

# UNIVERSIDAD DE SEVILLA

DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA MÉDICA Y BIOLOGÍA  
MOLECULAR E INMUNOLOGÍA.



## Tesis Doctoral

**Evaluación de los resultados en salud tras la implementación de la tromboelastometría rotacional en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular con circulación extracorpórea.**

**Dña. Isabel Rodríguez Martín**

Directores de Tesis

**Prof. D. Víctor Sánchez Margalet**

**Dra. Dña. Catalina Sánchez Mora**

**Sevilla, 2018.**



UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA MÉDICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR E  
INMUNOLOGÍA.

Trabajo realizado para optar al grado de doctora  
en Farmacia por la Licenciada

**Dña. Isabel Rodríguez Martín**

**VºBº por los Directores de Tesis**

**Prof. D. Víctor Sánchez Margalet**

**Dra. Catalina Sánchez Mora**

**La doctoranda**

**Dña. Isabel Rodríguez Martín**



**Evaluación de los resultados en salud tras la implementación de la tromboelastometría rotacional en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular con circulación extracorpórea.**



# RESUMEN

**Título:** Evaluación de los resultados en salud tras la implementación de la tromboelastometría rotacional en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular con circulación extracorpórea.

**Introducción:** La cirugía cardiovascular asociada a circulación extracorpórea ocasiona importantes trastornos en el sistema hemostático. Aproximadamente el 20% de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca experimenta algún tipo de sangrado. En consecuencia, estos procesos se caracterizan por un alto consumo de productos hemoderivados, lo cual se traduce en un incremento de la morbilidad-mortalidad asociada a este tipo de procesos.

Hasta el momento, la práctica transfusional empleada estaba basada en test clásicos de laboratorio, unido a la experiencia y toma de decisiones individuales del personal clínico. Ante las limitaciones de la metodología actual, nos planteamos que el uso de test viscoelásticos, como ROTEM®, junto a la implementación de algoritmos de transfusión específicos, debe conllevar un mejor manejo de la coagulopatía y el sangrado durante el proceso quirúrgico, y en consecuencia una terapia transfusional más específica y dirigida.

**Objetivos:** Demostrar que la implantación de test viscoelásticos, como es el caso de ROTEM®, a la cabecera del paciente sometido a cirugía cardiovascular asociada a circulación extracorpórea, permite una terapia transfusional más selectiva y eficiente, consiguiendo una mejora en los resultados en salud.

**Material y métodos:** Se trata de un estudio observacional retrospectivo, que incluye todos los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular asociada a circulación extracorpórea, en nuestro centro hospitalario, durante un periodo de tiempo de 3 años, entre enero del año 2014 y enero del año 2017.

El análisis incluye 675 pacientes, los cuales han sido divididos en dos grupos. El primer grupo está formado por 336 pacientes (N=336), los cuales fueron intervenidos durante el periodo de tiempo comprendido entre enero del año 2014 y junio del año 2015, momento en el cual se implantó un dispositivo ROTEM® a la cabecera del paciente en los quirófanos de Cirugía Cardiovascular de nuestro centro hospitalario. Este primer grupo (grupo 1) se caracteriza por haber recibido una terapia transfusional perioperatoria basada en test clásicos de laboratorio, unido a la experiencia y toma de decisiones individuales del personal clínico. El segundo grupo incluye 339 pacientes (N=339), intervenidos durante el periodo de tiempo comprendido entre julio del año 2015 y enero del año 2017. Este segundo grupo (grupo 2) se caracteriza por haber recibido una terapia transfusional dirigida basada en resultados obtenidos a partir de un sistema *point of care* ROTEM® y un algoritmo de transfusión específico elaborado a partir de dicho test viscoelástico.

El estudio incluyó el análisis del consumo de productos hemoderivados y fármacos hemostáticos durante el perioperatorio y postoperatorio de cirugía

cardiovascular, las posibles complicaciones desarrolladas en el postoperatorio inmediato, así como la estancia hospitalaria y mortalidad asociada al proceso.

**Resultados:** En primer lugar, se observó una disminución, estadísticamente significativa, de la incidencia de transfusión durante el perioperatorio de cirugía cardiovascular en el grupo 2 monitorizado por test viscoelásticos. Así, 58.6% de los pacientes del grupo 1 no recibió ningún tipo de hemoderivado, frente a un 68.1% de los pacientes del grupo 2 ( $p=0.026$ ). Esta disminución fue especialmente significativa en el caso de concentrados de hematíes (31.3% vs 19.8%,  $p=0.002$ ) y de plasma fresco congelado (9.8% vs 3.8%,  $p=0.008$ ). Del mismo modo, el uso de ROTEM® se asoció a una disminución estadísticamente significativa de la incidencia de transfusión de unidades de plasma fresco congelado durante la estancia en UCI (15.8% vs 7.7,  $p=0.004$ ).

En segundo lugar, se detectó una disminución de las complicaciones de naturaleza hematológica en el grupo 2 guiado por ROTEM®, sobre todo se produjo una disminución de la incidencia de sangrado torácico postoperatorio (9.5% vs 5.3%,  $p=0.037$ ) y de la necesidad de reintervención (6.0% vs 2.9%,  $p=0.035$ ).

Por último, el estudio también concluyó una menor estancia en UCI en los pacientes del grupo 2 ( $6.0\pm 7.4$  días en el grupo 1 vs  $5.1\pm 3.1$  días del grupo 2,  $p=0.026$ ). A pesar de ello, no se observaron diferencias en la estancia hospitalaria total o en la tasa de exitus.

**Conclusiones:** El empleo de ROTEM® en cirugías cardiovasculares permite un mejor manejo de la coagulopatía perioperatoria, lo cual se ha traducido en un uso más racional de los productos hemostáticos, en una menor incidencia de complicaciones clínicas postoperatorias y en una menor estancia en UCI, consiguiendo, por tanto, una mejora en los resultados en salud.

# AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no hubiese sido posible sin el apoyo y la colaboración de un gran número de personas a las que deseo expresar mi más sincero agradecimiento.

En primer lugar, a mis directores de tesis, el **Dr. Víctor Sánchez Margalet** y la **Dra. Catalina Sánchez Mora**, por brindarme la oportunidad de realizar esta tesis, poniendo a mi alcance todos los medios y recursos para su desarrollo. Me gustaría agradecerles el tiempo invertido, la paciencia, la sensatez y la disponibilidad en todo momento; pero sobre todo me gustaría agradecerles su amistad, desde el primer día, a veces tan necesaria. Muchas gracias.

Mi eterno agradecimiento a la **Dra. Concepción González Rodríguez**, por ser parte fundamental de mi formación como especialista y por presentarme por primera vez, junto al **Dr. Antonio Barco Sánchez**, un laboratorio de Bioquímica Clínica y hacerme sentir como en casa.

Igualmente quisiera dar las gracias al equipo de la unidad de Cuidados Intensivos, especialmente al **Dr. Francisco J. González Fernández**, por su valiosa colaboración en esta tesis.

También quiero dar las gracias al equipo de cirugía cardiovascular, de anestesiología y de perfusionistas, sin los cuales la realización de este trabajo no hubiese sido posible. Gracias por creer en esta tesis, por vuestro apoyo, orientación y paciencia. He aprendido mucho de todos vosotros.

Y como no, debo dar las gracias a mis compañeros residentes, perdón a mis amigos: **Jose, Gracia, María, José María, Julia, Paloma y Sandra**. Por hacerme la vida fácil, por hacerme reír cada día, por estar siempre ahí. Sois lo mejor que me llevo de esta etapa. ¡Gracias Abomasos!

Gracias también a los residentes de Cardiología y Anestesia, **Alberto García Guerrero y Jesús Villanueva**, por ser tan buenos profesionales.

Quisiera, además, dar gracias a todos los adjuntos que han sido parte de mi formación. Gracias a **Patricia, Pilar, Cristina, Carmen, José Antonio y Tere**. En particular, gracias a **Flori, Enrique y Antonio Pérez**, por transmitirme el entusiasmo por la investigación y por ser un constante estímulo. Gracias por el “pipeteo” ; )

Por último, gracias a todo el personal técnico, por enseñarme tanto desde el principio. Especialmente me gustaría mencionar a **M<sup>a</sup> del Mar Ruiz, M<sup>a</sup> del Mar Alonso, Dani, Tere, Jesús, Paco y Jose**, por hacer mis días y mis noches de guardia más amenas, permitiéndome avanzar un poco más en el desarrollo de esta tesis. Gracias por tanta compañía durante estos años.

Me siento muy afortunada de haber podido trabajar con todos vosotros. De todos he aprendido alguna cosa.

Finalmente, gracias a todos los que contribuyeron de alguna manera a hacer posible esta tesis y que por alguna razón no vienen ahora a mi memoria. Os doy las gracias.

He dejado para el final la parte, sin duda, más importante de mi vida: mi familia. Gracias a mis padres, **Jesús y M<sup>a</sup> José**, por su amor incondicional y por enseñarme la constancia, la fuerza de voluntad y la capacidad de superación, día tras día. A vosotros os lo debo todo.

Gracias a **Juan**, por ser el principal responsable de que este trabajo llegara a buen puerto, estando a mi lado, animándome a continuar. Te doy las gracias por haberme hecho creer cada día que podía hacerlo. Siempre sabes cómo sacarme una sonrisa.

**ÍNDICE.**

1. INTRODUCCIÓN.....	20
1.1. Historia de la cirugía cardiaca asociada a circulación extracorpórea .....	21
1.2. La circulación extracorpórea .....	26
1.3. Fisiopatología asociada a la circulación extracorpórea.....	28
1.3.1. Activación por contacto con la superficie: Reacción inflamatoria.....	29
1.3.2. Hipotermia.....	35
1.3.3. Hemodilución .....	36
1.3.4. Anticoagulación .....	38
1.4. Consecuencias clínicas de la cirugía cardiovascular asociada a circulación extracorpórea .....	41
1.4.1. Alteraciones cardiovasculares.....	41
1.4.2. Alteraciones pulmonares.....	42
1.4.3. Alteraciones renales .....	43
1.4.4. Alteraciones neurológicas .....	43
1.4.5. Alteraciones digestivas.....	44
1.4.6. Infección y sepsis.....	45
1.4.7. Alteraciones hematológicas.....	46
1.5. Riesgos y complicaciones asociados a transfusión.....	48
1.5.1. Complicaciones agudas.....	49
1.5.1.1. Origen inmunológico .....	49
1.5.1.2. Origen no inmunológico.....	51
1.5.2. Complicaciones retardadas.....	52
1.5.2.1. Origen inmunológico .....	52
1.5.2.2. Origen no inmunológico.....	55
1.5.3. Complicaciones asociadas a la transfusión en hemorragia masiva .....	56
1.6. Control de la hemostasia y la coagulación en cirugía cardiovascular.....	60
1.6.1. Hemostasia y coagulación.....	60
1.7. Coagulopatía asociada a cirugía cardiaca .....	67
1.8. Monitorización del proceso de hemostasia y coagulación: Test clásicos y Test viscoelásticos .....	69
1.8.1. Test clásicos o estándar de coagulación .....	69
1.8.2. Limitaciones de los test clásicos de coagulación.....	71
1.8.3. Test viscoelásticos: Tromboelastografía y Tromboelastometría rotacional.....	73
1.8.4. Ventajas de las técnicas viscoelásticas .....	74

## ÍNDICE

1.8.5.	Limitaciones de las técnicas viscoelásticas .....	74
1.9.	Importancia del problema.....	76
2.	<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	77
2.1.	Hipótesis.....	78
2.2.	Objetivos.....	78
3.	<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	79
3.1.	Población y ámbito.....	80
3.2.	La técnica quirúrgica .....	82
3.2.1.	Proceso anestésico .....	82
3.2.2.	Monitorización del paciente .....	82
3.2.3.	La circulación extracorpórea.....	82
3.2.4.	Proceder previa conexión al circuito extracorpóreo.....	92
3.2.5.	La cirugía bajo la CEC.....	92
3.2.6.	Control postoperatorio en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).....	94
3.3.	Monitorización de la hemostasia y la coagulación.....	96
3.3.1.	Test clásicos de laboratorio.....	96
3.3.2.	Test viscoelásticos: ROTEM® .....	98
3.3.3.	Control de la hemostasia en el perioperatorio de CCV .....	103
3.3.4.	Algoritmo de transfusión empleado .....	104
3.3.5.	Gasometría y Hematimetría .....	106
3.4.	Recogida de datos .....	108
3.5.	Análisis estadístico .....	109
3.6.	Limitaciones del estudio .....	110
4.	<b>RESULTADOS</b> .....	111
4.1.	Características clínico-epidemiológicas .....	112
4.2.	VARIABLES PREOPERATORIAS.....	114
4.2.1.	Diagnósticos de la patología subsidiaria de cirugía cardiovascular .....	114
4.2.2.	Hemoglobina.....	114
4.2.3.	Predicción del riesgo de muerte: modelo EuroSCORE .....	115
4.3.	VARIABLES PERIOPERATORIAS.....	116
4.3.1.	Tipo de intervención.....	116
4.3.2.	El paciente en la circulación extracorpórea.....	116
4.3.3.	Consumo de productos hemoderivados durante la cirugía cardiovascular .....	117
4.4.	VARIABLES POSTOPERATORIAS: UCI.....	121
4.4.1.	Resultados clínicos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).....	121



## ÍNDICE

4.4.2.	Técnicas empleadas en UCI .....	131
4.4.3.	Consumo de productos hemoderivados durante la estancia en UCI.....	132
4.4.4.	Estancia en UCI .....	135
4.4.5.	Mortalidad en UCI.....	135
4.5.	Variables postoperatorias: Planta de Cardiovascular .....	136
4.5.1.	Resultados Clínicos en la Planta de Cardiovascular .....	136
4.5.2.	Estancia hospitalaria.....	138
4.5.3.	Mortalidad tras la estancia hospitalaria.....	138
5.	<b>DISCUSIÓN</b> .....	139
5.1.	Antecedentes y análisis de los resultados.....	140
5.1.1.	Antecedentes .....	140
5.1.2.	Análisis de los resultados .....	145
6.	<b>CONCLUSIONES</b> .....	156
7.	<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	158

## ÍNDICE DE FIGURAS

- **Figura 1:** Cirugía coronaria usando hipotermia, 1955.
- **Figura 2:** Gibbon, junto a su esposa Mary, con la máquina corazón-pulmón.
- **Figura 3:** Boceto ejemplo de circulación cruzada realizado por Lillehei.
- **Figura 4:** Oxigenador Kay- Cross utilizado por el Dr. Gregorio Rábago en 1958, Madrid.
- **Figura 5:** Diagrama detallado de la disposición de un circuito de circulación extracorpórea.
- **Figura 6:** Circuito de CEC.
- **Figura 7:** Alteraciones producidas en la coagulación, tras el contacto de la sangre con la superficie del circuito.
- **Figura 8:** Fenómeno isquemia-reperfusión.
- **Figura 9:** Alteraciones asociadas a CEC.
- **Figura 10:** Complicaciones asociadas a transfusión.
- **Figura 11:** Teoría clásica de la cascada de la coagulación: vía intrínseca, extrínseca y común.
- **Figura 12:** Fisiología molecular y celular de la coagulación.
- **Figura 13:** Alteraciones relacionadas con el sangrado postoperatorio tras CCV.
- **Figura 14:** Información proporcionada por cada tipo de ensayo (test clásicos y tromboelastometría) acerca del proceso global de coagulación.
- **Figura 15:** Esquema de una bomba de rodillo.
- **Figura 16:** Esquema de una bomba centrífuga.
- **Figura 17:** Esquema de un oxigenador de burbuja.
- **Figura 18:** Oxigenador de membrana.
- **Figura 19:** Dispositivo ROTEM®.
- **Figura 20:** Sistema ROTEM®.
- **Figura 21:** Representación gráfica de formación y lisis del coágulo, junto a los parámetros numéricos proporcionados por ROTEM®.
- **Figura 22:** Valores de referencia ROTEM®.
- **Figura 23:** Algoritmo básico para la interpretación de los resultados de tromboelastometría utilizado en nuestro centro hospitalario.
- **Figura 24:** Módulo completo POCT, formado por (de derecha a izquierda): dispositivo ROTEM®, analizador hematológico pocH-100i y gasómetro Cobas b 123.

### ÍNDICE DE GRÁFICOS

- **Gráfico 1:** Incidencia intraoperatoria de transfusión de productos hemoderivados en pacientes intervenidos de cirugía cardiovascular.
- **Gráfico 2:** Incidencia intraoperatoria de transfusión de fármacos hemostáticos en pacientes intervenidos de cirugía cardiovascular.
- **Gráfico 3:** Complicaciones cardíacas desarrolladas por los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular.
- **Gráfico 4:** Complicaciones respiratorias desarrolladas por los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular.
- **Gráfico 5:** Complicaciones hematológicas desarrolladas por los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular.
- **Gráfico 6:** Complicaciones renales desarrolladas por los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular.
- **Gráfico 7:** Complicaciones infecciosas desarrolladas por los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular.
- **Gráfico 8:** Complicaciones neurológicas desarrolladas por los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular.
- **Gráfico 9:** Complicaciones digestivas desarrolladas por los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular.
- **Gráfico 10:** Incidencia de las diferentes técnicas empleadas durante la estancia en UCI.
- **Gráfico 11:** Incidencia en UCI de transfusión de productos hemoderivados en pacientes intervenidos de cirugía cardiovascular.
- **Gráfico 12:** Incidencia en UCI de transfusión de fármacos hemostáticos en pacientes intervenidos de cirugía cardiovascular.

## ÍNDICE DE TABLAS

- **Tabla 1:** Características clínico-epidemiológicas.
- **Tabla 2:** Diagnósticos de la patología subsidiaria de cirugía cardiovascular.
- **Tabla 3:** Tipo de intervención.
- **Tabla 4:** Concentrados de hematíes recibidos por cada grupo durante la cirugía cardiovascular.
- **Tabla 5:** Unidades de plasma fresco congelado recibidas por cada grupo durante la cirugía cardiovascular.
- **Tabla 6:** Requerimientos transfusionales durante la cirugía cardiaca.
- **Tabla 7:** Incidencia de las complicaciones más frecuentes desarrolladas en UCI por los pacientes intervenidos de CCV bajo CEC, antes y después de la implantación de ROTEM®.
- **Tabla 8:** Número de concentrados de hematíes que recibió, durante la estancia en UCI, cada grupo.
- **Tabla 9:** Incidencia de transfusión de PFC en cada grupo durante la estancia en UCI.
- **Tabla 10:** Requerimientos transfusionales en UCI, antes y después de la implantación de los test viscoelásticos.
- **Tabla 11:** Incidencia de las complicaciones más frecuentes desarrolladas en la planta de Cardiovascular por los pacientes intervenidos de cirugía cardiovascular.
- **Tabla 12:** Estancia hospitalaria media, antes y después de la implementación de un dispositivo POCT de control de la hemostasia.
- **Tabla 13:** Estudio de revisión publicado por *Görliner K et al.*

**ABREVIATURAS.**

- A5: Amplitud a los 5 minutos.
- A10: Amplitud a los 10 minutos.
- Ac: Anticuerpo.
- ACCP: American College of Chest Physicians.
- ACO: Anticoagulantes orales.
- ACT: Tiempo de coagulación activado.
- ACV: Accidente cerebrovascular.
- ADP: Adenosín Difosfato.
- Ag: Antígeno.
- ATIII: Antitrombina III.
- ATP: Adenosín Trifosfato.
- CARS: Síndrome de respuesta antiinflamatoria compensada.
- CCC: Cardioplejía continua caliente.
- CCP: Concentrado de complejo protrombínico.
- CCV: Cirugía cardiovascular.
- CD: Cluster of differentiation.
- CEC: Circulación extracorpórea.
- CFT: Tiempo de formación del coágulo.
- CH: Concentrado de hematíes.
- CID: Coagulación intravascular diseminada.
- CSFA/R: Cardioplejía sanguínea fría anterógrada y retrógrada.
- CT: Tiempo de coagulación.
- ECG: Electrocardiograma.
- EICH-AT: Enfermedad injerto frente a huésped asociada a transfusión.
- EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation.
- FA: Fibrilación auricular.
- Fb: Fibrina.
- Fc: Fracción constante.
- Fg: Fibrinógeno.
- FMO: Fallo multiorgánico.
- FR: Factores de riesgo.
- FvW: Factor de Von Willebrand.
- Gp: Glicoproteína.
- Hb: Hemoglobina.
- Hct: Hematocrito.
- HLA: Antígeno leucocitario humano.
- HMWK: Cininógeno de alto peso molecular.
- HNA: Antígeno neutrofílico humano.
- HPA: Antígeno plaquetar humano.
- HTA: Hipertensión arterial.

## ABREVIATURAS

- IAM: Infarto agudo de miocardio.
- IBM: International Business Machines.
- IC: Insuficiencia cardiaca.
- IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.
- Ig: Inmunoglobulina.
- IL: Interleucinas.
- INR: International Normalized Ratio.
- IR: Insuficiencia renal.
- IRA: Insuficiencia renal aguda.
- ISI: Índice Internacional de Sensibilidad.
- K: Calicreína.
- Kda: Kilodalton.
- LBP: lipopolysaccharide binding protein.
- LI30: Lisis a los 30 minutos.
- LI60: Lisis a los 60 minutos.
- Ly30: Lisis a los 30 minutos.
- Ly60: Lisis a los 60 minutos.
- MCF: Máxima firmeza del coágulo.
- MCH: Hemoglobina corpuscular media.
- MCHC: Concentración de hemoglobina corpuscular media.
- MCV: Volumen corpuscular medio.
- ML: Lisis Máxima.
- NK: Natural killer.
- PCR: Parada cardiorrespiratoria.
- PF4: Factor plaquetario 4.
- PFC: Plasma fresco congelado.
- PiCCO®: Pulse induced Contour Cardiac Output.
- Pk: Precalicreína.
- PL: Fosfolípidos.
- POCT: Point of Care Testing.
- RD: Real Decreto.
- RLO: Radicales libres de oxígeno.
- ROTEM: Tromboelastometría rotacional.
- SCCM: Society of Critical Care Medicine.
- SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo.
- SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
- TACO: Sobrecarga circulatoria asociada a transfusión.
- TEG: Tromboelastografía.
- TEM: Tromboelastometría.
- TF: Factor tisular.
- THI: Trombocitopenia inducida por heparina.

## ABREVIATURAS

- TLR: Receptor tipo toll.
- TNF- $\alpha$ : Factor de necrosis tumoral alfa.
- TP: Tiempo de protrombina.
- t-PA: Activador tisular del plasminógeno.
- TRALI: Lesión pulmonar aguda asociada a transfusión.
- TRIM: Inmunomodulación relacionada con transfusión.
- TT: Tiempo de trombina.
- TTPa: Tiempo de trombolastina parcial activada.
- UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.
- UCP: Unidad de Cuidados Postoperatorios.
- u-PA: Activador del plasminógeno tipo uroquinasa.
- VHB: Virus de la hepatitis B.
- VHC: Virus de la hepatitis C.
- VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.
- VMI: Ventilación mecánica invasiva.

# INTRODUCCIÓN



## I. INTRODUCCIÓN

### **1.1. HISTORIA DE LA CIRUGÍA CARDIACA ASOCIADA A CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA.**

Hace apenas 50 años, la cirugía cardíaca estaba limitada a unas pocas, aunque efectivas, actuaciones sobre la aorta y el conducto arterioso, a algo más que paliaciones en el tiempo de algunas lesiones estenóticas y a intentos, en muchas ocasiones fallidos, de corrección de defectos congénitos interauriculares.

A pesar de los avances experimentados por la cirugía a lo largo de la historia, como el nacimiento del concepto de asepsia y antisepsia, el descubrimiento de la penicilina o el comienzo de la anestesia como ciencia; la "cirugía del corazón" suponía una enorme frontera para los cirujanos y parecía ser, al igual que el cerebro, un lugar inaccesible.<sup>1</sup>

Así, la circulación extracorpórea (CEC) fue el avance tecnológico más importante que propició el desarrollo de la cirugía cardiovascular (CCV).<sup>2</sup> Pues dicha tecnología brinda al cirujano la posibilidad de trabajar con un corazón parado y exangüe, lo cual facilita notablemente la técnica quirúrgica.

Para entender el nacimiento de la circulación extracorpórea debemos retornar varios siglos atrás.

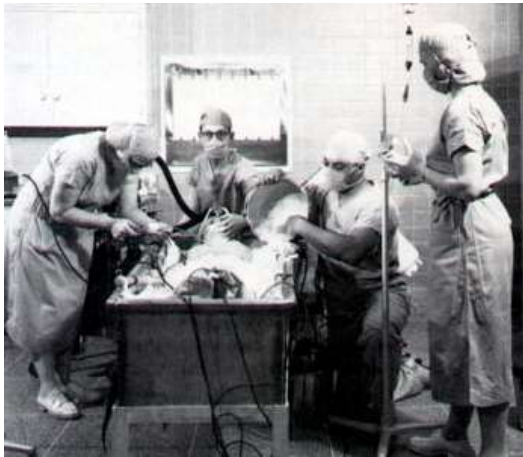
En el siglo XVIII, Lavoisier descubrió el intercambio gaseoso en los pulmones y la importancia de tal hecho en el mantenimiento de la vida. Posteriormente, en 1812, LeGallois sugirió la posibilidad de mantener viva una parte del cuerpo mediante una circulación artificial. Charles Eduard Brown-Sequard, en 1858, tratando de aplicar ambas teorías, experimentó con prisioneros decapitados, demostrando que podía conservar parte de la actividad nerviosa, inmediatamente tras la decapitación, mediante la infusión de sangre oxigenada, la cual obtenía por agitación de sangre venosa en el interior de una jeringa. En 1885, Von Frey y Gruber consiguieron desarrollar la primera máquina en la que se podía llevar a cabo la oxigenación de la sangre sin interrumpir el flujo de la misma, naciendo entonces por primera vez el concepto de "oxigenadores". En 1926, Sergei Sergeyevich Brukhonenko consigue la primera máquina corazón-pulmón para la perfusión extracorpórea total. El primer experimento se llevó a cabo el 1 de noviembre de 1926, cuando se consiguió detener el latido cardíaco de un perro y mantenerlo vivo durante 2 horas.<sup>3</sup>

Esta técnica se empieza a utilizar, en el campo de la cirugía cardíaca, en los albores de la década de 1950 tras varios intentos usando la hipotermia moderada o la circulación cruzada.

Será la Universidad de Minnesota la primera en intentar usar una máquina de CEC para reparar una cardiopatía congénita (Dennis, 5 de abril de 1951).<sup>4</sup> Aunque los dos primeros pacientes sometidos a este tipo de intervención

## I. INTRODUCCIÓN

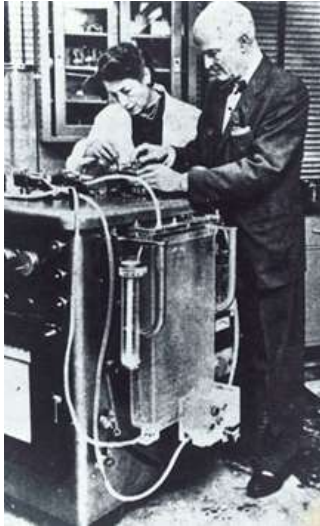
murieron durante la cirugía (el primero debido a un error de diagnóstico y el segundo por embolia aérea), el 2 de septiembre de 1952, John Lewis (1916-1993) llevaría a cabo el primer cierre de una comunicación auricular en una niña de 5 años con un pinzamiento temporal de las venas cavas y una hipotermia superficial moderada, con éxito. A esta paciente se le anestesió con pentotal sódico y tras la intubación, fue cubierta con mantas frías durante un periodo de 2 horas y diez minutos, hasta que su temperatura rectal fue de 28 °C. En este momento se le realizó una toracotomía, el llenado cardiaco fue ocluido y entonces se llevó a cabo el cierre de un defecto septal de 2 cm. Tras esto, la paciente fue recalentada con agua caliente a 45 °C y tras 35 minutos su temperatura rectal se elevó hasta 36 °C. La paciente mostró una buena recuperación, sin incidencias postoperatorias destacables. Esta primera operación mundial de una cardiopatía congénita intracardiaca es, sin duda, un hecho histórico crucial.<sup>5 6</sup>



**Figura 1:** Cirugía coronaria usando hipotermia, 1955.  
*Fuente:* A short history of the National Institute of Health.

En esta misma fecha John H. Gibbon (1903-1973), tras presenciar la lenta muerte de una paciente de una embolia pulmonar masiva, ya había estado trabajando en la idea de poder sustituir la función cardiaca y pulmonar, con la finalidad de conseguir manipular el interior del corazón.<sup>7</sup> Gibbon, con el apoyo de su esposa Mary Hopkinson, demostró en 1935 que era posible mantener con vida a un gato tras ocluirle la arteria pulmonar, gracias a un circuito de CEC que consistía en un corazón artificial (formado por un sistema de expansión y compresión de tubos de goma) y un pulmón artificial (constituido por una centrífuga que exponía una gran superficie la cual permitía el flujo de una fina capa de sangre, permitiendo el intercambio gaseoso). El reto de Gibbon era perfeccionar la máquina de CEC de tal forma que permitiera intervenir a una persona adulta. Con el apoyo económico del presidente de IBM, Gibbon perfeccionaría su tecnología y desarrollaría “la máquina de circulación extracorpórea de Gibbon-IBM”.<sup>3</sup>

## I. INTRODUCCIÓN



**Figura 2:** Gibbon, junto a su esposa Mary, con la máquina corazón-pulmón. *Fuente:* Bombas de circulación extracorpórea. Fisiopatología y técnicas de circulación extracorpórea, 2ª edición. Madrid. Ergon, 2012.

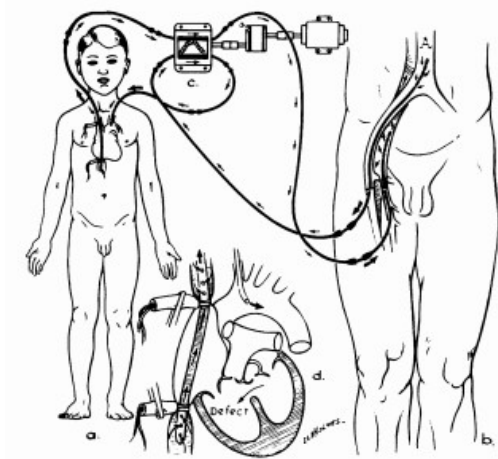
Unos meses antes de la cirugía realizada por Lewis, Gibbon llevó a cabo el cierre de una comunicación interauricular en un niño de 15 meses, sin éxito.<sup>8</sup>

Sin embargo en mayo de 1953, logró con éxito, por primera vez, el cierre de una comunicación interauricular, utilizando la circulación extracorpórea, en una joven de 18 años, Cecilia Bavolek. Así, el 6 de mayo de 1953 se realiza la primera intervención a corazón abierto utilizando la circulación extracorpórea en el hospital Jefferson de Filadelfia.<sup>3</sup>

A pesar de este éxito, Gibbon operaría los siguientes meses a varios pacientes más, los cuales no tuvieron la misma suerte. Ante los resultados negativos obtenidos, Gibbon abandonó la técnica de la circulación extracorpórea (retomándola junto al Dr. John W. Kirklin años después en la Clínica Mayo), al igual que la mayoría de los cirujanos de la época los cuales cesaron en su empeño ante resultados tan poco esperanzadores. Tal vez por la técnica o tal vez por la situación basal de los pacientes, la circulación extracorpórea era motivo de controversia en la época. Sin embargo, Lewis seguía practicando con éxito sus operaciones con hipotermia moderada.<sup>1</sup>

Previamente experimentada en perros, los estudios demostraron que la circulación cruzada era un buen método para reparar lesiones intracardíacas, pero precisaba “algo” que controlara el flujo de salida del donante y el de entrada en el receptor. La adición de una bomba que controlara dicho flujo fue un avance crucial en el método. Este método, por supuesto, no estuvo exento de crítica, pues suponía realizar una intervención quirúrgica, con los riesgos y complicaciones que supone, a una persona sana con la finalidad de curar a otra enferma. Aun así Walton Lillehei (1918-1919) prosiguió con dicho método, y en el año 1954 operaba con éxito cierres de comunicación interventricular.<sup>1 9 10 11</sup>

## I. INTRODUCCIÓN



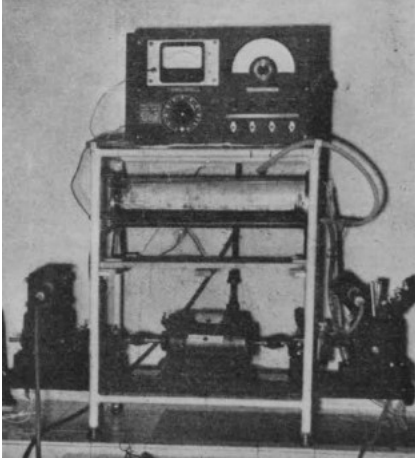
**Figura 3:** Boceto ejemplo de circulación cruzada realizado por Lillehei. *Fuente:* Open Hearts The Origins of Direct-Vision Intracardiac Surgery. Tex Heart Inst J, 1998.

El éxito conseguido entonces con la circulación cruzada, antes inexistente, se atribuyó a la presencia de un donante, el cual posiblemente mitigaba las alteraciones hematológicas que, ahora se conoce, causa la CEC.<sup>1</sup>

En 1955, de nuevo en la Universidad de Minnesota nace un nuevo concepto a partir del uso de pulmones de perro, los oxigenadores. Las investigaciones de Lillehei le llevan al desarrollo del primer oxigenador de burbuja desechable de bajo coste (el oxigenador DeWall-Lillehei). Esta nueva tecnología, junto con una nueva bomba de perfusión desarrollada en Nueva York, que se conocería como *Sigmamotor*, contribuiría notablemente al desarrollo internacional de la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.<sup>3</sup>

También, al mismo tiempo en la Clínica Mayo se mostraban por primera vez los resultados de un oxigenador manufacturado por IBM y modificado en la propia clínica, dando lugar a una máquina de CEC Mayo-Gibbon-IBM. Tres años después, John Kirklin publicaba los resultados de 250 pacientes operados utilizando CEC y el oxigenador, mostrando ventajosos resultados. Pronto aparecieron nuevos oxigenadores. En España fue utilizado el oxigenador Kay y Cross, constituido por varios discos que giraban en el interior de un cilindro transparente, en las primeras intervenciones del doctor Gregorio Rábago en Madrid.<sup>12</sup> Estas fueron las primeras intervenciones bajo CEC de la cirugía cardíaca española.<sup>3</sup>

## I. INTRODUCCIÓN



**Figura 4:** Oxigenador Kay- Cross utilizado por el Dr. Gregorio Rábago en 1958, Madrid. *Fuente:* Circulación extracorpórea experimental con el pulmón corazón artificial de kay-Cross. Rev Clin Esp, 1958.

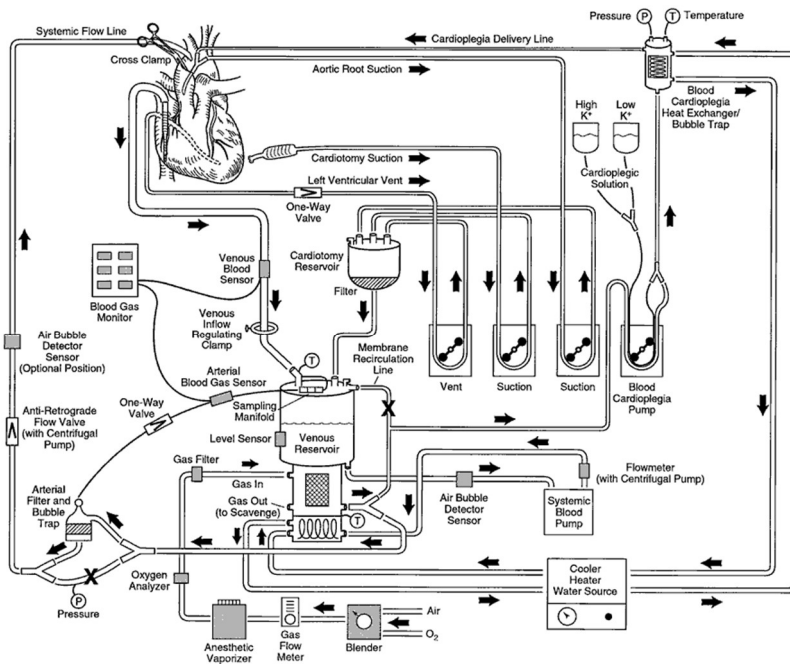
Con los años se sucedieron otros innumerables avances en la técnica que la hicieron más segura: hemodilución a partir de cebadores, monitorización de la saturación de oxígeno, monitorización de la coagulación,<sup>1</sup> entre otros.

Actualmente la cirugía cardíaca asociada a CEC, es una técnica definida y sofisticada, la cual ha permitido que la cirugía cardiovascular se haya difundido de tal manera que actualmente se llevan a cabo miles de procedimientos anuales a nivel mundial, y muchos de ellos son realizados bajo CEC.<sup>13</sup>

# I. INTRODUCCIÓN

## 1.2. LA CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA.

La circulación extracorpórea se puede definir como un procedimiento en el cual la sangre se extrae de la circulación del paciente para realizar algún proceso que se efectúa antes de ser devuelta a su sistema circulatorio de nuevo. En este caso, el objetivo principal de la circulación extracorpórea será reemplazar la función tanto del corazón como del pulmón, asegurando la adecuada circulación de la sangre e intercambio de gases, con la finalidad de crear un campo quirúrgico inmóvil que permita la manipulación quirúrgica.<sup>14</sup> Normalmente, el proceso se realiza a través de una cánula situada en la vena cava impidiendo el paso de la sangre a la aurícula derecha. La sangre entonces pasa a esta máquina corazón- pulmón, donde será bombeada (con un rodillo o bomba centrífuga) y oxigenada (a través de oxigenadores de membrana normalmente) antes de ser devuelta a la circulación general a través de una cánula arterial colocada en la arteria aorta ascendente.<sup>15</sup>



**Figura 5:** Diagrama detallado de la disposición de un circuito de circulación extracorpórea. Fuente: Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice, 2 ED. Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

Los componentes básicos de la CEC comprenden: una o varias cánulas venosas, un reservorio venoso, una bomba, un oxigenador de membrana, un intercambiador de calor, una línea arterial con microfiltro, un sistema de cardioplejia y sistemas de seguridad.<sup>15 16</sup>

## I. INTRODUCCIÓN



**Figura 6:** Circuito de CEC.

*Fuente:* Circulación extracorpórea, oxigenación con membrana extracorpórea y derivación izquierda cardiaca: implicaciones, técnicas y complicaciones. Surg Clin N Am, 2009.



### **1.3. FISIOPATOLOGÍA ASOCIADA A LA CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA.**

Toda cirugía, y en particular aquellas asociadas a CEC, suponen una agresión para la homeostasis del organismo. Aún sin que existan complicaciones derivadas de la intervención quirúrgica, existen diversos factores que condicionan la situación hemodinámica del paciente sometido a CEC y que están relacionados principalmente con el contacto de la sangre con las superficies artificiales que integran los circuitos, con la hipotermia inducida, con la hemodilución que se produce en este tipo de intervenciones y con los fármacos administrados.

Como veremos ahora con más detalle, estos cuatro fenómenos van a desencadenar una serie de consecuencias que van a condicionar el estado del paciente tras la cirugía.

*El contacto de la sangre con la superficie del circuito* va a desencadenar, por un lado, una respuesta inflamatoria sistémica y por otro lado, cambios en la coagulación que van desde un efecto procoagulante (mediado por el factor XIIa), hasta un efecto anticoagulante (ocasionado por la alteración en la funcionalidad de las plaquetas) o la activación de la fibrinólisis (relacionada con la liberación de plasmina).

*La hipotermia* va a provocar un aumento del tiempo de cirugía, aumentando el riesgo de infecciones y prolongando el tiempo de contacto de la sangre con el circuito. Además, va a ser responsable de diversas alteraciones en el estado de coagulación del paciente, desde el aumento de la viscosidad de la sangre hasta cambios en la curva de disociación del oxígeno.

*La hemodilución* que aparece como consecuencia de la presencia de cebadores en el circuito y de la extravasación de líquidos, traerá como principal consecuencia la anemia dilucional y un estado de hipocoagulabilidad por dilución de factores de coagulación y plaquetas.

*La administración de heparina* podría aumentar el riesgo de sangrado postoperatorio y su neutralización con protamina agravar el problema alterando la capacidad funcional de las plaquetas y aumentando el riesgo de sufrir reacciones de hipersensibilidad.



### 1.3.1. ACTIVACIÓN POR CONTACTO CON LA SUPERFICIE: REACCIÓN INFLAMATORIA.

La respuesta inflamatoria es un fenómeno secundario a toda intervención. La cirugía cardíaca no es una excepción, y además añade una peculiaridad: la reacción inflamatoria producida por la CEC. Esta respuesta inflamatoria en su conjunto se conoce como “síndrome de respuesta inflamatoria sistémica” (SRIS), y en ocasiones puede llevar al desarrollo de otras complicaciones como el fallo multiorgánico (FMO), por tanto el desarrollo de SRIS está muy relacionado con el aumento de la morbi-mortalidad de los procesos quirúrgicos.<sup>17</sup>

Además de la respuesta al estrés que se presenta en toda cirugía y de la presencia de un circuito de derivación, en este tipo de intervenciones frecuentemente aparecen otras situaciones que fomentan el SRIS, como son la hemodilución por cebadores, la hipotermia inducida, la administración de fármacos (heparina y protamina) o la frecuente transfusión de productos sanguíneos.

Así, esta respuesta inflamatoria exagerada se va a producir por varios motivos.

En primer lugar por la liberación de hormonas como la epinefrina, la norepinefrina o el cortisol en respuesta al estrés y al trauma que toda cirugía produce.<sup>18</sup>

En segundo lugar, la CEC es responsable directamente de activar la respuesta inflamatoria a través de tres mecanismos:

- A. Contacto de la sangre con superficies extrañas.
- B. Liberación de endotoxinas.
- C. Fenómeno de la isquemia-reperfusión.<sup>19 20</sup>

#### ***A. El contacto de la sangre con un medio "extraño":***

El circuito de CEC y todo lo que rodea al campo quirúrgico va a provocar la activación de un sistema de defensa “primitivo” denominado “sistema de contacto”, que permite aislar y destruir sustancias externas que entran en contacto con el organismo. Este sistema de activación por contacto va a provocar la estimulación de la respuesta inflamatoria, por una parte, y del sistema de coagulación, por otra.

El proceso es posible gracias a la activación de tres sistemas: a) la vía de la calicreína, b) la vía de la fibrinólisis y c) el sistema del complemento.<sup>21</sup>

## I. INTRODUCCIÓN

La producción de calicreína es consecuencia de la activación del factor XIIa que se produce por autoactivación tras el contacto de la sangre con una superficie extraña y por posterior activación a través de la propia calicreína. El factor activado XIIa activa al factor XI y da lugar a la conversión de precalicreína en calicreína.<sup>21</sup> Esta conversión provoca un amplio número de procesos: activación de neutrófilos, generación de radicales libres de oxígeno y enzimas proteolíticas (como la elastasa), transformación del plasminógeno en plasmina, liberación de bradicinina, activación de la fibrinólisis o la activación del sistema del complemento.<sup>19</sup>

El aumento de los niveles de plasmina (tras la conversión del plasminógeno en plasmina), es el responsable de la activación del proceso de fibrinólisis, con la consiguiente degradación del fibrinógeno y la formación de sus productos de degradación.<sup>22</sup>

La liberación de bradicinina causa vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar, con el consiguiente desarrollo de edema tisular y alteración de la microvascularización.<sup>17</sup>

Además, por otro lado, la plasmina es capaz de activar la cascada del complemento. La estimulación de esta cascada se produce tanto a través de la vía alternativa, como de la vía clásica.

La activación de la vía alternativa tiene lugar por contacto directo de la sangre con el circuito de CEC (este contacto ocasiona la liberación de anafilotoxinas C3a y C5a) y por la presencia de plasmina (capaz de escindir el C3 en C3a).<sup>23 24</sup>

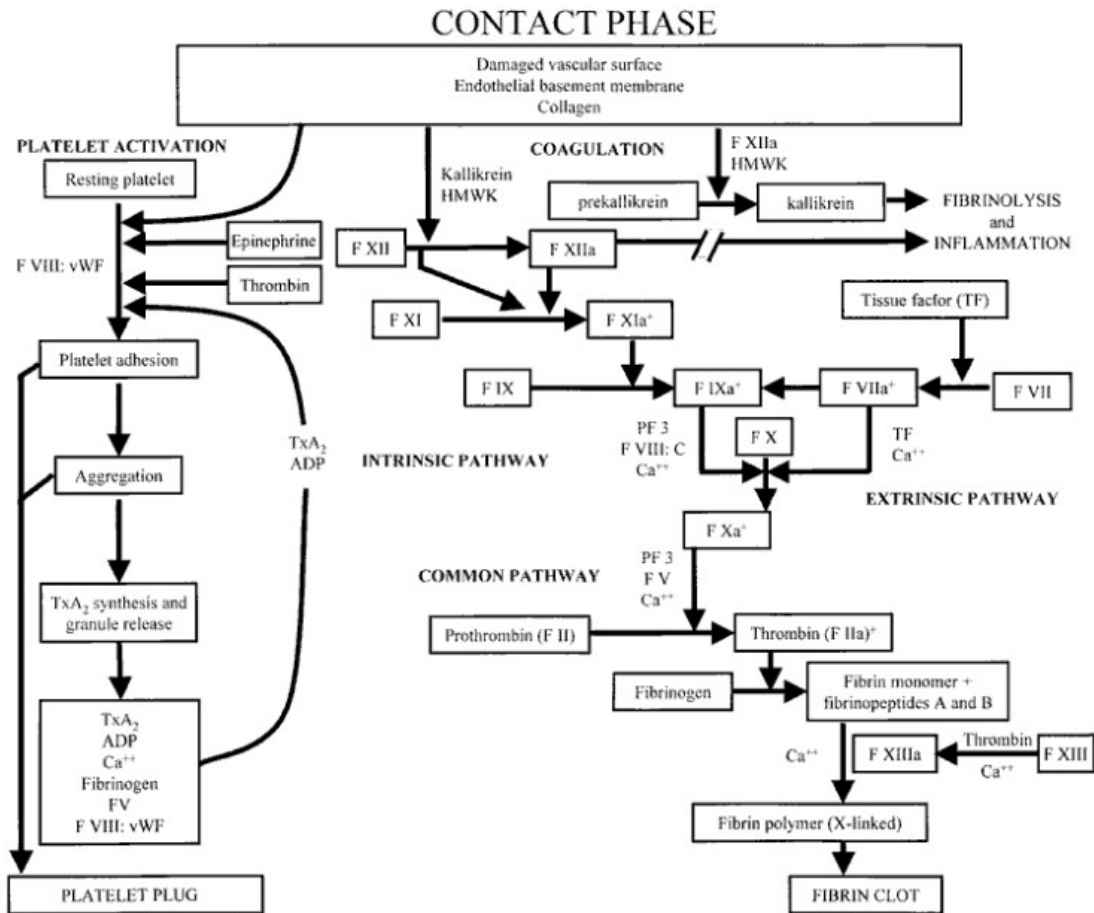
La activación de la vía clásica (componentes C4 y C2) también puede tener lugar, aunque de forma más tardía, debido a la presencia de protamina utilizada para neutralizar la heparina.<sup>24 25</sup>

La activación del complemento, por cualquiera de las vías, desencadena procesos citolíticos, vasoactivos e inmunorreguladores; con la consiguiente liberación de histamina, alteraciones en la permeabilidad y la producción de diferentes citocinas (TNF, IL1 o IL6).<sup>24</sup>

El contacto con la superficie del circuito, además de potenciar la respuesta inflamatoria, también interviene en el sistema de coagulación. Por una parte, como se dijo a través del factor XIa y por otra por la activación de las plaquetas al contacto con esa superficie “extraña”. Esta activación se traduce en trombocitopenia por unión al circuito y al endotelio (potenciada por la hemodilución ocasionada por los cebadores) y disfunción plaquetaria. La alteración en la funcionalidad de las plaquetas se debe mayormente a la pérdida de receptores de membrana GpIIb/IIIa que producen una disminución en su capacidad de agregación y una disminución en su capacidad de adhesión al polímero de fibrina, producto de la cascada de la coagulación.<sup>26</sup>

## I. INTRODUCCIÓN

Finalmente, todos estos factores van a provocar la atracción y activación de células del sistema inmune, como neutrófilos, monocitos y macrófagos, que además van a liberar más mediadores de inflamación que van a favorecer el SRIS. Las manifestaciones clínicas relacionadas con la liberación de estos mediadores son: fiebre, disminución del nivel de conciencia, inestabilidad hemodinámica y depresión de la función cardiaca. Todas estas situaciones pueden observarse, por tanto, tras una cirugía cardiovascular, sobre todo asociada a CEC.<sup>24</sup>



**Figura 7:** Alteraciones producidas en la coagulación, tras el contacto de la sangre con la superficie del circuito. *Fuente:* Coagulation Management During and after Cardiopulmonary Bypass. Cardiopulmonary bypass. Lippincott Williams and Wilkins, 2007.

## I. INTRODUCCIÓN

### ***B. La liberación de endotoxinas:***

Tras este tipo de cirugías, se ha observado un aumento significativo de endotoxinas en sangre.<sup>27</sup>

Las endotoxinas son lipopolisacáridos presentes en la pared celular de las bacterias gram negativas.

El aumento de las endotoxinas bacterianas en sangre aparece como consecuencia de la translocación intestinal, es decir, del avance de las bacterias y fragmentos bacterianos desde la luz intestinal hacia el torrente sanguíneo, debido a la alteración de la permeabilidad intestinal como consecuencia de la isquemia que se desarrolla durante la CEC.<sup>28 29</sup>

Además, a consecuencia de los antibióticos suministrados antes de la CCV, las bacterias se fragmentan, aumentando la posibilidad de atravesar la pared intestinal y alcanzar el flujo sanguíneo.<sup>20</sup>

El aumento significativo de la concentración de estas endotoxinas produce la estimulación de los macrófagos y la consiguiente liberación de TNF- $\alpha$ . Esta interacción (endotoxina-macrófago) se produce a través de LBP (lipopolysaccharide binding protein), una proteína de fase aguda capaz de unirse a la porción de *lipido A* presente en la endotoxina de gram negativo. Este complejo LBP-endotoxina interacciona con el receptor CD14-TLR4 de la membrana del macrófago produciendo la activación de una protein-quinasa del mismo, con la consiguiente liberación de TNF- $\alpha$ .<sup>20</sup>

Por otro lado, estas endotoxinas son capaces de estimular directamente las células endoteliales por sí mismas, con la consiguiente liberación de otras citocinas (como la IL-6). Por tanto, la presencia de endotoxinas está relacionada con el incremento de la respuesta inflamatoria.<sup>20</sup>

### ***C. Fenómeno de isquemia-reperfusión:***

Rosenkranz y Buckberg definieron el concepto de “daño por reperfusión” en el entorno quirúrgico como *“aquellas consecuencias metabólicas, funcionales y estructurales que tienen lugar durante el restablecimiento del flujo coronario”*.<sup>30</sup>

A nivel fisiopatológico pueden distinguirse dos fases: la fase de isquemia y la fase de reperfusión.

#### ***Fase de isquemia:***

La primera fase, o fase de isquemia, tiene lugar por oclusión de la arteria coronaria con la finalidad de conseguir un campo quirúrgico controlado y libre

## I. INTRODUCCIÓN

de flujo sanguíneo. Durante este primer periodo, el cese del flujo sanguíneo al órgano provoca la detección del metabolismo celular aerobio y la activación del metabolismo celular anaerobio.<sup>31</sup> Sin embargo, un metabolismo anaerobio es incapaz de mantener las necesidades energéticas de ATP. La presencia de un estado anaerobio, junto a la disminución de ATP, conlleva una serie de consecuencias: aumento de ADP, producción de lactato, acidosis, acumulación de calcio intracelular y disminución de la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos libres.<sup>32</sup>

Uno de los primeros desequilibrios que ocurren durante el proceso, como consecuencia de la disminución de ATP, es la acumulación de calcio intracelular, que tendrá como principal consecuencia la muerte celular del miocito. En ausencia de energía, la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  del sarcolema se detiene, lo que genera una acumulación de sodio en el interior de la célula. En respuesta a este aumento y con el objetivo de restablecer el equilibrio, el intercambiador de membrana  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  extruye el sodio del interior celular a expensas de introducir calcio. En este momento comienza una pérdida progresiva del control del calcio por parte de la célula, que en condiciones fisiológicas se encuentra estrictamente regulado.<sup>33</sup>

Además, la acumulación de ácido láctico procedente del metabolismo anaerobio provoca un estado de acidosis intracelular. La célula miocárdica con el fin de mantener el pH activa el intercambiador  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , que estimula la entrada de sodio a la célula, fomentando la situación de sobrecarga y potenciando la posterior entrada de calcio.<sup>31</sup>

La acumulación de calcio en el medio celular ocasiona un estado de hipercontracción de los cardiomiocitos y, por consiguiente, la muerte celular. La rotura de las membranas celulares provoca la salida al medio extracelular del contenido intracelular.<sup>33</sup>

### *Fase de reperfusión:*

Durante la segunda fase, o fase de reperfusión, se restaura el flujo sanguíneo y, por consiguiente, la entrada de oxígeno a las células, las cuales recuperan su carga energética en ATP a través de un metabolismo aerobio.

Además, la reentrada del flujo sanguíneo "lava" rápidamente los metabolitos acumulados durante el metabolismo anaerobio (como el lactato) y restablece el pH extracelular e intracelular a través de la activación del intercambiador  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  y del cotransportador  $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ .<sup>33</sup>

Aunque no todas las células serán capaces de recuperar la homeostasis y sobrevivir. Algunos miocitos no podrán corregir el desequilibrio iónico y morirán como consecuencia de la acumulación excesiva de calcio.<sup>33</sup> La magnitud del daño vendrá determinada por diferentes factores, entre ellos el tiempo de oclusión arterial.<sup>34</sup>

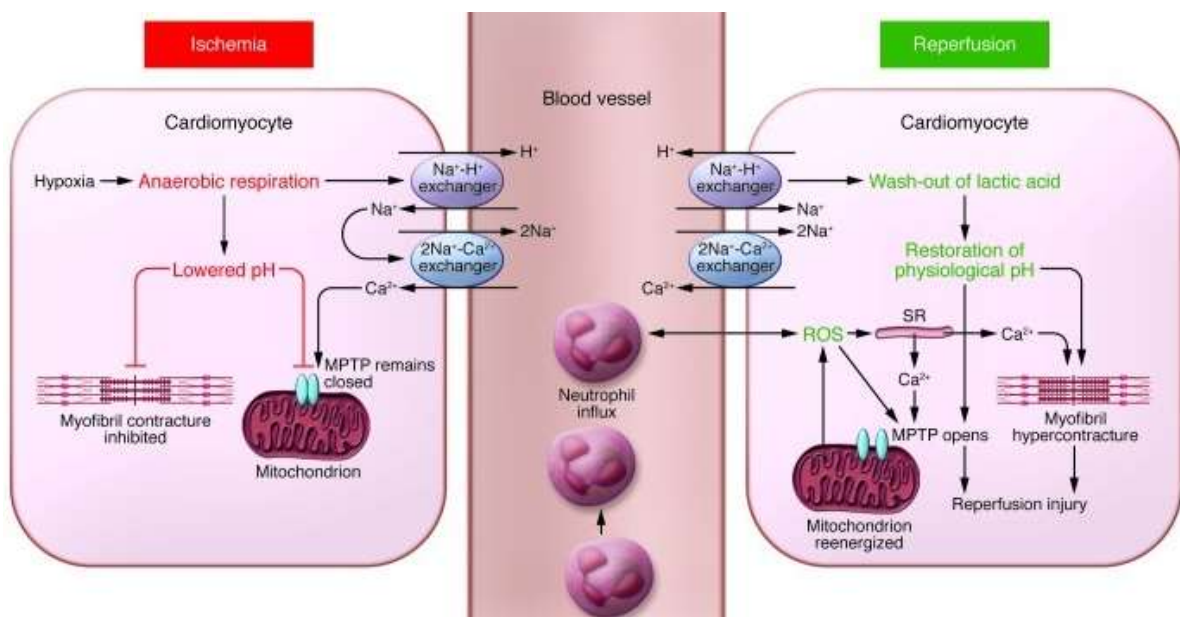
## I. INTRODUCCIÓN

Aunque se han postulado varias teorías que intentan explicar este daño por reperfusión, parece que la teoría más aceptada es aquella basada en el daño celular que produce la presencia de radicales libres derivados del oxígeno (RLO).<sup>34</sup>

Durante el periodo de isquemia, debido al aumento del calcio y a la activación de determinadas enzimas proteolíticas, aumenta la conversión de la enzima xantino deshidrogenasa (involucrada en el catabolismo de las purinas) a xantino oxidasa.<sup>34</sup>

En la fase de reperfusión, llegará el oxígeno necesario para esta enzima xantino oxidasa, con la consiguiente liberación de radicales libres de oxígeno<sup>34</sup>: anión superóxido ( $O_2^-$ ), radicales hidroxilos ( $OH^\cdot$ ) y peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ). Los cuales producirán daño celular a través de tres mecanismos principalmente: la peroxidación lipídica, la oxidación de proteínas y la rotura del ADN.<sup>31</sup>

Además, la liberación masiva de RLO ejerce un efecto quimiotáctico sobre los leucocitos que se acumularán en el área isquémica, liberando más mediadores y estimulando la muerte del miocito y por tanto la enfermedad coronaria.<sup>35</sup>



**Figura 8:** Fenómeno isquemia-reperfusión. Fuente: Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. J Clin Invest, 2013.

## I. INTRODUCCIÓN

Por todo lo expuesto anteriormente, podemos concluir que la respuesta inflamatoria desarrollada durante la circulación extracorpórea es un proceso muy complejo en el que se conjuga el efecto de una serie de elementos: calicreína, sistema del complemento, coagulación, activación celular (neutrófilos, monocitos, plaquetas...), citocinas, anafilotoxinas, endotoxinas, radicales libres de oxígeno, etc.

Este fenómeno va a provocar una serie de alteraciones a nivel de los diferentes órganos y sistemas. El corazón es, lógicamente, el órgano más afectado en este tipo de intervenciones, pero la respuesta inflamatoria es capaz de alterar otros sistemas: respiratorio, digestivo, renal, nervioso o circulatorio.

Así, puede concluirse que, la activación inflamatoria es un determinante de morbi-mortalidad asociado al uso de CEC. La morbilidad asociada es baja (aproximadamente 1-2% de los casos) pero cuando, por ejemplo, se produce afectación pulmonar severa, la mortalidad puede llegar a ser del 70%.<sup>20</sup> Prácticamente la mayoría de los pacientes sometidos a CEC, experimentan algún grado de disfunción orgánica relacionada con la respuesta inflamatoria sistémica.<sup>19</sup>

### 1.3.2. HIPOTERMIA.

Desde el punto de vista clínico, se considera hipotermia a un descenso de la temperatura corporal central por debajo de 35 °C. La hipotermia enlentece los procesos químicos, sobre todo aquellos dependientes de enzima. Al enlentecerse las actividades metabólicas, se reduce significativamente el consumo de sustratos metabólicos y de oxígeno. Esta relación directa entre temperatura y actividad ha quedado expresada en diversos modelos matemáticos.<sup>36</sup>

Así, la hipotermia disminuye las necesidades metabólicas del paciente, lo que se traduce en una menor necesidad de flujo de perfusión y por tanto una disminución del consumo de oxígeno y producción de CO<sub>2</sub>.<sup>37</sup>

Por todo esto, la hipotermia aumenta la tolerancia a la isquemia, lo que facilita la exposición quirúrgica y además aporta un margen de seguridad en caso de producirse algún fallo en el procedimiento.

A pesar de todas estas aparentes ventajas teóricas, la hipotermia conlleva una serie de negativas consecuencias, por eso la inducción del estado hipotérmico es aún un concepto muy discutido y cada vez menos apoyado.

Debido a la disminución de la temperatura los vasos sanguíneos se contraen, la viscosidad de la sangre aumenta, y la curva de disociación de la hemoglobina



## I. INTRODUCCIÓN

se desplaza hacia la izquierda, es decir, la hemoglobina se liga más fuertemente al oxígeno. Además, como consecuencia de la hipotermia, se desencadena otro factor que también influye en la curva de disociación del oxígeno. Este factor es el cambio de pH intracelular (la hipotermia produce que el medio intracelular se vuelva más alcalino) que se produce como consecuencia de la disminución de la presión parcial de oxígeno y de dióxido de carbono en plasma por el descenso de la temperatura que aumenta la solubilidad de ambos.

Así, tanto la hipotermia como la alcalosis, alteran la actividad del 2,3-difosfoglicerato, disminuyendo la disponibilidad de oxígeno tisular, dada la menor cantidad de oxígeno disociado.<sup>36</sup>

Además, la hipotermia obliga a alargar el tiempo de cirugía y el tiempo de conexión a la circulación extracorpórea. Esto se traduce, en un mayor riesgo de infecciones, al prolongarse el tiempo en el que el paciente tiene el tórax abierto y expuesto al medio. Y por otro lado se traduce en un mayor tiempo de contacto de la sangre con el circuito, aumentando los fenómenos inflamatorios producidos por contacto de la sangre con una superficie extraña y por tanto potenciando las complicaciones ligadas al SRIS.<sup>36</sup>

La circulación extracorpórea asociada a hipotermia fue una práctica establecida desde finales de la década de los 60. Una revisión sistémica en la que comparaban los beneficios y riesgos de este tipo de intervenciones en normotermia, demostró que no existía ningún beneficio de la hipotermia sobre la normotermia. Los estudios observaron resultados similares en ambos grupos en cuanto a complicaciones postoperatorias (mortalidad, fallo renal, complicaciones cerebrales...). Los autores concluyeron que “el mantenimiento de la normotermia durante la circulación extracorpórea en cirugía cardíaca es tan seguro como el de la hipotermia, y se asocia con un menor riesgo de transfusión de sangre alogénica”.<sup>38 39</sup>

Hasta la fecha parece no estar establecida cual es la temperatura corporal óptima en estas intervenciones. Por lo tanto, la decisión de emplear la normotermia o la hipotermia durante la CEC se basa principalmente en la experiencia del personal clínico.<sup>38</sup>

### **1.3.3. HEMODILUCIÓN.**

La hemodilución de la sangre se produce, en el caso de cirugías con derivación cardiopulmonar, al incorporar la solución de cebado del circuito al torrente sanguíneo con el fin de disminuir la viscosidad de la sangre durante la CEC. La reducción de la viscosidad produce una disminución de las resistencias periféricas, y por tanto un aumento del flujo sanguíneo, que trae como resultado un aumento de la perfusión tisular. En ocasiones, este tipo de



## I. INTRODUCCIÓN

intervenciones se realizan en condiciones de hipotermia, en estos casos la hemodilución es necesaria para compensar la vasoconstricción y aumento de la viscosidad consecuencia de la disminución de la temperatura corporal. Además, la disminución de la viscosidad, permite mantener un correcto aporte de oxígeno sin necesidad de elevar excesivamente el flujo o la presión en el circuito, por lo que se reduce el riesgo de lesión de la pared aórtica y de los elementos formes de la sangre.<sup>40 41 42</sup>

Estas soluciones empleadas deben ser similares al plasma en cuanto a osmolaridad y contenido electrolítico. Se trata de diferentes líquidos, como soluciones cristaloides (glucosa 5%, cloruro sódico 0.9%, solución de Ringer) o soluciones coloides (dextranos, gelatinas, hidroxietil-almidón, manitol, albúmina...)<sup>41</sup>

Además a esta hemodilución por cebadores, hay que añadirle la hemodilución que se produce como consecuencia del paso de líquido del espacio intersticial al torrente sanguíneo, por ejemplo, para compensar las pérdidas sanguíneas que se producen durante una hemorragia importante.<sup>41</sup>

Esta hemodilución, necesaria para mantener la homeostasis y evitar la hipoperfusión tisular, con las complicaciones asociadas, conlleva una serie de inconvenientes.

En primer lugar, fisiológicamente, produce una reducción de los niveles de hemoglobina circulante (anemia dilucional) que puede comprometer el transporte de oxígeno y que en muchas ocasiones obliga a una mayor transfusión de hemoderivados. Diversos estudios publicados en los últimos años han podido demostrar la relación directa existente entre la transfusión sanguínea perioperatoria y el aumento de la morbi-mortalidad a corto y largo plazo, sobre todo en mujeres.<sup>43 44 45</sup>

En segundo lugar, la hemodilución provoca una disminución de la presión oncótica del plasma que puede conllevar la formación de edemas al favorecer el paso de líquidos al espacio intersticial.<sup>41</sup>

En tercer lugar, se desarrolla un estado de hipocoagulabilidad por dilución de los factores de coagulación y de las plaquetas.<sup>46</sup> La dilución de estos factores en ocasiones obliga a la administración de productos hemoderivados, como plasma fresco congelado, plaquetas y fibrinógeno, durante y después del procedimiento.

Por último, la hemodilución además puede alterar la farmacocinética y farmacodinámica de los fármacos empleados durante la intervención, principalmente por dilución de las proteínas plasmáticas.<sup>41</sup>

### 1.3.4. ANTICOAGULACIÓN.

El agente más utilizado como anticoagulante es la heparina. Descubierta en el año 1918 por Mc Lean a partir de muestras de tejido hepático canino.<sup>47</sup>

La heparina es un glicosaminoglicano sulfatado. Su peso molecular promedio es de unos 15 kDa. Su acción anticoagulante depende de su unión a su cofactor, la antitrombina III (AT III). Esta unión provoca un cambio conformacional en la ATIII que aumenta su actividad endógena, provocando una mayor interacción con los factores de coagulación a los que se une (IXa, Xa, XIa, XIIa y protrombina) y aumentando su actividad anticoagulante.<sup>48</sup>

La administración de heparina debe hacerse antes de realizar la canulación para la posterior conexión del circuito de CEC. Se administra un bolo intravenoso directamente en la aurícula derecha o a través de una vía venosa central. La dosis a administrar para la anticoagulación inicial es de 3 mg/ kg de peso, con un margen de 2-4 mg/kg de peso.<sup>47</sup>

La administración de heparina durante la CEC tiene como finalidad evitar la coagulación de la sangre al ponerse en contacto con el circuito. La activación del sistema hemostático traería consecuencias indeseables. Por una parte, se produciría un aumento del consumo de los factores de coagulación y una excesiva fibrinólisis, produciendo un aumento del riesgo de sangrado postoperatorio. Por otra parte, se persigue evitar la activación de las plaquetas que aumentaría el riesgo de trombosis.<sup>47</sup>

El control de la hemostasia durante la CEC se centra en la inhibición de la coagulación durante la cirugía, para prevenir complicaciones tromboticas y obtener una hemostasia suficiente al final de la intervención con el fin de prevenir hemorragias.

Por eso, una vez finaliza la intervención, es necesario neutralizar los efectos de la heparina y esto se consigue a través del fármaco protamina. El sulfato de protamina es un polipéptido policatiónico rico en arginina, el cual se combina con la heparina debido a sus cargas positivas que interaccionan con las cargas negativas de la heparina inactivándola. La protamina de uso comercial se aísla del esperma de salmón. La dosis recomendada de protamina para revertir la heparina es de 1 a 1.3 mg de protamina por cada 100 unidades de heparina.<sup>49</sup>

El uso de heparina y de protamina puede traer una serie de reacciones adversas sobre la hemostasia. Además de las respuestas de hipersensibilidad que pueden ocasionar ambos fármacos, también son responsables de producir alteraciones en la coagulación sanguínea.

## I. INTRODUCCIÓN

La complicación más frecuente y habitualmente diagnosticada es la hemorragia. Sin embargo, existe una complicación más grave: la trombocitopenia inducida por heparina (THI).<sup>50</sup>

Los pacientes que han tenido alguna exposición previa a la heparina pueden desarrollar anticuerpos frente al complejo heparina-factor plaquetario 4. La heparina presenta gran afinidad por el factor 4 plaquetario (PF4), una proteína tetramérica que se encuentra en el interior de los gránulos alfa de las plaquetas y en la superficie de plaquetas y algunas células endoteliales. Al producirse la unión y formarse el complejo heparina-PF4, tiene lugar un cambio de conformación en la plaqueta y quedan expuestos nuevos epítomos que actúan como inmunógenos. El THI se produce por la unión de anticuerpos, sobre todo del tipo IgG. Estos anticuerpos activan las plaquetas y causan la liberación de sus gránulos, provocando trombocitopenia y eventos protrombóticos. Además, este complejo antígeno-anticuerpo también interactúa con los monocitos y células endoteliales, aumentando los niveles de factor tisular (TF), lo cual fomenta un estado procoagulante. La incidencia de THI en pacientes tratados con heparina es del 0.5-5%.<sup>50 51 52</sup> En este grupo de pacientes, las alternativas a la heparina durante la CEC incluyen Danaparoid, Lepirudina, Bivalirudina y Argatrobán.<sup>53</sup>

Por otra parte, aunque la administración de protamina se realice de forma adecuada, puede aparecer un "efecto rebote" o resurgimiento de la actividad anticoagulante, por aumento de la concentración de heparina libre horas después de la administración de protamina. Todo parece indicar que este proceso puede estar motivado por la pérdida de puntos de enlace entre la protamina y la heparina (por la rápida distribución y aclaramiento de la protamina), por la reentrada de cierta cantidad de heparina en la circulación sanguínea que se encontraba en el espacio extravascular y por la menor vida media de la protamina (20 minutos) frente a la heparina (90 minutos).<sup>47</sup>



## 1.4. CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LA CIRUGÍA CARDIOVASCULAR ASOCIADA A CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA.

### 1.4.1. ALTERACIONES CARDIOVASCULARES.

Naturalmente el corazón es el órgano más afectado. Entre estas complicaciones podemos distinguir aquellas que presentan un origen mecánico, aquellas que presentan una causa fisiopatológica, la arritmia y el infarto de miocardio.<sup>54 55</sup>

Las causas mecánicas son las más comunes, incluyen: taponamiento cardiaco, hematoma, espasmo coronario, insuficiencia de la válvula protésica o la obstrucción del ventrículo izquierdo. Normalmente, el tratamiento de estas es quirúrgico.<sup>54</sup>

En segundo lugar, deben descartarse aquellas patologías de causa fisiopatológica, es decir, aquellas ocasionadas por una inadecuada precarga, una excesiva postcarga o un pobre inotropismo.

La baja precarga se correlaciona principalmente con la hipovolemia desarrollada (por ejemplo, tras hemorragias peri- y postoperatorias) y con la inadecuada dilatación del ventrículo por la hipertrofia. Por su parte, la principal causa del exceso de postcarga es la hipertensión que aparece como consecuencia de la vasoconstricción producida por la presencia de mediadores inflamatorios (tromboxanos y leucotrienos), por las catecolaminas liberadas durante la cirugía o por el uso de fármacos vasoactivos. En tercer lugar, la falta de inotropismo se relaciona con el daño cardiaco producido durante el fenómeno de isquemia-reperfusion.<sup>54</sup>

Las arritmias y el infarto de miocardio también son una complicación relativamente frecuente en estos pacientes.<sup>55</sup>

La aparición de arritmias se relaciona con la manipulación quirúrgica, la inflamación desarrollada, el síndrome de isquemia-reperfusion y el uso de agentes inotrópicos. Estos factores, a menudo conducen, a trastornos en la conducción eléctrica.<sup>55</sup> El deterioro más frecuente es la fibrilación auricular postoperatoria<sup>56</sup>, la cual se desarrolla en el 10-60% de los pacientes sometidos a CCV.<sup>57</sup>

El infarto de miocardio se produce en el 2-10% de los pacientes sometidos a CCV. Como en casos anteriores, la fisiopatología del infarto de miocardio se relaciona principalmente con el daño por el síndrome de isquemia-reperfusion. A pesar de las mejoras en cuanto a la técnica quirúrgica, el infarto de miocardio sigue siendo un importante factor contribuyente a la mortalidad en el postoperatorio de CCV.<sup>55</sup>

### 1.4.2. ALTERACIONES PULMONARES.

Las alteraciones pulmonares son frecuentes tras el empleo de la CEC, constituyendo una importante causa de mortalidad.<sup>58</sup> Dichas complicaciones aparecen principalmente durante el postoperatorio y pueden presentar un espectro de manifestaciones muy variado, desde una disnea leve hasta el peligroso síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA).<sup>59</sup>

Se relacionan principalmente con la disminución de la perfusión pulmonar y con la presencia de mediadores inflamatorios consecuencia de la respuesta inflamatoria desarrollada, sobre todo por el contacto de la sangre con las superficies del circuito y por la liberación de RLO durante el proceso de isquemia-reperfusión.<sup>60 61</sup>

Además, el pulmón es especialmente susceptible a esta respuesta inflamatoria, debido a la presencia de células inmunomoduladoras (mayormente neutrófilos y macrófagos alveolares) y al pequeño diámetro de sus capilares.<sup>62</sup>

La cadena de sucesos que tiene lugar durante este tipo de procesos inflamatorios se traduce en: vasoconstricción pulmonar, aumento de la presión arterial pulmonar, lesión del endotelio vascular y mayor permeabilidad. El resultado es el edema pulmonar no cardiogénico, alteraciones de la ventilación/perfusión e hipoxia.<sup>63</sup>

El “pulmón de CEC” o edema pulmonar no cardiogénico, se cree, es un fenómeno que se produce en todos los pacientes sometidos a CEC en mayor o menor grado. Se produce por la disfunción endotelial a nivel de la membrana alveolo-capilar, como consecuencia de la respuesta inflamatoria. La membrana pierde su impermeabilidad y se acumula líquido en el espacio intersticial y alveolar. En casos en los que la respuesta inflamatoria es exagerada puede desarrollarse SDRA. Este SDRA tiene una incidencia del 1%-2,5% pero una elevada mortalidad (40-70%).<sup>63</sup>

Por otro lado, el uso de fármacos (como heparina, protamina y en muchas ocasiones hemoderivados) puede inducir verdaderas reacciones anafilácticas, con edema, shock e hipoxia, fomentando el daño pulmonar.<sup>63</sup>

Además de las alteraciones relacionadas con la CEC, los pacientes desarrollan otras complicaciones vinculadas a otros factores como el uso de anestesia general, la propia cirugía desarrollada a nivel de la caja torácica, el uso habitual de hemoderivados que fomenta el desarrollo de TRALI (lesión pulmonar aguda asociada a transfusión) o el uso de fármacos prescritos casi de forma rutinaria a este tipo de pacientes (como la amiodarona, muy relacionada con la aparición de toxicidad pulmonar).<sup>60</sup>

## I. INTRODUCCIÓN

Las complicaciones respiratorias más frecuentes tras cirugía cardíaca son: atelectasias (es la complicación más común), derrame pleural, neumotórax, hemotórax, laringoespasma, broncoespasmo, traqueobronquitis, neumonía, edema pulmonar no cardiogénico, edema pulmonar agudo, hipertensión arterial pulmonar, dehiscencia esternal, mediastinitis y disfunción diafragmática.<sup>63</sup>

### 1.4.3. ALTERACIONES RENALES.

La incidencia de complicaciones renales tras cirugía cardiovascular es relativamente frecuente, presentando una incidencia variable que va desde el 1%-30%, dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados.<sup>64 65</sup> La aparición de cualquier grado de insuficiencia renal aguda, está asociada con un aumento de la duración hospitalaria, la morbilidad y la mortalidad.<sup>65</sup>

La complicación renal que aparece con más frecuencia tras este tipo de cirugías es la necrosis tubular aguda, la cual, según su severidad, va a dar lugar a diversos grados de insuficiencia renal. La necesidad de tratamiento renal sustitutivo se produce en el 1% de los casos.<sup>64</sup>

El desarrollo de la misma está relacionado con diversos factores. En primer lugar, la necrosis tubular se asocia a la presencia de hipoperfusión renal vinculada a la hemodilución, la ausencia de flujo pulsátil, el uso de fármacos vasoactivos y anestésicos, la hemorragia intraoperatoria y la insuficiencia cardíaca. En segundo lugar, puede relacionarse con la respuesta inflamatoria sistémica asociada a CEC, que puede dar lugar a daños en diferentes órganos, incluyendo el riñón el cual debe incrementar su capacidad con la finalidad de eliminar citocinas y otros elementos proinflamatorios. Existen otros factores además, que potencian este daño renal como: embolismos consecuencia del pinzamiento aórtico, uso de fármacos nefrotóxicos durante la intervención (como por ejemplo antibióticos aminoglucósidos o AINES) o la liberación de hierro procedente de la hemoglobina producida por la hemólisis en la CEC.<sup>64 66</sup>

<sup>67</sup>

### 1.4.4. ALTERACIONES NEUROLÓGICAS.

Las lesiones neurológicas asociadas a CEC son heterogéneas, desde complicaciones leves (como alteraciones neuro-psicológicas), hasta complicaciones muy graves (como muerte cerebral, ACV o encefalopatía).<sup>68</sup>

La incidencia de este tipo de lesiones es muy variada, depende del tipo de patología tenida en cuenta o del tipo de pruebas realizadas en su diagnóstico. La incidencia de complicaciones graves (ictus, ACV o muerte cerebral) gira en

## I. INTRODUCCIÓN

torno al 3% de los pacientes sometidos a CCV. Sin embargo, la incidencia de complicaciones más leves (pérdida de memoria, de atención o concentración) aparece en el 40-80 % de los pacientes tras este tipo de procesos. Además, la incidencia aumenta cada año, posiblemente relacionado con la edad cada vez más avanzada de los pacientes sometidos a estas intervenciones.<sup>69</sup>

Las lesiones neurológicas asociadas a CCV son una complicación grave, relacionadas con un aumento de la morbi-mortalidad y con una disminución de la calidad de vida del paciente que se traduce en consecuencias sociales y económicas diversas.<sup>70 71</sup>

Como en casos anteriores, la fisiopatología de la lesión cerebral suele ser de naturaleza isquémica ocasionada por la deficiente perfusión. Los mecanismos responsables están esencialmente relacionados con tres factores: embolización, hipoperfusión e inflamación-reperfusión. Destaca, sobre todo la embolización<sup>68</sup> u obstrucción de vasos cerebrales ocasionada por partículas relacionadas con la CEC de diferente naturaleza: microagregados plaquetarios secundarios a la activación de la coagulación por contacto con la superficie, partículas gaseosas generadas, fragmentos de placa de ateroma liberados especialmente durante la canalización y el pinzamiento o incluso material no orgánico procedente del circuito.<sup>68 71</sup>

Son numerosos los factores preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios identificados como factores de riesgo neurológico en cirugías cardiovasculares. Entre los factores intraoperatorios relacionados con el uso de CEC cabe destacar: la temperatura (la hipotermia parece conferir un carácter protector al disminuir las necesidades metabólicas), manejo ácido-base (pH-stat o alfa stat), perfusión de flujo pulsátil o no pulsátil ( no se observan diferencias entre ambos), presión arterial mantenida ( por lo general se mantiene a 60 mmHg, aunque los rangos óptimos no parecen aún definidos), la hemodilución (la inevitable anemia dilucional podría comprometer el aporte de oxígeno cerebral), el manejo de la glucemia (estados de hiperglucemia en condiciones de anaerobiosis pueden producir un aumento del lactato intracelular) y la duración de CEC (aunque aún no hay estudios concluyentes, parece relacionarse directamente el aumento de tiempo de CEC con una mayor incidencia de infartos cerebrales tras cirugía).<sup>68 71 72</sup>

### **1.4.5. ALTERACIONES DIGESTIVAS.**

Las complicaciones gastrointestinales vinculadas a CCV, presentan una incidencia relativamente poco frecuente (2%)<sup>53</sup> aunque se asocian a una clínica compleja y una mortalidad significativa (superior al 30-40%).<sup>53 73 74</sup>



## I. INTRODUCCIÓN

Las formas clínicas más frecuentes son: colecistitis aguda, pancreatitis aguda, hemorragias digestivas secundarias a lesión de la mucosa e isquemia intestinal.<sup>53</sup>

Fisiopatológicamente, en general, se identifica el síndrome de bajo gasto cardiaco como factor más importante, el cual produce la disminución del flujo sanguíneo intra- y postoperatorio fomentando el riesgo de isquemia.<sup>74</sup>

Igualmente, otros factores pueden contribuir al desarrollo de isquemia como la respuesta inflamatoria durante la CEC, el flujo sanguíneo no pulsátil, la hipotermia, la terapia farmacológica y factores mecánicos.<sup>75</sup>

Principalmente estos factores actúan fomentando un estado de vasoconstricción y daño endotelial que contribuye a la mala distribución sanguínea, ya sea a través de mediadores inflamatorios (tromboxanos y leucotrienos), a través de la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona provocado por el flujo no pulsátil o a través de fármacos como la vasopresina.<sup>75</sup>

Además, existen otros elementos que favorecen la aparición de estas: ayuno perioperatorio obligado, efecto de los agentes anestésicos, uso de fármacos opiodes en el postoperatorio, encamamiento, necesidad de intubación, uso de AINES o inestabilidad hemodinámica.<sup>73</sup>

### 1.4.6. INFECCION Y SEPSIS.

En la conferencia de consenso internacional (American College of Chest Physicians (ACCP) y Society of Critical Care Medicine (SCCM)), la sepsis quedó definida como: "un estado de inflamación exacerbado que se desarrolla en respuesta a un patógeno". Este tipo de procesos se caracteriza por presentar un estado proinflamatorio acompañado de un estado de inmunosupresión o CARS (síndrome de respuesta antiinflamatoria compensada).<sup>76</sup>

En los pacientes sometidos a cirugía con CEC el desarrollo de sepsis se relaciona con la respuesta inflamatoria producida por el contacto de la sangre con el circuito, con la liberación de mediadores inflamatorios (sobre todo IL-1, IL-6 Y TNF- $\alpha$ ) y con la activación leucocitaria, del complemento y de la coagulación. Además, en estos pacientes se dan otros factores que pueden fomentar la aparición de infección y sepsis, como la administración habitual de hemoderivados, la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) prolongada y el uso de catéteres o de ventilación pulmonar mecánica.<sup>77</sup>

A pesar de esta respuesta inflamatoria que se produce durante la CEC, la aparición de sepsis tras CCV es un evento raro.<sup>77</sup> Las complicaciones de origen

## I. INTRODUCCIÓN

infeccioso tras CCV ocurren en hasta el 3.5% de los pacientes, siendo las más comunes: la mediastinitis, la infección en el sitio de retirada de la vena safena, la endocarditis, la infección esternal, la infección de la herida operatoria torácica, la sepsis y las infecciones respiratorias.<sup>78</sup> El desarrollo de las mismas se relaciona con una elevación del tiempo de estancia en UCI y hospitalario, un aumento de la morbilidad y con una mortalidad excepcionalmente alta (65-80% de los casos).<sup>55 79</sup>

### 1.4.7. ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS.

Las complicaciones hematológicas desarrolladas durante el uso de la CEC se deben principalmente al contacto de la sangre con las superficies artificiales que conforman el equipo, a la hipotermia empleada, a la hemodilución y a los fármacos usados durante el proceso.

En primer lugar, como ya se nombró anteriormente, el contacto de la sangre con el circuito produce la activación de la respuesta inflamatoria<sup>21</sup>, de la cascada de coagulación (principalmente a través del factor XIa)<sup>21</sup>, del sistema fibrinolítico<sup>22</sup> y trombocitopenia (por unión de estas al circuito y al endotelio, por pérdida de receptores GPIIb-IIIa<sup>26</sup> y por la hemodilución ocasionada por los cebadores<sup>46</sup>). Además, el contacto continuado de los elementos formes de la sangre con la CEC puede provocar hemólisis, relacionada con el trauma mecánico producido por turbulencias, con la formación de espuma o con el cambio de diámetro de los tubos del circuito.<sup>46</sup>

Además, se dan otros acontecimientos, como la hipotermia, la hemodilución o el empleo de fármacos. La hipotermia, en ocasiones empleada, produce una disminución de la disponibilidad del oxígeno tisular.<sup>36</sup> La hemodilución desarrolla un estado de hipocoagulabilidad por dilución de factores<sup>46</sup> y aumenta la trombocitopenia. Además, el empleo de coloides sintéticos (gelatinas, albúmina) ocasiona la disminución plasmática del factor VIII y su glicoproteína transportadora, el factor de Von Willebrand (FvW).<sup>46</sup> Por otra parte, los principales fármacos empleados (heparina y protamina) pueden ser responsables de fenómenos tromboticos y agravar la trombocitopenia del proceso por desarrollo de THI.<sup>49 50 51</sup> El exceso de protamina y la presencia de heparina residual favorecen la aparición de hemorragias.<sup>46</sup> Asimismo, un punto importante a tener en cuenta hoy en día es la administración preoperatoria, casi rutinaria especialmente en el paciente coronario, de fármacos antiplaquetarios (ácido acetilsalicílico, ticlopidina, clopidogrel) y fibrinolíticos. La introducción de estos fármacos en este tipo de pacientes, supone un riesgo adicional en lo que al desarrollo de hemorragias intra- y post- operatorias se refiere.<sup>53</sup>

## I. INTRODUCCIÓN

No cabe duda de que el sangrado excesivo asociado a CCV es una de las complicaciones más complejas por sus implicaciones en la morbilidad y la mortalidad a corto y largo plazo.<sup>80</sup>

La gestión de este sangrado a menudo requiere de una re-exploración y con frecuencia se asocia a una excesiva, e incluso en ocasiones inadecuada, administración de productos sanguíneos.<sup>81</sup>

La tasa de re-exploración por sangrado oscila entre el 3% y el 5% (y aumenta hasta el 7% en el caso de cirugías valvulares). Los pacientes sometidos a re-exploración quirúrgica por sangrado excesivo, presentan una evolución postoperatoria que se caracteriza por una mayor estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), un mayor consumo de hemoderivados, tiempos de ventilación mecánica más prolongados, mayor incidencia de insuficiencia renal, mayor incidencia de sepsis y mayor porcentaje de mortalidad. Se calcula que la incidencia anual de mortalidad por hemorragia asociada a CEC varía entre un 5% y un 25%.<sup>82</sup>

Estas hemorragias de naturaleza quirúrgica (como por ejemplo, la pérdida de sutura) o médica (siendo estas "hemorragias médicas" el resultado directo del empleo de la circulación extracorpórea), son tratadas, en la mayoría de los casos, con productos hemoderivados.<sup>53</sup> Las intervenciones cardíacas son las cirugías que más hemoderivados consumen en el campo de la medicina.<sup>83</sup> En algunos centros se calcula que el 25% del consumo de estos productos está destinado a las cirugías cardíacas.<sup>81</sup> Igualmente, esta política transfusional se asocia a un incremento de las complicaciones y la mortalidad postoperatorias.<sup>84</sup>

85 86 87

**1.5. RIESGOS Y COMPLICACIONES ASOCIADOS A TRANSFUSIÓN.**

Por todas las causas expuestas anteriormente, los pacientes sometidos a cirugía cardiaca presentan un elevado riesgo de desarrollar alteraciones en la hemostasis y, por tanto, una mayor probabilidad de ser transfundidos.<sup>88</sup>

Un estudio realizado en España con el objetivo de conocer la práctica transfusional y su grado de protocolización en pacientes intervenidos de cirugía cardiaca, concluyó que el 70 % de los centros no disponían de protocolos o guías para el control de la hemostasis en estos pacientes y, además, el 47% de los centros participantes admitió transfundir a más del 75% de sus pacientes.<sup>89</sup>

Como ya se ha nombrado anteriormente, son muchos los artículos que demuestran la relación existente entre la transfusión de productos hemoderivados y el incremento de la morbilidad- mortalidad en cirugías cardiacas.<sup>43 44 45 84 85 86 87</sup> Además, parece existir una relación directa entre el número de hemoderivados transfundidos y la intensidad de las complicaciones desarrolladas.<sup>87</sup>

Las complicaciones vinculadas a la transfusión, sobre todo si esta es masiva, son muy variadas, desde leves como la urticaria<sup>90</sup>, a muy graves como la conocida “triada letal” (acidosis, hipotermia y coagulopatía) que aparece más frecuentemente tras transfusiones masivas.<sup>91</sup>

Su etiología es igualmente diversa pudiendo estar mediadas por mecanismos inmunológicos o no inmunológicos, así como su momento de aparición, ya que, aunque normalmente aparecen durante el acto transfusional o inmediatamente después (<24 horas), algunas complicaciones pueden desarrollarse a largo plazo (>24 horas).<sup>92</sup>

COMPLICACIONES			
Agudas (<24h)		Retardadas (>24 h)	
Origen inmunológico	Origen no inmunológico	Origen inmunológico	Origen no inmunológico
Reacción febril no hemolítica	Contaminación bacteriana	Reacción hemolítica retardada	Agentes infecciosos
Reacción hemolítica aguda	TACO	Alloinmunización frente a Ag	Hemosiderosis postransfusional
Reacción alérgica	Reacciones hipotensivas	Púrpura postransfusional	
TRALI		EICH-AT	
Destrucción plaquetaria		TRIM	

**Figura 10:** Complicaciones asociadas a transfusión.

### COMPLICACIONES MÁS COMUNES.

#### 1.5.1. COMPLICACIONES AGUDAS (aparición <24h).

##### 1.5.1.1. ORIGEN INMUNOLÓGICO.

###### **A. Reacción febril no hemolítica:**

Junto a las reacciones alérgicas, son las complicaciones más frecuentes asociadas a transfusión.<sup>93</sup> La causa más frecuente de reacción febril no hemolítica es la presencia de citocinas (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ) en el producto transfundido liberadas principalmente por los leucocitos y las plaquetas durante el almacenamiento; o bien la presencia de anticuerpos anti-plaquetas o anti-leucocitos en el plasma del receptor.

Clínicamente se caracteriza por un aumento de la temperatura del receptor durante el proceso de transfusión o inmediatamente después de esta (normalmente en un plazo de tiempo menor a 2 horas) y suele acompañarse de escalofríos y tiritonas.<sup>94</sup>

No existe un diagnóstico preciso, aunque en determinados pacientes con reacciones repetidas se puede realizar una determinación de anticuerpos antileucocitarios.<sup>94</sup> Normalmente, los receptores que desarrollan frecuentemente esta reacción durante la transfusión son tratados previamente con antipiréticos.<sup>95</sup>

El uso de productos leucorreducidos ha disminuido considerablemente la incidencia de esta complicación.<sup>95</sup>

###### **B. Reacción hemolítica aguda:**

A pesar del conocimiento actual acerca de los antígenos eritrocitarios y su importancia clínica, las reacciones hemolíticas agudas relacionadas con transfusión siguen ocurriendo.<sup>96</sup> Esta complicación asociada a transfusión es la más grave, siendo la causa más frecuente de muerte evitable.<sup>92</sup> Principalmente dicha reacción está relacionada con la incompatibilidad ABO,<sup>97 98</sup> ocasionada en la mayoría de los casos por el error en la identificación del paciente.<sup>99</sup> Aunque se desconoce su incidencia real, se estima que este error transfusional ocurre aproximadamente en 1 de cada 14.000-28.000 transfusiones.<sup>100</sup>

El resultado de la reacción entre los anticuerpos (Ac) del receptor y los antígenos (Ag) de las células transfundidas, es la hemólisis que se produce a nivel intravascular (mediada por Ig M capaz de producir la activación del complemento) y extravascular (la destrucción se produce en el hígado y bazo por el sistema fagocítico que reconoce la Fc de la Ig G que media en este caso la reacción).<sup>101 102</sup>

## I. INTRODUCCIÓN

En cualquiera de los casos, la reacción hemolítica aguda se presenta con la aparición súbita de fiebre, escalofríos, dolor, hipotensión, disnea, hemoglobinuria, insuficiencia renal aguda, shock y muerte.<sup>98</sup>

### C. Reacción alérgica:

Junto a las reacciones febriles no hemolíticas, las reacciones alérgicas son las complicaciones más frecuentes asociadas a estos procesos.<sup>93</sup> La clínica asociada a las reacciones alérgicas transfusionales es muy variada: desde reacciones alérgicas menores que se manifiestan con prurito y erupción hasta reacciones graves anafilácticas.<sup>94</sup> Se trata de reacciones de hipersensibilidad tipo I mediadas por IgE, con la consiguiente activación de macrófagos y liberación de citocinas inflamatorias. Existen otros casos más específicos, y severos, por ejemplo, en los casos en los que la reacción es mediada por Ac anti-IgA de pacientes con deficiencia en Ig A (Ig A en suero <0.05 mg/dl). En estos casos, la respuesta que se produce es una reacción anafiláctica grave y es absolutamente necesario establecer el diagnóstico.<sup>103</sup>

### D. Lesión pulmonar aguda asociada a transfusión (TRALI):

Se trata de una reacción caracterizada por la aparición repentina de hipoxemia y edema pulmonar no cardiogénico durante o inmediatamente después<sup>104</sup> del proceso transfusional.

Es un síndrome clínico relativamente infrecuente, aunque grave. En Europa se estima una incidencia baja, no del todo conocida, que varía desde 1.3/1000000 hasta 1/7900<sup>105</sup>. Este hecho se debe a la falta de una definición de consenso hasta hace pocos años (Conferencia de consenso organizada por Canadian Blood Services and Hema-Quebec en 2004).<sup>105 106</sup>

Existen diversos factores de riesgo relacionados con TRALI: presencia de infección, cirugía previa reciente (sobre todo cirugía cardiovascular), transfusión masiva, entre otros.<sup>107</sup>

Los mecanismos fisiopatológicos que parecen explicar esta respuesta aguda pulmonar pueden ser de naturaleza inmune y no inmune. En primer lugar, los anticuerpos del donante, son los que parecen ser responsables de la mayoría de los casos de TRALI. Estos anticuerpos implicados se dirigen contra los antígenos leucocitarios humanos (HLA) y contra los antígenos neutrofílicos humanos (HNA).<sup>108</sup>

En segundo lugar, también se han propuesto modelos de TRALI de causa no inmune. Estos están basados en la aparición sucesiva de dos eventos ("Hipótesis de los dos eventos o de la estimulación neutrofílica"). El primer evento consiste en algún tipo de agresión (como podría ser una cirugía) que activa el endotelio

## I. INTRODUCCIÓN

pulmonar y favorece el reclutamiento de neutrófilos. El segundo evento, se relaciona con la transfusión de hemoderivados de diferente naturaleza que contienen citocinas proinflamatorias y que producen la activación de los neutrófilos y el consiguiente daño endotelial.<sup>108 109 110 111</sup>

### E. Destrucción plaquetaria inmediata:

Se desarrolla en pacientes con anticuerpos anti-HLA o frente a antígenos plaquetarios específicos del donante, que producen la destrucción de las plaquetas transfundidas manifestándose con un incremento de poco rendimiento plaquetario tras la transfusión.<sup>94</sup>

También existe la denominada trombocitopenia aloinmune pasiva, producida por la presencia de Ac antiplaquetarios (HPA-1 y HPA-5) en el transfundido contra Ag plaquetarios del receptor.<sup>94</sup>

### 1.5.1.2. ORIGEN NO INMUNOLÓGICO.

### F. Contaminación bacteriana:

Se trata de una complicación poco frecuente, aunque de consecuencias potencialmente mortales. La contaminación de los productos hemoderivados puede producirse por diversas causas: contaminación por la flora de la piel durante la extracción, donantes con bacteriemias intermitentes o asintomáticas, almacenamiento a temperatura ambiente o contaminación durante el procesamiento de la muestra.<sup>94</sup>

Aparecen con más frecuencia en los concentrados de plaquetas, debido a que su temperatura de almacenamiento oscila entre 20-24 °C y, en general, son las bacterias gram positivas las que suelen relacionarse con estos procesos. En el caso de la contaminación de los concentrados de hematíes el agente responsable suele ser un microorganismo gram negativo.<sup>112</sup>

El resultado es el desarrollo de un cuadro de sepsis en el receptor que frecuentemente evoluciona a shock séptico y muerte.<sup>112 113</sup>

### G. Sobrecarga circulatoria (TACO):

La sobrecarga circulatoria asociada a transfusión, también denominada TACO (Transfusión Associated Circulatory Overload), es una complicación relacionada con la hipervolemia ocasionada por la transfusión de grandes cantidades de productos sanguíneos de forma rápida que produce una insuficiencia cardiaca congestiva por sobrecarga circulatoria.<sup>94 114</sup>

## I. INTRODUCCIÓN

Se presenta frecuentemente en pacientes ancianos, niños, pacientes con anemia crónica y pacientes con alteraciones cardíacas y renales previas. La mortalidad asociada a TACO es del 5-15%.<sup>115</sup>

La clínica que presenta TACO es muy similar a la de un fallo cardíaco de cualquier etiología: disnea, taquicardia, taquipnea, hipoxemia, hipertensión...<sup>94</sup>

### H. Reacciones hipotensivas:

Las reacciones de hipotensión aguda transfusional, son reacciones infrecuentes definidas por la caída brusca de la presión sanguínea (más de 30 mmHg) durante los primeros 15 minutos de infusión y que resuelven rápidamente una vez se ha detenido el proceso.<sup>99</sup>

Estas reacciones parecen estar producidas por la liberación de bradicinina y su metabolito activo. Ambos actúan como potentes vasodilatadores, siendo los responsables de la caída de la presión arterial. Además, también pueden ocasionar la contracción del músculo liso intestinal provocando dolor abdominal.<sup>116</sup>

Las complicaciones hipotensivas ocurren con mayor frecuencia en pacientes hipertensos tratados con IECAS (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina).<sup>117</sup>

### 1.5.2. COMPLICACIONES RETARDADAS (aparición > 24 h).

#### 1.5.2.1. ORIGEN INMUNOLÓGICO.

##### A. Reacción hemolítica retardada:

Después de días (si ya había existido una inmunización previa) o semanas (inmunización primaria), la transfusión puede inducir la formación de anticuerpos frente a antígenos eritrocitarios.

La reacción hemolítica que se produce en estos casos, suele ser extravascular y leve, sin necesidad de tratamiento.<sup>92</sup>

##### B. Aloinmunización frente a antígenos eritrocitarios, plaquetarios, leucocitarios o proteínas plasmáticas:

Una transfusión puede provocar la sensibilización del receptor frente a antígenos eritrocitarios, leucocitarios, plaquetarios o plasmáticos. Esto producirá futuras respuestas inmunológicas cuando el receptor se exponga de nuevo al antígeno frente al cual se ha sensibilizado. Actualmente únicamente



## I. INTRODUCCIÓN

se realizan pruebas de detección rutinarias en el caso de antígenos eritrocitarios, pero no frente a antígenos del resto de elementos sanguíneos.<sup>118</sup>

El tratamiento está basado en la transfusión de componentes carentes del antígeno contra el que va dirigido el/los anticuerpo/s.<sup>94</sup>

### C. Púrpura postransfusional:

La púrpura post-transfusión es una rara complicación que se caracteriza por un cuadro de trombocitopenia brusca que se desarrolla en el periodo de una semana después de la transfusión.<sup>94</sup> Este cuadro suele desarrollarse en pacientes sensibilizados previamente (transfundidos, mujeres multíparas, trasplantados). Se produce pues, una rápida respuesta frente a los HPA-1 (Antígeno plaquetar humano) que, paradójicamente, no solo destruye las plaquetas transfundidas sino también las propias. El mecanismo por el cual ocurre este proceso no está del todo explicado.<sup>119</sup>

El tratamiento en estos pacientes basado en la administración de plaquetas HPA-1 negativas junto a inmunoglobulinas se ha demostrado eficaz.<sup>120</sup>

### D. Enfermedad del injerto frente a huésped postransfusional (EICH-AT):

La enfermedad del injerto frente al huésped asociada a transfusión (EICH-AT) se debe fundamentalmente a la presencia de linfocitos T inmunocompetentes del donante en el hemoderivado a transfundir, que reconocen como extraños los antígenos celulares del receptor produciendo una respuesta inmunológica, con la consiguiente liberación de mediadores inflamatorios y daño tisular. Fundamentalmente se desarrolla en receptores inmunodeprimidos, aunque también se han descrito casos en pacientes inmunocompetentes que comparten algún haplotipo con el donante. En estos casos el fenotipo HLA del receptor y del donante juegan un papel fundamental: si el donante es homocigoto para uno de los haplotipos del receptor, el sistema inmunitario del receptor no reconoce como extrañas las células linfoides del donante (pues poseen repetidos uno de los haplotipos del receptor y es incapaz de reconocerlo como extraño y destruirlo). Sin embargo, los linfocitos del donante sí reconocen como extrañas las células heterocigotas del receptor, y dan lugar a una respuesta inmune dirigida contra las células del receptor.<sup>121</sup> Es una complicación poco frecuente aunque grave (mortal en el 90%-100% de los casos).<sup>122</sup>

Clínicamente EICH-AT produce fiebre, erupciones en la piel, diarrea, disfunción hepática e insuficiencia en la médula ósea, que se manifiestan de 1-6 semanas postinfusión.<sup>100</sup> Los pacientes a menudo mueren de hemorragia y/o infección 3-4 semanas después de la transfusión.<sup>98</sup>

## I. INTRODUCCIÓN

Con el fin de prevenir EICH-AT se procede a la irradiación de los componentes sanguíneos a transfundir. Este proceso tiene como finalidad evitar la proliferación de linfocitos T, sin comprometer la funcionalidad del resto de las células.<sup>92</sup>

### E. Inmunomodulación (TRIM):

En los últimos años se ha propuesto que la transfusión de componentes sanguíneos podría ocasionar un síndrome de inmunomodulación en el receptor, que clínicamente supondría el desarrollo de un estado de inmunosupresión con inducción de la tolerancia frente a determinados antígenos. Este efecto inmunosupresor que la sangre alogénica produce sobre el receptor es conocido como TRIM (Transfusión Related Immunodulation). Entre sus efectos existe aún una gran controversia, pues se han descrito tanto consecuencias beneficiosas como nocivas.<sup>123</sup>

Entre los efectos beneficiosos cabe destacar el incremento de la tasa de supervivencia y disminución de la tasa de rechazo en pacientes sometidos a trasplante renal<sup>124</sup>, mejorías en enfermedades inmunes (como enfermedad de Crohn)<sup>125</sup> o disminución de abortos en mujeres con antecedentes previos de abortos de repetición.<sup>126</sup>

Por otra parte, TRIM parece igualmente relacionado con el aumento de la incidencia de infecciones nosocomiales (estudiado especialmente en pacientes sometidos a cirugía cardíaca)<sup>127</sup>, con el aumento de la recidiva y la metástasis de determinados tumores<sup>87</sup>, o con la diseminación viral en pacientes con infecciones virales como VIH.<sup>123</sup>

Aunque no están claros sus mecanismos patológicos, parece que son varios los factores implicados: estado inmunológico previo del receptor, relación HLA de donante y receptor, dosis de Ag transfundido, la permanencia del Ag en la circulación, actividad de las células NK o tiempo de almacenamiento de los componentes sanguíneos que puede favorecer la liberación de sustancias inmunomoduladoras.<sup>128</sup>

Existen además varios mecanismos fisiopatológicos propuestos que podrían explicar este fenómeno inmunológico:

- a) Inhibición de células Th1 (estimulan la respuesta inmune) y proliferación de células Th2 (inducen tolerancia).
- b) Expresión de moléculas Fas durante el almacenamiento de los componentes sanguíneos que fomenten la apoptosis de linfocitos T, lo que conduce a un estado de anergia o de no respuesta.

## I. INTRODUCCIÓN

c) Delección clonal, que supone la eliminación clonal de linfocitos que rechazarían el injerto.

d) Posibilidad de quimerismo o tolerancia entre los leucocitos de donante y receptor.<sup>123 128 129 130</sup>

Sea cual sea el mecanismo desencadenante, si parece demostrado que existe una alteración inmunológica en el paciente transfundido, que se caracteriza por un estado de anergia o falta de respuesta.

### 1.5.2.2. ORIGEN NO INMUNOLÓGICO.

#### F. Transmisión de agentes infecciosos:

En la actualidad las virasis relacionadas con la transfusión (VIH, VHB, VHC) presentan una incidencia extremadamente baja, gracias al desarrollo de nuevas tecnologías que aseguran el correcto escrutinio de la sangre donada. Ocasionalmente, aún pueden aparecer virasis debidas principalmente a la donación en el periodo ventana de la infección o a la presencia de cepas no detectables con los métodos actuales. Siempre hay que recordar que en este tipo de procesos es imposible asegurar una transmisión infecciosa cero.<sup>92 131</sup>

En España la legislación (RD 1088/2005)<sup>132</sup> obliga a realizar a todas las donaciones las siguientes determinaciones: antígeno de superficie del VHB, anticuerpos anti-VIH (1+2), prueba de detección genómica del VHC, anti-VHC y sífilis.<sup>128</sup>

#### G. Hemosiderosis postransfusional:

Los pacientes con hemoglobinopatías, síndromes mielodisplásicos o anemias aplásicas requieren a menudo soporte transfusional crónico. Cada concentrado de hematíes (CH) contiene alrededor de 1 mg de hierro por cada ml de CH, esto quiere decir que los pacientes reciben 200-250 mg de hierro por unidad de CH.<sup>92 133 134</sup> Cuando las transfusiones se producen de forma crónica el hierro se acumula, primero en el sistema retículo-endotelial y después en las células parenquimatosas de casi todos los órganos, produciendo el fallo del órgano implicado.<sup>128</sup>

La clínica de la hemocromatosis es variada: pigmentación de la piel, fatiga, disfunción eréctil, dolores articulares, cardiomiopatías, diabetes mellitus, hipogonadismo, hipopituitarismo, daño hepático...<sup>135</sup>

## I. INTRODUCCIÓN

El tratamiento en estos pacientes está basado en quelantes, como deferoxamina, deferiprona y deferasirox.<sup>136</sup>

### 1.5.3. COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA TRANSFUSIÓN EN HEMORRAGIA MASIVA.

Una situación común que conduce a la transfusión masiva es la cirugía cardiaca, siendo una causa importante de mortalidad asociada a estos procesos, sobre todo en aquellas que necesitan de procedimientos de bypass cardiopulmonar.<sup>137</sup>  
138 139

Existen diferentes definiciones que caracterizan a la hemorragia masiva:

- a) Hemorragia que precisa de transfusión de 10 o más concentrados de hematíes (CH) en 24 horas (80 ml/kg en pacientes pediátricos) o 4 CH en 1 hora (y además el paciente continúa sangrando).
- b) Hemorragia de 1500 ml en 10 minutos (o 150 ml/min mantenido durante más de 10 minutos).
- c) Pérdida de casi el 100% del volumen sanguíneo en menos de 24 horas o el 50% del volumen sanguíneo en menos de 3 horas.
- d) Hemorragia mayor que amenaza la vida y deriva en una transfusión.<sup>140</sup>

Clásicamente, la hemorragia masiva se ha tratado con cirugía de control de daños para detener la fuente de la hemorragia, con la reposición de la volemia y con la transfusión de productos hemoderivados.

A pesar de todas estas medidas, la morbimortalidad asociada a la hemorragia masiva continúa siendo inaceptable. En un estudio realizado en un hospital de España durante los años 2001-2005<sup>141</sup>, que identificó 304 episodios de hemorragia masiva en 288 pacientes, concluyó una mortalidad asociada a este tipo de episodios del 48%.

Dicho esto, se define como transfusión masiva a: a) Infusión masiva (al menos 2 litros de hemocomponentes) de forma urgente y concomitante. b) Requerimientos transfusionales equivalentes a 10 o más CH en 24 horas o 4 CH en 1 hora (y además el paciente continúa sangrando).<sup>142</sup>

Los pacientes, hipovolémicos y con cuadros hemorrágicos severos, sometidos a estas transfusiones masivas presentan además otras complicaciones propias, relacionadas con la infusión de grandes volúmenes en un plazo muy corto de

## I. INTRODUCCIÓN

tiempo. Las complicaciones de mayor importancia son aquellas que componen la triada letal: hipotermia, acidosis y coagulopatía.<sup>91 143 144</sup>

### A. Hipotermia:

Los pacientes sometidos a este tipo de procedimiento, presentan más riesgo de desarrollar hipotermia, pues reciben infusiones inmediatas de grandes volúmenes de hemocomponentes a temperaturas que en ocasiones no superan los 10 °C, debido a la temperatura de almacenamiento de los componentes sanguíneos. La hipotermia desencadena una serie de cambios fisiopatológicos que se traducen en alteraciones hemodinámicas y bioquímicas.<sup>36</sup> Entre estas destacan la mayor afinidad de la hemoglobina por el oxígeno producida fundamentalmente por disminución de los niveles de 2,3-difosfoglicerato, estimulando la hipoxia tisular; la disminución del metabolismo hepático, fomentando el efecto tóxico del citrato; y el desarrollo de coagulopatía, por disminución de la actividad enzimática y plaquetaria.<sup>91 142</sup>

### B. Acidosis:

La acidosis se explica fundamentalmente por la presencia de ácido cítrico utilizado como anticoagulante, por la glucólisis producida durante el almacenamiento de los componentes sanguíneos y por la hipoperfusión de los tejidos.<sup>91 145</sup>

El exceso de protones, interfiere específicamente en la formación de “complejos”, constituidos por factores de coagulación que implican al calcio y a fosfolípidos de membrana cargados negativamente. Así, la reducción del pH es responsable, por ejemplo de la disminución de la actividad del complejo protrombinasa Xa/V, que produce la escisión de protrombina en trombina dando lugar a la última fase de la coagulación.<sup>139</sup>

### C. Coagulopatía:

La coagulopatía es el factor más temible relacionado con la hemorragia masiva.<sup>137</sup> Entre los factores responsables de los cambios producidos en la coagulación encontramos: la trombocitopenia, la depleción de factores de coagulación y por supuesto la hipotermia y la acidosis.

La trombocitopenia y la depleción de los factores de coagulación se explica, además de por la pérdida y el consumo producido durante la hemorragia, por el efecto dilucional ocasionado por la infusión de grandes volúmenes de productos hemoderivados durante estos episodios.

Por otra parte, la hipotermia y la acidosis van a fomentar estas alteraciones, por ejemplo, inhibiendo la interacción entre el factor von Willebrand y la glicoproteína GpIb e inhibiendo la formación del tapón plaquetario.<sup>91 139</sup>

## I. INTRODUCCIÓN

Además de las complicaciones que componen la "triada letal", estos pacientes presentan frecuentemente otra serie de complicaciones, como alteraciones electrolíticas, complicaciones circulatorias y pulmonares (TACO y TRALI) ocasionadas por la infusión de forma rápida de grandes volúmenes o la aparición de reacciones hemolíticas fatales por incompatibilidad de ABO-Rh.

Es habitual la presencia de hipocalcemia, hipomagnesemia e hipercaliemia. La disminución iónica de calcio y magnesio está relacionada con el citrato utilizado como anticoagulante en los productos transfundidos. En condiciones normales, un adulto sano puede metabolizar de forma rápida y sencilla los aproximadamente 3 g de citrato que constituyen cada bolsa de sangre. Sin embargo, el paciente con hemorragia masiva posee la actividad metabólica deprimida debido a la hipotermia y a la hipoperfusión tisular, pudiendo desarrollar "toxicidad por citrato". El citrato no metabolizado puede conducir a hipocalcemia, hipomagnesemia y a un empeoramiento de la acidosis.<sup>91</sup>

Por otra parte, la concentración de potasio presente en los concentrados de hematíes varía desde 7 a 77 mEq/L, dependiendo principalmente del tiempo de almacenamiento. En este tipo de pacientes es frecuente observar un aumento transitorio del potasio plasmático, fomentado además por la acidosis secundaria a hipoperfusión.<sup>142</sup>

Hipocalcemia, hipomagnesemia e hipercaliemia se correlacionan con la aparición de arritmias y paro cardíaco.<sup>91</sup>

Por todo lo expuesto anteriormente, debe tenerse en cuenta que la administración de productos hemoderivados no es un acto exento de peligro.

Numerosos estudios relacionan la transfusión de hematíes en pacientes sometidos a cirugía cardíaca asociada a circulación extracorpórea con un aumento de la incidencia de las complicaciones postoperatorias, de la estancia hospitalaria y de la mortalidad.<sup>146 147 148</sup>

Múltiples publicaciones relacionan la práctica transfusional con un aumento de la incidencia de complicaciones cardíacas, respiratorias, renales, neurológicas o infecciosas.<sup>43 44 86 87 146 147 148</sup>

Estos hallazgos unidos al hecho de que los productos sanguíneos son un recurso limitado que conlleva una serie de costes, han dado lugar a nuevas políticas de gestión de sangre más restrictivas.<sup>149</sup>

Será, por tanto, necesario reevaluar en qué condiciones los beneficios superan a los riesgos, sobre todo en el caso de la cirugía cardíaca, pues una de las características que la definen es el alto requerimiento de hemoderivados que precisa.

## I. INTRODUCCIÓN

Los índices de transfusión sanguínea de estos pacientes continúan siendo muy altos, a pesar de los avances en la técnica quirúrgica y del desarrollo de técnicas perioperatorias de ahorro de sangre. Así, se estima que al menos el 50% de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca reciben algún tipo de hemoderivado.<sup>83 149 150</sup>

De este hecho, por tanto, surge la necesidad de desarrollar un algoritmo de transfusión basado en pruebas a la cabecera del paciente, que permitan una evaluación rápida y real del estado de coagulación del paciente y que, por consiguiente, permitan una política transfusional responsable.

## **1.6. CONTROL DE LA HEMOSTASIA Y LA COAGULACIÓN EN CIRUGÍA CARDIOVASCULAR.**

### **1.6.1. HEMOSTASIA Y COAGULACIÓN.**

Se define hemostasia como la capacidad que tiene el organismo de mantener la sangre en estado líquido dentro de la vasculatura y al mismo tiempo, es la capacidad que permite iniciar una serie de mecanismos fisiológicos que conducen a la formación del coágulo cuando existe una lesión.<sup>151</sup> Un equilibrio perfecto entre mecanismos procoagulantes y anticoagulantes.<sup>152</sup>

Siempre que aparece una lesión en un vaso, la hemostasia se consigue por diversos mecanismos, que incluyen: el espasmo vascular, la formación del tapón plaquetario temporal (hemostasia primaria) y el proceso de coagulación plasmática (hemostasia secundaria).<sup>151 153 154</sup>

La hemostasia primaria tiene lugar a los pocos segundos de producirse la lesión vascular y se lleva a cabo fundamentalmente gracias a la interacción entre las plaquetas y el endotelio.<sup>155</sup> Las plaquetas, que normalmente circulan de forma inactiva, se adhieren al subendotelio, se agregan entre sí y forman el tapón plaquetario. Este proceso es rápido pero efímero. Así, para lograr la estabilización de dicho tapón plaquetario se desencadena el proceso de coagulación o hemostasia secundaria, que tiene como objetivo la formación del coágulo mediante la transformación del fibrinógeno en fibrina.<sup>153 155</sup>

#### **A. TEORÍA CLÁSICA DE LA CASCADA DE COAGULACIÓN:**

Hacia el año 1905, Paul Morawitz (1879-1936), en un intento por unificar todo lo que se había postulado anteriormente sobre la coagulación, propone su teoría a partir de una serie de conceptos que ya habían sido descritos entonces: fibrinógeno, protrombina, calcio y la presencia de factores de coagulación. Esta nueva teoría, que sería la base de la conocida “*Cascada de coagulación*”, se componía de dos propuestas: la primera era la conversión de protrombina en trombina y la segunda la conversión de fibrinógeno en fibrina.<sup>156</sup>

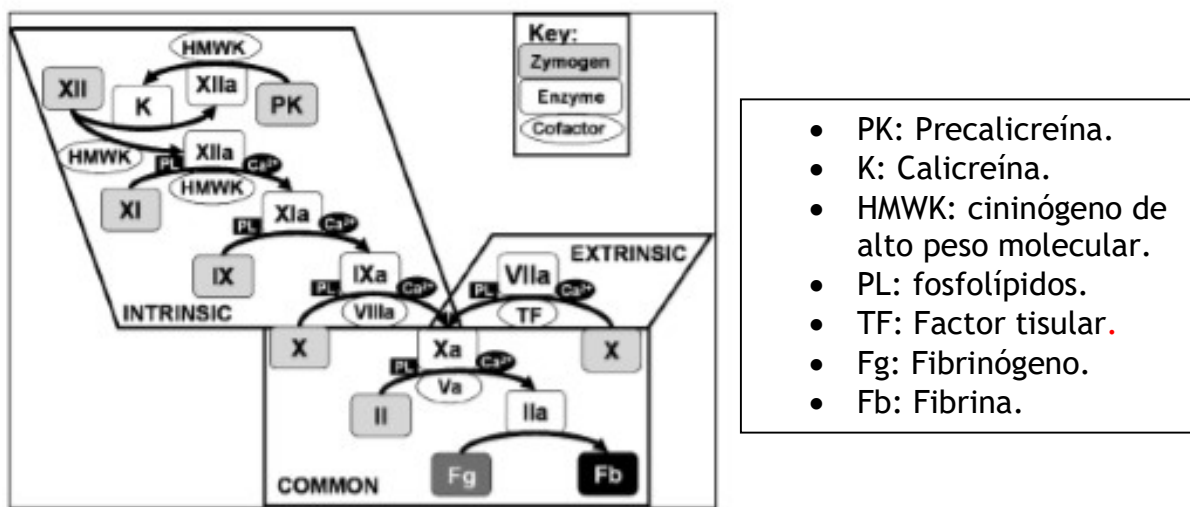
No fue hasta 1964 cuando aparece el concepto de “*Cascada de coagulación*”. Dicho concepto se atribuye a dos grupos de investigación, que concibieron, de forma simultánea, el proceso de coagulación como una secuencia lineal de eventos, en la cual los factores de coagulación que circulan de forma inactiva en el plasma son capaces de activarse, y de activar a otros factores, en presencia de daño vascular. De este modo, el proceso de coagulación fue descrito como una cadena progresiva de activaciones, en la que el producto de una serie activa al siguiente. Así, Robert MacFarlane (1907-1987) en Inglaterra



## I. INTRODUCCIÓN

y Oscar Ratnoff (1916-2008) en los Estados Unidos, desarrollan la teoría de la “Cascada de coagulación”.<sup>152</sup>

Este modelo tradicional explica el proceso de coagulación a través de dos vías independientes y paralelas (vía intrínseca y extrínseca) que convergen en una vía final común, la cual desencadena la formación del coágulo.<sup>152</sup> Además, propone que la actividad en ambas vías se desarrolla de forma similar, a través de la activación proteolítica secuencial de factores de coagulación. Dichos factores circulan inactivos por el plasma en forma de zimógenos o proenzimas, los cuales van a ser activados por rotura de residuos de serina, quedando al descubierto su centro activo y transformándose en enzimas activas tipo serinoproteasas (estos factores se denominan con el sufijo “a”).<sup>157</sup>



**Figura 11:** Teoría clásica de la cascada de la coagulación: vía intrínseca, extrínseca y común. *Fuente:* The cell-based model of coagulation: State-Of-The-Art Review. J Vet Emerg Crit Care, 2009.

En primer lugar definiremos la vía intrínseca, cuya secuencia comienza por el contacto del factor XII circulante con el endotelio dañado, lo cual produce la activación del factor XII a factor XIIa o factor de Hageman (por propia autoactivación y por activación a través de la calicroína procedente de la precalicroína liberada por el propio vaso). Una vez activado, el factor XIIa, en presencia de cininógeno de alto peso molecular (HMWK), actúa sobre el factor XI, activándolo. Secuencialmente, el factor XIa produce la activación proteolítica del factor IX, convirtiéndolo en factor IXa. Por último, el factor IXa, junto al factor VIII, fosfolípidos de membrana y calcio, producen la activación enzimática del factor X, desembocando en la vía común de la coagulación.<sup>151 158</sup>

En segundo lugar, el modelo clásico define una segunda vía, la vía extrínseca, la cual se inicia por la liberación de un agente externo a la circulación, la

## I. INTRODUCCIÓN

tromboplastina tisular o factor tisular (TF). La tromboplastina tisular, liberada en respuesta a la lesión, se combina con el factor VII provocando su activación por escisión proteolítica, como en los casos anteriores. Esta combinación de TF y factor VII, en presencia de fosfolípidos procedentes de membranas celulares y de calcio, induce la activación del factor X, que por tanto, puede ser activado por ambas vías.<sup>151 159</sup>

El factor Xa, al combinarse con el factor V y con fosfolípidos liberados y calcio, produce la escisión de la protrombina que se transforma en trombina; poniendo en marcha la última fase de la coagulación.<sup>151 159</sup>

Además, según este modelo clásico, ambas vías pueden ser monitorizadas fácilmente a través de test clásicos de coagulación: tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y a través del tiempo de protrombina (TP), siendo un reflejo de la vía intrínseca y extrínseca respectivamente.<sup>159</sup>

Esta interpretación del proceso de coagulación, publicada por MacFarlane y Ratnoff, ha sido durante muchos años de gran utilidad, en un intento por comprender el complejo proceso de la coagulación. Sin embargo, tanto la teoría clásica como los tiempos de coagulación explican y miden la coagulación in vitro y es incapaz de explicar cómo se produce realmente la secuencia de acontecimientos in vivo, pues deja de lado la interacción entre las células y el vaso. Por otro lado, la teoría de Mac Farlane no es apta para explicar por qué alteraciones que sólo afectan a una vía tienen profundas implicaciones en el proceso global o por qué deficiencias en determinados componentes o factores tienen consecuencias más graves que la deficiencia de otros.<sup>152</sup>

En definitiva, el antiguo modelo y sus tiempos de coagulación, eran insuficientes para explicar el proceso de coagulación y las manifestaciones clínicas tan diversas que podían presentarse.

Durante las tres décadas posteriores a estas publicaciones, han tenido lugar numerosos estudios que quedan resumidos en las publicaciones, casi simultáneas, de los investigadores Schaefer et al. y Monroe et al.<sup>160</sup>

Ambos grupos de investigación, coinciden en la necesidad de un nuevo modelo de coagulación, de una nueva cascada, denominado “Modelo celular de coagulación”. Pues, aunque el modelo clásico se considera básicamente correcto, el concepto errado es la teoría de que existen dos vías de activación independientes y paralelas.

Este nuevo modelo de coagulación, reemplaza la tradicional hipótesis de las cascadas y enfatiza en el papel esencial de las células. El modelo celular divide el proceso hemostático en tres fases simultáneas: iniciación, amplificación y propagación.<sup>151 152 158 160 161</sup>

## I. INTRODUCCIÓN

### B. EL MODELO CELULAR:

#### ASPECTOS NOVEDOSOS DEL MODELO CELULAR.

En primer lugar la contribución más importante, como se mencionó anteriormente, está relacionada con la disposición de las secuencias intrínseca y extrínseca. El nuevo modelo considera la coagulación como un único proceso lineal y escalonado que se desarrolla en tres fases : iniciación, amplificación y propagación. Este dato surge al demostrar, que el factor VIIa no sólo activa al factor X, sino también al factor IX, demostrando así que ambas vías no son independientes y que existe un enlace entre ambas.

En segundo lugar, el modelo celular considera a las células elementos esenciales en el proceso de hemostasia. En concreto, la pared de las membranas celulares plaquetarias. De este modo, en el nuevo modelo las reacciones no se producen de forma libre en el plasma, si no que la plaqueta ofrece una superficie sobre la cual se desarrollan las reacciones necesarias para la formación del coágulo.

En tercer lugar, actualmente se sabe que no todos los factores son enzimas con actividad serin-proteasa, si no que algunos de ellos (factor tisular, factor V y factor VIII) son coenzimas.

Por otra parte, el nuevo modelo toma a la vía extrínseca como vía fisiológica de iniciación, que a través de múltiples ciclos de retroalimentación positiva sobre las vías intrínseca y común, va a producir finalmente la fibrinogénesis y la agregación plaquetaria.

Por último, este modelo es capaz de explicar los acontecimientos que se producen in vivo, y no sólo in vitro y además puede justificar por qué el déficit de unos factores tiene mayores consecuencias clínicas que el déficit de otros componentes.<sup>152</sup>

#### EL NUEVO MODELO CELULAR: Iniciación, amplificación y propagación.

Esta nueva teoría, como se describió anteriormente, propone una coagulación que se desarrolla en tres fases (“iniciación, amplificación y propagación”), que suceden de forma simultánea en las diferentes superficies celulares.

#### INICIACIÓN:

El proceso de coagulación se inicia por la presencia del factor tisular (TF), el cual actúa como cofactor del factor VIIa, quien patrulla por la sangre predominantemente como molécula inactiva en ausencia de su cofactor (el 1% circula en su forma activa en condiciones normales)<sup>157</sup>, el factor tisular. El factor tisular en condiciones normales se encuentra ausente en el endotelio sano y en la circulación, pero es expuesto al plasma por las células

## I. INTRODUCCIÓN

perivasculares tras una lesión. La unión entre el TF y el factor VIIa, a través de residuos de carboxi-glutamato, produce la activación del factor X, el cual va a generar pequeñas cantidades de trombina (factor II) a través de la formación del complejo protrombinasa. Así, el factor Xa se combina con el factor V en la superficie celular, originando el complejo protrombinasa (Factor Xa/Va/fosfolípidos/calcio), que será el responsable de la conversión de protrombina en trombina, aunque solo en pequeñas cantidades. Además, esta unión TF-factor VIIa produce, simultáneamente, también la activación del factor IX.<sup>151 152 159 162</sup>

La trombina, generada por el factor X, y el factor IX difunden por el plasma y se adhieren a la superficie de la plaqueta, dando lugar a la segunda fase de la coagulación o amplificación, que será explicada más adelante.

Por otra parte, la trombina liberada rompe la unión entre el factor VIII y su transportador (factor de von Willebrand o FvW), liberando al factor VIII, el cual va a actuar como cofactor del factor IX durante la fase de amplificación en la superficie de la plaqueta. Por su parte, el FvW media la unión entre el colágeno expuesto por la matriz vascular dañada y el receptor glicoproteico Gplb presente en la membrana de las plaquetas.<sup>152</sup>

### **FASE DE AMPLIFICACIÓN:**

Esta segunda fase de la secuencia de coagulación, va a comenzar tras la activación de las plaquetas, que se encuentran adheridas a la matriz de colágeno expuesta, ya sea por unión directa a través de su receptor Gpla o a través del FvW-Gplb, cuando la cantidad de trombina liberada supera cierto umbral. Dicha activación de la plaqueta, provoca cambios en la superficie de su membrana que ahora va a exponer residuos de fosfatil-serina, que anteriormente se encontraban en el interior celular, y que van a generar una superficie celular cargada negativamente. Esta nueva superficie plaquetar activada, facilita la adhesión y activación de otros factores de coagulación de la vía intrínseca y común, que a su vez activarán nuevos factores, estimulando cada paso del proceso a modo de múltiples asas de retroalimentación positivas.<sup>152</sup>

Existen múltiples circuitos de retroalimentación, aunque el más importante es el formado por el factor IX (junto su cofactor el factor VIII) y la trombina, liberados en la fase de iniciación, sobre la superficie de la plaqueta. Ambos producen la activación del factor X que, junto a su cofactor el factor V liberado por la plaqueta activa, genera más cantidad de trombina, reiniciando el proceso y amplificando la secuencia de coagulación sin necesidad de iniciar nuevamente todo el procedimiento.<sup>152</sup> Igualmente, la fase de activación también se caracteriza por la presencia de asas de retroalimentación negativas, basadas

## I. INTRODUCCIÓN

en anticoagulantes fisiológicos como la antitrombina III o la proteína C-proteína- S, responsables del control de los procesos procoagulantes.<sup>162 163</sup>

La presencia de estos circuitos centrales o asas centrales de retroalimentación positivas, permiten al modelo celular explicar por qué el déficit de ciertos factores tiene consecuencias clínicas mayores que el déficit de otros componentes del modelo.<sup>152</sup>

### **FASE DE PROPAGACIÓN Y FIBRINOLISIS:**

Las grandes cantidades de trombina, generadas en la fase anterior, van a ser las responsables de la transformación del fibrinógeno en fibrina, a través de la ruptura de los extremos amino-terminales del primero.<sup>152</sup> Además, en este último paso, también participa el factor XIII (activado por trombina), proporcionando estabilidad al inestable coágulo inicial formado.<sup>164</sup>

Los polímeros de fibrina formados, van a adherirse a la superficie de la plaqueta a través de su receptor GpIIb/IIIa, que a su vez es responsable de la agregación entre las plaquetas.<sup>152</sup>

Todo este proceso de coagulación, es regulado tanto por sustancias que protegen al coágulo de la fibrinólisis, como por sustancias capaces de inhibir el proceso de coagulación, favoreciendo que exista una hemostasis entre los eventos anticoagulantes y procoagulantes.

Una vez formado el coágulo, la plasmina es el principal responsable de la lisis de la fibrina. El proceso se inicia a través de la liberación del activador tisular del plasminógeno (t-PA) por el endotelio en respuesta a diversos estímulos, como la presencia de trombina o la oclusión venosa. Este, unido a los activadores de plasminógeno de tipo uroquinasa (u-PA), liberados por factores de contacto (PK, HMK, XII), producen la activación de la plasmina, la cual revierte la polimerización de la fibrina a través de la lisis de residuos de lisina y arginina.<sup>152 165</sup>

# I. INTRODUCCIÓN

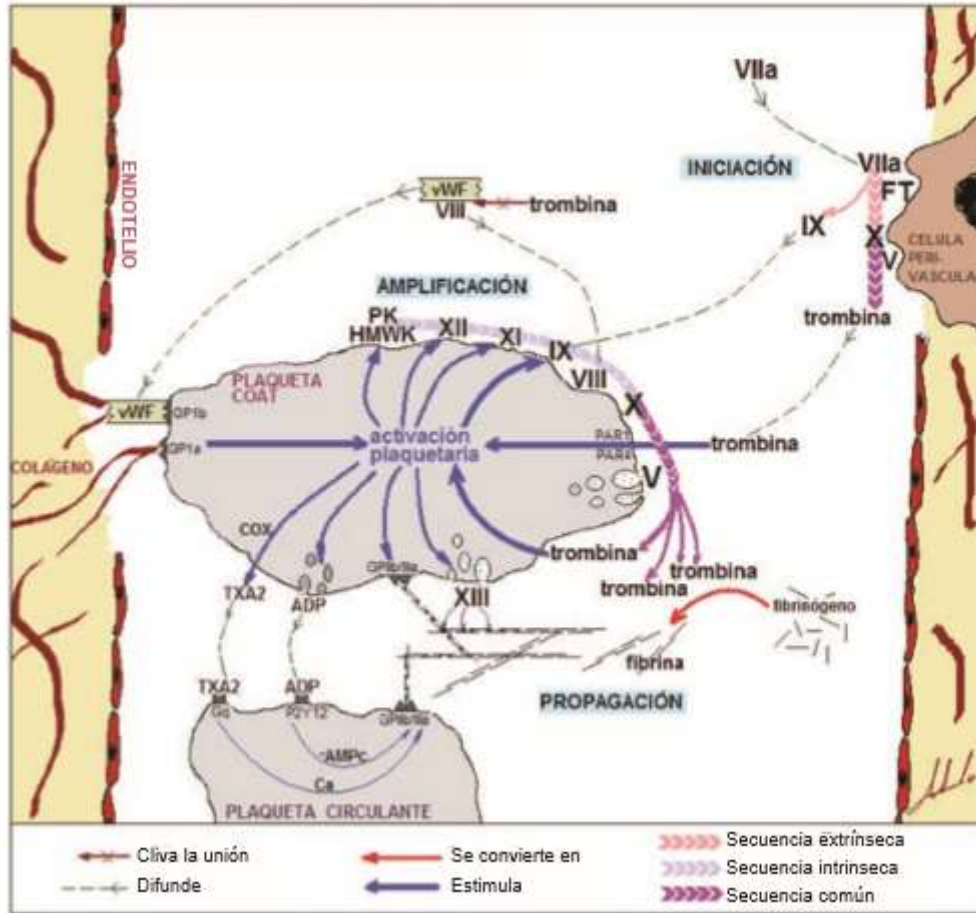


Figura 12: Fisiología molecular y celular de la coagulación. Fuente: Fisiología de la coagulación: nuevos conceptos aplicados al cuidado perioperatorio. Univ. Médica, 2013.

### 1.7. COAGULOPATÍA ASOCIADA A CIRUGÍA CARDIACA.

La cirugía cardiaca asociada a CEC ocasiona importantes trastornos en el sistema hemostático. En consecuencia, aproximadamente el 20% de los pacientes experimenta algún tipo de sangrado tras la intervención, presentando altas tasas de re-exploración quirúrgica por sangrado (hasta un 7% en cirugías valvulares)<sup>166</sup>, así como un alto consumo de hemoderivados; lo cual se traduce en un aumento de la morbilidad-mortalidad asociada a este tipo de intervenciones.<sup>81 82</sup>

Entre las alteraciones más importantes producidas en el sistema hemostático relacionadas con la CCV asociada a CEC, podemos destacar:

**Coagulopatía dilucional:** relacionada, principalmente, con la presencia de cebadores en el circuito. Fisiológicamente, produce disminución de la hemoglobina circulante, de los factores de coagulación y trombocitopenia.<sup>41 46</sup>

**Hipotermia:** junto a la alcalosis producida por la disminución de la temperatura, altera la actividad del 2,3-difosfoglicerato, disminuyendo la disponibilidad del oxígeno tisular. Además, como consecuencia de la disminución de la temperatura, se produce la disminución de la actividad enzimática de los factores de coagulación, reduciendo la capacidad de coagulación del paciente.<sup>36</sup>

**Acidosis:** Consecuencia, principalmente, de la isquemia, de la transfusión de hemoderivados y del exceso de administración de NaCl durante la reanimación. La acidosis afecta a casi todas las fases del proceso de coagulación: las plaquetas alteran su estructura, la actividad de los complejos constituidos por factores de coagulación disminuye, desciende la producción inicial de trombina (principal hecho responsable de la hemorragia coagulopática) y se produce una mayor degradación del fibrinógeno.<sup>167</sup>

**Coagulopatía por consumo:** Durante la CCV asociada a CEC se produce la activación de la vía intrínseca (a través de la activación del factor XII por contacto con la superficie del circuito) y de la vía extrínseca (por contacto de la sangre con los tejidos dañados a consecuencia de la cirugía).<sup>153</sup> El inicio del proceso de coagulación provoca el consumo adicional de factores de coagulación y plaquetas, fomentando el sangrado post-CEC.<sup>167</sup>

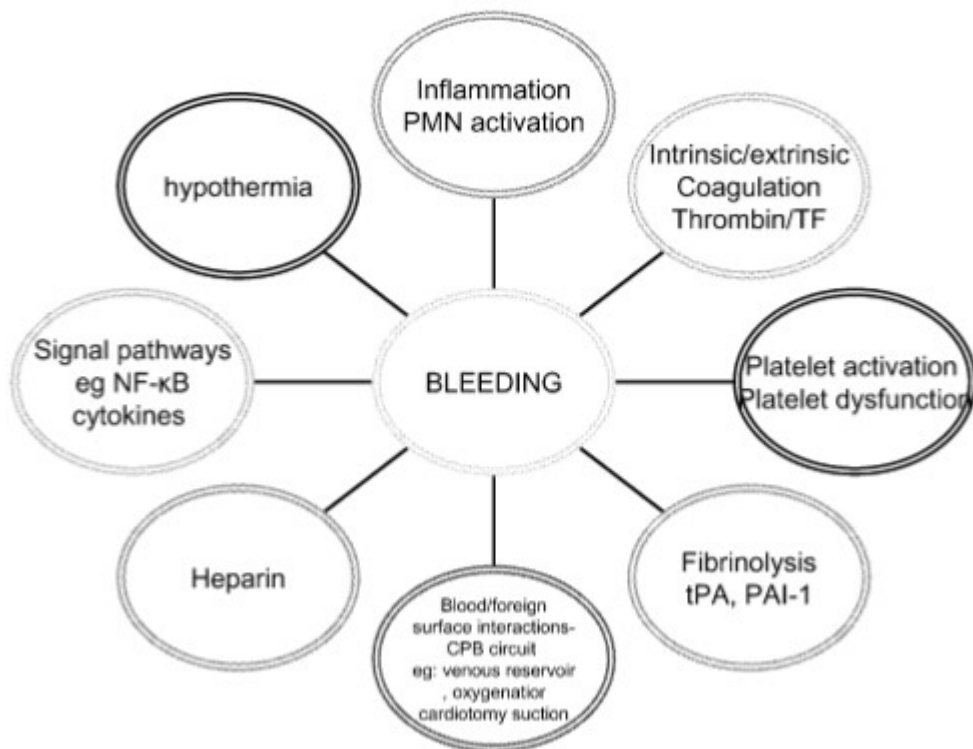
**Hiperfibrinólisis:** Este proceso es inducido como consecuencia del síndrome isquemia-reperfusión asociado a CEC y al trauma quirúrgico sobre el endotelio del corazón y de los grandes vasos. Ambos procesos fomentan la liberación endotelial del activador tisular del plasminógeno (t-PA) desde los gránulos de almacenamiento endotelial de Weibel-Palade. La producción de t-PA cataliza la conversión de plasminógeno a plasmina, responsable de la degradación del coágulo. Cuando aparece, este estado de hiperfibrinólisis no puede ser tratado



## I. INTRODUCCIÓN

con productos hemoderivados y requiere la administración de fármacos antifibrinolíticos, como el ácido tranexámico o el ácido aminocaproico.<sup>167</sup>

**Fármacos anticoagulantes:** La anticoagulación durante la CCV se logra gracias a la administración de heparina, que aumenta considerablemente la actividad de la ATIII. Una vez finalizada la intervención, los efectos de la heparina son neutralizados con sulfato de protamina. El uso de heparina puede ocasionar el desarrollo de hemorragias debido a la aparición de trombocitopenia (THI) o debido al aumento de los niveles de heparina por “efecto rebote” ocasionado por la mayor vida media de la heparina frente a la protamina.<sup>47</sup> Además, muchos de estos pacientes son medicados con anticoagulantes orales (ACO) e inhibidores plaquetarios (sobre todo ácido acetilsalicílico), los cuales pueden alterar la capacidad de coagulación peri y post operatoria.<sup>167</sup>



**Figura 13:** Alteraciones relacionadas con el sangrado postoperatorio tras CCV. *Fuente:* Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review. Intensive Care Med, 2004.



**1.8. MONITORIZACIÓN DEL PROCESO DE HEMOSTASIA Y COAGULACIÓN: TEST CLÁSICOS Y TEST VISCOELÁSTICOS.**

La detección y diagnóstico de las alteraciones de la coagulación comienza con una detallada anamnesis y exploración física del paciente.<sup>168</sup> Adicionalmente, existe un variado grupo de técnicas analíticas de utilidad que permiten la evaluación del estado de coagulación del paciente sometido a CCV.

**1.8.1. TEST CLÁSICOS O ESTÁNDAR DE COAGULACIÓN.**

Los test estándar los cuales permiten valorar la hemostasia antes y después de la CCV, son principalmente: tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), tiempo de protrombina (TP), INR (International Normalized Ratio).<sup>169</sup> También pueden incluirse: tiempo de trombina (TT), concentración de fibrinógeno, D-dímeros, recuento de plaquetas y tiempo de coagulación activado (ACT).

**Tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa):** Permite el estudio de la vía intrínseca y común de la coagulación. Anormalidades en TTPa advierten acerca de un déficit de factores intrínsecos (XII, XI, IX, VIII, V, II y fibrinógeno); además TTPa permite la monitorización del tratamiento con heparina. Dicho ensayo, determina el tiempo en segundos necesario para que acontezca la formación del coágulo a partir de la adición de activadores de la vía intrínseca, como caolín, celite, sílice coloidal o ácido elágico. Para la determinación del TTPa se emplean métodos ópticos o mecánicos en dispositivos manuales, semiautomáticos y automáticos. El valor normal para TTPa oscila entre 25-38 segundos en nuestro centro hospitalario, prolongándose en determinadas patologías, como en la enfermedad de Von Willebrand y en pacientes que reciben tratamiento con heparina.<sup>170 171 172</sup>

**Tiempo de protrombina (TP):** Permite la valoración de la vía extrínseca y común de la coagulación, siendo de especial interés en el diagnóstico del déficit de factores de la vía extrínseca y en la monitorización de pacientes que reciben tratamiento con anticoagulantes orales cumarínicos. El TP mide el tiempo en segundos que necesita el plasma para coagular tras la adición de factor tisular (TF). Como en el caso anterior, para detectar esta formación del coágulo se utilizan métodos ópticos o mecánicos en dispositivos manuales o automáticos. En general, el rango de normalidad de TP en nuestro centro oscila entre 10-14.5 segundos, prolongándose en casos de déficits de factores de la vía extrínseca y común (VII, X, V, protrombina, fibrinógeno) y en pacientes que reciben tratamiento con anticoagulantes orales.

## I. INTRODUCCIÓN

A partir del ensayo TP, y con el objetivo de estandarizar resultados entre laboratorios (ya que estos varían en función del lote de TF), se introdujo el concepto de INR (International Normalized Ratio). El INR es la relación existente entre el TP de un paciente y un TP control, elevado a la potencia del valor ISI (Índice Internacional de Sensibilidad), el cual es asignado por el fabricante para cada lote de factor tisular: <sup>170 171 172</sup>

$$INR = (PT\ test / PT\ control)^{ISI}$$

El rango de normalidad para INR varía de 0.8-1.2 en personas sanas.

**Fibrinógeno:** Existen una serie de ensayos para determinar los valores de fibrinógeno. Actualmente, la valoración de fibrinógeno a través del sistema de Clauss es el método de referencia. Los valores de referencia de fibrinógeno en personas sanas se encuentran entre 180-350 g/l.<sup>170</sup>

**Tiempo de trombina (TT):** Permite evaluar el tiempo, en segundos, en el cual el fibrinógeno se transforma en fibrina, tras añadir trombina a la muestra de plasma. Por tanto, mide específicamente la actividad de la trombina. Su rango de normalidad en nuestro centro oscila entre 15-22 segundos.<sup>173</sup>

**D-dímeros:** Representan un producto de la degradación de la fibrina producido a partir de la interacción con el factor XIIIa. Es un marcador de especial interés en el diagnóstico de estados de coagulación intravascular diseminada (CID) y trombosis venosa profunda (TVP).<sup>173</sup>

**Recuento de plaquetas:** El recuento de plaquetas continúa siendo un importante componente de referencia en las pruebas de cribado de anomalías de la coagulación. En general, un recuento bajo de plaquetas (valores normales:  $140-450 \times 10^3 / \mu\text{l}$ ) se asocia con un mayor riesgo de hemorragia. Se trata de una medida puramente cuantitativa que no permite detectar anomalías preexistentes en la funcionalidad de la plaqueta, tanto adquiridas como inducidas por fármacos o en el perioperatorio.<sup>170</sup>

**Tiempo de coagulación activado (ACT):** Permite monitorizar la anticoagulación con heparina en pacientes sometidos a terapia heparínica intensiva, como es el caso de la cirugía cardíaca asociada a CEC. Para el desarrollo del test, se añade sangre completa y fresca a un tubo de ensayo o cartucho, el cual contiene algún activador de la coagulación, como caolín o celite. El tubo o cartucho se deposita sobre un dispositivo que mantiene la muestra en movimiento hasta detectar la formación de fibrina, momento en el cual el dispositivo se detiene e indica el tiempo en segundos que la sangre ha tardado en coagular. El ACT basal oscila entre 100-130 segundos. El valor medio que se considera imprescindible para la anticoagulación sistémica total durante la CEC oscila entre 400-500 segundos. El test debe realizarse varias veces durante la intervención (estado basal, tras la administración de heparina,

durante la CEC y tras la salida de la máquina corazón-pulmón).<sup>47</sup> A pesar del uso rutinario, diversos estudios han demostrado una falta de correlación entre los niveles de heparina en plasma y ACT durante la CEC. Esto es debido a las condiciones en las que se desarrollan este tipo de intervenciones (hemodilución, hipotermia, activación plaquetar) que producen resultados falsamente elevados de ACT que pueden conllevar una anticoagulación inadecuada y un exceso de dosis de protamina, con el consiguiente riesgo de hemorragia postoperatoria.<sup>174</sup>

A pesar de ser los test usados con mayor frecuencia en lo que al control hemostático operatorio se refiere, estos parámetros presentan importantes limitaciones y no parecen suficientes para monitorizar la capacidad de coagulación y el riesgo de sangrado en el contexto perioperatorio.<sup>160 169</sup>

### 1.8.2. LIMITACIONES DE LOS TEST CLÁSICOS DE COAGULACIÓN.

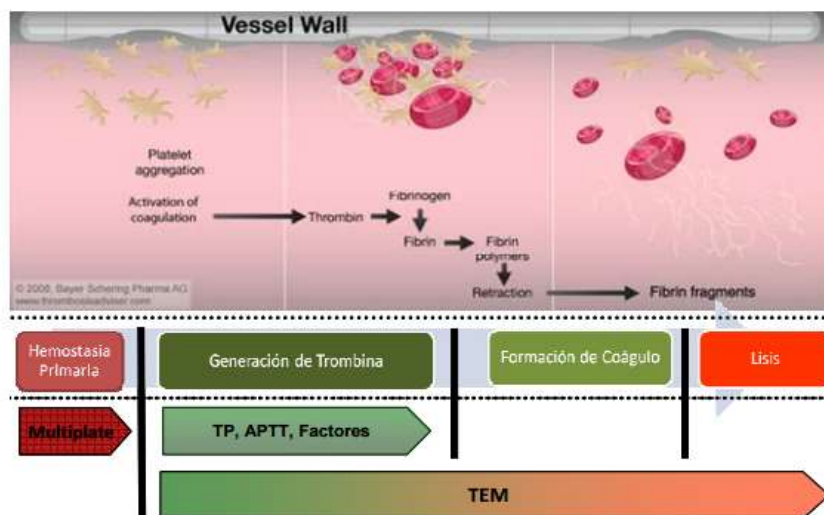
- Estas pruebas, en ocasiones, necesitan de tiempos de respuesta prolongados (entre 40 y 90 minutos normalmente). Este tiempo de respuesta puede ser tan largo que no refleja la situación clínica actual y real del paciente. Además, no permiten una evaluación rápida en situaciones de sangrado severo en las cuales se debe asegurar un tratamiento dirigido inmediato, provocando que, habitualmente, las hemorragias sean tratadas de forma empírica.<sup>169 170 175</sup>
- Sólo permiten valorar la fase inicial del proceso de coagulación, ya que estos test clásicos son realizados en plasma y, por tanto, no tienen en cuenta el papel jugado por la plaqueta, u otras células sanguíneas, en el proceso.<sup>170</sup>
- No proporcionan información acerca de la última fase del proceso o fibrinolisis; por lo que no pueden detectar estados de hiperfibrinolisis.<sup>170</sup>
- Existe una ausencia de correlación clínica entre estas pruebas estándar y el estado hemostático del paciente. No existe una correlación real entre la presencia de sangrado excesivo y alargamiento de TTPa y TP, aunque sí parece existir asociación entre la prolongación de los tiempos de coagulación y el aumento de la incidencia de mortalidad.<sup>176</sup>
- En el caso de la plaqueta, estos test proporcionan únicamente información de carácter cuantitativo y no permiten conocer su capacidad funcional, por consiguiente, no facilitan información acerca de anomalías adquiridas o inducidas por fármacos o por el proceso de CEC.<sup>170</sup>
- El tiempo de coagulación activado (ACT), a pesar de ser el principal control de la coagulación de los pacientes sometidos a terapia

## I. INTRODUCCIÓN

heparínica, se prolonga durante la CCV, no reflejando el verdadero estado del paciente.<sup>174</sup>

- Ante la obtención de un resultado anormal en dichos ensayos (tiempos de coagulación prolongados) las opciones de tratamiento van desde plasma fresco congelado (PFC) hasta concentrado de factores de coagulación (como factor VII o concentrado de complejo protrombínico). La administración de este tipo de productos puede estar vinculada a la aparición de graves complicaciones y, por tanto, su administración debe estar rigurosamente justificada.<sup>169</sup>

Estos test fueron diseñados básicamente para detectar coagulopatías relacionadas con deficiencias en factores de coagulación y para monitorizar el tratamiento con antagonistas de la vitamina K y heparina. Las guías de buena práctica clínica recomiendan utilizarlos en la práctica habitual para evaluar la capacidad de coagulación del paciente antes de realizar el procedimiento quirúrgico en aquellos pacientes que presenten algún tipo de riesgo de trastorno de la hemostasia, como por ejemplo en aquellos pacientes con enfermedad hepática, en sepsis, CID, o en aquellos en riesgo de presentar deficiencias de vitamina K. Estos ensayos no están destinados a la monitorización de la coagulación perioperatoria y no pueden ser utilizados como predictores de sangrado ni como guía de la terapia de transfusión con componentes sanguíneos. Aunque con frecuencia son usados con este fin, no existe una evidencia sólida que demuestre su utilidad en el diagnóstico de la coagulopatía o en la terapia transfusional, y parecen ser utilizados más por “costumbre” que por hechos científicos.<sup>169 170</sup>



**Figura 14:** Información proporcionada por cada tipo de ensayo (test clásicos y tromboelastometría) acerca del proceso global de coagulación. Los test convencionales únicamente permiten valorar las fases iniciales del proceso hemostático. *Fuente:* Actualización en Tromboelastometría, 2016.

### 1.8.3. TEST VISCOELÁSTICOS:

#### TROMBOELASTOGRAFÍA Y TROMBOELASTOMETRÍA ROTACIONAL.

En la actualidad se dispone de sistemas analíticos que permiten monitorizar la coagulación y manejar los trastornos hemostáticos producidos en el lugar de asistencia del paciente (“Point of Care Testing” o POCT), los cuales permiten un conocimiento real del estado de coagulación proporcionando la posibilidad de realizar una terapia hemostática más dirigida.

Entre estos sistemas POCT disponibles comercialmente destacamos la tromboelastografía (TEG) y la tromboelastometría rotacional (ROTEM o TEM).

La tromboelastografía es una herramienta que permite medir las propiedades viscoelásticas de la sangre de una manera dinámica y global a través de la representación gráfica del proceso de formación y lisis del coágulo.<sup>163</sup> Fue descrita por primera vez en 1948 por H.Hartert<sup>177</sup>, pero durante muchos años permaneció en desuso (debido principalmente a la baja reproducibilidad)<sup>178</sup>, hasta mediados de los ochenta cuando el Dr Kang y colaboradores la retoman para el manejo de la coagulopatía durante el trasplante hepático y la cirugía cardiovascular asociada a CEC.<sup>163</sup>

Ambas tecnologías POCT, la tromboelastografía (TEG) y la tromboelastometría rotacional (ROTEM), se fundamentan en el mismo principio y en la literatura el término se usa sin distinciones, aunque existen pequeñas diferencias entre ambas. En ambos test, se sitúa una muestra de sangre del paciente anticoagulada con citrato sobre una cubeta desechable (previamente calentada a 37°C) utilizando una pipeta electrónica. Sobre la muestra se sitúa un sensor o pin el cual oscila lentamente generando una señal que es transmitida a un detector (en el caso de TEG el movimiento se inicia en la cubeta, no en el pin). El método se basa en la medida y representación de la resistencia creciente a la que es sometido el pin conforme se va produciendo el proceso de coagulación. El ensayo se inicia añadiendo diferentes reactivos, los cuales proporcionarán una información completa y detallada del proceso de formación y lisis. Además, TEG también aporta información acerca de la capacidad funcional de la plaqueta. Por último, el instrumento representa gráficamente todas las etapas de formación del coágulo que, junto con una serie de parámetros numéricos que permiten conocer el proceso hemostático, posibilita la monitorización, diagnóstico y manejo de los trastornos hemostáticos que se producen durante la CCV y que frecuentemente aparecen asociados a altas pérdidas sanguíneas.<sup>170</sup>

### 1.8.4. VENTAJAS DE LAS TÉCNICAS VISCOELÁSTICAS.

- Los test viscoelásticos POCT, son realizados a la cabecera del paciente durante el perioperatorio, proporcionando una imagen dinámica y real del proceso de coagulación.<sup>170</sup> Esta es una de las principales ventajas de los test viscoelásticos frente a los test estándar: el tiempo de respuesta. TEG/ROTEM proporcionan información acerca del estado hemostático del paciente en pocos minutos. Así, los primeros resultados son proporcionados a los 5 o 10 minutos desde el inicio del test (amplitud del coágulo a los 5 minutos o A5 y amplitud del coágulo a los 10 minutos o A10), aunque la representación completa del coágulo tarda alrededor de 60 minutos, y únicamente una representación completa podrá confirmar la sospecha de una hiperfibrinólisis tardía.<sup>179 180</sup>
- TEG/ROTEM proporciona una imagen global de la coagulación, permitiendo conocer todas las fases del proceso hemostático, desde el inicio de la cascada de coagulación hasta la posterior formación y lisis del coágulo.<sup>167 168 175</sup>
- Permiten discriminar entre diferentes situaciones fisiopatológicas que podrían ser responsables de trastornos en la coagulación: déficits de factores, niveles bajos de fibrinógeno, trastornos en la polimerización de la fibrina o disfunción plaquetaria.<sup>179</sup>
- Diversos estudios demuestran que el uso de test viscoelásticos, junto al desarrollo de algoritmos de coagulación, permiten una terapia transfusional más necesaria y dirigida, que producirá una disminución de la morbi-mortalidad relacionada con el uso empírico de hemoderivados.<sup>179 180 181 182 183 184 185</sup>
- Determinados sistemas, como TEG, pueden proporcionar información acerca de la capacidad funcional de la plaqueta, permitiendo detectar anomalías tanto adquiridas como inducidas por fármacos o en el perioperatorio.<sup>172</sup>
- Permite detectar estados de hiperfibrinólisis.<sup>170 175</sup>

### 1.8.5. LIMITACIONES DE LAS TÉCNICAS VISCOELÁSTICAS.

ROTEM presenta una serie de limitaciones:

A) No detecta inhibidores plaquetarios (aspirina o clopidogrel). Esta limitación se debe a la generación de grandes cantidades de trombina en este tipo de ensayos, los cuales enmascaran los efectos de los fármacos antiplaquetarios mediante la estimulación de las plaquetas a través de la vía de la trombina. La trombina es el activador más potente de las plaquetas y, por tanto, la inhibición de otras vías no afecta a los resultados de las pruebas viscoelásticas en presencia de grandes cantidades de trombina. Este inconveniente podría subsanarse añadiendo un dispositivo para el estudio de la función plaquetaria.

## I. INTRODUCCIÓN

Existen varios dispositivos en el mercado los cuales podrían ser el complemento perfecto para ROTEM.<sup>179</sup> Por su parte, TEG sí dispone de test específicos para la monitorización de la antiagregación plaquetaria (PlateletMapping). B) No detecta el síndrome de Von Willebrand.<sup>179</sup> C) ROTEM, a diferencia de TEG, presenta poca sensibilidad a heparinas de bajo peso molecular. D) Poca sensibilidad a anticoagulantes orales.<sup>179</sup> E) Aunque aún no hay muchos estudios, parece ser que el tiempo de coagulación (CT), en los test EXTEM e INTEM, de pacientes con síndrome antifosfolípido pueden aparecer prolongados, aunque no existan alteraciones en el proceso de hemostasia.<sup>175 179</sup>

### **1.9. IMPORTANCIA DEL PROBLEMA.**

No cabe duda que la coagulopatía asociada a la cirugía cardiovascular, sobre todo si esta está ligada a circulación extracorpórea, es compleja.

El sangrado excesivo en el perioperatorio y postoperatorio inmediato es una de las complicaciones más complejas por sus implicaciones en la morbilidad y la mortalidad a corto y largo plazo. Frecuentemente, la gestión de este sangrado requiere de reexploración. De este modo, la tasa de reintervención por sangrado en estos pacientes oscila entre el 3% y el 5% y aumenta hasta el 7% en caso de cirugías valvulares<sup>82</sup>. Además, los pacientes sometidos a reintervención presentan una evolución postoperatoria que se caracteriza por el aumento de las complicaciones, por un mayor consumo de productos hemoderivados, por estancias en UCI más prolongadas y por una mayor tasa de mortalidad<sup>82</sup>.

En consecuencia, las intervenciones cardíacas son las cirugías que más hemoderivados consumen en el campo de la medicina<sup>83</sup>. Algunos centros calculan que hasta el 25% de los productos hemoderivados van destinados a las mismas<sup>81</sup>.

A todo lo dicho anteriormente, hay que añadirle, que son muchos los análisis que demuestran la asociación existente entre el uso de hemoderivados y el aumento de la morbilidad y la mortalidad hospitalarias.<sup>43 44 45 84 85 86 87</sup>

Por todo lo expuesto, es necesario una mejora en la monitorización y conocimiento de la coagulopatía asociada a la cirugía cardiovascular, que permita la creación de mejores protocolos de transfusión, con el objetivo de lograr una terapia transfusional más uniforme y dirigida y una reducción del consumo de productos hemoderivados.

Numerosos ensayos y revisiones apoyan que el uso de test viscoelásticos “point of care testing”, junto a un algoritmo de transfusión específico, permite un mejor conocimiento de la coagulopatía asociada al proceso y, por tanto, una mejor gestión de los productos hemoderivados, hecho que se traduce en una disminución de la incidencia de transfusión, de la morbi-mortalidad asociada al proceso y de los costes hospitalarios.<sup>179 180 181 182 183 184 185</sup>



# HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### **2.1. HIPÓTESIS.**

Ante las limitaciones de la metodología actual, basada en test clásicos de laboratorio unido a la experiencia y toma de decisiones del personal clínico, la implantación de una nueva tecnología POCT-ROTEM, que permita un mejor control de la hemostasia perioperatoria, debe conllevar un mejor manejo de la coagulopatía y el sangrado durante el proceso quirúrgico, y en consecuencia, una terapia transfusional más dirigida y específica.

Nos planteamos, por tanto, como hipótesis de nuestro estudio que el uso de test viscoelásticos producirá un menor consumo hospitalario de productos hemoderivados y una mejora en los resultados clínicos con respecto a las complicaciones postoperatorias desarrolladas por estos pacientes sometidos a CCV, sobre todo en aquellas relacionadas con la coagulopatía y el sangrado.

### **2.2. OBJETIVOS.**

El objetivo general es demostrar que la implementación de test viscoelásticos, como es el caso de ROTEM®, a la cabecera del paciente sometido a cirugía cardiovascular, como forma de monitorización de la hemostasia durante el perioperatorio, permite una terapia transfusional más selectiva y eficiente, consiguiendo una mejora en los resultados en salud.

Es por ello que nos planteamos una serie de objetivos específicos:

1. Disminución del consumo de productos hemoderivados y fármacos hemostáticos asociados al proceso.
2. Disminución de las complicaciones desarrolladas en el postoperatorio, sobre todo en lo que a complicaciones relacionadas con la coagulopatía de la cirugía cardíaca se refiere.
3. Disminución de la estancia en UCI y hospitalaria.
4. Disminución de la mortalidad asociada al proceso.

# MATERIAL Y MÉTODOS

#### 3.1. POBLACIÓN Y ÁMBITO.

Se trata de un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyen todos los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular (CCV) asociada a circulación extracorpórea (CEC) en nuestro centro hospitalario H.U. Virgen Macarena de Sevilla. El estudio comprende todos los pacientes intervenidos durante un periodo de tiempo de 3 años, entre enero del año 2014 y enero del año 2017.

El análisis incluye 675 pacientes, los cuales han sido divididos en dos grupos. El primer grupo está formado por 336 pacientes (N=336), los cuales fueron operados de CCV bajo CEC durante el periodo de tiempo comprendido entre enero del año 2014 y junio del año 2015, momento en el cual se implantó un dispositivo ROTEM® a la cabecera del paciente en los quirófanos de Cirugía Cardiovascular de nuestro centro hospitalario. Por tanto, este primer grupo (grupo 1) se caracteriza por haber recibido una terapia transfusional perioperatoria basada en test clásicos de laboratorio, unido a la experiencia y toma de decisiones individuales del personal clínico. El segundo grupo incluye 339 pacientes (N=339), igualmente intervenidos de CCV con CEC durante el periodo de tiempo comprendido entre julio del año 2015 y enero del año 2017. Este segundo grupo (grupo 2) se caracteriza por haber recibido una terapia transfusional dirigida basada en resultados obtenidos a partir de un sistema POCT-ROTEM® y un algoritmo de transfusión específico elaborado a partir de dicho test viscoelástico.

Tras la cirugía, los pacientes de ambos grupos ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de nuestro centro, para su debido control postoperatorio. Las posibles complicaciones desarrolladas durante este periodo de tiempo en UCI, también han sido recogidas y analizadas en este estudio.

Asimismo, también se han recopilado y estudiado los datos relacionados con las complicaciones desarrolladas durante la estancia en la planta de Cardiovascular.

### III. MATERIAL Y MÉTODOS

- **Criterios de inclusión:**

- Paciente candidato a cirugía cardiovascular asociada a CEC, independientemente del diagnóstico responsable de cirugía y del tipo de intervención realizada (valvular, aórtica o coronaria).
- Circulación extracorpórea. La cirugía debía ser realizada bajo circulación extracorpórea.
- Cirugías programadas.
- Cirugías realizadas bajo técnica convencional.
- Edad superior a 18 años.
- Pacientes con hemoglobinas preoperatorias superiores a 8 g/dl.

- **Criterios de exclusión:**

- Cirugías realizadas sin CEC.
- Cirugías de carácter urgente o emergente fueron rechazadas.
- Cirugías realizadas por técnicas no convencionales. Otras técnicas, como la cirugía transapical o percutánea transvascular fueron descartadas.

### **3.2. LA TÉCNICA QUIRÚRGICA.**

#### **3.2.1. PROCESO ANESTÉSICO.**

Todos los pacientes siguieron el mismo protocolo anestésico.

La anestesia empleada en CCV se compone de: midazolam (opcional, previa entrada a quirófano), sevoflurano, remifentanilo, bromuro de rocuronio y propofol.

#### **3.2.2. MONITORIZACIÓN DEL PACIENTE.**

Una vez situado en la camilla de quirófano, el paciente fue monitorizado con electrocardiograma (ECG), pulsioximetría y métodos no invasivos de presión arterial (brazalete inflable). Posteriormente, tras la inducción de la anestesia, el control del paciente incluyó, además, monitorización invasiva de la presión arterial (habitualmente en arteria radial), monitorización de la presión venosa central mediante cateterización de la vena yugular interna derecha preferiblemente, capnografía y monitorización hemodinámica a través de métodos invasivos como el catéter de Swan-Ganz o a través de métodos mínimamente invasivos como el sistema Flo Trac - Vigileo® o del sistema PiCCO® (Pulse induced Contour Cardiac Output).

Para la monitorización neurológica, se usó de forma sistémica en quirófano el índice biespectral y la oximetría cerebral. Otros métodos disponibles se han aplicado de forma aislada en algún postoperatorio.

Para monitorizar la temperatura, normalmente en cirugías cardiovasculares, se utilizó la temperatura vesical. Aunque, también se pueden emplear otras localizaciones, como el recto o la piel.

#### **3.2.3. LA CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA.**

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron sometidos a CCV bajo el mismo dispositivo de circulación extracorpórea. Se trata de la máquina corazón-pulmón *Sorin Stockert s5*.

Entre los componentes básicos de un sistema extracorpóreo se incluyen:

##### **❖ TUBOS DEL CIRCUITO Y CÁNULAS:**

Los tubos que componen el circuito de CEC deben cumplir una serie de requisitos tales como: transparencia, flexibilidad, elasticidad, dureza,

### III. MATERIAL Y MÉTODOS

tolerancia a cambios de temperatura, resistencia al desgaste que pudieran ocasionar las bombas y biocompatibilidad.

Pueden ser de diversos materiales: látex, silicona, polivinilo, o poliuretano.

En lo que se refiere a la circulación extracorpórea corazón-pulmón, podemos distinguir los tubos que componen la línea venosa, la línea arterial, la línea de aspiración y la línea de cardioplejía.

La *línea venosa* conecta las cavidades derechas (venas cavas o aurícula derecha) con el reservorio venoso. El drenaje habitualmente se produce por gravedad, ya que el paciente se halla aproximadamente unos 40 cm por encima del reservorio (drenaje venoso pasivo), aunque también podemos forzar este drenaje venoso a través de bombas que succionen la sangre de la cavidad derecha (drenaje venoso asistido). Este drenaje venoso asistido se consigue a través de bombas (de rodillo o centrífugas) o mediante la aplicación de vacío.

La *línea arterial* envía la sangre oxigenada artificialmente al sistema vascular periférico. En esta línea se recomienda el uso de un filtro arterial que se sitúa en la última porción de la línea arterial y cuya finalidad es evitar la entrada de cualquier microburbuja que pudiera haberse formado en el intercambiador térmico debido a los cambios de temperatura.

La *línea de aspiración* drena la sangre del campo quirúrgico hacia el reservorio venoso a través de diferentes aspiradores.

La *línea de cardioplejía* es la responsable de garantizar la protección miocárdica.

La conexión de estas líneas se hace a través de cánulas, utilizando para ello los conectores. Así, igualmente, podemos distinguir una cánula venosa (la cual conecta la línea venosa y el paciente), cánula arterial (conexión de la cánula arterial), cánulas de aspiración de campo y cánulas de cardioplejía.

Las *cánulas venosas*, que conectan al paciente con la línea venosa, pueden ser de diferentes tipos: rectas, acodadas (forman un ángulo recto), de doble luz (presentan un doble orificio que permite la conexión a la aurícula derecha y a la vena cava inferior al mismo tiempo) o femoral (más largas, permiten conectar la vena femoral con la aurícula derecha).

Estas cánulas se insertan en: aurícula derecha, venas cavas, aurícula derecha-cava inferior, vena femoral o en la yugular interna.

Las *cánulas arteriales* conectan la línea arterial con el paciente, se caracterizan por ser la parte más estrecha del circuito, para garantizar la

### III. MATERIAL Y MÉTODOS

mínima lesión posible en la arteria, por lo que se define como una zona de alta presión y por tanto un punto crítico.

Estas cánulas, por su parte, se pueden insertar en aorta ascendente (principal punto de canulación aórtica), arco aórtico, arteria femoral o iliaca y arteria axilar o subclavia.

Las *cánulas de aspiración* de campo permiten aspirar la sangre existente en el campo quirúrgico y retornarla al reservorio venoso.

Por último, las *cánulas de cardioplejía* permiten la protección del miocardio y pueden situarse de forma anterógrada (a través de la raíz aórtica o a través del ostium coronario) o de forma retrógrada (a través de la aurícula derecha se colocan en el seno coronario para perfundir las arterias coronarias retrógradamente).<sup>15 16</sup>

#### ❖ RESERVORIO VENOSO:

El *reservorio venoso*, sirve como depósito de la sangre drenada, normalmente por gravedad, de la línea venosa. El propósito del reservorio es, por tanto, facilitar la salida por gravedad de la sangre venosa y al mismo tiempo actuar como un "tanque de retención" que amortiza los desequilibrios que se producen entre la circulación venosa y arterial. Además, sirve como almacén de sangre venosa adicional que puede ser utilizada en momentos de necesidad.

Sin embargo, una de las funciones más destacables es su labor como "sistema de seguridad", pues permite al perfusionista ganar tiempo para actuar si el drenaje venoso se reduce o detiene bruscamente y evitar así el bombeo del sistema en seco que podría producir embolismo aéreo masivo. Igualmente el sistema actúa como una gran trampa para las burbujas liberadas de la línea venosa y que podrían penetrar en el circuito arterial.

Por último, otra de las funciones que podrían destacarse de dicho reservorio es que puede ser utilizado como vehículo para la administración rápida de fluidos y/o drogas cuando sea necesario.<sup>14 15</sup>

#### ❖ BOMBAS:

El componente más reconocido del circuito de CEC son las bombas. La función de estas es la de bombear de nuevo la sangre al torrente arterial.<sup>15</sup>

Una bomba considerada ideal debe cumplir una serie de características: debe permitir el control del flujo, la pulsación y el volumen máximo; debe posibilitar un flujo de sangre a bajas velocidades (para evitar elevadas energías cinéticas causantes de hemólisis); debe evitar estancamientos y turbulencias y debe ser desechable.<sup>186</sup>



### III. MATERIAL Y MÉTODOS

Actualmente existen dos tipos de bombas: bombas peristálticas (o de rodillo) y bombas centrífugas.<sup>3</sup>

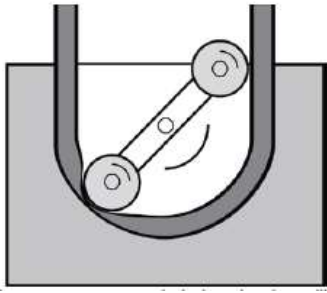
*La bomba de rodillo* fue diseñada por DeBakey en 1932 y actualmente es la más utilizada en la derivación cardiopulmonar. La bomba consiste en dos brazos rotatorios en los que en sus extremos se sitúan dos rodillos. Este sistema se encuentra localizado dentro de una superficie curva estática y entre ellos se coloca un tubo de material plástico (por el cual circula la sangre), de tal forma que uno de los dos rodillos comprima al tubo en todo momento. El flujo de sangre es inducido presionando el tubo en dirección al sentido de este.<sup>3</sup>

Entre las ventajas de la bomba de DeBakey se encuentran su sencillez, el bajo volumen de cebado, el bajo coste y la imposibilidad de reflujo. Sin embargo, provocan la aparición de embolias por aire con mayor frecuencia, generan cambios de presión más significativos que pueden llevar a la rotura de los tubos, pueden generar mayor grado de hemólisis relacionado con la fuerza de rozamiento del rodillo sobre la sangre y no permiten, por sí solas, el flujo pulsátil considerado más fisiológico (aunque es posible adaptarlas mediante dispositivos que regulen su velocidad).<sup>16 187</sup>

*La bomba centrífuga* genera el flujo a través de energía cinética transmitida al fluido desde una cabeza rotante. Estas centrífugas utilizan un cono con aspas para bombear la sangre. Al llegar la sangre llena el cono, y este al girar, gira sus aspas y trasmite la energía cinética formándose un remolino que es constreñido por la carcasa plástica externa generando una presión que bombea la sangre hasta el punto de salida.<sup>186</sup>

El uso de bombas centrífugas presenta como ventaja la menor posibilidad de embolismo aéreo y la reducción significativa del riesgo de hemólisis, aunque presentan inconvenientes como la necesidad de mayores volúmenes de cebado y un coste más elevado.<sup>16</sup>

### III. MATERIAL Y MÉTODOS



**Figura 15:** Esquema de una bomba de rodillo. *Fuente:* Circulación extracorpórea en la cirugía cardíaca, 2014.



**Figura 16:** Esquema de una bomba centrífuga. *Fuente:* Tratado de cirugía cardiovascular. Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular, 1998.

En la actualidad las máquinas de CEC están constituidas por varias bombas (generalmente cuatro): una bomba arterial, una bomba de succión, una bomba de aspiración y una bomba de inyección de cardioplejía. La primera bomba o bomba arterial sustituye la función cardíaca, es por tanto, la encargada de impulsar la sangre para su retorno a través de la arteria aorta o la femoral. La bomba de succión es la encargada de succionar la sangre del campo operatorio tras la apertura del corazón y la conduce hasta el reservorio. La tercera bomba, o bomba de aspiración, aspira la sangre de las cavidades cardíacas. La cuarta bomba o bomba de cardioplejía, es de utilidad para administrar la solución cardiopléjica, en aquellos casos que se administra a través de la máquina.<sup>187</sup>

#### ❖ OXIGENADORES:

Los *oxigenadores* son aquellos dispositivos cuya función principal será el intercambio de gases, aportando el oxígeno necesario y eliminando el exceso de dióxido procedente del metabolismo. Además, actualmente los oxigenadores constan de intercambiadores de calor integrados, de filtros y de un reservorio principal dónde se acumula la sangre antes de regresar a la circulación.<sup>188</sup> El oxigenador, por tanto, sustituye la función del pulmón del paciente durante la CEC, siendo fundamental para garantizar la adecuada perfusión tisular durante el proceso quirúrgico.<sup>189</sup>

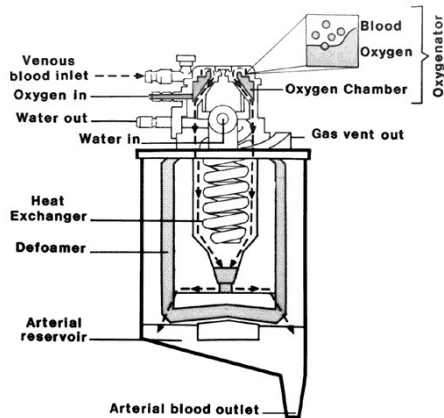
Históricamente se distinguen tres tipos de oxigenadores: oxigenadores de disco, oxigenadores de burbuja y oxigenadores de membrana.<sup>190</sup> Los dos primeros son denominados "oxigenadores de interfase gaseosa directa", pues hay un contacto directo entre el fluido circulante y el gas, y el tercero es denominado "oxigenador indirecto o de membrana" y se caracteriza por la presencia de poros entre la fase circulante y el gas.<sup>191</sup>

### III. MATERIAL Y MÉTODOS

Los *oxigenadores de pantalla o de disco rotatorio* fueron los primeros en aparecer y se basaban en el principio de "película", es decir, una capa o película muy fina de sangre extendida sobre discos o pantallas. El contacto de esta fina capa y un ambiente rico en oxígeno producía el intercambio gaseoso, por tanto, el área de oxigenación quedaba limitada a la superficie del disco. Estos primeros oxigenadores presentaban muchos inconvenientes: requerían enormes volúmenes de cebado (que complicaban el control de la hemodilución) y dependían de una dificultosa y larga preparación del oxigenador antes y después de cada perfusión. Fue con un dispositivo de este tipo con el que Gibbon realizó la primera cirugía asociada a CEC en humanos en 1953.<sup>186</sup> En 1975 se eliminó casi por completo su uso clínico, cuando la cirugía cardíaca creció en frecuencia y la preparación del oxigenador pareció ser un escollo insalvable, siendo sustituidos por los oxigenadores de burbuja y de membrana.

En los *oxigenadores de burbuja*, la sangre venosa se encuentra en contacto directo con el oxigenador o difusor de oxígeno (igual que en caso anterior), el cual inyecta gas en forma de burbujas.<sup>189</sup> Dichos oxigenadores constan de tres secciones: columna de oxigenación, área desespumante y reservorio arterial. Básicamente, en la columna de oxigenación existe un dispersor de gas formado por perforaciones u orificios de diferentes tamaños. Su función será fragmentar el gas en pequeñas burbujas (el tamaño va a venir determinado por el tamaño de poro del dispersor) que serán las responsables de realizar el intercambio de gas. La función del área desespumante será romper la tensión superficial de estas burbujas una vez se encuentren en la sangre venosa y filtrar la sangre antes de su paso al reservorio arterial.<sup>186</sup> Actualmente, este tipo de oxigenadores ha caído en desuso siendo sustituidos por los oxigenadores de membrana.<sup>15</sup> Estudios comparativos muestran que los oxigenadores de membrana ocasionan menor grado de hemólisis,<sup>188</sup> menor trombocitopenia y activación plaquetaria,<sup>188</sup> <sup>192</sup> menor formación de microémbolos y además menores costes.<sup>188</sup> Aunque todas estas aparentes ventajas parecen únicamente estar presentes en aquellas cirugías que requieren largos periodos de perfusión.<sup>193</sup> Sin embargo, hay estudios que demuestran que no existe una diferencia estadísticamente significativa si los tiempos de perfusión son cortos (menores de 4 horas).<sup>193</sup>

### III. MATERIAL Y MÉTODOS



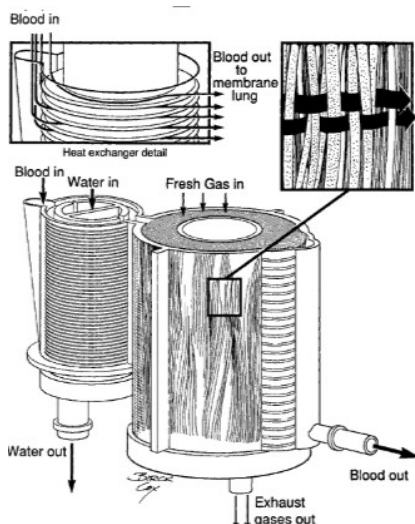
**Figura 17:** Esquema de un oxigenador de burbuja. *Fuente:* Principles of oxygenator function: gas exchange, heat transfer, and operation. Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice, 2 ED. Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

Por último, se encuentran *los oxigenadores de membrana* que presentan como característica principal la presencia de una delgada membrana semipermeable, la cual se interpone entre la fase sanguínea y la fase gaseosa.<sup>189</sup> Este tipo de oxigenadores, por tanto, presentan una estética más similar a un "verdadero pulmón".<sup>188</sup>

Prácticamente en la totalidad de oxigenadores de membrana se utilizan membranas de naturaleza sólida, de diversos materiales y cuya característica principal es la permeabilidad variable que presentan frente al oxígeno y el dióxido de carbono. Dentro de este grupo se distinguen dos tipos de membranas fundamentalmente: membranas no porosas o difusoras y membranas porosas. En las primeras, el proceso de oxigenación tiene lugar a través de mecanismos de disolución-difusión, es decir, el gas es adsorbido y disuelto en la superficie de la membrana y después difunde a través de la estructura membranosa hacia el plasma. En las segundas o membranas microporosas, los gases atraviesan libremente la estructura a través de poros (04-0.02 micras), en los cuales se produce teóricamente un contacto directo entre ambas fases.

Según la naturaleza del material utilizado estos oxigenadores de membrana también pueden ser clasificados en: oxigenadores de membrana de polipropileno microporoso y oxigenadores de membrana de silicona. Los primeros son los más utilizados en cirugía cardíaca, mientras que los segundos se utilizan en perfusiones de una duración más prolongada (como en insuficiencias respiratorias de pronóstico letal en neonatos): síndrome de aspiración de meconio, hernia diafragmática congénita o circulación fetal persistente).<sup>189</sup>

### III. MATERIAL Y MÉTODOS



**Figura 18:** Oxigenador de membrana. *Fuente:* Principles of oxygenator function: gas exchange, heat transfer, and operation. Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice, 2 ED. Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

La conexión de estos oxigenadores artificiales, sea cual sea su naturaleza, puede provocar una serie de reacciones adversas. En primer lugar, sobre los elementos formes de la sangre, pues el contacto con el oxigenador puede desencadenar procesos de hemólisis, destrucción leucocitaria, deterioro funcional con modificación de la fagocitosis en células inmunitarias, activación plaquetaria, pérdida de glicoproteínas de superficie plaquetar o desnaturalización proteica, entre otros. En segundo lugar, pueden observarse fenómenos embólicos de naturaleza gaseosa (ocasionados por el flujo de oxígeno del oxigenador), de naturaleza no biológica (es decir, émbolos de partículas de plástico desprendidas de los componentes internos del sistema), o de origen biológico. En tercer lugar, además, el contacto de la sangre con una superficie no endotelial y extraña va a provocar el desarrollo de una respuesta inflamatoria sistémica, con la consiguiente liberación de mediadores proinflamatorios, activación del complemento y activación de la coagulación.<sup>189 24</sup>

#### ❖ SISTEMA DE CARDIOPLEJÍA:

La protección del miocardio durante el acto quirúrgico es fundamental. Las estrategias de cardioprotección persiguen sobre todo proteger al corazón del síndrome de isquemia-reperfusión y mantener la viabilidad de los miocitos.<sup>194</sup> En resumen, este síndrome aparece a consecuencia del metabolismo anaerobio producido tras la oclusión del flujo sanguíneo, que como ya se explicó anteriormente, es responsable del desarrollo de un estado de hipercontractibilidad (ocasionado por la acumulación intracelular de calcio) y toxicidad mediado por RLO, que pueden desencadenar la muerte del miocito.  
31 32 33 34

Está demostrado que en todos los pacientes sometidos a intervenciones con CEC, ocurre cierto grado de disfunción ventricular, al menos en el postoperatorio inmediato.<sup>195</sup>

### III. MATERIAL Y MÉTODOS

En la actualidad, la mayor parte de los equipos quirúrgicos emplean técnicas de protección miocárdica basadas en la administración de cardioplejía.

El propósito de dicha *solución cardiopléjica* es detener la actividad mecánica y eléctrica del corazón, con el fin de reducir la actividad metabólica del miocardio, enlenteciendo así el exceso de calcio en el interior del miocito y la acidosis intracelular.<sup>196</sup>

La mayoría de estas soluciones están formuladas con aditivos ricos en potasio, que provocan la acumulación de potasio extracelular, con la consiguiente despolarización de la membrana y la inhibición del potencial de acción. De esta forma, se consigue inhibir la actividad contráctil del miocito y por consiguiente, la disminución de su metabolismo.<sup>196</sup> Además, presentan otros componentes básicos como reguladores del pH y quelantes del calcio.<sup>195</sup>

Actualmente, el método empleado para conseguir dicha protección miocárdica es lo que se denomina “cardioplejía hemática”. Este sistema utiliza la sangre como vehículo de la cardioplejía (4:1, cuatro unidades de sangre y una unidad de solución cardiopléjica).

Existen diferentes tipos de cardioplejía sanguínea: la cardioplejía sanguínea fría anterógrada y retrógrada (CSFA/R), la cardioplejía continua caliente (CCC) y cardioplejía sanguínea templada.<sup>195</sup>

En nuestro caso, el método empleado es la cardioplejía sanguínea fría, fundamentalmente por vía anterógrada (raíz aórtica), aunque se puede alternar con la vía retrógrada (a través del seno coronario).

La administración tiene lugar en tres fases: fase de inducción, fase de mantenimiento y fase de reperfusión. La fase o dosis de inducción se administra al ocluir la aorta y es una solución muy rica en potasio, con el objetivo de conseguir una parada cardíaca rápida. La dosis de mantenimiento se aplica cada 20 minutos. Ambas dosis se administran a 4°C. La última dosis o dosis de reperfusión (se administra inmediatamente antes de restablecer el flujo coronario) se administra a 37 °C, con el fin de que la célula active su metabolismo en normotermia.

#### ❖ SISTEMAS DE SEGURIDAD:

El circuito extracorpóreo lleva integrado una serie de elementos de seguridad entre los que podemos destacar: filtros, monitores de presión, termómetros, alarmas de bajo nivel, detectores de burbujas, entre otros. Estos elementos integrados en el sistema evitan situaciones de riesgo durante la intervención quirúrgica y protegen al paciente de eventos adversos como la embolización de macro y microburbujas o la rotura de posibles componentes del circuito.<sup>197</sup>

### III. MATERIAL Y MÉTODOS

#### *Los filtros:*

Desde los inicios de la CEC se desarrollaron toda clase de filtros con el objetivo de eliminar partículas de diferente naturaleza capaces de agredir al paciente sometido a perfusión. Entre estas partículas destacamos: las microembolias gaseosas (las más frecuentes), partículas de grasa, partículas de cera de los huesos, microagregados de plaquetas, o partículas de materiales que forman parte del circuito.<sup>187</sup>

El filtrado de los gases y fluidos utilizados durante la CEC puede llevarse a cabo en diferentes lugares del circuito. Así, podemos encontrar filtros entre la fuente de gas y el oxigenador, entre la línea venosa y el reservorio, entre el reservorio de cardiotorax y el oxigenador, entre la línea arterial y el paciente y en la línea de cardioplejía.

Destaca la presencia de filtros desleucocitadores, particularmente diseñados para la filtración de neutrófilos durante la CEC. Estos filtros actúan por un mecanismo de atracción de cargas eléctricas entre la membrana y el leucocito y su objetivo es minimizar el efecto de la respuesta inflamatoria que tiene lugar a consecuencia del contacto de la sangre con la superficie extraña del circuito que conforma la CEC.<sup>197</sup>

#### *Monitorización de la presión:*

Este sistema aporta información acerca de la presión del circuito, (concepto diferente a la monitorización hemodinámica del paciente), imprescindible cuando se perfunde con determinados componentes, como las bombas de rodillo, o para detectar complicaciones que se desarrollen durante la perfusión (insuficiente anticoagulación o incorrecta conexión de cánulas).

#### *Monitorización de la temperatura:*

Durante la intervención, en todo momento, deberá monitorizarse la temperatura de la sangre arterial, venosa y de cardioplejía.

Naturalmente el control de la temperatura cobra especial importancia en aquellas intervenciones realizadas bajo hipotermia severa, en las que cambios bruscos de temperatura podrían ser responsables de un exceso de vasoconstricción o de la formación de microagregados con el peligro de la embolización del paciente.

#### *Alarma de bajo nivel:*

Dicha alarma sirve para alertar al perfusionista del escaso nivel existente en el reservorio venoso, lo cual permite evitar una micro o macroembolización aérea del paciente.



#### *Detector de burbujas:*

Colocado entre la salida del oxigenador y la línea arterial detecta la presencia de aire emitiendo un sonido y parando el cabezal de la bomba. Suelen utilizarse sobre todo durante el cebado del circuito y se puede prescindir de él si ya está incorporado el filtro arterial en la línea arterial.<sup>197</sup>

#### **3.2.4. PROCEDER PREVIA CONEXIÓN AL CIRCUITO EXTRACORPÓREO.**

Previo a la conexión del paciente al sistema extracorpóreo corazón-pulmón, se revisó la historia clínica y se realizó un chequeo completo de la integridad, calibración y funcionamiento de cada una de las partes que componen el circuito. Después, se procedió al cebado del circuito. El volumen de cebado empleado debe ser apenas suficiente para llenar el circuito y mantener un volumen operacional seguro durante la CEC. La solución de cebado estuvo compuesta por Ringer Lactato, Gelaspan como coloide y heparina sódica (1 mg/kg de peso). Dicha solución, junto al intercambiador situado en el oxigenador, serán los responsables de la hipotermia suave (35 °C) en la cual tienen lugar este tipo de intervenciones.

Además de la heparina sódica utilizada como cebado del circuito, se administró una dosis de 2 mg/kg de peso de heparina en la aurícula derecha del paciente. Previamente, se determinó el primer ATC (tiempo de coagulación activado) o ATC-basal del paciente. Tras el proceso de heparinización, se determinó el segundo ATC. Un ACT superior a 400 segundos permitió un inicio seguro de la CEC.

#### **3.2.5. LA CIRUGÍA BAJO LA CEC.**

En primer lugar, tras acceder al lecho quirúrgico, tuvo lugar la canulación de la línea arterial (por canulación de la aorta ascendente o la arteria femoral), la canulación de la línea venosa (a través de la canulación de las venas cavas superior e inferior junto a la aurícula derecha) y la canulación cardiopléjica. Tras dicha canulación, y aún sin clampaje arterial, el paciente entró en CEC. En este momento, aproximadamente diez minutos después del inicio de la CEC, se efectuó un tercer control del ATC del paciente. Es entonces cuando se realizó el clampaje arterial y se administró la solución cardiopléjica, con la finalidad de conseguir un campo quirúrgico inmóvil y una adecuada protección miocárdica.

La administración de la solución cardiopléjica se efectuó a través de la raíz aórtica o directamente sobre las arterias coronarias y/o seno coronario (método de cardioplejía sanguínea fría anterógrada/retrógrada).



### III. MATERIAL Y MÉTODOS

En nuestro caso, la cardioplejía se consiguió a través de dos soluciones: *Cardi-Braun Mantenimiento* y *Cardi-Braun Reperusión* (Braun GmbH, Aschaffenburg, Alemania).

Estas se componen de: trometamol, citrato sódico, ácido cítrico monohidrato, dihidrogenofosfato de sodio dihidratado, cloruro de potasio, cloruro de sodio, glucosa monohidrato, aspartato, glutamato, fosfatos, citratos, sodio, potasio, cloro y acetatos.

Ambas soluciones (*Cardi-Braun Mantenimiento* y *Cardi-Braun Reperusión*) presentan la misma composición, aunque se diferencian en la cantidad de cada componente.<sup>195</sup>

La solución cardiopléjica utilizada en la fase de inducción y de mantenimiento (*Cardi-Braun Mantenimiento*) es rica en potasio, con el objetivo de lograr una parada rápida.

La solución de reperusión (*Cardi-Braun Reperusión*), sin embargo, está enriquecida con glutamato y aspartato, que actúan como sustratos metabólicos que potencian la rápida recuperación energética y metabólica del miocito. Además, esta solución, también presenta una mayor concentración de citratos, que actúan como quelantes del calcio, con la finalidad de disminuir el elevado acúmulo de calcio intracelular que se ha producido durante la fase de isquemia o fase anaerobia.

Una vez conseguida una adecuada protección del miocardio y un campo quirúrgico inmóvil, comenzó la intervención del paciente bajo CEC.

Durante el proceso, se llevaron a cabo controles periódicos de la heparinización (ATC cada veinte minutos), de la oxigenación de la sangre y del estado del equilibrio ácido-base del organismo a través de gasometrías.

Una vez finalizada la CCV, previa a la desconexión del paciente del circuito se administró una dosis de protamina, con la finalidad de neutralizar la heparina utilizada como anticoagulante. La dosis de protamina utilizada fue 1-1.3 mg de protamina por cada 100U de heparina. Entonces, se realizó un último ATC. Este ATC final debía mostrar un valor similar al ATC-basal del paciente, para asegurar una adecuada neutralización.

Por otra parte, una vez terminado el proceso quirúrgico, se inició la administración de sangre recuperada del propio paciente, la cual normalmente osciló entre 800 y 1200 ml, siendo, en muchas ocasiones, necesario en este momento, el soporte con fármacos inotrópicos (adrenalina, noradrenalina y dobutamina) los cuales garantizaron la adecuada estabilidad hemodinámica.

### III. MATERIAL Y MÉTODOS

Tras la cirugía, el paciente fue trasladado a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), dónde tuvieron lugar los cuidados postoperatorios necesarios para una adecuada evolución clínica.

#### 3.2.6. CONTROL POSTOPERATORIO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI).

Tras la intervención, el paciente fue trasladado a UCI, en concreto a la Unidad de Cuidados Postoperatorios (UCP).

Una vez allí, y tras la trasmisión de la información clínica por parte del equipo quirúrgico (cirujanos y anestesistas) al equipo médico y de enfermería de UCI, se procedió a la monitorización electrocardiográfica y hemodinámica postoperatoria del paciente.

Esta monitorización de las constantes por parte del equipo de enfermería tuvo lugar cada 30 minutos durante las dos primeras horas de estancia o hasta la estabilización del paciente. Dicha monitorización incluyó la monitorización invasiva de la presión arterial, monitorización hemodinámica a través de los datos que se recogen de los sistemas de vigilancia hemodinámica que se estén utilizando (Flo Trac - Vigileo® ó PiCCO®), monitorización respiratoria a través de pulsioximetría, gasometrías periódicas, controles de la glucemia y vigilancia de la temperatura y la diuresis.

Por otra parte, en un postoperatorio no complicado, el destete de la ventilación mecánica se produce antes de las 24 horas de estancia en UCI.

Del mismo modo, si no existe ninguna incidencia, también son retirados los drenajes en las primeras 24-36 horas de estancia en la unidad.

Además de la monitorización llevada a cabo por el equipo de UCI, se realizaron múltiples análisis bioquímicos cada 8-24 horas, según la situación clínica del paciente.

Tras la retirada de los drenajes, siempre que el paciente no presentase contraindicaciones, se inició la terapia con antiagregantes y anticoagulantes.

Asimismo, durante su estancia en UCI el paciente recibió terapia farmacológica variada, según sus necesidades: vasodilatadores, antihipertensivos orales (IECA y/o  $\beta$ -bloqueantes), analgésicos (como cloruro mórfico, paracetamol), profilaxis antiinfecciosa (cefazolina, vancomicina), protectores gástricos (ranitidina), entre otros.

Habitualmente, si no existen complicaciones postoperatorias, los pacientes intervenidos de cirugía cardiaca presentan una estancia en UCI de 36-48

### III. MATERIAL Y MÉTODOS

horas, periodo tras el cual el paciente es trasladado a planta de cirugía (aunque dicho periodo puede prolongarse según las necesidades clínicas de cada paciente).

## **3.3. MONITORIZACIÓN DE LA HEMOSTASIA Y LA COAGULACIÓN.**

### **3.3.1. TEST CLÁSICOS DE LABORATORIO.**

Como se dijo anteriormente, el primer grupo de nuestro estudio (N=336) se caracteriza por haber recibido una terapia transfusional perioperatoria basada en test clásicos de laboratorio preoperatorios y en la experiencia y toma de decisiones individuales de los profesionales sanitarios.

Entre estos test de laboratorio se incluyen: Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), tiempo de protrombina (TP), International Normalized Ratio (INR), fibrinógeno, dímeros D, recuento de plaquetas y tiempo de coagulación activado (ACT).

Los cinco primeros ensayos (TTPa, TP, INR, fibrinógeno y dímeros D) se realizaron en el dispositivo BCS XP (Siemens Diagnostics, München, Alemania) situado en el laboratorio de Urgencias de Bioquímica Clínica y el recuento de plaquetas a través del analizador hematológico Advia® 2120i (Siemens Diagnostics, München, Alemania) del mismo laboratorio. Todos ellos fueron llevados a cabo siempre en el preoperatorio de la CCV, proporcionando información acerca del estado de coagulación del paciente antes del desarrollo de la intervención y nunca durante el perioperatorio.

A excepción del ACT, el cual se ha realizado en ambos grupos de estudio durante el perioperatorio de CCV como prueba a la cabecera del paciente (“point of care testing”), como una forma de control de la terapia heparínica intensa a la cual están sometidos estos pacientes intervenidos bajo CEC. El ACT ha sido realizado con un dispositivo Hemochron Jr (Accriva Diagnostics, San Diego, CA, USA).

#### ➤ *Test clásicos de coagulación:*

Tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa): permite el conocimiento de la vía intrínseca y común de la coagulación y presenta gran importancia en el diagnóstico de déficits de factores de la vía intrínseca y en la monitorización de pacientes que reciben tratamiento con heparina. Dicho test mide el tiempo en segundos que necesita el plasma recalcificado para coagular tras la incorporación del reactivo Pathromtin® SL, formado por partículas de dióxido de silicio, fosfolípidos vegetales y NaCl. El rango de normalidad se encuentra, en nuestro centro hospitalario, entre 25-38 segundos.<sup>198</sup>

Tiempo de protrombina (TP): permite la valoración de la vía extrínseca y común de la coagulación y la monitorización del tratamiento con anticoagulantes orales cumarínicos. Dicho test mide el tiempo en segundos que necesita el plasma para coagular tras la adición del reactivo

### III. MATERIAL Y MÉTODOS

Thromborel<sup>®</sup>S, constituido por tromboplastina (extracto tisular formado por TF y fosfolípidos) liofilizada extraída de placenta humana, además de CaCl<sub>2</sub> y conservantes y estabilizantes. Los resultados obtenidos pueden ser expresados en segundos, en ratio de protrombina o como INR.<sup>198</sup>

- Ratio de protrombina= TP de la muestra/ TP control
- INR= (TP de la muestra/ TP control)<sup>ISI</sup>

Los valores de normalidad, en nuestro centro, oscilan entre 10-14.5 segundos.

Recuento de fibrinógeno: se determinó mediante el método de Clauss, el cual se basa en la medida del tiempo que tarda en transformarse el fibrinógeno en fibrina, en presencia de un exceso de trombina. El reactivo utilizado para tal fin fue el reactivo Multifibren<sup>®</sup> U, constituido por trombina bovina. Los valores de referencia de fibrinógeno en personas sanas se encuentran entre 180-350 g/l.<sup>198</sup>

D-dímeros: son un indicador de la actividad fibrinolítica. El recuento de dímeros D se efectuó a través del reactivo Innovance<sup>®</sup> D-Dimer, formado por partículas de poliestireno recubiertas con anticuerpos monoclonales (8D3), el cual al unirse al dímero D produce una reacción de agregación, la cual puede ser detectada y cuantificada por inmunturbidimetría. El rango de normalidad para dímeros D es <500 ng/ml.<sup>198</sup>

Recuento de plaquetas: se llevó a cabo a través de un analizador hematológico automático (Advia<sup>®</sup> 2120i). El recuento de plaquetas continúa siendo un parámetro muy importante a la hora de valorar el estado hemostático de un paciente. Aunque, como ya se ha mencionado anteriormente, este es un dato puramente cuantitativo y no proporciona información acerca de la capacidad funcional de la plaqueta. El rango de normalidad se encuentra entre 140-450 × 10<sup>3</sup> /μl.

Tiempo de coagulación activado (ACT): es un parámetro que permite monitorizar la anticoagulación con heparina en pacientes que han sido sometidos a una terapia heparínica intensa. Para su determinación se ha empleado el dispositivo Hemochron Jr, el cual a diferencia de los anteriores, se encuentra disponible a la cabecera del paciente en el quirófano de cirugía cardíaca.

Durante la intervención el ACT debe determinarse en varias ocasiones. En primer lugar, se efectúa un ACT basal del paciente, el cual se encuentra en torno a 100 segundos. Tras la administración de la dosis de heparina (2 mg/kg de peso) se efectúa un segundo ACT. Se debe realizar un tercer análisis cuando el paciente ha recibido la dosis completa de heparina (3 mg/kg), aproximadamente diez minutos después del inicio de CEC. Durante la intervención quirúrgica, además, se repite el test al menos una vez cada

veinte minutos. Es necesario la realización de varios ACT durante la intervención pues cada hora se agrega una nueva dosis de heparina, debido a su corta vida media plasmática (90 minutos). El último ACT es realizado tras la neutralización con protamina. El paciente entonces debe presentar un ATC similar al basal, en caso contrario, será necesario administrar una dosis de protamina extra.

#### 3.3.2. TEST VISCOELÁSTICOS: ROTEM®.

El segundo grupo de nuestro estudio (N=339) se caracteriza por haber recibido una terapia transfusional perioperatoria fundamentada en los resultados obtenidos a partir de un algoritmo de transfusión específico basado en la información proporcionada por un dispositivo POCT-ROTEM®, situado concretamente en el antequirófano de cirugía cardiovascular de nuestro centro hospitalario (Quir.205 y Quir.206).

La tromboelastometría rotacional (ROTEM®, Tem International GmbH, Munich, Alemania) es una tecnología de uso relativamente reciente (Pentapharm GmbH, Munich, Alemania), la cual, permite medir las propiedades viscoelásticas de la sangre de una manera dinámica y global a través de la representación gráfica del proceso de formación y lisis del coágulo.<sup>163</sup>

ROTEM® es un dispositivo de medida constituido por:

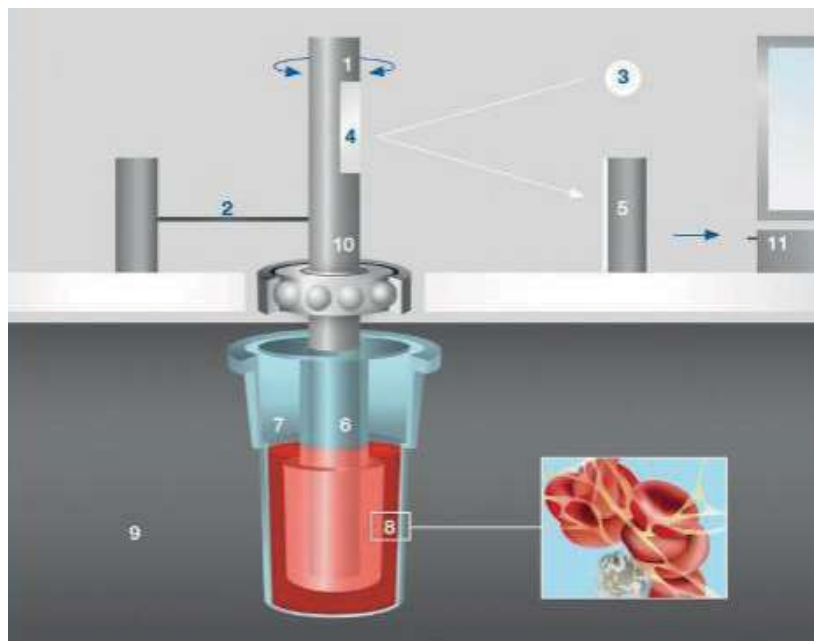
- Cuatro canales de medición independientes, lo cual permite, no sólo la detección de la coagulopatía a tiempo real, sino también, diferenciar entre las diferentes causas de coagulopatía al poder realizar diferentes test de forma simultánea.
- Una placa calefactora.
- Una bandeja dónde disponer los reactivos mientras se realiza la medición.
- Ordenador integrado con pantalla táctil, el cual permite visualizar la representación gráfica y numérica del proceso de coagulación.
- Software específico ROTEM®.
- Pipeta automática.<sup>179</sup>

### III. MATERIAL Y MÉTODOS



**Figura 19:** Dispositivo ROTEM®.  
*Fuente:* [www.rottem.de/](http://www.rottem.de/)

Para el desarrollo del test, la muestra de sangre anticoagulada del paciente (340  $\mu$ l) se sitúa en una cubeta desechable y previamente calentada, usando una pipeta electrónica. Sobre dicha muestra se sitúa un pin o sensor, el cual realiza un lento movimiento oscilante (hacia atrás y adelante). El movimiento es transmitido a un detector capaz de representar de forma gráfica y numérica la resistencia creciente al movimiento sufrida por el sensor o pin conforme se desarrolla el proceso de coagulación y la polimerización de la fibrina dificulta el movimiento.<sup>170</sup>



**Figura 20:** Sistema ROTEM®. 1) Eje oscilante. 2) Muelle. 3) Haz de luz. 4) Espejo. 5) Detector. 6) Pin o sensor. 7) Cubeta con la muestra de sangre. 8) Coágulo en formación, hilos de fibrina y plaquetas. 9) Soporte de la cubeta que permite su calentamiento. 10) Cojinete. 11) Unidad de procesamiento de datos. *Fuente:* Viscoelastic point-of-care testing to assist with the diagnosis, management and monitoring of haemostasis: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess, 2015.

### III. MATERIAL Y MÉTODOS

La información, gráfica y numérica, se obtiene a partir de la realización de diferentes test, que pueden realizarse de forma simultánea, por adición de diversos reactivos que permiten su desarrollo. En el caso de ROTEM®, la información es obtenida mediante el desarrollo de cinco test: EXTEM, INTEM, HEPTTEM, FIBTEM y APTEM.

En nuestro caso, la monitorización de la hemostasia y la coagulación en el perioperatorio de cirugía cardiovascular, se ha llevado a cabo habitualmente a través de FIBTEM, HEPTTEM e INTEM.

- **FIBTEM:** Permite la monitorización específica del estado del fibrinógeno. El proceso de coagulación es activado por factor tisular (procedente del reactivo EXTEM) y cloruro cálcico ( $\text{CaCl}_2$ ). Además FIBTEM consta de una citocalasina D, un inhibidor plaquetario, el cual actúa cambiando la forma, expresión y activación de la glicoproteína GpIIb/IIIa.<sup>175</sup> Por tanto, la firmeza del coágulo FIBTEM depende únicamente del fibrinógeno, mientras que la firmeza representada en EXTEM depende de la cantidad y funcionalidad de la plaqueta y de la formación y polimerización de la fibrina.<sup>179</sup>
- **HEPTTEM:** Proporciona información global del proceso de coagulación mediante la activación de la vía intrínseca, por eso, su activación se produce, al igual que en INTEM, a través de ácido eláxico y  $\text{CaCl}_2$ . La principal diferencia con INTEM, es la presencia de una heparinasa adicional. HEPTTEM permite el estudio de la coagulación del paciente heparinizado durante la CEC, sin que se produzca un alargamiento del tiempo de coagulación (CT) el cual se produciría en el caso de INTEM. También permite conocer el estado de coagulación tras la neutralización con protamina, detectando si una alteración en el tiempo de coagulación (CT) presente en INTEM se debe a un exceso de heparina y puede ser corregida mediante la administración de protamina extra.<sup>175 179</sup>
- **INTEM:** Proporciona información global de la coagulación mediante la activación de la vía intrínseca a través del ácido eláxico y  $\text{CaCl}_2$  (procedente del reactivo star-tem, reactivo recalificante utilizado para los test EXTEM e INTEM exclusivamente), desde el inicio de la cascada hasta la consolidación del coágulo formado.<sup>175</sup> Por tanto, en INTEM la generación de trombina inicial dependerá de la presencia de factores de coagulación VIII, IX, X, XI, XII, V, II y fibrinógeno. Todos los ensayos ROTEM® contienen *polybrene*, un polímero catiónico capaz de inhibir la heparina, lo que permite que sean utilizados en pacientes heparinizados. INTEM es una excepción, al no constar de tal inhibidor. Por este motivo, su combinación con HEPTTEM (que contiene además una heparinasa adicional) permite detectar una neutralización insuficiente de la heparina tras administración de protamina.<sup>179</sup>



### III. MATERIAL Y MÉTODOS

- **APTEM:** Aunque el test APTEM no se ha realizado de forma habitual, resultados anormales en los test anteriores obligaban a su desarrollo. APTEM permite conocer si un estado de hiperfibrinólisis es corregible a través de inhibidores de la fibrinólisis, como el ácido tranexámico.<sup>175</sup> En este test, el proceso de coagulación es activado a través de factor tisular y  $\text{CaCl}_2$ , y además el reactivo contiene un inhibidor de la fibrinólisis: aprotinina (reactivos anteriores) o ácido tranexámico (reactivos actuales). APTEM permite discriminar entre un estado de fibrinólisis y otras causas de inestabilidad del coágulo, como la retracción del coágulo mediado por plaquetas o deficiencia en el factor XIII.<sup>179</sup>
- **EXTEM:** Como en el caso anterior, el ensayo EXTEM no se ha realizado de forma rutinaria en la monitorización de la hemostasia perioperatoria. El ensayo EXTEM permite evaluar la vía extrínseca de la coagulación de forma global. En este caso, el proceso es activado con factor tisular recombinante y  $\text{CaCl}_2$  (procedente del reactivo star-tem). Por tanto, en EXTEM, la generación de trombina inicial dependerá de la presencia de factores de coagulación VII, X, V, II y fibrinógeno.<sup>179</sup>

A partir de dichos ensayos, ROTEM® permite obtener información acerca de la velocidad de formación y destrucción del coágulo; así como de la calidad del coágulo formado en todas y cada una de las fases que componen el proceso hemostático. La información es proporcionada a través de la representación gráfica del proceso de formación y lisis del coágulo, acompañada de una serie de parámetros numéricos:

→ Inicio del proceso de coagulación: definido por el parámetro "tiempo de coagulación" (CT), representa el tiempo en segundos que el coágulo emplea en alcanzar una amplitud de 2 mm, en otras palabras, representa el tiempo de activación del proceso de coagulación.<sup>168</sup> Dicho test, está disponible a los 2-3 minutos desde el inicio de la medición. Este tiempo "CT" refleja la velocidad de formación de trombina y se ve afectado principalmente por la actividad enzimática de los factores de coagulación (extrínseca o intrínseca dependiendo del ensayo utilizado) y por la presencia de anticoagulantes circulantes.<sup>175</sup>

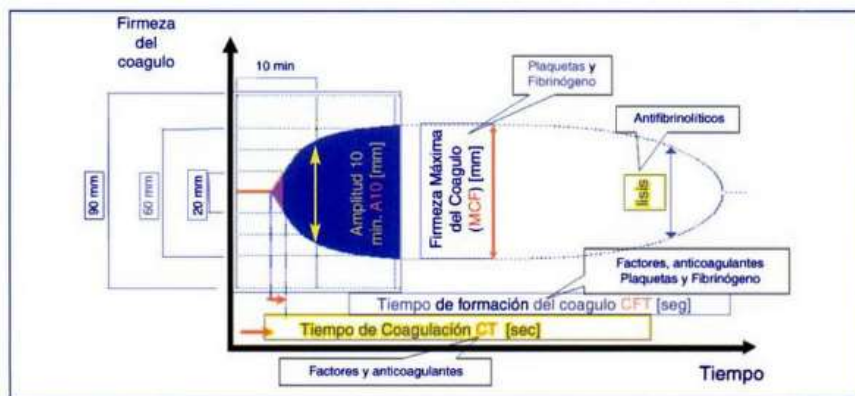
→ Formación del coágulo: Mide el tiempo en segundos necesario para que la amplitud del coágulo aumente hasta 20 mm. Es expresado como "tiempo de formación del coágulo" (CFT). CFT está disponible a los 3-6 minutos. Proporciona información sobre factores, anticoagulantes, concentración de fibrinógeno, polimerización de fibrina, recuento y función de las plaquetas y estabilización del coágulo a partir de la interacción establecida entre dichas plaquetas y la fibrina.<sup>175</sup> A su vez el "ángulo  $\alpha$ " facilita información adicional

### III. MATERIAL Y MÉTODOS

acerca del tiempo de formación del coágulo. Este ángulo se describe entre la línea central y la tangente de la curva en el punto de amplitud 2 mm.<sup>168</sup>

→ Firmeza del coágulo: Representado por la "Máxima firmeza del coágulo" (MCF), aporta información en mm acerca de la firmeza alcanzada por el coágulo. Es el resultado de la combinación del recuento y funcionalidad de la plaqueta, del recuento y polimerización del fibrinógeno, de la interacción que se establece entre ambos y de la actividad del factor XIII. El test, por lo general, tarda en aparecer alrededor de 30 minutos desde la aparición del CT. Con la finalidad de predecir MCF de forma temprana, existen una serie de puntos intermedios los cuales informan acerca de la "Amplitud" (A) del coágulo a los 5, 10 y 20 minutos.<sup>168</sup> Estos puntos, A5 y A10 se correlacionan muy bien con el MCF (coeficiente Spearman de 0.91-0.98), y permiten una toma de decisiones más rápida.<sup>179</sup>

→ Estabilidad del coágulo: Mide la reducción que sufre el coágulo tras haber alcanzado la firmeza máxima. Normalmente queda representado por el concepto de "Lisis a los 30 minutos" (LI30 o Ly30) que mide qué porcentaje de lisis se ha producido a los 30 y a los 60 minutos (LI60 o Ly60). Otro concepto, "Lisis máxima" (ML) describe la reducción de la firmeza del coágulo tras MCF. El coágulo continúa siendo estable si  $ML < 15\%$ . Ambos parámetros permiten detectar situaciones de hiperfibrinólisis.<sup>168 175</sup>



**Figura 21:** Representación gráfica de formación y lisis del coágulo, junto a los parámetros numéricos proporcionados por ROTEM®.CT: Tiempo de coagulación, es el tiempo que transcurre desde la adición del reactivo hasta el inicio del proceso de formación del coágulo. CFT: Tiempo de formación del coágulo, es el tiempo que transcurre hasta que el coágulo adquiere una firmeza de 20 mm. A10: Amplitud o firmeza del coágulo en mm a los 10 minutos. MCF: Máxima firmeza del coágulo, se refiere a la firmeza del coágulo en cada punto del tiempo. LI30: Índice de lisis a los 30 minutos o firmeza del coágulo a los 30 minutos. ML: Lisis máxima, representa el porcentaje de coágulo lisado. *Fuente:* Pérez-Ferrer A. Medicina transfusional, 2010. Editorial Médica Panamericana. ISBN:978-84-9835-257-3

### III. MATERIAL Y MÉTODOS

#### 3.3.3. CONTROL DE LA HEMOSTASIA EN EL PERIOPERATORIO DE CCV.

Durante la intervención de cirugía cardiovascular, han sido dos los controles hemostáticos que se realizaron a través de ROTEM®. El primero de ellos, se efectuó momentos antes del destete del paciente de la CEC, cuando aún el paciente se encontraba bajo heparinización intensa. La sangre necesaria para realizar dicho test viscoelástico fue entregada por el equipo perfusionista al personal Facultativo Especialista de Bioquímica clínica. La muestra procedía de la línea arterial del circuito extracorpóreo. La segunda muestra fue entregada al personal Facultativo de laboratorio tras neutralización con protamina y procedía de la arteria radial del paciente.

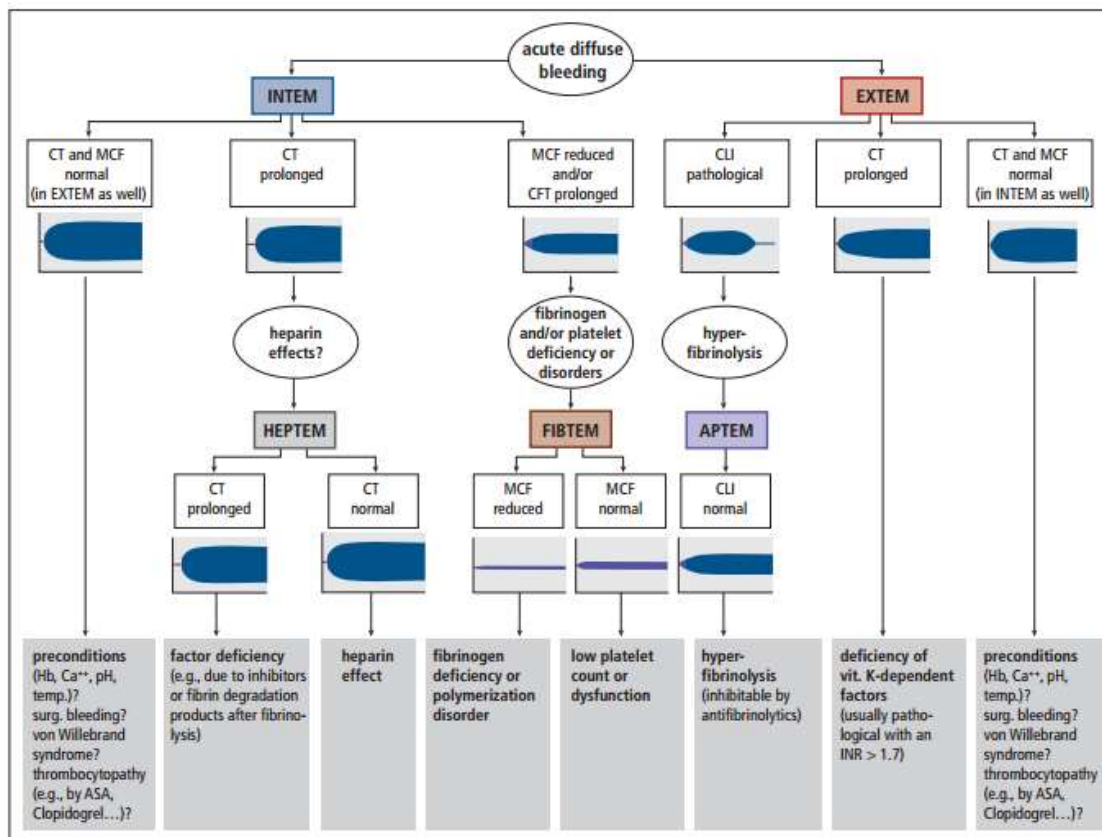
Así, con la primera muestra entregada, se realizó FIBTEM y HEPTM. Un MCF (Máxima firmeza del coágulo) disminuido (valores de normalidad MCF FIBTEM: 9-25 mm), orientó acerca de la necesidad de administración de fibrinógeno. Por otro lado, alteraciones en HEPTM proporcionaron información muy diversa. En primer lugar, un CT o tiempo de coagulación alterado (valores superiores a 240 segundos) indicó la necesidad de transfundir factores de coagulación. En segundo lugar, un MCF disminuido, señaló la necesidad de fibrinógeno o plaquetas. Por último ML (Lisis máxima) >15% representó un estado de hiperfibrinólisis, que obligó a realizar un test APTEM, como ya se explicó previamente.

Tras protamina, se realizó INTEM. Además de los parámetros antes mencionados (MCF, ML), la principal importancia de este test radicó en su CT. Un CT prolongado en INTEM informó de una insuficiente neutralización de la heparina y, por tanto, la necesidad de una dosis extra de protamina. Este hecho, era posteriormente confirmado realizando un nuevo HEPTM, el cual presentaría un CT normal, si el responsable de prolongación del CT era la heparina, o un CT que continúa alargado, si el responsable de prolongación del CT era el déficit en factores de coagulación.

test name (reagent)	CT (s)	CFT (s)	$\alpha$ Angle	A10(mm)	A15(mm)	A20(mm)	A25(mm)	MCF(mm)	CLI 30(%)	ML (%) <sup>1)</sup>
INTEM (in-TEM®/ in-TEM®S)	100-240	30-110	70-83	44-66	48-69	50-71	50-72	50-72	94-100	< 15
HEPTM (hep-TEM®/ hep-TEM®S)	<i>Comparison with INTEM. A better clot quality in HEPTM as compared to INTEM indicates the presence of heparin or heparin-like anticoagulants in the sample.</i>									
EXTEM / EXTEM HS (r ex-TEM®/ ex-TEM®/ ex-TEM®S/ ex-TEM®HS)	38-79	34-159	63-83	43-65	48-69	50-71	50-72	50-72	94-100	< 15
APTEM (ap-TEM®/ ap-TEM®S)	<i>Comparison with EXTEM. A better clot formation with ap-TEM® when compared to ex-TEM® is an early sign of hyperfibrinolysis.</i>									
	n.d	n.d	n.d	7-23	n.d	8-24	n.d	9-25	n.d	n.d
FIBTEM (fib-TEM®/ fib-TEM®S)	<i>MCF &lt; 9 mm is a sign of decreased fibrinogen or disturbed clot polymerisation. MCF &gt; 25 mm is a sign of elevated fibrinogen levels (which may lead to a normal EXTEM or INTEM in spite of thrombocytopenia).</i>									

**Figura 22:** Valores de referencia ROTEM®. Fuente: [www.rotem.de/](http://www.rotem.de/). Multi-centre investigation on reference ranges ROTEM® thromboelastometry. Blood Coagul Fibrinolysis, 2005.

3.3.4. ALGORITMO DE TRANSFUSIÓN EMPLEADO.



**Figura 23:** Algoritmo básico para la interpretación de los resultados de tromboelastometría utilizado en nuestro centro hospitalario. *Fuente:* *Thromboelastometry* guided therapy of severe bleeding. Hämostaseologie, 2013.

El algoritmo básico para la interpretación de los resultados de tromboelastometría utilizado en nuestro centro, nace del grupo de trabajo *Essener Runde*. Este grupo de trabajo se origina en el año 2001 y está compuesto por especialistas de diferentes áreas (Anestesia, Cuidados Intensivos, Hematología, Medicina Interna, Medicina Transfusional y Cirugía). *Essener Runde* está particularmente interesado en los test viscoelásticos POCT, como la tromboelastometría rotacional.

Dicho algoritmo fue desarrollado como una herramienta básica de diagnóstico, con la finalidad de estandarizar y simplificar los resultados obtenidos en el perioperatorio a partir de ROTEM®, y de representar de una forma sencilla las posibles opciones terapéuticas.<sup>180</sup>

Diversos estudios demuestran que tras la implantación de dicho algoritmo basado en ROTEM® la incidencia de transfusión disminuyó significativamente.<sup>180 185</sup>

#### Interpretación del algoritmo de transfusión:

- Si el tiempo de coagulación (CT) de EXTEM se muestra prolongado: debe sospecharse de una deficiencia de factores de coagulación vitamina K-dependientes (VII, IX, X, II).
- Si MCF o A10, en EXTEM o INTEM, se encuentra reducido o el CFT prolongado: debe sospecharse de déficit de fibrinógeno o desórdenes en la polimerización de la fibrina (MCF o A10 en FIBTEM se presentan igualmente reducidos). También este hecho puede ser atribuible a un recuento plaquetario bajo o a una disfunción plaquetaria grave (MCF o A10 en FIBTEM se encuentran dentro del rango de normalidad).
- Si el índice de lisis del coágulo (LI o Ly) es patológico, sobre todo si es mayor al 50% dentro de los primeros 30 minutos, debe intuirse un estado de hiperfibrinólisis. APTM nos permite conocer si ese estado es corregible a través de fármacos antifibrinolíticos, como el ácido tranexámico o es debido a otros estados patológicos, como la deficiencia de factor XIII.
- Por otra parte, si el CT en INTEM está prolongado, HEPTM puede permitirnos diferenciar entre un déficit de factores de coagulación (CT de HEPTM también se prolonga) o presencia de heparina circulante (CT de HEPTM es normal). Además, si el CT de INTEM y HEPTM está alargado, pero el CT de EXTEM se presenta normal, este hecho nos indica un déficit de factores de la vía intrínseca (VIII, IX, XI, XII).
- Por otro lado, a la hora de interpretar los parámetros ofrecidos por ROTEM®, debe tenerse en cuenta las limitaciones de la técnica. Determinadas condiciones presentan CT normales en INTEM y EXTEM y sin embargo existe una clara alteración en la hemostasia. Así, ROTEM® es incapaz de detectar la influencia de la hemoglobina, el pH, el  $Ca^{2+}$ , o la temperatura del paciente. La coagulopatía relacionada con la disminución de la hemoglobina, la acidosis, la hipocalcemia, o la hipotermia, debe ser tenida en cuenta y es fácilmente detectable a través de la realización de gasometrías periódicas durante el perioperatorio y a través de la monitorización de la temperatura en el paciente.  
También debe tenerse en cuenta que ROTEM® es incapaz de detectar ciertos estados patológicos, como el déficit de Von Willebrand o alteraciones en la capacidad funcional de la plaqueta ya sea adquirida o inducida por fármacos o en el perioperatorio.<sup>180</sup>

#### 3.3.5. GASOMETRÍA Y HEMATIMETRÍA.

El módulo completo POCT situado a la cabecera del paciente en el quirófano de cirugía cardiovascular consta, además del dispositivo ROTEM<sup>®</sup>, de un gasómetro (Cobas b 123) y un analizador hematológico (poch-100i).<sup>199</sup>

##### *Gasometría:*

El cobas b123 (Roche Diagnostics, Ltd, Rotkreuz, Suiza) es un sistema analizador destinado a la medición de pH, de gases en sangre (pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>), electrolitos (K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Cl<sup>-</sup>), metabolitos (glucosa y lactato), hematocrito (Hct), hemoglobina total (tHb), derivados de hemoglobina (MetHb, COHb, O<sub>2</sub>Hb), saturación de oxígeno (SO<sub>2</sub>) y bilirrubina neonatal (Bili).

En nuestro caso, cobran especial importancia aquellos datos referidos al pH, metabolitos y electrolitos en la detección de la coagulopatía asociada a acidosis e hipocalcemia en el perioperatorio, situaciones que el dispositivo ROTEM<sup>®</sup> es incapaz de detectar.<sup>180</sup>

##### *Analizador hematológico:*

El analizador hematológico poch-100i (Sysmex Corporation, sistema cobas<sup>®</sup> MoviLAB, Roche<sup>®</sup> Diagnostics Ltd, Rotkreuz, Suiza) permite conocer: recuento leucocitario, recuento de hematíes, hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio (MCV), hemoglobina corpuscular media (MCH), concentración de hemoglobina corpuscular media (MCHC) y recuento de plaquetas.<sup>200</sup>

Poch-100i proporciona en el estudio de la hemostasia y la coagulación una información fundamental, al informar acerca del recuento plaquetario. Pues, como se nombró anteriormente, la firmeza y estabilidad del coágulo es dependiente, principalmente, del recuento de fibrinógeno y polimerización de la fibrina y del recuento y funcionalidad de la plaqueta. A través de FIBTEM puede detectarse si un MCF (Máxima firmeza de coágulo) disminuido es consecuencia del déficit de fibrinógeno. La información referente al recuento plaquetario es obtenida a través de este analizador hematológico, el cual permite detectar estados de trombocitopenia responsables de una alteración hemostática durante el perioperatorio.



### III. MATERIAL Y MÉTODOS



**Figura 24:** Módulo completo POCT, formado por (de derecha a izquierda) : dispositivo ROTEM®, analizador hematológico pocH-100i y gasómetro Cobas b 123.

#### 3.4. RECOGIDA DE DATOS.

Los datos utilizados en este estudio han sido recogidos de la base de datos de Cirugía Cardíaca ([www.ccardiaca.org](http://www.ccardiaca.org)) de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, proporcionada por el equipo médico intensivista de nuestro centro hospitalario. Dicho registro clínico multicéntrico de la plataforma Ariam-Andalucía (Grupo ARIAM-Andalucía), recoge información epidemiológica, quirúrgica y clínica de todos los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular.

En primer lugar, en cuanto a la información epidemiológica, este registro cardíaco ha permitido recoger información acerca de : edad, sexo, datos bioquímicos (hemoglobina preoperatoria), euroSCORE, factores de riesgo preoperatorios (tabaquismo, diabetes, dislipemia, hipertensión, obesidad, patología renal y antecedentes familiares de patología cardiovascular) y diagnóstico de enfermedad cardíaca responsable de la cirugía (diagnóstico valvular, coronario, aórtico, infarto agudo de miocardio (IAM), patología congénita, enfermedad tumoral y taponamiento cardíaco).

En segundo lugar, en lo que respecta a la información quirúrgica, se han recopilado datos de diversa naturaleza: fecha de cirugía, carácter de la cirugía (programado, urgente o emergente), técnica quirúrgica desarrollada (convencional, transapical y percutánea transvascular), tiempo bajo CEC y clampaje, terapia transfusional y/o fármacos hemostáticos empleados (concentrado de hematíes, plaquetas, factores protrombóticos, fibrinógeno, unidades de plasma, factor VII recombinante, ácido tranexámico y protamina).

Por último, durante la estancia en UCI y en planta de cirugía, se recogieron una serie de datos relacionados con la clínica del paciente, que incluyen: complicaciones postoperatorias más comunes (cardíacas, respiratorias, infecciosas, hematológicas, renales, neurológicas y digestivas), necesidad de hemoderivados y/o fármacos hemostáticos (concentrado de hematíes, plaquetas, factores protrombóticos, fibrinógeno, unidades de plasma, factor VII recombinante, ácido tranexámico y protamina), así como tiempo de estancia en UCI, en planta y hospitalaria y tasa de exitus.



### 3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

En nuestro análisis, las variables cuantitativas se han expresado como media y desviación estándar. Si bien algunas de dichas variables cuantitativas no cumplían los criterios de normalidad (prueba de Kolgomorov-Smirnov y Shapiro-Wilks), dado que estas variables aparecen como variables de distribución Normal en todos los artículos publicados, se decide seguir el mismo criterio y son tratadas como tal.

Se utilizó para comparar las medias correspondientes a variables que siguen una distribución Normal el test T de Student.

Por otra parte, las variables categóricas se han expresado como valor absoluto y porcentaje.

Las relaciones entre estas variables cualitativas se han establecido a través de tablas de contingencia y la significación estadística de las mismas con el Test Chi cuadrado de Pearson (test  $X^2$ ). En caso de no cumplir los requisitos que permitan su aplicación (> 25% de las casillas con un valor esperado < 5 ó un sólo valor esperado < 0,5), se empleará la prueba exacta de Fisher.

Se ha considerado estadísticamente significativo  $p < 0.05$ .

Todo el análisis estadístico se realizó con el programa estadístico IBM® SPSS® statistics v.24.

Dicho trabajo ha obtenido el consentimiento del Comité de Ética de la Investigación de nuestro centro H.U. Virgen Macarena.

### **3.6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.**

El estudio incluye una serie de limitaciones que deben tenerse en cuenta a la hora de valorar y/o generalizar los resultados obtenidos.

En primer lugar, se trata de un estudio unicéntrico, que sólo permite representar una experiencia limitada a un solo centro. Además, el periodo de tiempo es limitado, por lo que sólo permite incluir un número determinado de pacientes. Un tamaño muestral mayor permitiría un mayor poder estadístico.

En segundo lugar, el estudio se limita al análisis de las complicaciones desarrolladas más comúnmente o de mayor gravedad en un periodo de tiempo determinado (estancia hospitalaria).

En tercer lugar, el estudio pretende analizar el impacto clínico que la implementación de un dispositivo POCT-ROTEM®, junto a un algoritmo de terapia hemostática específico, produce, no sólo en relación al consumo de productos hemoderivados y fármacos hemostáticos, sino también a nivel de las complicaciones postoperatorias más significativas. La principal limitación a la hora de valorar dicho impacto es que el uso de test convencionales o de test viscoelásticos en el control de la hemostasia perioperatoria no es el único factor a tener en cuenta. Existen otras variables difíciles de cuantificar, por ejemplo: el cambio que pueda producirse en el personal sanitario (cirujanos, anestesistas, perfusionistas, enfermeras...), el cual podría responder de diferente modo ante las distintas situaciones clínicas que se le plantean. Por otro lado, también hay que tener en cuenta la mayor y mejor educación de la que constan los profesionales (personal clínico y de laboratorio) a lo largo del tiempo, la cual les llevará a la toma de decisiones mejores y más eficaces en lo que respecta a la posible transfusión con productos hemoderivados y/o fármacos hemostáticos.

# RESULTADOS

### **4.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS.**

En el estudio han sido incluidos todos los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular bajo circulación extracorpórea programada, durante un periodo de tiempo de 3 años (entre enero del año 2014 y enero del año 2017).

El análisis incluye a 675 (N=675) pacientes, los cuales han sido divididos en dos grupos separados por la implementación de la tromboelastometría rotacional (ROTEM®) en los quirófanos de cirugía cardíaca de nuestro centro: el grupo 1 o grupo pre-ROTEM y el grupo 2 o grupo ROTEM.

El grupo 1, o grupo pre-ROTEM, estuvo constituido por 336 pacientes (N=336) y se caracterizó por recibir una terapia transfusional basada en test clásicos de laboratorio junto a la experiencia y toma de decisiones del personal clínico.

El grupo 2, o grupo ROTEM, estuvo constituido por 339 pacientes (N=339) y se caracterizó por recibir una terapia transfusional basada en los resultados obtenidos a partir del dispositivo de control de la hemostasia POCT ROTEM®.

El número de pacientes incluidos supone un 63.0% del total de pacientes sometidos a cirugía cardiovascular en nuestro centro, durante dicho periodo de tiempo.

Con respecto a las características epidemiológicas de la población a estudio, el grupo 1 fue constituido por 56.0% de hombres (N=188) y 44.0% de mujeres (N=148). La media de edad de esta población fue de  $66.6 \pm 10.9$  años.

Por otra parte, el grupo 2 se caracterizó por estar formado por 62.5% de hombres (N=212) y 37.5% de mujeres (N=127). La edad media de este grupo fue de  $66.1 \pm 11.1$  años.

No se han encontrado diferencias epidemiológicas, estadísticamente significativas, entre ambos grupos, con respecto al género ( $p=0.082$ ) o a la edad ( $p=0.531$ ).

En cuanto a los factores de riesgo (FR) preoperatorios tampoco se encontró ninguna diferencia significativa entre ambas poblaciones.

Así, en el grupo pre-ROTEM el 6.0% de la población no presentaba ningún factor de riesgo, el 11.0% de los pacientes eran fumadores, el 24.4% eran exfumadores, el 32.1% presentaban diabetes, el 54.5% tenían dislipemia, el 73.5% mostraban hipertensión (HTA), el 38.4% eran obesos, el 3.0% describían episodios de enfermedad cardiovascular en su historia familiar, el 14.0% presentaban historia previa de insuficiencia renal (IR) y el 0.9% de ellos historia previa de diálisis.

Por su parte, en el grupo 2 o ROTEM, el 7.1% de la población se caracterizaba por no presentar ningún factor de riesgo asociado, el 10.9% de los pacientes eran fumadores, el 27.4% eran exfumadores, el 35.4% presentaban diabetes, el

#### IV. RESULTADOS

55.2% mostraban dislipemia, el 71.7% tenían HTA, el 39.2% eran obesos, el 1.2% presentaban algún episodio de patología cardiaca en su historia familiar, el 15.6% tenían antecedentes de enfermedad renal y el 0.9% historia previa de diálisis.

Todas estas características quedan recogidas en la **tabla 1**.

	<i>Grupo 1(N=336)</i>	<i>Grupo 2 (N=339)</i>	<i>Valor p</i>
Sexo	56,0% Hombres	62,5% Hombres	<i>p=0,082</i>
	44,0% Mujeres	37,5% Mujeres	
Edad	66,6±10,9 años	66,1±11,1 años	<i>p=0,531</i>
FR Ninguno	6,0%	7,1%	<i>p=0,553</i>
FR Desconocido	0,0%	0,0%	
FR Fumador	11,0%	10,9%	<i>p=0,968</i>
FR Ex-fumador	24,4%	27,4%	<i>p=0,369</i>
FR Diabetes	32,1%	35,4%	<i>p=0,371</i>
FR Dislipemia	54,5%	55,2%	<i>p=0,855</i>
FR HTA	73,5%	71,7%	<i>p=0,594</i>
FR Obesidad	38,4%	39,2%	<i>p=0,823</i>
FR Historia familiar	3,0%	1,2%	<i>p=0,102</i>
FR IR	14,0%	15,6%	<i>p=0,547</i>
FR Diálisis	0,9%	0,9%	<i>p=1,000</i>

**Tabla 1:** Características clínico-epidemiológicas. Describe las características epidemiológicas y clínicas de la población estudiada, junto a la significación estadística. Los datos han sido representados como tantos por ciento (%), medias ± desviación estándar (SD). Se ha considerado estadísticamente significativo  $p < 0.05$ . HTA= Hipertensión, IR= Insuficiencia renal.

## 4.2. VARIABLES PREOPERATORIAS.

### 4.2.1. DIAGNÓSTICOS DE LA PATOLOGÍA SUBSIDIARIA DE CIRUGÍA CARDIOVASCULAR.

En el estudio se han incluido todas las cirugías cardiovasculares realizadas con circulación extracorpórea programadas, independientemente del diagnóstico responsable de la cirugía.

Los diagnósticos que presentaron estos pacientes fueron variados: el 74.9% de los pacientes fue intervenido como consecuencia de un diagnóstico de origen valvular. El 32.0% de la población total presentó un diagnóstico de etiología coronaria. El 6.8% tenía un diagnóstico de enfermedad aórtica. El 1.0% presentó alguna enfermedad congénita cardíaca. Por último, el 0.7% tenía mixoma o tumor cardíaco.

No se observaron diferencias entre grupos, como queda representado en la **tabla 2**.

Cirugía	Grupo 1(N=336)	Grupo 2 (N=339)	Valor p
Valvular	73,5%	76,4%	<i>p=0,386</i>
Coronaria	33,0%	31,0%	<i>p=0,566</i>
Aórtica	7,1%	6,5%	<i>p=0,736</i>
Congénito	1,5%	0,6%	<i>p=0,285</i>
Mixoma	0,6%	0,9%	<i>p=1,000</i>

**Tabla 2:** Diagnósticos de la patología subsidiaria de cirugía cardiovascular. Representación del diagnóstico establecido para los pacientes de cada grupo de estudio. Los datos han sido representados como tantos por ciento (%). Se ha considerado estadísticamente significativo  $p < 0.05$ .

### 4.2.2. HEMOGLOBINA.

Los niveles preoperatorios de hemoglobina fueron muy similares en ambos grupos de estudio. Estos valores fueron registrados, en ambos casos, 24-48 horas antes de la intervención.

Los pacientes del grupo pre-ROTEM presentaron una media  $\pm$  desviación estándar de  $12.7 \pm 1.7$  y los pacientes del grupo ROTEM presentaron unos valores de hemoglobina preoperatoria de  $12.9 \pm 2.6$ . No se observaron diferencias significativas entre ambos con respecto a los niveles de hemoglobina previos a la cirugía ( $p=0.065$ ).

### 4.2.3. PREDICCIÓN DEL RIESGO DE MUERTE: MODELO EuroSCORE.

EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) es un modelo que permite predecir el riesgo de mortalidad de un paciente tras la cirugía cardíaca. Actualmente, es el sistema más fiable para conocer, a priori, el riesgo de una intervención. Existen dos modalidades: aditivo y logístico. El primero de ellos, el EuroSCORE aditivo, se puede realizar junto al enfermo a pie de cama, y consiste en ir sumando una serie de puntos (por ejemplo si existe alguna enfermedad previa a la cirugía como bronquitis crónica o si el paciente ha experimentado una intervención cardiovascular previa, se suma un punto). Una puntuación  $\geq 6$ , indica un riesgo elevado de mortalidad (11.1% de mortalidad).

El segundo de ellos, es más complejo y exacto. Es el modelo recomendado cuando existe un elevado riesgo quirúrgico. Está basado en 18 variables de riesgo con un coeficiente beta asociado a cada una de ellas.<sup>201</sup>

Con respecto a este modelo de riesgo, no se detectó diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. A priori, ambos grupos presentaban el mismo riesgo de mortalidad tras la intervención.

El grupo 1 presentó una media  $\pm$  desviación estándar en EuroSCORE aditivo de  $5.7 \pm 2.9$  y el grupo 2 de  $5.4 \pm 2.7$  ( $p=0.160$ ). En cuanto al EuroSCORE logístico tampoco se apreciaron diferencias significativas ( $p=0.118$ ), pues el grupo 1 presentó una media  $\pm$  desviación estándar de  $7.1 \pm 7.1$  y el grupo 2 de  $6.3 \pm 6.1$ .

### 4.3. VARIABLES PERIOPERATORIAS.

#### 4.3.1. TIPO DE INTERVENCIÓN.

Como consecuencia de los diagnósticos establecidos, la cirugía fue valvular en el 75.3% de los casos, de revascularización coronaria en el 21.9%, sobre la aorta torácica en el 0.9% de los casos y de origen múltiple (cirugías de origen congénito, sobre tumores cardiacos o cirugías mixtas que incluyen cirugía valvular y de revascularización) en el 1.8% de los casos.

Igualmente no se encontraron diferencias, estadísticamente significativas, en el porcentaje de pacientes de cada grupo sometido a cada tipo de intervención, como muestra la **tabla 3**.

Cirugía	Grupo 1(N=336)	Grupo 2 (N=339)	Valor p
Valvular	73,5%	77,0%	p=0,671
Coronaria	23,2%	20,6%	
Aórtica	1,2%	0,6%	
Miscelánea	2,1%	1,8%	

**Tabla 3:** Tipo de intervención. Representación del tipo de cirugía al que fueron sometidos los pacientes de cada grupo. Los datos han sido representados como tantos por ciento (%). Se ha considerado estadísticamente significativo  $p < 0.05$ .

#### 4.3.2. EL PACIENTE EN LA CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA.

Todos los pacientes fueron intervenidos bajo circulación extracorpórea (CEC), con la finalidad de conseguir un campo quirúrgico exangüe e inmóvil que permita una adecuada manipulación quirúrgica.

Los tiempos que los pacientes permanecieron conectados a dicha máquina corazón-pulmón fueron muy similares. El grupo 1 presentó una media de tiempo de conexión a la CEC de  $87.6 \pm 32.0$  minutos y el grupo 2 se mantuvo conectado a la circulación artificial durante  $84.9 \pm 28.5$  minutos, no observándose, por tanto, diferencias significativas entre ambos ( $p=0.243$ ).

Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de clampaje de cada grupo de estudio. Así, el grupo 1 presentó un tiempo de clampaje de  $70.1 \pm 26.7$  minutos y el grupo 2 un tiempo de clampaje de  $69.9 \pm 24.4$  minutos ( $p=0.938$ ).



## IV. RESULTADOS

### 4.3.3. CONSUMO DE PRODUCTOS HEMODERIVADOS DURANTE LA CIRUGÍA CARDIOVASCULAR.

El objetivo principal de la implantación de una nueva tecnología “*point of care testing*” en el antequirófano de cirugía cardíaca de nuestro centro hospitalario, fue conseguir un mejor control de la hemostasia y la coagulación durante el perioperatorio de la cirugía cardiovascular, con la finalidad de lograr una terapia transfusional más específica, dirigida y controlada.

Existen gran variedad de publicaciones que demuestran que el control de la coagulopatía en el perioperatorio a través de test viscoelásticos, como la tromboelastometría rotacional (ROTEM®), conlleva una mejor gestión de los productos hemoderivados, lo cual se traduce en una disminución del número de hemoderivados consumidos durante la estancia hospitalaria y en una mejora de los resultados clínicos.

Tras el análisis del consumo de productos hemoderivados durante la cirugía cardiovascular se obtienen los siguientes resultados.

En primer lugar, el número de pacientes que no recibió ningún tipo de hemoderivado es mayor en el grupo 2 o grupo ROTEM que en el grupo 1 o grupo guiado por test estándar de laboratorio. Así, el 68.1% de los pacientes del grupo ROTEM no recibió ningún tipo de hemoderivado durante la intervención, frente al 58.6% de los pacientes intervenidos de cirugía cardiovascular del grupo pre-ROTEM. La diferencia observada entre ambos grupos presenta valores de *p* estadísticamente significativos ( $p=0.026$ ).

En segundo lugar, también se observó una disminución estadísticamente significativa ( $p=0.002$ ) en la incidencia de transfusión de concentrados de hematíes (CH). El 31.3% de los pacientes del grupo pre-ROTEM recibió CH durante la CCV, frente al 19.8% del grupo ROTEM.

El número de concentrados de hematíes recibido por cada grupo queda reflejado en la **tabla 4**.

CH	Grupo 1(N=336)	Grupo 2 (N=339)	Valor <i>p</i>
1 CH	12,5%	9,4%	$p=0,441$
2 CH	14,6%	9,1%	$p=0,089$
3 CH	3,0%	0,6%	$p=0,063$
4 CH	0,9%	0,3%	$p=0,599$
≥5 CH	0,3%	0,3%	$p=1,000$

**Tabla 4:** Número de concentrados de hematíes que recibió durante la CCV cada grupo. Los datos han sido representados como tantos por ciento (%). Se ha considerado estadísticamente significativo  $p<0.05$ . CH= Concentrado de hematíes.

#### IV. RESULTADOS

En tercer lugar, respecto a la incidencia de transfusión de plasma (PFC), también se observó una reducción estadísticamente significativa ( $p=0.008$ ) de la misma en el grupo 2. El 9.8% de los pacientes del grupo 1 recibió alguna unidad de PFC durante la intervención, y únicamente el 3.8% de los pacientes del grupo 2 recibió alguna unidad de plasma.

La relación entre el número de unidades de plasma fresco congelado recibido por cada grupo de pacientes queda representado en la **tabla 5**.

PFC	Grupo 1(N=336)	Grupo 2 (N=339)	Valor p
1 PFC	0,9%	2,4%	$p=0,322$
2 PFC	8,0%	1,2%	$p=0,000$
3 PFC	0,9%	0,0%	$p=0,218$
4 PFC	0,0%	0,3%	$p=0,609$
≥5 PFC	0,0%	0,0%	

**Tabla 5:** Unidades de plasma fresco congelado recibidas por cada grupo de pacientes durante la CCV. Los datos han sido representados como tantos por ciento (%). Se ha considerado estadísticamente significativo  $p<0.05$ . PFC= Unidades de plasma fresco congelado.

Tras la implantación de ROTEM<sup>®</sup>, el consumo de otros productos hemostáticos, como el factor VII (0.3% en el grupo 1 vs 0.0% en el grupo 2,  $p=0.603$ ) y el concentrado de complejo protrombínico (0.9% en el grupo 1 vs 0.3% en el grupo 2,  $p=0.599$ ) también disminuyó, aunque el consumo de ambos durante la CCV es, como se puede observar, muy reducido.

Con respecto al consumo de plaquetas se observó un aumento, aunque no fue estadísticamente significativo ( $p=0.530$ ), en la tasa de pacientes que recibió plaquetas durante la intervención. El 4.8% de los pacientes del grupo 1 y el 6.8% del grupo 2, fueron transfundidos con plaquetas durante la cirugía.

Igualmente, se detectó un aumento en la tasa de pacientes que recibió fibrinógeno durante el proceso quirúrgico, un 3.5 % de los pacientes del grupo ROTEM frente a un 0.9% de los pacientes del grupo pre-ROTEM ( $p=0.066$ ).

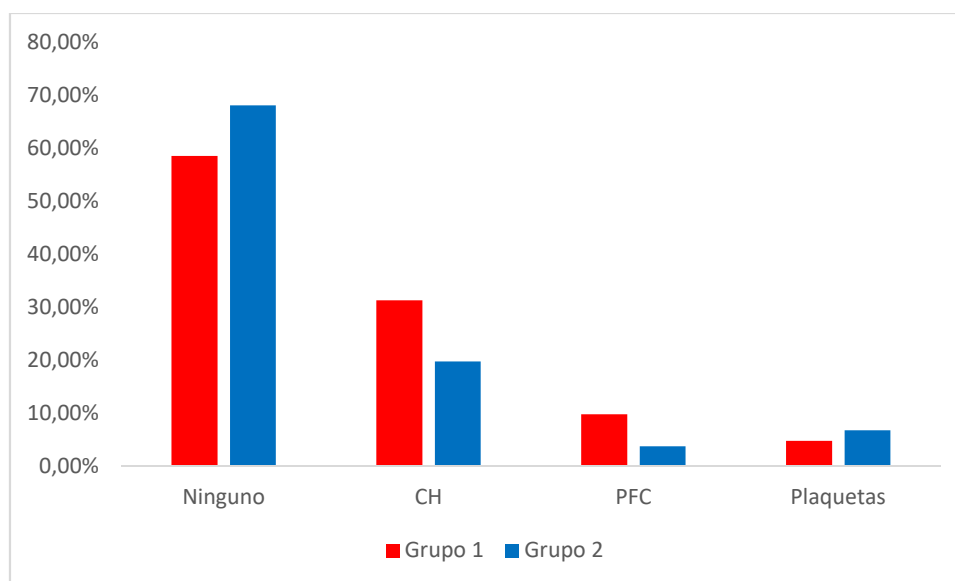
Lo mismo ocurrió con otros fármacos hemostáticos como la protamina (0.6% en el grupo 1 vs 0.9% en el grupo 2,  $p=0.908$ ) y el ácido tranéxico (0.0% en el grupo 1 vs 0.6% en el grupo 2,  $p=0.370$ ).

Todos los datos expuestos anteriormente, quedan recogidos en la **tabla 6** y en **los gráficos 1 y 2**, que representan la tasa de incidencia de transfusión de cada uno de los productos hemoderivados en los dos grupos de estudio.

## IV. RESULTADOS

Hemoderivado	Grupo 1(N=336)	Grupo 2 (N=339)	Valor p
Ningún hemoderivado	58,6%	68,1%	<i>p=0,026</i>
Desconocido	6,0%	5,9%	<i>p=0,977</i>
Concentrado de hematíes (CH)	31,3%	19,8%	<i>p=0,002</i>
Plasma (PFC)	9,8%	3,8%	<i>p=0,008</i>
Factor VII	0,3%	0,0%	<i>p=0,603</i>
Complejo protrombínico (CCP)	0,9%	0,3%	<i>p=0,599</i>
Plaquetas	4,8%	6,8%	<i>p=0,530</i>
Protamina	0,6%	0,9%	<i>p=0,908</i>
Fibrinógeno	0,9%	3,5%	<i>p=0,066</i>
Ác. Tranexámico	0,0%	0,6%	<i>p=0,370</i>

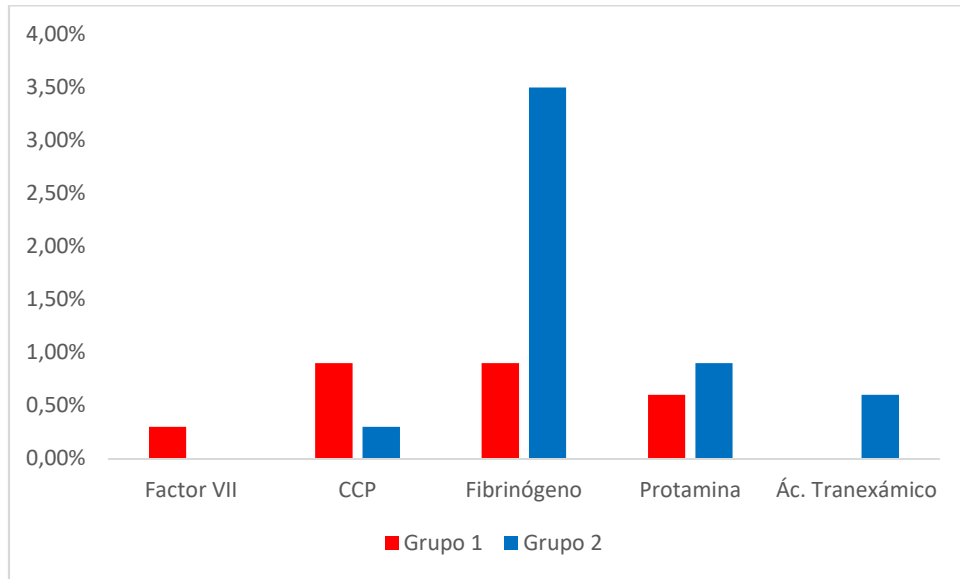
**Tabla 6:** Requerimientos transfusionales en los pacientes durante la cirugía cardíaca, antes y después de la implantación de los test viscoelásticos junto a un algoritmo de transfusión específico en los quirófanos de cirugía cardiovascular. Los datos han sido representados como tantos por ciento (%). Se ha considerado estadísticamente significativo  $p < 0.05$ . CH= Concentrado de hematíes, PFC= Unidades de plasma fresco congelado, CCP= Concentrado de complejo protrombínico.



**Gráfico 1:** Incidencia intraoperatoria de transfusión de productos hemoderivados en pacientes intervenidos de cirugía cardiovascular bajo CEC,

#### IV. RESULTADOS

antes (grupo pre-ROTEM) y después de la implantación de test viscoelásticos POCT (grupo ROTEM). Puede observarse una disminución en el número de pacientes que reciben hemoderivados, sobre todo en CH y PFC, en el grupo 2. Sin embargo, se observa un aumento de la incidencia de transfusión de plaquetas en estos pacientes. Los datos han sido representados como tantos por ciento (%). CH= Concentrado de hematíes, PFC= Unidades de plasma fresco congelado.



**Gráfico 2:** Incidencia intraoperatoria de transfusión de fármacos hemostáticos en pacientes intervenidos de CCV bajo CEC, antes (grupo pre-ROTEM) y después de la implantación de tromboelastometría rotacional (grupo ROTEM). Puede observarse una disminución en la incidencia de pacientes que reciben factor VII y CCP, en el grupo 2. Sin embargo, se observa un aumento de la incidencia de transfusión de fibrinógeno, protamina y ácido tranexámico en estos pacientes. Los datos han sido representados como tantos por ciento (%). CCP= Concentrado de complejo protrombínico.

#### 4.4. VARIABLES POSTOPERATORIAS: UCI.

##### 4.4.1. RESULTADOS CLÍNICOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS (UCI).

Tras la intervención, los pacientes fueron trasladados a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), con el objetivo de asegurar un correcto control postoperatorio.

La presencia de complicaciones en los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular, sobre todo si esta está ligada a la circulación extracorpórea, es frecuente.

Las complicaciones más frecuentes están relacionadas con la propia manipulación cardíaca y el síndrome de isquemia-reperfusión, con el desarrollo de la cirugía sobre la caja torácica y con la alteración que produce, a nivel hematológico, el uso de un circuito artificial (unido a los cebadores y fármacos anticoagulantes).

Así entre las complicaciones más habituales desarrolladas por este tipo de pacientes, cabe destacar: las complicaciones cardíacas (sobre todo aquellas de origen mecánico, como el taponamiento, o la presencia de arritmias o infarto agudo de miocardio), las complicaciones pulmonares (“el pulmón de la CEC”) y las complicaciones hematológicas (es frecuente la presencia de sangrado, la necesidad de reintervención y el alto consumo de productos hemoderivados).

Otras complicaciones también pueden aparecer con frecuencia en este tipo de cirugías (renales, infecciosas, neurológicas o digestivas).

##### **A. Complicaciones cardíacas:**

Tras el análisis de los resultados en relación a las complicaciones desarrolladas en UCI, se observó una disminución de la incidencia de complicaciones cardíacas en los pacientes del grupo ROTEM, frente a los pacientes del grupo pre-ROTEM. De este modo, el 55.8% del grupo 2 desarrolló alguna complicación cardiovascular, frente a un 57.7% del grupo 1 ( $p=0.275$ ).

En el estudio de cada una de las complicaciones cardíacas, que estos pacientes pueden llegar a presentar, de manera individual, se advierte una disminución en la incidencia de determinadas reacciones adversas en el grupo monitorizado por ROTEM®, como: shock cardiogénico (3.9% vs 3.5%,  $p=0.354$ ), taponamiento cardíaco (3.0% vs 1.2%,  $p=0.091$ ), hipertensión arterial severa (2.1% vs 0.9%,  $p=0.155$ ), hipotensión (10.1% vs 9.1%,  $p=0.325$ ), insuficiencia cardíaca (9.2% vs 7.4%,  $p=0.237$ ), arritmias (44.0% vs 43.7%,  $p=0.353$ ), fibrilación auricular (34.5%

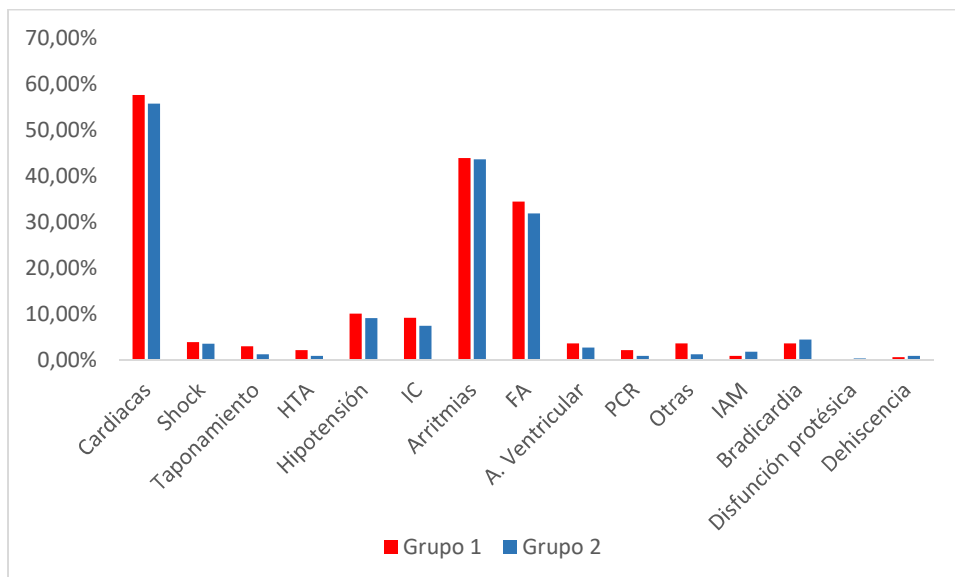
#### IV. RESULTADOS

vs 31.9%,  $p=0.249$ ), arritmias ventriculares (3.6% vs 2.7%,  $p=0.283$ ) y parada cardiorrespiratoria (2.1% vs 0.9%,  $p=0.155$ ).

Además, destaca sobre todo la disminución, estadísticamente significativa, de la incidencia de otras complicaciones cardiacas, entre las que se incluyen, sobre todo, la pericarditis postoperatoria aguda. La incidencia de estas fue de 3.6% en el grupo 1 y de 1.2% en el grupo 2, con una  $p=0.043$ .

Por otra parte, se detectó un aumento no significativo de algunas complicaciones en el grupo ROTEM, como: infarto agudo de miocardio perioperatorio (0.9% vs 1.8%,  $p=0.229$ ), bradicardia (3.6% vs 4.4%,  $p=0.319$ ), disfunción protésica (0.0% vs 0.3%,  $p=0.225$ ) y dehiscencia esternal (0.6% vs 0.9%,  $p=0.335$ ).

Los datos aparecen representados en el **gráfico 3** que aparece a continuación.



**Gráfico 3:** Complicaciones cardiacas, más frecuentes, desarrolladas por los pacientes sometidos a CCV bajo CEC, antes y después de la implementación de ROTEM®. Puede observarse una disminución en la incidencia de shock cardiogénico, taponamiento, hipertensión arterial severa (HTA), hipotensión, insuficiencia cardiaca (IC), arritmias, fibrilación auricular (FA), arritmias ventriculares, parada cardiorrespiratoria (PCR) y de otras complicaciones cardiacas en el grupo monitorizado por test POCT. Sin embargo se aprecia un aumento en la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM), bradicardia, disfunción protésica y dehiscencia esternal. Los datos han sido representados como tantos por ciento (%). HTA: Hipertensión arterial severa, IC: Insuficiencia cardiaca, FA: Fibrilación auricular, PCR: Parada cardiorrespiratoria, IAM: Infarto agudo de miocardio.

## IV. RESULTADOS

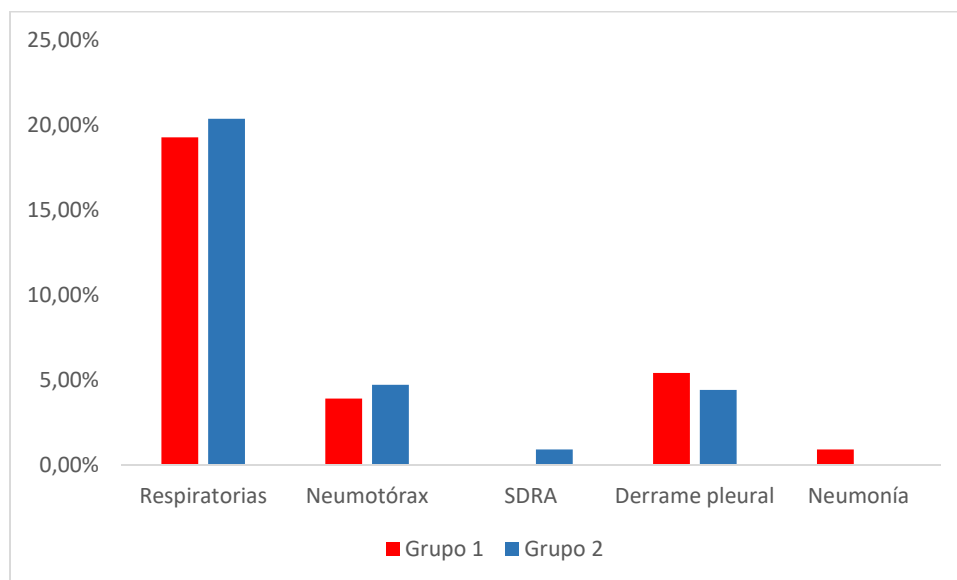
### B. Complicaciones respiratorias:

En este caso, no se observó una disminución de las complicaciones en el grupo controlado por test viscoelásticos. El 19.3% de los pacientes del grupo 1 desarrolló algún tipo de complicación respiratoria frente a un 20.4% del grupo 2 ( $p=0.357$ ).

Así la incidencia de neumotórax (3.9% vs 4.7%,  $p=0.323$ ) y de síndrome de distrés respiratorio agudo (0.0% vs 0.9%,  $p=0.084$ ) fue mayor en el grupo 2. Mientras que se observó una disminución en la incidencia de derrame pleural (5.4% vs 4.4%,  $p=0.305$ ) y neumonía (0.9% vs 0.0%,  $p=0.078$ ) en el grupo guiado por test viscoelásticos.

En ningún caso, las diferencias observadas fueron estadísticamente significativas.

Los resultados quedan recogidos en el **gráfico 4**.



**Gráfico 4:** Complicaciones respiratorias, más frecuentes, desarrolladas por los pacientes sometidos a CCV bajo CEC, antes y después de la implementación de ROTEM®. Puede observarse una disminución en la incidencia de derrame pleural y neumonía en el grupo monitorizado por test POCT. Sin embargo se aprecia un aumento de la incidencia de neumotórax y de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Los datos han sido representados como tantos por ciento (%). SDRA: Síndrome de distrés respiratorio agudo.

### C. Complicaciones hematológicas :

El uso de test viscoelásticos POCT produjo una disminución en la aparición de complicaciones hematológicas, sobre todo se detectó una disminución de la incidencia de sangrado torácico abundante postoperatorio (sangrado >1000 cc) y de necesidad de reintervención.

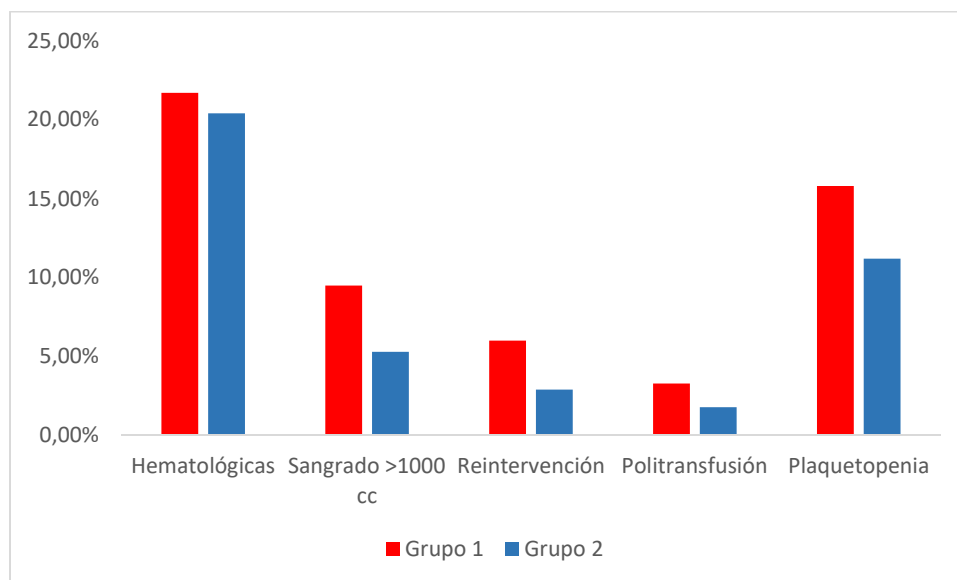
De este modo, el 21.7% de los pacientes del grupo 1 experimentó alguna complicación hematológica durante su estancia en UCI, frente al 20.4% de los pacientes del grupo 2 ( $p=0.317$ ).

La incidencia de sangrado >1000 cc (sangrado torácico importante) disminuyó significativamente. Un 9.5% de los pacientes pre-ROTEM desarrolló sangrado torácico >1000 cc en UCI, frente a un 5.3% de los pacientes del grupo ROTEM ( $p=0.037$ ).

Igualmente, el número de reintervenciones no programadas también disminuyó de forma estadísticamente significativa, pues el 6.0% de los pacientes del grupo 1 necesitaron reintervención, frente al 2.9% del grupo 2 ( $p=0.035$ ).

Aunque no tan significativo, también se detectó una disminución en la necesidad de politransfusión en los pacientes del grupo 2 (3.3% vs 1.8%,  $p=0.162$ ) y en la presencia de plaquetopenia (15.8% vs 11.2%,  $p=0.138$ ).

Estos datos quedan representados en el **gráfico 5**.



**Gráfico 5:** Complicaciones hematológicas, más frecuentes, desarrolladas por los pacientes sometidos a CCV bajo CEC, antes y después de la implementación de ROTEM®. Puede observarse una disminución en la incidencia de sangrado >1000 cc, de reintervención, de politransfusión y de plaquetopenia. Los datos han sido representados como tantos por ciento (%).

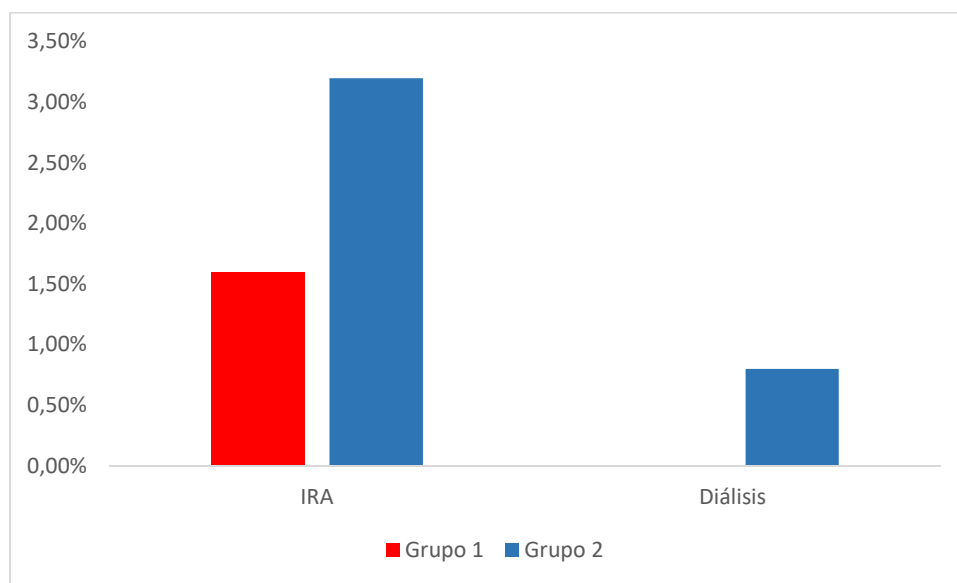


#### D. Complicaciones renales:

Con el objetivo de conocer la incidencia de insuficiencia renal aguda durante la estancia en UCI, los pacientes con insuficiencia renal previa a la cirugía cardiovascular fueron excluidos.

Tras el análisis de los datos obtenidos, se observó un aumento, no significativo, de la incidencia de insuficiencia renal aguda en los pacientes monitorizados por ROTEM® (1.6% vs 3.2%,  $p=0.435$ ). Igualmente, se detectó un pequeño aumento en el número de pacientes que necesitaron diálisis a consecuencia de la insuficiencia renal aguda postoperatoria en el grupo 2 (0.0% vs 0.8%,  $p=0.369$ ).

Los datos referentes a complicaciones renales en UCI se recogen en el **gráfico 6**.



**Gráfico 6:** Complicaciones renales desarrolladas por los pacientes sometidos a CCV bajo CEC, antes y después de la implementación de ROTEM®. Puede observarse un aumento de la incidencia de insuficiencia renal aguda (IRA) y de la necesidad de diálisis postoperatoria en el grupo monitorizado por test POCT. Los datos han sido representados como tantos por ciento (%). IRA: Insuficiencia renal aguda.

#### E. Complicaciones de naturaleza infecciosa:

No existió una disminución de la presencia de infecciones en el grupo monitorizado por ROTEM®. La incidencia global de infecciones fue la misma en ambos grupos (2.7% vs 2.7%,  $p=0.366$ ).

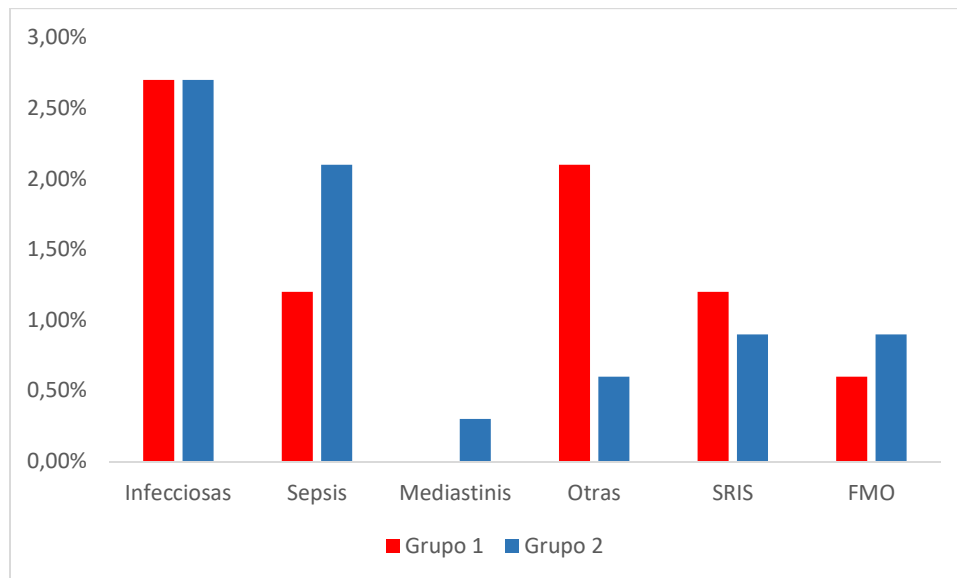
A pesar de ello, se detectó una mayor incidencia de sepsis (1.2% vs 2.1%,  $p=0.251$ ) y mediastinitis (0.0% vs 0.3%,  $p=0.225$ ) en el grupo guiado por test POCT, aunque también se observó una disminución en otras complicaciones de naturaleza infecciosa (2.1 % vs 0.6%,  $p=0.084$ ).

## IV. RESULTADOS

La incidencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) fue menor en el grupo monitorizado por ROTEM® (1.2% vs 0.9%,  $p=0.337$ ), sin embargo se apreció un aumento del fallo multiorgánico (FMO) (0.6% vs 0.9%,  $p=0.335$ ).

Independientemente de la mayor o menor incidencia observada, en ninguno de los casos se encontró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Los datos quedan representados a continuación en el **gráfico 7**.



**Gráfico 7:** Complicaciones de naturaleza infecciosa desarrolladas por los pacientes sometidos a CCV bajo CEC, antes y después de la implementación de ROTEM®. Puede observarse un aumento en la incidencia de sepsis, mediastinitis y fallo multiorgánico (FMO) en el grupo monitorizado por test POCT. Sin embargo, también se aprecia una disminución en la incidencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y de otras complicaciones infecciosas. Los datos han sido representados como tantos por ciento (%). SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, FMO: Fallo multiorgánico.

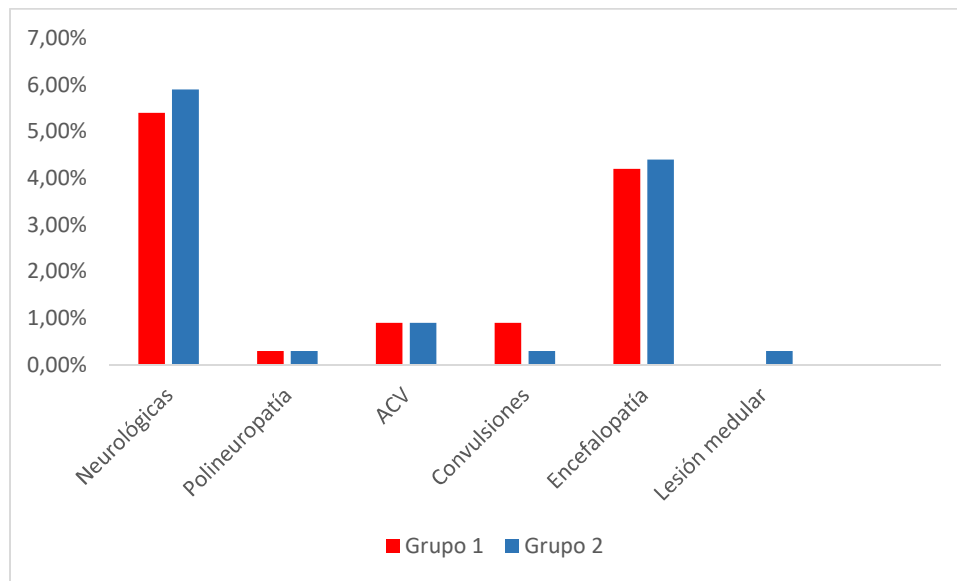
### F. Complicaciones neurológicas:

Igual que en el caso anterior, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, en lo que a complicaciones neurológicas se refiere (5.4% vs 5.9%,  $p=0.355$ ). En los dos grupos se encontró la misma incidencia de polineuropatía (0.3% vs 0.3%,  $p=0.367$ ) y de accidente cerebrovascular (0.9% vs 0.9%,  $p=0.367$ ).

Por otra parte, se cuantificó una disminución de la aparición de convulsiones en el grupo 2 (0.9% vs 0.3%,  $p=0.216$ ), aunque se describieron más casos de encefalopatía (4.2% vs 4.4%,  $p=0.364$ ) y de lesión medular (0.0% vs 0.3%,  $p=0.225$ ).

## IV. RESULTADOS

Los datos referentes a complicaciones neurológicas en UCI se recogen en el **gráfico 8**.



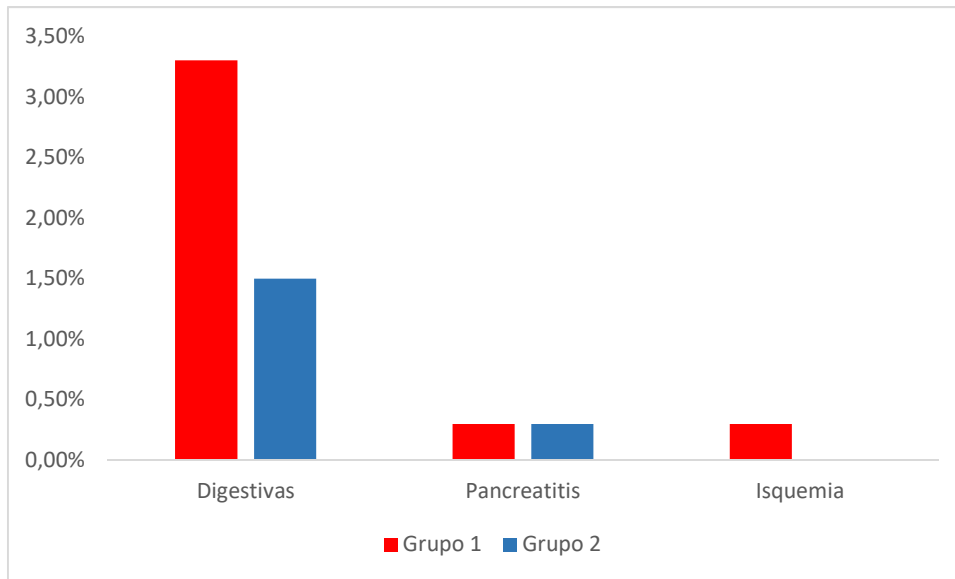
**Gráfico 8:** Complicaciones neurológicas desarrolladas por los pacientes sometidos a CCV bajo CEC, antes y después de la implementación de ROTEM®. Puede observarse una disminución en la incidencia de convulsiones en el grupo monitorizado por test POCT. Sin embargo, también se aprecia un aumento en la incidencia de encefalopatía y lesión medular. La incidencia de polineuropatía y accidente cerebrovascular (ACV) fue la misma en ambos grupos. Los datos han sido representados como tantos por ciento (%). ACV: Accidente cerebrovascular.

### G. Complicaciones digestivas:

Se observó una disminución en la incidencia global de complicaciones digestivas (3.3% vs 1.5%,  $p=0.125$ ), entre las que se incluyen la pancreatitis (0.3% vs 0.3%,  $p=0.367$ ) o la isquemia mesentérica (0.3% vs 0.0%,  $p=0.220$ ), entre otras patologías, en el grupo ROTEM con respecto al grupo pre-ROTEM.

Los datos referentes a complicaciones digestivas en UCI se recogen en el **gráfico 9**.

#### IV. RESULTADOS



**Gráfico 9:** Complicaciones digestivas, más frecuentes, desarrolladas por los pacientes sometidos a CCV bajo CEC, antes y después de la implementación de ROTEM®. Puede observarse una disminución en la incidencia de isquemia en el grupo guiado por ROTEM®. La incidencia de pancreatitis fue la misma en ambos grupos. Los datos han sido representados como tantos por ciento (%).

Todos esos resultados referentes a las posibles complicaciones desarrolladas en UCI, quedan recogidos en la **tabla 7** que se presenta a continuación.

#### IV. RESULTADOS

Complicaciones en UCI	Grupo 1 (N=336)	Grupo 2 (N=339)	Valor p
<b><u>Complicaciones Cardiacas</u></b>	57,7%	55,8%	p=0,275
Shock cardiogénico	3,9%	3,5%	p=0,354
Taponamiento	3,0%	1,2%	p=0,091
HTA severa	2,1%	0,9%	p=0,155
Hipotensión	10,1%	9,1%	p=0,325
Insuficiencia cardiaca	9,2%	7,4%	p=0,237
Arritmias	44,0%	43,7%	p=0,353
Fibrilación auricular	34,5%	31,9%	p=0,249
Arritmia ventricular	3,6%	2,7%	p=0,283
PCR	2,1%	0,9%	p=0,155
Otras	3,6%	1,2%	<b>p=0,043</b>
IAM	0,9%	1,8%	p=0,229
Bradicardia	3,6%	4,4%	p=0,319
Disfunción protésica	0,0%	0,3%	p=0,225
Dehiscencia esternal	0,6%	0,9%	p=0,335
<b><u>Complicaciones respiratorias</u></b>	19,3%	20,4%	p=0,357
Neumotórax	3,9%	4,7%	p=0,323
Derrame pleural	5,4%	4,4%	p=0,305
SDRA	0,0%	0,9%	p=0,084
Neumonía	0,9%	0,0%	p=0,078
<b><u>Complicaciones hematológicas</u></b>	21,7%	20,4%	p=0,317
Sangrado >1000cc	9,5%	5,3%	<b>p=0,037</b>
Reintervención	6,0%	2,9%	<b>p=0,035</b>
Politransfusión	3,3%	1,8%	p=0,162

Continúa en la siguiente página.

#### IV. RESULTADOS

Complicaciones en UCI	Grupo 1 (N=336)	Grupo 2 (N=339)	Valor p
<b>Complicaciones renales: IRA</b>	1,6%	3,2%	p=0,435
Diálisis	0,0%	0,8%	p=0,369
<b>Complicaciones Infecciosas</b>	2,7%	2,7%	p=0,366
Sepsis	1,2%	2,1%	p=0,251
Mediastinitis	0,0%	0,3%	p=0,225
Otras	2,1%	0,6%	p=0,084
SRIS	1,2%	0,9%	p=0,337
FMO	0,6%	0,9%	p=0,335
<b>Complicaciones Neurológicas</b>	5,4%	5,9%	p=0,355
Polineuropatía	0,3%	0,3%	p=0,367
ACV	0,9%	0,9%	p=0,367
Convulsiones	0,9%	0,3%	p=0,216
Encefalopatía	4,2%	4,4%	p=0,364
Lesión medular	0%	0,3%	p=0,225
<b>Complicaciones Digestivas</b>	3,3%	1,5%	p=0,125
Pancreatitis	0,3%	0,3%	p=0,367
Isquemia mesentérica	0,3%	0,0%	p=0,220

**Tabla 7:** Incidencia de las complicaciones más frecuentes desarrolladas en UCI por los pacientes intervenidos de CCV bajo CEC, antes y después de la implantación de ROTEM®. Los datos han sido representados como tantos por ciento (%). Se ha considerado estadísticamente significativo  $p < 0.05$ . HTA severa= Hipertensión arterial severa, PCR=Parada cardiorrespiratoria, IAM=Infarto agudo de miocardio, SDRA=Síndrome de distrés respiratorio agudo, IRA: Insuficiencia renal aguda, SRIA: Síndrome de respuestas inflamatoria sistémica, FMO: Fallo multiorgánico, ACV=Accidente cerebrovascular.

## IV. RESULTADOS

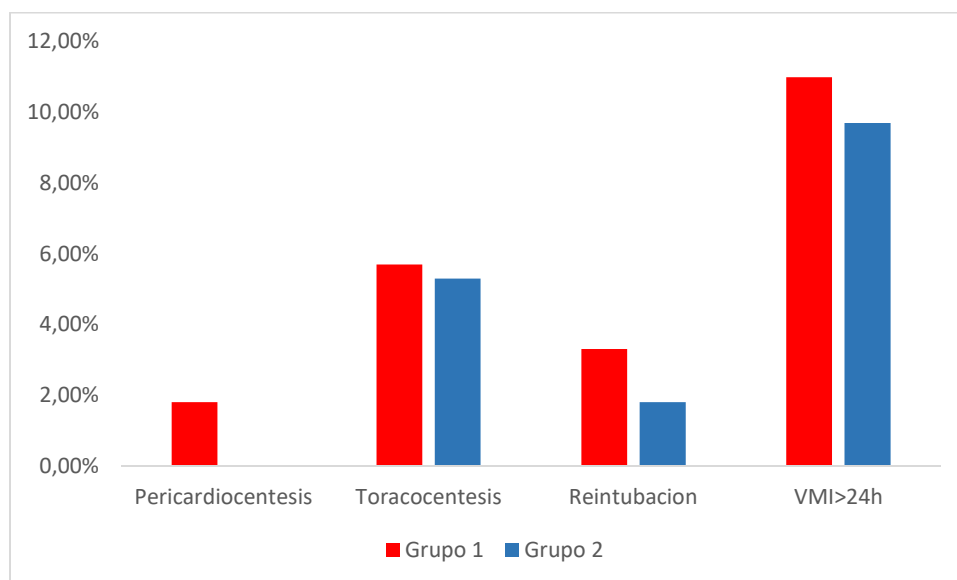
### 4.4.2. TÉCNICAS EMPLEADAS EN UCI.

El estudio ha incluido el registro de la incidencia de toracocentesis o drenaje pleural, de pericardiocentesis o drenaje pericárdico, de necesidad de reintubación y de ventilación mecánica invasiva prolongada (más de 24 horas).

Se registró una disminución significativa ( $p=0.010$ ) de la necesidad de pericardiocentesis en los pacientes monitorizados por ROTEM® (0.0%) frente a los monitorizados por test estándar (1.8%).

No se observaron diferencias entre los grupos 1 y 2 en relación a la incidencia de toraocentesis (5.7% vs 5.3%,  $p=0.213$ ), necesidad de reintubación (3.3% vs 1.8%,  $p=0.098$ ) o tiempo de conexión a ventilación mecánica invasiva (11% vs 9.7%,  $p=0.184$ ).

Estos datos quedan representados en el **gráfico 10** que se muestra a continuación.



**Gráfico 10:** Incidencia de las diferentes técnicas empleadas durante la estancia en UCI, antes y después de la implantación de test viscoelásticos. Los datos han sido representados como tantos por ciento (%). VMI>24h: Ventilación mecánica invasiva más de 24 horas.

## IV. RESULTADOS

### 4.4.3. CONSUMO DE PRODUCTOS HEMODERIVADOS DURANTE LA ESTANCIA EN UCI.

Del mismo modo que en la cirugía cardiovascular, se observó una disminución de la incidencia de transfusión de productos hemoderivados durante la estancia en UCI, estadísticamente significativa en el caso del plasma (PFC).

Tras la implementación de la tromboelastometría, disminuyó la incidencia de transfusión de hemoderivados en UCI. El 73.5% de los pacientes del grupo 1 no recibió ningún hemoderivado, frente al 80.8% del grupo 2 ( $p=0.061$ ).

Igualmente, los pacientes cuya coagulación fue monitorizada a través de test "point of care", presentaron una menor administración de concentrados de hematíes (CH), mostrando una incidencia de 11.2%, en comparación con una incidencia de 15.2% del grupo 1 ( $p=0.295$ ). El número de CH administrados en cada grupo queda reflejado en la **tabla 8**, que se muestra a continuación.

CH	Grupo 1(N=336)	Grupo 2 (N=339)	Valor p
1 CH	4,5%	2,9%	$p=0,562$
2 CH	6,8%	6,5%	$p=0,957$
3 CH	1,5%	1,2%	$p=0,917$
4 CH	1,5%	0,0%	$p=0,076$
≥5 CH	0,9%	0,6%	$p=0,877$

**Tabla 8:** Número de concentrados de hematíes que recibió, durante la estancia en UCI, cada grupo. Los datos han sido representados como tantos por ciento (%). Se ha considerado estadísticamente significativo  $p<0.05$ . CH= Concentrado de hematíes.

La disminución en el consumo de unidades de plasma (PFC) fue estadísticamente significativa. La incidencia de transfusión de PFC en el grupo 1 fue de 15.8%, frente a 7.7% del grupo 2 ( $p=0.004$ ). En la **tabla 9** queda representado el número de PFC recibido por cada grupo de estudio.

PFC	Grupo 1(N=336)	Grupo 2 (N=339)	Valor p
1 PFC	3,9%	2,1%	$p=0,371$
2 PFC	9,2%	3,8%	$p=0,017$
3 PFC	0,9%	0,9%	$p=0,976$
4 PFC	1,2%	0,3%	$p=0,387$
≥5 PFC	0,6%	0,6%	$p=0,976$

**Tabla 9:** Incidencia de transfusión de PFC en cada grupo durante la estancia en UCI. Los datos han sido representados como tantos por ciento (%). Se ha considerado estadísticamente significativo  $p<0.05$ . PFC= Unidades de plasma fresco congelado.



#### IV. RESULTADOS

También se detectó una menor incidencia en la administración de plaquetas (4.8% vs 3.8%,  $p=0.813$ ), factor VII (0.6% vs 0.0%,  $p=0.354$ ), concentrado de complejo protrombínico (0.6% vs 0.0%,  $p=0.354$ ) y protamina (1.2% vs 0.9%,  $p=0.902$ ) en el grupo 2 con respecto al grupo 1.

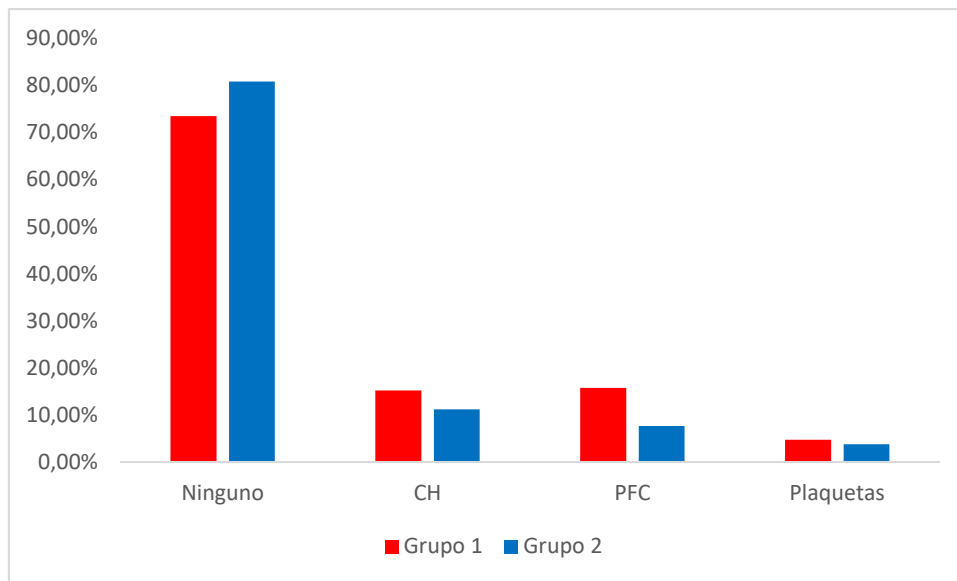
Finalmente, existió un aumento en la incidencia de transfusión de fibrinógeno (1.2% vs 2.1%,  $p=0.656$ ) y de ácido tranexámico (0.0% vs 0.6%,  $p=0.362$ ) en el grupo ROTEM, frente al grupo pre-ROTEM.

La incidencia de administración de cada uno de los productos hemoderivados y fármacos hemostáticos queda representada en la **tabla 10** y en los **gráficos 11 y 12**.

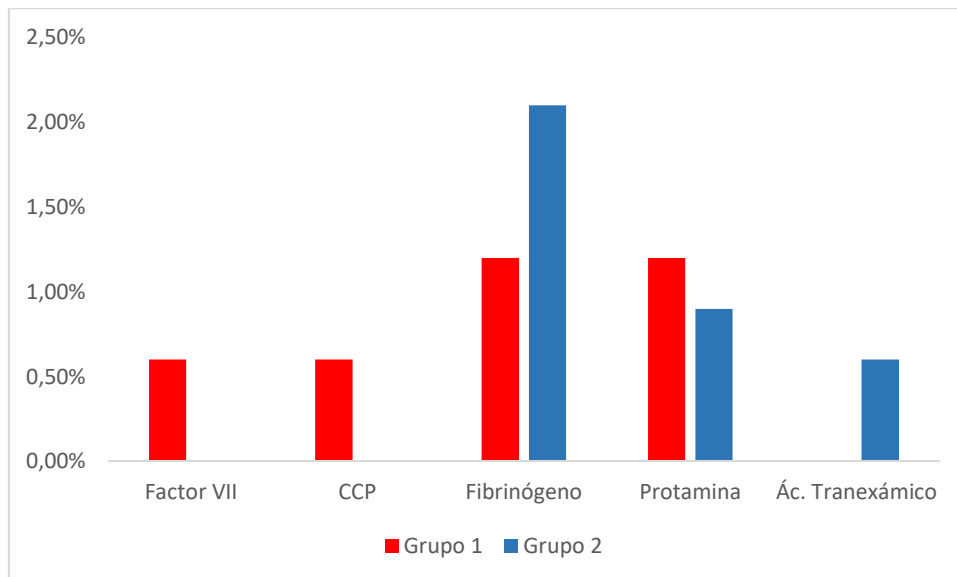
Hemoderivado	Grupo 1(N=336)	Grupo 2 (N=339)	Valor p
Ningún hemoderivado	73,5%	80,8%	$p=0,061$
Desconocido	4,2%	3,8%	$p=0,826$
Concentrado de hematíes (CH)	15,2%	11,2%	$p=0,295$
Plasma (PFC)	15,8%	7,7%	$p=0,004$
Factor VII	0,6%	0,0%	$p=0,354$
Complejo protrombínico (CCP)	0,6%	0,0%	$p=0,354$
Plaquetas	4,8%	3,8%	$p=0,813$
Protamina	1,2%	0,9%	$p=0,902$
Fibrinógeno	1,2%	2,1%	$p=0,656$
Ác. Tranexámico	0,0%	0,6%	$p=0,362$

**Tabla 10:** Requerimientos transfusionales en UCI, antes y después de la implantación de los test viscoelásticos junto a un algoritmo de transfusión específico en los quirófano de cirugía cardiovascular. Los datos han sido representados como tantos por ciento (%). Se ha considerado estadísticamente significativo  $p<0.05$ . CH= Concentrado de hematíes, PFC= Unidades de plasma fresco congelado, CCP= Concentrado de complejo protrombínico.

## IV. RESULTADOS



**Gráfico 11:** Incidencia en UCI de transfusión de productos hemoderivados en pacientes intervenidos de cirugía cardiovascular bajo CEC, antes (grupo pre-ROTEM) y después de la implantación de test viscoelásticos POCT (grupo ROTEM). Puede observarse una disminución en la incidencia de pacientes que reciben hemoderivados. Los datos han sido representados como tantos por ciento (%). CH= Concentrado de hemáties, PFC= Unidades de plasma fresco congelado.



**Gráfico 12:** Incidencia en UCI de transfusión de fármacos hemostáticos en pacientes intervenidos de CCV bajo CEC, antes (grupo pre-ROTEM) y después de la implantación de tromboelastometría rotacional (grupo ROTEM). Puede observarse una disminución en la incidencia de pacientes que reciben factor VII, CCP y protamina en el grupo 2. Sin embargo, se observa un aumento de la incidencia de transfusión de fibrinógeno y ácido tranexámico en estos

pacientes. Los datos han sido representados como tantos por ciento (%). CCP= Concentrado de complejo protrombínico.

### **4.4.4. ESTANCIA EN UCI.**

El grupo 2 monitorizado por ROTEM<sup>®</sup>, presentó un menor tiempo de estancia en UCI, estadísticamente significativo, comparado con el grupo 1 monitorizado por test clásicos de laboratorio.

Se observó una media de tiempo de estancia en UCI de  $6.0 \pm 7.4$  días para el grupo 1 y una media de estancia en la misma unidad de  $5.1 \pm 3.1$  días para el grupo 2 ( $p=0.026$ ).

Este hecho, supone un gran hallazgo, pues la estancia en UCI está relacionada con un aumento del gasto hospitalario y con un aumento de la morbi-mortalidad asociada al proceso quirúrgico.

### **4.4.5. MORTALIDAD EN UCI.**

Tras la estancia en UCI, el 97.0% de los pacientes, en ambos grupos, fueron trasladados a planta, con el objetivo de continuar con el adecuado control postoperatorio.

No se observaron diferencias, estadísticamente significativas, entre los dos grupos con respecto a la mortalidad en UCI. Se registró una tasa de exitus del 3.0% (N=10) en los pacientes del grupo 1 y una tasa de exitus del 2.4% (N=8) en los pacientes del grupo 2 ( $p=0.527$ ).

**4.5. VARIABLES POSTOPERATORIAS: PLANTA CARDIOVASCULAR.**

**4.5.1. RESULTADOS CLÍNICOS EN LA PLANTA DE  
CARDIOVASCULAR.**

La incidencia de desarrollo de alguna complicación postoperatoria durante la estancia en planta, fue la misma para ambos grupos. Un 57.1% y un 56.7% de los pacientes del grupo 1 y 2, respectivamente, no desarrolló ninguna complicación durante dicha estancia ( $p=0.920$ ).

Se detectó una disminución en la incidencia de complicaciones cardíacas (12.8% vs 11.8%,  $p=0.693$ ), la cual se reflejó en una disminución de la incidencia de taponamiento (1.5% vs 0.3%,  $p=0.105$ ), de dehiscencia esternal (1.8% vs 1.5%,  $p=0.746$ ), shock cardiogénico (0.3% vs 0.0%,  $p=0.497$ ), arritmias (12.0% vs 11.2%,  $p=0.764$ ), en el grupo 2 con respecto al grupo 1, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Por otro lado, se apreció un aumento, igualmente no significativo, de otras complicaciones cardíacas en el grupo 2, como es el caso de la insuficiencia cardíaca (1.8% vs 2.4%,  $p=0.505$ ) y de la isquemia aguda coronaria (0.3% vs 0.6%,  $p=0.570$ ).

Con respecto al resto de posibles complicaciones, se detectó una disminución, no significativa, de la incidencia de enfermedades respiratorias (3.1% vs 2.7%,  $p=0.795$ ), hematológicas /hemorrágicas (1.8% vs 1.2%,  $p=0.511$ ), neurológicas (4.3% vs 3.9%,  $p=0.819$ ), y renales (1.6% vs 0.6%,  $p=0.576$ ) en el grupo monitorizado por ROTEM®, frente al grupo guiado por test clásicos de laboratorio. No obstante, se registró un aumento de la incidencia de infecciones en el grupo 2 (11.3% vs 13.9,  $p=0.318$ ), aunque se describieron menos casos de sepsis (0.3% vs 0.0%,  $p=0.497$ ), shock séptico (0.3% vs 0.0%,  $p=0.497$ ) y fallo multiorgánico (0.3% vs 0.0%,  $p=0.497$ ) en los pacientes del grupo 2.

Por último, hubo una mayor incidencia de reingreso en UCI por parte del grupo 1 (4.6%) con respecto al grupo 2 (2.7%), aunque esta no fue estadísticamente significativa ( $p=0.201$ ).

Los datos anteriormente expuestos, quedan representados en la **tabla 11** que se muestra a continuación.

#### IV. RESULTADOS

Complicaciones en UCI	Grupo 1 (N=336)	Grupo 2 (N=339)	Valor p
<b><u>Complicaciones Cardiacas</u></b>	12,8%	11,8%	p=0,693
Taponamiento	1,5%	0,3%	p=0,105
Dehiscencia esternal	1,8%	1,5%	p=0,746
Shock cardiogénico	0,3%	0%	p=0,497
Arritmias	12%	11,2%	p=0,764
Insuficiencia cardiaca	1,8%	2,4%	p=0,505
Isquemia aguda cardiaca	0,3%	0,6%	p=0,570
<b><u>Complicaciones respiratorias</u></b>	3,1%	2,7%	p=0,795
<b><u>Complicaciones hematológicas</u></b>	1,8%	1,2%	p=0,511
<b><u>Complicaciones Neurológicas</u></b>	4,3%	3,9%	p=0,819
<b><u>Complicaciones Renales</u></b>	1,6%	0,6%	p=0,576
<b><u>Complicaciones Infecciosas</u></b>	11,3%	13,9%	p=0,318
Sepsis	0,3%	0%	p=0,497
Shock séptico	0,3%	0%	p=0,497
FMO	0,3%	0%	p=0,497
Reingreso en UCI	4,6%	2,7%	p=0,201

**Tabla 11:** Incidencia de las complicaciones más frecuentes desarrolladas en la planta de Cardiovascular por los pacientes intervenidos de CCV bajo CEC, antes y después de la implantación de ROTEM®. Los datos han sido representados como tantos por ciento (%). Se ha considerado estadísticamente significativo  $p < 0.05$ . FMO= Fallo multiorgánico, UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

## IV. RESULTADOS

### 4.5.2. ESTANCIA HOSPITALARIA.

Se registró una disminución de la estancia hospitalaria global, no estadísticamente significativa, en los pacientes del grupo ROTEM. De tal forma que, la media  $\pm$  desviación estándar de estos pacientes fue de  $16.7 \pm 10.0$  días, frente a los  $18.3 \pm 13.5$  días de estancia hospitalaria total del grupo pre-ROTEM ( $p=0.076$ ).

Tampoco se detectaron cambios significativos en la estancia en la planta de Cardiovascular, pues se observó una media  $\pm$  desviación estándar de  $9.1 \pm 9.7$  días de estancia en planta en los pacientes que forman el grupo 1 y una media  $\pm$  desviación estándar de  $9.1 \pm 7.5$  días de estancia en los pacientes que constituyen el grupo 2 ( $p=0.920$ ).

La estancia en UCI (a la que se hace referencia en el apartado anterior), la estancia en planta y la estancia hospitalaria total, quedan representadas en la **tabla 12**.

Estancia	Grupo 1(N=336)	Grupo 2 (N=339)	Valor p
UCI	6,0 $\pm$ 7,4	5.1 $\pm$ 3.1	$p=0,026$
Planta	9,1 $\pm$ 9,7	9,1 $\pm$ 7,5	$p=0,920$
Hospital	18,3 $\pm$ 13,5	16,7 $\pm$ 10,0	$p=0,076$

**Tabla 12:** Estancia hospitalaria media, antes y después de la implementación de un dispositivo POCT de control de la hemostasia. Los datos han sido representados como medias  $\pm$  desviación estándar (SD). Se ha considerado estadísticamente significativo  $p<0.05$ .

### 4.5.3. MORTALIDAD TRAS LA ESTANCIA HOSPITALARIA.

Al alta hospitalaria, se había producido el exitus en el 4.5% (N=15) de los pacientes del grupo 1, frente al 2.4% (N=8) del grupo 2. Se detecta por tanto una disminución en la incidencia de exitus en el grupo 2, aunque esta no es estadísticamente significativa ( $p=0.132$ ).

Por último, teniendo en cuenta la tasa de exitus en la UCI, puede concluirse que se produjo la muerte de N=5 pacientes del grupo 1 durante la estancia en planta y de N=0 pacientes del grupo 2. Al igual que en el caso anterior, en la UCI, las causas de exitus en planta fueron diversas: shock cardiogénico, sepsis/fallo multiorgánico y taponamiento.

# DISCUSIÓN

### 5.1. ANTECEDENTES Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.

#### 5.1.1. ANTECEDENTES.

La tromboelastometría rotacional es una tecnología de uso relativamente reciente<sup>163</sup>. Los test viscoelásticos empezaron a ser utilizados, de forma rutinaria, en cirugía cardíaca hace aproximadamente 25 años.<sup>202</sup>

Los primeros estudios realizados acerca de TEG datan del año 1987,<sup>167 203 204</sup> desde entonces son varias las publicaciones que comparan la capacidad de los test viscoelásticos, frente a los test clásicos de laboratorio, para predecir la coagulopatía, con la finalidad de alcanzar una terapia transfusional más dirigida y específica.<sup>167 183</sup>

Es importante resaltar que todos los estudios han demostrado la superioridad de dichas pruebas viscoelásticas frente a los test estándar de laboratorio en lo que a la capacidad para predecir el sangrado se refiere y para reducir la cantidad de productos hemoderivados utilizados<sup>167 185</sup>. Estos hallazgos además han sido corroborados por un reciente análisis de revisión Cochrane.<sup>205</sup>

Un estudio de revisión publicado por *Görliner K et al*<sup>183</sup>, que incluye 16 estudios comparativos entre test de laboratorio y POCT, con un total de 8507 pacientes intervenidos de CCV, muestra una clara reducción del consumo de hemoderivados en aquellos grupos que basan su control de la coagulación en test viscoelásticos.

Además, seis de estos estudios, informan de una reducción significativa en la incidencia de determinados efectos adversos, como: la necesidad de reintervención,<sup>185 206 207</sup> la incidencia de hemorragias masivas,<sup>185 208</sup> la incidencia de eventos tromboembólicos,<sup>185 209</sup> la incidencia de otros efectos adversos (incluyendo tiempo de ventilación mecánica, eventos trombóticos, insuficiencia renal, sepsis y reacciones alérgicas)<sup>182</sup>, la disminución del tiempo de estancia en UCI<sup>182</sup>, la reducción de la mortalidad<sup>182</sup> o la reducción de los costes hospitalarios.<sup>182 185 206 209</sup>

Estos 16 estudios quedan resumidos en la **tabla 13** que se presenta a continuación. La mayoría de ellos son estudios retrospectivos y están enfocados, principalmente, a medir las diferencias existentes en cuanto a requerimientos transfusionales antes y después de la implantación de test viscoelásticos; sin embargo, los más recientes, tal y como se describe en el párrafo anterior, también analizan las diferencias existentes en cuanto a resultados clínicos y costes.



<i>Autor</i>	<i>Tipo de estudio</i>	<i>N</i>	<i>Conclusiones</i>
<i>Spiess BD</i> [206]	Retrospectivo. Comparan el consumo de hemoderivados antes y después de la implantación de TEG.	N=1079	Disminución significativa de la incidencia de transfusión durante la hospitalización (86,3% vs 78,5%) y en quirófano (66,4% vs 57,9). Disminución de la incidencia de reexploración (5,7% vs 1,5%).
<i>Shore-Lesserson L</i> [210]	Randomizado. Comparan el consumo de hemoderivados entre pacientes controlados por test clásicos y test viscoelásticos.	N=105	Disminución de la incidencia de transfusión, sobre todo en PFC y plaquetas. No se observaron diferencias en el perioperatorio.
<i>Manikappa S</i> [211]	Randomizado. Comparan el uso de test clásicos de laboratorio y TEG.	N=150	Disminución del consumo de CH y PFC en el grupo TEG.
<i>Royston D</i> [212]	Randomizado. Compara el uso de test clásicos y TEG.	N=60	Disminución del consumo de PFC y plaquetas en el grupo TEG.
<i>Nuttall GA</i> [207]	Randomizado. Compara el uso de test POCT vs terapia transfusional basada en test clásicos de laboratorio.	N=92	Disminución en la incidencia de transfusión, sobre todo en PFC y plaquetas en el grupo POCT. Disminución significativa de la incidencia de reexploración por sangrado (p=0,032).

Continúa en la siguiente página.

## V. DISCUSIÓN

<i>Autor</i>	<i>Tipo de estudio</i>	<i>N</i>	<i>Conclusiones</i>
<i>Avidan MS</i> [213]	Retrospectivo vs prospectivo.  Test clásicos + política transfusional restrictiva vs Test POCT+ algoritmo transfusional específico.	N= 108 retrospectivos y N=102 prospectivos	No se observan diferencias entre los grupos prospectivos (Test clásicos + política transfusional restrictiva vs Test POCT+ algoritmo). Si hay una disminución de la incidencia de transfusión en el grupo prospectivo (Test clásicos + política transfusional restrictiva o Test POCT+ algoritmo) comparado con el grupo retrospectivo (test convencionales + decisiones individuales).
<i>Anderson L</i> [214]	Retrospectivo. Compara el consumo de hemoderivados antes y después de la implantación de ROTEM®.	N=990	Disminución significativa de la incidencia de transfusión de productos hemoderivados (CH, PFC, plaquetas) en el grupo monitorizado por test viscoelásticos.
<i>Spalding G</i> [215]	Retrospectivo. Compara el consumo de hemoderivados antes y después de la implantación de ROTEM®.	N=1422	Disminución de la incidencia de transfusión de CH y plaquetas; además de una reducción del 80% de factor XIII y CCP y del 100% de rFVIIa; sin embargo describe un aumento en el uso de fibrinógeno, en el grupo ROTEM®.
<i>Ak K</i> [216]	Randomizado. Compara el uso de test POCT con la terapia transfusional basada en test clásicos de laboratorio.	N=224	Reducción de los requerimientos transfusionales postoperatorios en el grupo guiado por TEG.

Continúa en la siguiente página.

## V. DISCUSIÓN

<i>Autor</i>	<i>Tipo de estudio</i>	<i>N</i>	<i>Conclusiones</i>
Westbrook AJ [217]	Randomizado. Compara test clásicos de laboratorio vs test POCT + algoritmo transfusión.	N=69	Disminución en el uso de productos hemoderivados y mejores resultados clínicos (sangrado, tiempo de intubación o estancia en UCI) en el grupo TEG. Diferencias no estadísticamente significativas.
Rahe-Meyer N [218][219]	Retrospectivo vs prospectivo.  Comparan grupo retrospectivo (recibió PFC y CH para tratar el sangrado tras el destete de CEC) vs grupo prospectivo (recibió fibrinógeno para tratar el sangrado tras el destete de CEC).	N=57  N=18	El grupo prospectivo se caracterizó por recibir fibrinógeno como primer escalón del algoritmo de transfusión, en vez de lo que usaban tradicionalmente (PFC y CH) para tratar la hemorragia tras el destete de la CEC (grupo retrospectivo). Este hecho provocó una enorme disminución de la incidencia de transfusión y del sangrado durante la estancia en UCI.
Girdauskas E [208]	Randomizado. Compara test clásicos de laboratorio vs test POCT.	N=56	Disminución de los requerimientos transfusionales en el grupo controlado por test viscoelásticos, sobre todo en el consumo de PFC. Disminución significativa de la incidencia de transfusión masiva perioperatoria.
Görlinger K [185]	Retrospectivo. Compara test clásicos de laboratorio vs ROTEM®.	N=3865	Disminución en la incidencia de transfusión global en el grupo ROTEM®, aunque observó un aumento significativo en la incidencia de transfusión de plaquetas, fibrinógeno y CCP. Además, describe una disminución significativa en sangrado masivo, reintervención y fenómenos tromboticos.

Continúa en la siguiente página.

<i>Autor</i>	<i>Tipo de estudio</i>	<i>N</i>	<i>Conclusiones</i>
<i>Hanke AA</i> [209]	Retrospectivo. Compara test clásicos de laboratorio vs ROTEM® junto a un algoritmo de transfusión específico.	N=10	Disminución significativa de la incidencia de transfusión y de la incidencia de fenómenos trombóticos. Además, describió una reducción, no significativa, de la incidencia de sangrado, de la tasa de reexploración, del tiempo de ventilación mecánica, del tiempo de estancia en UCI, del tiempo de hospitalización y de los costes.
<i>Weber CF</i> [182]	Randomizado. Algoritmo basado en ROTEM® + Multiplate vs test clásicos de laboratorio.	N=100	Primer estudio en mostrar una disminución significativa en la incidencia de mortalidad a los 6 meses en el grupo monitorizado por test viscoelásticos. Además, también reveló una disminución, igualmente significativa, de la tasa de transfusión, del tiempo de ventilación mecánica, de la estancia en UCI y de la tasa de otros efectos adversos (insuficiencia renal, sepsis reacciones alérgicas y complicaciones trombóticas).

**Tabla 13:** Un estudio de revisión publicado (*Görliner K et al*)<sup>183</sup>, que incluye 16 estudios comparativos entre test de laboratorio y POCT, con un total de 8507 pacientes intervenidos de CCV. *Fuente:* Potential value of transfusion protocols in cardiac surgery. *Anesthesiology*, 2013. TEG: Tromboelastografía, ROTEM®: Tromboelastometría rotacional, POCT: Point of care testing, CCV: Cirugía Cardiovascular, CEC: Circulación extracorpórea, UCI: Unidad de Cuidados Críticos, CH: Concentrado de hematíes, PFC: Plasma fresco congelado, CCP: Concentrado de complejo protrombínico, rFVIIa: Factor VIIa recombinante.

En conclusión, basándonos en las publicaciones actuales, podemos deducir que los test viscoelásticos permiten un mejor control de la coagulopatía desarrollada en el perioperatorio de la cirugía cardiovascular, lo cual se traduce en un menor consumo de productos hemoderivados, una menor incidencia de determinados efectos adversos (entre los que incluimos, sobre todo, la menor incidencia de sangrado masivo, reintervención y fenómenos trombóticos) y una disminución de los costes hospitalarios.

A pesar, de todas estas ventajas, son necesarios más estudios acerca de los resultados en salud tras la implementación de una tecnología POCT-ROTEM® como guía de terapia transfusional, de los cuales puedan obtenerse más conclusiones, no sólo en lo que al consumo de hemoderivados y costes se refiere, sino también en cuanto a la incidencia de otros efectos adversos, estancia hospitalaria o mortalidad<sup>220</sup>. Además, actualmente, aún no hay publicado ningún estudio, que muestre el impacto clínico que conlleva la implementación de ROTEM® en los hospitales de España.

### **5.1.2. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.**

El objetivo de nuestro estudio fue demostrar que la implantación de un sistema “*point of care*” a las puertas del quirófano de cirugía cardíaca, que permitiese el control de la hemostasia perioperatoria, conllevaría un mejor manejo de la coagulopatía y el sangrado, lo que se traduciría en una terapia transfusional más eficaz y en consecuencia en un mayor ahorro del hemoderivado y una menor tasa de complicaciones postoperatorias, contribuyendo a una mejora significativa en la salud de estos pacientes.

Así, este estudio retrospectivo, el cual incluye a todos los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular programada, demuestra que el uso de test viscoelásticos POCT, como es el caso de ROTEM®, junto a un algoritmo de transfusión específico, permite un mayor control de la hemostasia en el proceso quirúrgico, que el que los test clásicos de laboratorio podían ofrecer, lo cual se ha traducido en una disminución significativa de la incidencia de transfusión, de la incidencia de determinadas complicaciones relacionadas con la coagulopatía y de la estancia en la unidad de cuidados críticos.

Para conseguir nuestro objetivo, los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca asociada a circulación extracorpórea, fueron divididos en dos grupos. El primero de ellos recibió una terapia transfusional fundamentada en test clásicos de laboratorio, siempre realizados en el preoperatorio, unido a la toma de decisiones basadas en la experiencia del personal clínico. El segundo grupo, recibió una terapia transfusional basada en los resultados perioperatorios obtenidos a partir del dispositivo ROTEM® junto a un algoritmo de transfusión específico.

## V. DISCUSIÓN

En el estudio fueron incluidos 675 pacientes, lo que ha supuesto el 63,0% del total de pacientes sometidos a este tipo de cirugías en nuestro centro hospitalario durante un periodo de tiempo comprendido entre enero del año 2014 y enero del año 2017. Esto es debido a que únicamente fueron incluidas las cirugías cardiovasculares programadas y realizadas bajo circulación extracorpórea. El resto de cirugías fueron excluidas, pues en ellas no fue utilizada la tromboelastometría rotacional como forma de control de la hemostasia perioperatoria.

### a. Características epidemiológicas y clínicas:

En primer lugar, se realizó el análisis de las variables epidemiológicas y clínicas que caracterizaban a ambos grupos, con el objetivo de comprobar que no existían diferencias a priori entre ambas poblaciones que pudieran sesgar nuestros resultados.

No se encontraron diferencias, significativas, entre ambos grupos, en cuanto a: edad, sexo, presencia de factores de riesgo cardiovascular o puntuación euroSCORE.

Tampoco se encontraron diferencias significativas ( $p=0,065$ ) en referencia a los niveles de hemoglobina preoperatoria en ambos grupos. Los pacientes del grupo 1 presentaron una media  $\pm$  desviación estándar de  $12,7 \pm 1,7$  y los pacientes del grupo 2 presentaron unos valores de hemoglobina preoperatoria de  $12,9 \pm 2,6$ .

Ambos grupos mostraron valores de hemoglobina preoperatoria adecuados. Este hecho es fundamental, pues hay que tener en cuenta que, como demuestran ensayos anteriores, la anemia preoperatoria aumenta la probabilidad de transfusión alogénica y se asocia a una mayor probabilidad de complicaciones y mortalidad durante la cirugía.<sup>221</sup>

Igualmente, los diagnósticos responsables de cirugía fueron similares en ambos grupos. Los pacientes, incluidos en este estudio presentaron mayoritariamente un diagnóstico de etiología valvular, seguido de diagnóstico de origen coronario y aórtico, y en menor proporción, presentaron un diagnóstico de naturaleza congénita o tumoral. En consecuencia, la mayor parte de las intervenciones que se realizaron (un 75,3% de ellas) fueron cirugías valvulares, seguidas de cirugías de revascularización coronaria (en el 21,9% de los casos). Estos datos son similares a los presentados en otros artículos.<sup>207</sup>

### b. Periodo perioperatorio:

En segundo lugar, fueron analizadas las variables perioperatorias en ambos grupos. El proceso quirúrgico fue similar en ambas poblaciones. En todos los casos se trató de cirugías cardiovasculares, programadas, realizadas por técnica convencional, utilizando la misma máquina corazón-pulmón *Sorin Stockert s5*.

## V. DISCUSIÓN

Además, los tiempos de conexión a la circulación extracorpórea fueron similares. Esta es una variable importante, pues el tiempo de conexión a la circulación extracorpórea está directamente relacionado con la aparición de complicaciones y es considerado un factor de riesgo vinculado con una mayor tasa de transfusión<sup>221</sup>.

En relación al consumo de productos hemoderivados, durante la cirugía cardiovascular, se registró una disminución, estadísticamente significativa, en la incidencia de transfusión en los pacientes monitorizados por test viscoelásticos POCT.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio, fueron muy similares a los presentes en otras publicaciones. *Spiess et al*<sup>206</sup>, en su estudio retrospectivo, que incluye a 1079 pacientes, compararon la incidencia de transfusión durante el perioperatorio y postoperatorio de CCV, antes y después de la implantación de TEG. Este estudio, concluyó que se conseguía una disminución significativa de la incidencia de transfusión durante la cirugía cardiovascular en el grupo monitorizado por test viscoelásticos. En este caso, el 38,8% de los pacientes del grupo monitorizado por test clásicos de laboratorio no recibió ninguna transfusión durante el desarrollo de la cirugía, frente al 42,1% de los pacientes del grupo monitorizado por TEG ( $p=0,001$ ).

Los resultados de este estudio son superponibles al nuestro, aunque los datos son todavía mejores: un 58,6% de los pacientes del grupo pre-ROTEM<sup>®</sup> no recibió ninguna transfusión perioperatoria, frente al 68,1% de los pacientes del grupo guiado por ROTEM<sup>®</sup> ( $p=0,026$ ).

Por otra parte, como se dijo anteriormente, aunque todos los autores coinciden en la superioridad de los test viscoelásticos en lo que a la capacidad para predecir el sangrado y monitorizar la coagulopatía quirúrgica se refiere, algunas investigaciones, como las realizadas por *Shore-Lesserson et al*<sup>210</sup>, *Westbrook et al*<sup>217</sup>, no concluyen una disminución significativa de la incidencia de transfusión en el perioperatorio de CCV en el grupo monitorizado por test viscoelásticos frente al grupo monitorizado por test clásicos de laboratorio.

A pesar de ello, ambos concluyen mejores resultados, en cuanto a incidencia de transfusión y resultados clínicos, en el grupo cuya coagulación y transfusión perioperatoria fue guiada por test viscoelásticos. Así, *Shore-Lesserson et al*<sup>210</sup> en su estudio, observaron una disminución significativa de la incidencia de transfusión de estos pacientes en la estancia hospitalaria total (perioperatorio y postoperatorio de CCV), especialmente significativa en el caso de PFC (30,8% vs 7,5%,  $p=0,002$ ) y plaquetas (28,8% vs 13,2%,  $p<0,05$ ), asociada al mejor control de la hemostasia quirúrgica por empleo de TEG en el perioperatorio, el cual permitió un menor consumo de productos hemoderivados durante el postoperatorio en UCI.

## V. DISCUSIÓN

Por su parte, *Westbrook et al*<sup>217</sup>, aunque no encuentran diferencias estadísticamente significativas en su estudio, si concluyen una disminución en la incidencia de transfusión en el grupo monitorizado por tromboelastografía frente al grupo controlado por test convencionales de laboratorio, así como mejores resultados clínicos (sangrado, tiempo de intubación o tiempo de estancia en UCI).

Asimismo, *Avidan et al*<sup>213</sup>, en su estudio ambispectivo realizado en 210 pacientes sometidos a CCV, tampoco encontraron diferencias significativas entre los grupos guiados por test clásicos o por test viscoelásticos, aunque si encontraron diferencias entre los grupos que presentaban algún tipo de protocolo de transfusión y los que no lo presentaban. De esta forma, *Avidan et al*<sup>213</sup>, compararon, en primer lugar, dos grupos prospectivos: el primero monitorizado por sistemas POCT (Hepcon, TEG y PFA-100®) junto a un protocolo de transfusión específico y el segundo grupo guiado por test clásicos de laboratorio (INR, TTPa y recuento plaquetario) los cuales proporcionaban resultados rápidos, unido a una política restrictiva de transfusión. Compararon la incidencia de transfusión y la tasa de sangrado entre ambos grupos y después relacionaron dichos resultados con un grupo retrospectivo de casos controles, en el cual el tratamiento de la hemorragia se basaba en la experiencia del personal clínico. Finalmente, el estudio no encuentra diferencias en la incidencia de transfusión entre los dos grupos guiados por protocolos de transfusión, pero si encuentra diferencias significativas con respecto al grupo retrospectivo, en el que la incidencia de transfusión fue mucho mayor.

En nuestro caso, la disminución en la incidencia de transfusión, además, fue especialmente llamativa cuando se trató de concentrados de hematíes (CH) y de unidades de plasma fresco congelado (PFC). De esta forma, la incidencia de transfusión de CH descendió desde un 31,3% en los pacientes del grupo pre-ROTEM® a un 19,8% en el grupo ROTEM® ( $p=0,002$ ), y con respecto a las unidades de plasma, su incidencia disminuyó desde un 9,8% en el grupo pre-ROTEM® a un 3,8% de incidencia de transfusión en el grupo ROTEM® ( $p=0,008$ ). Igualmente, se detectó una disminución en la incidencia de transfusión de concentrado de complejo protrombínico (CCP) y de factor VII, aunque el uso de ambos durante la CCV es anecdótico, ya que el empleo de CCP sólo está indicado en pacientes que presenten hemorragias masivas y estén sobredosificados con antagonistas de la vitamina K y el factor VII es utilizado únicamente en el tratamiento de la hemorragia masiva refractaria a la terapia convencional con hemoderivados (indicación *off label* o fuera de ficha técnica) y además su uso debe ser reducido pues se asocia con un mayor riesgo de aparición de complicaciones trombóticas<sup>87</sup>.

Otros estudios revisados concluyeron resultados similares. *Manikappa et al*<sup>211</sup>, en su estudio randomizado realizado en 150 pacientes intervenidos de cirugía cardiovascular, observaron una disminución significativa de la incidencia de



## V. DISCUSIÓN

transfusión de productos hemoderivados, sobre todo de concentrados de hematíes y de unidades de plasma fresco congelado (valores de  $p$ : 0,03, 0,05 y 0,0001, respectivamente), en los pacientes monitorizados por tromboelastografía, frente a los pacientes cuya coagulación intraoperatoria fue guiada por test convencionales de laboratorio. Del mismo modo, el estudio desarrollado por *Girdauskas et al*<sup>208</sup>, concluyó una disminución de los requerimientos transfusionales en el grupo controlado por test viscoelásticos, más llamativa en el caso de PFC (86,0% del grupo guiado por test convencionales recibieron PFC vs 33,0% de los pacientes del grupo ROTEM®,  $p < 0,001$ ). Igualmente, nuestros resultados también son superponibles a los observados en el estudio elaborado por *Görlinger et al*<sup>185</sup>. Ellos, realizaron un estudio retrospectivo en el cual incluyeron 3865 pacientes, los cuales fueron divididos en dos grupos, separados por la implantación de ROTEM®. Este estudio, concluyó una disminución significativa de la incidencia de transfusión en el grupo guiado por test viscoelásticos frente al grupo guiado por test clásicos. Así, un 42,2% de los pacientes sometidos a CCV recibió algún tipo de producto hemoderivado en el grupo monitorizado por ROTEM®, frente a 52,5% de los pacientes del grupo controlado por test clásicos de laboratorio ( $p < 0,0001$ ). De esta forma, *Görlinger et al*, advirtieron una disminución significativa de la incidencia de transfusión de CH (49,7% vs 40,4%,  $p = < 0,0001$ ) y PFC (19,4% vs 1,1%,  $p < 0,0001$ ), en el grupo monitorizado por tromboelastometría. A pesar de ello, este estudio también describe un aumento significativo en la incidencia de transfusión de plaquetas (10,1% vs 13,1%,  $p = 0,041$ ) y de fibrinógeno (3,7% vs 10,0%,  $p < 0,0001$ ) en el grupo controlado por test viscoelásticos.

En nuestro estudio se han obtenido resultados similares, pues se apreció un aumento, aunque este no fue significativo, en la incidencia de transfusión perioperatoria de plaquetas, fibrinógeno, protamina y ácido tranexámico.

El aumento de dichos productos hemoderivados puede explicarse por varios motivos.

En primer lugar, el aumento en la incidencia de transfusión de plaquetas, puede ser debido a la presencia de un analizador hematológico (poch-100i, Sysmex Corporation), el cual forma parte del módulo POCT situado en el antequirófano de CCV. Este permite un conocimiento real del recuento plaquetario del paciente en el perioperatorio. Esta “herramienta” no estaba disponible en el grupo pre-ROTEM®, del cual únicamente se disponía de información preoperatoria acerca del recuento de plaquetas y, por tanto, se desconocía la cantidad de las mismas durante la cirugía o tras del destete de la CEC.

En segundo lugar, el aumento del consumo de fibrinógeno es consecuencia del uso del test FIBTEM, que permitió conocer el estado del mismo de una forma rápida durante la cirugía, a diferencia de los test rutinarios de laboratorio. La justificación para su uso, es que el fibrinógeno es el factor de coagulación que

## V. DISCUSIÓN

disminuye primero cuando existe una hemorragia, por este motivo, ha demostrado ser el mejor predictor del sangrado en el perioperatorio de CCV.<sup>185 220</sup>

Además, existe cada vez más evidencia científica de que su uso precoz reduce la hemorragia y la incidencia de transfusión de hemoderivados después de una cirugía mayor, sin aumentar el riesgo de complicaciones trombóticas.

*Rahe-Meyer et al*,<sup>218 219</sup> publicaron dos estudios ambispectivos. Ambos, muy similares, estudian la necesidad de transfusión y la presencia de sangrado de los pacientes intervenidos de CCV durante las primeras 24 horas de postoperatorio en UCI. El grupo prospectivo se diferenció del grupo de pacientes del histórico, en que en el grupo prospectivo se introdujo fibrinógeno como primer escalón del algoritmo de transfusión, en vez de lo que usaban tradicionalmente para tratar la hemorragia tras el destete de la CEC (PFC y CH). Este hecho provocó una enorme disminución de la incidencia de transfusión y del sangrado durante la estancia en UCI.

Otros estudios, también documentan un aumento en la incidencia de transfusión de fibrinógeno tras la implantación de test viscoelásticos junto a algoritmos de transfusión.<sup>182 185 215</sup>

En tercer lugar, el aumento de protamina es un efecto del uso de los test INTEM y HEPTM, que como ya se explicó anteriormente, permiten la detección de heparina no neutralizada e indican la necesidad de una dosis extra de protamina. En el grupo pre-ROTEM® esta información era obtenida a través del tiempo de coagulación activado (ATC), el cual, a pesar del uso rutinario, parece, en ocasiones, presentar una falta de correlación con los niveles de heparina en plasma<sup>174</sup>. Por tanto, ROTEM® permitió detectar más casos de neutralización heparínica incompleta.

Por último, el aumento en la incidencia de transfusión de ácido tranexámico es consecuencia de la capacidad de ROTEM® de detectar estados de hiperfibrinólisis, limitación que presentan los test estándar de laboratorio. La tromboelastometría rotacional es considerada el gold standard para la detección del estado hiperfibrinolítico<sup>222</sup>. Además, el tratamiento con ácido tranexámico ha mostrado reducir la incidencia de hemorragia y transfusión en la cirugía cardíaca, según una revisión de la Cochrane<sup>221 223</sup>.

### c. Periodo postoperatorio: Unidad de Cuidados Intensivos y Planta de Cardiovascular:

- **Resultados clínicos.**

Tras la cirugía, todos los pacientes fueron trasladados a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de nuestro centro hospitalario.

## V. DISCUSIÓN

Respecto al impacto clínico producido por la tromboelastometría rotacional, la mayoría de los estudios que existen hasta la actualidad, han conseguido únicamente demostrar una reducción significativa del consumo de hemoderivados.

Solamente los estudios más recientes analizaron también las diferencias existentes, en cuanto a resultados clínicos y costes.<sup>182 185 206 207 208 209</sup>

Estos coinciden en la capacidad de los test viscoelásticos para disminuir la incidencia de determinadas complicaciones, sobre todo de aquellas de naturaleza hematológica. Así, al menos seis de estos estudios, informan de una reducción significativa en la incidencia de hemorragias operatorias<sup>185 207</sup>, de reintervención<sup>185 206 207</sup> y de eventos trombóticos.<sup>182 185 209</sup>

En el estudio retrospectivo realizado por Görlinger et al<sup>185</sup>, se observó, además de una disminución de la incidencia de transfusión global ya comentada anteriormente, una reducción de la incidencia de transfusión masiva postoperatoria (definida como la transfusión de más de diez CH) en el grupo monitorizado por ROTEM® frente al grupo guiado por test clásicos de laboratorio (2,5% vs 1,26%, p=0,0057), en la tasa de reexploración postquirúrgica (4,19% vs 2,24%, p=0,0007) y en la presencia de eventos tromboembólicos (3,19% vs 1,77%, p=0,0115).

Otros estudios, además, presentan resultados similares al anterior. Este el caso del estudio comparativo elaborado por *Girdauskas et al*<sup>208</sup>, en el cual detectaron una disminución en la necesidad de transfusión masiva perioperatoria en el grupo controlado por test POCT (p=0,03). *Spiess et al*<sup>206</sup>, en su estudio elaborado en 1079 pacientes, concluyeron una disminución en la incidencia de reintervención no programada en el grupo guiado por test viscoelásticos (5,7% vs 1,5%, p=0,0001). *Nuttal et al*<sup>206</sup>, igualmente advirtieron una disminución de la tasa de reexploración por sangrado en el grupo monitorizado por tromboelastografía (11,8% vs 0,0%, p=0,032). Por su parte, *Hanke et al*<sup>209</sup>, observaron una disminución significativa, no sólo de la tasa de transfusión, sino también de la incidencia de eventos trombóticos (80,0% vs 0,0%, p=0,048).

En nuestro estudio se obtuvieron resultados similares. Se observó una disminución significativa de la incidencia de sangrado torácico importante (9,5% vs 5,3%, p=0,037), así como de la necesidad de reintervención (6,0% vs 2,9%, p=0,035) en el grupo monitorizado por ROTEM®, frente al grupo monitorizado por test clásicos de laboratorio. También, se registró una disminución, aunque no significativa, de la incidencia de politransfusión (3,3% vs 1,8%, p=0,162) y plaquetopenia (15,8% vs 11,2%, p=0,138).

Por tanto, de estos datos, hemos podido concluir, que el empleo de ROTEM®, no sólo permite una mejor gestión de los productos hemoderivados, sino que

## V. DISCUSIÓN

también produce una menor incidencia de las complicaciones relacionadas con la coagulopatía en los pacientes intervenidos de cirugía cardiovascular asociada a CEC.

Con respecto al resto de complicaciones que pueden estar presentes en estos pacientes sometidos a CCV asociada a CEC, hay estudios que demuestran una disminución en la incidencia de efectos adversos, incluidos aquellos de naturaleza no hematológica, en los pacientes monitorizados por test viscoelásticos.

Por ejemplo, el estudio realizado por *Weber et al*<sup>182</sup>, registró una disminución significativa en la incidencia de eventos adversos (8,0% vs 38,0%,  $p < 0,001$ ), como insuficiencia renal, sepsis, reacciones tromboticas, reacciones alérgicas o tiempo de conexión a ventilación mecánica.

Otros estudios, aunque no con resultados tan significativos, también apoyan que el uso de test viscoelásticos se traduce en mejores resultados clínicos postoperatorios. Por ejemplo, el estudio retrospectivo realizado por *Hanke et al*<sup>209</sup>, describe una reducción, no significativa (probablemente relacionada con el pequeño tamaño muestral, N=10 pacientes), de la incidencia de sangrado y reexploración, del tiempo de conexión a ventilación mecánica, del tiempo de estancia en UCI y hospitalización y de los costes hospitalarios.

En nuestro caso, únicamente se detectaron diferencias significativas entre grupos en relación a la aparición de algunas complicaciones cardiacas (3,6% vs 1,2%,  $p = 0,043$ ), como la pericarditis postoperatoria y la necesidad de drenaje pericárdico postoperatorio en UCI (1,8% vs 0,0%,  $p = 0,010$ ).

No encontramos diferencias, significativas, con respecto al resto de complicaciones postoperatorias.

- **Consumo de productos hemoderivados.**

En relación al consumo de productos hemoderivados en este periodo, al igual que lo ocurrido durante la CCV, durante el postoperatorio en UCI se observó una disminución en la incidencia global de administración de productos hemoderivados (80,8% vs 73,5%,  $p = 0,061$ ), especialmente significativa (una reducción del 50%) cuando se trató de PFC (15,8% vs 7,7%,  $p = 0,004$ ). Además, aunque no fue estadísticamente significativa, se registró una disminución de la incidencia de administración de todos los productos hemoderivados, a excepción del fibrinógeno y el ácido tranexámico. En este caso, también se observó, a diferencia de lo ocurrido en quirófano, una disminución en la incidencia de transfusión de plaquetas (4,8% vs 3,8%,  $p = 0,813$ ). Este hecho, es debido a que tras el aumento en la tasa de transfusión de plaquetas durante la intervención en el grupo ROTEM®, el número de pacientes que presentó

plaquetopenia durante la estancia en UCI fue menor, lo que se tradujo en una menor incidencia de transfusión.

- **Tiempo de estancia y mortalidad.**

En nuestro trabajo, se detectó una disminución significativa del tiempo de estancia en UCI. La media  $\pm$  desviación estándar de estancia en UCI para los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular fue de  $6,0 \pm 7,4$  días para el grupo 1 y de  $5,1 \pm 3,1$  días para el grupo 2 monitorizado por test viscoelásticos ( $p=0,026$ ). Esto supone un día menos de estancia en la UCI gracias al empleo de ROTEM<sup>®</sup>, consiguiendo una mejora importante en la salud de los pacientes, así como una disminución del gasto asociado al proceso.

Otros estudios apoyan la idea de que el uso de test POCT ROTEM<sup>®</sup>, permite disminuir significativamente el tiempo de estancia en UCI. *Weber et al*<sup>182</sup>, en su estudio realizado en 100 pacientes que presentaron sangrado anormal tras la CCV, registraron una disminución significativa en el tiempo de estancia en UCI en el grupo de pacientes monitorizado por ROTEM<sup>®</sup> junto a un algoritmo de coagulación frente al grupo monitorizado por test clásicos de laboratorio (21 horas vs 24 horas,  $p=0,019$ ). Además, también concluyeron una disminución significativa de la mortalidad a los 6 meses (4,0% vs 20,0%,  $p=0,013$ ).

Sin embargo, a diferencia del estudio anterior (aunque este estudio registró la incidencia de mortalidad en un plazo de 6 meses, y en nuestro caso sólo se registró la incidencia de mortalidad durante la estancia hospitalaria), no se encontraron diferencias significativas con respecto a la mortalidad en UCI (3,0% vs 2,4%,  $p=0,527$ ), ni hospitalaria (4,5% vs 2,4%,  $p=0,132$ ), entre los dos grupos.

Las causas mayoritarias de exitus fueron el shock cardiogénico y la sepsis/fallo multiorgánico.

Merece la pena destacar, que únicamente el estudio elaborado por *Weber et al*<sup>182</sup>, concluye una disminución en la tasa de mortalidad asociada al proceso en el grupo controlado por test viscoelásticos. Otros estudios<sup>185 209</sup> no muestran diferencias significativas entre los pacientes cuya coagulación se monitorizó por test convencionales o por test POCT, en lo que a mortalidad se refiere. Por tanto, aun son necesarios más estudios en otros centros que confirmen esta teoría.

Por último, aunque ese no ha sido objeto de estudio en nuestro trabajo, parece evidente que, además, la implantación de un sistema POCT de control de la coagulopatía perioperatoria, como es el caso de ROTEM<sup>®</sup>, junto a un algoritmo específico de interpretación de los resultados del mismo, supone una disminución del riesgo de complicaciones, así como de los costes hospitalarios asociados al proceso de la cirugía cardiovascular, al producir una disminución

## V. DISCUSIÓN

significativa de la incidencia de transfusión, de la incidencia de eventos adversos hemorrágicos y de la estancia en UCI. Numerosos estudios apoyan esta teoría.<sup>182 185 206 209 215</sup>

Así, por ejemplo, en el estudio realizado por *Weber et al*<sup>182</sup> en 100 pacientes, registró que los costes medios asociados a los pacientes cuya terapia transfusional fue guiada por test convencionales de laboratorio eran de 3,109€/paciente, frente a 1,528 €/paciente del grupo monitorizado por test POCT. En el estudio desarrollado por *Görlinger et al*<sup>185</sup>, el empleo de ROTEM® supuso un ahorro en productos hemoderivados de 50,000 €/año. Spalding et al<sup>215</sup>, en su estudio retrospectivo en el que incluye 1422 paciente sometidos a CCV, afirma que “los costes ahorrados en productos sanguíneos superan claramente a los costes asociados al uso de ROTEM® y que, por tanto, el uso de estos test viscoelásticos es una herramienta “rentable”. Aunque no hemos hecho un análisis económico en nuestro estudio, los resultados esperados irían en la misma línea que los estudios publicados.

Finalmente destacar que, lo novedoso de nuestro estudio es que se trata de un trabajo que recopila, no sólo información acerca de la incidencia de transfusión y el consumo de productos hemoderivados, sino que también documenta los cambios que la implantación de la tromboelastometría rotacional junto a un algoritmo de transfusión específico ha producido en cuanto a resultados en salud. No hay que olvidar que la mayor parte de los estudios que existen en la actualidad sobre el impacto del uso de test viscoelásticos, se centran exclusivamente en la terapia transfusional. Únicamente los estudios más recientes, han tenido en cuenta otras variables, como la incidencia de sangrado o reintervención, pero no hemos encontrado ningún otro estudio que tenga en cuenta tantas variables clínicas. Así, hemos podido demostrar mediante este análisis, que el uso de test viscoelásticos a la cabecera del paciente produce, no sólo una terapia transfusional más selectiva que se traduce en un ahorro de productos hemoderivados, sino que también tiene un enorme impacto en cuanto a resultados clínicos se refiere, lo que en nuestro caso se ha traducido en una disminución de la incidencia de sangrado, reintervención, complicaciones cardíacas y estancia en UCI.

De esta forma, a modo de resumen, las diferencias más significativas encontradas entre ambos grupos son:

- La disminución de la incidencia de transfusión global en el grupo monitorizado por test viscoelásticos, especialmente llamativa en el caso de concentrados de hematíes y plasma fresco congelado.
- El aumento, no significativo, de la incidencia de transfusión perioperatoria de plaquetas y fibrinógeno en grupo guiado por ROTEM®. El primero parece estar relacionado con la presencia de un contador

## V. DISCUSIÓN

hematológico en el módulo POCT-ROTEM® situado en el antequirófano de cirugía cardiovascular, el cual permitió obtener información real y concreta del recuento plaquetario del paciente durante la intervención. El aumento del fibrinógeno, podría tener su origen en el algoritmo de transfusión utilizado, el cual recomienda, siguiendo las últimas guías de buena práctica clínica, el uso de fibrinógeno como primer escalón terapéutico en el tratamiento del sangrado perioperatorio.

- La disminución de la incidencia de complicaciones de naturaleza hematológica, entre las que se incluyen: la disminución significativa de la incidencia de sangrado postoperatorio y reintervención no programada, así como la disminución de la incidencia de politransfusión perioperatoria y plaquetopenia postoperatoria.
- La disminución significativa de la incidencia de otras complicaciones no hematológicas, como las complicaciones de origen cardíaco, tan frecuentes en los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular.
- Por último, no por ello, menos importante, la disminución de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos de nuestro centro de estos pacientes, a pesar de que este hecho no se tradujo en cambios en la estancia hospitalaria total.

Con todo lo dicho anteriormente, este estudio demuestra, por tanto, que el trabajo de un grupo multidisciplinar, en este caso formado por personal clínico y de laboratorio, permite un mejor control del paciente, una terapia más específica y dirigida y en consecuencia, la obtención de mejores resultados en salud.

# CONCLUSIONES



**Primera:** El uso de test viscoelásticos, junto a un algoritmo de transfusión específico, produjo una disminución significativa de la incidencia de transfusión, sobre todo de concentrados de hematíes y de unidades de plasma fresco congelado.

**Segunda:** El empleo de ROTEM® produjo una disminución significativa en la incidencia de sangrado torácico >1000 cc y de reintervención en el postoperatorio inmediato. Además de una disminución de la incidencia de complicaciones de origen cardíaco.

**Tercera:** El grupo monitorizado por la tromboelastometría rotacional presentó un menor tiempo de estancia en UCI, aunque no se observaron cambios en la estancia hospitalaria total.

**Cuarta:** No se observaron diferencias significativas con respecto a la mortalidad asociada al proceso.

# BIBLIOGRAFÍA

- [1]Pomar JL. Los inicios de la circulación extracorpórea. Fisiopatología y técnicas de circulación extracorporea, 2º edición. Madrid. Ergon. 2012:5-12.
- [2]Mestres CA, Domenech A. Cirugía Cardiovascular, pasado, presente y futuro. Rev Fed Arg Cardiol. 2015; 44:57-63.
- [3]García C, Caballero S, Tena MA. Bombas de circulación extracorpórea. Fisiopatología y técnicas de circulación extracorpórea, 2º edición. Madrid. Ergon. 2012:191-98.
- [4]Dennis C, Spreng DS, Nelson GE, Karlson KE, Nelson RM, Thomas JV, et al. Development of a Pump-oxygenator to Replace the Heart and Lungs: An Apparatus Applicable to Human Patients and Application to One Case. Ann Surg. 1951; 134: 709-21.
- [5]Lewis FJ, Taufic M. Closure of atrial septal defects with the aid of hypothermia; experimental accomplishments and the report of one successful case. Surgery. 1953;33:52-9.
- [6]Taufic M, Lewis FJ. Production and repair of experimental interventricular septal defects under direct vision with the aid of hypothermia. Surg Forum. 1953;4:67-72.
- [7]Vignau-Cano JM, Daroca-Martinez T. Conceptos básicos de la Circulación Extracorpórea. Casos Clínicos en Cirugía Cardiovascular. Patología Valvular y Cardiopatía Isquémica. 2015; 1:1-9.
- [8]Gibbon JH, Hopkinson M, Churchill ED. Changes in the circulation produced by gradual occlusion of the pulmonary artery. J Clin Invest. 1932;11:543-53.
- [9]Braile DM, et al. History of heart surgery in the world. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2012;27:125-34.
- [10]Fedak PWM. Open Hearts The Origins of Direct-Vision Intracardiac Surgery. Tex Heart Inst J. 1998;25:100-11.
- [11]Gott VL, Shumway NE. Cross-circulation: a milestone in cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004;127:617.
- [12]DeRabago G, et al. Circulación extracorpórea experimental con el pulmón corazón artificial de Kay-Cross. Rev Clin Esp. 1958; 71:303-12.
- [13]Bustamante-Munguira J, Centella T, Polo L, Hornero F. Cardiovascular surgery in Spain during 2014. The registry of the Spanish Society of Thoracic-Cardiovascular Surgery. Cir Cardiovasc. 2015;22:297-313.
- [14]Hessel EA, Hill AG. Circuit and cannulation techniques. Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice, 2 ED. Lippincott Williams & Wilkins.2000.

- [15]González M. Circuitos, cánulas, conexiones y nuevos sistemas. Fisiopatología y técnicas de circulación extracorpórea, 2º edición. Madrid. Ergon. 2012;199-208.
- [16]Ailawadi G, Zacour RK. Circulación extracorpórea, oxigenación con membrana, extracorpórea y derivación izquierda cardiaca: indicaciones, técnicas y complicaciones. Surg Clin N Am. 2009; 89:781-96.
- [17]Asimakopoulos G. Systemic inflammation and cardiac surgery: an update. Perfusion. 2001;16:353-60.
- [18]Lespron-Robles MC. Respuesta inflamatoria sistémica en cirugía cardiaca pediátrica. Arch Cardiol Méx. 2006;76:92-9.
- [19]Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. Eur J Cardiothorac Surg. 2002; 21:232-44.
- [20]Hall RI, Smith MS, Rocker G. The Systemic Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass: Pathophysiological, Therapeutic, and Pharmacological Considerations. Anesth Analg. 1997;85:766-82.
- [21]Shore-Lesserson L. Point of Care coagulation monitoring for cardiovascular patients :Past and present. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 2002;16:99-106.
- [22]Hunt BJ et al. Activation of coagulation and fibrinolysis during cardiothoracic operations. Ann Thorac Surg. 1998;65:712-8.
- [23]Miller BE, Levy JH. The inflammatory response to Cardiopulmonary Bypass. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 1997;11:355-66.
- [24]Valenzuela-Flores GA, et al. Alteraciones fisiopatológicas secundarias a circulación extracorpórea en cirugía cardiaca. Cir Ciruj. 2005;73:143-49.
- [25]Kirklin JK. Effects of protamine administration after cardiopulmonary bypass on complement, blood elements, and the hemodynamic state. Ann Thorac Surg. 1986;41:193-99.
- [26]Arieta-Arellano G. Factores que influyen en el sangrado postoperatorio de cirugía cardiaca con circulación extracorpórea. Rev Mex Cardiol. 2005;13:48-52.
- [27]Martinez J. Respuesta inflamatoria a la circulación extracorpórea y sus complicaciones postoperatorias. Fisiopatología y técnicas de circulación extracorpórea. 2º ed. Madrid. 2012;375-84.

- [28]García de Lorenzo-Mateos A, et al. Importancia clínica de la translocación bacteriana. *Nutr Hosp.* 2007;22:50-5.
- [29]Doig JC et al. Increased Intestinal Permeability Is Associated with the Development of Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Critically Ill ICU Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158: 444-51.
- [30]Rosenkranz ER, Buckberg GD. Myocardial protection during surgical coronary reperfusion. *J Am Coll Cardiol.* 1983;1:1235-46.
- [31]Férez-Santander SM, Márquez MF, Peña-Duque MA, Ocaranza-Sánchez R, Peña-Almager E, Eid-Lidt G. Daño miocárdico por perfusión. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:9-21.
- [32]Gil-Gomez R. Estrés oxidativo y respuesta inflamatoria sistémica tras isquemia-reperfusión en el postoperatorio de cirugía cardiovascular pediátrica. Departamento de Farmacología y Pediatría. Universidad de Málaga 2014.
- [33]Ruiz-Meana M, García-Dorado D. Fisiopatología del daño miocárdico por isquemia-reperfusión: nuevas oportunidades terapéuticas en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:199-209.
- [34]Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis R. Cell Biology of Ischemia/Reperfusion Injury. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2012;298:229-317.
- [35]Bronicki RA, Hall M. Cardiopulmonary Bypass-Induced Inflammatory Response: Pathophysiology and Treatment. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17: 272-78.
- [36]Murtra M. La hipotermia en cirugía cardíaca. Fisiopatología y técnicas de circulación extracorpórea. 2ª ed. Madrid. Ergon. 2012;271-77.
- [37]Cerro-García M, Mendez-Marin MD. Protocolo de perfusión pediátrico. *Rev Esp Perf.* 2009;47:5-27.
- [38]Saad H, Aladawy M. Temperature management in cardiac surgery. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2013;44-62.
- [39]Ho KM, Tan JA. Benefits and risks of maintaining normothermia during cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery: a systematic review. *Cardiovasc Ther.* 2011;29:260-79.
- [40]Ranucci M, Biagioli B, Scolletta S, Grillone G, Cazzaniga A, Cattabriga I, et al. Lowest Hematocrit on Cardiopulmonary Bypass Impairs the Outcome in Coronary Surgery. An Italian Multicenter Study from the National Cardioanesthesia Database. *Tex Heart Inst J.* 2006;33:300-5.

- [41]González M. Hemodilución y conservación de la sangre en la bomba de circulación extracorpórea. Fisiopatología y técnicas de circulación extracorpórea. 2ª ed. Madrid. Ergon. 2012; 291-306.
- [42]Cooper JR. Hemodilution and priming solutions. Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice, 2º ed. 2000.
- [43]Rogers MA, Blumberg N, Saint SK, Kim C, Nallamothu BK, Langa KM. Allogeneic blood transfusions explain increased mortality in women after coronary artery bypass graft surgery. Am Heart J. 2006;152:1028-34.
- [44]Koch CG, et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. Crit Care Med. 2006;34:1608-16.
- [45]Kuduvalli M, Oo AY, Newall N, Grayson AD, Jackson M, Desmond MJ, Fabri BM, Rashid A. Effect of peri-operative red blood cell transfusion on 30-day and 1-year mortality following coronary artery bypass surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2005;27:592-8.
- [46]Basora M, Paniagua P, Castellá M. Alteraciones de la coagulación y sus complicaciones. Fisiopatología y técnicas de circulación extracorpórea. 2ª ed. Madrid. Ergon. 2012;337-41.
- [47]Jerez R, Martín M, Lozano M. Anticoagulación durante la circulación extracorpórea: control y reversión. Fisiopatología y técnicas de circulación extracorpórea. 2ª ed. Madrid. Ergon.2012;307-24.
- [48]Hirsh J, Raschke R, Warkentin TE, Dalen JE, Deykin E, Poller L. Heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy and safety. Chest.1995;108:258-75.
- [49]Lespron-Robles MC, Moina-Méndez FJ. Terapia anticoagulante en la circulación extracorpórea. Arch Cardiol Mex. 2007;77:185-93.
- [50]Cruz-González I, Sánchez-Ledesma M, Sánchez PL, Ik-Kiung J. Trombocitopenia inducida por heparina. Rev Esp Cardiol. 2007;60:1071-82.
- [51]Singla A et al. Protamine-induced immune thrombocytopenia. Transfusion. 2013;53:2158-63.
- [52]Jang IK, Hursting MJ. When heparins promote thrombosis: review of heparin-induced thrombocytopenia. Circulation. 2005;111:2671-83.
- [53]Affronti A, Tramontin C, Mestres C. Complicaciones intrínsecas de la circulación extracorpórea. Fisiopatología y técnicas de circulación extracorpórea. 2ª ed. Madrid. Ergon. 2012;559-72.

- [54]Silvestry FE. Postoperative complications among patients undergoing cardiac surgery.UptoDate.Ministerio de Sanidad y Política Social.
- [55]Ball L,Constantino F,Pelosi P. Postoperative complications among patients undergoing cardiac surgery. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22:386-92.
- [56]Lomivorotov VV, Efremov SM, Pokushalov EA, Karaskov AM. New-onset atrial fibrillation after cardiac surgery: pathophysiology, prophylaxis, and treatment. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30:200-16.
- [57]Premaratne S, Premaratne ID, Fernando ND, Williams L,Hasaniya NW. Atrial fibrillation and flutter following coronary artery bypass graft surgery: a retrospective study and review. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2016;5:1-8.
- [58]Rodrigues CDA, Oliveira RARA, Soares SMTP, Figueiredo LC, Araújo S, Dragosavac D. Lung injury and mechanical ventilation in cardiac surgery: a review. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2010;22:375-83.
- [59]Clark SC. Lung injury after cardiopulmonary bypass. *Perfusion*.2006;21: 225-8.
- [60]Stephens RS, Shah AS, Whitman GJR. Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg*.2013;95:1122-9.
- [61]Posadas-Calleja JG, Dominguez-Cherit G. Daño pulmonar asociado con el uso de la bomba de circulación extracorpórea durante la cirugía cardiaca. *Neumología y cirugía de tórax*.2006;65:40-6.
- [62]Apostolakis E, Filos KS, Koletsis E, Dougenis D. Lung dysfunction following cardiopulmonary bypass. *J Card Surg*. 2010;25:47-55.
- [63]Roviera I, Gomar C, Fita G, Ruiz A. Alteraciones pulmonares y sus complicaciones. *Fisiopatología y técnicas de circulación extracorpórea*. 2ª ed. Madrid. Ergon. 2012;341-54.
- [64]Serra N, Campisol JM. Alteraciones renales de la circulación extracorpórea y sus complicaciones post-operatorias. *Fisiopatología y técnicas de circulación extracorpórea*. 2ª ed. Madrid. Ergon. 2012;369-74.
- [65]Kramer RS, Herron CR, Groom RC, Brown JR. Acute Kidney Injury Subsequent to Cardiac Surgery. *JECT*. 2015;47:16-28.
- [66]Thiele RH, Isbell JM, Rosner MH. AKI Associated with Cardiac Surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10:500-14.
- [67]Gaffney AM, Sladen RN. Acute kidney injury in cardiac surgery. *Curr Opin in Anaesthesiol*. 2015;28:50-9.

- [68]Fita G, Matute P, Rovira I, Berge R, Mulet J. Alteraciones neurológicas y sus complicaciones. Fisiopatología y técnicas de circulación extracorpórea. 2ª ed. Madrid. Ergon. 2012;355-68.
- [69]Ricksten SE. Cerebral dysfunction after cardiac surgery : are we moving forward?. Curr Opin Anaesthesiol. 2000;13:15-9.
- [70]Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N,Rasmussen LS. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. Anesthesiology.2009; 110:548-55.
- [71]Ying-Tan AM, Amoako D. Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. CEACCP. 2013;13:218-23.
- [72]Suarez-Gonzalo L, et al. Lesiones neurológicas durante la circulación extracorpórea: fisiopatología, monitorización y protección neurológica. Med Intensiva. 2002;26:292-303.
- [73]Schwartz J, Lindsey DE, Khabiri H, Stawiki SPA. Gastrointestinal Complications in Cardiothoracic Surgery: A Synopsis. Tex Heart Inst J. 2000; 27: 93-9.
- [74]D`Ancona G, et al. Determinants of Gastrointestinal Complications in Cardiac Surgery. Tex Heart Inst J. 2003;30:280-5.
- [75]Allen SJ. Gastrointestinal Complications and Cardiac Surgery. J Extra Corpor Technol. 2014;46:142-9.
- [76]Angus DC, et al. Severe Sepsis and Septic Shock. N Engl J Med. 2013;369:840-51.
- [77]Paternoster G, et al. Sepsis After Cardiac Surgery: From Pathophysiology to Management. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2016;30:773-80.
- [78]De Oliviera DC, et al. Sepsis en el Postoperatorio de Cirugía Cardíaca: Descripción del Problema. Arq Bras Cardiol. 2010; 94:338-42.
- [79]Kollef MH, Sharpless L, Vlasnik J, Pasque C, Murphy D, Fraser VJ. The impact of nosocomial infections on patient outcomes following cardiac surgery. Chest. 1997;112:666-75.
- [80]Pérez NAF, et al. Diagnostic assessment and therapeutic considerations of excessive bleeding during the immediate postoperative phase after cardiovascular surgery. Rev Acta Médica. 2013;14.
- [81]Woodman RC, Harker LA. Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. Blood.1990;76:1680-97.



- [82]Silveira-Alvarez A, Milán-González E, Fernández-García RA, Cabrera-Rego JO, Mojena-Morfa G. Caracterización de las reintervenciones por sangrado excesivo en cirugía cardiaca. *Rev Fed Arg Cardiol.*2011;40:349-55.
- [83]Horvath KA, et al. Blood Transfusion and Infection After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2013;95:2194-201.
- [84]Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Beattie WS, Abdelnaem E, McCluskey SA. The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. *Transfusion.* 2004;44:1453-62.
- [85]Malone DL, Dunne J, Tracy K, Putnam AT, Scalea TM, Napolitano LM. Blood transfusion, independent of shock severity, is associated with worse outcome in trauma. *J Trauma.* 2003;54:898-905.
- [86]Engoren MC, Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ. Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. *Ann Thorac Surg.*2002;74:1180-6.
- [87]Leal-Noval SR, Muñoz-Gomez R, Campanario-Garcia A. Transfusión en el paciente crítico. *Med Intensiva.*2004;28:464-9.
- [88]Paniagua-Iglesias P. Blood transfusion and infection after cardiac surgery. *Cir Cardiovasc.*2014;21:223-4.
- [89]Basora M, Fita G, Paniagua P, Litvan H, Fló A, Reverter JC. Encuesta de hemostasia y transfusión perioperatoria en cirugía cardiaca: ¿cómo actuamos los anestesiólogos? *Rev Esp Anestesiología Reanim.*2010;57:604-11.
- [90]Barba EJR. Transfusión de sangre y sus componentes: riesgos, beneficios e indicaciones. *Rev Mex Pat Clin.*2004;51:97-118.
- [91]Maldonado-Rojas M, Piña-Farías L, Vásquez-Rojas M, Toro-Opazo C. Complicaciones asociadas a la transfusión masiva. *Rev Cubana Hematol, Inmunol Hemoter.* 2013:29.
- [92]Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. Sociedad Española de Transfusión Sanguínea 2006, 3º Edición. Madrid.
- [93]Timler D, Klepaczka J, Kasielska-Trojan A, Katarzyna B. Analysis of complications after blood components transfusions. *PJS.* 2015;87:166-73.
- [94]Barbolla L, Contreras E. Efectos adversos de la transfusión de componentes sanguíneos. Capítulo 8. Manual práctico de Medicina Transfusional. Madrid. 2008:145-81.

- [95]Duran J, Siddique S, Cleary M. Effects of Leukoreduction and Premedication With Acetaminophen and Diphenhydramine in Minimizing Febrile Nonhemolytic Transfusion Reactions and Allergic Transfusion Reactions During and After Blood Product Administration:A literature review with recommendations for practice. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2014;31:223-29.
- [96]Goodnough LT, et al. Transfusion Medicine – Blood Transfusion. *N Engl J Med*.1999;340:438-47.
- [97]Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. Sociedad Española de Transfusión Sanguínea. 2015, 5º Edición. Madrid.
- [98]Savage WJ. Transfusion Reactions. *Hematol Oncol Clin N Am*.2016;30:619-34.
- [99]Delaney M. Transfusion reactions: prevention, diagnosis, and treatment. *Lancet*.2016;388:2825-36.
- [100]Eder A, Chambers LA. Noninfectious Complications of Blood Transfusion. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131:708-18.
- [101]Cortina- Rosales L. Reacción transfusional hemolítica inmune inmediata. *Hematol. Inmunol. Hemoter*.2006;2:1561-2996.
- [102]Pruss A et al. Immune hemolysis-serological and clinical aspects. *Clinical and Experimental Medicine*.2003;3:55-64.
- [103]Dasararaju R, Marques MB. Adverse effects of Transfusion. *Cancer control*. 2015;22:16-25.
- [104]Higgins S, Fowler R, Callum J, Cartotto R. Transfusion-related acute lung injury in patients with burns. *J Burn Care Res*.2007;28:56-64.
- [105]Silliman CC, Ambruso DR, Boshkov LK. Transfusion related acute lung injury. *Blood*.2005;105:2266-73.
- [106]Kleinman S, Caulfield T, Chan P, Davenport R, McFarland J, Meade M, et al. Toward an understanding of transfusion-related lung injury: Statement of a consensus panel. *Transfusion*.2004;44:1774-89.
- [107]Silliman CC, Mc Laughlin NJ. Transfusion Related-Acute Lung injury. *Blood Reviews*.2006;203:139-59.
- [108]Añón JM, et al. Lesión pulmonar aguda producida por transfusión. *Med Intensiva*. 2010;34:139-49.
- [109]Triulzi DJ. Transfusion Related-Acute Lung injury: current concepts for the clinician. *Anesth and Analg*. 2009;108:770-76.

- [110] Petraszko T. Transfusion Related-Acute Lung Injury (TRALI). Canadian Blood Services 2007.
- [111] Alvarez P, et al. Transfusion Related-Acute Lung injury: current concepts. *The Open Respir Med J.* 2015;9:92-6.
- [112] Brecher ME, Hay SN. Bacterial Contamination of Blood Components. *Clin Microbiol Rev.* 2005,18:195-204.
- [113] Hillyer CD, et al. Bacterial Contamination of Blood Components : Risks, Strategies, and Regulation. *Am Soc Hematol Educ Program.* 2003:575-89.
- [114] Roubinian NH, Murphy EL. Transfusion-associated circulatory overload (TACO): prevention, management, and patient outcomes. *International Journal of Clinical Transfusion Medicine.* 2015;3:17-28.
- [115] Pandey S, Vyas GN. Adverse effects of plasma transfusion. *Transfusion.* 2012;52:65-79.
- [116] Cyr M, Eastlund T, Blais C Jr, Rouleau JL, Adam A. Bradykinin metabolism and hypotensive transfusion reactions. *Transfusion.* 2001;41:136-50.
- [117] Owen HG, Brecher ME. Atypical reactions associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and apheresis. *Transfusion.* 1994;34:891-94.
- [118] Cardona-Malfey R. Estudio de la efectividad de un protocolo para mejorar la práctica transfusional en cirugía ortopédica mayor electiva. Papel del hierro sacarosa intravenoso y la epoetina alfa en la prevención y tratamiento de la anemia perioperatoria en la artroplastia total primaria de rodilla. Facultad de Medicina de Zaragoza (2008).
- [119] Gonzalez CE, Pengetze YM. Post-transfusion Purpura. *Curr Hematol Rep.* 2005;4:154-9.
- [120] Hendrickson JE, Hillyer CD. Noninfectious serious hazards of transfusion. *Anesth Analg.* 2009;108:759-69.
- [121] Lozano-Molero M. Complicaciones no infecciosas graves de la transfusión. *Med Clín.* 2002;119:550-4.
- [122] Sunul H. Transfusion associated graft versus host disease. *Transfusion and apheresis Science.* 2013;49:331-33.
- [123] Vamvacas EC, Blajchman MA. Transfusion related immunomodulation (TRIM): An update. *Blood Reviews.* 2007;21:327-48.

- [124]Opelz G,Terasaki PI.Improvement of kidney-graft survival with increased numbers of blood transfusions.N Engl J Med.1978;299:799-803.
- [125]Peters WR, Fry RD, Fleshman JW, Kodner IJ. Multiple blood transfusions reduce the recurrence rate of Crohn's disease.Dis Colon Rectum.1989;32:749-53.
- [126]Mowbray J.F, Gibbings C, Liddell H,Reginald PW, Underwood JI, Beard RW. Controlled trial of treatment of recurrent spontaneous abortion by immunization with parental cells.Lancet.1985;1:941-3.
- [127]Leal-Noval SR, Márquez-Vácara JA,García-Curiel A, Camacho-Laraña P,Rincón-Ferrari MD, Ordoñez-Fernández A, et al. Nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. Crit Care Med.2000;28:935-40.
- [128]Barbolla L, Contreras E.R. Efectos adversos de la transfusión de componentes sanguíneos: Reacciones tardías. Capítulo 9. Manual práctico de Medicina Transfusional.2008:183-205.
- [129]Muñoz-Gomez M. Transfusión sanguínea perioperatoria en el paciente neoplásico I. Alteraciones inmunológicas y consecuencias clínicas. Cir Esp.2002; 72:160-8.
- [130]Hellings S. Transfusion-related immunosuppression. Anesthesia and Intensive Care Medicine. 2009;10:231-234.
- [131]Goodnough LT, Shander A, Brecher ME. Transfusion Medicine: looking to the future. Lancet.2003;43:668-76.
- [132]RD 1088/2005:Requisitos técnicos y condiciones mínimas en la hemodonación y de los centros y servicios de transfusion. BOE num. 225: 31288-31304.
- [133]Siddique A, Kowdley KV.Review Article: The iron overload Syndromes. Aliment Pharmacol Ther.2012;35:876-93.
- [134]Remacha Á, Sanz C, Contreras E,Díaz-Heredia C, Grifols JR,Lozano M, et al. Guidelines on haemovigilance of post-transfusional iron overload. Blood Transfusion. 2013;11:128-39.
- [135]Amatto M, Acharya H. Secondary hemochromatosis as a result of acute transfusion-induced iron overload in a burn patient. Burns & Trauma.2016;4:10.
- [136]Shander A,et al.Iron Overload and toxicity:the hidden risk of multiple blood transfusion.Vox Sanguinis.2009;97:185-97.
- [137]Fernández-Hinojosa E, Murillo-Cabezas F, Puppo-Moreno A. Leal-Noval SR.Alternativas terapéuticas a la hemorragia masiva.Med Intensiva.2012; 36:496-503.

- [138]Ferraris AV, et al. 2011 Update to The Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Blood Conservation Clinical Practice Guidelines.2011;91:944-82.
- [139]Hess JR. Massive Blood Transfusion. UptoDate.Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2016.
- [140]Protocolo de Transfusión Masiva Hospital Universitario Virgen Macarena 2016.
- [141]Campos A, Muñoz M, García-Erce JA, Ramirez G. Incidencia y mortalidad de la transfusión masiva en un hospital universitario: estudio del período 2001-2005. Med Clín 2007;129:366-71.
- [142]Patil V, Shetmahajan M. Massive transfusion and massive transfusion protocol. Indian J Anaesth.2014;58:590-5.
- [143]Zunini-Fernández G. Rando-Huluk K, Martinez-Pelayo FJ.Transfusión masiva y manejo del paciente politraumatizado: enfoque fisiopatológico del tratamiento. Cir Cir.2011;79:473-80.
- [144]Sihler KC, Napolitano LM. Complications and massive transfusions.2010; 137:200-20.
- [145]Meng ZH, Wolberg AS, Monroe DM, Hoffman M. The effect of temperature and pH on the activity of factor VIIa: Implications for the efficacy of high-dose factor VIIa in hypothermic and acidotic patients. J Trauma. 2003;55:886- 91.
- [146]Straten AH, Kats S, Bekker MW, Vertappen F,Woorst JF,Zundert AJ, et al. Risk Factors for Red Blood Cell Transfusion After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth.2010;24:413-17.
- [147]Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SI, Culliford L,Angelini GD. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery.Circulation.2007;116:2544-52.
- [148]Reeves BC, Murphy GJ. Increased mortality, morbidity, and cost associated with red blood cell transfusion after cardiac surgery. Curr Opin Cardiol.2008; 23:607-12.
- [149]Murphy GJ, et al. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. N Engl J Med. 2015;372:997-1008.
- [150]Muedra V, Delas F, Villalonga V,Gomez M, Sánchez F, Llopis JE. Requerimientos transfusionales y morbi-mortalidad en cirugía cardíaca en relación al empleo de antifibrinolíticos : aprotinina comparada con ácido tranexámico. Rev Esp Anestesiología Reanim. 2011;58:140-46.

- [151]Gomez-Baute R, Guerra- Alfonso T, Dita-Salabert L, Fernández-Águila JD, Cabrera-Zamora M. Cell-based coagulation theory: from the waterfall sequence to cell membranes. *Medisur*.2011;9:146-55.
- [152]Alvarado Arteaga, I. M. Fisiología de la coagulación: nuevos conceptos aplicados al cuidado perioperatorio. *Univ. Medica*.2013;54:338-352.
- [153]Lozano M, Reverter JC. Implicaciones hematológicas de la circulación extracorpórea.Fisiopatología y técnicas de circulación extracorporea,2º edición. Madrid. Ergon.2012;279-90.
- [154]Minors DS.Haemostasis, blood platelets and coagulation. *Anaesthesia and intensive Care Medicine*.2007;8:214-16.
- [155]Menéndez-Alonso E, Rubio-Arias S, Sánchez-Calvin MT. Visión moderna de la hemostasia: nuevo modelo de coagulación. Curso de formación continuada AEBM.2011:584-611.
- [156]Key NS, Geng J.G, Bach, RR. Tissue factor; from Morawitz to microparticles. *Trans Am Clin Climatol Assoc*.2007;118:165-73.
- [157]Smith SA. The cell-based model of coagulation: State-Of-The-Art Review. *J Vet Emerg Crit Care*.2009;19:3-10.
- [158]Ferreira CN, et al. A cell-based model of coagulation and its implications. *Rev Bras Hematol Hemoter*.2010;32:416-421.
- [159]Hoffman M, Monroe DM. Coagulation 2006: A Modern View of Hemostasis. *Hematol Oncol Clin North Am*.2007;21:1-11.
- [160]Osorio JH, Quenán YE, Gómez WB. Evolución y cambios en el sistema de la coagulación sanguínea. Una reflexión. *Rev Univ y Salud*.2013; 15:225-37.
- [161] Pérez-Gómez F, Bóevr R. The new coagulation cascade and its possible influence on the delicate balance between thrombosis and hemorrhage. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:1217-9.
- [162]Carrillo-Esper R, Villaseñor-Ovies P.Coagulopatía del paciente quirúrgico. El nuevo modelo celular de la coagulación y su aplicación en anestesiología. *Rev Mex Anest*. 2004; 27:221-30.
- [163]Galvez K, Cortes C. Tromboelastografía: Nuevos conceptos en la fisiología de la hemostasia y su correlación con la coagulopatía asociada al trauma. *Rev Colomb Anesthesiol*. 2012;40:224-30.
- [164]Lorand L. Factor XIII: structure, activation, and interactions with fibrinogen and fibrin. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;936:291-311.

- [165]Cesarman-Maus G, Hajjar KA. Molecular mechanisms of fibrinolysis. *Br J Haematol.* 2005;129:307-21.
- [166]Paparella D, Brister SJ, Buchanan MR. Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review. *Intensive Care Med.* 2004; 30:1873-81.
- [167]Johansson PI, Solbeck S, Genet G, Stensballe J, Ostrowski SR. Coagulopathy and hemostatic monitoring in cardiac surgery: an update. *Scand Cardiovasc J.* 2012;46:194-202.
- [168]Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Alvarez-Aldecoa C, Santullano ER, Robertis E, et al. Management of severe perioperative bleeding. Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol.* 2013;30:270-82.
- [169]Hass T, Fries D, Tanaka KA, Asmis L, Curry NS, Schochl H. Usefulness of standard plasma coagulation tests in the management of perioperative coagulopathic bleeding: is there any evidence? *Br J Anaesth.* 2015;114:217-24.
- [170]Whiting P, Maiwenn AI, Westwood M, Corro-Ramos I, Ryder S, Armstrong N, et al. Viscoelastic point-of-care testing to assist with the diagnosis, management and monitoring of haemostasis: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2015;19:1-228.
- [171]Estridge BH, Reynolds AP, Walters J. *Basic Medical Laboratory techniques.* 2000.
- [172]Jakoi A, Kumar N, Vaccaro A, Radcliff K. Perioperative coagulopathy monitoring. *Musculoskelet Surg.* 2014;98:1-8.
- [173]Turgeon ML. *Clinical Hematology :Theory and Procedures* 4th edition, 2005. ISBN: 0-7817-5007-5.
- [174]Ural K, Owen C. Pro: The Hepcon HMS Should Be Used Instead of Traditional Activated Clotting Time (ACT) to Dose Heparin and Protamine for Cardiac Surgery Requiring Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016;30:1727-9.
- [175]Pérez-Ferrer A. *Medicina transfusional* 2010. Editorial Médica Panamericana. ISBN:978-84-9835-257-3.
- [176]MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Murtha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma. *J Trauma.* 2003;55:39-44.
- [177]Hartert H. Blutgerinnungsstudien mit der thrombelastographie, einem neuen untersuchungsverfahren. *Klin Wochenschr.* 1948;26:577 - 83.

- [178]Gempeler FE, Perea AH, Diaz L. Thromboelastography: Overall Evaluation of Coagulation. Perioperative Applications. Rev Col Anest. 2011;39:410-23.
- [179]Görlinger K, Tanaka KA, Dirkmann D. Whole blood Assay: Thromboelastometry. Management of bleeding patients 2016. ISBN: 978-3-319-30726-8.
- [180]Lier H, Vorweg M, Hanke A, Görlinger K. Thromboelastometry guided therapy of severe bleeding. Hämostaseologie. 2013;33:51-61.
- [181]Görlinger K, Hanke AA, Dirkmann D, Tanaka KA. Management of hemorrhage in cardiothoracic surgery. J Cardiothor Vasc Anesth.2013;27:20-34.
- [182]Weber CF, Görlinger K, Meininger D, Herrmann E, Bingold T, Dr. med. et al. Point-of-Care-Testing: A prospective, randomized clinical trial of efficacy in caagulopathic cardiac surgery patients. Anesthesiology. 2012;117:531-47.
- [183]Görlinger K, Hanke AA, Dirkmann D. Potential value of transfusion protocols in cardiac surgery. Curr Opin Anaesthesiol.2013;26:230-43.
- [184]Görlinger K, Jambor C, Hanke AA. Perioperative coagulation management and control of platelet transfusion by point-of-care platelet function analysis. Transfus Med Hemother.2007;34:396-41.
- [185]Görlinger K, Dirkmann D, Hanke AA, Kamler M, Kottenberg E, Thielmann M, et al. First-line Therapy with Coagulation Factor Concentrates Combined with Point-of-Care Coagulation Testing Is Associated with Decreased Allogeneic Blood Transfusion in Cardiovascular Surgery A Retrospective. Single-center Cohort Study. Anesthesiology. 2011;115:1179-97.
- [186]Tellez de Peralta G. Tratado de cirugía cardiovascular. Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular. 1998:70-73.
- [187]Lamas-Ávila AD. Circulación extracorpórea en la cirugía cardiaca 2014. ISBN 978-959-212-883-5.
- [188]High KM, Bashein G, Kurusz M. Principles of oxygenator function: gas exchange, heat transfer, and operation. Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice, 2 ED. Lippincott Williams & Wilkins.2000.
- [189]Lores ME, Alonso MJ. Dispositivos para la oxigenación artificial. Fisiopatología y técnicas de circulación extracorporea, 2º edición. Madrid. Ergon. 2012;209-28.
- [190]Machin D, Allsager C. Principles of cardiopulmonary bypass. Critical Care & Pain. 2006;6:76-181.



- [191]Supelano G. Bomba de circulación extracorpórea: componentes, funcionamiento y fisiología 2004. En : <http://smjaverianos.tripod.com/>.
- [192]Peterson KA, Dewanjee MK, Kaye MP. Fate of indium 111-labeled platelets during cardiopulmonary bypass performed with membrane and bubble oxygenators. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982;84:39-43.
- [193]Clark RE, Beauchamp RA, Magrath RA, Brooks JD, Ferguson TD, Weldon CS. Comparison of bubble and membrane oxygenators in short and long term perfusions. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1979;78:655-66.
- [194]Mentzer RM. Myocardial protection in heart surgery. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2011;16:290-7.
- [195]Estevez FJ, Cuenca JJ. Protección miocárdica en el adulto y en cirugía pediátrica. *Fisiopatología y técnicas de circulación extracorporea*, 2º edición. Madrid. Ergon. 2012;415-27.
- [196]Vázquez A. Cardioplejia del Nido: una estrategia de protección miocárdica segura, eficaz y económica. *Cir Cardiov.* 2015;22:287-93.
- [197]Martín L. Sistemas de seguridad. *Fisiopatología y técnicas de circulación extracorporea*, 2º edición. Madrid. Ergon. 2012;229-39.
- [198]Información proporcionada por Siemens: [www.healthcare.siemens.com](http://www.healthcare.siemens.com).
- [199]Información proporcionada por Roche Diagnostics :[www.roche.de/](http://www.roche.de/).
- [200]Información proporcionada por Sysmex Corporation: [www.sysmex.es](http://www.sysmex.es).
- [201]Lafuente S, Trilla A, Bruni L, González R, Bertrán MJ, Pomar JL, et al. Validación del modelo probabilístico EuroSCORE en pacientes intervenidos de injerto coronario. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:589-94.
- [202]Salooja N, Perry DJ. Thromboelastography. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2001; 12:327-37.
- [203]Tuman KJ, Spiess BD, McCarthy RJ, Ivankovich AD. Effects of progressive blood loss on coagulation as measured by thrombelastography. *Anesth Analg.* 1987;66:856-63.
- [204]Spiess BD, Tuman KJ, McCarthy RJ, DeLaria GA, Schillo R, Ivankovich AD, et al. Thromboelastography as an indicator of post-cardiopulmonary bypass coagulopathies. *J Clin Monit.* 1987;3:25-30.
- [205]Afshari A, Wikkelso A, Brok J, Moller AM, Wetterslev J. Thrombelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor

haemotherapy versus usual care in patients with massive transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011.

[206]Spiess BD, Gillies BS, Chandler W, Verrier E. Changes in transfusion therapy and reexploration rate after institution of a blood management program in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.*1995;9:168-73.

[207]Nuttall GA, Oliver WC, Santrach PJ, Bryant S, Dearani JA, Schaff HV, et al. Efficacy of a simple intraoperative transfusion algorithm for non erythrocyte component utilization after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology.* 2001; 94: 773-81.

[208]Girdauskas E, Kempfert J, Kuntze T, Friedrich-Wilhelm M. Thromboelastometrically guided transfusion protocol during aortic surgery with circulatory arrest: a prospective, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140:1117-24.

[209]Hanke AA, Herold U, Dirkmann D, Tsagakis K, Jacob H, Görlinger K. Thromboelastometry based early goal-directed coagulation management reduces blood transfusion requirements, adverse events, and costs in acute Type A aortic dissection: A pilot study. *Transfus Med Hemother.*2012;39:121-28.

[210]Shore-Lesserson L, Manspeizer HE, DePerio M, Francis S, Vela-Cantos F, Ergin MA. Thromboelastography-guided transfusion reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth Analg.*1999;88:312-9.

[211]Manikappa S, Mehta Y, Juneja R, Trehan N. Changes in transfusion therapy guided by thromboelastograph in cardiac surgery. *Ann Card Anaesth.* 2001; 4:21-27.

[212]Royston D, Von Kier S. Reduced haemostatic factor transfusion using heparinase-modified thromboelastography during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth.* 2001; 86:575-8.

[213]Avidan MS, Alcock EL, da Fonseca J, Ponte J, Desai JB, Despotis GJ and Hunt BJ. Comparison of structured use of routine laboratory tests or near patient assessment with clinical judgement in the management of bleeding after cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2004; 92: 178-86.

[214]Anderson L, Quasin I, Soltar R, Steven M, Macfie A, Korte W. An audit of red cell and blood product use after the institution of thromboelastometry in cardiac intensive care unit. *Transfus Med.* 2006; 16:31-9.

[215]Spalding GJ, Hartrumpf M, Sierig T, Oesberg N, Kirchke CG, Albes JM. Cost reduction of perioperative coagulation management in cardiac surgery: Value

of “bedside” thrombelastography (ROTEM). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31: 1052-57.

[216]Ak K, Isbir CS, Tetik S, Atalan N, Tekeli A,Aljodi M. Thromboelastography-based transfusión algorithm reduces blood product use after elective CABG: A prospective randomized study. *J Card Surg.* 2009; 24:404-10.

[217]Westbrook AJ, Olsen J, Bailey M, Bates J, Scully M and Salamonsen RF. Protocol Based on Thromboelastograph (TEG) Out-Performs Physician Preference Using Laboratory Coagulation Tests to Guide Blood Replacement During and After Cardiac Surgery: A Pilot Study. *Heart, Lung Circ.* 2009; 18:277-88.

[218]Rahe-Meyer N, Pichlmaier M, Haverich A, Solomon C, Winterhalter M, Piepenbrock S, et al. Bleeding management with fibrinogen concéntrate targeting a high-normal plasma fibrinogen level: a pilot study. *Br J Anaesth.* 2009; 102:785-92.

[219]Rahe-Meyer N, Solomon C, Winterhalter M, Piepenbrock S, Tanaka K, Haverich A. Thromboelastometry guided administration of fibrinogen concentrate for the treatment of excessive intraoperative bleeding in thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009; 138:694-702.

[220]Wikkelsø et al. Thromboelastography (TEG) or rotational thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment in bleeding patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anaesthesia.* 2017;72:519-31.

[221]Basora M, Castellá M. Estrategia transfusional en cirugía cardiaca. *Fisiopatología y técnicas de circulación extracorporea*, 2º edición. Madrid. Ergon. 2012;325-335.

[222]Noval JA. Monitorización de la hemostasia. Unidad de Laboratorio Móvil. XXIII Congreso SETH. Bilbao. 2011.

[223]Henry D, Carless P, Moxey A, O'Connell D, Stokes B, Fergusson D, Ker K. Uso de antifibrinolíticos para reducir la necesidad de transfusión sanguínea alogénica perioperatoria. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011.

# NOTAS

# NOTAS