y expresiva clínicamente días después de la transfusión.
- **Aloinmunización.** Una transfusión puede provocar la sensibilización del receptor frente a antígenos eritrocitarios, leucocitarios, plaquetarios o plasmáticos. Esta sensibilización puede ser asintomática o bien demorarse la clínica días o semanas. Transfusiones futuras en la que el receptor fuera expuesto al antígeno frente al cual se ha sensibilizado desencadenaría una respuesta inmunológica aguda. Se realizan pruebas de detección de anticuerpos frente a antígenos eritrocitarios antes de la transfusión, pero frente a antígenos leucocitarios, plasmáticos y plaquetarios, no se realizan pruebas previas de detección.
- **Purpura trombopénica postransfusional.** Es un cuadro de trombocitopenia y petequias de instauración brusca y autolimitado, que ocurre 7-10 días después de la transfusión. Ocurre en pacientes sensibilizados por un embarazo o una transfusión previa frente a antígenos plaquetarios. En la respuesta inmune son destruidos tanto las plaquetas alogénicas, como la autólogas. Es un cuadro muy grave. La Inmunoglobulina intravenosa puede limitar el cuadro.
- **Enfermedad del injerto frente al huésped.** Es muy poco frecuente. Se debe a la reacción de linfocitos T transfundidos frente a antígenos de los tejidos del receptor. Puede ocurrir en situaciones en las que el receptor no reconoce como extraños los linfocitos transfundidos. Pacientes receptores inmunocomprometidos son más susceptibles de padecer esta complicación. Pacientes inmunocompetentes con haplotipos heterocigotos para un antígeno que reciben sangre de un donante homocigoto, pueden padecer enfermedad del injerto frente al huésped.

Esta situación es más frecuente cuando donante y receptor son parientes próximos. El único sistema eficaz para prevenir esta complicación es la irradiación del producto a transfundir para evitar la proliferación de linfocitos T. La leucorreducción no es eficaz puesto que cantidades mínimas de linfocitos T en cualquier producto pueden desencadenar la reacción inmunitaria.

1.3. COMPLICACIONES NO INMUNITARIAS RELACIONADAS CON LA TSA

- **Transmisión de enfermedades infecciosas.** El estricto control del donante y de las muestras extraídas no elimina el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas. Los criterios de selección de donantes están diseñados para descartar aquellos potenciales donantes con alto riesgo de infección por VIH, HTLV, Hepatitis B, Hepatitis C y Sífilis. Estas pruebas no eliminan absolutamente el riesgo de infección. La legislación vigente (RD1088/2005) obliga la determinación de técnicas serológicas frente antígeno del virus de la Hepatitis B (VHB), al virus de la Hepatitis C (VHC), frente a los virus de la inmunodeficiencia (VIH) 1 y 2, la sífilis y la determinación por una técnica de amplificación genómica frente al VHC. Algunos centros europeos, determinan además el anticuerpo anticore del VHB, y en la mayoría de los centros regionales de transfusión la técnica genómica por tecnología NAT incluyen además las del VHC, el VHB y el VIH.

En Estados Unidos se realizan técnicas de detección del Virus del Nilo Oeste y en algunos centros nacionales se hacen determinaciones para la detección de la Enfermedad de Chagas y del paludismo en donantes procedentes de zonas endémicas de riesgo.

El citomegalovirus (CMV), actualmente indetectable, puede estar presente en el interior de leucocitos transfundidos procedentes de donantes previamente infectados, y puede persistir durante largo tiempo a pesar de la presencia de anticuerpos. Los pacientes en riesgo de infección son los

receptores seronegativos. A estos pacientes se les puede transfundir sangre procedente de donantes seronegativos o unidades sometidas a leucorreducción. Otros agentes requieren pruebas de detección no rutinarias.

- **Contaminación bacteriana.** Es más frecuente en las transfusiones de plaquetas.

El origen puede ser bacteriemias transitorias asintomáticas, mayoritariamente intestinales, o del punto de extracción en el momento de la venopunción. Por ello, en muchos centros europeos se extraía la capa leucoplaquetar o "buffy coat", no sólo para reducir las reacciones febriles sino para retirar las posibles bacterias fagocitadas por monocitos. En las bolsas utilizadas en la actualidad se retiran los primeros centímetros cúbicos derivándolos para la extracción de las analíticas. En algunos centros nacionales, siendo ya obligatorios en muchos países europeos, los concentrados de plaquetas deben ser tratados para su inactivación o la realización de técnicas de detección de bacterias previas a la transfusión.

Se han descrito contaminaciones tanto por Gram positivos como por Gram negativos. Los gérmenes capaces de multiplicarse a bajas temperaturas y aquellos que utilizan el citrato como nutriente son los más frecuentemente implicados en contaminación de concentrados de hematíes. La contaminación bacteriana de un producto transfundido puede provocar un cuadro clínico agudo grave, e incluso un shock séptico, caracterizado por incremento de temperatura, escalofríos, hipotensión, y si progresa, fracaso orgánico. Si se desencadena esta complicación es necesario un tratamiento agresivo con antibióticos intravenosos de amplio espectro y con fármacos vasopresores.

- **Sobrecarga de volumen.** Los pacientes ancianos y los pacientes con anemia crónica asociada a volumen elevado de plasma son la población de riesgo. Puede desencadenar un edema pulmonar. Existe más riesgo con la transfusión de sangre total que con la transfusión de concentrados de hematíes, por evitarse en este caso la infusión de volumen plasmático.

La sobrecarga hídrica o edema cardiogénico postransfusional (TACO: transfusion associated circulatory overload) es probablemente la causa más frecuente de mortalidad en pacientes ancianos.

- **Sobrecarga de Fe:** Sobrecarga de hierro o Hemocromatosis secundaria. Ocurre en pacientes sometidos a transfusiones múltiples por anemia aplásica, talasemia o hemoglobinopatías. Cada transfusión aporta aproximadamente 250 mg de Fe.
- **Hipotermia.** La infusión de grandes volúmenes de sangre a baja temperatura puede provocar arritmia cardíaca y parada cardíaca, además de favorecer una coagulopatía y agravarse el pronóstico del paciente. Esta situación puede ocurrir en casos de transfusión de plasma y en situaciones de transfusión masiva: shock hemorrágico en que se necesita infusión inmediata de grandes volúmenes.
- **Hipocalcemia.** Pacientes con una función hepática disminuida, ya sea por patología crónica o por hipoperfusión hepática debida a colapso circulatorio, pueden sufrir una disminución de la concentración de Calcio iónico consecuencia de una deficiente metabolización del citrato, presente en las unidades transfundidas con misión anticoagulante. También ha sido descrito en neonatos y recién nacidos inmaduros. Se ha especulado que pueda agravar la coagulopatía en las transfusiones masivas.
- **Hemólisis de causa no inmunológica.** Es poco frecuente. Se debe a infusión de fluidos hipotónicos al torrente circulatorio, a toxinas bacterianas, a violaciones de las condiciones térmicas a las que deben mantenerse las unidades de sangre o a defectos metabólicos de las células extraídas (hemoglobinopatías o defectos enzimáticos).

1.4. RIESGOS DE NO SER TRANSFUNDIDO

Es necesario conocer también los riesgos de no ser trasfundido. La tasa de complicaciones fatales en testigos de Jehová, en una revisión de 16 estudios oscila entre 0,5 y 1,5%. No se ha observado un incremento de la morbilidad con niveles de Hb en el postoperatorio que han descendido por encima de 8 g/dL, ni de

mortalidad por encima de 6 g/dL. Pacientes con enfermedades cardiovasculares toleran peor la anemizaci3n postquir3rgica, por lo que deben ser mantenidos con cifras de Hb m3s altas³.

1.5. INMUNOMODULACI3N INDUCIDA POR TSA

Entendemos por inmunomodulaci3n inducida por TSA una alteraci3n transitoria del sistema inmunitario del receptor de sangre alog3nica tal que puede incrementar el riesgo de infecci3n postoperatoria, puede incrementar la recurrencia de tumores tras cirug3a potencialmente curativa y disminuir la supervivencia postoperatoria.

Los mecanismos fisiopatol3gicos propuestos que podr3an explicar este fen3meno inmunol3gico⁴:

- a) la inducci3n de anergia a nivel perif3rico producida por la presencia masiva de ant3genos en ausencia de se3ales coestimuladoras adecuadas;
- b) la regulaci3n inhibitoria de las c3lulas T cuando donante y receptor comparten al menos un haplotipo HLA-DR;
- c) la posibilidad de convivencia de leucocitos de la sangre transfundida con leucocitos del receptor (tolerancia o quimerismo);
- d) la presencia de factores humorales en la sangre transfundida: histamina y PGE2, responsables de la inmunomodulaci3n en transfusiones libres de leucocitos, y por 3ltimo e) la estimulaci3n de respuestas Th2 "inmunodepresoras".

Sea cual sea el mecanismo desencadenante de la inmunomodulaci3n, la situaci3n final es una infrarregulaci3n de la inmunidad celular y una suprarregulaci3n de la inmunidad humoral. Esta alteraci3n de la inmunidad ser3a responsable del incremento del riesgo de infecci3n asociado a la TSA. Este hecho no se ha observado con la transfusi3n de sangre aut3loga.

Factores favorecedores:

El volumen de sangre administrada parece relacionarse de forma lineal con la intensidad del efecto inmunomodulador inducido por la transfusi3n.

El tiempo de almacenamiento de la sangre transfundida también se relaciona con la intensidad de la inmunomodulación. Este hecho se explica por la liberación de sustancias inmunomoduladoras durante el periodo de tiempo que la sangre está almacenada: citocinas, histamina, CD154, que pueden inducir una respuesta inmunitaria Th2, que estimula la respuesta humoral e inhibe la celular.

La presencia de leucocitos y de sus productos en la sangre transfundida puede estar implicada en la inducción de la inmunomodulación relacionada con la TSA, como ya se ha apuntado al hablar de las posibilidades fisiopatológicas de este fenómeno. Pero también puede favorecer otros efectos adversos como la transmisión de virus, priones, enfermedad de injerto contra huésped, edema pulmonar no cardiogénico, estimulación del estado inflamatorio del paciente y alteración de la microcirculación por alteraciones plaquetarias y endoteliales. Para evitar estas complicaciones se plantea la leucodeplección de los preparados sanguíneos que se transfunden. No se aprecian diferencias atendiendo a las complicaciones entre la transfusión de concentrados de hematíes pobres en leucocitos y de concentrados de hematíes desleucocitados.

El estado inflamatorio previo caracterizado por una elevación de la proteína C reactiva (PCR) o del inhibidor-1 del activador del plasminógeno, se relaciona con una disminución de los linfocitos circulantes que sería indicador de un trastorno inmunitario que podría incrementar el efecto inmunomodulador inducido por la TSA.

1.6. EFECTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON EL TIEMPO DE ALMACENAMIENTO DE LA SANGRE DONADA

Los bancos de sangre, con un criterio de máxima rentabilización de recursos, tienden a utilizar las unidades de sangre más próximas a la fecha de caducidad, quedando almacenadas para futuras transfusiones las unidades de sangre de más reciente extracción. Por lo que es frecuente el transfundir concentrados de hematíes con un almacenamiento prolongado.

El almacenamiento de la sangre provoca cambios corpusculares en los hematíes: depleción de trifosfato de adenosina (ATP), depleción de 2,3-

difosfoglicerato (2,3-DPG), vesiculación de la membrana celular, pérdida de la deformabilidad del eritrocito y un peor comportamiento hemorreológico.

La caída del 2,3-DPG provoca un desplazamiento a la izquierda en la curva de disociación de la hemoglobina, disminuyendo la PO₂ necesaria para saturar la hemoglobina al 50% (P50). Este hecho puede afectar a la capacidad de oxigenación de los tejidos, si bien las consecuencias clínicas no han sido adecuadamente estudiadas.

La hemólisis ocurrida durante el tiempo de almacenamiento provoca un incremento de la concentración de hierro libre que favorece el crecimiento bacteriano en los concentrados de hematíes, incrementándose el riesgo de infección en el receptor.

Ya ha sido comentada la relación existente entre la intensidad del efecto inmunomodulador asociado a la transfusión alogénica y el tiempo de almacenamiento de las unidades transfundidas por la liberación de citocinas que inducen una estimulación de la respuesta inmunitaria Th2. Martin CM et al.⁵ relacionó de forma significativa el tiempo de almacenamiento >14 días de la sangre transfundida con un incremento de la estancia en UCI.

Vamvakas et al.⁶ hallaron un incremento del riesgo de neumonía postquirúrgica de un 1% en pacientes sometidos a bypass coronario por cada día de incremento en el almacenamiento de la sangre transfundida.

La hipótesis de trabajo del estudio de Basram es que el tiempo de almacenamiento de las unidades de sangre alogénica transfundida se asocia con la tasa de mortalidad en pacientes sometidos a una esternotomía de revisión para cirugía cardíaca. Controlaron 434 pacientes y observaron la existencia de una asociación significativa entre el tiempo de almacenaje de las unidades de sangre transfundidas y la mortalidad intrahospitalaria, la mortalidad extrahospitalaria, la incidencia de disfunción renal aguda, la estancia en unidad de cuidados intensivos y la estancia hospitalaria. El tiempo de almacenamiento de las unidades de sangre transfundidas se identificó como factor predictor independiente de la mortalidad intrahospitalaria en estos pacientes⁷.

2. INDICACIONES DE TRANSFUSIÓN EN CIRUGÍA CARDIACA

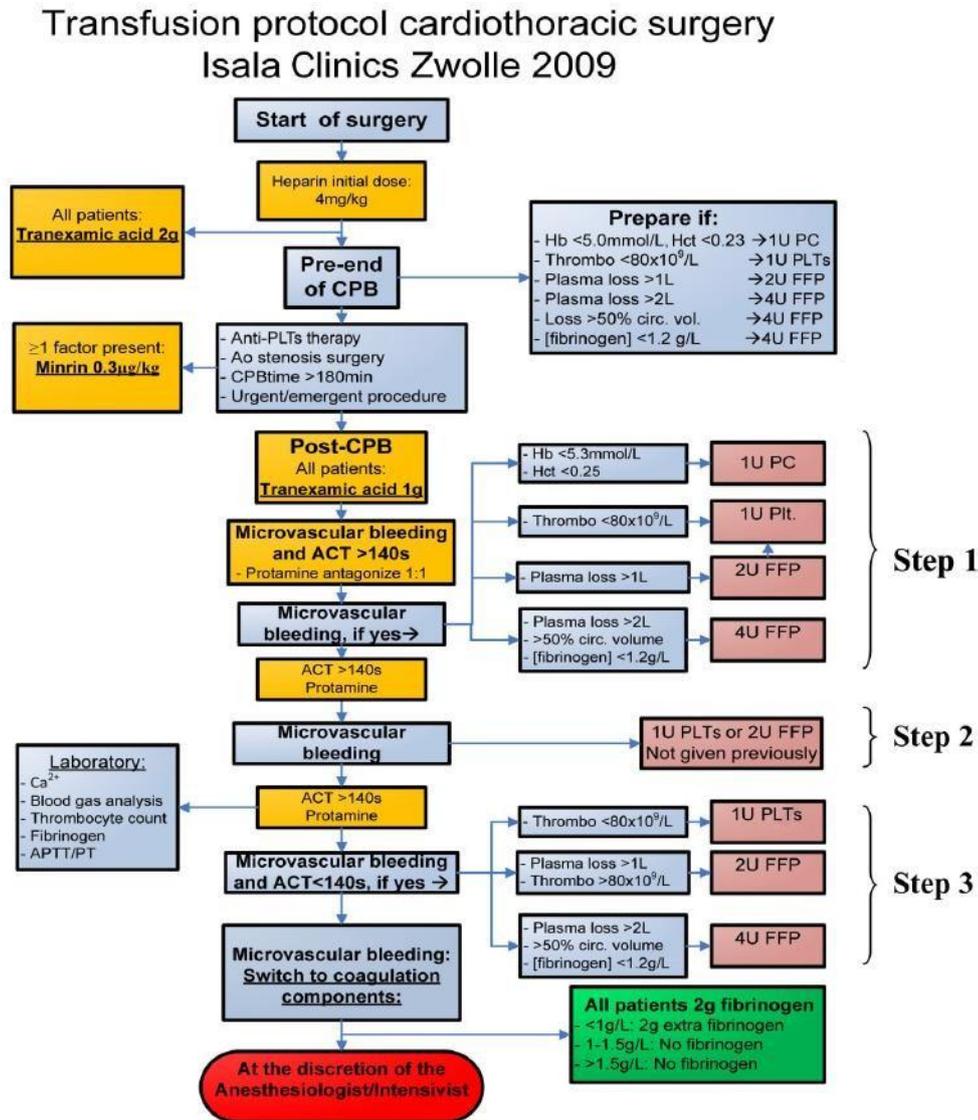
2.1. INDICACIÓN DE TRANSFUSIÓN SEGÚN NIVEL DE HEMOGLOBINA

Es evidente que a partir de un determinado nivel crítico, una posterior disminución del hematocrito comporta un compromiso en el aporte de oxígeno y que requiere una corrección. Queda por definir el punto de corte de la cifra de hemoglobina a partir del cual el perjuicio ocasionado por la práctica de una transfusión queda compensado por el beneficio asociado al incremento en los niveles de hemoglobina.

La Sociedad Americana de Anestesiología publicó en 1996 unas guías para la práctica de transfusiones, corregidas en 2005. Una de las conclusiones alcanzadas a partir de la evidencia existente fue que "la transfusión de concentrados de hematíes no debe ser considerada exclusivamente a partir de una cifra de hemoglobina, sino basándose en el riesgo de los pacientes de desarrollar complicaciones asociadas a una oxigenación deficiente". Sin embargo, estas guías no se adecuan de forma específica a las necesidades de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca.

Las guías de la Society of Thoracic Surgeons y de la Society of Cardiovascular Anesthesiologists⁸ recomiendan unos niveles de tolerancia durante la circulación extracorpórea hasta alcanzar unos niveles de hemoglobina de 60g/L. La transfusión de pacientes con niveles de hemoglobina entre 70 y 100 g/L no parece mostrar claros beneficios. De acuerdo con dichas guías la transfusión de hematíes estaría indicada en pacientes con una hemorragia no controlada o que han perdido más de 1500 cc o al menos un 30% del total de la volemia, independientemente de los niveles de hemoglobina existentes.

*Algoritmo de manejo de la hemorragia y transfusión en cirugía cardíaca
(tomado de Bilecen y cols⁹):*



Protocol violation is always allowed after consulting of attending senior Anesthesiologist/Intensivist

2.2. TRIGGER TRANSFUSIONAL VS. TRIGGER FISIOLÓGICO

¿En qué momento transfundir? Según la Guía de la Asociación Americana de Bancos de Sangre cuya última revisión data de 2016¹⁰, se pretende desechar la idea de un umbral transfusional numérico en cifras de hemoglobina o hematocrito por una valoración más fisiológica del estado del paciente contando también con estas cifras, ya que lo que se pretende con una transfusión es mejorar el transporte de oxígeno a los tejidos. Los parámetros a tener en cuenta junto con la clínica del

paciente serían: lactato sérico, saturación venosa de oxígeno, déficit de bases, valores de hemoglobina o hematocrito.

Es una buena práctica considerar el nivel de hemoglobina, dentro del contexto clínico general, las preferencias del paciente y las terapias alternativas cuando se toman decisiones transfusionales con respecto a un paciente individual. Según esta guía: se recomienda un umbral restrictivo de transfusión de glóbulos rojos en el que la transfusión no esté indicada hasta que el nivel de hemoglobina sea de 7 g / dL para pacientes adultos hospitalizados que estén hemodinámicamente estables, incluidos los pacientes críticos, en lugar de nivel de hemoglobina sea de 10 g / dl (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada). Se recomienda un umbral restrictivo de transfusión de glóbulos rojos de **8 g / dL** para pacientes sometidos a cirugía ortopédica, **cirugía cardíaca y aquellos con enfermedad cardiovascular preexistente** (recomendación fuerte, evidencia de calidad moderada). Es probable que el umbral de transfusión de 7 g / dL sea comparable con 8 g / dL, pero la evidencia no está disponible para todas las categorías de pacientes. Estas recomendaciones no se aplican a pacientes con síndrome coronario agudo, trombocitopenia grave (pacientes tratados por razones hematológicas u oncológicas que corren riesgo de sangrado) y anemia crónica dependiente de transfusiones (no se recomienda debido a insuficiencia de pruebas).

2.3. INDICACIÓN DE TRANSFUSIÓN SEGÚN UMBRALES FISIOLÓGICOS

Hoy en día se considera que la decisión de transfundir a un paciente que se interviene de cirugía cardíaca no puede recaer sólo en el nivel de hemoglobina.

Es imprescindible guiar la hemoterapia a través de umbrales transfusionales fisiológicos que aseguren la necesidad y eficacia de las transfusiones realizadas. Dichos umbrales fisiológicos deben considerar preferentemente los signos de hipoxia tisular que pueden aparecer a diferentes concentraciones de hemoglobina, dependiendo de la comorbilidad de los pacientes.

Una oxigenación tisular adecuada viene determinada por el balance entre el aporte y el consumo de oxígeno. En los pacientes intervenidos de cirugía cardiaca, al igual que en otros pacientes críticos, puede existir un desequilibrio entre ambos factores: el aporte puede ser demasiado bajo, acompañándose frecuentemente de un consumo aumentado. A partir de determinado umbral crítico, aparece un déficit de oxígeno a nivel celular que es lo que inicia la puesta en marcha de desarrollo de complicaciones, sobre todo en los órganos más susceptibles a la isquemia (riñón, cerebro, intestino).

La saturación venosa mixta de O_2 (SV_mO_2) es una herramienta clínica que integra la relación entre aporte y consumo de O_2 a los tejidos. Su medición se realiza en sangre de arteria pulmonar y puede realizarse de forma continua con catéteres especiales. Su valor normal es de 70-75%. Valores inferiores expresan estados de aporte de O_2 relativamente insuficientes que pueden deberse tanto a anemia, a hipoxemia (descenso de la saturación arterial de oxígeno), a aumento del consumo de oxígeno sin aumento concomitante del aporte o a estado de bajo gasto cardíaco. Estos cuatro factores pueden ocurrir simultáneamente y ser, por tanto, responsables del descenso de la SV_mO_2 . Pueden aparecer modificaciones en los valores de la SV_mO_2 sin cambios hemodinámicos, por lo que se aconseja investigar y tratar cualquier variación de SV_mO_2 superior al 5% de su valor basal que se mantenga estable por más de 10 minutos.

La saturación venosa central de oxígeno (SV_cO_2), medida en sangre de vena cava superior es una alternativa eficaz y emergente para valorar el metabolismo tisular en estados de *shock* y para decidir la necesidad de transfusión. Cuenta con valores correlativos a la SV_mO_2 pero algo más elevados, con valores normales entre el 73-82%. La medición de la SV_cO_2 siempre da cifras algo superiores a los de SV_mO_2 , dato a tener en cuenta si se usa esta medición como guía de decisiones terapéuticas.

Kocsi y Cols¹¹ encontraron que la SV_cO_2 era un parámetro muy sensible como indicador de la alteración del balance de oxígeno tisular en un modelo experimental de anemia normovolémica. Sugirieron que este parámetro puede utilizarse como guía racional en la indicación de transfusión en la práctica clínica,

pues basándose en él y no en los niveles absolutos de hemoglobina se puede detectar en qué punto empiezan a fallar los mecanismos de compensación y el aporte de O₂ declina hasta niveles críticos. La medida de las saturaciones venosas tiene un interés particular en el contexto de la anemia y la hemorragia debido al diferente grado de tolerancia hemodinámica que puede desarrollar cada paciente en particular frente a estas perturbaciones en función de su reserva cardíaca. Estas variables integran la adecuación del aumento del gasto cardíaco a la disminución de la concentración de hemoglobina.

Por su facilidad de uso y fiabilidad, la monitorización de las saturaciones venosas (central y mixta) se ha incorporado en las recientes guías de buena praxis clínica en el manejo de pacientes críticos, incluidos los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca.

2.4. OTROS PRODUCTOS A TRANSFUNDIR Y SUS INDICACIONES:

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 UI/m³, 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 20.000-30.000 UI/m³.

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%.

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 cardiaca y trasplante.

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.

3. LA HEMORRAGIA EN CIRUGÍA CARDÍACA

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%), ambas etiologías (10%) y otras causas (3,3%).

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

Las guías⁸ 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.

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.

3.1. 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.

3.2. 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

3.3. 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 Ia, 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 Hemocron 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 cronometro 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. ESTRATEGIAS DE AHORRO DE SANGRE

Los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos cardíacos siguen teniendo un riesgo significativo de hemorragia importante y exposición a productos sanguíneos. Debido a que el sangrado severo y la necesidad de transfusión perioperatoria se asocian con peores resultados en los pacientes, se han implementado varias estrategias de ahorro de sangre. Todas ellas se podrían dividir en:

- Medidas preoperatorias.
- Medidas intraoperatorias.
- Medidas postoperatorias.

Un paso más avanzado es lo que se conoce como **Patient Blood Management**¹², iniciativa internacional que se refiere a una gestión de la transfusión perioperatoria que centra el ahorro de sangre en el paciente y no en la técnica del ahorro. Supone aplicar los recursos para tratar la anemia preoperatoria, optimizar la hemostasia y minimizar la hemorragia y trasfusión perioperatoria con el objetivo de ahorrar la propia sangre de los pacientes y con ello mejorar el resultado clínico. Es un proceso integral que compromete a todos los servicios hospitalarios y de Atención Primaria que puedan verse implicados en la administración de sangre perioperatoria.

Su implementación permite reducir¹³:

- Transfusiones del 10-95%.
- Mortalidad hasta el 68%.
- Estancia hospitalaria del 16-38%.
- Reintervenciones hasta el 43%.
- Complicaciones, reducción de hasta un 41% de la morbilidad compuesta y de hasta un 80% de la tasa de infecciones.
- Reingresos hasta el 43%.
- Costes del 10 al 84%.

Las barreras para la implementación son la falta de planificación y de estructura organizativa, de circuitos preoperatorios, la escasa formación en medicina transfusional, el mal manejo o no existencia de directrices y guías de práctica transfusional y sobretodo la falta de compromiso por parte del personal sanitario.

4.1. MEDIDAS PREOPERATORIAS

4.1.1. Evaluación preoperatoria

La anemia preoperatoria ha sido demostrada como predictor para la transfusión intra y postoperatoria de productos sanguíneos alogénicos, lo que conlleva aumento de riesgo de eventos adversos y mortalidad. En un amplio estudio¹⁴ se estima la prevalencia de anemia preoperatoria en un 31.1% en mujeres y un 26.5% en hombres, cifras de incidencia importantes.

Las recomendaciones de la guía del manejo de sangrado perioperatorio severo de la Sociedad Europea de Anestesia¹⁵ para el preoperatorio de pacientes con anemia son las siguientes:

- "Recomendamos que pacientes con riesgo de sangrado sean evaluados para vigilancia de la anemia entre 3-8 semanas antes de la cirugía" (Grado 1C).
- "Si la anemia está presente recomendamos identificar la causa (déficit de hierro, insuficiencia renal o inflamación)" (Grado 1C).

La anemia además esta asociada con aumento del tiempo de sangrado probablemente causado por el efecto reológico de los glóbulos rojos en la

marginación de las plaquetas dentro del vaso, lo que en última instancia influye en la interacción plaquetaria con el endotelio y, por tanto, la hemostasis primaria.

En cirugía cardiaca, datos retrospectivos de 943 pacientes demostraron una alta prevalencia de anemia preoperatoria que se vio significativamente correlacionada con aumento del número de transfusiones¹⁶.

La implementación del "Patient Blood Management (PBM) Programme" en el Hospital Universitario de Balgrist (Zúrich-Suiza), el cuál incluye la evaluación del paciente 4 semanas antes de la cirugía, ha demostrado ser efectivo en reducir el ratio de anemia preoperatoria y el número de transfusiones comparando con el periodo previo a su instauración¹⁷. Otros grupos han implantado programas de PBM exitosamente con evaluaciones preoperatorias de 3 semanas^{18,19}. Como consenso se consideran de 3 a 8 semanas para la evaluación antes de cirugía programada como tiempo suficiente para iniciar tratamiento y conseguir resultados en correcciones de anemia. Esta recomendación se puso en consenso en "Management of preoperative anemia: The NATA consensus statements"²⁰.

Por último la recomendación del Documento Sevilla²¹: "Siempre que sea clínicamente factible, en los pacientes programados para cirugía recomendamos investigar la presencia de anemia preoperatoria, al menos 30 días antes de la intervención, para realizar su diagnóstico diferencial e instaurar el tratamiento adecuado si procede" (Grado 1B).

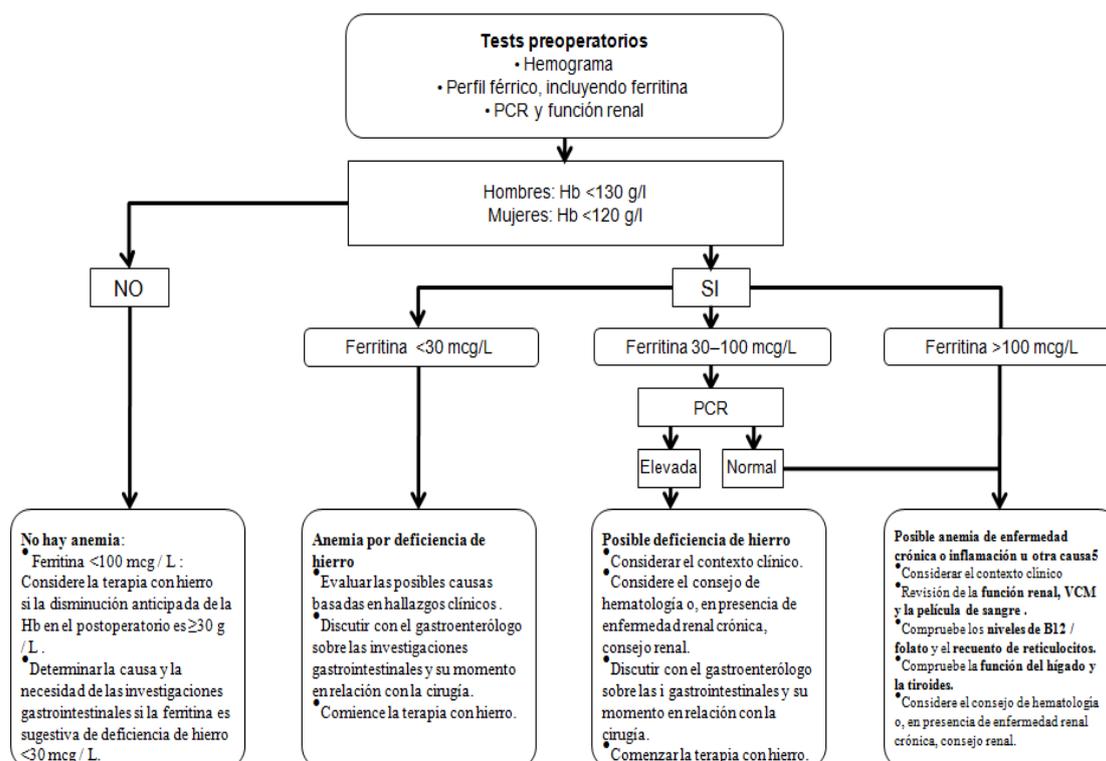
4.1.2. Clasificación de la anemia

En un primer paso y de acuerdo con la Organización Mundial de la salud según las cifras de hemoglobina se consideraría anemia cifras menores de 120 g/l en mujeres no embarazadas y 130 g/l en varones. En la siguiente tabla se muestra la clasificación según severidad y por grupos de edad.

Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar anemia al nivel del mar (g/l)²

Población	Sin anemia*	Anemia*		
		Leve ^a	Moderada	Grave
Niños de 6 a 59 meses de edad	110 o superior	100-109	70-99	menos de 70
Niños de 5 a 11 años de edad	115 o superior	110-114	80-109	menos de 80
Niños de 12 a 14 años de edad	120 o superior	110-119	80-109	menos de 80
Mujeres no embarazadas (15 años o mayores)	120 o superior	110-119	80-109	menos de 80
Mujeres embarazadas	110 o superior	100-109	70-99	menos de 70
Varones (15 años o mayores)	130 o superior	100-129	80-109	menos de 80

Existen diversos algoritmos para su clasificación en función de la causa. Se tiende a su simplificación a la hora de estudiar los marcadores, comenzando con la ferritina para descartar una anemia ferropénica o por déficit de hierro. Como ejemplo se muestra el de las guías australianas²² del "Patient Blood Management" realizado para pacientes en los que se espera una pérdida sustancial de volumen sanguíneo durante la intervención:



Hb: Hemoglobina, VCM: Volumen corpuscular medio, PCR: proteína C reactiva.

La anemia puede ser multifactorial, especialmente en los ancianos o en aquellos con enfermedad crónica, insuficiencia renal, deficiencias nutricionales o malabsorción. En un adulto anémico, un nivel de ferritina <15 mcg / L es diagnóstico de deficiencia de hierro, y los niveles entre 15-30 mcg / L son altamente sugerentes. Sin embargo, la ferritina está elevada en inflamación, infección, enfermedad hepática y malignidad. Esto puede dar lugar a **niveles de ferritina engañosamente elevados** en pacientes deficientes en hierro con enfermedad sistémica coexistente. En ancianos o en pacientes con inflamación, la deficiencia de hierro puede estar presente con valores de ferritina de hasta 60-100 mcg / L.

Los pacientes sin una clara explicación fisiológica de la deficiencia de hierro (especialmente hombres y mujeres posmenopáusicas) deben ser evaluados por gastroscopia / colonoscopia para excluir una fuente de sangrado GI, particularmente una lesión maligna. Determinar las posibles causas basadas en la historia y el examen; iniciar terapia con hierro; evaluación para la enfermedad celíaca; discutir el momento de los exámenes pertinentes con un gastroenterólogo.

La PCR puede ser normal en presencia de enfermedad crónica e inflamación.

Considerar la talasemia si el MCV es bajo y no se explica por la deficiencia de hierro. Comprobar vitamina B12 / folato si es macrocítico o si hay factores de riesgo de deficiencia (por ejemplo, disminución de la ingesta o absorción), o si la anemia es inexplicable. Considerar la posibilidad de pérdida de sangre o hemólisis si aumenta el recuento de reticulocitos. Consensuar consejo con hematología o, en presencia de enfermedad renal crónica, consejo de nefrología.

En el suero humano existe una forma soluble del receptor de la transferrina, cuyos niveles están en proporción a la magnitud del déficit de hierro tisular y otros algoritmos lo usan junto con la ferritina. Los inconvenientes de este parámetro están relacionados con la falta de estandarización de la técnica y esto significa que los valores no son siempre comprobables.

Como resumen de su clasificación según etiología de acuerdo con el estudio realizado en la Universidad de Standford en anemias en pacientes ancianos²³:

- Anemia sin filiar: 35%
- Malignidad hematológica (incluyendo síndromes mielodisplásicos o sospecha del mismo: 22%
- Anemia por deficiencia de hierro: 12%
- Anemia por tratamientos: 11%
- Anemia por estados proinflamatorios: 6%
- Insuficiencia renal: 4%
- Otras: 1%

La etiología de la **anemia preoperatoria** suele ser multifactorial, siendo lo más frecuente la ferropénica por déficit de hierro o pérdidas, si bien, la anemia de las enfermedades inflamatorias o de los trastornos crónicos representan también un papel importante.

4.1.3. Tratamiento de la anemia

Una vez identificada la causa de la anemia, se procederá a su tratamiento. En este caso nos centraremos en los de las anemias más frecuentes en pacientes candidatos a cirugía cardíaca: anemia por déficit de hierro, enfermedad inflamatoria crónica o por insuficiencia renal, ya que en muchos casos suelen ser combinaciones de ellas.

Según la guía del manejo de sangrado perioperatorio severo de la Sociedad Europea de Anestesia¹⁵ se recomienda tratar la deficiencia de hierro con suplementación de hierro. (Grado 1B). El dilema se sitúa entre la terapia con hierro oral o intravenoso siempre en el contexto de un paciente en periodo preoperatorio.

Hierro oral:

Es el tratamiento más habitual para tratar el déficit de hierro. El sulfato ferroso es uno de los tratamientos de primera elección para la vía oral, ya que presenta una mayor absorción intestinal que las formas férricas. Dosis 100-200

mg/día. El aumento de hemoglobina en 2 g/dl por encima del valor basal al cabo de 3 semanas es criterio de respuesta adecuada. Una vez corregida la anemia se necesitan 4 meses más para llenar depósitos (concentración normal de ferritina sérica).

Sin embargo la eficacia de este fármaco estará limitada por dos factores principales: la tolerabilidad y la lentitud en la corrección de los depósitos de hierro y en el incremento de la hemoglobina en pacientes de edad avanzada.

La intolerancia más frecuente se produce en el aparato gastrointestinal: náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento o pirosis. La aparición de estas reacciones condiciona el incumplimiento e incluso puede provocar el abandono del tratamiento. Para reducir los problemas de tolerabilidad se han formulado preparaciones de sulfato ferroso de liberación lenta y prolongada para que esta tenga lugar mayoritariamente en el duodeno y el yeyuno, donde se realiza la principal absorción del hierro. Algunas preparaciones incorporan vitamina C para favorecer su absorción.

La mayoría de los estudios realizados para valorar la reducción de tasa transfusional y optimización de niveles de hemoglobina en el periodo preoperatorio se han realizado en pacientes candidatos a cirugía ortopédica. Los resultados de diversos estudios en pacientes sometidos a PTR, PTC, fractura de cadera y revascularización miocárdica mostraron que las administración de hierro oral no acelera la corrección de la anemia ni reduce la tasa de transfusión pero incrementa los efectos adversos²¹.

La recomendación del Documento Sevilla²¹ hace referencia a cirugía de cáncer de colon u ortopédica para el tratamiento preoperatorio: "Sugerimos el tratamiento con hierro oral para mejorar el nivel prequirúrgico de hemoglobina y reducir la tasa transfusional." (Grado 2B). Es una recomendación débil con evidencia de calidad moderada.

Por todo ello en el entorno perioperatorio, el uso de hierro oral tiene menor utilidad, habitualmente por falta de tiempo o de rendimiento biológico.

Hierro intravenoso:

El hierro intravenoso representa una medida terapéutica eficaz y segura para corregir la anemia, y constituye una alternativa respecto a la transfusión sanguínea clínicamente demostrada. La comercialización en España en 2002 del hierro sacarosa para uso intravenosos introdujo una herramienta muy útil para corregir rápidamente el déficit de hierro, y cambió de forma muy importante la planificación de las técnicas de ahorro de sangre del paciente quirúrgico en cirugía programada²⁴.

Las distintas formulaciones se diferencian en el tamaño del núcleo y en la estructura química y densidad del carbohidrato que forma la cubierta, condicionando esto las características farmacológicas y biológicas de cada preparado²⁵. Los preparados intravenosos solventarían los problemas de intolerancia, malabsorción, lentitud de efecto y abandono del tratamiento asociados al hierro oral.

Seguridad: Con la excepción del hierro dextrano de alto peso molecular, la administración de hierro intravenoso presenta muy buen perfil de seguridad y no incrementa el riesgo de infección, aunque no parece aconsejable en pacientes con infección activa²¹.

Recientemente, el Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos ha finalizado la revisión de los datos disponibles sobre reacciones de hipersensibilidad asociadas al uso de estos medicamentos y del balance riesgo-beneficio de los mismos. El motivo de dicha revisión ha sido la notificación de reacciones de hipersensibilidad graves en pacientes que habían recibido hierro iv, en particular en mujeres embarazadas. Las recomendaciones actuales de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en cuanto al uso del hierro intravenoso son:

- Solo debe utilizarse en lugares con acceso inmediato a medidas de tratamiento de emergencia de reacciones de hipersensibilidad.
- No se recomienda la administración de dosis prueba, se debe vigilar al paciente al menos 30 minutos después de la administración.

- Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los componentes del medicamento.
- Se debe prestar especial precaución en pacientes con alergias conocidas a otros medicamentos o con enfermedades inmunológicas o inflamatorias como son los pacientes con antecedentes de asma, eczema o atopía.
- Estos preparados se deben utilizar durante el embarazo solo si son claramente necesarios, reduciéndose su uso al segundo y tercer trimestre de embarazo. Nuevamente la guía del manejo de sangrado perioperatorio severo de la Sociedad Europea de Anestesia¹⁵ nos recomienda el uso de hierro intravenoso con preferencia a hierro oral.

Por otra parte, el Documento Sevilla²¹ sugiere la administración de hierro intravenoso en el periodo pre operatorio de pacientes anémicos para mejorar los niveles de Hb y reducir la tasa transfusional (Grado 2B).

Ambas guías, coinciden en que, cuando existe mala absorción o mala tolerancia al hierro oral, anemia moderada-grave o poco tiempo antes de la cirugía, está plenamente justificado el uso de ferrotterapia endovenosa ya que produce una respuesta medular y una repleción de los depósitos más rápida.

Hoy en día no existe suficiente evidencia para la efectividad de este fármaco en pacientes de cirugía cardiaca. Recientemente se ha publicado un protocolo para un estudio observacional multicéntrico de cohortes para determinar el impacto y efectividad del manejo preoperatorio de la anemia en cirugía cardiaca y vascular en el que en pacientes identificados se aplicará el tratamiento con hierro intravenoso 10-42 días previo a la cirugía²⁶. Con la realización del estudio puede que se arroje más luz a este campo.

- **Dosificación hierro iv:**

El incremento estimado de la hemoglobina es aproximadamente de 1g/dl por cada 150 a 200mg de hierro intravenoso administrado. Su efecto eritropoyético se manifiesta a partir del 7º al 10º día de tratamiento y se consigue una respuesta positiva (incremento de la hemoglobina >2g/dl en 2 a 4 semanas²⁴).

La dosis de hierro iv debe calcularse de forma individualizada con la fórmula clásica de Ganzoni:

Déficit de hierro (mg)= peso (kg) x [hemoglobina diana (g/dl)- hemoglobina actual (g/dl)] x 2.4+500.

Pautas de administración:

- 1-2 infusiones / semana de 2 viales (200mg de hierro por sesión) de hierro sacarosa (Venofer®), máximo 500-600 mg/semana; si bien, para pacientes donde hay poco tiempo en el preoperatorio y alta ocupación de los hospitales de día, es cada vez más frecuente el uso de dosis únicas semanales de hasta 1gr iv de hierro carboximaltosa (Ferinjet®), no superando los 15 mmg/kg por semana. El número de dosis variará en función del tiempo disponible y de las necesidades de reposición. Se continuará con este tratamiento hasta que la hemoglobina y la ferritina se normalicen, consiguiendo cifras de Hb > ó = 12g/dl y de ferritina > ó =50 ng/ml.

Agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEES):

La eritropoyetina (EPO) es un factor de crecimiento eritropoyético cuya producción endógena está regulada por la hipoxia tisular. Ejerce sus efectos mediante la interacción con receptores de los progenitores eritroides manteniendo su viabilidad y evitando la apoptosis. El aumento de eritrocitos circulantes, a su vez, incrementa la capacidad transportadora de oxígeno de la sangre y disminuye el estímulo hipóxico, lo que induce un decremento de la síntesis y secreción de EPO endógena. Es decir, se establece un circuito completo de retroalimentación que regula la expresión génica de la EPO endógena y la producción de hematíes²⁷.

Hay diferentes AEES²⁸:

Tipo	Formulación	Nombre comercial	Vida media IV/SC (h)	Unión al receptor
1ª Generación	Epoetina alfa	Eprex®	6.8/19.4	+++
	Epoetina beta	NeoRecormon®	8.8/24.2	
2ª Generación	Darbepoetina alfa	Aranesp®	21/49	+++
3ª Generación	Metoxipolietilenglicol epoetina beta	Mircena®	133/137	+

La tercera generación se caracteriza por una asociación más lenta y una disociación más rápida del receptor que las anteriores lo que conlleva un aumento de vida media y permite administrarla quincenalmente durante la fase de corrección y mensualmente para mantenimiento. Las de primera y segunda generación se administran de dos a tres veces a la semana y una vez en el periodo de mantenimiento.

Se debe monitorizar su respuesta con hemogramas de control semanalmente. Los pacientes con hemoglobina basal de 10-12 g/dl pueden ser los más beneficiados con el uso de EPO en lo que se refiere a reducción de transfusiones alogénicas. Si el paciente alcanza cifras >13 g/dl debe suspenderse el tratamiento.

Sus efectos adversos más frecuentes son un síndrome gripal que se autolimita a las 24h y la hipertensión arterial, por su posible efecto vasoconstrictor directo. El efecto adverso que más preocupa es el posible riesgo trombótico. Parece que aumenta la agregación plaquetaria y disminuye los niveles de proteína C y S. El incremento del hematocrito y de la viscosidad podría ser otro de los mecanismos relacionados con este riesgo. Una complicación poco frecuente, es la aplasia pura de células rojas secundaria a la aparición de anticuerpos anti-EPO observada solamente en pacientes renales y con la administración de epoetina alfa.

Las indicaciones autorizadas en España para el uso de este fármaco son:

- Anemia asociada a insuficiencia renal crónica en pacientes en diálisis.
- Anemia renal sintomática en pacientes que aún no están en diálisis.
- Anemia en adultos que reciben quimioterapia.
- **Aumentar la producción de sangre autóloga en pacientes incluidos en programas de predonación.**
- **Disminuir la exposición a transfusión alogénica en adultos sin déficit de hierro antes de cirugía mayor ortopédica electiva.**
- Prevención de anemia en prematuros con peso 750-1500 mg al nacer y edad gestacional <34 semanas.

(En negrita las indicaciones de este tratamiento en periodo preoperatorio).

Las recomendaciones de la guía del manejo de sangrado perioperatorio severo de la Sociedad Europea de Anestesia¹⁵ para la EPO:

- "Si se han excluido o tratado sin respuesta otras causas de anemia, sugerimos el tratamiento con AAES" (Grado 2C).
- "En pacientes con anemia preoperatoria recomendamos el uso de terapia combinada con hierro intravenoso y EPO sobre una terapia restrictiva de transfusión" (Grado 1C).
- "Pacientes con anemia preoperatoria candidatos a cirugía mayor programada, recomendamos postponer la cirugía hasta que la anemia se haya corregido".

En **cirugía cardíaca** se han realizado diversas revisiones en cuanto al uso de EPO y la reducción de la tasa transfusional en intervenciones con o sin circulación extracorpórea dando datos a favor de esta reducción²¹.

Según el Documento Sevilla²¹ se sugiere la administración de EPO para reducir la tasa transfusional en pacientes anémicos sometidos a cirugía mayor con grado de recomendación débil (2A). No así para cirugía ortopédica programada en anemias moderadas (10-13 g/dl), y el riesgo de sangrado lo sea también con una recomendación fuerte (1A).

Como resumen, el uso en anemia de pacientes quirúrgicos no ortopédicos programados para cirugía mayor se trataría de uso "off-label".

Ácido Fólico y vitamina B₁₂:

Son vitaminas esenciales para la síntesis de ADN y proliferación celular. Su deficiencia afecta principalmente a los tejidos con recambio celular rápido, especialmente la médula ósea. La principal manifestación del déficit de ambas es la **anemia macrocítica** en la que existe un marcado trastorno de la proliferación eritroblástica y una eritropoyesis defectuosa que suele ir acompañada de cierto grado de leucopenia y trombocitopenia. Las manifestaciones clínicas por deficiencia de ácido fólico se manifiestan antes que por la deficiencia de vitamina B₁₂ ya que las reservas de folato duran de uno a dos meses, mientras que las de vitamina B₁₂ permanecen durante años²⁹.

En el caso del ácido fólico es muy importante establecer si coexiste con un déficit de vitamina B₁₂ pues si se trata únicamente con ácido fólico el cuadro sanguíneo mejora, pero no las alteraciones neurológicas, que podrían quedar enmascaradas y convertirse en irreversibles. Además, el tratamiento prolongado con ácido fólico disminuye las concentraciones plasmáticas de vitamina B₁₂ por lo que ante el tratamiento prolongado, debería también incluirse vitamina B₁₂³⁰.

Preparados y dosificación:

-Ácido fólico: presentaciones vía oral, aunque también existen preparados para vía parenteral. Se recomienda pauta de 5 mg/día durante 4 meses y un mantenimiento de 5mg/semana. Estos preparados carecen de efectos secundarios incluso a dosis elevadas.

-Vitamina B₁₂: La vía intramuscular es la más utilizada, 1mg/semana durante 4-6 semanas seguido de una pauta de mantenimiento de 1mg/mes. En pacientes que no toleran esta vía (anticoagulados o hemofílicos) se utiliza la vía parenteral, aunque podría utilizarse la administración oral, reservada principalmente a personas vegetarianas. Esta vitamina en sí carece de efectos secundarios, pero algunos preparados contienen potasio, ya que al iniciarse una eritropoyesis eficaz, los niveles de este ión pueden disminuir a límites peligrosos como resultado del aumento de los requerimientos de potasio en los eritrocitos. En su administración parenteral se han comunicado casos de shock anafiláctico y angioedema.

4.1.4. Donación autóloga preoperatoria (DAP)

Consiste en la extracción de sangre al paciente de forma preoperatoria y se reserva para el momento de la intervención, de forma que si el paciente precisa transfusión, esta sea de su propia sangre y no del banco de sangre, eliminando riesgos de contagio de enfermedades infecciosas y riesgos propios de la donación alogénica. No obstante la pre-donación autóloga tiene algunos problemas: anemia e hipovolemia relativa, reacciones adversas durante el proceso de donación, unidades perdidas, posibles errores en la identificación de las bolsas, aumento de coste, tiempo profesional, burocracia,...

No evita el riesgo de contaminación bacteriana, errores transfusionales, sobrecarga de volumen, sobretransfusión e hipersensibilidad a esterilizantes.

Técnicamente 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. Según una revisión Cochrane³¹ no hay pruebas para apoyar o rechazar la administración de concentrados de eritrocitos para la transfusión de sangre almacenados durante ≥ 21 días ("prolongado" o "más antiguos") comparados con los almacenados durante < 21 días ("frescos"). Dado que se necesitan 72 horas para la síntesis y movilización de proteínas y para el regreso a la normalidad del volumen plasmático, el intervalo entre las donaciones no debe ser inferior a 3 días, y la última extracción debe realizarse al menos 72 horas antes de la intervención. La sistemática sería la siguiente:

1. Cálculo sangre a extraer: VE (volumen a extraer)= $\text{kg}/50 \times 450$
2. Cálculo anticoagulante: AcR (anticoagulante requerido)= $0.14 \times \text{VE}$
63ml Ac (anticoagulante) por bolsa: AcE (anticoagulante para extraer)= $63 - \text{AcR}$
3. Estudio inmunohematológico (ABO, Rh y EAI), pruebas serológicas.
4. Almacenamiento: A pesar de lo hablado anteriormente en la revisión Cochrane, se producen cambios en el hematíe: Menos deformable, más adherente al endotelio, desplazamiento de la curva de la hemoglobina hacia la izquierda dificultando cese de O₂, Menos capacidad de liberar NO, alteración respuesta vasodilatadora.

Los requisitos para poder realizar esta técnica consisten en que debe ser un cirugía programada con antelación entre tres y seis semanas y el paciente debe tener una hemoglobina superior a 12 g/dl. Los pacientes con cifras entre 10-13 g/dl de hemoglobina son los que más se beneficiarán de la estimulación de la eritropoyesis con EPO como se ha hablado anteriormente.

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:

C. ABSOLUTAS

Anemia
Hipovolemia
Desnutrición
Infección bacteriana
Estenosis carotidea
AIT
Ángor inestable
Coronariopatía
Valvulopatía aórtica
Insuficiencia cardiaca

C. RELATIVAS

HTA no controlada
Déficit de hierro.

En **cirugía cardiaca** electiva según el Documento Sevilla²¹, se sugieren el uso de esta técnica para reducir la tasa transfusional, en procedimientos electivos de cirugía cardiaca bajo circulación extracorpórea en adultos con Grado 2B.

La DAP como técnica de ahorro de sangre ha perdido popularidad en esta última década y se ha cuestionado su costo-eficiencia, en especial en cirugías que requieren solo una o dos unidades de sangre de reserva. En estos casos se aumenta el riesgo de transfusión global, aunque a expensas de sangre autóloga, sin reducir demasiado el riesgo global de transfusión alogénica, o se desechaban muchas unidades autólogas no transfundidas. Por ello, no se recomienda su uso rutinario.

4.1.5. 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 hemáties 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 está 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 es que puede contribuir al aumento del sangrado postoperatorio.

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.

A pesar de su bajo coste solo debería utilizarse asociada a otros métodos de ahorro de sangre en pacientes seleccionados.

Tiene una recomendación D en el Documento Sevilla²¹ y 2C en la Guía Europea de sangrado masivo perioperatorio¹⁵.

4.1.6. Racionalizar uso antiagregantes y anticoagulantes

Los fármacos Antiagregantes y Anticoagulantes son terapias de primera línea en los pacientes quirúrgicos con enfermedad cardiovascular y riesgo trombogénico, lo que hace imprescindible el conocimiento de los mismos con el objetivo de mejorar la praxis quirúrgica en general, y el ahorro de sangre en particular. El abordaje de estos pacientes obliga a realizar una evaluación individualizada del binomio "riesgo hemorrágico y riesgo trombogénico". La cirugía cardiovascular se sitúa en un riesgo hemorrágico moderado a alto, en ocasiones o con frecuencia precisa transfusión. Por otra parte, el riesgo trombótico de estos pacientes puede variar de bajo a alto.

La tendencia actual es mantener, siempre que sea posible la antiagregación o anticoagulación, reduciendo la dosis a la mínima necesaria para que sea eficaz, o según el caso, sustitución a la medicación más eficaz y que suponga menor riesgo (Terapias puente) durante el perioperatorio. Una vez terminada la intervención y controlada la hemostasia, la reintroducción precoz de estos fármacos condiciona la evolución y resultado de estos pacientes.

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 ciclooxigenasa 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.

Según las Guías Europeas¹⁵ se sugiere que puede haber algún beneficio con su administración hasta el día de la cirugía reduciendo la respuesta oxidativa e inflamatoria del miocardio pero también aumentando el riesgo de sangrado con una recomendación B.

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 cardíaca 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 trombótico 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 Hemorrágico Elevado	Riesgo Hemorrágico 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.

4.2. MEDIDAS INTRAOPERATORIAS

4.2.1. Tratar y prevenir la hipotermia

La hipotermia, definida como temperatura central $<36^{\circ}$, ha sido frecuentemente ignorada en los quirófanos al considerarla consecuencia inevitable de la anestesia general y la cirugía. La temperatura corporal está determinada por el balance entre pérdidas y ganancias de calor. La exposición al ambiente frío del quirófano y el bloqueo del control termorregulatorio inducido por la anestesia, son los factores que más contribuyen al balance favorable a la pérdida constante de calor, lo que conduce a hipotermia en el paciente quirúrgico.

La hipotermia confiere algunos beneficios, pero favorece más las complicaciones en los pacientes quirúrgicos. El beneficio potencial se refiere sobre todo a protección sobre los efectos deletéreos de la isquemia cerebral, y sobre la hipertermia maligna; pero la hipotermia puede incrementar la susceptibilidad a infección de la herida quirúrgica por vasoconstricción y disminución de la inmunidad. La vasoconstricción disminuye la presión parcial de oxígeno en los tejidos, disminuyendo la resistencia a la infección. Otros efectos conocidos de la hipotermia son escalofríos y tiritona, con un grave aumento de consumo de oxígeno; prolongación de la acción de los fármacos, coagulopatía, e isquemia miocárdica.

Analizando en la literatura, en una serie de revisiones sistemáticas (nivel 1) se ha visto que el calentamiento perioperatorio reduce las complicaciones, el dolor de la herida, la infección, escalofríos, tiritona y las pérdidas sanguíneas³². La recomendación de la National Blood Authority's Patient Blood Management Guidelines³³ afirma que en pacientes sometidos a cirugía, deben usarse medidas para prevenir la hipotermia (Grado IA).

En la Guía Europea del Manejo de la Hemorragia Grave en el Trauma³⁴ se recomienda aplicación precoz de medidas para reducir la pérdida de calor y claudicar al paciente hipotérmico con el objetivo de mantener normotermia (Grado 1C).

4.2.2. Fármacos hemostáticos

a) **Antifibrinolíticos**: 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).

Sin embargo, existe un reciente estudio multicéntrico entre otros, donde según Deloge E. et al.³⁵ se concluye que la aprotinina parece ser más eficaz que los análogos de la lisina (ácido tranexámico) en intervenciones con alto riesgo de sangrado aunque en bypass arteriales coronarios los resultados son menos concluyentes. Los datos se recogieron de 2496 pacientes entre 2003 y 2008 para la aprotinina (fecha de su prohibición) y 2007-2013 para el ácido tranexámico intervenidos de bypass coronario. El grupo que recibió aprotinina parece tener una reducción en el sangrado postoperatorio, en la transfusión intraoperatoria y en el tiempo de estancia en UCI. No se observaron diferencias en reintervenciones por sangrado, necesidad de técnicas de reemplazo renal ni en la mortalidad hospitalaria.

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)³⁶. 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 entre las que se encuentran:

- 10 mg/kg IV en 20 minutos y 10 mg/kg en perfusión continua durante la intervención.
- 10 mg/kg IV en 20 minutos y 1 mg/kg/h en perfusión continua durante la intervención.
- 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.
- 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

La utilidad del Ácido tranexámico para reducir la hemorragia perioperatoria en cirugía ortopédica se ha demostrado en muchos estudios, su efecto sobre la mortalidad y episodios tromboembólicos perioperatorios no ha sido evaluado adecuadamente y sigue siendo incierto. Su administración debería realizarse tras obtener el consentimiento informado del paciente y respetando las restricciones que se hayan establecido ligadas a la prescripción y/o dispensación del medicamento, los protocolos terapéuticos asistenciales y las recomendaciones

que pueda dictar la Agencia Española del Medicamento para la elaboración de dichos protocolos³⁷.

La Guía ESA¹⁵ añade que éste fármaco puede promover un estado de hipercoagulabilidad para algunos pacientes (con antecedentes de episodios tromboembólicos, cirugía por fractura de cadera, cáncer, edad superior a 60 años, sexo femenino). Por lo tanto, sugieren un análisis riesgo/beneficio individual en lugar de su uso rutinario en este contexto clínico (Grado 2A).

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 cardíaca con CEC.

c) 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 cardíaca.

Juega un papel esencial tanto en la hemostasia primaria como en la formación del coágulo, y su disminución plasmática a niveles críticos ocurre precozmente en pacientes con hemorragia perioperatoria o traumática.

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 general, el fibrinógeno es un fármaco seguro, sus nombrados efectos adversos se han descrito con administración de altas dosis (hasta 12g). A pesar de derivar del plasma fresco congelado no se han descrito infecciones transmitidas por este fármaco.

En dos estudios diferentes, Martin Karlsson et al^{38,39} 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.

Hasta ahora, los estudios clínicos han mostrado que el tratamiento con este fármaco, restaura los niveles rápida y eficazmente, facilitando la hemostasia en una alta proporción de pacientes quirúrgicos (Grado 2C) por lo que se sugiere la administración de fibrinógeno en el periodo perioperatorio de pacientes sometidos a cirugía cardíaca, reparación de aneurisma abdominal, cistectomía radical o hemorragia obstétrica, siempre que se documente el déficit de fibrinógeno.

Sin embargo, su uso como terapia adyuvante en pacientes que requieren transfusión masiva no es aún una indicación aprobada. A pesar de lo cual, está incluido en la mayoría de los protocolos de manejo de hemorragia masiva.

Sobre la eficacia clínica del uso profiláctico la evidencia actual se limita a escasos estudios de baja potencia y es inconclusa.

d) Concentrados 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.

- **Indicaciones generales:**

- Profilaxis, reposición perioperatoria y tratamiento de sangrados, en pacientes con deficiencia congénita o adquirida de los factores de coagulación II, VII, IX y/o X, cuando no se dispone de productos purificados del factor de la coagulación específico (Grado 1B).

- Reversión necesaria y urgente de la anticoagulación oral con cumarínicos (Grado 1B).

- La Guía Europea de manejo de sangrado grave perioperatorio recomienda que los pacientes en tratamiento con anticoagulantes orales deben recibir CCP y vitamina K antes de cualquier otra medida de gestión de la coagulación para el sangrado perioperatorio severo (Grado 1B).

-También se sugiere su uso en pacientes quirúrgicos que presentan una hemorragia severa durante la intervención o el postoperatorio inmediato de causa no quirúrgica y con signos de coagulopatía (Grado 2C).

No hay ensayos clínicos controlados que avalen su uso fuera de las indicaciones de ficha técnica, y la mayoría de recomendaciones sugeridas se basan en estudios retrospectivos, observacionales o en opiniones de expertos.

El Documento Sevilla²¹ recomienda: Los CCP están indicados, en lugar del plasma fresco congelado, en pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K con hemorragia grave o crítica; en especial la hemorragia intracraneal (Grado 1C) o que precisen de un procedimiento quirúrgico urgente o emergente (Grado 2A).

En cuanto a su seguridad se han descrito tasas bajas y variables de fenómenos tromboembólicos, sobre todo arteriales en pacientes tratados con CCP. Sin embargo, en la mayoría de los casos no se ha documentado una relación causa-efecto entre la administración de CCP y el incremento de fenómenos tromboembólicos clínicamente relevantes. La mayoría de los autores describen el CCP como un fármaco seguro.

- **Indicaciones fuera de ficha técnica:** Existen otras recomendaciones actuales en el entorno perioperatorio en pacientes no anticoagulados previamente:
 - Cuando está indicado el plasma fresco congelado pero no está disponible, usar CCP como alternativa (Grado 1B).
 - Pacientes en riesgo de sobrecarga vascular y que necesitan reposición de factores de coagulación (Grado 2C).
 - Hemorragia masiva en cirugía cardíaca, vascular, obstétrica u otras, cuando los pacientes no responden a plasma fresco congelado, plaquetas y fibrinógeno para la corrección de la hemostasia (Grado 2C).
 - Pacientes en fallo hepático fulminante que requieren procedimiento quirúrgico (Grado 2C).

-En pacientes con hemofilia que hayan desarrollado inhibidores a lo largo de su tratamiento crónico con factores de coagulación y deban ser intervenidos quirúrgicamente, se podrá usar concentrado de complejo protrombínico activado (CCPa) tipo FEIBA®, para mejorar la situación hemostática y proteger al paciente de hemorragias severas perioperatorias.

4.2.3. Recuperación perioperatoria de sangre

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 o sanguíneo. 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 Sevilla²¹, 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 fibrinolítico 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 al⁴⁰, 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.

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.

CLASIFICACIÓN:

- 1.-En función del momento de su uso:
 - a.-intraoperatorios
 - b.-postoperatorios
- 2.-En función realicen o no lavado de la sangre filtrada
 - a.-si hay lavado: cell saver
 - b.-si no hay lavado (únicamente filtrado)

Clásica y generalmente, los intraoperatorios son con lavado (cell saver) y tienen gran tradición en cirugía cardiovascular y los postoperatorios son sin lavado y tienen mayor difusión en cirugía ortopédica, sobre todo en artroplastia total de rodilla. Sin embargo, también existen usos de cell saver de forma postoperatoria así como de recuperadores intraoperatorios sin lavado como en cirugía de revisión de cadera o cirugía de columna.

Recuperadores con lavado de la sangre (generalmente intraoperatorios)

En la autotransfusión intraoperatoria la sangre vertida al campo quirúrgico se aspira y anticoagula, pasando a un reservorio dotado de filtro (para eliminar

coágulos, grasa, partículas de hueso...) Cuando se alcanza un volumen suficiente en dicho reservorio, la sangre es centrifugada y lavada, eliminándose los detritos titulares, leucocitos, plaquetas y plasma. Los hematíes se suspenden en ClNa (hematocrito del 55-60%) y se transfieren a la bolsa de reinfusión, desde la que se administran al paciente.

Los recuperadores cell saver intraoperatorios más utilizados actualmente son: Brat II (Cobe), Cell Saver 5 (Haemonetics), Sequestra 1000 y Autolog (Medtronic), Compact Advace (Dideco), OrthoPAT y CardioPAT (Haemonetics), y CATS (Continuous Autologous Autotransfusion System-Fresenius), éste último permite el procesamiento de la sangre sin discontinuidad y una mayor eliminación de partículas grasas, permitiendo la reinfusión de pequeñas cantidades de sangre sin necesidad de esperar el tiempo necesario para la realización del ciclo (4-6 minutos). Con posibilidad de separar plasma y plaquetas, y eritrocitos, opción que técnicamente no tiene tan buenos resultados.



Recuperadores modelo CATS (Fresenius®) y Autolog (Medtronic®).

Funcionamiento del recuperador con lavado de la sangre - Cell Saver

El manejo del circuito con set fungible así como el manejo de la consola del recuperador, suele ser tarea de los anestesistas, perfusionistas o enfermeros de quirófano con formación específica en la materia.

Todos ellos realizan un ciclo discontinuo de procesamiento que describimos a continuación:

- A. **Recuperación.** La recuperación de sangre del campo quirúrgico se realiza mediante un terminal romo conectado a una línea de aspiración con doble lumen que lleva la sangre hasta un reservorio de almacenamiento.

- B. **Anticoagulación.** Debe producirse simultáneamente con la aspiración de la sangre por la línea de doble lumen, siendo estandarizada la utilización de heparina como anticoagulante de primera elección.
- C. **Almacenamiento.** La sangre recuperada se va almacenando en un reservorio o cardiotomo, que está dotado de un filtro interno (20-100 micras de diámetro de poro) para eliminar coágulos, grasa, partículas de hueso, etc.
- D. **Centrifugación, lavado y concentración.** Cuando se alcanza un volumen de sangre aspirada suficiente en el reservorio debe iniciarse un ciclo, que enviará la sangre almacenada a la campana centrífuga (A).

El recuperador procederá a **la separación de los eritrocitos** mediante centrifugación diferencial a 5.500 rpm (B); posteriormente son **lavados** con un litro de solución salina (Cl Na 0.9%) **eliminando fibrina, albumina, citocinas, detritus celulares del campo quirúrgico, plaquetas, plasma, hemoglobina libre y la mayor parte de la heparina** (C). Esto no se produce en los recuperadores tipo postoperatorio. Este proceso se realizan en las cámaras de separación o centrifugas, que pueden ser cónicas (tipo Latham) o cilíndrica (tipo Baylor), pudiendo tener una capacidad entre los 125 y 375 ml.; las cámaras y el programa de procesamiento del recuperador serán escogidas según el tipo de intervención quirúrgica. Las sustancias de desecho junto con la solución salina de lavado celular serán enviadas a la bolsa colectora. Posteriormente, los hematíes lavados son concentrados en suero salino (aproximadamente 100 ml) y se envían a la bolsa de reinfusión (D).

- E. **Reinfusión.** Normalmente, se intercala un filtro de 40 micras en la línea de reinfusión al paciente para eliminar posibles microagregados. No todos los Cell-Saver disponen de este circuito, utilizando en su defecto sistemas específicos para la infusión de sangre.

Indicaciones del recuperador intraoperatorio:

- Cuando la sangre procede de cirugía limpia y permite aspirado que no provoque hemólisis.

- Cuando se esperan pérdidas >20% del volumen sanguíneo total.
- Cuando más del 10% de los pacientes que se someten a esa cirugía necesitan transfusión.
- Cuando no pueden predecirse las pérdidas.
- Cuando no hay otras alternativas disponibles.

En 2009, la Asociación de anestesiólogos de Gran Bretaña e Irlanda publicó una oficialización de estas indicaciones en su Guía de Seguridad en transfusión y uso del Cell Saver⁴¹:

- Pérdida sanguínea estimada de >1500ml de sangre o un 20% del volumen sanguíneo estimado.
- Pacientes con Hb baja o con riesgo elevado de hemorragia.
- Pacientes con múltiples anticuerpos o tipos de sangre raros.
- Confesiones religiosas que rechazan la transfusión.

La recuperación intraoperatoria es usada por orden de frecuencia en cirugía cardíaca, vascular (reconstrucción de aorta), procedimientos ortopédicos mayores con especial riesgo hemorrágico (columna y recambios de prótesis de cadera) y en cirugía urgente del paciente con lesiones traumáticas. Aproximadamente la cirugía cardiovascular representa entre el 50% y el 55% de las indicaciones, y la ortopédica entre el 35-38%.

Complicaciones y limitaciones de la recuperación intraoperatoria

Tiene la limitación de que no se debe aspirar la sangre a presiones superiores a 100 mmHg para no provocar **hemólisis**.

Solamente la retransfusión excesiva de sangre recuperada intraoperatoriamente (más de 1000 ml) puede causar alteraciones. Pueden existir alteraciones del equilibrio electrolítico y coagulopatía dilucional (por lavado de plaquetas y factores de coagulación) de la misma forma que pueden ocurrir en otras transfusiones masivas de concentrados de hematíes de banco. Se han descrito también reacciones febriles.

Potencialmente puede producirse contaminación con fármacos, soluciones de lavado o agentes infecciosos, e incluso lavado incompleto, que produce

contaminación con leucocitos activados, citokinas y otros microagregados. Hay experiencia en recuperación de sangre en cirugía oncológica, en los que los procedimientos pasan por tratamiento radioterápico fugaz con dosis bajas para eliminar las posibles células tumorales.

El embolismo aéreo fue en el pasado, una de las complicaciones más importantes encontradas cuando se utilizaba la recuperación de sangre. Sin embargo, se ha comprobado que los equipos se usan correctamente no se produce embolismo aéreo y la vida media de los glóbulos rojos es parecida a la vida media normal. Se ha comprobado que la capacidad para ceder oxígeno a los tejidos, por parte de hematíes de sangre recuperada es mayor que en los hematíes de la sangre almacenada en banco de sangre⁴².

Se ha documentado una incidencia global de efectos adversos con autotransfusión, del 0.027% comparado con un 0.14% de transfusión de sangre autóloga⁴³.

- Precauciones: Tanto el anestesiólogo como el personal de enfermería deben estar familiarizados con los diferentes aparatos, asegurar estricta esterilidad, reinfundir en las 6 horas posteriores de la recogida, y usar filtros de 40mm intercalados de la línea de reinfusión.

Recuperadores postoperatorios (sin lavado)

La autotransfusión postoperatoria (ATP) consiste en otra modalidad de utilización de sangre autóloga, y consiste en la recuperación y reinfusión de la sangre procedente de los drenajes postoperatorios. Es la prótesis total de rodilla la intervención en la que más se ha utilizado.

Existen múltiples dispositivos de recogida de sangre postoperatoria, siendo la característica principal que los diferencia la existencia o no de un lavado de la sangre recogida. Suelen emplear sistemas que recuperan la sangre y la retransfunden al paciente en forma de sangre total filtrada y no lavada (SDF).

En cirugías como la cardíaca y la ortopédica donde puede existir un sangrado importante postoperatorio a través de los drenajes postquirúrgicos es donde estaría más indicado. Las intervenciones de cirugía cardíaca fueron las

primeras en las que se utilizaron estas técnicas al recuperar sangre mediastínica pero los estudios en cuanto a su efectividad no fueron concluyentes.

Funcionamiento del recuperador postoperatorio

Son sistemas más simples que los recuperadores intraoperatorios, de muy fácil utilización y todos ellos con unas características comunes:

1.-la conexión del sistema a los drenajes profundos es realizada en el quirófano por el cirujano o la enfermera en condiciones de máxima esterilidad.

2.-la presión de aspiración debe ser moderada y no sobrepasar los -100 mmHg, con el fin de evitar la hemólisis de los hematíes (frente a los drenajes de alta presión cuya presión oscila entre 300 y 600mmHg).

3.-la sangre aspirada atraviesa un primer filtro de 170-260 micras, donde quedan atrapadas las partículas superiores a ese tamaño, antes de llegar a la bolsa de recogida.

4.-no suele añadirse solución anticoagulante en el interior de la bolsa, ya que la sangre recogida es incoagulable.

5.-la retransfusión se debe realizar a través de un filtro de 24-40 micras o de un filtro desleucocitador.

6.-el tiempo de recogida de la sangre no debe sobrepasar las 6horas, y el máximo volumen a retransfundir no debe sobrepasar los 800-1500ml.

Diferentes modelos: Bellovac ABT(Astra Tech), CBCII Constavac (Stryker)....

Recomendaciones en el uso del recuperador postoperatorio:

- El límite de recogida y reinfusión no debe superar las 6 horas tras la intervención.
- Esta sangre no puede ser donada al banco de sangre ni puede almacenarse.
- Se recomienda el uso adicional de microfiltros en la línea de reinfusión para eliminar microagregados y partículas de grasa.

- Se utilizan bajas presiones de aspiración (15-30mmHg) en los tubos de drenaje.
- Un sangrado lento de drenaje no precisa anticoagulante ya que la sangre se recolecta desfibrinada.
- En el supuesto de que el procedimiento de recuperación postoperatoria seleccionado no contemple el lavado de la sangre aspirada, se debe tener en cuenta el riesgo de reinfusión de D-dímeros y mediadores de la inflamación y de que no se debe reinfundir cantidades superiores a 1000 ml de sangre recuperada, no procesada.
- Su mayor rendimiento se produce en las prótesis de rodilla.

Contraindicaciones al uso del recuperador postoperatorio⁴⁴:

- Insuficiencia renal. La posibilidad de retransfundir cantidades importantes de Hb libre podrían agravar el cuadro.
- Función hepática alterada. Por la posibilidad de no depuración de la Hb libre.
- Trastornos de la coagulación. Por la posibilidad de provocar un episodio agudo de coagulopatía la situación.
- Pacientes con alteraciones de la serie roja, como anemia falciforme o beta- talasemia.
- Utilización de agentes hemostáticos locales utilizados por el equipo quirúrgico. Por el riesgo de infusión en el torrente sanguíneo
- Irrigación del campo con soluciones inadecuadas: betadine, clohexidina, agua oxigenada, antibióticos tópicos u otras sustancias no administrables por vía parenteral (salvo que se realice un lavado exhaustivo de la herida quirúrgica con solución salina antes del cierre de la misma)
- Pacientes seropositivos HIV, Hepatitis B y C. Aunque no es una contraindicación a la técnica, ya que la reinfusión de la sangre no parece reactivar el proceso, sí que deben de extremarse las precauciones para evitar contagios.
- Negativa del paciente a aceptar la técnica.
- Falta de experiencia del equipo quirúrgico, el anestesiólogo o el personal de enfermería en la utilización de la técnica

- Patología séptica o neoplásica. Por la posibilidad de retransfundir bacterias, que podrían producir una sepsis, o células neoplásicas y diseminar la neoplasia.

Complicaciones por el uso del recuperador postoperatorio

Por tanto, la reinfusión de SDF presenta muy pocos efectos adversos, siendo los más frecuentes febrícula, escalofríos, taquicardia e hipotensión, que se evitan rechazando los últimos 50-100ml de sangre drenada y/o se resuelven deteniendo a reinfusión.

La imposibilidad de calcular de forma precisa el sangrado postoperatorio implica el **riesgo de reinfusión de sangre en pacientes que no precisarían transfusión**, lo que supone asumir un riesgo y un coste innecesarios.

COSTES Y BENEFICIOS DE LA RECUPERACIÓN PERIOPERATORIA DE SANGRE:

En la actualidad su uso se ha centrado en aspectos quirúrgicos en los que se ha demostrado una buena relación coste - beneficio. A pesar de los costes de los dispositivos, la sangre recuperada y procesada es menos cara que la sangre alogénica (de donantes), y según demuestran los estudios:

Hay que considerar el ahorro que supone, en términos tanto de disminución de transfusión de sangre alogénica como de las complicaciones derivadas de la misma. La recuperación de sangre es costo-efectiva: cuando se compara el promedio de coste de una unidad de sangre alogénica con la equivalente procesada por recuperación, Wters y cols. Encuentran un ahorro promedio de 110.54 dólares/unidad⁴⁵.

Las conclusiones de Carles et al⁴⁶, en una revisión Cochrane realizada en 2010:

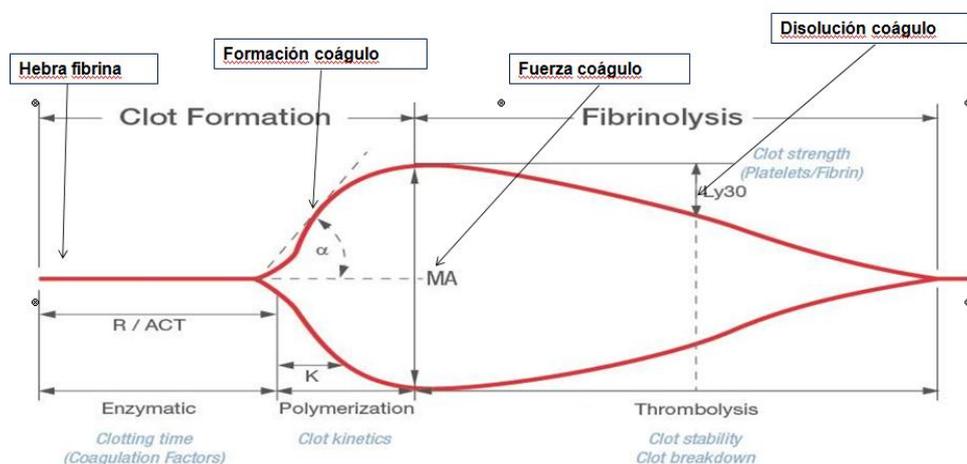
- La recuperación de sangre es eficaz para reducir las necesidades de transfusión de sangre alogénica en adultos en cirugía cardíaca electiva y cirugía ortopédica.
- Reduce el riesgo relativo de exposición a transfusión de sangre autóloga en un 38%, y el riesgo absoluto en el 21%.

- Supone una media de ahorro, equivalente a 0.68 unidades de sangre alogénica por paciente.
- No muestra impacto adverso en los resultados clínicos.

4.2.4. TEG/ ROTEM®: Hemostasia perioperatoria "a la cabecera del paciente":

La tromboelastografía (TEG) es una herramienta que muestra las propiedades visco elásticas de la sangre desde la formación del coágulo hasta su fibrinólisis siendo una herramienta diagnóstica muy útil en el paciente en estado crítico especialmente en aquellos con trastornos de la coagulación que acompañan a la disfunción hepática, trauma mayor, cirugía cardiovascular y de trasplantes, entre otras situaciones. La TEG se ha constituido en un método ágil y eficaz para el diagnóstico y el tratamiento de diversos estados patológicos.

Presenta los resultados gráficamente permitiendo valorar tanto la formación como la lisis del coágulo en menos de 10 minutos. Puede ser realizada a la cabecera del paciente conduciendo a resultados y decisiones precoces y correctas.



Una de las limitaciones de los test viscoelásticos es que no sirven para evaluar la disfunción plaquetar, significativa clínicamente como consecuencia de la terapia antiagregante con Aspirina o Clopidogrel.

Estudios realizados en cirugía cardíaca⁴⁷ documentaron como la TEG disminuyó significativamente las tasas de transfusión y los fenómenos tromboembólicos.

El Documento Sevilla²¹ recomienda su uso para guiar la reposición de factores de coagulación y reducir la tasa transfusional en pacientes sangrantes quirúrgicos (Grado 1C).

4.3. MEDIDAS POSTOPERATORIAS

- **Anemia postoperatoria:**

La anemia postoperatoria es frecuente en pacientes sometidos a cirugía mayor, entre ellas la cirugía cardíaca, y es un factor que puede entorpecer la rehabilitación precoz y la reincorporación a la vida normal. La transfusión alogénica, es la práctica más común para tratar esta anemia, sin embargo, la búsqueda de alternativas a dicha transfusión, ha hecho que empiecen a utilizarse métodos farmacológicos como el uso de hierro iv.

La anemia postoperatoria suele presentarse como consecuencia de la hemorragia quirúrgica, la cual podría prolongarse en el postoperatorio inmediato en forma de pérdidas por los drenajes. Será más grave si había anemia, o déficit real o funcional de hierro preoperatorio, y a su mantenimiento contribuye la respuesta inflamatoria a la propia agresión quirúrgica. Su fisiopatología se parece a la de los trastornos crónicos, siendo una anemia de proceso inflamatorio agudo, en la cual hay un bloqueo funcional de hierro mediado por hepcidina que inhibe tanto la salida de hierro de los macrófagos, como su absorción intestinal, por lo que el hierro oral no es útil para la recuperación de la anemia en las primeras semanas del postoperatorio. El hierro de depósito puede ser normal, pero el bloqueo funcional hace que este no pueda ser movilizado desde los macrófagos hasta la médula ósea para ser utilizado, y este bloqueo varía en función del grado de inflamación que se produce.

Se ha visto que el tratamiento de la anemia postoperatoria con hierro iv, puede favorecer la recuperación funcional de los pacientes. Así, hay algunos

trabajos que muestran los efectos positivos del tratamiento del déficit de hierro sobre la capacidad de esfuerzo y la calidad de vida⁴⁸.

Las recomendaciones del Documento Sevilla²¹ de alternativas transfusionales (2013):

-Se recomienda la administración de hierro iv en el periodo postoperatorio de pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, ortopédica, ginecológica tumoral o cesárea. (Grado 2C).

Según las Guías Europeas de sangrado masivo perioperatorio¹⁵ se recomienda hierro iv en pacientes anémicos postcirugía, (Grado 2C).

Sin embargo, múltiples estudios muestran el nulo efecto sobre los requerimientos transfusionales del hierro iv en el tratamiento de la anemia después de la cirugía cardíaca^{49,50}.

Existe aún poca evidencia para inclinarse radicalmente hacia el tratamiento con hierro iv en el periodo postoperatorio. Sobre todo, se intenta dirigir hacia pacientes con déficit de hierro previo y con anemias más graves.

5. VARIABILIDAD EN LA INCIDENCIA DE TRANSFUSIONES EN CIRUGÍA CARDIACA

La aparición de anemia en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca es un acontecimiento frecuente, relacionado con las características preoperatorias del paciente, la hemodilución asociada a la realización del *bypass* cardiopulmonar (circulación extracorpórea) y las pérdidas hemáticas producidas durante el procedimiento quirúrgico y el postoperatorio.

Existe una elevada dispersión en el porcentaje de pacientes intervenidos con una cirugía cardíaca que reciben la transfusión de algún tipo de hemoderivados. Según la National Blood Collection and Utilization Survey (NBCUS), los rangos de transfusión, con la excepción de transfusiones de plaquetas, disminuyeron entre 2008 y 2011. Un 8.2% a un 13.4% en concentrados de hemáties. Sin embargo, en Estados Unidos en cirugía cardíaca en 2010 se alcanzaron nuevos ratios de transfusión con un 34% de pacientes receptores de productos sanguíneos.

En una encuesta realizada por Stover y cols⁵¹ en la que se valoraba la incidencia en el uso de transfusiones en pacientes intervenidos de cirugía de revascularización coronaria en un total de 24 centros en USA, el porcentaje de pacientes que recibieron como mínimo la transfusión de un concentrado de hematíes osciló entre el 27% y el 92% según los centros.

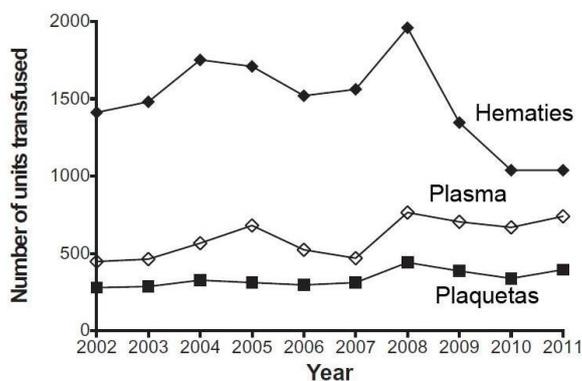
Los resultados de un estudio similar realizado en Australia y en el que se evaluaron un total de 43.482 procedimientos realizados en 42.743 pacientes adultos tratados quirúrgicamente durante el periodo 2005-2011 en 25 hospitales ofreció unos resultados similares en cuanto a la variabilidad en el uso de transfusiones⁵². Tras proceder a un ajuste en función de las características de los pacientes y de los procedimientos realizados, el porcentaje en la realización de transfusión de al menos un concentrado de hematíes para los pacientes sometidos a una cirugía cardíaca osciló entre el 22% y el 67%, para la transfusión de 5 ó más concentrados entre el 5% y el 25%, para la transfusión de plaquetas entre un 10% y un 39%, y para la transfusión de plasma fresco entre un 10% y un 48%.

Bennett-Guerrero y cols⁵³ confirmaron la amplia variabilidad en el índice transfusional entre diferentes hospitales en EEUU a partir del análisis de los datos contenidos en el STS Adult Cardiac Surgery Data-base (ACSD), una base establecida en 1989 y que recoge información de los resultados correspondientes a procedimientos cardiotorácicos. Los autores analizaron los resultados en cuanto al uso de transfusiones en 102.470 pacientes intervenidos en 798 hospitales durante el año 2008. El promedio en la incidencia transfusional de hematíes fue del 56,1%, para plasma fresco del 19,3%, y para plaquetas del 24,7%. El porcentaje de pacientes que recibieron transfusiones fue superior para los pacientes de edad más avanzada, del sexo femenino, con un menor hematocrito preoperatorio, y con antecedente en el uso de antiagregantes. Existió una variabilidad dramática en el uso de transfusiones entre los diferentes centros. La siguiente figura representa el porcentaje de pacientes que recibieron transfusión de hematíes en función del número de intervenciones efectuadas en cada centro.

En un estudio longitudinal realizado de forma retrospectiva por Vonk A.B. et al.⁵⁴ se analizaron los cambios aparecidos en los requerimientos transfusionales

en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca a lo largo de un periodo de 10 años. Los autores analizaron un total de 6026 procedimientos realizados entre 2002-2011 en el VU University Medical Center de Amsterdam (Holanda). A lo largo del periodo de estudio, las principales modificaciones técnicas relacionadas con las estrategias de preservación hemática fueron el cese del tratamiento antifibrinolítico con aprotinina y en el uso de coloides como fluidoterapia intraoperatoria a partir del 2007, la introducción del clopidogrel desde el 2004, y el uso rutinario de técnicas de recuperación de sangre desde el 2010. A lo largo del periodo de estudio se produjo un pequeño incremento en los valores del Euroscore, y una disminución en el número de pacientes con anemia preoperatoria. Los resultados del estudio mostraron una reducción significativa en el uso de concentrados de hematíes a partir del 2008, un ligero incremento en la utilización de plasma fresco, y una estabilidad en la transfusión de plaquetas.

Los autores relacionaron la disminución de la transfusión de concentrados de hematíes con una reducción en las pérdidas hemáticas durante las primeras 24 horas desde el inicio de la cirugía.



Evolución en el uso de derivados hemáticos a lo largo del periodo de estudio (tomado de Vonk A.B. et al.)

Además de diferencias entre centros en los valores de densidad transfusional en pacientes tratados con una cirugía cardíaca, se ha señalado la existencia de diferencias dentro de un mismo centro en función del personal responsable del tratamiento de los pacientes.

Cote C. et al.⁵⁵ analizaron la frecuencia de transfusión perioperatoria en una cohorte de 4823 pacientes intervenidos en un único centro canadiense durante

el periodo 2004- 2011, de los cuales un 40% recibieron algún tipo de transfusión perioperatoria. Los autores encontraron una variación significativa en las densidades transfusionales entre los diferentes equipos quirúrgicos (entre 32,4% y 51,5%, $P<0,0001$), anestesiológicos (entre 34,4% y 51,9%, $P<0,0001$) y el año de realización de la cirugía (entre el 28,2% en 2004 y 48,8% en 2008, $P<0,0001$). Tras realizar un ajuste en función de variables basales e intraoperatorias, tanto el cirujano, como el anestesiólogo o el año de realización de la cirugía mantuvieron su capacidad pronóstica en relación a la realización de transfusiones perioperatorias.

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.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

Atendiendo a los conocimientos expuestos en la "Introducción" referente a la terapia transfusional a lo largo de la historia en la que primeramente no se conocían bien sus riesgos y/o efectos secundarios adoptándose una forma de administración liberal y que con el paso del tiempo hasta la actualidad la tendencia en dicha terapia ha evolucionado hacia una forma de administración restrictiva dados los potenciales efectos adversos que se han comprobado con su uso y sobre todo en una cirugía como es la Cirugía Cardíaca con Circulación Extracorpórea; planteamos nuestra hipótesis:

"Comparar la transfusión de hemoderivados entre pacientes intervenidos en Cirugía Cardíaca con Circulación Extracorpórea que recibieron sangre autóloga recuperada y procesada mediante el Recuperador Celular (Cell Saver) como medida de ahorro de sangre y pacientes en los que no se aplicó esta técnica".

OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO

Evaluar si existe diferencias entre dos grupos de pacientes intervenidos en Cirugía Cardíaca con respecto a la cantidad y tipo de hemoderivados administrados intraoperatoriamente y durante su postoperatorio inmediato empleando en uno de los grupos la reinfusión de sangre autóloga recuperada y procesada con el Cell Saver.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Valorar posibles efectos adversos tras el uso de Cell Saver : coagulopatía postoperatoria, hemodilución,...
2. Evaluación del manejo preoperatorio de medicación anticoagulante y antiagregante previa a la cirugía y su influencia en el sangrado postoperatorio.
3. Observar si existen diferencias entre grupos respecto a los niveles de hemoglobina preoperatorios.
4. Valorar la administración de complejos protrombínico con respecto al uso de recuperador sanguíneo.
5. Determinar el uso de fluidoterapia en cirugía cardíaca.
6. Analizar la aparición de complicaciones postoperatorias así como el tiempo de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos.
7. Identificar qué datos demográficos de los pacientes y variables intraoperatorias así como tipo de cirugía pueden influir en el sangrado y en el riesgo de recibir transfusión de hemoderivados.

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio retrospectivo observacional en el que se revisan todas las Historias Clínicas de los pacientes que son sometidos a Cirugía Cardíaca dividiéndose en dos grupos comparativos en cuanto al empleo o no del recuperador celular o Cell Saver. Este estudio es llevado a cabo en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca durante el periodo comprendido entre Enero de 2017 y Febrero de 2018.

En total se incluyen 300 pacientes, a 136 de los cuáles no se les aplicó recuperador celular y cuyas intervenciones quirúrgicas se realizaron entre los años 2000 y 2001. Los 164 restantes si recibieron sangre recuperada y fueron intervenidos entre 2014 y 2015.

- **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

- **Criterios de exclusión**

- Reintervenciones quirúrgica, puesto que puede considerarse un sesgo a la hora de analizar los resultados.
- No disponibilidad de alguno de los parámetros recogidos en la base de datos
- No disponibilidad del volumen recopilado por el Cell Saver en los casos sobre los que se utilizó.
- Éxito 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. $IMC = \text{Peso (Kg)} / \text{Altura (m}^2)$
- f. Peso corporal ideal (PCI)
Esta variable se calcula según la siguiente fórmula, en función del sexo del paciente.
 - a. En el varón: $PCI = 50 + 0,91 \times (\text{Altura en cm} - 152,4)$.
 - b. En la mujer: $PCI = 45,5 + 0,91 \times (\text{Altura en cm} - 152,4)$.
- 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. 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.
- b. 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
- c. intervención quirúrgica en cada paciente.
 - 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 intervención quirúrgica, previo a la salida del paciente del quirófano.

la inducción anestésica, y el TCA final tras la finalización de la no.

- h. Volumen de hematíes recuperado que se reinfunde al paciente, en el caso del grupo donde se utilizó Cell Saver.

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 sevoflurano 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: esternotomía 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 cardioplejía anterógrada a través de las coronarias.

La protección miocárdica se lleva a cabo con cardioplejía sanguínea anterógrada, y frecuentemente también cardioplejía 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. En los casos en los que usó el recuperador celular, 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 por dicha máquina. 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 cardioplejía 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 venoso 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 ESTADÍSTICO

Se trata de un estudio retrospectivo en el que se incluyen los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca comparando dos grupos según el uso o no del Cell Saver en el periodo comprendido entre enero 2014 – enero 2015 y enero 2000 – enero 2001 respectivamente. Tras excluir las reintervenciones, el número de pacientes incluidos en el estudio es de 300.

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.

**COMPLEJO
ASISTENCIAL
UNIVERSITARIO
DE SALAMANCA**
Paseo de San Vicente, 58-182
37007 Salamanca
Comité Ético de Investigación Clínica
Teléfono: 923 29 11 00 – Ext. 55 515



E-mail: comite.etico.husa@saludcastillayleon.es

**EL COMITE DE ETICA DE LA INVESTIGACION CON MEDICAMENTOS DEL AREA
DE SALUD DE SALAMANCA,**

I N F O R M A

Que el Proyecto de Investigación presentado por D.^a ELENA GARCÍA FERNÁNDEZ,

Titulado:

**“EVALUACIÓN REQUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES DURANTE CIRUGÍA
CARDIACA Y SU POSTOPERATORIO INMEDIATO CON/SIN CELL SAVE”.**

Que presenta como Investigadora responsable para su Tesis doctoral, SE AJUSTA A LAS NORMAS ÉTICAS Y DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA, establecidas para tales estudios.

Código CEIC: PI49/03/2018

Y para que conste lo firma en Salamanca con fecha 23 de marzo de 2018.

LA SECRETARIA TÉCNICA COMPLEJO UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Fdo.: Dra. D.^a María Belén Vidriales Vicente

RESULTADOS

En todas las variables se calculará los estadísticos más relevantes cuando estas sean cuantitativas y se presentará la tabla de frecuencias cuando las variables sean cualitativas. Se comprobará la normalidad de las variables cuantitativas usando la prueba de K-S y cuando esta sea positiva se aplicarán pruebas paramétricas y cuando sea negativa se aplicarán pruebas no paramétricas.

1.- CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Disponemos de una muestra de 300 pacientes, de los cuáles 136 no contaron en su intervención quirúrgica con el uso de recuperador sanguíneo / cell saver frente a 164 en los que se utilizó dicho dispositivo intraquirúrgicamente.

Se analizaran primeramente las variables demográficas de la muestra total: Edad, Peso, Altura, IMC (Índice de masa corporal), PCI (Peso corporal ideal) y volemia según PCI ($PCI \times 70 \text{ ml/kg}$).

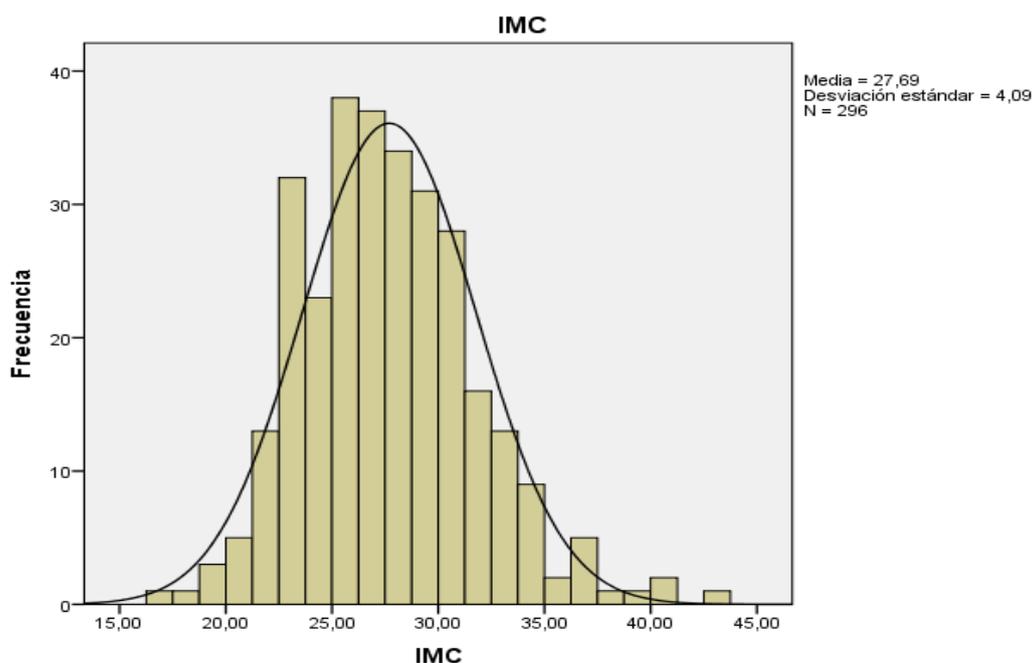
	Edad	Peso	Altura	IMC	PCI	Volemia según PCI
Media	69,65	71,347	160,39	27,6917	55,3437	3873,9315
Error est. de la media	0,554	0,7105	0,534	0,23775	0,57958	40,56892
Mediana	71,00	71,000	160,00	27,3200	56,1000	3923,9200
Desviación estándar	9,579	12,3067	9,181	4,09034	9,97139	697,97413

A continuación, exponemos las características demográficas agrupándolos según uso o no de cell saver:

		Media	Error est. media	Mediana	Des. Est.
Sin Cell Saber	Edad	67,47	0,842	69	9,78
	Peso	70,354	0,9702	70,15	11,3138
	Altura	159,55	0,774	160	8,896
	IMC	27,6005	0,3525	27,31	4,05059
	PCI	54,6723	0,8445	55,555	9,7031
	Volemia	3826,7844	59,11822	3888,57	679,21667
Con Cell Saber	Edad	71,45	0,707	72,5	9,052
	Peso	72,171	1,019	72	13,05
	Altura	161,07	0,732	162	9,376
	IMC	27,7652	0,3227	27,368	4,13296
	PCI	55,884	0,7948	56,916	10,17949
	Volemia	3911,8791	55,63759	3984,12	712,50884

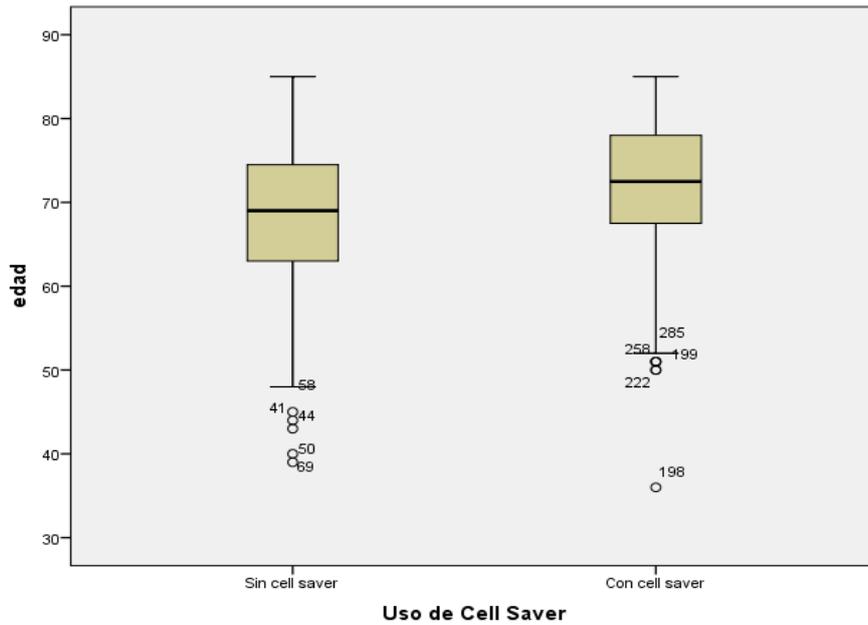
Se realizan pruebas para detectar si las variables siguen una distribución normal y posteriormente revisar si existen diferencias entre cada grupo de pacientes según se use o no el recuperador de sangre.

Salvo en la variable IMC que se muestra en el siguiente gráfico, el resto no siguen una distribución normal, luego se aplicarán técnicas no paramétricas para buscar las diferencias si las hubiera entre ambos grupos.



Del resto de variables, la única que presenta diferencias significativas entre ambos grupos es la "Edad", siendo más mayores en el grupo que utiliza recuperador celular.

En la variable IMC que se aplica la prueba T-Student para diferencia de medias, tampoco hay diferencias significativas. A continuación, se presenta el box plot de la variable edad según la variable de agrupación de "Uso del Cell Saver".

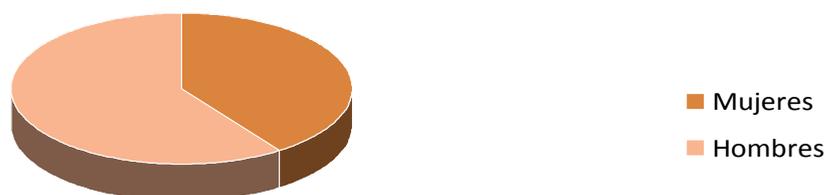


Existen evidencias estadísticas para afirmar que hay diferencias significativas entre las edades de los pacientes que fueron tratados con cell saver y los pacientes sobre los que no se usó cell saver. Si bien esta diferencia no sea debido al hecho del uso del recuperador, ya que su uso no depende de la edad del paciente, si puede tener consecuencias en los resultados de variables perioperatorias.

Para finalizar mostramos mediante gráficos de sectores las características del sexo de los pacientes según ambos grupos:

En el grupo en el que no se utiliza recuperador sanguíneo un 40.4% son mujeres.

Sexo Pacientes No-Cell saver



Obtenemos un resultado similar de mujeres intervenidas de cirugía cardiaca, 44.5%, usando recuperador sanguíneo, pudiendo concluir que en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca las intervenciones quirúrgicas cardiacas son más frecuentes en el sexo masculino independientemente del uso o no de cell saver.

Sexo Pacientes Cell saver



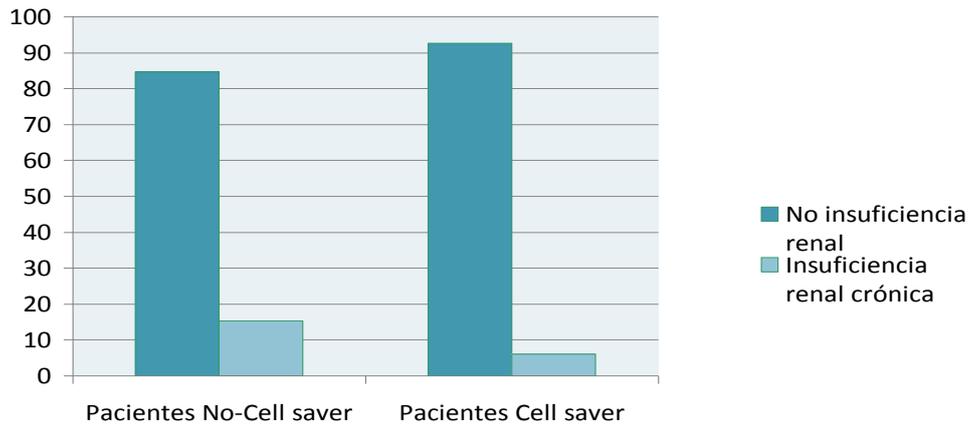
2.-ESTADO PREOPERATORIO

2.1. PATOLOGÍA PREOPERATORIA

- INSUFICIENCIA RENAL:

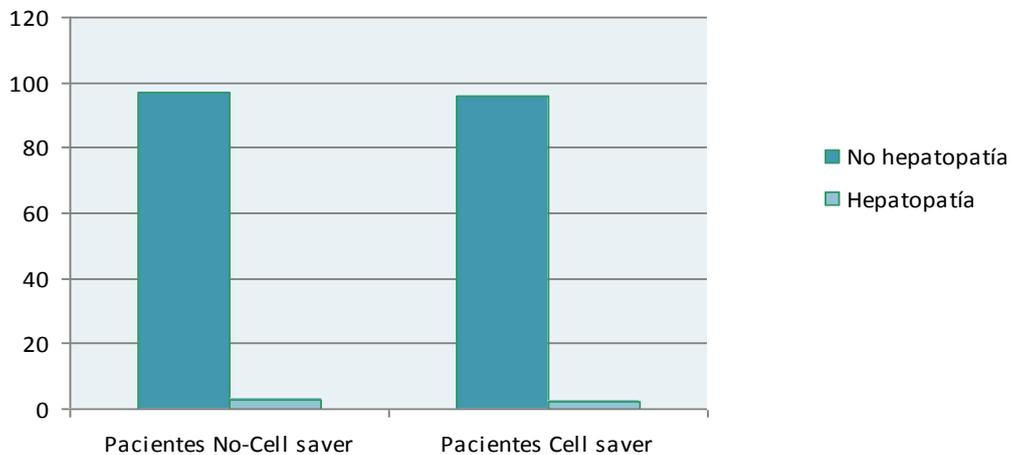
Dividiendo la muestra, encontramos escasa diferencia en cuanto al estado de la función renal preoperatoria. En el grupo en el que no se utilizó cell-saver, un 6.1% de pacientes padecían insuficiencia renal crónica (IRC). No se han incluido en el gráfico un paciente con insuficiencia renal aguda (0.6%) y otro monorreno (0.6%) dentro de este grupo. Dentro de los pacientes en los que se empleó cell-saver, un 15.4 % padecían IRC.

RESULTADOS



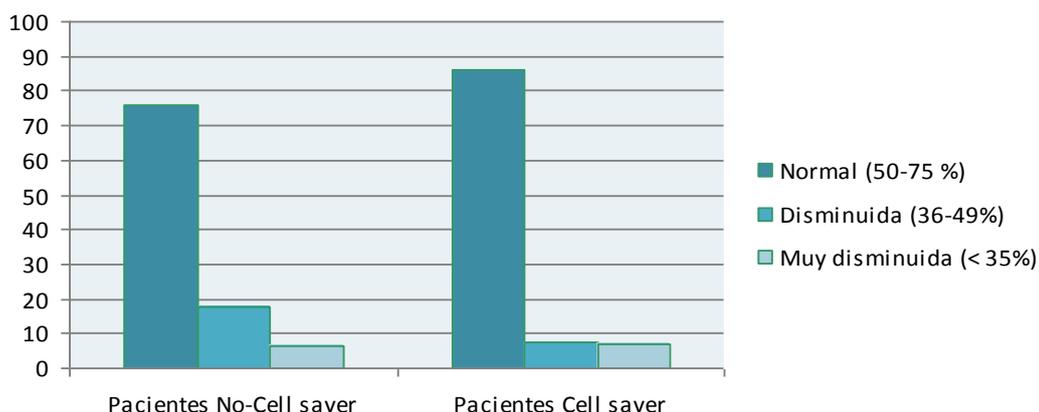
- **HEPATOPATÍA:**

En el caso de pacientes con hepatopatía se observa en el siguiente gráfico como las diferencias son prácticamente inexistentes, siendo en ambos grupos < 3% los que padecen dicha patología. En el grupo sin uso de recuperador celular no se han incluido en el gráfico por su escasa visibilidad un paciente con esteatosis hepática (0.6%) y dos con hemocromatosis (1.2%).



- **FEVI: Fracción de eyección ventricular izquierda.**

La FEVI, expresada en porcentajes, se ha dividido en tres grupos para su clasificación y comparación como se observa en el gráfico. La mayoría de pacientes en ambos grupos cuentan con una FEVI normal, un 75'7% de ellos en el grupo no-cell saver y un 86% en el grupo con uso de cell saver.



2.2. TRATAMIENTO PREOPERATORIO:

En este apartado trataremos de analizar aquellos fármacos administrados de forma habitual a algunos pacientes que influyen en el sangrado alterando la agregación plaquetaria y la coagulación. Además se cuantificará el tiempo de suspensión de los mismos previo a la intervención quirúrgica.

Observando la muestra total, se obtienen los siguientes porcentajes de pacientes tratados con dichos fármacos:

- AAS: 38.3%.
- Clopidogrel: 5.7%.
- Otros antiagregantes: 3.3%.
- Dicumarínicos: 25.3%.

- ANTIAGREGANTES: Ácido acetyl salicílico (AAS), clopidogrel y otros como ticagrelor.

A continuación se presentan las tablas con los tiempos de suspensión previos a la intervención quirúrgica y en primer lugar los pacientes que no están en tratamiento con dicho fármaco.

AAS en pacientes sin uso y con uso de Cell-saver:

		% sin Cell Saver	% con Cell Saver
Válido	No en tratamiento	61,8	61,6
	100mg no suspendido	11,8	31,1
	100mg suspendido hace 4 días	7,4	0,6
	100mg suspendido hace 5 días	7,4	0,6
	100mg suspendido hace 7 días	6,6	1,2
	100mg suspendido hace 10 días	2,2	1,2
	300mg no suspendido	0,0	1,2
	300mg suspendido hace 2 días	0,7	0,6
	300mg suspendido hace 4 días	0,0	0,6
	300mg suspendido hace 6 días	0,7	0,6
	300mg suspendido hace 7 días	1,5	0,6
	Total	100,0	100,0

CLOPIDOGREL en pacientes sin uso y con uso de Cell-saver:

		% sin Cell Saver	% con Cell Saver
Válido	No en tratamiento	95,6	93,3
	Si, no suspendido	0,0	1,8
	Carga 300mg día anterior	0,0	1,2
	Si, suspendido hace 2 días	0,0	0,6
	Si, suspendido hace 4 días	0,0	0,6
	Si, suspendido hace 5 días	0,7	1,8
	Si, suspendido hace 9 días	1,5	0,6
	Si, suspendido	2,2	0,0
	Total	100,0	100,0

Otros antiagregantes en pacientes sin uso y con uso de Cell-saver:

		% sin Cell Saver	% con Cell Saver
Válido	No en tratamiento	97,8	95,7
	Ticagrelor, suspendido 2 días	0,7	1,2
	Ticagrelor, suspendido 4 días	0,0	0,6
	Prasugrel, suspendido 5 días	0,0	1,2
	Prasugrel, suspendido 6 días	0,0	0,6
	Prasugrel, suspendido 7 días	0,0	0,6
	Ticlopidina	1,5	0,0
	Total	100,0	100,0

- **ANTICOAGULANTES:** Principalmente los pacientes anticoagulados estaban tratados con dicumarínicos, excepto tan sólo un paciente en el grupo sin uso de recuperador sanguíneo anticoagulado con Rivaroxaban, perteneciente al grupo de los nuevos anticoagulantes orales (NACOs).

Como en el apartado anterior, se presentan las tablas con los tiempos de suspensión previos a la intervención quirúrgica y en primer lugar los pacientes que no están en tratamiento con dicho fármaco.

DICUMARINICOS en pacientes sin uso y con uso de Cell-saver

		% sin Cell Saver	% con Cell Saver
Válido	No en tratamiento	77,2	72,6
	Si, no suspendido	0,0	18,3
	Si, suspendido hace 1 día	0,0	0,6
	Si, suspendido hace 2 días	0,0	0,6
	Si, suspendido hace 3 días	0,7	3,7
	Si, suspendido hace 4 días	0,0	1,8
	Si, suspendido hace 5 días	5,1	0,6
	Si, suspendido hace 6 días	0,0	0,6
	Si, suspendido hace 7 días	0,0	0,6
	Si, suspendido hace 8 días	0,0	0,6
	Si, suspendido	16,9	0,0
	Total	100,0	100,0

Se hallaron 23 (16.9%) pacientes tratados con este fármaco en el grupo con uso de Cell-saver en los que no se pudo averiguar el tiempo de suspensión previo a la cirugía por falta de datos en la historia clínica.

Resaltar que en el grupo de pacientes con uso de recuperador celular 30 de ellos (18.3%) continuaron con esta terapia hasta la intervención.

La mayoría de los que reciben este tratamiento y lo suspenden siguiendo directrices de guías en función de riesgo de sangrado vs. trombótico y continúan en tratamiento anticoagulante con heparina como "terapia puente" hasta 12-24h previas a la intervención quirúrgica como veremos en el siguiente apartado.

- HEPARINAS: Heparina de bajo peso molecular (HBPM) a dosis terapéuticas o profilácticas suspendidas 24 y 12 horas pre-intervención respectivamente y heparina no fraccionada suspendida según parámetros analíticos y necesidades.

Se facilitan las tablas representativas de ambos grupos con respecto a estos fármacos:

Heparina en pacientes sin uso y con uso de Cell-saver:

	% sin Cell Saver	% con Cell Saber
Válido No tratados	75,0	92,1
HBPM terapéutico	14,7	6,1
Heparina no Fraccionada	2,9	1,2
HBPM profiláctico	7,4	0,0
Total	100,0	100,0

Se observa una diferencia importante en el porcentaje de pacientes no tratados, 75% en no-uso de recuperador sanguíneo frente a 92% en el grupo contrario. En los pacientes con uso de Cell saver tan sólo un 7.3% estaban en tratamiento con algún tipo de heparina.

3. DATOS INTRAOPERATORIOS

3.1. TIEMPO DE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA (CEC)

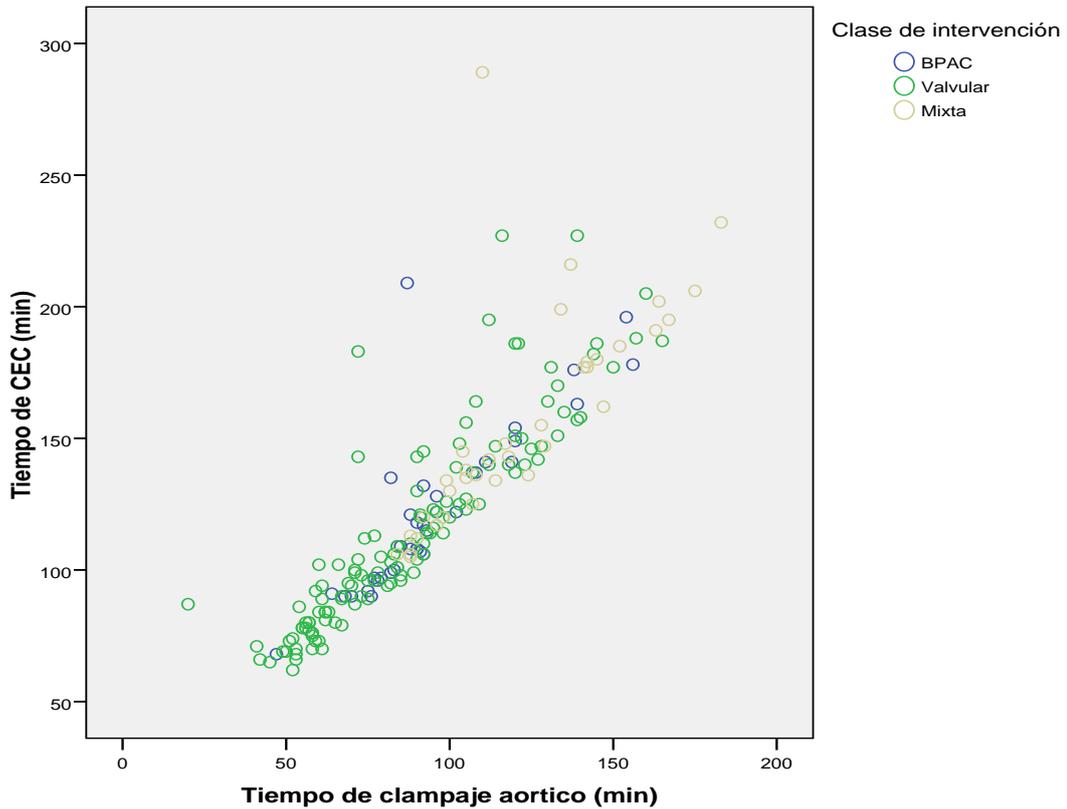
- En el grupo de pacientes sin uso de recuperador sanguíneo la media en minutos del tiempo de CEC fueron 128.71 con un error típico de 2.99 y una mediana de 120 minutos, con desviación estándar de 34.871. La duración mínima de este proceso consistió en 53 minutos y la más larga en 244. El intervalo de confianza al 95% para la media se encontró entre 122.79 y 134.62 minutos.
- En el grupo de pacientes en los que se usó el recuperador sanguíneo la media de duración de CEC fue 121.99 minutos con un error típico de 2.988 y una mediana de 115, con desviación estándar de 38.266. En la cirugía que menos tiempo se mantuvo la CEC fueron 62 minutos y en la que mayor tiempo 232. El intervalo de confianza al 95% para la media se situó entre 116.06 y 127.89 minutos.

3.2. TIEMPO DE CLAMPAJE AÓRTICO

- La media del tiempo de clampaje en pacientes sin uso de cell saver fueron 96.57 minutos con un error típico de 2.427 y una mediana de 90 minutos con desviación estándar de 28.658. El tiempo más corto fueron 35 minutos y el más largo 191. El intervalo de confianza al 95% para la media se encontró entre 91.71 y 101.43 minutos.
- Atendiendo al grupo de pacientes con uso de cell saver la duración media fueron 94.01 minutos con un error típico de 2.492. Los valores de tiempo mínimo y máximo fueron 20 y 183 minutos respectivamente. El intervalo de confianza al 95% para la media se situó entre 89.09 y 98.93 minutos.

La diferencia en ambas variables entre los dos grupos de pacientes no son estadísticamente significativas.

En el gráfico inferior se puede observar la fuerte unión lineal que presentan estas dos medidas temporales, con evidencias estadísticas para asumir su relación directa. Como vemos, la mayoría de las intervenciones se ajustan a una recta, pero son algunas valvulares fundamentalmente las que se alejan de dicha recta.



3.3. GRUPO DE PACIENTES CON USO DE RECUPERADOR SANGUÍNEO

VOLUMEN RECUPERADO Y PORCENTAJE RESPECTO A LA VOLEMIA SEGÚN PESO IDEAL

El **volumen de hematíes recuperados del Cell Saver** presenta una media de 500.94 ml de hematíes recuperados con una desviación típica de 165.98 ml y una mediana de 450 ml. Con un máximo de 1000 ml recuperados y un mínimo de 200 ml. El volumen medio recuperado y reinfundido de cada paciente corresponde a un 12.8% respecto a su volemia total según peso corporal total.

3.4. DOSIS HEPARINA Y PROTAMINA DURANTE LA INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA:

- Grupo sin uso de recuperador sanguíneo: La dosis media de heparina que se administra es de 327,17 unidades internacionales con error estándar de la media de 7,885. Su mediana son 305 mg con desviación estándar de 28,658 U.I. En cuanto a la dosis de protamina media administrada se corresponde con 184,08 mg y un error estándar de la media de 3,317. Su mediana son 180 mg con una desviación estándar de 36,678.
- Grupo con uso de recuperador sanguíneo: La dosis media de heparina son 226,60 U.I. con un error estándar de la media de 3,086. Su mediana son 220 U.I. con una desviación estándar de 39,4. En cuanto a la dosis de protamina media administrada se corresponde con 218,1 mg y un error estándar de la media de 3,176. Su mediana son 200 mg con una desviación estándar de 40,545.

En el grupo sin utilización de cell-saver las dosis administradas de heparina y protamina son más altas que en el grupo que utilizó dicho dispositivo. Previamente conocida es la relación que ratifica que la protamina es el "reversor" de la acción de la heparina por lo que parece lógico que a más heparina se administre también por necesidad más protamina. Las diferencias en ambos grupos no son estadísticamente significativas.

3.5. DOSIS ÁCIDO TRANEXÁMICO

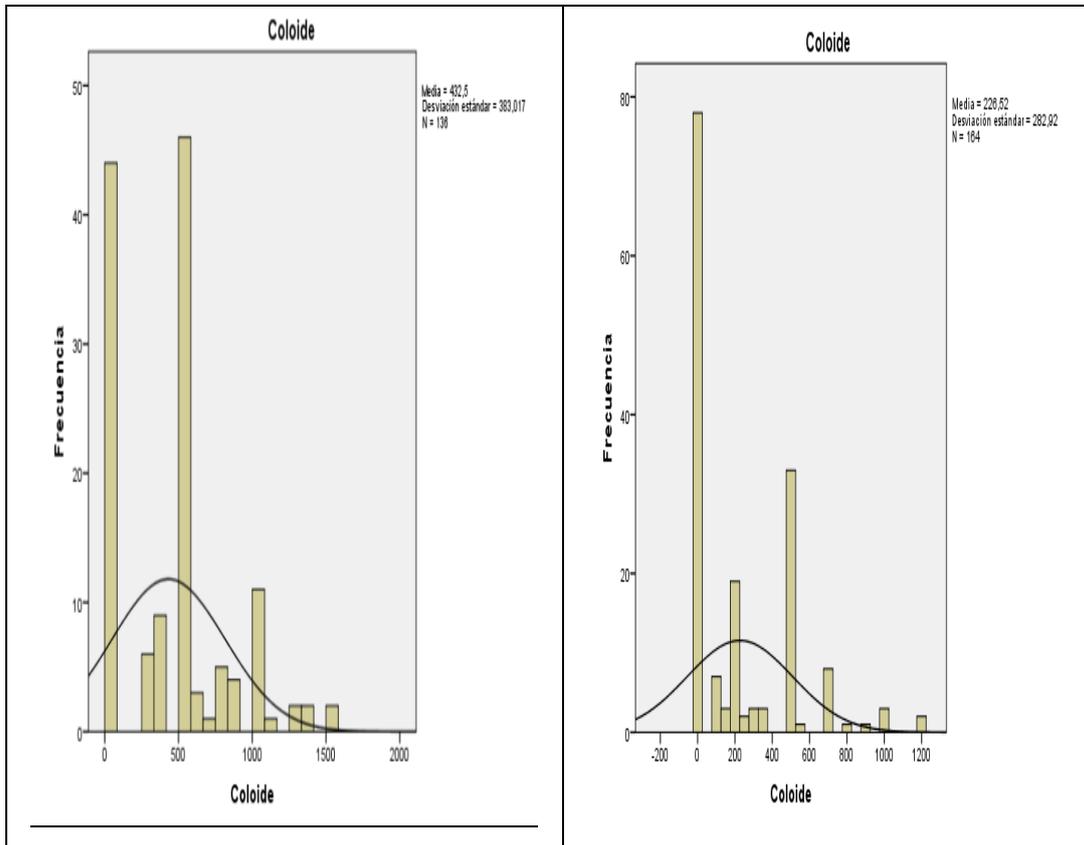
Todos los pacientes recibieron este fármaco, en la tabla se muestran sus valores divididos en ambos grupos:

	En pacientes sin cell saver	En pacientes con cell saver
N Pacientes	136	164
Perdidos	0	0
Media (gr)	1,9064	2,4043
Error estándar de la media	0,04988	0,08322
Mediana (gr)	2,0000	2,4000
Desviación estándar	,58169	1,06575
Mínimo (gr)	0,50	0,50
Máximo (gr)	3,50	5,00

No se encuentran diferencias significativas por lo que se calcula la dosis total administrada en función del peso de todos los pacientes resultando en 31,04 mg/kg de media, con una desviación estándar de 13,11 mg/kg . Existen 5 pacientes con una dosis total < 10 mg/kg que es la dosis mínima que recomiendan en bolo inicial. Dos de ellos tenían insuficiencia renal previa conocida con creatinina preoperatoria de 3,1 mg/dl y 7 mg/dl respectivamente.

3.6. COLOIDES ADMINISTRADOS: ALMIDONES

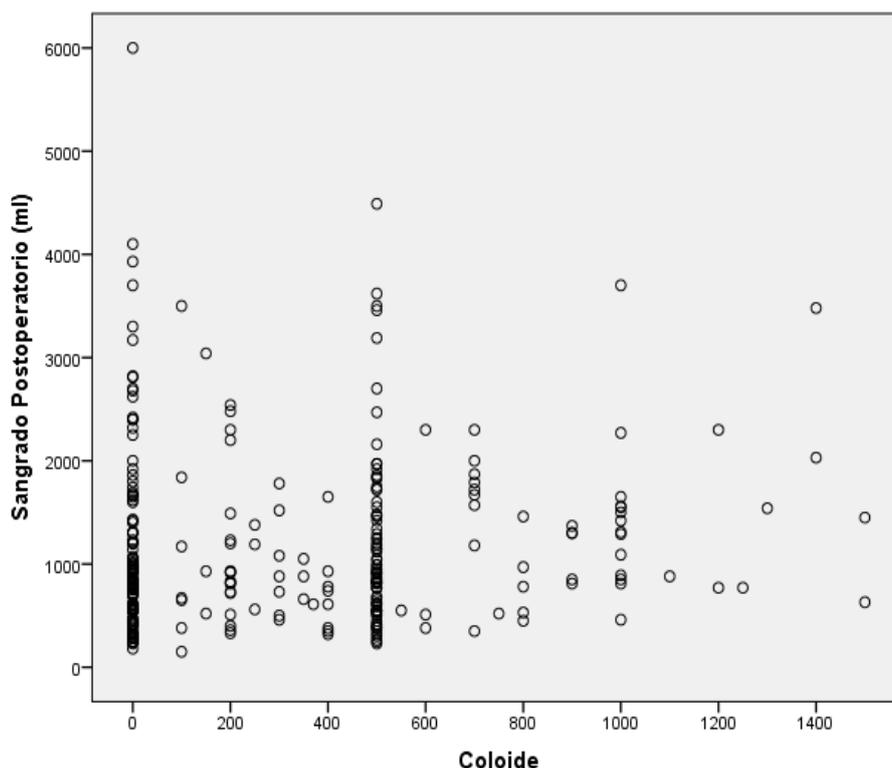
Grupo sin uso de recuperador: Según se observa en el gráfico el número de pacientes que recibieron 500 ml de coloide o nada fueron muy similares. Como máximo se administraron 1500 ml.



Grupo con uso de recuperador: En estos pacientes la administración de dicho fluido fue mucho menor observando ambos gráficos y comparando medias. Casi 80 (58.82%) pacientes no recibieron nada de coloide y el máximo fueron 1200ml.

Analizando la muestra total de pacientes, el 40,7 % no recibieron transfusión de coloides y un 59.3% sí. Se crea una variable categórica que separa los individuos que no reciben coloides de los individuos que reciben coloides. Con esta nueva variable se comprueba si hay diferencia significativa en el sangrado post-operatorio.

Se realiza la prueba t para la igualdad de medias obteniéndose un valor del estadístico de -0,57 con 297 grados de libertad y una significación muestral de 0,569, luego no hay evidencias estadísticas para rechazar la hipótesis de igualdad de medias, es decir los individuos sangran por igual habiendo recibidos coloides o no. Este análisis se realiza bajo la hipótesis de igualdad de varianzas.



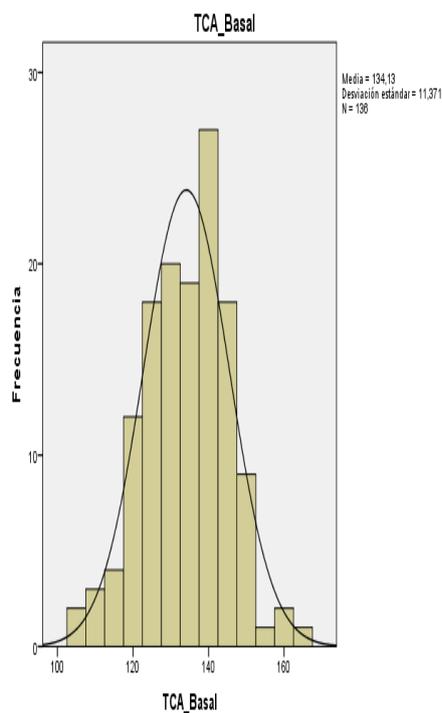
Existen 9 pacientes (3%) de la muestra total que recibieron coloides y las cifras de creatinina a las 24h de la intervención eran mayores de 2 mg/dl. No se encuentra asociación entre el aumento de la creatinina y el uso de coloides. Atendiendo al fracaso renal agudo dentro del grupo que recibió coloides, un 2.24% lo desarrolló. La incidencia de esta complicación en los pacientes que no recibieron coloides fue mayor, un 9.8%.

Existe otro grupo de coloides, las **GELATINAS**, que solamente se administraron en el grupo sin uso de recuperador sanguíneo. Su cantidad de administración media fueron 540.07 ml, con un error estándar de 39.985. La mediana fueron 500 ml y su desviación estándar 383.01. No recibieron este tipo de fluido un 33% de pacientes frente a un 67% que sí. El máximo administrado fueron 2000 ml en un paciente.

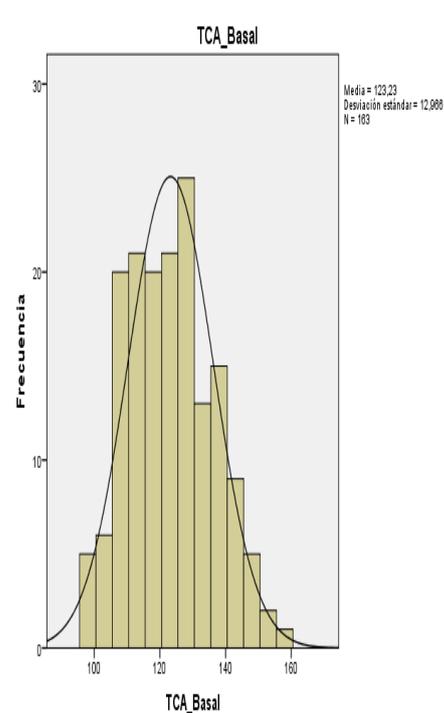
3.7. TIEMPO DE COAGULACIÓN ACTIVADO (TCA): Basal y final

Presentamos el histograma de ambas variables a nivel **basal** en cada grupo estudiado: pacientes sin uso de cell-saver con valores estadísticos: media 134.13 segundos, error típico 0.975, mediana 134.50, desviación estándar 11.71, curtosis 0.176. Pacientes con uso de cell-saver tuvieron los siguientes valores estadísticos: media 123.23 segundos, error típico 1.016, mediana 122, desviación estándar 11.98, curtosis -0.416.

Grupo sin cell-saver:

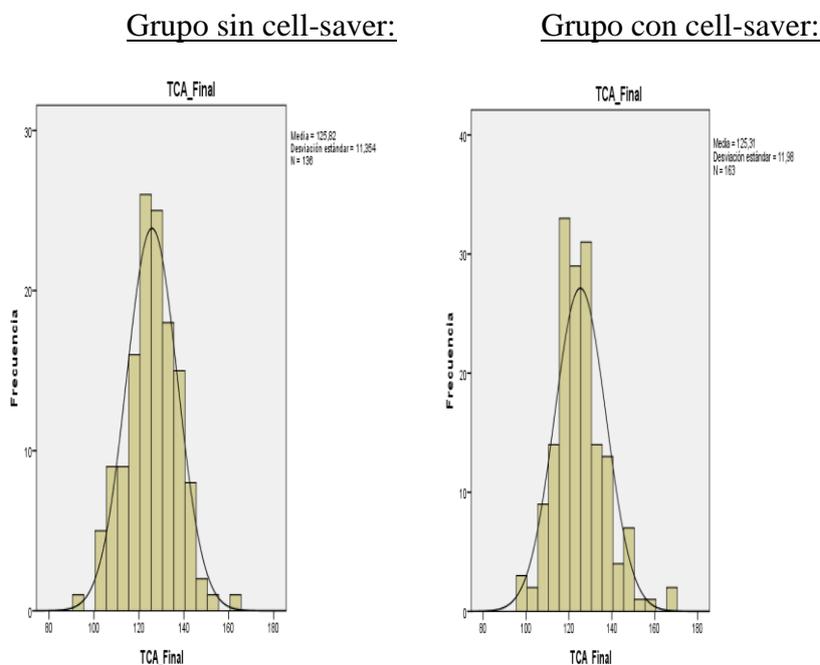


Grupo con cell-saver:



A continuación, presentamos los estadísticos más relevantes e histograma de los valores **TCA finales**: pacientes sin uso de cell-saver con valores

estadísticos: media 125.82 segundos, error típico 0.974, mediana 126, desviación estándar 11.354, curtosis 0.176. Pacientes con uso de cell-saver tuvieron los siguientes valores estadísticos: media 125.31 segundos, error típico 0.938, mediana 124, desviación estándar 11.98, curtosis 0.986.



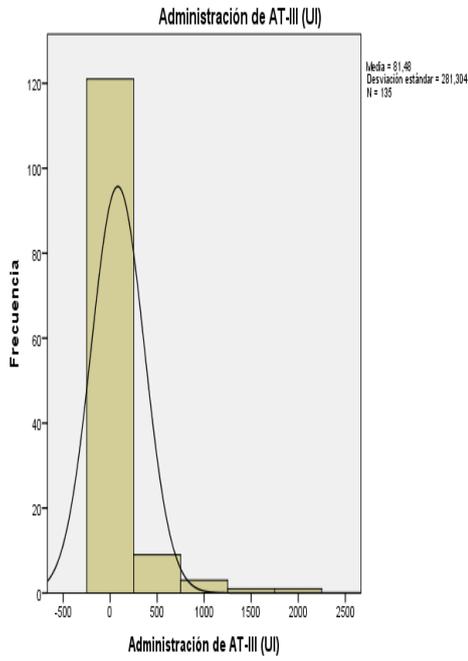
Estadísticamente el TCA basal resulta como variable apareada con el TCA final. Como no en todos los casos siguen distribución normal se realizará la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon, obteniéndose para cada grupo un valor del estadístico negativo y una significación muestral <0.05 luego podemos considerar que hay evidencias estadísticas para afirmar que hay diferencias significativas entre el valor TCA basal y el TCA final.

3.8. ADMINISTRACIÓN DE ANTITROMBINA III (AT-III)

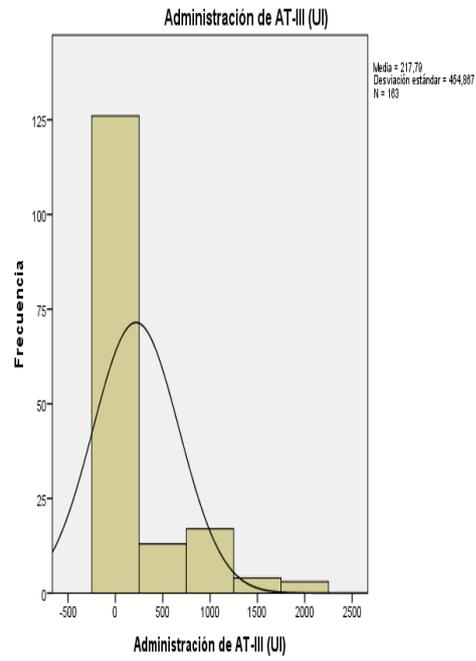
Seguidamente al análisis del TCA hablaremos de la administración de AT – III. En el grupo sin cell saver se administró dicho fármaco a un 11% de pacientes y en el grupo con cell saver a un 23.2%. Su administración es previa al uso del recuperador celular por lo que las diferencias no se pueden atribuir a su utilización.

Los valores administrados son siempre múltiplos de 500 U.I siendo la máxima administración 2000 U.I. Presentamos los resultados mediante gráficos:

Grupo sin cell-saver:



Grupo con cell-saver:



4. DATOS POSTOPERATORIOS

4.1. COMPLICACIONES

En el grupo sin cell saver, 34 pacientes de 136, es decir un 25%, tuvo una o varias complicaciones durante su estancia en UCI, incluyendo dos éxitus.

De los dos pacientes fallecidos uno fue debido a una insuficiencia hepática aguda fulminante y el otro por sangrado postoperatorio masivo sin tiempo para una posible reintervención.

Importante para el tema que estamos tratando es la existencia de un paciente con reacción transfusional aguda.

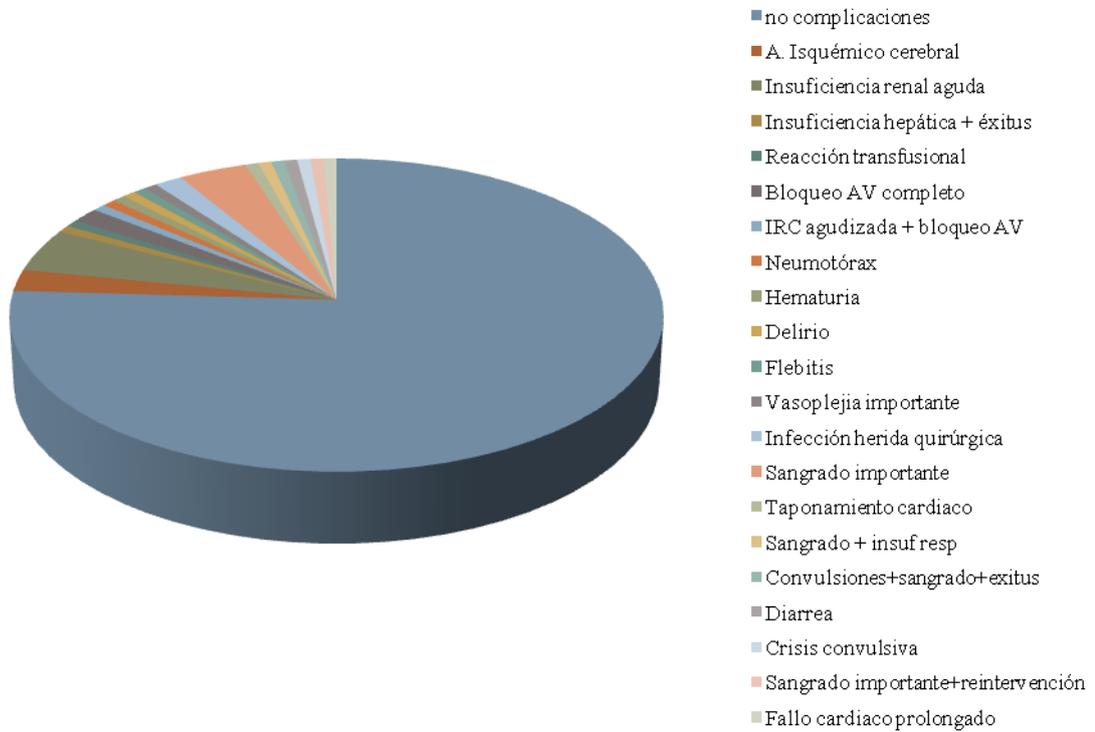
Hablamos de "sangrado importante" cuando el débito por los drenajes mediastínicos es superior a 100 ml/h o 500 ml en la primera hora, 400ml en las dos primeras, 300 ml en 3 horas o 200 ml/h durante 6 horas.

COMPLICACIONES PACIENTES SIN CELL SABER

	Porcentaje
NO COMPLICACIONES	75,0
ACCIDENTE ISQUÉMICO CEREBRAL	2,2
INSUFICIENCIA RENAL AGUDA	4,4
INSUFICIENCIA HEPÁTICA + EXITUS	0,7
REACCIÓN TRANSFUSIONAL	0,7
BLOQUEOAV	1,5
IRC AGUDIZADA + BLOQUEOAV	0,7
NEUMOTÓRAX	0,7
HEMATURIA	0,7
DELIRIO	0,7
FLEBITIS	0,7
VASOPLEJIA IMPORTANTE	0,7
INFECCIÓN HERIDA QUIRÚRGICA	1,5
SANGRADO IMPORTANTE	3,7
TAPONAMIENTO CARDIACO	0,7
SANGRADO IMPORTANTE + INSUF RESP	0,7
SANGRADO IMPORTANTE + IRA	0,7
CONVULSIONES+SANGRADO+EXITUS	0,7
DIARREA	0,7
CRISIS CONVULSIVA	0,7
SANGRADO IMPORTANTE+REINTERVENCIÓN	0,7
FALLO CARDIACO PROLONGADO	0,7
TOTAL	100,0

Mostramos en diagrama de sectores las complicaciones postoperatorias en pacientes sin uso de recuperador:

Complicaciones postoperatorias grupo no cell saver



Para visualizar las complicaciones en relación a las transfusiones de hemoderivados y CCP se realiza la siguiente tabla tomando como casos más significativos aquellos que sufrieron complicaciones y como mínimo se les transfudió 3 concentrados de hematíes, 1 pool de plaquetas o/y 1800 U.I. CCP:

COMPLICACIONES CON > 2CH TRANSFUNDIDOS, ≠ 0 POOL PLAQUETAS Y/O > 1200 U.I.	CONCENTRADO HEMATÍES	POOL PLAQUETAS	COMPLEJO PROTROMBÍNICO (U.I.)
Vasoplejia	4	0	0
Reacción transfusional	3	0	0
IRA	6	0	1200
IRA	4	1	1800
Infección herida quirúrgica	5	0	0
IRA	6	1	1200
IRA	4	0	0
Sangrado imp	4	0	0
Sangrado imp + i. respiratoria	5	0	1200
Sangrado imp	4	1	600
Sangrado imp	6	1	2400
Sangrado imp.	8	1	0
Sangrado imp + IRA	6	0	0
Sangrado imp.	3	1	600
I. hepática + éxitos	8	2	3000
Sangrado imp + convulsión + éxitos	8	0	0
Diarrea	4	0	0
Crisis convulsiva	5	2	0
Sangrado imp. + reintervención	6	1	1200

Datos de la tabla resaltables:

- El paciente con reacción transfusional fue transfundido exclusivamente con concentrados de hematíes (3).
- Existen 5 casos que desarrollaron IRA y a todos se les transfundió de 4 a 6 CH mínimo.
- Los que sufrieron un sangrado postoperatorio importante son a los que más CCP y pools de plaquetas se administraron.
- El paciente fallecido por insuficiencia hepática fulminante fue el que recibió en total más CH, pools de plaquetas y CCP: 8.2 y 3000 u.i. respectivamente.
- En el caso de infección de herida quirúrgica por celulitis el paciente estuvo febril y se le administraron un total de 5 concentrados de hematíes no pudiendo descartar la posible reacción transfusional como causa también de la alta temperatura.
- Uno de los casos de sangrado importante está documentado como consecuencia de tratamiento con antiagregantes sin tiempo de suspensión adecuado.

RESULTADOS

En el grupo con cell saver, 39 pacientes de 164, es decir un 23.8%, tuvo una o varias complicaciones durante su estancia en UCI, incluyendo cuatro éxitus.

De los cuatro pacientes fallecidos uno fue debido a una hemorragia cerebral y los otros tres por sangrado postoperatorio masivo sin tiempo para una posible reintervención y control del mismo.

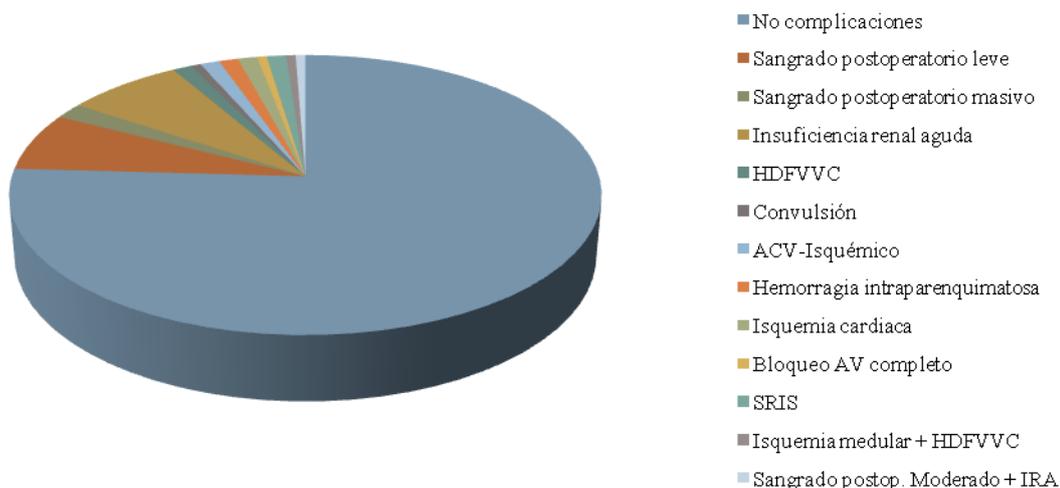
Hablamos de "sangrado masivo" cuando el débito por los drenajes mediastínicos es superior a 100 ml/h o 500 ml en la primera hora, 400ml en las dos primeras, 300 ml en 3 horas o 200 ml/h durante 6 horas. Hablamos de "sangrado leve" cuando es menor de 950 ml, y "sangrado moderado" cuando está entre 951 y 2000 ml.

COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS EN PACIENTE CON CELL SAVER

	Porcentaje
NO COMPLICACIONES	76,2
SANGRADO PO LEVE	6,7
SANGRADO PO MASIVO + EXITUS	1,8
INSUFICIENCIA RENAL AGUDA	7,3
HDFVVC (IRA)	1,2
CONVULSIÓN	0,6
ACV-ISQUEMICO	1,2
HEMORRAGIA INTRAPARENQUIMATOSA + EXITUS	0,6
ISQUEMIA CARDIACA	1,2
BAV COMPLETO	0,6
SRIS	1,2
ISQUEMIA MEDULAR + IRA (HDFVVC)	0,6
SANGRADO PO MODERADO + INSUFICIENCIA RENAL POSTOPERATORIA	0,6
Total	100,0

Mostramos en diagrama de sectores las complicaciones postoperatorias en pacientes con uso de recuperador:

Complicaciones postoperatorias grupo cell-saver



Para visualizar las complicaciones en relación a las transfusiones de hemoderivados y CCP se realiza la siguiente tabla con los mismos criterios que en el apartado anterior ahora en pacientes con uso de cell saver:

COMPLICACIONES CON > 2CH TRANSFUNDIDOS, ≠ 0 POOL PLAQUETAS Y/O > 1200 U.I.	CONCENTRAD O HEMATÍES	POOL PLAQUETAS	COMPLEJO PROTROMBÍNICO (U.I.)
IRA	3	1	1200
IRA	4	0	0
IRA (HDFVVC)	6	0	600
IRA (HDFVVC)	2	2	1800
IRA (HDFVVC) + Isquemia medular	6	2	3600
IRA	6	2	1200
IRA	8	2	1200
IRA	4	1	0
IRA	2	0	1800
Sangrado leve	6	2	600
Sangrado leve	2	3	600
Sangrado leve	4	1	1200
Sangrado leve	4	2	2400
Sangrado leve	6	5	1800
Sangrado leve	4	1	2400
Sangrado leve	7	3	0
Sangrado leve	5	0	600
Sangrado leve	2	0	1
Sangrado masivo + éxitos	6	1	1200
Sangrado masivo + éxitos	7	1	1200
Sangrado masivo + éxitos	4	1	1200
Isquemia cardiaca	9	1	1200
Hemorragia intraparenquimatosa + éxitos	2	0	1800
Accidente isquémico cerebral	4	0	600

Datos a resaltar de la tabla:

- De los 15 casos de IRA, 8 están incluidos en esta tabla. La variabilidad transfusional en ellos es importante. Resaltar que tres de ellos precisaron técnicas de reemplazo renal y todos ellos recibieron CH y CCP, uno de ellos no recibió pool de plaquetas.
- En el caso de isquemia medular con IRA que precisó HDFVVC se administraron 6 CH, 3 pool de plaquetas y 3600 viales de CCP. Este paciente no tomaba ningún tratamiento previamente y fue sometido a cirugía valvular.
- En el caso de complicaciones isquémicas: cerebral y cardiaco vemos como se han administrado CCP en ambos y > 4 CH.
- Sin embargo la mayoría de las complicaciones con sangrados leves y la hemorragia intraparenquimatosa llevan 1200 o más u.i. de CCP. En tres casos de sangrado leve se administró además vitamina K y en otro caso protamina en UCI.
- Se observa que en conjunto se administran más pool de plaquetas y CCP que en el grupo no cell saver.

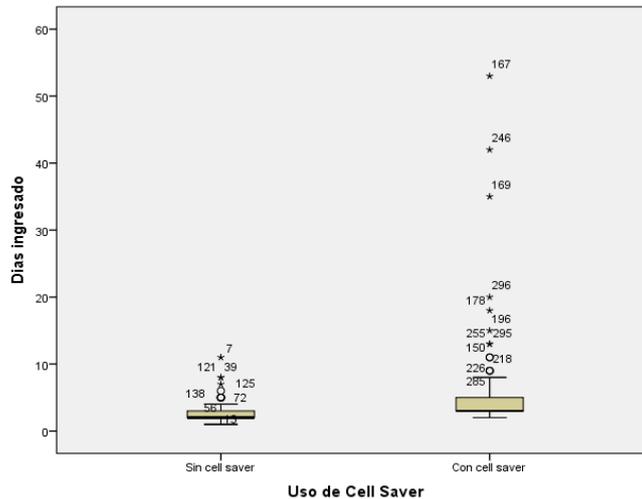
En cuanto al análisis estadístico comparativo de ambos grupos y sus complicaciones, no se han encontrado diferencias significativas en el conjunto de ellas ni individualmente.

4.2. ESTANCIA EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI):

Se van a considerar aquellos pacientes que no sufrieron Exitus, por lo tanto contamos con 294 pacientes.

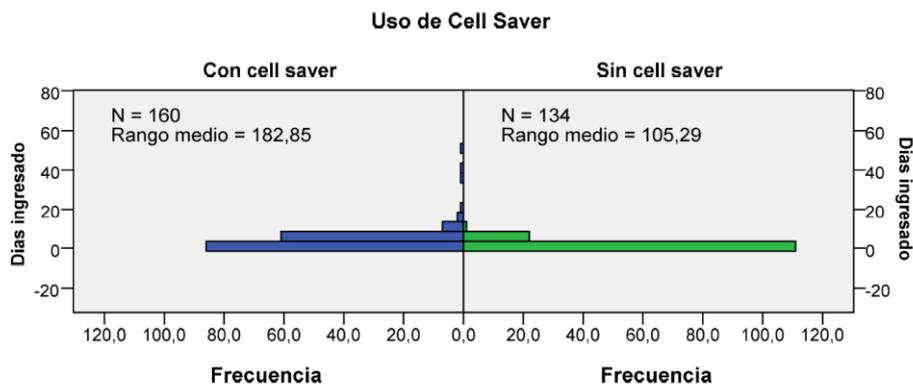
- Grupo sin uso de cell-saver (134 pacientes): La media de días de ingreso en esta Unidad fueron 2.45, con una mediana de 2 días. El ingreso más largo duró 11 días en el caso de un paciente y 8 días en el caso de dos.

- Grupo con uso de cell-saver (160 pacientes): La media de días de ingreso fueron 4.97 días, con una mediana de 3. Hubo un paciente con un ingreso máximo de 53 días y 9 pacientes con ingresos más prolongados que de 10 días.



Como esta variable no sigue una distribución normal se realiza la prueba de Mann-Whitney para determinar si hay diferencias significativas entre los días de estancia de los pacientes sobre los que se no se utiliza cell-saver y sobre los que sí durante la intervención.

Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes



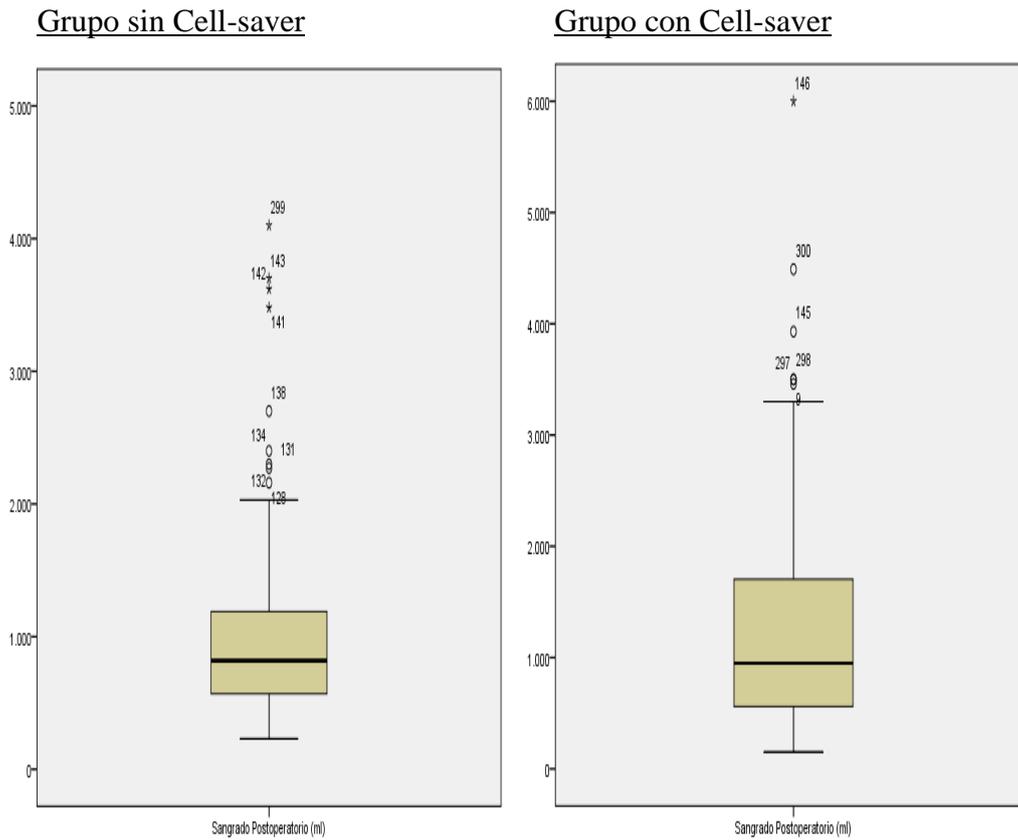
Al realizar la prueba, se obtiene un valor de estadístico de 16375,5 con una significación muestral de 0,000 lo que significa que se rechaza la hipótesis de igualdad de distribuciones luego no podemos considerar que el número de días que pasan unos pacientes y otros sea el mismo.

Podemos decir pues que los pacientes sobre los que se usa cell saver pasan más tiempo en UCI, considerándolo un factor predisponente a alargar la estancia en UCI.

4.3. SANGRADO POSTOPERATORIO

- Grupo sin cell-saver: La media de esta variable es de 1003.15 ml con un error típico de 58.34. La mediana es de 820 ml. Presenta un máximo de 4100 ml y un mínimo de 230 ml. La distribución presenta asimetría a la derecha y tiene forma leptocúrtica. La variable no presenta distribución normal.
- Grupo con cell-saver: La media de esta variable es de 1273.25 ml con un error típico de 73.45. La mediana es de 950 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.

Como se puede observar el sangrado es mayor en el grupo con cell-saver a pesar de que las diferencias no son significativamente estadísticas. En el siguiente diagrama de cajas se muestra ello:

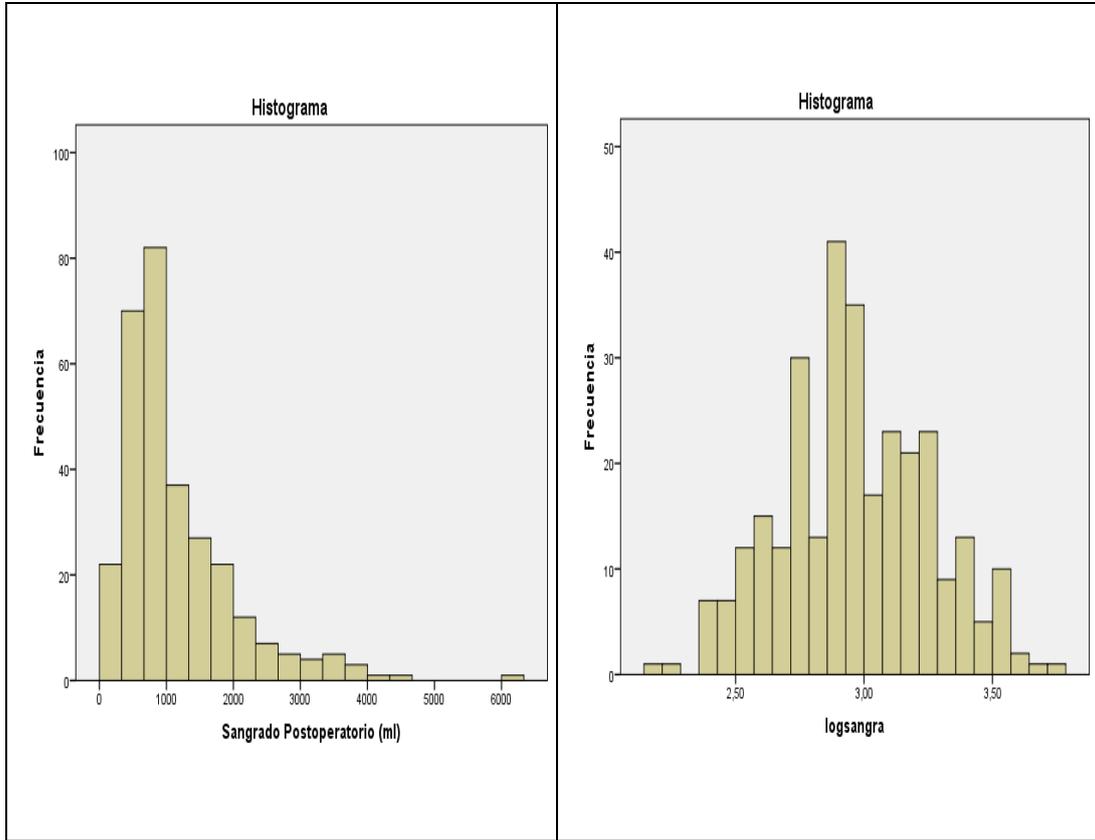


4.3.1. Modelo predicción sangrado postoperatorio

Dada la importancia de esta variable hemos desarrollado un modelo para predecirlo. Con ello, se ofrece la posibilidad de saber cuál puede ser el comportamiento del sangrado de un paciente una vez terminada la intervención. La variable sangrado postoperatorio no sigue distribución normal como se puede deducir de la prueba de K-S, por lo que se decide aplicar el logaritmo en base 10 para obtener una distribución normal en los datos. Para este modelo se excluyen los pacientes que fueron éxitos.

RESULTADOS

	Estadístico	gl	Sig.		Estadístico	gl	Sig.
Sangrado Postoperatorio (ml)	,166	299	,000	Log(sangrado)	,047	299	,200*



Esta transformación de los datos nos proporciona la normalidad en la nueva variable. Se propone la aplicación de un modelo de regresión múltiple, donde la variable dependiente será el Log (sangrado) y las variables independientes serán las siguientes:

		Media	Desv. Est.	N	
Cuantitativas	Log (tiemcec)	2.078	,127	283	
	Log (IMC)	1.438	,062	283	
	Log (hto preop)	1.615	,058	283	
	Log (plaq preop)	5.292	,129	283	
	CH transfundidos	1.89	1,838		
Cualitativas	Uso de Cell Saver	.544	,498	283	161 pacientes con Cell Saver
	Valvular	.550	,498	283	156 pacientes Valvulares

Cómo se observa en la tabla anterior, se procedió a la transformación de las variables Tiempo de CEC, IMC, plaquetas preoperatorias, hematocrito preoperatorio y nº de concentrados de hematíes transfundidos. De nuevo se usó el logaritmo en base 10 para realizar esta transformación. En el modelo también se usaron dos variables cualitativas que fueron codificadas como "1" si se usó Cell Saver sobre el paciente y se codificó como "1" si el paciente tuvo una intervención Valvular y el resto de intervenciones como 0. Previamente para llegar a estas variables se usó el método por pasos. El resumen del modelo que se presenta en la siguiente tabla fue:

Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado ajustado	Error estándar de la estimación
1	,663 ^a	,439	,425	,21841

a. Predictores: (Constante), Cellreco, logIMC, loghto_p, logplaque_p, logtiemcec, Valvular, CH transfundidos

b. Variable dependiente: logsangra

La bondad de ajuste es del 42.5% tomando el valor de la R^2 ajustado ya que el número de variables independientes es de 7, el error estándar de la estimación fue de 0,21841.

Al revisar la tabla del Anova de la regresión, observamos que el valor del estadístico F es de 31.236 con 7 grados de libertad en el numerador y 279 grados de libertad en el denominador con una significación muestral de 0,0000 luego hay evidencias estadísticas para poder considerar el modelo como adecuado. A la hora de evaluar la validez de los coeficientes observamos la significación del contraste de los coeficientes, los coeficientes no estandarizados tienen significación estadística como se observa en la tabla siguiente. Siempre hay un sangrado, el cuál viene a ser el valor de la constante 3,780 obtenido como coeficiente no estandarizado con error estándar de 0,765.

RESULTADOS

Modelo	Coeficientes no estandarizados		t	Sig.	95,0% intervalo de confianza para B		Estadísticas de colinealidad	
	B	Error estándar			Lím. Inf.	Lím. Sup.	Tol.	VIF
1 (Constante)	3,780	,765	4,942	,000	2,274	5,285		
log(tiempocec)	,430	,110	3,907	,000	,214	,647	,855	1,170
log(IMC)	-,597	,206	-2,895	,004	-1,004	-,191	,999	1,001
log(plaq preop)	-,373	,102	-3,648	,000	-,575	-,172	,959	1,042
log(hto preop)	,641	,245	2,619	,009	,159	1,122	,823	1,215
CH transfundidos	,061	,008	7,376	,000	,045	,077	,728	1,374
Valvular	-,193	,028	-6,869	,000	-,248	-,137	,852	1,174
Cell saver	,136	,027	5,129	,000	,084	,189	,951	1,051

Para llegar a la selección de estas variables se realizaron distintas pruebas con estas y otras de la base hasta llegar al modelo que se presenta a continuación:

$$\text{Log (Sangrado)} = 3.780 + 0.430 * \log(\text{Tiempo de CEC}) - 0.597 * \log(\text{IMC}) - 0.373 * \log(\text{plaq preop}) + 0.641 * \log(\text{hto preop}) + 0.061 * \text{CH transfundidos} - 0.193 * \text{Valvular} + 0.136 * \text{Cell saver}$$

En la siguiente tabla de correlaciones lineales, el uso de un modelo de regresión lineal múltiple es apropiado ya que la correlación lineal de la variable dependiente (log sangrado) con la mayoría de las variables independientes es significativa (color amarillo). Las variables independientes entre sí tienen pocos valores significativos (color gris) lo que apoya la validez del modelo.

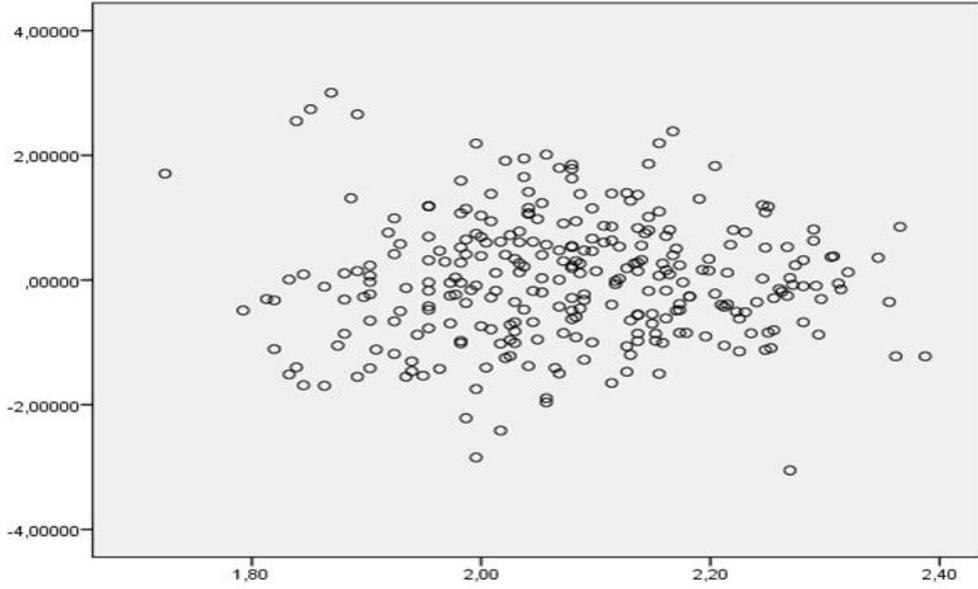
Correlaciones

	Log sangra	Log tiemcec	Log IMC	Log plaq preop	Log hto preop	CH transf	Valvular	Cell saver
Correlación de Pearson	1,000	,363	-,131	-,123	-,012	,412	-,443	,115
Log tiempocec	,363	1,000	,019	-,045	,045	,235	-,305	-,128
Log IMC	-,131	,019	1,000	,001	-,013	,007	,022	,007
Log plaq preop	-,123	-,045	,001	1,000	-,056	,172	-,024	-,062
Log hto preop	-,012	,045	-,013	-,056	1,000	-,386	,002	-,043
CH transf	,412	,235	,007	,172	-,386	1,000	-,250	-,101
Valvular	-,443	-,305	,022	-,024	,002	-,250	1,000	,184
Cell saver	,115	-,128	,007	-,062	-,043	-,101	,184	1,000
Sig. (unilateral)								
Log sangra	.	,000	,013	,019	,422	,000	,000	,026
Log tiemcec	,000	.	,375	,225	,226	,000	,000	,015
Log IMC	,013	,375	.	,496	,416	,456	,355	,454
Log plaq preop	,019	,225	,496	.	,172	,002	,345	,147
Log hto preop	,422	,226	,416	,172	.	,000	,487	,235
CH transf	,000	,000	,456	,002	,000	.	,000	,044
Valvular	,000	,000	,355	,345	,487	,000	.	,001
Cell saver	,026	,015	,454	,147	,235	,044	,001	.

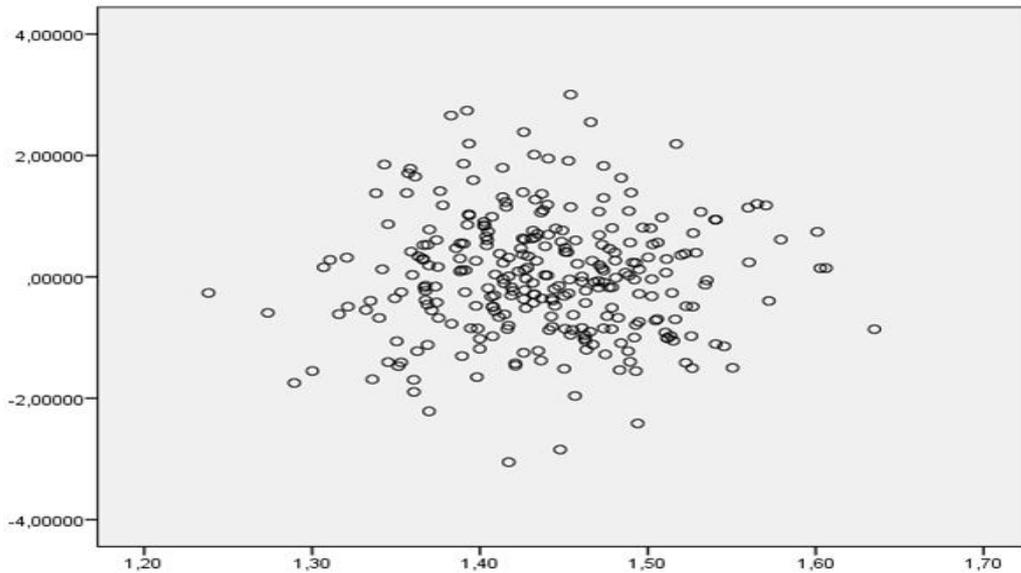
Finalmente, se realiza análisis de colinealidad ya que su existencia indicaría que alguna variable independiente es combinación lineal de otras, con lo que el modelo sería irresoluble. Primeramente se identifican los índices de condición que están por encima del umbral de 30 y para ellos se buscan variables con proporciones de varianza por encima del 90%. Si un componente tiene un índice de condición mayor que 30 y dos o más variables tienen una proporción de varianza alta en el mismo, esas variables serían colineales.

En este caso, se identifican 4 índices > 30 pero ninguna variable explicativa tienen proporciones de varianza altas. Por lo tanto podemos decir que no hay colinealidad en nuestras variables con lo que el poder explicativo del modelo es aceptable. Mostramos a continuación los gráficos donde se observa la dispersión de las distintas variables cuantitativas del modelo según los residuos,

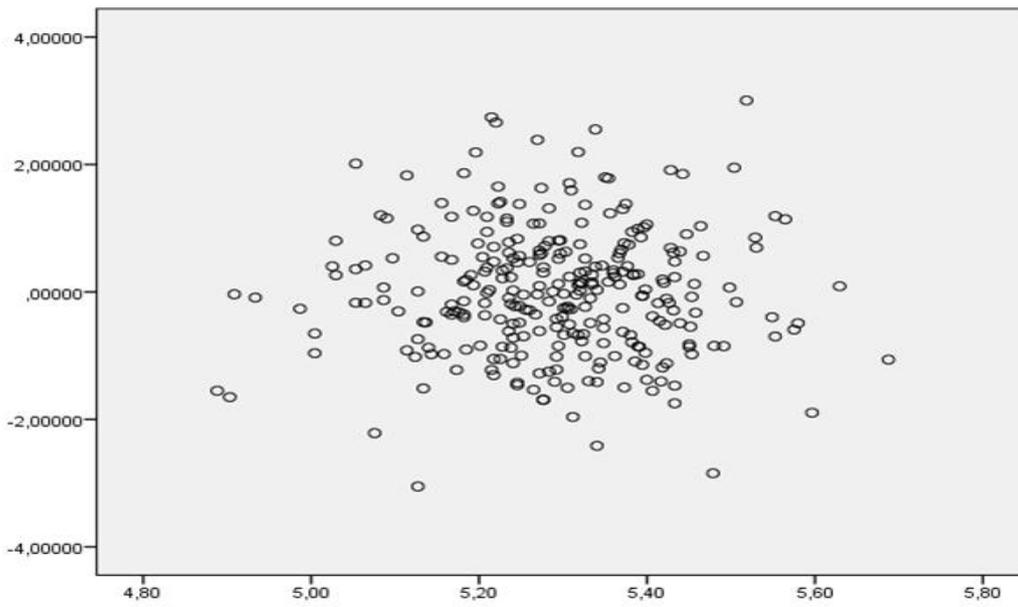
para realizar el análisis predictivo. Los residuos presentan distribución normal y además encontramos homocedasticidad ya que la distribución que se presenta en los gráficos de los residuos es en una banda de forma aleatoria.



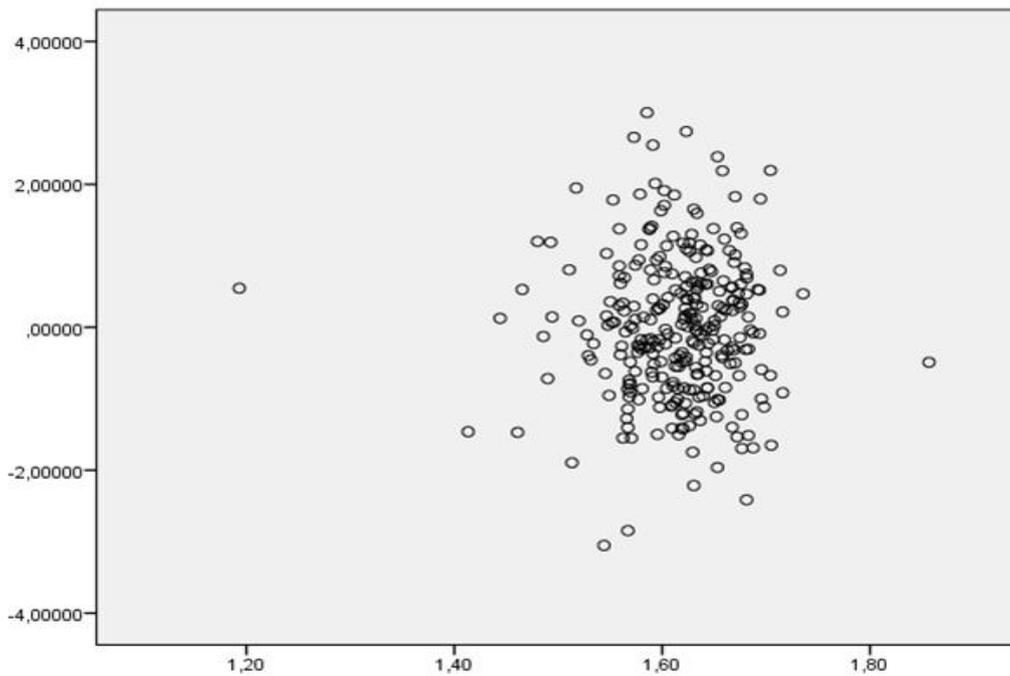
Log (tiempo CEC)



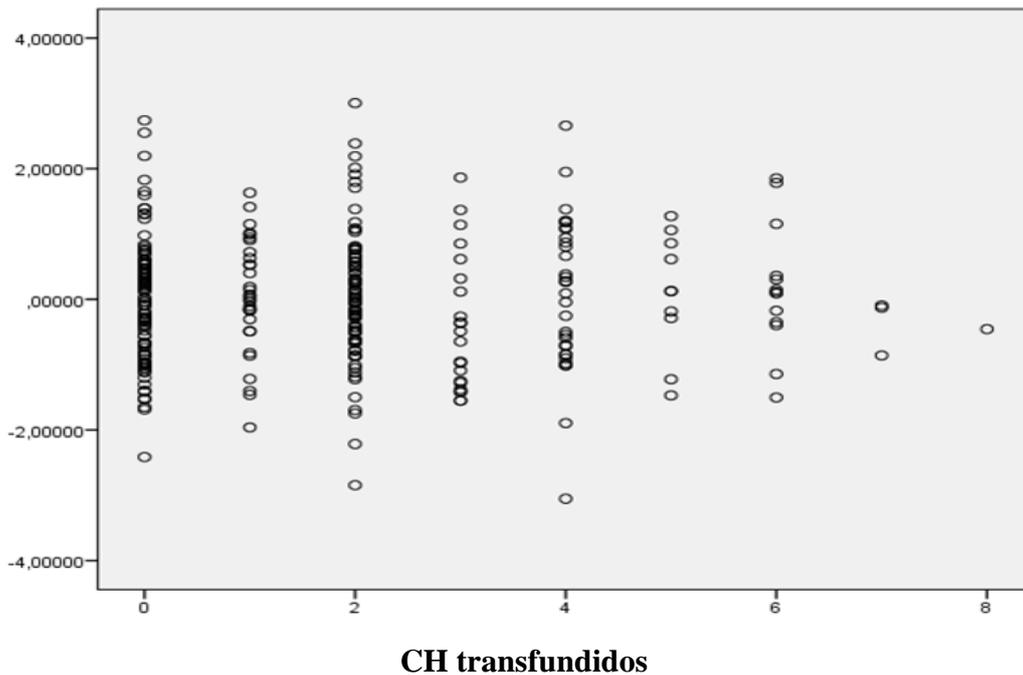
Log IMC



Log plaq-preop



Log Hto preop



Según estos resultados podemos concluir:

- **A más tiempo de CEC mayor sangrado.**
- **A menos IMC mayor sangrado.**
- **A menos número de plaquetas preoperatorias mayor sangrado.**
- **A mayor nivel de hto preoperatorio mayor sangrado.**
- **A mayor número de CH transfundidos, mayor sangrado.**
- **Si la intervención es valvular hay menos sangrado.**
- **El uso del cell saver propicia más sangrado.**

4.4. RETIRADA DE DRENAJES

- Grupo sin cell-saver: El tiempo medio que se mantienen los drenajes en el paciente son 43.02 horas, con error típico de 1.54 y una mediana de 44 h. El máximo tiempo registrado con drenajes son 96 horas en un paciente.
- Grupo con cell-saver: El tiempo medio que se mantienen los drenajes en el paciente son 42.55 horas, con error típico de 2.138 y una mediana

de 40 h. En el 79.3% los drenajes son retirados antes de las 48 horas. El máximo tiempo registrado con drenajes son 216 horas en un solo paciente.

Los tiempos de retirada de drenajes son aproximados en ambos grupos y están en torno a 43 horas.

5.-PARÁMETROS ANALÍTICOS

5.1. DESCRIPCIÓN GENERAL

Revisaremos el comportamiento de los parámetros analíticos en tres momentos temporales: preoperatorio (p), 1 hora después de la intervención (1h) y 24 horas después de la intervención (24h). Primeramente se analizará el total de la muestra y después dividiéndola según el uso o no de Cell Saver.

Tanto en pacientes en los que se usa o no el recuperador, el hematocrito y plaquetas sufren descensos desde las cifras preoperatorias a las medidas tomadas una hora y 24 horas tras la intervención, al igual que ocurre con el Tiempo de Protrombina (TP) pero no así con el Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (TTPA) el cuál aumenta su valor después de la primera hora postintervención para luego volver a descender. Otro parámetro que no sigue este patrón es la creatinina, aumentando valores 24 horas después de la cirugía.

5.2. HEMATOCRITO (HTO)

○ Descripción muestra según el total de la muestra

Considerando el total de la muestra podemos observar que la media del HTO en el preoperatorio es de 41,47% muy superior a la media que encontramos al cabo de una hora, 29,31%, y a las 24 horas, 29,89%.

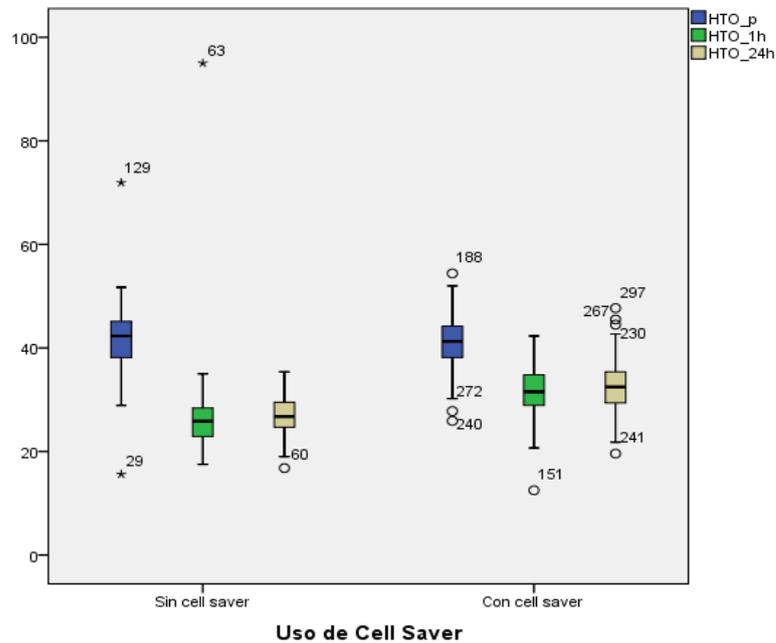
En el preoperatorio 21 pacientes tenían un hematocrito igual o menor de 35%, eso supone un 7% de pacientes con anemia preoperatoria.

○ **Descripción de la muestra según la variable de agrupación "Uso de CellSaver"**

Dado que el objetivo es comprobar cuál es la influencia del recuperador de sangre en los parámetros analíticos, observamos que los niveles de HTO en el preoperatorio son muy similares pero se dan importantes diferencias en los otros momentos temporales siendo mayores cuando en el paciente se ha usado el Cell Saver.

Según el análisis bivariante para ambos grupos se observó que hay evidencias estadísticas para afirmar que no se diferencian las medidas del hematocrito del preoperatorio en los pacientes sobre los que se aplica o no cell saver. En los valores pasada una hora de la intervención y a las 24h siguientes hay evidencias para decir que en este caso hay diferencias, presentando mayores niveles de hematocrito los pacientes sobre los que se ha usado recuperador.

Se presenta a continuación los diagramas de cajas de las variables según se use recuperador o no.



5.3. PLAQUETAS

- **Descripción muestra según el total de la muestra**

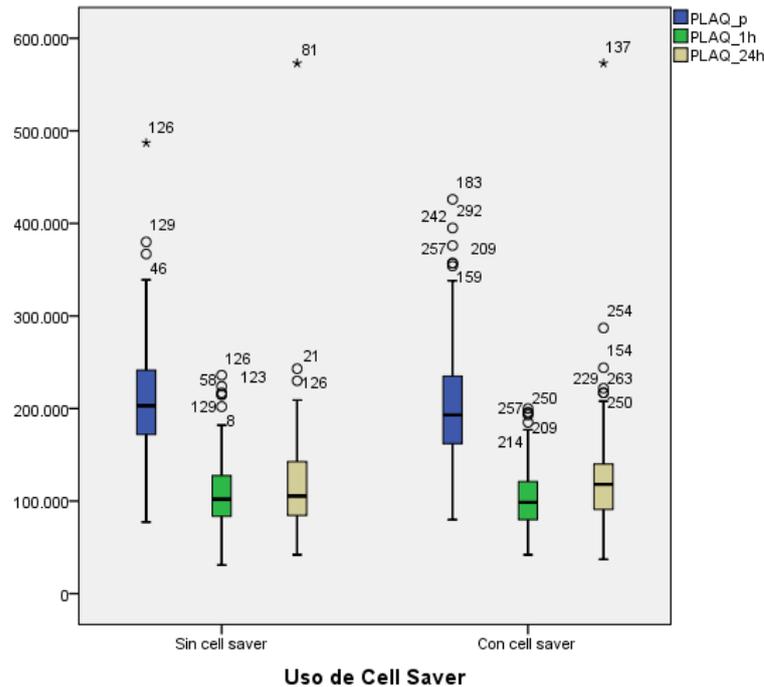
Considerando el total de la muestra podemos observar que la media de plaquetas en el preoperatorio es de $204693,94/\text{mm}^3$ muy superior a la media que encontramos al cabo de una hora de la intervención, $107154,33/\text{mm}^3$, y a las 24 horas, $120164,77\text{mm}^3$.

Hay un descenso importante de la cantidad de plaquetas habiendo evidencias estadísticas para catalogarlo como altamente significativo. La mayor diferencia se encuentra entre la variación de plaquetas del preoperatorio y las medidas una hora tras la intervención.

- **Descripción de la muestra según la variable de agrupación "Uso de CellSaver"**

Dado que el objetivo es comprobar cuál es la influencia del recuperador de sangre en los parámetros analíticos, observamos que los niveles medios de Plaquetas en el preoperatorio son muy similares. No se dan importantes diferencias en las otras dos medidas siendo mayores cuando en el paciente no se ha usado el Cell Saver a la hora de la intervención y menores a las 24 horas de la intervención. Los resultados se muestran a continuación gráficamente.

RESULTADOS



En cuanto al uso o no de Cell Saver revisando los rangos medios, presentan mayor nivel de plaquetas aquellos pacientes en los que no se usó recuperador, esto se observa en los niveles de plaquetas del preoperatorio y al cabo de una hora de la intervención, aunque esta diferencia no es significativa.

5.4. TIEMPO DE PROTROMBINA (TP)

○ Descripción muestra según el total de la muestra

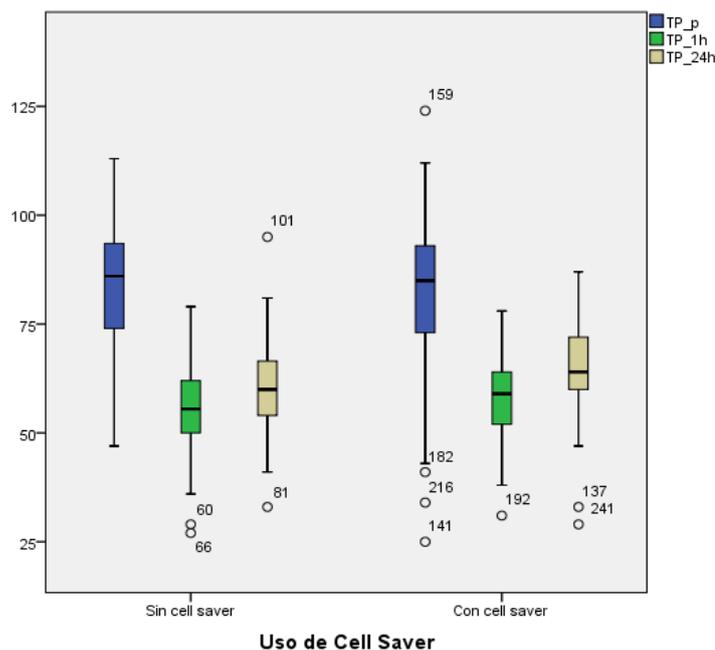
Los valores se dan en porcentajes (Tiempo Quick).

Considerando el total de la muestra podemos observar que la media del TP en el preoperatorio es de 83,16% superior a la media que encontramos al cabo de una hora, 57,08%, pero no tan superior a la media a las 24 horas, 63,00%.

Un 17.4% de pacientes se intervino con un TP < 70%.

○ Descripción de la muestra según la variable de agrupación "Uso de Cell Saver"

Observamos que los niveles de TP en el preoperatorio son similares y se dan diferencias en las otras dos medidas siendo mayores en las medidas cuando en el paciente se ha usado el Cell Saver.



Según el gráfico anterior, revisamos que ocurre para cada medida de TP tomada según el uso o no de recuperador: hay evidencias estadísticas para afirmar que no se diferencian las medidas de TP del preoperatorio en los pacientes que usan o no usan cell saver. Sin embargo existen diferencias significativas entre los valores de TP a la hora y a las 24 horas de la intervención entre los pacientes que no aparecen con cell saver y los pacientes sobre los que se usa cell saver. Revisando las medias, presentan mayor nivel de TP aquellos pacientes en lo que se usó recuperador. Por ejemplo, sobre el TP a la hora de la intervención los pacientes sin uso de cell saver muestran una media de 55.73% y los que si usaron cell saver 58.28%.

Son los pacientes sobre los que se usa cell saver los que presentan mayores niveles de TP y además de modo significativo.

5.5. TIEMPO DE TROMBOPLASTINA PARCIAL ACTIVADO (TTPA)

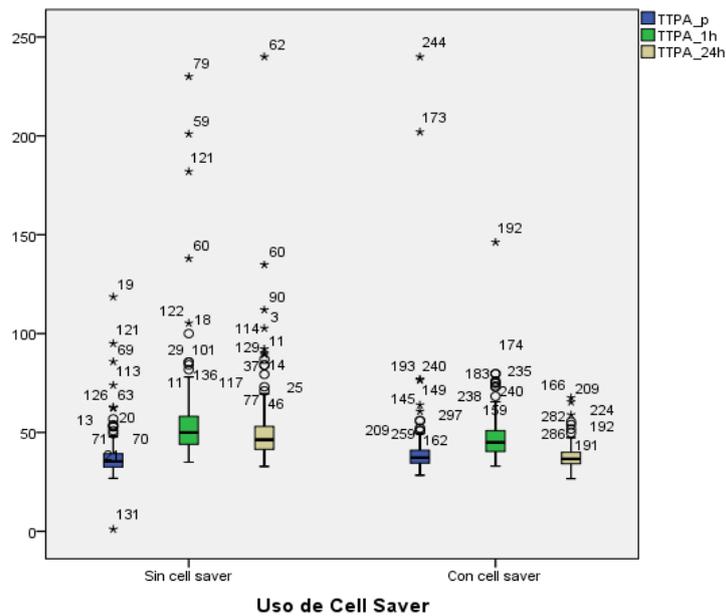
○ Descripción muestra según el total de la muestra

Asumiendo el total de la muestra podemos observar que la media del TTPA a la hora de la intervención es de 51,705 segundos (seg.) muy superior a la media que encontramos en el preoperatorio o a las 24 horas.

○ **Descripción de la muestra según la variable de agrupación "Uso de CellSaver"**

Los niveles de TTPA en el preoperatorio son similares pero se dan importantes diferencias en las otras dos medidas siendo mayores en las medidas cuando en el paciente no se ha usado el Cell Saver.

Mostramos a continuación los resultados mediante diagrama de cajas:



Destacar la diferencia que hay entre los niveles de TTPA del preoperatorio y los niveles de TTPA después de una hora de la intervención los cuáles aumentan. Los niveles de TTPA a las 24 horas de la intervención en los pacientes sobre los que no se usó recuperador son más elevados que su homólogo en los pacientes que se usó recuperador.

En el preoperatorio, son los pacientes con cell saver los pacientes que presentan mayor de TTPA, aunque posteriormente sus niveles de TTPA bajarán más rápidamente dándose diferencias más elevadas entre los valores basales y los postoperatorios.

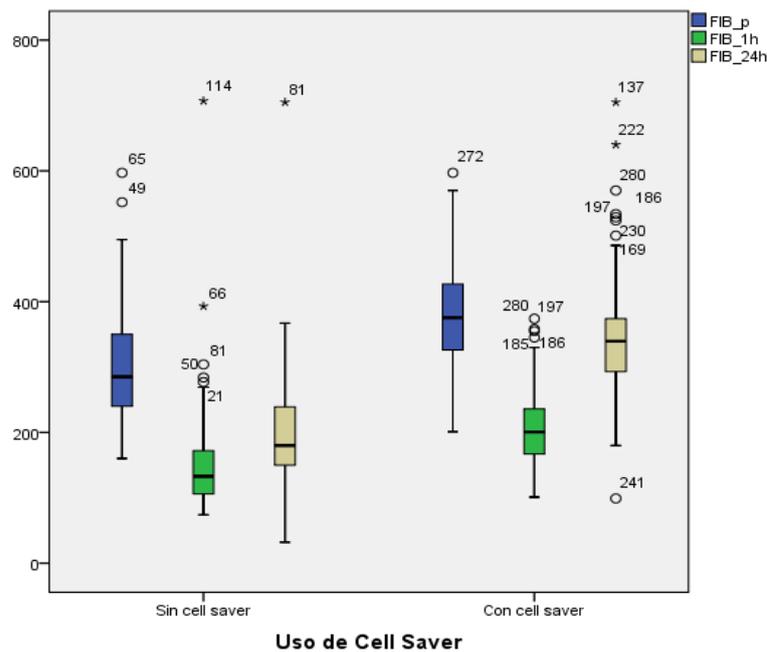
5.6. FIBRINÓGENO

- **Descripción muestra según el total de la muestra**

Considerando el total de la muestra podemos observar que la media del Fibrinogeno en el preoperatorio es de 349,17 mg/dl superior a la media que encontramos al cabo de una hora, 179,51 mg/dl, pero no tan superior a la media a las 24 horas, 274,44 mg/dl.

- **Descripción de la muestra según la variable de agrupación "Uso de CellSaver"**

Observamos que los niveles de Fibrinogeno en el preoperatorio son distintos y se mantienen estas diferencias en las otras dos medidas siendo mayores en las medidas cuando en el paciente se ha usado el cell saver.



Según el gráfico previo, cabe destacar que en el preoperatorio, son los pacientes con CellSaver los pacientes que presentan mayor de Fibrinogeno, aunque posteriormente sus niveles de Fibrinogeno bajarán más rápidamente en estos pacientes dándose diferencias más elevadas aun así presentan mayor nivel de fibrinogeno aquellos pacientes en los que se usó recuperador.

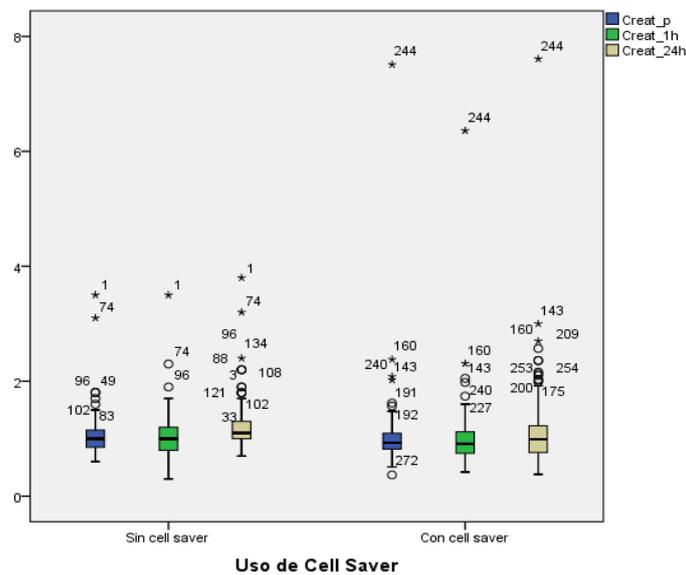
5.7. CREATININA

○ **Descripción muestra según el total de la muestra**

Considerando el total de la muestra podemos observar que la media de los valores de creatinina en el preoperatorio es de 1,030 mg/dl muy similar a la media que encontramos al cabo de una hora, 1,011 mg/dl, pero por debajo de la media a las 24 horas, 1,162 mg/dl. La mayor diferencia se encuentra entre la variación de la creatinina a la hora de la intervención y la creatinina a las 24 horas de la intervención.

○ **Descripción de la muestra según la variable de agrupación "Uso de CellSaver"**

Los niveles de Creatinina en el preoperatorio son distintos y se mantienen estas diferencias en las otras dos medidas siendo mayores cuando en el paciente no se ha usado el Cell Saver. Los resultados se reflejan en el siguiente gráfico:



Si se revisa el comportamiento de la creatinina según la variable cell saver, encontramos que hay un ascenso importante de los niveles en la medida tomada a las 24 horas de la intervención aunque es más pronunciado en aquellos pacientes en los que no se usa cell saver.

Cabe destacar que los niveles de creatinina a las 24 horas de la intervención en los pacientes sobre los que no se usó recuperador son más altos que su homólogo en los pacientes que se usó recuperador.

6. NECESIDADES TRANSFUSIONALES

6.1. CONCENTRADOS DE HEMATÍES (CH)

Se presenta en la siguiente tabla la cantidad total de CH transfundidos junto con el porcentaje, las primeras columnas son las referidas a la muestra total a continuación se presenta las frecuencia y porcentaje de la muestra de los pacientes que no tuvieron cell saver y que si tuvieron cell saver.

Nº CH	Agrupación de CH	Nº Pacientes Total muestra	% Total muestra	Nº Pacientes Sin cell saver	% Sin cell saver	Nº Pacientes Con cell saver	% Con Cell saver
0	0 CH	98	32,7	37	27,2	61	37,2
1	1 a 2 CH transfundidos	31	10,3	3	2,2	28	17,1
2		84	28,0	56	41,2	28	17,1
3	3 o más CH transfundidos	22	7,3	9	6,6	13	7,9
4		33	11,0	15	11,0	18	11,0
5		10	3,3	6	4,4	4	2,4
6		13	4,3	7	5,1	6	3,7
7		4	1,3	0	0,0	4	2,4
8		4	1,3	3	2,2	1	0,6
9		1	,3	0	0,0	1	0,6
Total		300	100,0	136	100,0	164	100,0

En los pacientes que no recibieron sangre recolectada del cell saver mayoritariamente recibieron de 1 a 2 transfusiones de CH (43.4%) siendo el 27,2 % los que no recibieron ninguna transfusión de CH. En total un 72.8% fue transfundido con concentrados de hematíes en el grupo sin uso de cell-saver.

En los pacientes sobre los que usó cell saver, el 62.8% recibió transfusión de CH estando la mayoría entre 1-2 CH recibidos (34.2%). En este caso los que no recibieron ningún CH fueron el 37,2 %. Para un mejor análisis, se realiza una categorización de la variable CH transfundidos. Como se puede observar en la tabla, se considerará en un mismo grupo aquellos pacientes que recibieron 1 o 2 transfusiones de CH y superiores o iguales a 3 serán otro grupo.

La significación muestral es 0.139, mayor que nuestro nivel de significación 0.05 luego hay evidencias estadísticas para aceptar la hipótesis de

independencia, esto es, el nivel de transfusión de CH no depende del uso del cell saver.

A continuación, procedemos al análisis transfusional de CH para ver si es independiente del uso de Cell-saver condicionado al tipo de intervención quirúrgica realizada: Coronaria (bypass), valvular o mixta. Las significaciones muestrales salen en los tres casos mayores que el nivel de significación (0.05) luego hay evidencias estadísticas para poder afirmar que las necesidades transfusionales de CH son independientes del uso de cell saver condicionado a la intervención realizada.

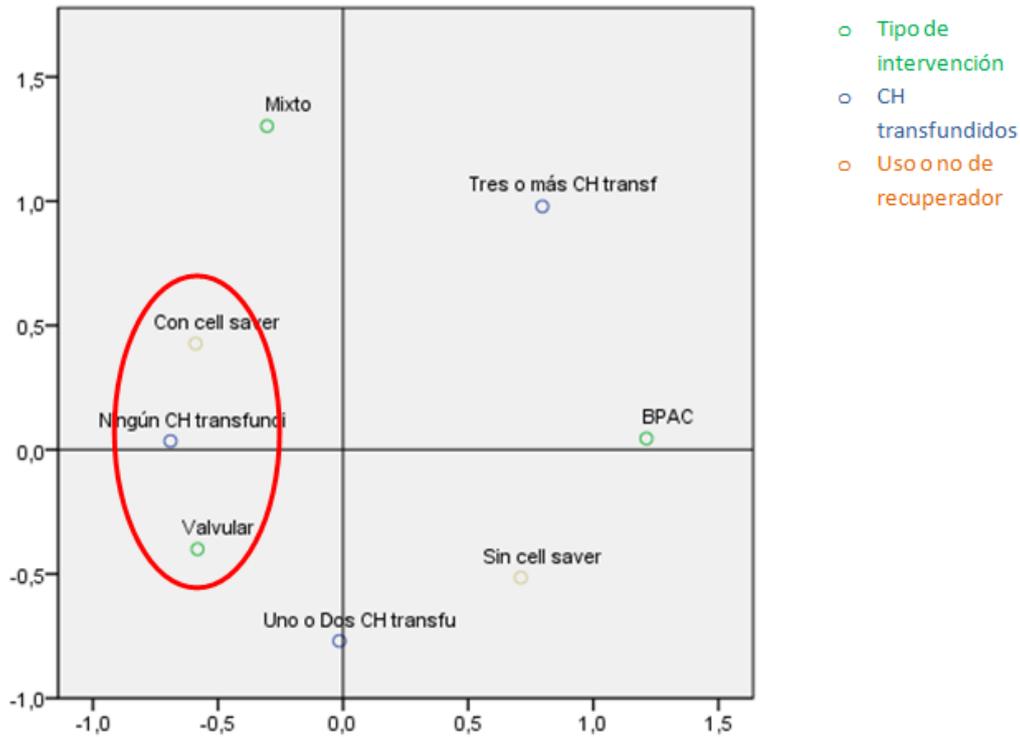
En la siguiente tabla se puede observar el comportamiento de las transfusiones de CH en función del tipo de cirugía:

Tipo de cirugía			Ningún CH transfundido	Uno o Dos CH transfundidos	Tres o más CH transfundidos	Total
Bypass	Sin cell saver	Pacientes	15	23	22	60
		%	25,0%	38,3%	36,7%	100,0%
	Con cell saver	Pacientes	5	6	19	30
		%	16,7%	20,0%	63,3%	100,0%
	Total	Pacientes	20	29	41	90
		%	22,2%	32,2%	45,6%	100,0%
Valvular	Sin cell saver	Pacientes	18	28	14	60
		%	30,0%	46,7%	23,3%	100,0%
	Con cell saver	Pacientes	46	39	18	103
		%	44,7%	37,9%	17,5%	100,0%
	Total	Pacientes	64	67	32	163
		%	39,3%	41,1%	19,6%	100,0%
Mixto	Sin cell saver	Pacientes	4	8	4	16
		%	25,0%	50,0%	25,0%	100,0%
	Con cell saver	Pacientes	10	11	10	31
		%	32,3%	35,5%	32,3%	100,0%
	Total	Pacientes	14	19	14	47
		%	29,8%	40,4%	29,8%	100,0%
Total	Sin cell saver	Pacientes	37	59	40	136
		%	27,2%	43,4%	29,4%	100,0%
	Con cell saver	Pacientes	61	56	47	164
		%	37,2%	34,1%	28,7%	100,0%
	Total	Pacientes	98	115	87	300
		%	32,7%	38,3%	29,0%	100,0%

Según se observa en los porcentajes la tendencia es un menor nivel de transfusión en el grupo que utiliza recuperador sanguíneo. Destacamos los resultados de pacientes a los que se les aplicó el uso de cell-saver y obtuvieron mayor porcentaje transfusional de CH que su grupo homólogo sin uso de cell-saver como por ejemplo en el grupo de bypass (coronarios) con tres o más concentrados de hematíes transfundidos: 36.7% en el grupo sin cell-saver frente a un 67.3% en el que utiliza cell-saver.

Para cada complejo que se transfunde se realiza un análisis de correspondencia múltiple aplicando un método de clasificación en la

discretización de las variables realizando un método de normalización mediante principal variable sin definir ponderaciones en las variables, que serán CH, "uso de cell saver" e "intervención quirúrgica". El gráfico que relaciona concentrados de hematies transfundidos con tipo de intervención y uso o no de recuperador sanguíneo es el que a continuación presentamos.



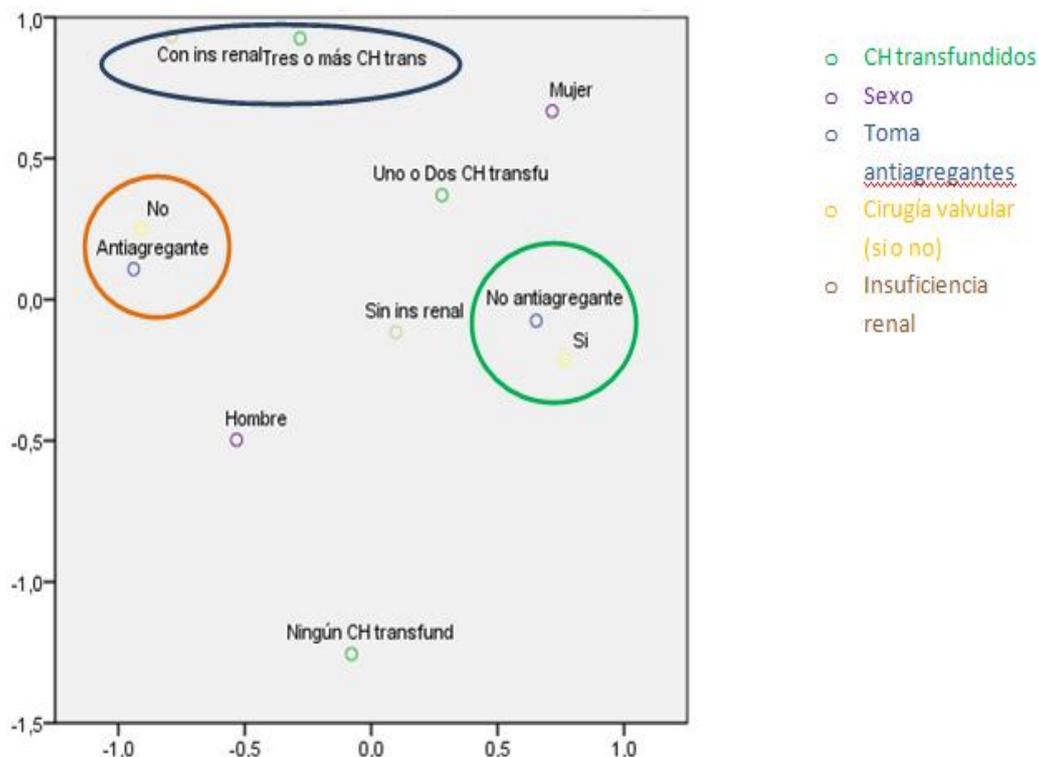
Se observa en el gráfico que si las intervenciones son valvulares y se usa el Cell Saver no suelen recibir ninguna transfusión de CH, en los otros casos no se puede afirmar nada dada la distancia existente entre las categorías. Hay que tener presente que esto es lo que se observa en nuestra muestra.

6.1.1. Modelo de predicción de transfusión concentrados de hematies con parámetros preoperatorios

Las variables que se conocen antes de la intervención y pueden jugar un papel importante en la transfusión de concentrados de hematies serían: uso o no de cell saver, tipo de cirugía, antecedente de hepatopatía o insuficiencia renal

crónica, valor de la FEVI, hematocrito, TP y TTPA preoperatorios, tratamiento con antiagregantes o anticoagulantes, edad, sexo e IMC.

Al relacionar solamente las variables cualitativas se obtiene el siguiente gráfico:



La relación entonces viene dada cuanto más proximidad haya entre los puntos. Así encontramos:

- La toma de antiagregantes no se asocia a intervenciones valvulares ya que los pacientes que más toman estos fármacos son los sometidos a bypass coronario (círculo naranja).
- Padecer insuficiencia renal previa predispone a recibir tres o más concentrados de hematíes (círculo azul).
- Los pacientes valvulares no suelen estar en tratamiento antiagregante. Serán de cirugía de revascularización coronaria y estarán en tratamiento anticoagulante o sin tratamiento (círculo verde).

A continuación se propone un modelo de regresión lineal donde la variable dependiente serán los CH transfundidos durante y después de la intervención. Para llegar a la selección de las variables independientes se realizaron pruebas (método por pasos) hasta llegar al modelo. Según el modelo de correlaciones lineales el uso de un modelo de regresión lineal múltiple es apropiado ya que la variable dependiente (CH transfundidos) con la mayoría de las variables independientes es significativa ($p < 0.05$).

El resumen del modelo es el siguiente:

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado ajustado	Error estándar de la estimación
1	0.502 ^a	0.252	0.244	1.703

La bondad de ajuste es del 24.4% tomando el valor R^2 ajustado con un error estándar de 1.703.

Al revisar el ANOVA de la regresión, el valor estadístico F es de 32.492 con una significación muestral de 0.000 luego es estadísticamente significativo por lo que podemos considerar el modelo adecuado.

A la hora de evaluar la validez de los coeficientes observamos la significación del contraste en la siguiente tabla:

Modelo:	Coeficientes no estandarizados		t	Sig.
	B	Error estándar		
Constante	21,671	2,818	7,691	0,000
Log Hto preop	-10,821	1,805	-5,994	0,000
Valvular	-1,133	0,214	-5,304	0,000
Sexo	-1,022	0,225	-4,536	0,000

Mostramos a continuación el modelo de CH transfundidos:

$$CH \text{ transfundidos} = 21.671 - 10.821 * \log Hto \text{ preop} - 1.133 * \text{Tipo de intervención} - 1.022 * \text{Sexo}$$

En "tipo de intervención" dar valor "0" si es coronario o "1" si es valvular.

En la variable "sexo" dar valor "0" si es mujer o "1" si es varón.

6.2. PLAQUETAS

A continuación, realizamos el mismo procedimiento con los pool de plaquetas, observamos los pool transfundidos tanto en total como para el caso de los pacientes que usan cell saver y los que no usan cell saver:

Nº Pool de plaquetas	Agrupación de pool de plaquetas	Nº Pacientes Total muestra	% Total muestra	Nº Pacientes Sin cell saver	% Sin cell saver	Nº Pacientes Con cell saver	% Con Cell saver
0	No recibe p.plaquetas	248	82,7	124	91,2	124	75,6
1	Recibe p.plaquetas	33	11,0	10	7,4	23	14,0
2		14	4,7	2	1,5	12	7,3
3		5	1,7	0	0	5	3,0
Total		300	100,0	136	100,0	164	100,0

Podemos decir que en la muestra son los pacientes que usan cell saver los que más necesidades de transfusión de plaquetas tienen, ya que solo el 8,8 % de los pacientes sobre los que no se usa cell saver necesitan pool de plaquetas frente a un 24.4% en el grupo que utiliza el recuperador sanguíneo. La categorización que realizamos ahora es una dicotomización, no se recibe pool o se reciben pool.

La significación muestral es en este caso menor que nuestro nivel de significación que es 0,05 luego no hay evidencias estadísticas para aceptar la hipótesis de independencia, esto es, el nivel de transfusión de pools de plaquetas sí depende del uso del cell saver.

A continuación, procedemos al análisis transfusional de pool de plaquetas para ver si es independiente del uso de Cell-saver condicionado al tipo de intervención quirúrgica realizada: Coronaria (bypass), valvular o mixta.

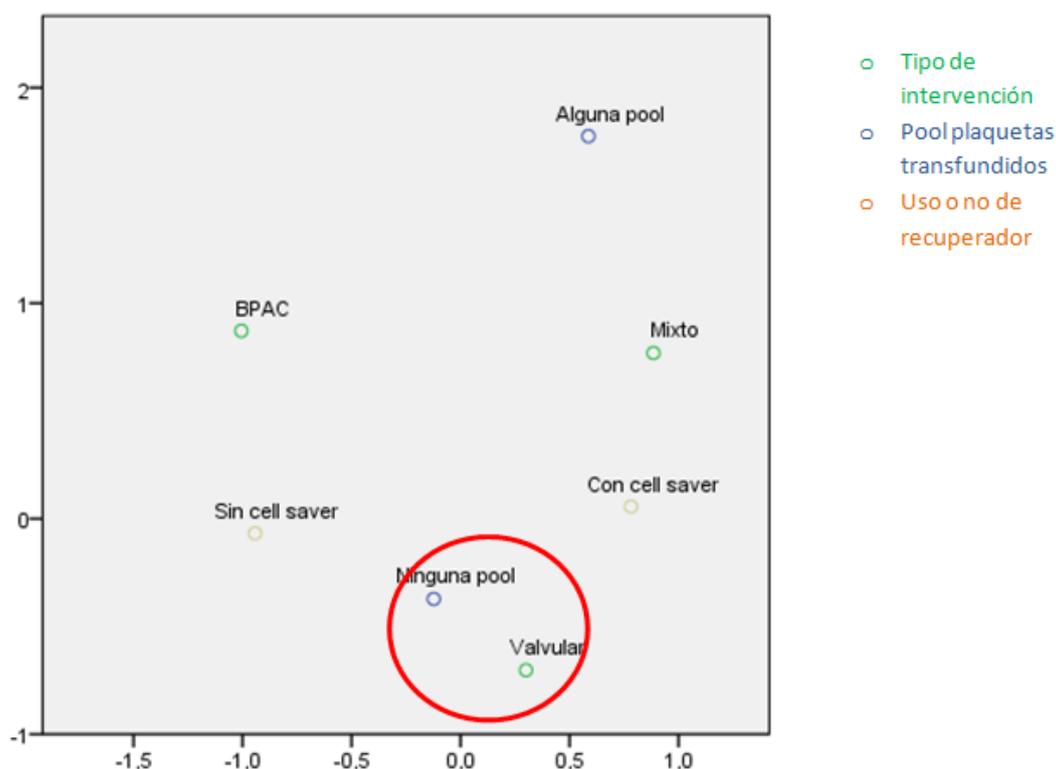
RESULTADOS

En el caso de la intervención Bypass coronario, se obtiene una significación muestral lo suficientemente baja como para considerar rechazar la hipótesis de independencia, por lo tanto, hay evidencias estadísticas para poder afirmar que los pacientes que usan cell saver reciben mayor número de transfusiones de Pool condicionado al hecho de ser una intervención de BPAC. En cualquier caso si calculamos la condicional global, se tiene un valor de Chi – Cuadrado de 33,407 con 3 grados de libertad y una significación muestral de 0,000 luego hay evidencias estadísticas para poder afirmar que las necesidades transfusionales de pools de plaquetas dependen del uso de cell saver condicionado al tipo de intervención que se lleve a cabo.

Tipo de cirugía			No pool plaq.	Sí pool plaq.	Total
Bypass	Sin cell saver	Pacientes	54	6	60
		%	90,0%	10,0%	100,0%
	Con cell saver	Pacientes	10	20	30
		%	33,3%	66,7%	100,0%
	Total	Pacientes	64	26	90
		%	71,1%	28,9%	100,0%
Valvular	Sin cell saver	Pacientes	57	3	60
		%	95,0%	5,0%	100,0%
	Con cell saver	Pacientes	92	11	103
		%	89,3%	10,7%	100,0%
	Total	Pacientes	149	14	163
		%	91,4%	8,6%	100,0%
Mixto	Sin cell saver	Pacientes	13	3	16
		%	81,3%	18,8%	100,0%
	Con cell saver	Pacientes	22	9	31
		%	71,0%	29,0%	100,0%
	Total	Pacientes	35	12	47
		%	74,5%	25,5%	100,0%
Total	Sin cell saver	Pacientes	124	12	136
		%	91,2%	8,8%	100,0%
	Con cell saver	Pacientes	124	40	164
		%	75,6%	24,4%	100,0%
	Total	Pacientes	248	52	300
		%	82,7%	17,3%	100,0%

Remarcamos los resultados en los que se hayan más diferencias como en las cirugías tipo bypass coronario donde un 10% pacientes sin uso de cell saver precisó transfusión de pools de plaquetas frente a un 66.7% del grupo que utilizó cell saver. Finalmente se remarcan las transfusiones en el grupo total sin tipo de intervención como se ha hablado en párrafos anteriores.

El gráfico que se obtiene de relacionar los pools de plaquetas transfundidos con tipo de intervención y uso o no de cell saver es el que a continuación presentamos:



En este caso los puntos más cercanos coinciden con intervenciones valvulares y pacientes que no recibieron ningún pool de plaquetas y se encuentran más cercanas al punto "sin cell saver", es decir, en las cirugías valvulares se transfunden pocos pool de plaquetas y menos en el grupo sin cell saver.

6.2.1. Modelo de predicción de transfusión de pools de plaquetas en función de ch transfundidos y parámetros preoperatorios

Los ratios transfusionales de este hemoderivado son menores que los de CH. La mayoría de los pacientes que recibe plaquetas también es transfundido con

CH. Por ello, para crear un modelo más sólido incluimos los mismos parámetros preoperatorios que en el modelo de CH transfundidos e introducimos además el aporte de estos últimos.

Para llegar a la selección de las variables independientes en el modelo de regresión logística se realizaron pruebas (método por pasos) hasta llegar al modelo. En la siguiente tabla se exponen las variables de la ecuación:

	B	Error estándar	Sig.	Exp(B)
sexo(Varón)	1,727	0,419	0,000	5,622
Cell-Saver (Sí)	1,554	0,382	0,000	4,729
Log Plaquet Preop	-0,994	0,140	0,000	0,370
CH transf	0,776	0,191	0,000	2,173

"B" se corresponde con los coeficientes de cada variable.

"Exp (B)" si > 1 factor de riesgo para transfusión de pools de plaquetas.

- Ser varón, la utilización de cell-saver y precisar transfusión de CH predispone a la transfusión de pools de plaquetas. (En orden de mayor a menor riesgo).
- Tener mayor valor de plaquetas preoperatorias es factor protector frente a estas transfusiones.

A continuación mostramos el modelo obtenido:

Pobabilidad de recibir plaquetas condicionado a las variables del modelo

$$= \frac{1}{1 + e^{1,727 \cdot \text{Sexo} + 1,554 \cdot \text{Cell Saver} - 0,994 \cdot \log \text{Plaquet preop} + 0,776 \cdot \text{Necesidad de CH}}}$$

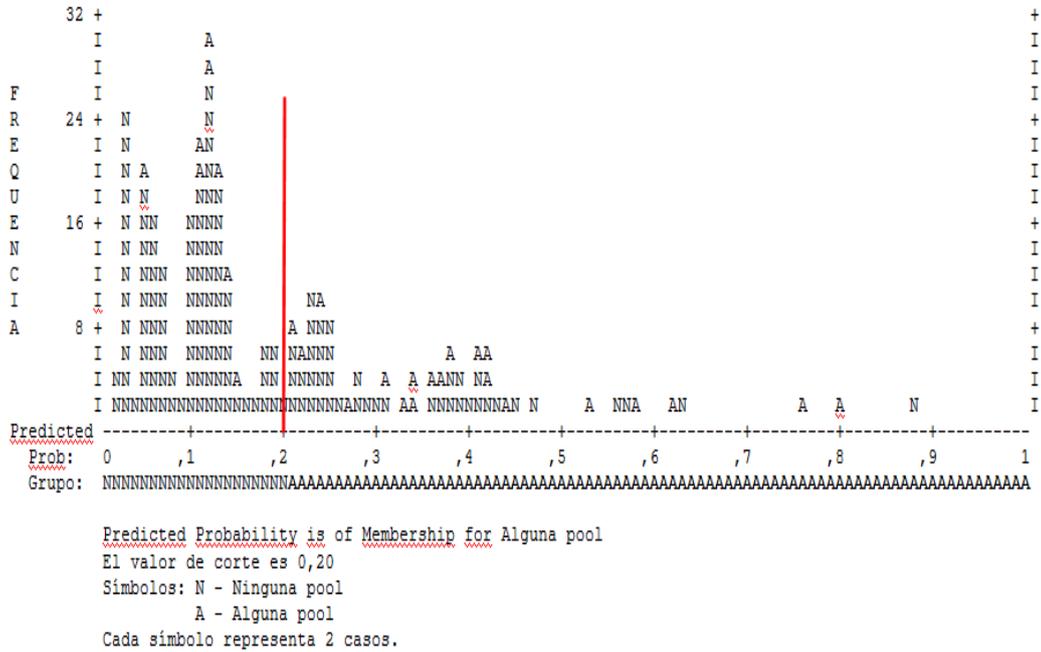
Sustituir "sexo" por "1" si es varón y "0" si es mujer.

Sustituir "cell saver" por "1" si se ha usado y "0" si no.

Sustituir "necesidad de CH" por el valor que se haya obtenido en el modelo de necesidades transfusionales de CH (redondeando al alza).

Según la tabla de eficacia del modelo en un 71.7% de pacientes se conseguiría pronosticar de manera efectiva la transfusión de pools de plaquetas, casi en 3 de cada 4 pacientes. Podemos afirmar la buena calidad del modelo.

Para observar a partir de que porcentaje resultado de la ecuación se necesitaran plaquetas con alta probabilidad se construye el gráfico de grupos observados y probabilidades pronosticadas:



La línea vertical roja marca en el eje de ordenadas el corte en el 0.2 (20%). Ello significa que si el resultado de la fórmula sale mayor a 0.2 (20%) el paciente necesitará plaquetas casi con total seguridad.

6.3. COMPLEJO PROTROMBÍNICO (CCP)

A continuación, realizamos el mismo procedimiento con los complejos protrombínicos, observamos los administrados tanto en total como para el caso de los pacientes que usan cell saver y los que no usan cell saver:

RESULTADOS

Nº CCP	Agrupación de CCP	Nº Pacientes Total muestra	% Total muestra	Nº Pacientes Sin cell saver	% Sin Cell saver	Nº Pacientes Con cell saver	% Con Cell saver
0	0 CCP	167	55,67	108	79,4	59	36,0
1	1 O 2 viales	37	12,33	13	9,6	24	14,6
2	500 U.I. a 1200 U.I.	72	24,0	11	8,1	61	37,2
3	3 o más CCP	18	6,0	2	1,5	16	9,8
4	transfundidos	4	1,33	1	,7	3	1,8
5	>1200 U.I.	1	0,33	1	,7	0	0,0
6		1	0,33	0	0,0	1	,6
Total		300	100,0	136	100,0	164	100,0

En los pacientes donde no se usó cell saver es mayoritaria la no administración de CCP ya que el 79,4 % no recibieron ninguna dosis de CCP, en cambio, en los pacientes sobre los que se usó cell saver, son mayoritarios los pacientes que recibieron 2 dosis o ninguna dosis. En este caso la categorización fue la que se presenta en la tabla.

La significación muestral es en este caso menor que nuestro nivel de significación que es 0,05 luego no hay evidencias estadísticas para aceptar la hipótesis de independencia, esto es, el nivel de administración de complejo protrombínico sí depende del uso del cell saver.

A continuación, procedemos al análisis de administración de CCP para ver si es independiente del uso de Cell-saver condicionado al tipo de intervención quirúrgica realizada: Coronaria (bypass), valvular o mixta.

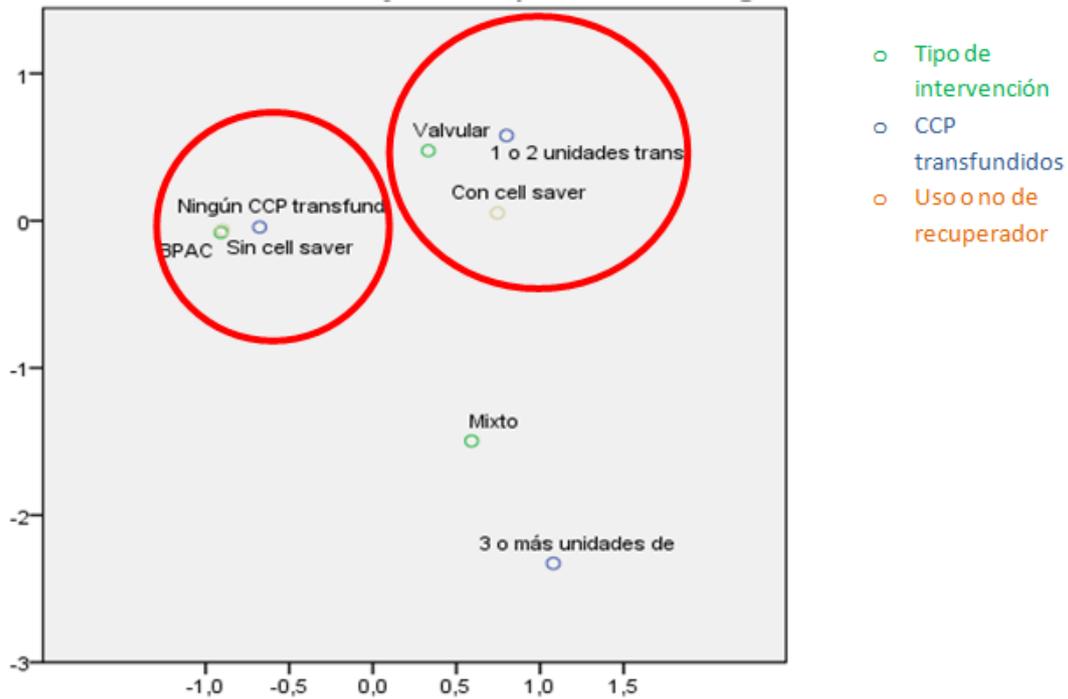
En el caso de la intervención BPA y la intervención Valvular, se obtiene una significación muestral lo suficientemente baja como para considerar rechazar la hipótesis de independencia, por lo tanto, hay evidencias estadísticas para poder afirmar que los pacientes que usan cell saver reciben mayor cantidad de CCP condicionado al hecho de ser una intervención de BPAC o Valvular. En cualquier caso si calculamos la condicional global, se tiene un valor de Chi – Cuadrado de 51,598 con 6 grado de libertad y una significación muestral de 0,000 luego hay evidencias estadísticas para poder afirmar que las necesidades de CCP dependen del uso de cell saver condicionado al tipo de intervención que se lleve a cabo.

Tipo de cirugía			Ningún CCP transfundido	1 o 2 viales CCP	3 o más viales de CCP	Total
BPAC	Sin cell saver	Pacientes	50	8	2	60
		%	83,3%	13,3%	3,3%	100,0%
	Con cell saver	Pacientes	12	16	2	30
		%	40,0%	53,3%	6,7%	100,0%
	Total	Pacientes	62	24	4	90
		%	68,9%	26,7%	4,4%	100,0%
Valvular	Sin cell saver	Pacientes	47	12	1	60
		%	78,3%	20,0%	1,7%	100,0%
	Con cell saver	Pacientes	37	53	13	103
		%	35,9%	51,5%	12,6%	100,0%
	Total	Pacientes	84	65	14	163
		%	51,5%	39,9%	8,6%	100,0%
Mixto	Sin cell saver	Pacientes	11	4	1	16
		%	68,8%	25,0%	6,3%	100,0%
	Con cell saver	Pacientes	10	16	5	31
		%	32,3%	51,6%	16,1%	100,0%
	Total	Pacientes	21	20	6	47
		%	44,7%	42,6%	12,8%	100,0%
Total	Sin cell saver	Pacientes	108	24	4	136
		%	79,4%	17,6%	2,9%	100,0%
	Con cell saver	Pacientes	59	85	20	164
		%	36,0%	51,8%	12,2%	100,0%
	Total	Pacientes	167	109	24	300
		%	55,7%	36,3%	8,0%	100,0%

Se observa que las necesidades de CCP son siempre más altas en el grupo con cell saver, existiendo las diferencias más grandes entre ambos grupos cuando se trata de administración de 1-2 viales (500 a 1200 U.I.)

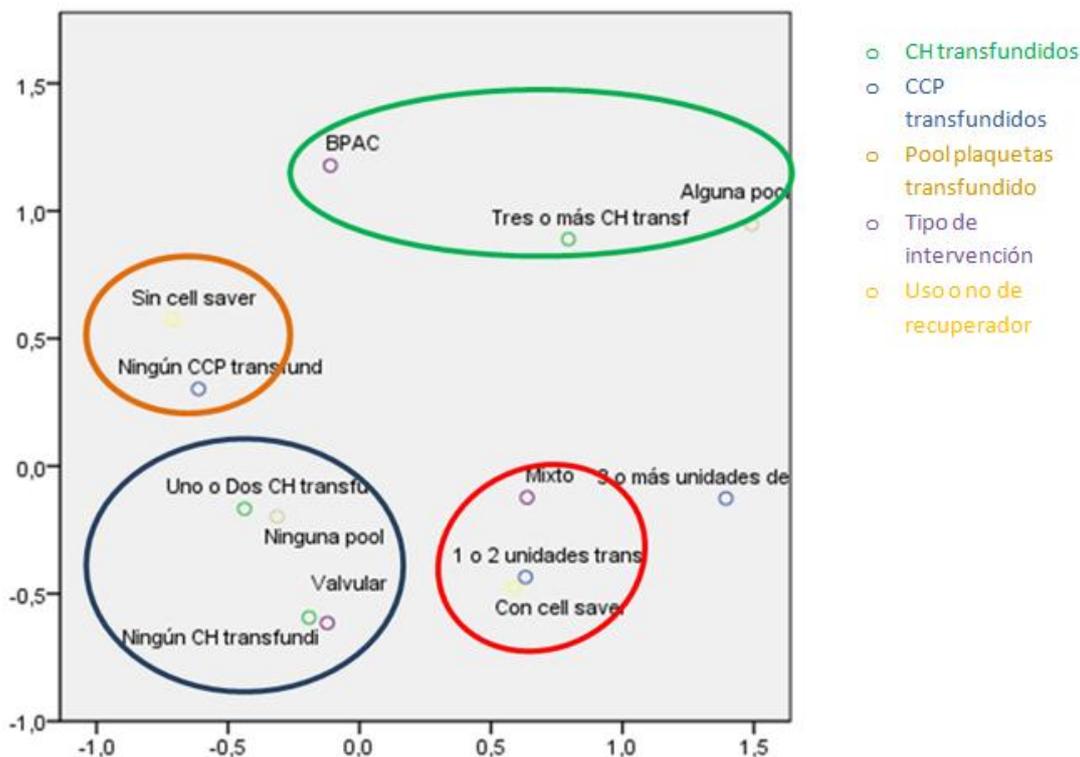
En el siguiente gráfico se relacionan los CCP administrados con el tipo de intervención y el uso de recuperador sanguíneo.

RESULTADOS



De nuevo en nuestra muestra se observa que las intervenciones BPAC no reciben apenas CCP cuando se realiza la intervención sin cell saver. Cuando la intervención es valvular los pacientes que reciben 1 o 2 unidades de CCP lo hacen cuando están con cell saver.

Para dar un **ENFOQUE GLOBAL** a las necesidades transfusionales se presenta el gráfico de dispersión de todas las categorías de las variables con las que se ha trabajado, para observar cual es el comportamiento de los individuos según la intervención, uso o no uso de cell y cantidad de hemoderivados y CCP transfundidos.



Variables más próximas:

- I. **BPAC - Tres o más CH - Algún pool:** Las intervenciones de bypass coronario son en las que más casos ha habido de transfusión de 3 o más CH junto con pools de plaquetas.
- II. **Mixto - 162 unidades CCP - con cell saver:** Pacientes con intervenciones de tipo mixto (bypass+valvular) en los que se ha usado cell saver son los que tienen un número mayor de administración de 1 ó 2 viales de CCP.
- III. **Uno o dos CH transfundidos – Valvular - Ningún pool - Ningún CH:** Cuando las intervenciones son de tipo valvular hay poca transfusión de hemoderivados (plaquetas o CH) o de uno o dos CH.
- IV. **Sin cell saver - Ningún CCP:** Pacientes en los que no se usó cell saver son en los que menos complejo protrombínico se administró.

DISCUSIÓN

1. APRECIACIÓN DEL TEMA

El número de intervenciones en cirugía cardíaca va en aumento debido al desarrollo de la medicina moderna y mejora y ampliación de técnicas. Por otro lado el envejecimiento de la población es otro motivo y conlleva a una creciente demanda de recursos sanitarios. El objetivo principal es el beneficio directo del paciente: recuperación en menor tiempo, con menor riesgo de complicaciones,... es decir, ofrecer las máximas garantías posibles para el éxito del procedimiento.

Además, surgen objetivos económicos por el alto consumo de recursos que supone el aumento de pacientes sometidos a este tipo de intervención. En cirugía cardíaca el riesgo mínimo para recibir una transfusión alogénica es un 15% aproximadamente. Es una de las cirugías con más tasa de transfusión. Los Bancos de Sangre tienen recursos limitados y el almacenaje es costoso y resta calidad a los hemoderivados. Por ello, se buscan programas que engloben al paciente desde el momento que se decide la programación de la intervención hasta su recuperación, es lo que se conoce como medicina perioperatoria. En nuestro caso se trata de pacientes extremadamente frágiles por edad, patología previa y el tipo de cirugía que se les va a realizar. A continuación, el análisis de los resultados mostrará la situación preoperatoria de estos pacientes, intentando aportar ideas para futuros protocolos de optimización.

El recuperador sanguíneo o cell saver juega su papel en el periodo intraoperatorio en nuestro estudio pero sus consecuencias directas o indirectas se observan también en el postoperatorio. El objetivo es disminuir el número de transfusiones sanguíneas alogénicas sin aumentar riesgos de complicaciones. No es una cuestión simple ni valorable teniendo en cuenta un solo dispositivo como el cell saver ya que intervienen multitud de factores. Por todo ello se discutirán las variables estudiadas en función al uso o no del recuperador celular.

2. CELL-SAVER EN CIRUGÍA CARDIACA

Este dispositivo aplicado en la recolección de sangre del campo quirúrgico y de la residual de circuito de bypass cardiopulmonar puede contribuir según

guías y artículos a la reducción de el uso de hemoderivados alogénicos, especialmente concentrados de hematíes⁵⁶.

La última revisión de la Cochrane de 2010⁵⁷ muestra que el uso de este dispositivo reduce el riesgo de transfusiones de concentrados de hematíes en procedimientos de cirugía cardíaca. Tanto en el Documento Sevilla²¹ como en la Guía de la Asociación Europea de Anestesia (ESA) para el manejo de hemorragia masiva¹⁵ y la Guía Europea de la Asociación de anestesiólogos cardíacos para el manejo sanguíneo (EACTA) del paciente adulto en cirugía cardíaca⁵⁸ se recomienda considerar el uso del cell-saver para prevenir transfusiones en este tipo de intervenciones. Sin embargo, todos ellos muestran prudencia a la hora de la reinfusión de grandes cantidades de volumen (> 1000 ml) por el riesgo de coagulopatía. En el proceso de lavado de la sangre recuperada se pierde plasma, plaquetas y leucocitos pero también se aclaran con este tipo de recuperadores moléculas proinflamatorias que pueden influir en el desarrollo posterior de complicaciones^{59,60} (distrés respiratorio, insuficiencia renal aguda,...).

El riesgo-beneficio no está claro y se encuentran artículos con conclusiones opuestas. En el caso de Al-Khabori et al⁶¹ se concluye que no hay relación entre el volumen reinfundido procesado por el recuperador intraoperatorio y la predicción de transfusión de plasma o plaquetas, es decir, no supondría aumento de transfusión de estos hemoderivados. Sin embargo, Al-Riyami A.Z. et al⁶² objetivan un aumento de la transfusión de plaquetas sin disminución del aporte de concentrados de hematíes en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con uso de cell saver lo que no aporta beneficio para el paciente y aumenta costes.

Concluyendo con la parte económica también existe controversia: Attaran et al⁶³ demuestran que esta técnica es costo-inefectiva aplicada de rutina en las intervenciones cardíacas. Proponen un uso en cirugías complejas, reintervenciones,... donde se prevean u observen moderadas-altas pérdidas hematológicas. Este estudio se realiza con dispositivos cell-saver de procesamiento no-continuo en los cuáles se requiere un mínimo de sangre recolectada (600-800 ml) para que sea procesada. Es por ello por lo que en

cirugías con menor pérdida sanguínea su uso rutinario no resulte eficiente en cuanto a costes ya que esa sangre recuperada se desecha y se estaría haciendo uso del dispositivo con sus correspondientes gastos de sistemas no reutilizables, electricidad, etc. No resultaría así con el uso de recuperadores con procesado continuo, permitiendo trabajar y reinfundir cualquier cantidad sanguínea recolectada. En estos casos, ¿realmente estaríamos evitando transfusión de hemoderivados sin aumentar los riesgos del paciente por el uso del recuperador?

Como se puede observar existen multitud de estudios con objetivos y métodos de realización muy diferentes respecto al uso de cell-saver en el sector de la cirugía cardíaca que los hace difíciles de comparar entre sí. En nuestros pacientes, según el modelo de sangrado parece que **su uso incrementa el sangrado postoperatorio**. Se debe aclarar que su utilización en nuestro centro no se reserva para casos más complicados o con más tiempo de cirugía a priori como ocurre en otros centros.

2.1. TRANSFUSIONES DE CONCENTRADOS DE HEMATÍES (CH)

De acuerdo con diversos trabajos^{64,65} los ratios transfusionales en cirugía cardíaca de este tipo de hemoderivado varían de un 34% a un 89'51% dependiendo de cada centro, metodología del estudio, etc. Ante esta gran variabilidad, nuestros datos se encuentran en un rango moderado-alto de transfusión con un 67% en la muestra total.

Dividiendo en grupos, con y sin uso de recuperador, no se observaron diferencias en cuanto a los ratios de transfusión dependiendo de dicho uso como ocurre en el trabajo anteriormente mencionado de Al-Riyami . Se transfunden CH a un 71.4% de pacientes del grupo sin uso de cell-saver frente a un 62.8% en el grupo en el que si se utilizó. Se dividieron a los pacientes en tres grupos: no transfundidos, de 1 a 2 CH y 3 o más transfundidos. Los que no recibieron sangre recuperada del cell-saver formaron el mayor porcentaje en el grupo de 1-2 CH transfundidos con un 43.4% de pacientes. En su grupo homólogo en los que sí recibieron sangre recuperada consta un porcentaje de 34.2%. Observando los pacientes transfundidos con 3 o más CH en el grupo sin uso de cell saver un

29.3% de pacientes fueron transfundidos y en el grupo con uso un 28.6%. A pesar de que las diferencias entre ambos grupos no se asocian según la estadística al uso de recuperador sanguíneo, los resultados muestran en todos los subgrupos y en el grupo total de pacientes **ratios menores de transfusión de concentrados de hematíes cuando se utilizó el dispositivo cell-saver**. Los resultados del metaanálisis de P. Meybohm et al ⁶⁶ con una muestra de 2290 pacientes apoyan la disminución de los requerimientos transfusionales de ambos grupos con un riesgo relativo del 29% y calculando un ahorro de 0.65 unidades de CH por cada paciente con el uso de cell-saver.

Las intervenciones con más riesgo de sangrado generalmente son las de revascularización coronaria (bypass) con tiempos mayores de clampaje y aumento de reintervenciones como muestra el estudio de A. Silveira-Álvarez⁶⁷. En nuestros pacientes se dividieron los resultados de transfusión de CH y uso de cell saver según tipo de cirugía: bypass coronario, valvular o mixto. Comparando grupos homólogos se observa lo mismo que anteriormente: mayor porcentaje de transfusiones en el grupo sin uso de cell saver en cada tipo de cirugía. Observando las cirugías de revascularización coronaria los ratios de transfusión son siempre más altos comparándolos con las intervenciones valvulares. En el grupo sin uso de cell-saver un 75% de los sometidos a cirugía coronaria recibieron algún CH, mientras que los de cirugía valvular fueron un 70%. En el grupo con uso de cell saver, la cirugía de bypass coronario sorprendentemente tiene un 83.3% de pacientes transfundidos, de ellos un 63.3% con tres o más concentrados de hematíes. Es el grupo que más ratio transfusional tiene a pesar de que estadísticamente no se encuentra asociación ni con tipo de cirugía ni con uso de recuperador. En su grupo homólogo de cirugía valvular el porcentaje de pacientes transfundidos está en un 55.3%. Éstos últimos, pacientes valvulares con uso de cell saver, son los que menos transfusiones reciben. En nuestro modelo de transfusión de CH este tipo de intervención es un factor protector frente a recibir CH. Un 44.7% de ellos no recibió ningún concentrado de hematíes y en el gráfico de análisis de correspondencia múltiple son los que más próximos se encuentran. **Esto quiere decir que la cirugía valvular con uso de cell-saver es la que menos riesgo transfusional de CH tiene.**

2.2. TRANSFUSIONES DE PLAQUETAS (POOLS)

Los ratios transfusionales de este hemoderivado son más bajos que los de concentrados de hematíes. En cirugía cardíaca varían de un 9'8% a un 20%. Es coincidente con nuestros resultados cuyo ratio resulta en un 17.4% de pacientes que recibieron pools de plaquetas. Porcentaje muy similar al de los pacientes del estudio de Gross I. et al⁶⁸ que no estaban bajo un programa de Patient Blood Management (PBM) como es nuestro caso. Sin embargo en el caso de los pacientes bajo este programa en dicho estudio los ratios transfusionales de plaquetas descendieron a 9.8%. Se observa una vez más la importancia de la implementación del PBM.

En cuanto a la influencia del recuperador sanguíneo en la transfusión de plaquetas C.L. Coté et al.⁶⁹ advierte en su estudio que junto con el descenso de requerimientos transfusionales de CH también disminuyen los de plaquetas en pacientes con uso de este dispositivo aunque no se encuentra significación estadísticas en estos resultados. Esto ocurre por igual en el metaanálisis de Wang G. et al. Sin embargo, como se ha visto en los estudios de Al-Khabori y Al-Riyami, la reinfusión de sangre lavada, sin plasma o plaquetas, puede provocar aumento de los requerimientos alogénicos de ambos, haciendo mayores sustransfusionales. Hay que tener en cuenta que se está aportando un volumen extra con tan solo glóbulos rojos lo que aumenta la dilución y la pérdida de las plaquetas recolectadas por su no procesamiento. En nuestros pacientes con uso de cell saver se transfundieron con plaquetas un 24.4% frente a un 8.8% de los pacientes que no recibieron sangre procesada por el cell saver. En este caso la significación muestral fue menor que 0.05 con lo que bajo evidencias estadísticas **el nivel de transfusión de pools de plaquetas sí depende del uso del cell saver. Los pacientes sobre los que se utiliza el recuperador tienen más riesgo de recibir transfusión de plaquetas.**

Según Zaffar N. et al.⁷⁰ lo que más condiciona la decisión de transfusión de plaquetas es el sangrado intraoperatorio y ello también va ligado al tipo de cirugía. El tiempo de bypass cardiopulmonar aumenta la disfunción de este componente sanguíneo así como la existencia de hepatopatía. Cirugías más

complejas son las que más sangrado tienen y mayor tiempo de bypass cardiopulmonar. Al estar tantos factores relacionados, hemos analizado los resultados anteriores según el tipo de intervención. Donde mayores diferencias se encuentran es en las cirugías de bypass coronario con un 10% sin uso de cell saver que precisó transfusión de pools de plaquetas frente a un 66.7% del grupo que utilizó cell saver. Comparando cirugía valvular con revascularización coronaria, se observan ratios transfusionales menores en las primeras. Estas cirugías son las que aportan menor sangrado operatorio y este factor parece ser el principal a la hora de que los profesionales indiquen la transfusión. Finalmente, un 10.7% de pacientes valvulares con uso de cell saver recibieron pools de plaquetas mientras que en el grupo sin uso de recuperador tan solo un 5%.

La transfusión de plaquetas es menos frecuente que la de concentrados de hematíes según nuestros datos bibliográficos existiendo además menos estudios que las valoren. Aunque resulten menos habituales cabe destacar que el descenso del ratio transfusional de CH en pacientes con uso de recuperador **no** resulta significativo estadísticamente mientras que el aumento del ratio transfusional de plaquetas en este grupo si lo es. **De acuerdo con ello se debería prestar mayor atención al aporte alogénico de este último hemoderivado y encaminar futuros estudios a ampliar su aclaración.**

2.3. ADMINISTRACIÓN DE COMPLEJO PROTROMBÍNICO (CCP)

Como se ha comentado en la metodología, en nuestro centro el acceso a plasma fresco congelado (PFC) es restringido por lo que la reposición de factores de la coagulación se hace mediante este fármaco que consta de los factores II, VII, IX y X y dependiendo de fabricante pueden contener diferentes cantidades de proteína C, S y Z y heparina. Las recomendaciones de las guías (Documento Sevilla, Guía ESA, Guía EACTA), se centran en pacientes en tratamiento con fármacos anti-vitamina K que necesiten rápida reversión por cirugía urgente o emergente. Existe controversia en cuanto al uso en estos casos de PFC o CCP. Por ejemplo, la revisión de la Cochrane⁷¹ no muestra diferencias entre el uso de uno u otro en términos del sangrado postoperatorio y los riesgos transfusionales para estos pacientes. Sin embargo, en un estudio de 40 pacientes con un INR >2.1 la

administración perioperatoria de CCP revirtió la anticoagulación de forma segura y más rápida con sangrado postoperatorio menor comparado con la administración de PFC⁷².

Otro punto a tener en cuenta son las posibles consecuencias adversas de la administración de CCP. En el caso de Cappabianca G et al.⁷³ objetivan mayor riesgo de fallo renal agudo y efectos tromboembólicos en pacientes sobre los que se administra para control del sangrado postoperatorio. A favor de su uso encontramos dos estudios de cohortes retrospectivos que muestran menor número de reintervenciones por sangrado y menores transfusiones de CH comparado con PFC^{74,75}.

En nuestro caso, al no disponer fácilmente de PFC, el aporte de CCP no está relacionado con la toma de fármacos anti-vitamina K, si no con el control del sangrado perioperatorio. Chowdary et al.⁷⁶ recientemente han publicado que el uso de CCP para este cometido parece efectivo como agente único y como parte de los múltiples factores implicados en la hemostasia perioperatoria. El tiempo de preparación es menor que para el PFC y los riesgos transfusionales no existen. Se trata hasta la fecha del estudio con mayor muestra (445 pacientes) en este sector del CCP, aunque los grupos no fueron homogéneos y tan solo 73 pacientes recibieron PFC puramente. Aún así el ratio de complicaciones tromboembólicas en el grupo tratado con este fármaco resulta mayor que en otras bibliografías (<1.7%). Con la estandarización cada vez en más centros del uso de tromboelastograma para monitorizar los déficits de todas las moléculas y células que intervienen en la coagulación, el uso de PFC parece estar disminuyendo abriéndose paso el aporte de fibrinógeno y CCP⁷⁷.

Ninguno de nuestros pacientes recibió PFC con lo que la comparativa con CCP no es posible. Aún así hemos querido mostrar los porcentajes de uso, teniendo en cuenta que no va en función si el paciente toma o no fármacos anti-vitamina K. Su administración se realizó según criterio clínico para disminución y control de sangrado perioperatorio. En el grupo sin uso de cell saver, el 20.6% recibió CCP mientras que en el grupo con uso de recuperador un 64%. Estadísticamente hay evidencias para afirmar que los pacientes con uso de cell

saver reciben mayor cantidad de CCP. **Su administración si depende del uso o no de recuperador.** Las explicación de este fenómeno viene por la pérdida que se produce de plasma en el procesamiento de la sangre aspirada por el cell saver. Además, el sistema del recuperador es cebado con una perfusión de heparina que se mantiene cuando comienza la aspiración del campo para impedir la coagulación dentro del sistema. Parte de esta heparina puede pasar al paciente y aumentar la coagulopatía. Es por todo ello por lo que estos pacientes son más demandantes de CCP. Estos datos encajan con los del estudio de Shen S et al.⁷⁸ realizado en pacientes con alto riesgo de sangrado de cirugía cardíaca. Se observa que la incidencia de heparina residual en pacientes sobre los que se utilizó cell saver fueron mayores y los sangrados postoperatorios también. Otra literatura indica que en cirugías cardíacas con bajo-moderado riesgo de sangrado el cell-saver intraoperatorio no influiría en la coagulación sanguínea^{79,80}.

Finalmente, como se realizó con las transfusiones de concentrados de hemáties y plaquetas se comparó el aporte de CCP entre tipos de intervención: bypass coronario, valvular o mixta, según uso de recuperador sanguíneo. Se encontraron evidencias estadísticas para afirmar que **los pacientes que usan cell saver reciben mayor cantidad de CCP condicionado al hecho de ser una intervención tanto de revascularización coronaria como valvular.** Como se verá más adelante esta administración va en función del sangrado perioperatorio y es este grupo el que más pérdidas sanguíneas cuenta. Parece lógico que sean los que más CCP recibieron.

Existe una amplia literatura acerca del uso del complejo protrombínico en cirugía cardíaca. Aún persisten incógnitas en cuanto a la preferencia entre PFC o CCP, en qué tipo de pacientes, posibles complicaciones de uno y otro, sus riesgos/beneficios, etc.

2.4. INDICADORES ESTADO DE LA COAGULACIÓN

El trastorno de hemostasia puede ser una consecuencia secundaria del sangrado quirúrgico, la terapia anticoagulante preoperatoria y el uso del bypass cardiopulmonar. El sistema hemostático consiste en un sistema de coagulación,

células endoteliales, proteínas reguladoras, plaquetas y fibrinólisis. Estos elementos trabajan juntos para prevenir la pérdida de sangre de los vasos sanguíneos dañados sin ocluir todo el vaso. En algunas situaciones, esta activación puede diseminarse a todo el cuerpo y causar coagulación y complicaciones tromboticas. La cirugía cardíaca, especialmente con el uso de CEC conduce a tal escenario⁸¹. Sin embargo, la CEC y el cell saver están asociados con la activación masiva de los sistemas inflamatorio y de coagulación debido a la conversión a flujo laminar, el contacto sanguíneo con la superficie de derivación artificial, la isquemia cardíaca fría y la hipotermia. Las causas de la coagulopatía después de la CEC son la reducción de la función o el recuento de las plaquetas, la fibrinólisis excesiva, los niveles circulantes reducidos de factores de la coagulación, la hipotermia. En el caso del cell saver añadiríamos el aporte de concentrados de hematíes sin factores de la coagulación ni plaquetas⁸². Sobre todo cuando se reinfunden grandes volúmenes de CH debido a un mayor sangrado, ambos dos razones para aumentar la coagulopatía (mayor volumen dilucional sin factores coagulantes y mayor sangrado con mayor pérdida de plasma y plaquetas)⁸³.

2.4.1. Tiempo de protrombina (TP)

El tiempo de protrombina (TP) es una determinación utilizada en el control del estado de la coagulación. La prolongación del TP depende de reducciones en tres de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII y IX). Para obtener un resultado, se añade tromboplastina a la muestra de sangre con el fin de activar la coagulación y Esto provoca que se forme un coágulo. El tiempo que tarda en formarse el coágulo se mide en segundos y se conoce como tiempo de protrombina. En algunos países, la coagulabilidad sanguínea se expresa generalmente en una unidad denominada valor Quick. En este caso, el tiempo de protrombina medido se expresa en relación con el tiempo de coagulación de una persona sana. El valor obtenido es el "porcentaje del valor de referencia". En una persona que no recibe tratamiento con anticoagulantes orales, el valor Quick "normal" se sitúa entre el 70 - 100%. Un valor Quick de solamente un 30%, por

ejemplo, indica que el tiempo de coagulación sanguínea es más prolongado de lo normal ⁸⁴.

Para afrontar intervenciones de este tipo lo ideal es tener un TP > 70%. En nuestra muestra 17.4% de pacientes tienen un TP por debajo de esta cifra, aumentando el riesgo de sangrado ya que la coagulación no es normofuncionante por lo explicado anteriormente. Existen varias razones, asumiendo por un lado la irregularidad en la suspensión del tratamiento anticoagulante que todos estos pacientes tomaban. Errores en la recolección de los datos también pueden ser posibles ya que en estos pacientes se repiten analíticas tras el ingreso para ajustar dichos parámetros y los valores recogidos son del informe de preanestesia.

Dividiendo la muestra en función del uso de cell saver los valores del preoperatorio de este parámetro son similares y las diferencias aparecen en el TP medido a la hora y las 24 horas de la intervención siendo significativas. Tienen valores más altos el grupo con uso de recuperador, es decir, menor riesgo de coagulopatía una hora y 24h tras la cirugía. Esto puede ser debido a que recibieron más CCP dichos pacientes que aporta los factores dependientes de vit. k, ya que si no iría en contra de la posible coagulopatía agravada por el cell saver .

2.4.2. Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA)

El TTPA se utiliza para detectar anomalías de la vía de coagulación intrínseca (factores VIII, IX, XI y XII), así como la ruta común (fibrinógeno, factores II, V, X). Se utiliza para controlar la terapia con heparina y la coagulación globalmente. El valor no debería superar los 40 segundos por formación del coágulo ya que tiempos más alargados indicarían déficit de algún factor o tratamiento con heparina.

En nuestros pacientes existe un 26.9% con un TTPA preoperatorio mayor de 40 segundos. Esto puede explicarse porque el valor recogido es el de la preanestesia y muchos de ellos están con tratamiento con heparina hasta 12-24 h previas a la cirugía. Tras la suspensión se les vuelve a realizar otra analítica de control para asegurar valores adecuados. Es lo mismo que sucedía con el TP en el apartado previo.

En cirugía cardíaca la tendencia de los valores de TTPA es alargarse (mayor coagulopatía) en las primeras horas tras la cirugía, sobre todo en las intervenciones en las que se aplica circulación extracorpórea⁸⁵ como es nuestro caso. Los niveles de TTPA aumentan a la hora de la cirugía más en los pacientes sin uso de cell saver. A las 24 horas los valores tienden a disminuir en ambos grupos pero la media sigue siendo más alta en los pacientes sin aplicación de recuperador. Estos resultados irían en contra de la posible coagulopatía agravada por el cell saver. Igual que sucede con el TP, se pronostica que la causa puede ser debida al mayor aporte de CCP del grupo con uso de recuperador que ayudaría a corregir el TTPA.

2.4.3. Fibrinógeno

El fibrinógeno como precursor de la fibrina juega un papel esencial en la formación de coágulos. Existen tres mecanismos principales asociados con una reducción en la concentración de fibrinógeno durante la cirugía cardíaca: hemodilución, consumo y degradación. Además, los primeros productos de degradación de fibrinógeno pueden interferir con la formación normal de fibrina de fibrinógeno intacto⁸⁶.

De acuerdo con Guo XY et al.⁸³ en comparación con los valores previos a la cirugía, la concentración de hemoglobina, el recuento de plaquetas, la proteína plasmática total y la concentración de fibrinógeno disminuyeron significativamente después de la transfusión de sangre recuperada y el primer día postoperatorio. Así sucede en nuestra muestra con estos parámetros entre los que se incluye el fibrinógeno. Los valores más bajos se encuentran en la primera hora tras la cirugía aumentado a las 24 horas sin llegar a los niveles preoperatorios.

Cuando separamos los datos según uso de cell saver, **los pacientes que presentan niveles más altos son los que usaron recuperador sanguíneo desde el preoperatorio.** La sangre recuperada como se ha hablado no aporta fibrinógeno con lo que cabría esperar menores niveles en este grupo. Sin embargo, el fibrinógeno es un reactante de fase aguda que puede elevarse en estas cirugías tan agresivas y con el propio paso de la sangre por el sistema del cell saver. Además,

en la sangre recuperada, la coagulación y la cascada del complemento se han activado, los hematíes se hemolizaron, las plaquetas se activaron, las proteínas del plasma activado se liberaron y el producto se mezcló con restos físicos y químicos. Estos cambios fueron causados por una respuesta sistémica al trauma quirúrgico, la exposición al aire y otras interfaces quirúrgicas, las superficies sintéticas de la máquina y el trauma mecánico del proceso de recuperación y lavado. Parece lógico devolver al paciente un producto que se asemeje más a lo que se derramó en primer lugar, y tratar de revertir algunos de los cambios en la sangre que ocurrieron desde que salió de la circulación del paciente. El lavado produce un producto que se parece más a la sangre del paciente antes de desprenderse, con productos de la degradación del fibrinógeno reducidos y plaquetas activadas, hemoglobina libre reducida, menores enzimas leucocitarias, proteínas reducidas del complemento activado y desechos químicos y físicos⁸⁷.

Aún así puede no ser suficiente y que en la sangre reinfundida se estén aportando moléculas como el fibrinógeno ya que el lavado no es 100% eficiente. Por ello los niveles en nuestro caso están aumentados compensando las pérdidas por lavado y dilución.

2.5. SEGURIDAD PARA EL PACIENTE: COMPLICACIONES

Las complicaciones postoperatorias intrahospitalarias en cirugía cardíaca tienen ratios diferentes en función del estudio, podemos proponer un intervalo entre un 20-40%⁸⁸. En nuestros pacientes las complicaciones totales fueron algo más frecuentes en el grupo sin cell saver, un 25% frente a un 23.8% en el grupo con cell saver. Los porcentajes se acercan al límite inferior (20%) de acuerdo con la bibliografía con lo que es indicador de una buena praxis por parte de todo el equipo.

Una de las complicaciones más estudiada en cirugía cardíaca es el **fracaso renal agudo** desarrollado postoperatoriamente con una incidencia en algunos casos de hasta un 30%⁸⁹. Aunque la complicación se ha asociado con el uso de bypass cardiopulmonar, la etiología es probablemente multifactorial y está relacionada con el tratamiento intraoperatorio y postoperatorio temprano, incluido

el tratamiento farmacológico⁹⁰. ¿El uso de cell saver puede ser otro factor más para aumentar el riesgo de sufrir FRA? Según el metaanálisis de Guyan W et al.⁵⁶, no existe asociación estadística. En nuestros pacientes con uso de cell saver la incidencia fue 9.1% mientras que en el grupo sin uso de este dispositivo fueron 5.1% con lo que puede tratarse de otro factor más de riesgo a pesar de que no hay diferencias significativas. Paralelamente analizamos las transfusiones recibidas por estos pacientes ya que puede ser otro factor de riesgo: Todos ellos recibieron algún tipo de hemoderivado, la mayoría concentrados de hematíes, tampoco estadísticamente podemos asociarlo pero es algo a tener en cuenta. Según Habib RH et al.⁹¹ la hemodilución del bypass cardiopulmonar se asocia con un aumento sistemático de la probabilidad de lesión renal (incluido el IRA) y, en consecuencia, resultados quirúrgicos peores. Este efecto se agrava cuando se prolonga el tiempo de bypass cardiopulmonar, se administran transfusiones de hematíes y en pacientes con función renal límite.

En el caso de **reacciones transfusionales** la incidencia está en torno a un 0.16% en el estudio de Timber D et al.⁹². Las reacciones alérgicas y no hemolíticas son las complicaciones más comunes de los componentes sanguíneos y en el citado estudio son más comunes después de las transfusiones de concentrados de plaquetas en comparación con CH y PFC. En la muestra total solo se encuentra registrado un caso de reacción transfusional y fue en el grupo de pacientes sin uso de cell saver. Su incidencia en porcentaje se cifra en un 0.33%. Realmente los estudios que cuantifican este tipo de complicaciones encuentran la dificultad al registrarlas, al igual que en nuestra muestra, debido a que en muchas ocasiones no se asocian a las transfusiones previas. Se identifican como complicaciones independientes como "fiebre postoperatoria", "convulsión", etc. Su incidencia por lo tanto puede estar disminuida falsamente. Por todo ello se debe recalcar el aumento de riesgo de padecer estas complicaciones con las transfusiones sanguíneas. La medida directa para disminuir el riesgo es aplicar protocolos de transfusión restrictivos.

Para finalizar, los **tiempos de estancia en UCI** tras la cirugía (descartando 6 éxitos) fueron: grupo sin uso de cell-saver 2.45 días de media y en el grupo con uso 4.97 días. Aplicando pruebas no paramétricas la significación es <0.05 por lo

que se considera que el número de días que pasan los pacientes en uno y otro grupo son distintos significativamente. . El uso de cell saver parece ser un factor predisponente a alargar la estancia en UCI según nuestros datos yendo en contra de los objetivos deseables para un programa de recuperación mejorada. En la revisión sistemática de Almashrafi A et al.⁹³ refieren que es un tema difícilmente valorable ya que generalmente suele proponerse como objetivo secundario en los estudios encontrados sobre ello. No incluyen el uso de recuperador sanguíneo pero sí las transfusiones sanguíneas como factor de riesgo para aumentar la estancia en UCI.

3. CONDICIONANTES DEL PREOPERATORIO

3.1. LA EDAD Y SUS IMPLICACIONES:

La edad media de los pacientes de cirugía cardíaca es un tema que se viene estudiando por sus implicaciones directas sobre los resultados de la cirugía y su riesgo-beneficio de sus resultados⁹⁴. Según Alexander KP et al.⁹⁵ de los 67000 pacientes estudiados intervenidos de cirugía cardíaca, los octogenarios tenían menos comorbilidad pero mayor gravedad de la enfermedad y urgencia quirúrgica que los pacientes más jóvenes. Tuvieron una mortalidad hospitalaria significativamente mayor después de la cirugía cardíaca que los pacientes más jóvenes.

La edad media de nuestra muestra total son 69.65 años, coincidente con la de la mayoría de estudios anteriormente citados en otros apartados todos ellos de cirugía cardíaca con rangos amplios entre los 65-85 años^{96,97}. Dentro de las variables demográficas, resulta sorprendente el hecho de que sea la edad la que presenta diferencias significativas entre ambos grupos según uso de cell saver. El equipo que participó en las intervenciones no justifica el uso de cell saver en función de este parámetro por lo que es un resultado aleatorio a pesar de su significación estadística. Los pacientes con uso de recuperador tienen una media de edad mayor en casi cuatro años: 71.45 frente a 67.47 del grupo sin uso de recuperador. No podemos atribuir al uso de cell saver el hecho de que este grupo de pacientes tenga más edad aunque. Si la media sobrepasase los 80 años los

riesgos de complicaciones postoperatorias si estaría aumentado. No es nuestro caso.

Como se ve en la bibliografía la mayoría de estudios están enfocados a la intervención sobre pacientes que sobrepasan los 80 años y la realización de índices que puedan predecir complicaciones incluyendo la edad además de la calidad de vida tras la intervención^{98,99}. En el caso de transfusiones sanguíneas recibidas también los pacientes de más edad parece que son más propensos como en el estudio de Ad N et al.¹⁰⁰ que proponen el corte de edad para comparar grupos en 75 años y observan que existen mayores ratios de transfusión y mortalidad en los más ancianos.

3.2. IMC EN CIRUGÍAS CARDIACAS

El Índice de masa corporal (IMC) es una medida comúnmente usada para clasificar la obesidad. Es importante ya que la obesidad está asociada con el riesgo de padecer factores de riesgo cardiovascular, conocidos como el síndrome metabólico: hipertensión, dislipemia, estado insulinoresistente y diabetes mellitus¹⁰¹. La prevalencia de pacientes obesos en la cirugía cardíaca está aumentando, así lo reflejan Buschur ME et al.¹⁰²: 4.32% de pacientes obesos (IMC >35) en 1998 frente a 8.36% en 2009. En nuestros pacientes, la media está en 27.69 sin diferencias en grupo con y sin uso de cell saver.. Un 4.1% de pacientes sobrepasaba el IMC límite para obesidad, 35.

Se sugiere según Kindo M et al.¹⁰³ que la obesidad puede reducir el sangrado postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con bypass cardiopulmonar (BCP) por el estado protrombótico de dichos pacientes. En nuestro modelo de sangrado el IMC tiene este efecto en el sangrado postoperatorio, a mayor IMC menor pérdida sanguínea. Pero por otro lado, la obesidad y sobrepeso se han visto asociados con un aumento significativo de resultados adversos tempranos tras la cirugía cardíaca¹⁰⁴. **Según nuestro modelo de sangrado, el IMC es una variable inversamente influyente sobre el aumento de sangrado** de acuerdo con difentes artículos bibliográficos^{105,106}.

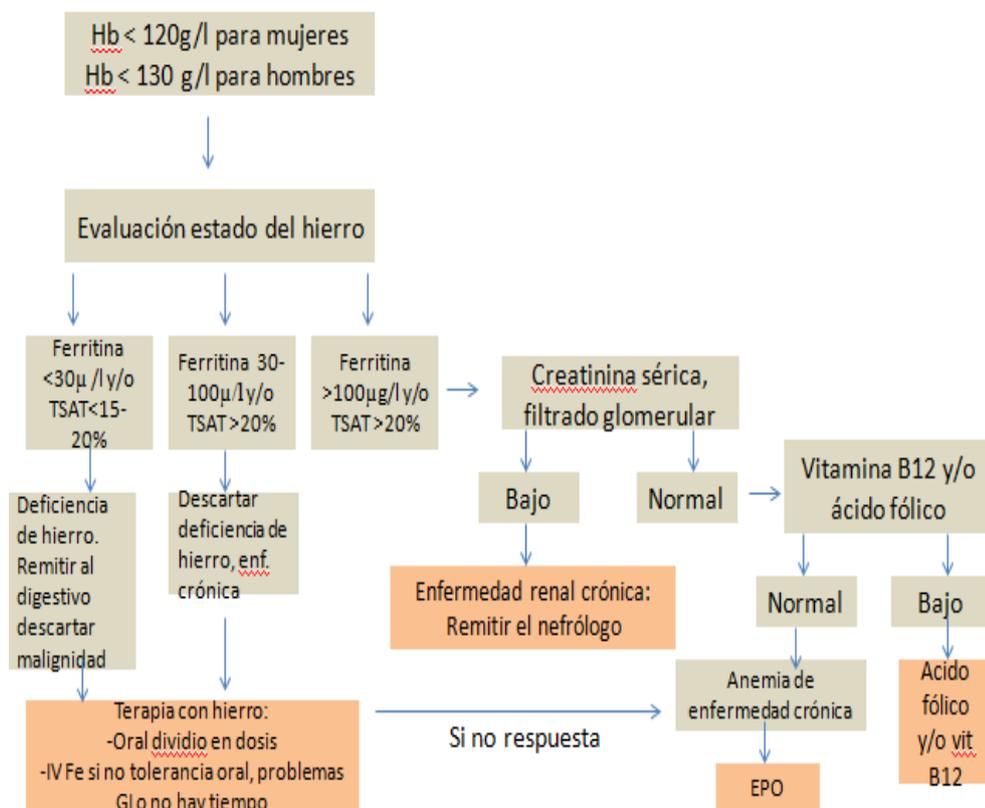
3.3. ANEMIA PREOPERATORIA, PROPUESTAS DE MANEJO:

Considerando el total de nuestros pacientes obtenemos un 7% con valores de hematocrito preoperatorio menores de 35%, estableciendo este límite para diagnóstico de anemia. Es un porcentaje bajo en comparación con otros estudios donde la prevalencia de anemia preoperatoria en cirugía cardíaca se corresponde con un 20-30%¹⁰⁷. Es un grupo de pacientes al que hay que prestar especial atención debido a que su estado anémico se asocia con aumento de morbimortalidad^{108,109}. Los efectos de los bajos valores de hemoglobina probablemente se entrelazan con otros factores de riesgo relacionados con el paciente o factores intraoperatorios como la hemodilución durante el bypass cardiopulmonar (BCP). Scarscia G et al.¹¹⁰ buscan evaluar el valor incremental de la anemia con respecto al EuroSCORE II en la predicción del riesgo de muerte hospitalaria, con la anemia preoperatoria como el único factor modificable incluido. Concluyen que el valor de la hemoglobina preoperatoria es una variable fácil de usar, medida en cada paciente, y su inclusión en el modelo EuroSCORE II proporciona a los médicos y cirujanos cardíacos una herramienta precisa para la predicción de muerte hospitalaria en pacientes con niveles bajos de hemoglobina preoperatoria. La hemoglobina preoperatoria también representa la única variable potencialmente **modificable**, y este aspecto debe tenerse en cuenta, especialmente en pacientes electivos.

En nuestros pacientes, parece tener un efecto contrario sobre el sangrado según el modelo de correlaciones: a mayor hematocrito preoperatorio mayor sangrado postoperatorio. Puede ser debido a la baja prevalencia de la anemia en la muestra, con lo que este factor tiene una potencia estadística escasa. **Los pacientes con Hto menor o igual de 35 recibieron 3.86 CH de media mientras que los no anémicos 1.83.** Esta diferencia concuerda con los datos previos de David O et al. en los que los pacientes con anemia preoperatoria son los que más transfusiones recibieron¹¹¹. Parece existir una interacción directa entre anemia preoperatoria y transfusión de sangre durante la intervención quirúrgica con sus efectos negativos también presentes en estos pacientes¹¹². Según Von Heymann C et al.¹¹³ el riesgo intraoperatorio de transfusión depende también del grado de anemia, aumentando en los que padecen trastornos severos de este tipo. En el

modelo predictor de transfusión de CH tener un hematocrito preoperatorio elevado es un factor protector frente a la transfusión de este hemoderivado. Niveles bajos de hematocrito se asocian con tiempos prolongados de sangrado probablemente por el efecto reológico de los hematíes que marginan a las plaquetas dentro de los vasos sanguíneos. Ello provoca en la interacción plaquetar con el endotelio y la hemostasia primaria¹¹⁴. En nuestros pacientes el sangrado postoperatorio también es mayor en el grupo con hematocrito < 35%, de media 1280.50 ml mientras que en el resto 1156.52 ml.

En conclusión, la anemia preoperatoria es una patología con peso científico para asociarla con aumento de morbilidad a la que en muchas ocasiones no se presta suficiente atención ni se trata. Para su tratamiento y diagnóstico proponemos el siguiente algoritmo de Goodnough LT y Shander A¹¹⁵.



El hospital de Englewood (EEUU) es líder en programas de ahorro de sangre desde su comienzo en 1994. Uno de sus pilares básicos consiste en tratar y corregir la anemia preoperatoria que generalmente se asocia a enfermedades

crónicas y por déficit de hierro. La cirugía cardíaca es una de las que más se beneficia de estos programas ya que son pacientes complejos que en muchas ocasiones cursan con anemia preoperatoria. Queremos mostrar el circuito que siguen estos pacientes en dicho centro con la intención de implementar y extender esta mentalidad y método de trabajo. En este hospital, son los propios cirujanos los que en pacientes anémicos tras solicitar y valorar un estudio del perfil del hierro, los derivan a una unidad especializada en la clasificación y tratamiento de la anemia. Para ello cuentan con hierro oral, intravenoso y/o eritropoyetina (EPO). Una vez establecido el tratamiento se realiza el seguimiento analítico y, si llegada la fecha de la cirugía no se han alcanzado niveles de Hb > 13-14 g/dl, se pospone la intervención si es demorable (recomendación 1C Guía Europea de manejo del sangrado). La anemia es un motivo de suspensión de cirugía con el que todos los profesionales están concienciados. Intraoperatoriamente en cirugía cardíaca se utilizan medidas no farmacológicas como una planificación adecuada y minuciosa de la intervención, técnicas quirúrgicas cuidadosas, limitación de extracción de muestras analíticas. En cuanto a medidas de autotransfusión se utilizan recuperadores sanguíneos y técnicas de hemodilución normovolémica aguda complementándolas con medidas farmacológicas como antifibrinolíticos y complejos protrombínicos con el fin de llevar a cabo un manejo multimodal que facilite el ahorro de sangre. Durante todo el periodo perioperatorio se sigue una terapia transfusional restrictiva basada en datos clínicos y analíticos. Cabe aclarar, que este es un ejemplo exitoso pero se debe adaptar a los recursos y estructura de trabajo de cada centro.

Para que un programa integral de ahorro de sangre ("Patient Blood Management") tenga éxito se necesitan una cooperación plena, educación y años de experiencia. Algunos de los programas de medicina sin sangre fallan ya que se deben involucrar en ellos servicios de cirugía, anestesiología, cuidados intensivos y personal sanitario adecuadamente formado. En muchos casos se produce una falta de concienciación, comunicación y educación ante todas las implicaciones que conllevan las transfusiones de sangre. La anemia preoperatoria no puede ser "aceptada" o "ignorada" considerándola un problema que no daña al paciente y que se soluciona fácilmente con una transfusión.

Las directrices del manejo perioperatorio consisten en individualizar la terapia en cada paciente, seleccionar los tratamientos y técnicas adecuados y dosis mínima necesaria, intentar seguir las guías de transfusión y valorar riesgo/beneficio de cada actuación. El manejo de cirugía sin sangre comienza **preoperatoriamente** optimizando al paciente para que llegue en las mejores condiciones a la intervención.

3.4. EMPLEO DE MEDICACIÓN PREOPERATORIA

Este tema resulta importante ya que el manejo de fármacos antiagregantes y anticoagulantes repercute en el sangrado intra y postoperatorio.

Comenzando con los **antiagregantes**, existe un reciente metaanálisis, que compara la administración preoperatoria de estos fármacos con distintas dosis vs. placebo o no tratamiento. Los resultados fueron los siguientes: los pacientes que los tomaban tenían menor riesgo de sufrir infarto de miocardio pero no de muerte. Sin embargo, tenían un sangrado postoperatorio, ratio de transfusiones y de reintervenciones más altos¹¹⁶. En el caso de la toma de 100 mg de ácido acético salicílico, parece que el riesgo de sangrado no es significativamente más alto comparado con placebo y ofrece protección de efectos trombóticos miocárdicos¹¹⁷. La Guía EACTA -2017⁵⁸, acepta que existe suficiente evidencia para recomendar la continuación del antiagregante antes de la intervención y si se suspende iniciarlo lo más pronto posible en pacientes coronarios, cuando se descarta el riesgo de sangrado en el postoperatorio. Según esta guía, la antiagregación para cirugías de alto riesgo de sangrado se debe suspender 5 días antes, manteniendo la dosis de 100 mg o reconvirtiendo la de 300 a 100 mg en los casos con alto riesgo de trombosis. Si el riesgo de sangrado es moderado o bajo no suspender. En nuestros pacientes, cerca de un 40% siguen tratamiento con estos fármacos, tanto los que recibieron sangre recuperada como los que no. Los tiempos de suspensión parecen mejor ajustados en el grupo con uso de cell saver ya que los días de suspensión son más cercanos a 5 y más pacientes mantuvieron la terapia con dosis de 100 mg. Aún así hay errores, con pacientes con tiempos de suspensión más largos de lo recomendado al igual que en el otro grupo. Y por otro

lado pacientes tratados con otros antiagregantes (clopidogrel, prasugrel,...) en los que los tiempos de suspensión no están bien ajustados.

La **doble antiagregación** reduce el riesgo de complicaciones trombóticas en pacientes con síndrome coronario agudo comparado con terapia con un solo antiagregante¹¹⁸. Cuando los pacientes bajo estos tratamiento son sometidos a intervenciones quirúrgicas de cualquier tipo la continuación de la doble antiagregación hasta la cirugía incrementa el riesgo de sangrado postoperatorio, transfusiones y reintervenciones por sangrado^{119,120}. Según las Guías EACTA⁵⁸ los tiempos mínimos de suspensión para el clopidogrel son 5 días, para el prasugrel 7 días y para el ticagrelor parece que de 3 a 4 aunque previamente eran 5 días. En nuestra muestra un 6.3% de pacientes estaba bajo doble antiagregación y en todos ellos se suspendió un de ellos manteniendo el ácido acetil salicílico 100 mg hasta la cirugía. Podemos concluir que la doble antiagregación si está bien ajustada.

La terapia anticoagulante con **antagonistas de la vitamina K** es comúnmente aplicada como prevención de tromboembolismos en pacientes con fibrilación auricular, antecedentes de trombosis venosa y válvulas cardíacas mecánicas. En la muestra total un 25.3% de pacientes está con esta terapia. De ellos, tan solo un 15.79 % tiene pauta de terapia puente con heparina, el resto tiene suspendida esta medicación sin comenzar con otra anticoagulación y otros la mantienen. Lo que recomiendan las Guías, es la suspensión de 3 a 5 días antes de la cirugía de estos fármacos y comenzar con terapia puente con heparina en pacientes con alto riesgo de eventos trombóticos. Se ve una clara heterogeneidad en el manejo de estas terapias en cuanto a suspensión, tiempo de suspensión, introducción de terapia puente,... No es un tema carente de importancia para la cirugía ya que estos fármacos, tanto las heparinas como los antagonistas de la vitamina k o dicumarínicos, influyen en la calidad de la coagulación por lo que su mal manejo puede aumentar el sangrado intra y postoperatorio así como a las demandas transfusionales^{121,122}.

4. ÁCIDO TRANEXÁMICO EN CIRUGÍA CARDIACA

Según ficha técnica su uso se recomienda para prevención y tratamiento de las hemorragias debidas a fibrinólisis general o local en adultos y en niños mayores de 1 año de edad. Las indicaciones específicas incluyen la cirugía cardiovascular por lo que todos nuestros pacientes recibieron dicho fármaco intraoperatoriamente. Esto es un punto a favor a la hora de homogeneizar la muestra. Sin embargo está recogida la dosis total al final de la intervención, con lo que no podemos aclarar la pauta de administración que es en lo que más se difiere. Aún así hemos calculado la dosis media en función del peso y resulta en 31.04 mg/kg, con 5 pacientes con dosis totales menores que el bolo inicial recomendado de 10 mg/kg. Hay que puntualizar que dos de ellos tenían insuficiencia renal previa conocida por lo que en estos casos es necesario disminuir la dosis a único bolo de 10 mg/kg cada 12 o 24 horas si la creatinina es menor de 5.65 mg/dl y si es mayor, como en uno de ellos, disminuirlo a 5 mg/kg cada 24h.

Pero, ¿qué se observa en su uso en la cirugía cardiaca? Las Guías recomiendan el uso de algún antifibrinolítico. En el caso del ácido tranexámico se reduce el ratio transfusional en pacientes que lo recibieron en cirugía cardiaca como muestra el metaanálisis y revisión sistemática de Ker K et al.¹²³. Englobando los tres antifibrinolíticos disponibles: ácido tranexámico, ácidoaminocaproico y aprotinina (no autorizado desde 2007 en nuestro país) según la revisión Cochrane¹²⁴, estos fármacos proporcionan reducciones valiosas en la pérdida de sangre y la recepción de transfusión de glóbulos rojos alogénicos. La aprotinina parece ser un poco más efectiva que los análogos de la lisina en la reducción de la pérdida de sangre y la recepción de transfusiones de sangre. Sin embargo, las comparaciones muestran un menor riesgo de muerte con éstos últimos en comparación con la aprotinina. Los análogos de la lisina son efectivos para reducir la pérdida de sangre durante y después de la cirugía, y parecen estar libres de efectos adversos graves. Según esta revisión, en comparación con el ácido tranexámico, se dispone de menos datos disponibles que apoyen el uso del ácido aminocaproico en cirugía cardiaca. Por todo lo anterior, parece preferible el uso de ácido tranexámico como antifibrinolítico en cirugía cardiaca.

Existe cierta preocupación por la posible asociación del ácido tranexámico con el aumento de riesgo de sufrir convulsiones en el postoperatorio. Entre otros, el artículo de Sharma V et al.¹²⁵ lo relaciona con este evento adverso pero recomienda su administración a dosis menores de 80 mg/kg. Las convulsiones son una complicación postoperatoria grave después de la cirugía cardíaca que se relacionan además de con la administración de dosis altas de tranexámico, con tiempos de clampaje aórtico largos, parada cardiocirculatoria bajo hipotermia, edad, sexo femenino, etc^{126,127}. La prevalencia de convulsiones en el postoperatorio de este tipo de cirugía difiere, pero está en torno a un 0.9%. En el caso de nuestros pacientes es aún menor, 0.01%. Todos ellos recibieron ácido tranexámico pero la dosis más alta fueron 68.18 mg/kg, con lo que no se superó la dosis máxima recomendada para aumentar el riesgo convulsiones postoperatorias.

5. FLUIDOTERAPIA: COLOIDES

No hay consenso con respecto a las estrategias óptimas de fluidos en la cirugía cardíaca, pero se ha sugerido que el uso de hidroxietil-almidones (HES), que fueron los administrados en ambos grupos de pacientes, pueden estar asociados con un aumento pérdida de sangre perioperatoria. El grado de deterioro del sistema hemostático depende del peso molecular y el grado de sustitución de las soluciones. En nuestro caso se utilizó HES 130 / 0.4 (Voluven (®)) que tiene un menor peso molecular in vitro y un menor grado de sustitución de hidroxietilo por lo que el impacto sobre la hemostasia está disminuido¹²⁸.

Sin embargo, diversos estudios prospectivos que compararon diferentes soluciones de cebado con pérdida de sangre y / o requerimientos transfusionales no demostraron ninguna diferencia entre ellas¹²⁹⁻¹³¹. Al igual que en los pacientes de la muestra en quienes no existen diferencias en el sangrado postoperatorio comparando los que recibieron coloides con los que no.

Otra razón que apoya la controversia frente a su uso es el riesgo de nefrotoxicidad en pacientes sépticos¹³². En nuestro caso no se trata de este tipo de pacientes pero aún así quisimos comparar la incidencia de fracaso renal agudo entre los que recibían coloides y los que no. En los primeros un 2.24% lo

padecieron mientras que en los que no recibieron la incidencia sorprendentemente fue mayor, con un 9.8% de casos.

Para concluir, según nuestra muestra parece seguro el uso de estas soluciones en cirugía cardíaca con respecto al sangrado postoperatorio y el desarrollo de insuficiencia renal aguda, utilizando siempre las de bajo peso molecular. En este tipo de intervenciones participan multitud de factores como la presencia de bypass cardiopulmonar, tiempos de clampaje aórtico prolongado, etc, que predisponen a un estado proinflamatorio causante de alteraciones de la coagulación y el filtrado glomerular aparte del manejo de fluidos¹³³.

6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio retrospectivo en el que se recogen todos los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en dos periodos de tiempo distintos bastante espaciados. Ello puede tener implicaciones a la hora del manejo general anestésico y quirúrgico del paciente que no es catalogable solamente con variables cuantificables. Además existen Índices como el EUROSCORE que no estaban desarrollados cuando se intervinieron a los pacientes sin uso de cell saver. Ocurre lo mismo con el INR (ratio normalizado internacional) que es una forma de estandarizar los cambios obtenidos a través del tiempo de protrombina el cuál no tampoco se encontraba implementado.

Los parámetros analíticos preoperatorios están tomados de los reflejados en la consulta preanestésica. En algún caso puede existir error sobretodo en parámetros de coagulación ya que se realizan nuevas analíticas posteriores a la consulta en casos en los que se requiera ajuste de medicación anticoagulante.

Otra limitación resulta el tamaño muestral (N=300) con más pacientes en el grupo con uso de recuperador (N=164). Con muestras más pequeñas resulta más difícil valorar los sucesos con menor incidencia como ciertas complicaciones o transfusión de pool de plaquetas.

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 otro lado, la transfusión sanguínea es realizada por diferentes facultativos en función del sangrado observado y datos del hematocrito. El sangrado es un criterio subjetivo no estandarizado en ningún protocolo con lo que puede contribuir a un nuevo sesgo.

Debido a todo ello, recomendamos la realización de estudios prospectivos randomizados en los que el tamaño muestral sea mayor, se siga un mismo protocolo transfusional y los pacientes se repartan aleatoriamente según uso o no de cell saver.

CONCLUSIONES

1. Los ratios de transfusión de concentrados de hematíes son menores en los pacientes sobre los que se utilizó el recuperador sanguíneo. Según el modelo de CH transfundidos los varones, con hematocrito preoperatorio más alto y sometidos a intervenciones valvulares son los que menos transfusiones de este hemoderivado recibirán.
2. Los pacientes sobre los que se utiliza el recuperador tienen más riesgo de recibir transfusión de plaquetas. El modelo aporta como factores de riesgo para ello ser varón, uso de cell saver y tener necesidades previas de CH elevadas. Como factor protector se encuentra poseer mayor número de plaquetas preoperatorias.
3. El uso de cell saver aumenta el riesgo de recibir CCP.
4. El tipo de cirugía con menor riesgo para que un paciente reciba hemoderivados o CCP son las valvulares, de hecho en el modelo de sangrado postoperatorio resulta un factor protector.
5. El sangrado postoperatorio se puede predecir mediante un modelo que incluye como factores de riesgo el tiempo de CEC alargado, menor contaje de plaquetas en el preoperatorio, mayor hematocrito preoperatorio (posible sesgo por la escasa incidencia de anemia preoperatoria), menor IMC, mayor número de CH transfundidos y uso de cell saver.
6. Los pacientes con anemia preoperatoria recibieron de media dos concentrados más de hematíes. Según los resultados parece necesario instaurar un circuito preoperatorio donde se diagnostique y trate a estos pacientes.
7. Las terapias antiagregantes y anticoagulantes aún mantienen errores en su manejo preoperatorio por lo que recomendamos la revisión y uso de protocolos actualmente disponibles.
8. Existe mayor incidencia de fracaso renal agudo en los pacientes con uso de recuperador sanguíneo. A pesar de que las diferencias no son significativas, puede resultar otro factor más de riesgo para desarrollar esta complicación en estudios futuros.

9. Las transfusiones sanguíneas, en especial las de concentrados de hematíes, están presentes en todos los casos que desarrollaron fracaso renal agudo.
10. Las reacciones transfusionales existen, por lo que es otra razón más para apoyar los triggers transfusionales restrictivos.
11. El uso de cell saver parece ser un factor predisponente a alargar la estancia en UCI yendo en contra de los objetivos deseables para un programa de recuperación mejorada o fast track.
12. El IMC es una variable inversamente influyente en el sangrado postoperatorio, asociado posiblemente al estado protrombótico de estos pacientes.
13. Como aplicación clínica del presente trabajo, podemos concluir que el uso indiscriminado de cell-saver puede exponer al paciente a riesgos sin beneficios. Por lo que en cirugías cardíacas de bajo-moderado riesgo de sangrado y/o valvulares sería preferible no trabajar con este dispositivo.

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

AAG:	Antiagregantes
AAS:	Ácido acetil salicílico
Ac:	Anticoagulante
AcE:	Anticoagulante a extraer
ACO:	Anticoagulantes orales
AcR:	Anticoagulante requerido
ACreat:	Aclaramiento creatinina
ACV:	Accidente cerebrovascular
AEE:	Agentes estimulantes de la eritropoyesis
AEMPS:	Agencia Española de Medicamentos- Productos Sanitarios
AIT:	Accidente isquémico transitorio
ANOVA:	Análisis de varianza
AT III:	Antitrombina III
ATP:	Adenosin trifosfato
ATP:	Autotransfusión postoperatoria
BAV:	Bloqueo auriculo-ventricular
BPAC:	Bypass aorto-coronario
CATS:	Continous autotransfusión system
CCP:	Concentrado de complejo protrombínico
CEC:	Circulación extracorpórea
CH:	Concentrado de hematíes
CID:	Coagulación intravascular diseminada
CMV:	Citomegalovirus
CPB:	Bypass cardiopulmonar
DAP:	Donación autóloga preoperatoria
DPG:	Difosfoglicerato
EACTA:	European Association Cardio-thoracic Anesthesia
EPO:	Eritropoyetina
ESA:	European Society of Anesthesia
FDA:	Food and Drug Administration
Fe:	Hierro
FEVI:	Fracción de eyección ventrículo izquierdo

FRA:	Fracaso renal agudo
FvW:	Factor Von Willebrand
GI:	Gastrointestinal
H:	Hora
Hb:	Hemoglobina
HES:	Hidroxiethylalmidones
HFVVC:	Hemofiltración veno-venosa continua
HLA:	Antígeno leucocitario humano
HTA:	Hipertensión
HTO:	Hematocrito
I. hepática:	Insuficiencia hepática
I. respiratoria:	Insuficiencia respiratoria
IgA:	Inmunoglobulina A
IgE:	Inmunoglobulina E
IL-6:	Interleucina 6
IL-8:	Interleucina 8
IMC:	Índice de masa corporal
INR:	International Normalized Ratio
IQ:	Intervención quirúrgica
IRA:	Insuficiencia renal aguda
IRC:	Insuficiencia renal crónica
IV:	Intravenoso
MCV:	Volumen corpuscular medio
NBCUS:	National Blood Collection and Utilization Survey
NO:	Oxido nítrico
O₂:	Oxígeno
PBM:	Patient Blood Management
PC:	Proteína C
PCI:	Peso corporal ideal
PCR:	Proteína C reactiva
PFC:	Plasma fresco congelado
PG:	Prostaglandina

ABREVIATURAS

PO₂:	Presión parcial de oxígeno
PTC:	Prótesis total de cadera
PTR:	Prótesis total de rodilla
Sangrado Imp:	Sangrado importante
Sangrado PO:	Sangrado postoperatorio
SC:	Subcutáneo
SDF:	Sangre total filtrada y no lavada
SF:	Suero fisiológico
SRIS:	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
SVcO₂:	Saturación venosa central de oxígeno
SVmO₂:	Saturación venosa mixta de oxígeno
TACO:	Transfusion associated circulatory overload
TCA:	Tiempo de coagulación activado
TEG:	Tromboelastograma
TP:	Tiempo de protrombina
TRALI:	Lesión pulmonar aguda relacionada con transfusión
TSA:	Transfusión sangre alogénica
TT:	Tiempo de trombina
TTPA:	Tiempo de tromboplastina parcial activado
UCI:	Unidad de Cuidados Intensivos
UI:	Unidades Internacionales
V:	Volemia
VE:	Volumen a extraer
VIH:	Virus inmunodeficiencia humana adquirida

ANEXO

1. Modelo de predicción de número de concentrados de hematíes que serán transfundidos aplicado a cada caso:

Número del caso	CH transfundidos	CH pronosticados
1	6	3,33
2	0	1,60
3	6	2,81
4	0	1,30
5	2	1,62
6	0	1,98
7	2	,15
8	1	2,10
9	2	2,54
10	2	1,69
11	2	,63
12	0	3,69
13	0	3,11
14	4	,61
15	4	2,46
16	2	2,54
17	0	1,21
18	0	1,11
19	8	2,76
20	2	1,77
21	4	2,35
22	0	1,44
23	2	1,97
24	4	2,62
25	2	2,61
26	0	2,56
27	0	1,88
28	3	2,99
29	0	6,53
30	2	1,85
31	3	3,95
32	2	3,68
33	2	2,18
34	4	2,33
35	0	,37
36	2	1,98
37	2	2,06
38	0	,56
39	2	1,50
40	0	1,53
41	0	1,66

42	0	,71
43	0	,71
44	2	,44
45	6	3,72
46	3	2,18
47	2	2,11
48	0	,29
49	0	1,73
50	4	2,00
51	2	1,61
52	4	2,06
53	2	1,16
54	2	2,27
55	0	1,27
56	2	1,95
57	3	2,58
58	0	1,59
59	1	1,95
60	8	2,74
61	5	4,83
62	6	2,65
63	2	2,18
64	4	1,62
65	2	1,52
66	2	,77
67	0	1,98
68	4	1,74
69	2	1,45
70	2	1,78
71	2	2,38
72	6	3,22
73	3	1,85
74	5	2,47
75	2	2,07
76	2	1,72
77	2	1,25
78	2	1,92
79	0	,80
80	2	1,68
81	2	2,16
82	2	3,39
83	5	2,10
84	4	2,65
85	0	1,47
86	0	,53
87	0	1,60

ANEXO

88	2	1,55
89	2	2,50
90	0	,61
91	2	3,35
92	0	1,43
93	2	1,50
94	4	1,58
95	0	1,68
96	0	.
97	8	3,00
98	0	2,04
99	2	2,00
100	2	2,25
101	6	2,79
102	2	2,19
103	2	1,52
104	2	3,79
105	2	3,36
106	0	1,89
107	2	2,08
108	2	1,61
109	2	2,34
110	0	,75
111	5	3,11
112	3	3,11
113	2	3,17
114	0	1,83
115	4	2,54
116	0	2,10
117	4	1,79
118	3	2,45
119	2	2,02
120	2	1,94
121	4	1,66
122	1	1,03
123	0	1,84
124	2	1,95
125	5	3,81
126	0	,91
127	2	1,62
128	5	3,80
129	3	-,38
130	2	2,51
131	4	2,65
132	3	2,62
133	2	1,43

134	6	2,50
135	2	3,75
136	2	1,78
137	2	2,16
138	3	2,03
139	3	3,37
140	4	3,16
141	0	1,38
142	0	-,07
143	1	1,35
144	2	3,51
145	0	2,04
146	3	2,26
147	0	,90
148	0	,05
149	0	,97
150	2	2,57
151	0	,77
152	3	2,45
153	0	1,08
154	1	2,16
155	2	2,31
156	0	,96
157	2	1,43
158	0	2,63
159	4	4,50
160	6	2,56
161	2	2,91
162	0	1,99
163	6	2,38
164	0	,79
165	2	1,85
166	2	1,88
167	1	2,16
168	1	1,15
169	4	2,81
170	0	1,38
171	0	,54
172	0	,39
173	3	2,39
174	2	1,67
175	0	1,04
176	0	,23
177	0	,61
178	2	2,28
179	0	2,00

ANEXO

180	1	2,91
181	3	2,84
182	2	2,29
183	6	3,06
184	4	4,53
185	1	1,89
186	0	,90
187	2	2,20
188	0	-,27
189	2	1,80
190	2	2,38
191	4	2,51
192	6	2,47
193	0	2,32
194	5	1,96
195	4	2,16
196	0	2,06
197	1	1,95
198	0	,82
199	1	1,57
200	1	1,37
201	0	1,60
202	0	1,23
203	2	,16
204	0	1,41
205	0	2,08
206	0	,48
207	2	,78
208	4	1,89
209	6	3,03
210	1	1,67
211	0	1,18
212	0	1,76
213	1	2,34
214	8	4,09
215	0	1,58
216	0	,98
217	5	,83
218	3	2,63
219	0	,30
220	4	2,54
221	0	,80
222	7	2,24
223	4	4,24
224	6	2,17
225	0	1,84

226	1	3,86
227	4	3,54
228	0	2,14
229	1	2,57
230	0	,43
231	0	,44
232	0	1,98
233	7	2,90
234	1	2,33
235	4	4,05
236	2	2,40
237	0	,92
238	4	2,02
239	2	,67
240	5	3,92
241	9	2,33
242	4	1,30
243	2	2,31
244	4	2,56
245	0	1,20
246	2	1,90
247	0	,41
248	0	,16
249	3	2,08
250	7	2,49
251	0	3,00
252	0	1,88
253	0	,76
254	1	2,65
255	2	2,20
256	1	2,54
257	4	2,30
258	0	,23
259	2	2,73
260	2	3,41
261	3	2,82
262	5	2,18
263	1	2,10
264	3	3,28
265	0	,27
266	1	1,49
267	2	1,56
268	0	,44
269	7	3,41
270	1	2,44
271	1	1,90

ANEXO

272	1	4,17
273	0	,55
274	0	1,38
275	4	3,46
276	0	1,54
277	0	1,88
278	2	2,32
279	2	2,61
280	0	1,34
281	1	2,57
282	1	1,10
283	1	2,25
284	2	1,69
285	0	2,26
286	4	1,98
287	1	2,41
288	0	-,07
289	0	1,44
290	3	2,53
291	3	1,93
292	4	3,13
293	0	,69
294	3	2,35
295	1	3,14
296	1	3,10
297	0	,12
298	2	1,98
299	0	1,41
300	1	1,85

2. Casos alejados del modelo de predicción del número de CH transfundidos, 17 pacientes

Número del caso	CH transfundidos	CH pronosticados
12		
19	0	3,77
29	8	2,76
60	0	6,72
97	8	2,74
129	8	2,94
134	3	-,46
163	6	2,53
192	6	2,36
214	6	2,46
217	8	4,08
222	5	,86
224	7	2,26
233	6	2,19
241	7	2,90
250	9	2,31
269	7	2,52
	7	3,44

3. Modelo de predicción de transfusión de pools de plaquetas aplicado en cada caso

Caso	Transfusión de plaquetas observada (Si o no)	Pronóstico de transfusión de plaquetas (x100=%)	Estado de transfusión de plaquetas pronosticado (Si o no)
1	N	,049	N
2	N	,026	N
3	N**	,275	A
4	N	,062	N
5	N	,026	N
6	N	,126	N
7	N	,027	N
8	N	,110	N
9	N	,049	N
10	N	,104	N
11	N	,058	N
12	N**	,441	A
13	N	,045	N
14	N	,061	N
15	N	,024	N
16	N	,046	N

ANEXO

17	N	,059	N
18	N	,060	N
19	N	,050	N
20	N	,025	N
21	N	,112	N
22	N	,011	N
23	N	,115	N
24	N	,047	N
25	N	,040	N
26	N	,048	N
27	N	,023	N
28	N	,044	N
29	N**	,879	A
30	N	,123	N
31	N	,102	N
32	N	,112	N
33	N	,022	N
34	N	,105	N
35	N	,030	N
36	N	,138	N
37	N	,139	N
38	N	,070	N
39	N	,064	N
40	N	,129	N
41	N	,119	N
42	N	,069	N
43	N	,059	N
44	N	,024	N
45	N	,095	N
46	N	,018	N
47	N	,107	N
48	N	,025	N
49	N	,118	N
50	N	,020	N
51	N	,024	N
52	N	,112	N
53	N	,053	N
54	N	,022	N
55	N	,064	N
56	N	,025	N
57	N	,052	N
58	N	,107	N
59	N	,120	N
60	A**	,041	N
61	N	,179	N
62	A**	,051	N

63	N	,118	N
64	N	,123	N
65	N	,133	N
66	N	,059	N
67	N	,112	N
68	N	,114	N
69	N	,010	N
70	N	,149	N
71	N	,108	N
72	N	,050	N
73	N	,135	N
74	A**	,125	N
75	N	,023	N
76	N	,135	N
77	N	,076	N
78	N	,021	N
79	N	,070	N
80	N	,130	N
81	A**	,128	N
82	N	,053	N
83	N	,134	N
84	N	,053	N
85	N	,062	N
86	N	,057	N
87	N	,022	N
88	N	,109	N
89	N	,025	N
90	N	,063	N
91	N	,049	N
92	N	,071	N
93	N	,065	N
94	A**	,130	N
95	N	,125	N
96	N**	.	.
97	A**	,049	N
98	N	,123	N
99	N	,106	N
100	N	,021	N
101	A	,220	A
102	N	,118	N
103	N	,112	N
104	N	,102	N
105	N	,050	N
106	N	,023	N
107	N	,117	N
108	N	,119	N

ANEXO

109	N	,026	N
110	N	,065	N
111	N	,046	N
112	N	,046	N
113	N**	,214	A
114	N	,120	N
115	N**	,217	A
116	N	,124	N
117	N	,025	N
118	A**	,032	N
119	N	,027	N
120	N	,123	N
121	A**	,131	N
122	N	,051	N
123	N	,102	N
124	N	,111	N
125	N	,095	N
126	N	,041	N
127	N	,023	N
128	A**	,109	N
129	N	,021	N
130	N	,022	N
131	N	,053	N
132	N	,074	N
133	N	,058	N
134	A	,268	A
135	N	,095	N
136	A**	,113	N
137	A	,410	A
138	N	,104	N
139	N	,189	N
140	N**	,201	A
141	N	,047	N
142	N	,141	N
143	N**	,273	A
144	N	,180	N
145	A	,434	A
146	A	,340	A
147	N**	,231	A
148	A**	,119	N
149	N**	,231	A
150	N	,173	N
151	N**	,258	A
152	N	,115	N
153	N**	,273	A
154	A	,386	A

155	N	,116	N
156	N**	,251	A
157	N	,051	N
158	N**	,625	A
159	N**	,297	A
160	A	,580	A
161	N**	,209	A
162	N	,115	N
163	N	,093	N
164	N**	,225	A
165	N**	,387	A
166	N	,093	N
167	N**	,397	A
168	N**	,234	A
169	N**	,229	A
170	N	,053	N
171	N**	,229	A
172	N	,124	N
173	A	,415	A
174	A**	,106	N
175	N**	,222	A
176	N	,105	N
177	N**	,244	A
178	N	,098	N
179	N**	,376	A
180	N**	,202	A
181	N**	,203	A
182	N	,128	N
183	A**	,153	N
184	N**	,556	A
185	N**	,364	A
186	N**	,239	A
187	N	,092	N
188	N	,125	N
189	A	,408	A
190	N	,085	N
191	A**	,111	N
192	A**	,115	N
193	N	,100	N
194	A	,356	A
195	N**	,357	A
196	N**	,412	A
197	N**	,377	A
198	N**	,243	A
199	N**	,358	A
200	N**	,246	A

ANEXO

201	N**	,427	A
202	N**	,238	A
203	N	,121	N
204	N**	.	.
205	N**	,383	A
206	N**	,203	A
207	N**	,285	A
208	A	,372	A
209	A	,523	A
210	N	,102	N
211	N**	,228	A
212	N**	,388	A
213	N	,086	N
214	A	,326	A
215	N**	,409	A
216	N**	,242	A
217	A	,240	A
218	A	,618	A
219	N	,136	N
220	N**	,219	A
221	A	,305	A
222	A	,408	A
223	N**	,307	A
224	A	,359	A
225	A	,377	A
226	N**	,402	A
227	A	,791	A
228	N	,099	N
229	N	,177	N
230	N	,134	N
231	N	,125	N
232	N	,111	N
233	A	,218	A
234	N	,110	N
235	A	,334	A
236	N**	,376	A
237	N**	,223	A
238	A	,414	A
239	N**	,230	A
240	A	,754	A
241	A**	,105	N
242	A**	,185	N
243	N**	,408	A
244	A	,624	A
245	A	,306	A
246	N	,099	N

247	A**	,141	N
248	N	,165	N
249	A	,406	A
250	A	,562	A
251	N	,195	N
252	N**	,464	A
253	N**	,244	A
254	N**	,203	A
255	N	,097	N
256	N	,195	N
257	A	,335	A
258	N	,123	N
259	N	,170	N
260	N**	,246	A
261	N**	,560	A
262	N**	,418	A
263	A	,360	A
264	N	,187	N
265	N	,139	N
266	N	,046	N
267	N**	.	.
268	N	,117	N
269	N**	,236	A
270	N	,116	N
271	N	,104	N
272	N**	,364	A
273	N**	,223	A
274	N	,048	N
275	N	,189	N
276	A	,427	A
277	N	,102	N
278	N	,100	N
279	A	,210	A
280	A	,240	A
281	N	,182	N
282	N**	,229	A
283	N	,095	N
284	N**	,380	A
285	N	,114	N
286	N	,109	N
287	N	,093	N
288	N	,128	N
289	N	,051	N
290	N	,183	N
291	N	,097	N
292	N	,157	N

ANEXO

293	N**	,230	A
294	N	,101	N
295	N**	,247	A
296	N**	,219	A
297	N	,127	N
298	A	,447	A
299	N**	,235	A
300	N	,109	N

N= no recibieron ningún pool de plaquetas, A= si recibieron algún pool de plaquetas,

** = casos clasificados incorrectamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Association of Blood Banks, America's Blood Centers, American Red Cross. Circular of information for the use of human blood and blood components. July 2002.
2. Vamvakas EC, Blajchman MA. Deleterious clinical effects of transfusion-associated with immunomodulation: fact or fiction? *Blood*. 2001 Mar 1;97(5):1180-95.
3. Perioperative Blood Transfusion and Postoperative Mortality. Carson et al. *JAMA*.1998; 279: 199-205.
4. Muñoz M, Llau JV, Leal SR, García-Erce JA, culebras JM. Transfusión sanguínea perioperatoria en el paciente neoplásico. I. Alteraciones inmunológicas y consecuencias clínicas. *Cir Esp* 2002;72(3):160-8.
5. Martin CM, Sibbald WJ, Lu X, et al. Age of transfused red blood cells is associated with ICU length of stay. (Abst) *Clin Invest Med*. 1994;17:124.
6. Vamvakas EC, Carven JH. Transfusión and postoperative pneumonia in coronary artery bypass graft surgery: effect of the length of storage of transfused red cells. *Transfusion* 1999;39:701-710.
7. Basran S, Frumento RJ, Cohen A, Lee S, Du Y, Nishanian E, Kaplan HS, Stafford-Smith M, Bennett-Guerrero E. The association between duration of storage of transfused red blood cells and morbidity and mortality after reoperative cardiac surgery.07/2006 - *Anesth Analg*.
8. Ferraris VA et al. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg*. 2011 Mar;91(3):944-82.
9. Bilecen S, de Groot JA, Kalkman CJ, Spanjersberg AJ, Moons KG, Nierich AP. Effectiveness of a cardiac surgery-specific transfusion protocol. *Transfusion*. 2014;54:708-716.
10. Jeffrey L et al. Clinical Practice Guidelines From the AABB Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *JAMA*. 2016;316(19):2025-2035.

11. S. Kocsi, G. Demeter, J. Fogas, D. Érces, J. Kaszaki and Z. Molnár. Central venous oxygen saturation is a good indicator of altered oxygen balance in isovolemic anemia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; 56: 291–297.
12. Goodnough LT, Shander A. Patient Blood Management. *Anesthesiology*. 2012 Jun; 116 (6): 1367-76
13. Shannon L. Farmer, Kevin Trentino, Axel Hofmann, James B. Semmens, S. Aqif Mukhtar, Gareth Prosser, Jeffrey M. Hamdorf, Sudhakar Rao, Michael F. Leahy. A Programmatic Approach to Patient Blood Management – Reducing Transfusions and Improving Patient Outcomes *The Open Anesthesiology Journal*, 2015, 9: 6-16.
14. Steinbicker A, Zuerheiden NJ, Buck Mann A, et al. Patient blood management: Umsetzung im Rahmen der Anaesthesiesprechstunde. *Anasth Intensivmed* 2015; 56:64-74.
15. Sibylle A et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. First update 2016. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34:332-395.
16. David O et al. The prevalence of anaemia, hypochromia and microcytosis in preoperative cardiac surgical patients. *Anaesth Intensive Care* 2013; 41:316-321.
17. Theusinger OM et al. Patient blood management in orthopaedic surgery: a four year follow up of transfusion requirements and blood loss from 2008 to 2011 at the Balgrist University Hospital in Zurich, Switzerland. *Blood Transfus* 2014; 12:195-203.
18. Enko D et al. The impact of an algorithm guided management of preoperative anemia in perioperative hemoglobin level and transfusion of major orthopedic surgery patients. *Anemia* 2013; 2013:641876.
19. Harwin SF et al. Is total hip arthroplasty a successful and safe procedure in Jehovah's Witnesses? Mean five year results. *Hip Int* 2014; 24:69-76.
20. Bisbe E, Muñoz M. Management of preoperative anemia: The NATA consensus statements. *ISBT Sci Ser* 2012; 7:283-287.

21. Leal-Noval SR et al. Documento Sevilla de consenso sobre alternativas a la transfusión de sangre alogénica. Actualización del Documento Sevilla. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2013.
22. Pasricha SR, Flecknoe-Brown SC, Allen KJ et al. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. *Med J Aust*, 2010, 193(9):525–532.
23. Price EA, Mehra R, Holmes TH, Schrier SL. Anemia in older persons: etiology and evaluation. *Blood Cells Mol Dis.* 2011;46(2):159. Epub 2011 Jan 3.
24. Madrazo González Z., García Barrasa A., Rodríguez Lorenzo L., Rafecas Renau A. Hierro intravenoso. *Cir Esp* 2009; 86(4): 196-203.
25. Funk F et al. The new generation of intravenous iron: chemistry, pharmacology, and toxicology of ferric carboxymaltose. *Arzneimittelforschung* 2010; 60: 345-353.
26. Chau M., Richards T. et al. The UD Cardiac and Vascular Surgery Interventional Anaemia Response (CAVIAR) Study: protocol for an observational cohort study to determine the impact and effect of preoperative anaemia management in cardiac and vascular surgical patients. *BMJ Open* 2017;7:e014872. Doi:10.1136/bmjopen-2016-014872.
27. Jelkman W. Erythropoietin: structure, control of production and function. *Physiol Rev* 1992; 72:449-489.
28. Sánchez Pérez C.A., González Latorre M.V. Guía para elaboración de programas de ahorro de sangre en cirugía. Sección cuidados intensivos de la SEDAR-2016.
29. Vavricka SR, Rogler G. Intestinal absorption and vitamin levels: Is a new focus needed? *Dig Dis* 2012; 30 (suppl 3): 73-80.
30. Selhub J, Paul L. Folic acid fortification: why not vitamin B12 also? *Biofactors* 2011; 37: 269-271.

31. Martí-Carvajal AJ, Simancas-Racines D, Peña-González BS. Prolonged storage of packed red blood cells for blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 14;(7):CD009330.
32. Jeong SM et al. Warming of intravenous fluids prevents hypothermia during off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2008; 22(1);67-70.
33. National Blood Authority's Patient Blood Management Guidelines (Australia) Last Review March 2011.
34. Rossaint R et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Critical Care* 2016 20:100.
35. Deloge E. et al. Aprotinin vs. Tranexamic acid in isolated coronary artery bypass surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2017; 34:280-287.
36. CRASH-2 Collaborators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo controlled trial. *Lancet* 2010; 376(9734):23-32.
37. M. Muñoz Gómez et al. Foro de debate: seguridad de las alternativas a la transfusión alogénica en el paciente quirúrgico y/o crítico. *Medicina Intensiva*, Julio 2015. Doi: 10.1016/j.medin.2015.05.00.
38. Walden K. et al. Low Preoperative Fibrinogen Plasma Concentration Is Associated With Excessive Bleeding After Cardiac Operations. *Ann Thorac Surg* 2014;97:1199–206.
39. Karlsson M. et al. Prophylactic Fibrinogen Infusion in Cardiac Surgery Patients: Effects on Biomarkers of Coagulation, Fibrinolysis, and Platelet Function. Vol 17, Issue 4, 2011.
40. Vonk A.B. et al. Residual blood processing by centrifugation, cell salvage or ultrafiltration in cardiac surgery: effects on clinical hemostatic and ex-vivo rheological parameters. October 2012 - Volume 23 - Issue 7 - p 622–628.

41. Klein AA et al. The Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland: Safety Guideline. Blood Transfusion and the Anaesthetist: Intra-operative Cell Salvage. 2009.
42. Muñoz M. et al. GIEMSA. Autotransfusión pre y postoperatoria. Estudio comparativo de la hematología, bioquímica y metabolismo eritrocitario en sangre preoperatoria y sangre de drenaje postoperatorio. *Sangre* 1999; 44:433-50.
43. Domen RE. Adverse reactions associated with autologous blood transfusion: evaluation and incidence at a large academic hospital. *Transfusion* 1998; 38; 296-300.
44. Hamer A. Postoperative cell salvage. En : Thomas D, Thompson J, Ridler B (eds) *A manual of blood conservation*. TFM Publishing, Harley, 2005: 123-31.
45. Waters y cols. An economic analysis of costs associated with development of a cell salvage program. *Anesth Analg* 2007; 104: 869-75.
46. Carles PA et al. Cell salvage for minimising perioperative allogenic blood transfusion *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010 Mar 17;(3):CD001888.
47. Gorlinger K. et al. First line with coagulation factor concentrates combined with point of care coagulation testing is associated with decreased allogenic Blood transfusion in cardiovascular surgery. *Anesthesiology* 2011;115:1179-1191.
48. Comin-Colet J et al. Iron deficiency is a key determinant of health-related quality of life in patients with chronic heart failure regardless of anaemia status. *Eur J Heart Fail*, 2013;15:1164-72.
49. Madi-Jebara et al.. Postoperative intravenous iron used alone or in combination with low-dose erythropoietin is not effective for correction of anemia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004;18:59-63.
50. Garrido Martin P et al. The effect of intravenous and oral iron administration on perioperative anaemia and transfusion requirements in patients undergoing elective cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;15:1013-1018.

51. Stover EP, Siegel LC, Parks R, Levin J, Body SC, Maddi R, D'Ambra MN, Mangano DT, Spiess BD. 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;88:327-333.
52. McQuilten ZK, Andrianopoulos N, Wood EM, Cole-Sinclair MF, McNeil JJ, Cameron PA, Reid CM, Newcomb AE, Smith JA, Phillips LE. Transfusion practice varies widely in cardiac surgery: Results from a national registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147:1684-1690.
53. Bennett-Guerrero E, Zhao Y, O'Brien SM, Ferguson TB Jr, Peterson ED, Gammie JS, Song HK. Variation in use of blood transfusion in coronary artery bypass graft surgery. *JAMA*. 2010;304:1568-1575.
54. Vonk AB, Meesters MI, van Dijk WB, Eijnsman L, Romijn JW, Jansen EK, Loer SA, Boer C. Ten-year patterns in blood product utilization during cardiothoracic surgery with cardiopulmonary bypass in a tertiary hospital. *Transfusion*. 2014;54:2608-2616.
55. Cote C, MacLeod JB, Yip AM, Ouzounian M, Brown CD, Forgie R, Pelletier MP, Hassan. Variation in transfusion rates within a single institution: exploring the effect of differing practice patterns on the likelihood of blood product transfusion in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149:297-302.
56. Guyan Wang et al. The efficacy of an intraoperative cell saver during cardiac surgery: A Meta-Analysis of Randomized Trials, → Von AB et al. Intraoperative cell salvage is associated with reduced postoperative blood loss and transfusion requirements in cardiac surgery: a cohort study. *Transfusion* 2013;53:2782-9.
57. Carless PA et al. Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;4:CD001888.
58. Pagano D. et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 0 (2017) 1–33.

59. Engels GE et al. Intraoperative cell salvage during cardiac surgery is associated with reduced postoperative lung injury. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2016;22:298-304.
60. Gabel J. et al . Cell saver of cardiectomy suction blood improves the balance between pro and anti-inflammatory cytokines after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;89:1511-7.
61. Al-Khabori et al. Discriminatory power of the intraoperative cell salvage use in the prediction of platelet and plasma transfusion in patients undergoing cardiac surgery. *Transfus Apher Sci*. 2015 Oct;53(2);208-12.
62. Al-Riyami A.Z. Intra-operative cell salvage in cardiac surgery may increase platelet transfusion requirements: a cohort study. *Vox Sang* 2015 Abril.
63. Attaran et al. 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; 12:924-6.
64. Pajares A et al. Patient blood management in cardiac surgery: Results. *Rev Española Anestesia y Reanimación* 2018 Jan. pii: S0034-9356(17)30266-9.
65. Carlos E Arias-morales et al. Revisiting blood transfusión and predictors of outcome in cardiac surgery patients: a concise perspective. *F1000Research* 2017, 6(F1000Faculty Rev): 168.
66. Meybohm P et al. Washed cell salvage in surgical patients. A review and meta-analysis of prospective randomized trials under PRISMA. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Aug; 95(31): e4490.
67. A. Silveira-Álvarez. Characterization of reexploration for excessive bleeding after cardiac surgery. *Rev Fed Arg Cardiol* 2011; 40 (4).
68. Gross I. et al. Patient blood management in cardiac surgery results in fewer transfusions and better outcome. *Transfusion*. 2015 May;55(5):1075-81.
69. C. L. Coté et al. Efficacy of intraoperative cell salvage in decreasing perioperative blood transfusion rates in first-time cardiac surgery patients: a retrospective study. *Can J Surg*, Vol. 59, No. 5, October 2016.

70. Zaffar N. et al. The rationale for platelet transfusion during cardiopulmonary bypass: an observational study. *Can J Anesth/J Can Anesth* (2013) 60:345–354.
71. Johansen M, Wikkelso A et al. Prothrombin complex concentrate for reversal of vitamin K antagonist treatment in bleeding and non-bleeding patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;7:CD010555.
72. Demeyere R et al. 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;99:251-60.
73. Cappabianca G et al. Safety and efficacy of prothrombin complex concentrate as first-line treatment in bleeding after cardiac surgery. *Crit Care* 2016;20:5.
74. Ortmann E 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.
75. Arnekian V et al . Use of prothrombin complex concentrate for excessive bleeding after cardiac surgery. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2012;15:382-9.
76. Chowdary et al. Retrospective Review of a Prothrombin Complex Concentrate (Beriplex P/N) for the Management of Perioperative Bleeding Unrelated to Oral Anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018 Jan 1:1076029617753537.
77. Ranucci M et al. The effectiveness of 10 years of interventions to control postoperative bleeding in adult cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2017 Feb 1;24(2):196-202.
78. Shen S et al. Impact of intra-operative cell salvage on blood coagulation in high-bleeding-risk patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a prospective randomized and controlled trial. *J Transl Med*. 2016; 14: 228.

79. Niranjan G, Asimakopoulos G, Karagounis A, Cockerill G, Thompson M, Chandrasekaran V. Effects of cell saver autologous blood transfusion on blood loss and homologous blood transfusion requirements in patients undergoing cardiac surgery on-versus off-cardiopulmonary bypass: a randomised trial. *EurJCardiothoracSurg*. 2006;30(2):271.277.
80. Golab HD, Scohy TV, de Jong PL, Takkenberg JJ, Bogers AJ. Intraoperative cell salvage in infants undergoing elective cardiac surgery: a prospective trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;34(2):354–359.
81. Sniecinski RM, Chandler WL. Activation of the hemostatic system during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 2011;113(6): 1319–1333.
82. Vymazal T. et al. Impact of retransfusion of blood processed in cell-saver on coagulation versus cardiopulmonary bypass: A prospective observational study using thromboelastography. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2015, 159(1):131-134.
83. Guo XY et al. Effect of intraoperative using cell saver on blood sparing and its impact on coagulationfunction. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2004 Apr;26(2):188-91.
84. Tripodi, A. et al. (2003). Oral Anticoagulant Monitoring by Laboratory or Near-Patient-Testing: What a Clinician Should Be Aware Of. *Seminars in Vascular Medicine*, Volume 3, Number 3.
85. Ceke LS et al. Changes in activated partial thromboplastin time and international normalised ratio after on-pump and off-pump surgical revascularization of the heart. *Bosn J Basic Med Sci*. 2014 May; 14(2): 70–74.
86. Giele GL et al. Fibrinogen reduction and coagulation in cardiac surgery: an investigational study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015 Sep;26(6):613-20.
87. Konig G et al. Washing and filtering of cell-salvaged blood – does it make autotransfusion safer? *Transfus Altern Transfus Med*. 2012 Dec 1; 12(3-4): 78–87.

88. Moazzami K et al. In hospital outcomes and complications of coronary artery bypass grafting in the United States between 2008 and 2012. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 31 (2017) 19-25.
89. Vives et al. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014 May;18(5):637-45.
90. Mao H et al. Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury. *Blood Purif* 2014;37(suppl 2):34-50.
91. Habib RH et al. Role of hemodilutional anemia and transfusion during cardiopulmonary bypass in renal injury after coronary revascularization: Implications on operative outcome. *Critical Care Medicine: August 2005 - Volume 33 - Issue 8 - p 1749-1756.*
92. Tiember D et al. Analysis of complications after blood components' transfusions. *Polish Journal of Surgery.* 2015, 87, 4, 166–173.
93. Almashrafi A et al. Systematic review of factors influencing length of stay in ICU after adult cardiac surgery. *BMC Health Serv Res.* 2016; 16: 318.
94. Craver JM et al. 601 octogenarians undergoing cardiac surgery: outcome and comparison with younger age groups. April 1999 Volume 67, Issue 4, Pages 1104–1110.
95. Alexander KP et al. Outcomes of cardiac surgery in patients age ≥ 80 years: results from the National Cardiovascular Network. *Journal of the American College of Cardiology* Volume 35, Issue 3, 1 March 2000, Pages 731-738.
96. Moazzami K et al. IN- Hospital Outcomes and Complications of Coronary Artery Bypass Grafting in the United States Between 2008 and 2012. *Jour of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 31 (2017) 19-25.
97. Alexander KP et al. Outcomes of Cardiac Surgery in Patients Age ≥ 80 Years: Results from the National Cardiovascular Network. *JACC* Vol. 35, No. 3, 2000 March 1, 2000:731–8.

98. Rady MY et al. Perioperative determinants of morbidity and mortality in elderly patients undergoing cardiac surgery. *Critical Care Medicine*: February 1998 - Volume 26 - Issue 2 - p 225–235
99. Kurfirst V. et al. Health-related quality of life after cardiac surgery--the effects of age, preoperative conditions and postoperative complications. *J Cardiothorac Surg*. 2014 Mar 11;9:46.
100. Ad N et al. Effect of patient age on blood product transfusion after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 Jul;150(1):209-14.
101. Kumanyika SK et al. Population-based prevention of obesity, the need for comprehensive promotion of healthful eating, physical activity, and energy balance: A scientific statement from American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Interdisciplinary Committee for Prevention (formerly the expert panel on population and prevention science). *Circulation* 118:428-464,2008.
102. Buschur ME et al: The burgeoning epidemic of morbid obesity in patients undergoing percutaneous coronary intervention: Insight from the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium. *J Am Coll Cardiol* 62:685-691, 20132.
103. Kindo M et al. The prothrombotic paradox of severe obesity after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. *Thromb Res*. 2014 Aug;134(2):346-53.
104. Gao M et al. Impact of Body Mass Index on Outcomes in cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and vascular anesthesia*. Vol 30, No 5, 2016: 1308-1316.
105. Lopes CT et al. Factors associated with excessive bleeding after cardiac surgery: A prospective cohort study. *Heart Lung*. 2016 Jan-Feb;45(1):64-69.e2.
106. Ndrepepa G et al. Relation of body mass index to bleeding during percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol*. 2015 Feb 15;115(4):434-40.

107. Ranucci M et al. Major bleeding, transfusions, and anemia: the deadly triad of cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2013 Aug;96(2):478-85.
108. Miceli A et al. Preoperative anemia increases mortality and postoperative morbidity after cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2014 Aug 5;9:137.
109. Bell, M.L., Grunwald, G.K., Baltz, J.H. et al. Does preoperative hemoglobin independently predict short-term outcomes after coronary artery bypass graft surgery?. *Ann Thorac Surg*. 2008; 86: 1415–1423.
110. Scarscia G et al. Incremental Value of Anemia in Cardiac Surgical Risk Prediction With the European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) II Model. *The Annals of thoracic surgery*. September 2014 Volume 98, Issue 3, Pages 869–875.
111. David O et al. The prevalence of anaemia, hypochromia and microcytosis in preoperative cardiac surgical patients. *Anaesth Intensive Care* 2013; 41:316-321.
112. Engoren M et al. The independent effects of anemia and transfusión on morality after coronary artery bypass. *Ann Thorac Surg* 2014;97:514-20.
113. Von Heymann C et al. Does the severity of preoperative anemia or blood transfusión have a stronger impact on long-term survival after cardiac surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;152:1412-20.
114. Guillar S et al. Influence of haematocrit level on thromboelastometry parameters: 6AO5-10. *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31:106.
115. Goodnough LT, Shander A. Patient Blood Management. *Anesthesiology*. 2012 Jun ; 116 (6): 1367-76.
116. Hastings S et al. Aspirin and coronary artery surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth* 2015;115:376-85.
117. Myles PSE et al. Stopping vs. continuing aspirin before coronary artery surgery. *N Engl J Med* 2016;374:728-37.

118. Yusuf S, Zhao F et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary síndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.
119. Pickard AS, Becker RC et al. Clopidogrel-associated bleeding and related complications in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Pharmacotherapy* 2008;28:376-92.
120. Hasson EC et al. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in patients treated with ticagrelor or clopidogrel: a nationwide study. *Eur Heart J* 2016;37:189-97.
121. Douketis JD et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823-33.
122. Kincaid EH et al. Effects of preoperative enoxaparin versus unfractionated heparin on bleeding indices in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2003;76:124-8;discussion 8.
123. Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *Br Med J* 2012;344:e3054.
1124. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, Fergusson DA et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;3:CD001886.
125. Sharma V et al. The association between tranexamic acid and convulsive seizures after cardiac surgery: a multivariate analysis in 11 529 patients. *Anaesthesia*. 2014 Feb;69(2):124-30.
126. Manji RA et al. Seizures following cardiac surgery: the impact of tranexamic acid and other risk factors. *Can J Anaesth*. 2012 Jan;59(1):6-13.
127. Montes FR et al. Risk factors associated with postoperative seizures in patients undergoing cardiac surgery who received tranexamic acid: a case-control study. *Ann Card Anaesth*. 2012 Jan-Mar;15(1):6-12.

128. Raja SG et al. In cardiac surgery patients does Voluven(R) impair coagulation less than other colloids? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011 Jun;12(6):1022-7.
129. Gurbuz HA, Durukan AB, Salman N, Tavlasoglu M, Durukan E, Ucar HI et al. Hydroxyethyl starch 6%, 130/0.4 vs. a balanced crystalloid solution in cardiopulmonary bypass priming: a randomized, prospective study. *J Cardiothorac Surg* 2013;8:71.
130. Min JOS, Ramzisham ARM, Zamrin MD. Is 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 safe in coronary artery bypass graft surgery? *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2009;17:368–72.
131. Vanhoonacker J, Ongenaë M, Vanoverschelde H, Donadoni R. Hydroxyethyl starch 130/0.4 versus modified fluid gelatin for cardiopulmonary bypass priming: the effects on postoperative bleeding and volume expansion needs after elective CABG. *Acta Anaesthesiol Belg* 2009;60:91–7.
132. Neuhaus W et al. The effects of colloid solutions on renal proximal tubular cells in vitro. *Anesth Analg*. 2012 Feb;114(2):371-4.
133. Romagnoli S et al. Fluid Status assessment and management during the perioperative phase in adult cardiac surgery patients. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 2016. Vol 30, N° 4, 11076-1084.
134. González Latorre MV, Sánchez Pérez CA. Guía para elaboración de Programas de Ahorro de sangre en cirugía. SEDAR, 2017.