



UNIVERSIDAD DE SEVILLA
Facultad de Medicina
Departamento de Cirugía

INFLUENCIA DE LA TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS SOBRE EL DESARROLLO DE INFECCIONES POSTQUIRÚRGICAS EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA CARDÍACA

Doctorando:

MARÍA DOLORES RINCÓN FERRARI

Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Rincón Ferrari', enclosed within a hand-drawn, irregular oval shape.

Directores:

Dr SANTIAGO RAMÓN LEAL NOVAL

Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Profesor Dr JESÚS LOSCERTALES ABRIL

Catedrático de Cirugía de la Facultad de
Medicina de la Universidad de Sevilla

Sevilla, Junio de 2.000

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
NEGOCIADO DE TESTES

Queda registrado este Título de Doctor al
folio... 163... número... 148... del libro
correspondiente.

Sevilla, 09 JUN. 2000

El Jefe del Negociado,



*A Ramón Leal,
por la confianza
depositada en mí
y el esfuerzo
y paciencia (sobre todo)
que ha demostrado*

*A Juan Muñoz,
por su gran ayuda
y desinteresada
colaboración*

*Y a mis hermanos
Pedro y Jesús,
por saber soportar
mi mala caligrafía
y poca paciencia*

31.790

R / 177



**INFLUENCIA DE LA TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS SOBRE EL
DESARROLLO DE INFECCIONES POSTQUIRÚRGICAS EN PACIENTES
SOMETIDOS A CIRUGÍA CARDÍACA**

MARÍA DOLORES RINCÓN FERRARI

Servicio de Cuidados Críticos y Urgencias
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla



UNIVERSIDAD
de SEVILLA

DEPARTAMENTO DE CIRUGIA
FACULTAD DE MEDICINA

Avda Doctor Fedriani s/n

Teléf (95) 455 17 88

(95) 455 17 89

Fax (95) 455 17 90

D. JESUS LOSCERTALES ABRIL, CATEDRÁTICO DE CIRUGÍA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA Y D. SANTIAGO RAMÓN LEAL NOVAL, DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGÍA

CERTIFICAN:

Que el trabajo de investigación clínica que presenta Dña. María Dolores Rincón Ferrari, titulado **“INFLUENCIA DE LA TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS SOBRE EL DESARROLLO DE INFECCIONES POSTQUIRÚRGICAS EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA CARDIACA”** para optar con él al Grado de Doctor, ha sido realizada bajo nuestra dirección y reúne todos los requisitos exigibles para el fin al que opta.

Para que conste firmamos la presente en Sevilla a 23 de Mayo de 2000.

Fdo.: Prof. Jesús Loscertales Abril

Fdo.: Dr. Santiago Ramón Leal Noval

ÍNDICE

I- INTRODUCCIÓN	4
A.- INFECCIÓN NOSOCOMIAL EN CIRUGÍA CARDÍACA	9
1A.- Factores que predisponen a infección nosocomial en cirugía cardíaca	9
2A.- Concepto de neumonía nosocomial asociado a ventilación mecánica	11
3A.- Concepto de mediastinitis	13
4A.- Concepto de sepsis	13
5A.- Factores relacionados con el desarrollo de neumonía nosocomial .	16
6A.- Factores relacionados con el desarrollo de mediastinitis	19
B.- TRABAJOS QUE INVOLUCRAN LA TRANSFUSIÓN COMO FACTOR DE RIESGO DE MORBIMORTALIDAD	21
1B.- Transfusión y recurrencia de cáncer	21
2B.- Transfusión e infecciones postoperatorias	29
C.- TRANSFUSIÓN	34
1C.- Transfusión de hematíes	36
2C.- Transfusión de plaquetas	39
3C.- Transfusión de sangre total completa	40
4C.- Transfusión de plasma	41
5C.- Criterios transfusionales en cirugía cardiovascular	43

D.- TEORÍA DE LA INMUNOMODULACIÓN	51
1D.- El sistema inmune	51
2D.- Efectos inmunomoduladores de la transfusión sanguínea	57
3D.- Transfusión de sangre desleucocitada y sangre autóloga	60
4D.- Repercusiones económicas de la inmunomodulación	63
E.- ORIGINALIDAD DE ESTE TRABAJO	66
F.- IMPORTANCIA DE LA TESIS	70
II- OBJETIVOS	71
III- MATERIAL Y MÉTODO	73
A.- ÁMBITO DE ESTUDIO Y PACIENTES	74
B.- ANÁLISIS DE LOS FACTORES PREDISPONENTES DE INFECCIÓN POSTQUIRÚRGICA	77
C.- DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POSTQUIRÚRGICA	81
D.- DISEÑO DEL ESTUDIO	83
E.- ESTUDIO ESTADÍSTICO	86
IV- RESULTADOS	88
A.- RESULTADOS GENERALES	89
B.- INFLUENCIA DE LAS VARIABLES SOBRE LA ADQUISICIÓN DE INFECCIÓN POSTQUIRÚRGICA (AL MENOS UNA)	93

C.- INFLUENCIA DE LAS VARIABLES SOBRE LA ADQUISICIÓN DE NEUMONÍA NOSOCOMIAL	101
D.- INFLUENCIA DE LAS VARIABLES SOBRE LA ADQUISICIÓN DE MEDIASINITIS	101
E.- INFLUENCIA DE LAS VARIABLES SOBRE LA ADQUISICIÓN DE SEPSIS	111
F.- MORBIMORTALIDAD	117
G.- TRANSFUSIÓN	125
V- DISCUSIÓN	139
VI- RESUMEN	148
VII- CONCLUSIONES	152
VIII- BIBLIOGRAFÍA	154

I

INTRODUCCIÓN

I

INTRODUCCIÓN

Las intervenciones de cirugía cardíaca han aumentado considerablemente en todo el mundo, superando los 500.000 casos anuales. Este colectivo de pacientes es frecuentemente transfundido, sobre todo, en el período intra y postoperatorio inmediato (considerado 24 horas tras la intervención). Ello va relacionado con la técnica quirúrgica habitualmente empleada.

Aunque en los últimos años las técnicas de cirugía cardiovascular que requieren **circuitos de circulación extracorpórea**, han logrado importantes avances, siguen siendo intervenciones cruentas que inevitablemente llevan implícitas ciertas pérdidas sanguíneas que obligan en muchos casos al aporte de hemoderivados.

Más de veintidós millones de hemoderivados son transfundidos cada año en Estados Unidos (1). Una parte importante se transfunden a pacientes críticos, frecuentemente postquirúrgicos, estimándose que el rango de transfusión en la Unidad de Cuidados Intensivos es de 0,2-0,4 unidades por

paciente y día, dependiendo de normas locales y del tipo de paciente y cirugía (2).

En la cirugía de revascularización coronaria un alto porcentaje de casos requiere transfusión de concentrados de hematíes, calculándose 3,2 millones de unidades anuales en Estados Unidos (3).

Los criterios de transfusión son dispares, dependiendo de la institución que se trate. Un estudio multicéntrico recientemente realizado en dieciocho centros han demostrado una gran variabilidad en la media de unidades transfundidas en los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular, encontrándose una media de $2,9 \pm 0,1$ unidades de concentrados de hematíes, pero con un rango desde 0,4 hasta 6,3 unidades entre los distintos hospitales analizados, lo que indica que muy probablemente estos pacientes son transfundidos inapropiadamente en muchas ocasiones (4).

Con las técnicas actuales de screening, el médico que prescribe una transfusión puede conocer el riesgo de reacción transfusional y de enfermedades infecciosas transmitidas por la sangre, a los que somete a su paciente. Sin embargo, **otros riesgos** asociados al empleo de hemoderivados son menos conocidos. Recientemente se ha sugerido que las transfusiones

sanguíneas alogénicas pueden aumentar la recurrencia de tumores resecados quirúrgicamente y la tasa de infecciones postquirúrgicas.

Al efecto que produce la transfusión sanguínea sobre el sistema inmune se le denomina **inmunomodulación** y su trascendencia puede ser importante. Se ha estimado que la mortalidad debida a infección postoperatoria causada por la inmunomodulación podría exceder a las muertes causadas por los restantes riesgos transfusionales combinados y que las medidas encaminadas a disminuir los efectos deletéreos de la inmunomodulación podrían reducir el número de infecciones postoperatorias y, por tanto, los costes asociados a ellas.

La incidencia de infecciones en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular oscila entre un 5 y un 15% según las series, con infecciones de la herida quirúrgica, bacteriemias, infecciones urinarias e infecciones respiratorias como las más frecuentes encontradas. La mediastinitis es una infrecuente pero seria complicación de este tipo de cirugía (5-18).

Aunque se conocen múltiples factores de riesgo asociados a un aumento de la morbimortalidad en cirugía cardíaca, el desarrollo de **infecciones**

postquirúrgicas es, probablemente, el mayor determinante de la misma (19,20).

El conocimiento de la mayoría de ellos, ha hecho posible reducir la incidencia de infecciones postquirúrgicas. Pero a pesar de todo, sigue siendo una complicación que ensombrece bastante la evolución de estos enfermos.

La importancia de este trabajo se basa en conocer la influencia de la transfusión de hemoderivados sobre este grupo de pacientes sometidos a cirugía cardiovascular y su relación con el desarrollo de infección postoperatoria.

Con ello, se podría contribuir a disminuir la morbimortalidad controlando y corrigiendo los hábitos transfusionales en este colectivo de pacientes.

A.- INFECCIÓN NOSOCOMIAL EN CIRUGÍA CARDÍACA.

IA.- Factores que predisponen a infección nosocomial en cirugía cardíaca

La infección nosocomial se considera la causa más importante de aumento de morbilidad y mortalidad en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular (21, 22).

Dentro del grupo de pacientes quirúrgicos ingresados en UCI, aquellos sometidos a cirugía cardíaca presentan un riesgo mayor de desarrollo de **infección nosocomial**, debido a múltiples factores (24).

Uno de ellos es la existencia de **múltiples y amplias heridas quirúrgicas** (esternotomía, incisión en extremidades inferiores para la safenotomía, drenajes torácicos, etc.); otro es el uso frecuente de **métodos invasivos** como catéter en arteria pulmonar o balón de contrapulsación (25, 26) así como el tiempo operatorio prolongado.

A todo esto se añaden factores relacionados con la técnica operatoria, como son:

a.- Anestesia

La anestesia puede modular la respuesta inmune. Tiene efectos directos en sistema de defensa local por repercutir con la intubación traqueal en la función de defensa ciliar de la traquea y por otros efectos indirectos a través de la influencia sobre la respuesta metabólica y endocrina, la oxigenación, la ventilación y la perfusión tisular (28).

Cuando se expone en laboratorio una muestra de neutrófilos, monocitos o linfocitos a concentraciones de anestésicos inhalados o intravenosos se produce una inhibición de su actividad dosis-dependiente (29-34).

b.- Severidad de la técnica quirúrgica

Es bien conocida la relación directa entre la complejidad de la técnica quirúrgica y los efectos sobre el sistema inmune. Estos cambios son más evidentes en la cirugía cardiovascular, posiblemente relacionados con efectos adicionales de la circulación extracorpórea (35-48).

c.- Sangrado quirúrgico

La hemorragia de más del 30% del volumen sanguíneo total sin reposición volumétrica produce múltiples anomalías en el sistema inmune, sobre todo,

descenso en la producción de anticuerpos, inhibición de la proliferación de células T y producción de linfocinas (49, 50 y 51).

d.- El shock y la isquemia tisular provocan aumento de los mediadores inmunes. La hipoperfusión en la mucosa intestinal (52, 53) provoca una traslocación de endotoxinas y microorganismos a través del intestino e incrementa la producción de citocinas hepáticas y provoca inmunosupresión mediante la activación de células Kupffer e induciendo la síntesis de prostaglandinas (54).

2A.- Concepto de neumonía nosocomial asociada a ventilación mecánica

Se considera neumonía nosocomial asociada a ventilación mecánica a aquella infección de las vías respiratorias inferiores que cumple los criterios clínicos y microbiológicos diagnósticos de neumonía (Tabla 1) y que no esté presente antes de colocar el tubo traqueal e iniciar la ventilación controlada (55).

La mayoría de estudios requieren que el paciente haya permanecido más de 48 horas (56, 57) o más de 72 horas (58, 59) en ventilación mecánica

antes de que aparezca la neumonía para incluirla dentro del grupo de neumonía nosocomial asociada a ventilación mecánica.

TABLA 1. CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE NEUMONÍA

1.- Radiología torácica con signos de un infiltrado nuevo y persistente o progresión de uno nuevo, o cambio de sus características acompañado por cualquiera de los siguientes:

- a.- Aparición de esputo purulento.
 - b.- En hemocultivo se ha aislado un microorganismo que coincide con el del esputo.
 - c.- En una muestra obtenida por aspiración traqueal, cepillado bronquial, catéter telescopado, lavado broncoalveolar o biopsia, se ha aislado un microorganismo.
 - d.- Se ha aislado un virus o el resultado de detección de antígeno viral es positivo.
 - e.- El título de anticuerpos específicos Ig M es diagnóstico o el de Ig G se ha cuádruplicado en dos muestras sucesivas.
 - f.- Diagnóstico histopatológico de neumonía.
-

2.- En el caso de que la radiología torácica no sea valorable por la presencia de pulmón blanco se siguen los siguientes criterios:

- a.- En hemocultivo se ha aislado un microorganismo que coincide con el del esputo.
 - b.- En una muestra obtenida por aspiración traqueal, cepillado bronquial, catéter telescopado, lavado broncoalveolar o biopsia, se ha aislado un microorganismo.
 - c.- Se ha aislado un virus o el resultado de detección de antígeno viral es positivo.
 - d.- El título de anticuerpos específicos Ig M es diagnóstico o el de Ig G se ha cuádruplicado en dos muestras sucesivas.
 - e.- Diagnóstico histopatológico de neumonía.
-

3A.- Concepto de mediastinitis

Se define como el cuadro clínico caracterizado por fiebre ($> 38^{\circ} \text{C}$), dolor o inestabilidad esternal y exudado purulento a través de la herida o drenajes mediastínicos con cultivo positivo.

4A.- Concepto de sepsis

El concepto de estado infeccioso grave es antiguo y ha sido ampliamente utilizado desde hace años por los intensivistas y reanimadores para designar la asociación de un síndrome infeccioso, generalmente secundario a una etiología bacteriana bien identificada y a signos de sufrimiento visceral, habitualmente a manifestaciones hemodinámicas del tipo de shock y/o sus consecuencias.

Las definiciones utilizadas actualmente parten de que todo proceso infeccioso grave desencadena una respuesta del organismo, más o menos marcada, pero a priori de la misma causa y que se compone, por un lado, de manifestaciones inflamatorias y, por otro, de signos de sufrimiento orgánico que mandan sobre la evolución y el pronóstico y que en sus estadios iniciales su gravedad se puede ver infravalorada.

La definición de estados infecciosos o **síndromes sépticos** está basada en un consenso norteamericano (The American College of Chest Physicians Society of Critical Care Medicine Consensus Conference) (60), en el cual se definió el término **“Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS)”**. Ésta designación fue acuñada para señalar la respuesta clínica frente a diferentes noxas, independientemente de la causa. El SRIS puede originarse por varios agentes, entre los que se pueden incluir infección, trauma, pancreatitis, quemaduras, etcétera.

Se considera **Sepsis** a la situación de SRIS provocada por una infección (Tabla 2).

TABLA 2. DEFINICIÓN DE ESTADOS SÉPTICOS

A) Síndrome séptico no severo (o sepsis): Síndrome inflamatorio sistémico (SIS) debido a una infección:

1.- Infección definida.

2.- Al menos dos de los siguientes signos:

- temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ ó $< 36^{\circ}\text{C}$
- frecuencia cardíaca $>90/\text{min}$
- taquicnea $>20/\text{min}$ (ó $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$)
- leucocitosis $>12.000/\text{mm}^3$ ó $< 4.000/\text{mm}^3$

B) Sepsis severa: Síndrome séptico + signos de disfunción de un órgano (al menos) como:

- Hipotensión (PA sistólica $< 90 \text{ mmHg}$)
- Acidosis láctica
- Oliguria
- Encefalopatía aguda
- Hipoxemia inexplicada
- Coagulopatía

C) Shock séptico: Sepsis severa con signos de disfunción orgánica e hipotensión persistente a pesar de una adecuada reposición de aporte hídrico y/o necesidad de drogas inotrópicas o vasoactivas

5A.- Factores relacionados con el desarrollo de neumonía nosocomial

La neumonía nosocomial es la segunda infección nosocomial más frecuente, ocupando el primer lugar en cirugía cardíaca, y está asociada con alta morbilidad e incrementos de coste económico. Es responsable de entre el 13 y el 18 % de todas las infecciones hospitalarias (61, 62). Se estima que un 10 – 25 % de pacientes ingresados en UCI desarrollan neumonía.

El riesgo de neumonía se incrementa de 4 a 21 veces en **pacientes intubados** y la probabilidad de adquirir infección se ajusta a la **duración de la ventilación mecánica** (63). El riesgo es a menudo más alto en cuidados intensivos **postquirúrgicos** que en pacientes médicos, estimándose en un 17'5 % de los pacientes postoperados. Este riesgo mayor en enfermos intervenidos se incrementa aún más en aquellos sometidos a cirugía abdominal alta y a cirugía de tórax (64).

Otro factor relacionado con la neumonía nosocomial es la existencia de **coma**, contemplada como variable independiente en los estudios de Rello (65), Rodríguez (66) y Daschner (67).

La **reintubación o intubación urgente**, presente en los estudios de Gorenk (68), Torres (69), Rodríguez (66) y Zwillich (70), podría ser debida al mayor riesgo de aspirar secreciones orofaríngeas en el transcurso de esta maniobra.

La relación de la neumonía con la **aspiración gástrica** en los estudio de Daschner (67) y Torres (69), se debe probablemente a que al estar dañado el parénquima pulmonar por el contacto con el medio ácido del contenido gástrico existen menos mecanismos de defensa.

Se conoce también la relación de neumonía con **antecedentes de broncopatía crónica** (69, 71 y 72) pudiendo ser secundario a una alteración de la estructura pulmonar o a la necesidad de ventilación mecánica prolongada en este grupo de pacientes.

La **edad elevada** es otro factor relacionado en algunos trabajos (73). Podría ser secundario a los trastornos inmunológicos que pueden aparecer con el envejecimiento (74) o ser debido a una mayor duración de la ventilación mecánica.

El **tratamiento antibiótico previo** es otro factor que influye tanto en

la morbilidad como en la mortalidad de esta entidad (69, 75), al favorecer el crecimiento de gérmenes multiresistentes.

En pacientes sometidos a cirugía cardiovascular, además de todos estos factores expuestos, se han realizado múltiples estudios para conocer otras variables relacionadas con el desarrollo de neumonía nosocomial (64, 76, 77 y 78) (Tabla 3).

TABLA 3. FACTORES DE RIESGO DE NEUMONÍA NOSOCOMIAL EN PACIENTES INTUBADOS

FACTORES	AUTORES
Coma/TCE	Craven, Daschner, Rello, Rodríguez
Reintubación, intubación urgente	Gorensek, Torres, Rodríguez, Zwillich
Aspiración gástrica	Daschner, Torres
Uso de PEEP	Torres
Cambio tubuladuras < 24 h	Craven
Otoño/invierno	Craven
Trauma torácico	Rodríguez
Hipotensión, mala perfusión	Rodríguez, Fidian-Green
Edad elevada	Kollef
Indices de gravedad elevados	Rodríguez
Inhibidores H ₂	Craven, Gaynes

6A.- Factores relacionados con el desarrollo de mediastinitis

La mediastinitis es una infección poco frecuente en cirugía cardiovascular, estimándose una incidencia del 1 – 2 % en la mayoría de los trabajos (5 - 18) pero asociada a una elevada morbimortalidad.

Múltiples factores se han asociado al desarrollo de mediastinitis (Tabla 4), entre los que destacan la **malnutrición** probablemente relacionado con una mala cicatrización de la herida y con cierto grado de inmunosupresión.

TABLA 4. FACTORES DE RIESGO DE MEDIASTINITIS

FACTORES	AUTORES
Malnutrición	Otto, Koshal
Obesidad	Otto, Koshal, Nagachinta
Diabetes Mellitus	Otto, Farrington
Tabaco	Nagachinta, Farrington, Bellet, Benowitz
Reintervención	Roberts, Ottino

La mediastinitis también es más frecuente en pacientes **obesos** (79, 80 y 81), probablemente porque el cerclaje con hilos de acero en la tabla esternal

provoca una necrosis tisular y un compromiso del flujo sanguíneo en el tejido celular subcutáneo aumentado de estos pacientes (13).

La **diabetes mellitus** es otro factor que se asocia frecuentemente a mediastinitis (79, 80, 82 y 83), pudiendo ser debido a la inmunosupresión asociada con la propia enfermedad.

Los pacientes **fumadores** también tienen mayor incidencia de mediastinitis (13, 82). La nicotina se asocia a un incremento de la frecuencia cardiaca, del gasto cardiaco, de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial. La reducción del flujo sanguíneo periférico provocaría un cierto grado de isquemia a nivel de la esternotomía con mayor tendencia a la infección de la misma (84, 85).

La **reintervención** (5, 14) también predispone al desarrollo de mediastinitis, probablemente en relación con una mayor manipulación de la herida y por mayor isquemia local.

B.- TRABAJOS QUE INVOLUCRAN LA TRANSFUSIÓN COMO FACTOR DE RIESGO DE MORBIMORTALIDAD

IB.- Transfusión y recurrencia de cáncer

Se conoce que pacientes sometidos a tratamientos para el cáncer consumen un 19 % de la sangre transfundida. Recientes estudios (86) apuntan que entre el 35 y el 65 % de los pacientes tratados de cáncer de larga evolución (pulmón, riñón, estómago, próstata) reciben transfusión.

Se ha estudiado la incidencia de recurrencia de estos tumores tras una cirugía potencialmente curativa, teniendo en cuenta los **efectos inmunomoduladores** de la transfusión, encontrándose muchos estudios que confirman un aumento de recurrencias tumorales en pacientes transfundidos.

Además, la tasa de recurrencia es mayor cuando se transfunde plasma o productos sanguíneos conteniendo **leucocitos**, en comparación con los concentrados de hematíes desleucocitados (87).

Se conoce también por otros estudios que **la cantidad de hemoderivados** transfundidos influye en este efecto inmunomodulador, de tal forma que en un estudio realizado con pacientes oncológicos, la transfusión de más de tres unidades de concentrados de hematíes (88) aumentó la incidencia de recurrencias tumorales.

a) Cáncer de colon

Múltiples estudios han relacionado la transfusión de sangre perioperatoria con la tasa de recurrencias del cáncer colorrectal (89, 90). Treinta y un estudios han evaluado esta relación (87 - 117). La mayoría de estos estudios (90 %) encuentran un aumento de recurrencias estadísticamente significativa en pacientes transfundidos. En estudios sobre este tipo de cáncer, también se demostró la relación de la inmunomodulación con componentes específicos de los hemoderivados transfundidos (leucocitos, plasma fresco,...) (101, 118, 119 y 120) y la relación directa entre el número de unidades transfundidas y la tasa de recurrencias (estimada en 3 ó más unidades) (121).

b) Mastectomía por cáncer de mama y transfusión

Existen múltiples estudios sobre este tema. Siete (122 - 128) de diez publicaciones (96, 122 - 130) demostraron un peor pronóstico en el grupo transfundido:

☑ **Hoc et al.** (125) realizó un estudio retrospectivo con 455 pacientes con estadio I de cáncer de mama y encontró una supervivencia a los 5 años de la cirugía del 53 % en pacientes transfundidos frente a un 93 % en los no transfundidos.

☑ **Herman and Koldzieski** (128) encontró en pacientes con estadio I y II de la enfermedad una supervivencia a los 5 y 10 años del 75% y 63% respectivamente en pacientes no transfundidos frente a un 66% y 45% en pacientes transfundidos ($p=0.005$). En el estudio multivariante se demostró la transfusión como factor independiente para aumentar la supervivencia en este tipo de cáncer.

c) Recurrencia del cáncer de cabeza y cuello después de la cirugía y la transfusión

También se han publicado bastantes trabajos sobre la relación de la transfusión perioperatoria en este tipo de cáncer y su recurrencia posterior (131 - 136):

- ☑ **Wooley et al.** (134) encontraron un riesgo 2,6 veces superior de recurrencia en los pacientes transfundidos que en los que no recibieron hemoderivados.

- ☑ **Likewise, Jackson y Rice** (133) encontraron una recurrencia del cáncer laríngeo del 14% en pacientes no transfundidos frente a un 65% en los transfundidos, siendo en el cáncer nasal/oral de 31% vs 71%.

- ☑ **Johnson et al.** (135) realizaron un estudio con carcinoma de cabeza y cuello en el que se encontró una ausencia de recidiva tumoral a los 3 años de la cirugía en el 73% de los casos (si no recibieron transfusión) frente a un 47% (si se transfundieron). Además, en este estudio, no sólo se encontró relación directa entre transfusión y recurrencia tumoral sino relación exponencial entre ellos, de tal forma que a mayor número de unidades transfundidas, mayor era la tasa de recurrencia. A los dos años, los pacientes libres de recidiva tumoral ocupaban sólo el 40% en el grupo en el que se transfundieron 5 ó más unidades de concentrados de hematíes.

d) Transfusión y recurrencia de cáncer de pulmón

Algunos estudios se han realizado también, con este tipo de cáncer y la relación entre recidiva tumoral tras cirugía y la transfusión perioperatoria (137-143):

- ☑ **Little et al.** (142) publicaron una diferencia en la tasa de supervivencia a los 5 años entre pacientes con cáncer de pulmón en estadio I, según fueron transfundidas o no, del 53% vs 81% respectivamente resultando además la transfusión el único factor independiente relacionado con la supervivencia en el estudio multivariante.

- ☑ **Pastorini et al** (143) realizaron un estudio retrospectivo con 283 pacientes con cáncer de pulmón, no de células pequeñas, en estadio I sometidos a intervención quirúrgica. No se encontraron diferencias significativas de supervivencia a los 8 años entre grupo de transfundidos y no transfundidos (36% vs 34%).

e) Recurrencia de sarcoma de tejido y transfusión

Este tipo de tumor es menos frecuente y por ello, existen menos estudios al respecto, aunque también se ha encontrado relación entre la transfusión y la recidiva tumoral:

- ☑ **Rosenberg et al** (144), en un estudio prospectivo multivariante con pacientes sometidos a resección quirúrgica de sarcoma de tejido en extremidades, encontró una diferencia significativa entre el grupo de enfermos transfundidos y los no transfundidos, con respecto a la supervivencia libre de recidiva a los 5 años (48% vs 70%, respectivamente).

- ☑ **Chesi et al.** (145) también realizaron un estudio similar encontrando los mismos resultados.

f) Cirugía de cáncer gástrico y transfusión

- ☑ **Kampschoer et al.** realizaron un estudio retrospectivo (146) con este tipo de cáncer encontrando una diferencia significativamente estadística en la supervivencia a los 5 años entre pacientes

transfundidos o no (57% vs 80,8%), aunque en el multivariante, el riesgo relativo fue escaso. Otros dos estudios (147, 148) ratificaron estos resultados.

- ☑ En un estudio de **Yamaguchi et al.** (149) sobre transfusión en período perioperatorio de cáncer gástrico realizado con 124 pacientes encontraron relación directa entre la cantidad de sangre transfundida y la tasa de supervivencia, siendo muy baja en el grupo que recibió 5 ó más unidades de concentrados de hematíes. En este mismo estudio, la transfusión fue escasamente significativa cuando se aplicó un análisis de regresión logística.

g) Cirugía de próstata y transfusión

También en este tipo de cirugía se ha estudiado la relación entre transfusión y supervivencia entre los que destacan:

- ☑ Estudio retrospectivo de **McClinton et al** (150) con 246 pacientes sometidos a resección prostática por vía transuretral, donde la edad, el tiempo de cirugía y la transfusión de sangre fueron las variables relacionadas significativamente con la tasa de supervivencia.

- ☑ **Davies et al** (151) obtuvieron resultados similares en cáncer de próstata tratados mediante técnica transuretral: 17% vs 66% de supervivencia en transfundidos y no transfundidos, respectivamente.

- ☑ **Ness et al** (152) estudiaron 309 pacientes de los cuales 36 no se transfundieron, 179 recibieron sólo sangre autóloga y 94 transfusión alogénica. En el análisis multivariante sólo la infiltración ganglionar o de vesículas seminales fue el único factor independiente relacionado con la supervivencia, aunque la tasa de recurrencia y de mortalidad fue mayor en el grupo de pacientes con transfusión alogénica.

- ☑ **Heal et al** (153) publicaron un estudio retrospectivo de pacientes con cáncer de próstata tratados mediante cirugía abierta y cirugía transuretral, encontrando una peor supervivencia y una mayor tasa de recidivas en los pacientes transfundidos, con un riesgo relativo de 2,82.

2B.- Trabajos que involucran la transfusión como Factor de Riesgo para Infecciones Postoperatorias

En la década de los 80, se iniciaron trabajos para investigar si las transfusiones alogénicas y sus efectos inmunológicos podían aumentar el riesgo de infecciones postoperatorias en pacientes sometidos a cirugía curativa de distintos **tipos de cánceres**. En un estudio prospectivo de 168 pacientes sometidos a cirugía de cáncer colorrectal (154) las transfusiones alogénicas y el valor del hematocrito al ingreso estuvieron significativamente relacionados con la presencia de **infección postquirúrgica**. Aunque las pérdidas sanguíneas, cirugía prolongada y el estadio tumoral pudieran estar relacionados con la transfusión alogénica, y actuar como posibles *variables de confusión*, ninguna de estas se asoció significativamente con infección, lo que sugiere una relación independiente entre transfusión e infección perioperatoria. Desde entonces, múltiples estudios, casi todos ellos epidemiológicos y observacionales, han analizado esta relación mediante análisis multivariante, a fin de sopesar la influencia de otras posibles variables de confusión como la edad, sexo, escalas de gravedad, shock, duración de la cirugía, hematocrito a la admisión en el hospital, respuesta inmune, pérdidas operatorias de sangre y estadio del tumor. Tras el análisis multivariante, **la transfusión** se mantuvo como variable relacionada con la infección postquirúrgica (155). La mayor parte de

los investigadores han analizado pacientes afectos de cáncer colorrectal (156 – 158), enfermedad de Crohn (159), cáncer gastrointestinal (160, 161), concluyendo que la transfusión sanguínea es un predictor significativa de infección postquirúrgica.

Otro grupo donde se ha comprobado esta asociación ha sido el de los **pacientes traumatizados**, como los trabajos realizados con traumatismos abdominales penetrantes (162 – 165). En un estudio realizado en 223 pacientes traumatizados (166), los transfundidos tuvieron más infecciones, complicaciones y mortalidad que los pacientes no transfundidos, correspondiendo los resultados más desfavorables a los sujetos con aporte de más de 1.500 cc de sangre. La transfusión fue también la única variable significativamente asociada con infección perioperatoria y complicaciones respiratorias en 252 pacientes con traumatismo esplénico (167). En este estudio retrospectivo, la transfusión fue el único factor independiente asociado con infección perioperatoria y complicaciones respiratorias (168).

Similares resultados se han obtenido en **pacientes quemados** (169), **sangrantes** por varices esofágicas (170) y los sometidos a **trasplante hepático** (171). También en **cirugía ortopédica** (172, 173), cirugía de fijación vertebral (174) y en **cirugía ginecológica** (175).

Sorprendentemente, a pesar del gran número de pacientes que se transfunden en UCI, pocos estudios han sido realizados para valorar la relación de las transfusiones sobre infección perioperatoria en este colectivo de pacientes. La mayor parte de los estudios han sido realizados en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular, al constituir un grupo homogéneo con altas probabilidades de ser transfundidos (168, 8, 14, 176 – 180):

- ☑ **Miholic et al (8)** estudiaron los factores de riesgo para infecciones bacterianas severas (mediastinitis, neumonía, septicemia y endocarditis bacteriana sobre válvula protésica) en 246 pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Múltiples variables fueron recogidas en el modelo de regresión logística, como duración de la cirugía, reintervención por sangrado, urgencia de la intervención quirúrgica, balón de contrapulsación intraaórtico, edad, sexo y el estado profesional del cirujano. Tres variables permanecieron significativas en el análisis de regresión logística: sustitución de más de 2.500 cc de sangre, reoperación y duración de la cirugía.

- ☑ Un estudio similar (14) demostró que la transfusión estuvo involucrada en la infección esternal de 2.579 pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

- ☑ **Murphy** (176) demostró que la transfusión alogénica fue el predictor más significativo de infección postoperatoria (pulmonar, urinaria y de herida quirúrgica) en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

- ☑ Otros estudios han corroborado la relación de las transfusiones con infección postquirúrgica, fundamentalmente **mediastinitis** (168, 177). Recientemente se ha reconocido que las transfusiones pueden estar relacionadas con **bacteriemia precoz** (179). En un estudio caso-control de 7.928 pacientes sometidos a cirugía cardíaca, el análisis de regresión logística estableció que la hipertensión pulmonar, diabetes, infusión de inotrópicos y el número de unidades de sangre transfundidas se relacionaron con bacteriemia precoz, dentro de las 96 horas de circulación extracorpórea.

- ☑ En nuestro centro se realizó un estudio caso-control con el fin de conocer los factores de riesgo relacionados con la adquisición de **neumonía nosocomial** en 684 pacientes sometidos a cirugía cardíaca (245). Cuarenta y cinco pacientes fueron diagnosticados de neumonía nosocomial y fueron comparados con 90 pacientes del

grupo control. El análisis multivariante demostró que la transfusión de más de 4 unidades de hemoderivados estuvo independientemente asociada con la adquisición de neumonía nosocomial. Esta asociación fue independiente de las pérdidas sanguíneas y de la gravedad del paciente.

- ☑ En otro estudio, con 970 pacientes sometidos a cirugía cardiovascular realizado en el Hospital de Valdecillas por **Rebollo et al.** (178) también se puso de manifiesto la relación entre la transfusión y la infección postquirúrgica, tanto en el estudio univariante como en la regresión logística.

C.- TRANSFUSIÓN

Los continuos progresos en los procedimientos de obtención y conservación de los diferentes componentes sanguíneos han permitido su utilización terapéutica, lo que ha conducido a que la administración separada de las distintas fracciones hemáticas sea la característica principal de la moderna hemoterapia. En la mayoría de las situaciones clínicas solamente es necesario compensar el déficit de alguno de los elementos sanguíneos, y el objetivo terapéutico se cumple de forma adecuada administrando tal componente deficitario de manera aislada.

La obtención de **componentes de la sangre** puede realizarse por fraccionamiento de las unidades de sangre total, utilizando procedimientos de centrifugación o mediante la utilización de procedimientos de aféresis basados en el empleo de separadores celulares mecanizados. Estos separadores son sistemas de circulación extracorpórea que permiten procesar grandes volúmenes de sangre de un solo donante para aislar y recoger cualquiera de sus distintos componentes mientras se devuelven los que nos son necesarios (Figura 5).

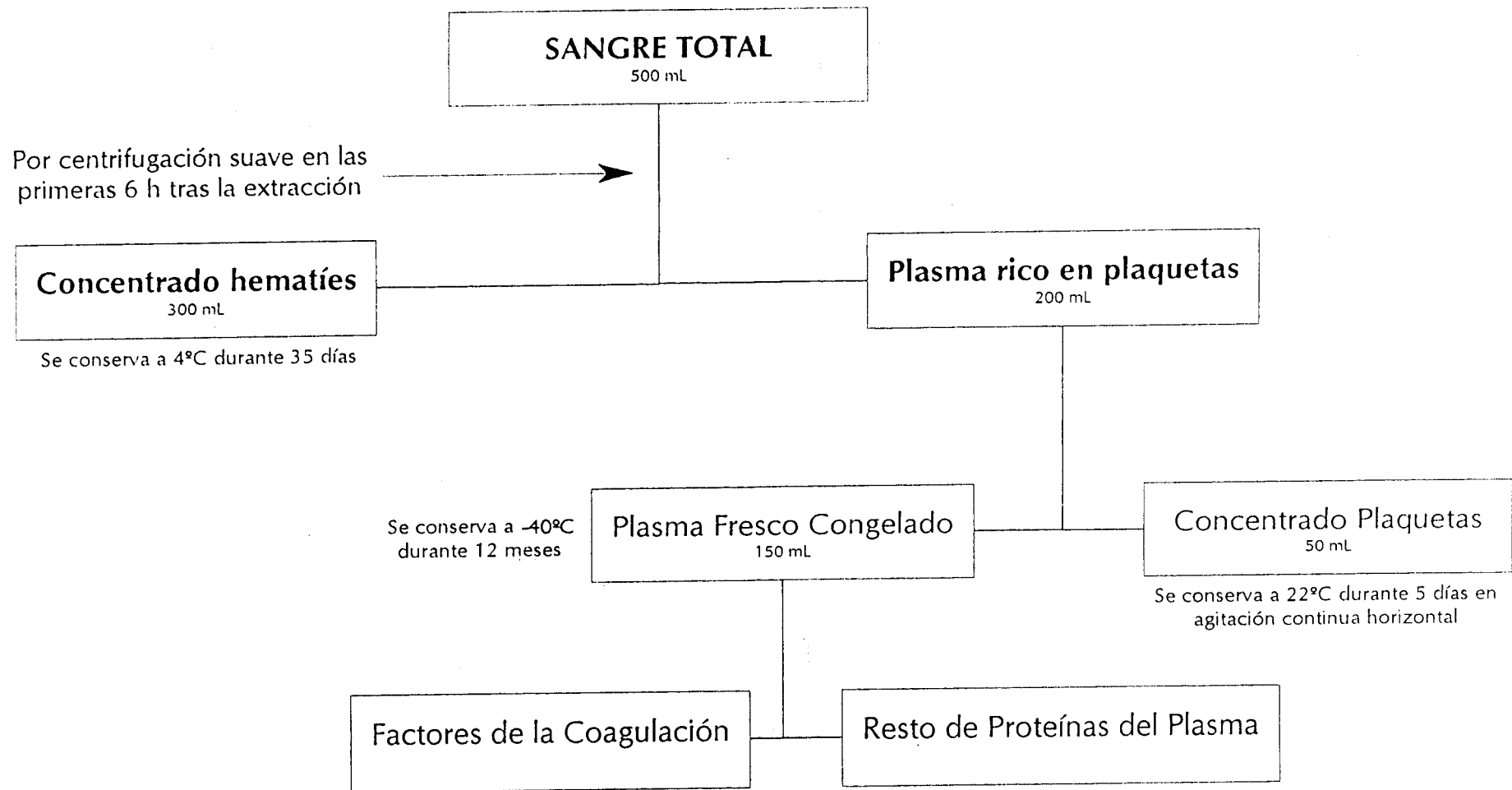


FIGURA 5

Concepto de transfusión alogénica: Se considera toda aquella transfusión de cualquier tipo de hemoderivado cuyo donante es siempre distinto al receptor de la misma.

Concepto de transfusión autóloga: Describe la transfusión de cualquier componente sanguíneo donado por el propio receptor previsto.

IC.- Transfusión de hematías

La eficacia de una transfusión de hematías está en función de que los hematías transfundidos sobrevivan en la circulación del paciente y sean capaces de realizar adecuadamente sus funciones propias de transporte e intercambio gaseoso. Los hematías se mantienen habitualmente a **4 °C** en la cámara frigorífica, en soluciones conservadoras cuyos componentes fundamentales son citrato sódico y glucosa.

El citrato es un quelante del calcio que impide el desarrollo del proceso de coagulación, y la glucosa en un sustrato esencial para el metabolismo energético eritrocitario. Existen diferentes tipos de soluciones conservadoras. Algunas de estas soluciones conservan la viabilidad de los hematías hasta 40-45

días. Desde el punto de vista de la viabilidad, se considera aceptable una transfusión de hematíes cuando a las 24 horas sobreviven en la circulación del receptor más del 70% de los hematíes transfundidos.

a) Concentrados de hematíes

Se obtienen eliminando unos 250 cc de plasma de las unidades de sangre total (que contiene unos 450 cc de sangre y 63 cc de anticoagulante, con un hematocrito de 36 - 44 %), mediante procedimientos de centrifugación.

El período máximo de conservación, el volumen y hematocrito de los concentrados de hematíes dependen de la solución conservadora empleada.

Los concentrados de hematíes no aportan cantidades significativas de ningún factor de coagulación y no poseen granulocitos ni plaquetas viables.

b) Concentrados de hematíes lavados

Consiste en eliminar todo el plasma de los concentrados de hematíes. La eliminación completa del plasma se logra mediante lavado de un concentrado de hematíes o de una unidad de sangre total, con solución salina fisiológica estéril. Este procedimiento elimina también la mayor parte de los leucocitos y las plaquetas.

c) Hematíes pobres de leucocitos

Las unidades de sangre total o concentrado de hematíes contienen $1-3 \times 10^9$ leucocitos que, si bien no son funcionalmente viables, poseen la capacidad de desencadenar fenómenos de aloinmunización y reacciones febriles no hemolíticas.

Se consideran **pobres en leucocitos** las unidades de sangre total o de concentrado de hematíes que han sido sometidos a un proceso capaz de reducir el contenido de leucocitos por debajo de 5×10^8 leucocitos/unidad.

Se han empleado diversos procedimientos con esta finalidad: sedimentación, centrifugación, lavado, congelación-descongelación y filtración. Los tres primeros prácticamente han dejado de utilizarse principalmente por el tiempo y el coste que conllevan y la escasa eficacia. La introducción de **filtros de leucoadhesión** de muy elevada eficacia y que no imponen retrasos a la transfusión, puesto que pueden ser utilizados en la cabecera del enfermo, han desplazado a las restantes técnicas cuando se requiere una desleucocitación extrema. Estos filtros eliminan más del 99% de los leucocitos cuando se aplican a unidades de sangre extraídas recientemente, pero encarecen de forma considerable el coste de la transfusión. Por este motivo, sigue estando indicado el empleo de técnicas menos eficaces pero más asequibles, tales como la

centrifugación en frío seguida de transfusión a través de filtros de microagregados. Este último sistema elimina alrededor del 60% de los leucocitos.

2C.- Transfusión de plaquetas

La obtención de las plaquetas puede conseguirse por fraccionamiento de unidades de sangre total o mediante procedimientos de aféresis. Con el primer método es necesario reunir en una mezcla las plaquetas de varios donantes, mientras que el segundo procedimiento permite obtener de un solo donante una cantidad de plaquetas suficiente para realizar una transfusión eficaz.

Cada unidad debe contener un mínimo de $5,5 \times 10^{10}$ plaquetas resuspendidas en 50 cc de plasma. Generalmente se conservan a **22 °C en agitación continua**, durante un período máximo de 5 días. La conservación a 4°C mantiene una buena eficacia funcional de las plaquetas, pero reduce su supervivencia postransfusional. Una vez preparada la mezcla de plaquetas, ésta ha de transfundirse lo más pronto que sea posible a fin de disminuir el riesgo de contaminación bacteriana.

El uso de circulación extracorpórea durante la cirugía cardíaca produce una importante alteración de todo el sistema de coagulación.

La hemodilución con cristaloides, el uso de heparinización sistémica y la activación plaquetaria en el circuito extracorpóreo son factores que influyen en la hemostasia perioperatoria.

Todo esto hace que los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular sean unos de los enfermos críticos que mayor proporción de transfusiones requieren, tanto para aumentar el nivel de glóbulos rojos como para el control de los trastornos hemorrágicos asociados a las alteraciones de la coagulación ya mencionados.

3C.- Transfusión de sangre total completa

La sangre total completa es aquella extraída al donante mezclada con el anticoagulante y de la que no ha sido retirado ningún derivado. La sangre que cumple estas condiciones y que es de reciente extracción (menos de 24 horas) se denomina **sangre total fresca**. Cuando la sangre ha estado más de 48 horas en refrigeradora a 4 °C se denomina **sangre total conservada**.

La unidad suele contener 500 cc con una hemoglobina de 60 gr/u. El efecto consiste en restaurar el volumen sanguíneo y la capacidad de transporte del oxígeno.

Una unidad de sangre total aumenta la hemoglobina de un adulto en 1'5 gramos o el valor del hematocrito en 3%, aproximadamente. Las indicaciones de la sangre total completa son muy limitadas. Sólo se emplea en casos de hemorragias muy abundantes en los que tan importante es aportar volumen como glóbulos rojos y que requieren corrección de factores de la coagulación; tal es el caso de sangrado en sábana en enfermos intervenidos de circulación extracorpórea.

4C.- Transfusión de plasma

El plasma es el componente líquido de la sangre que resulta de la retirada de los elementos formes. Se puede obtener por:

- Sedimentación de la sangre total.
- Centrifugación de la misma.

La bolsa suele contener 200-300 cc de volumen, con 10 gr/u de albúmina 0'5-0'7 gr/u de fibrinógeno e inmunoglobulinas. Si el plasma es fresco contiene factores lábiles y estables de la coagulación (0'7 a 1 u/ml). Si el plasma es viejo contiene factores estables de coagulación y productos de degradación (Na, K, etc.).

El efecto es expansor del volumen sanguíneo; aporte de proteínas, pero sobre todo, **aporte de factores de la coagulación.**

Se denomina **plasma fresco** el separado de la sangre antes de transcurridas 4 a 6 horas de la extracción y que se utiliza inmediatamente o tras ser conservado a -40°C . Una vez descongelado, si no se usa en pocas horas, el plasma se considera no fresco. Si la separación del plasma de la sangre se realiza después de 24 horas de la extracción se etiqueta como plasma no fresco.

Las indicaciones de transfusión de plasma son principalmente la corrección de las alteraciones de la coagulación, situación relativamente frecuente en cirugía cardiovascular. Durante el circuito cardiopulmonar externo, la sangre se expone a superficies extrañas, la heparina se usa de manera rutinaria y en muchas de ellas se realiza hemodilución. Todos estos

factores, junto con la hipertransfusión, son capaces de modificar la hemostasia del paciente.

Aunque la neutralización de la heparina suele ser correcta, se presentan problemas hemostáticos con más frecuencia que en otros tipos de cirugía mayor con consumo similar de sangre. Estas alteraciones han sido relacionadas fundamentalmente con alteraciones de las plaquetas, pero más que cuantitativas, con otras cualitativas ocurridas durante la circulación extracorpórea, consistentes en pérdidas de gránulos alfa y que se correlacionan con la prolongación del tiempo de hemorragia. Estas pruebas pueden ser corregidas, más que con la administración de plasma, con la de plaquetas, siendo, a veces, necesario la administración de plaquetas incluso con cifras por encima de $60.000/\text{mm}^3$.

5C.- Criterios transfusionales en cirugía cardiovascular

Es bien conocida la necesidad de transfusión en cirugía cardiovascular, estimándose que este grupo de pacientes ocupan cerca del 10% de los pacientes transfundidos en EE.UU. Por ello, surge la conveniencia de crear unos criterios consensuados que eviten transfusiones innecesarias, que son bien

conocidas en pacientes sometidos a cirugía cardíaca (181), ortopédica (182) o urológica (183).

Leal et al (184) realizaron un trabajo sobre la repercusión de un programa de educación transfusional en los requerimientos de sangre homóloga de pacientes sometidos a cirugía cardíaca, demostrándose una reducción del número de unidades transfundidas tras difundir una serie de sugerencias para la transfusión de concentrados de hematíes en dicho grupo de enfermos. (Tabla 6)

a) Indicación de transfusión de concentrado de hematíes

Muchos estudios se han publicado en relación con los criterios de transfusión de concentrados de hematíes en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular (185). Algunos de ellos, han tenido en cuenta sólo los niveles de hemoglobina o hematocrito, estableciendo unos límites a partir de los cuales sería conveniente la transfusión. Según Weisel et al. (186) existe un mayor riesgo de isquemia miocárdica intra y postoperatoria con niveles de hematocrito entre 21 y 24%. Lilleansen (187) comprueba sin embargo, que valores de hematocrito entre 18 y 27% son bien tolerados en pacientes sometidos a bypass cardio pulmonar.

TABLA 6. SUGERENCIAS PARA LA TRANSFUSIÓN DE HEMATÍES EN PACIENTES INTERVENIDOS DE CIRUGÍA CARDÍACA (184)

I. Principios generales

1. La sangre no es inocua. Puede producir reacciones transfusionales y transmitir diversas enfermedades infecciosas. Estas complicaciones están en íntima relación con el número de unidades transfundidas.
2. La anemia normovolémica es bien tolerada, generalmente. En ocasiones, es preferible normalizar la volemia con coloides y/o cristaloides a fin de mantener presiones adecuadas de aurícula izquierda, antes de transfundir.
3. La concentración de hemoglobina no debe ser el único condicionante en la decisión de transfundir. Debe valorarse, además, la reserva cardiopulmonar del paciente mediante datos clínicos, hemodinámicos y de laboratorio.
4. Pueden tolerarse bajas concentraciones de hemoglobina, siempre que la volemia y la reserva cardiopulmonar sean adecuadas.

II. Principios específicos

Transfusión indicada

1. Hemoglobina inferior a 80 g/l.
2. Hemoglobina 80-100 g/l SI:
 - 2.1. Una vez normalizada la volemia con coloides y/o cristaloides mediante la optimización de la presión de aurícula izquierda, el paciente presenta deterioro hemodinámico (PAS < 95 mmHg) y/o taquibradiarritmias que conduzcan a PAS < 95 mmHg.
 - 2.2. Isquemia miocárdica valorada por criterios clínicos, electrocardiográficos, ecocardiográficos y/o gammagráficos.
 - 2.3. Isquemia cerebral focal o difusa en ausencia de fármacos depresores del SNC.
 - 2.4. Insuficiencia respiratoria que precisa de cualquier modalidad de soporte ventilatorio o que cursa con taquipnea, necesidad de O₂ suplementario o SaO₂ < 90%.
 - 2.5. Disminución del TO₂ en pacientes monitorizados con catéter pulmonar (Swan).
3. Hemorragia importante:
 - 3.1. 10 ml/kg en la primera hora postoperatoria.
 - 3.2. Superior a una media de 5 ml/kg en las primeras 3 h.
 - 3.3. Sangrado súbito, después de finalizado el débito por los drenajes.

Transfusión probablemente no indicada

1. Pacientes sin hemorragia, con hemoglobina superior a 100 g/l.
2. Pacientes sin hemorragia, con hemoglobina entre 80-100 g/l, estables clínica y hemodinámicamente y sin signos de isquemia cardíaca, cerebral ni disfunción respiratoria.

PAS: presión arterial sistólica; SNC: sistema nervioso central; SaO₂: saturación arterial de oxígeno; TO₂: transporte de oxígeno.

Según Robertie and Gravlee (188), los niveles de hemoglobina (Hb) aceptados para la no transfusión de concentrados de hematíes en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular son:

- **Hb= 6 gr/dl** en pacientes con anemia crónica-compensada durante la fase de hemodilución e hipotermia de la cirugía extracorpórea.
- **Hb = 8 gr/dl** en pacientes sometidos a cirugía coronaria, excepto en casos de hipertrofia ventricular izquierda, revascularización coronaria incompleta, gasto cardíaco bajo, taquicardia mal controlada o fiebre mantenida.
- **Hb = 10 gr/dl** en pacientes con gasto cardíaco alto, con enfermedad cerebrovascular sintomática y en pacientes mayores de 65 años.

En estudios recientes realizados en pacientes con sepsis, **Yu et al** (189) evaluaron parámetros relacionados con una buena perfusión tisular, estudiando el transporte de oxígeno, el índice cardíaco y el consumo de oxígeno en función de distintas actuaciones terapéuticas que influyen positivamente sobre ésta, como la infusión de volumen, la administración de hemoderivados o el uso de inotrópicos.

La saturación de oxígeno en sangre venosa mixta (SVO₂) es un indicador del balance entre la demanda y el aporte de oxígeno al organismo, de tal forma que unos valores mayores de 40 mmHg (equivalente a 75% de SVO₂) se corresponden con una adecuada oxigenación tisular, mientras que valores menores a 20 mmHg (aproximadamente 30% de SVO₂) sugieren inadecuada oxigenación tisular.

Según la conferencia de consenso de **The National Institutes of Health**, pacientes con cifras de Hb > 10 gr/dl no requieren transfusión de concentrados de hematíes, al contrario de los que presentan Hb < 7 gr/dl que siempre deben transfundirse (190). Sin embargo, en el rango **entre 7 y 10 gr/dl de Hb**, debe tenerse en cuenta los valores de SVO₂ de tal forma que si presenta cifras compatibles con *hipoperfusión tisular*, la transfusión se hace necesaria.

Por tanto, en los criterios de transfusión de concentrados de hematíes se debe tener en cuenta no sólo las cifras absolutas de Hb, sino parámetros hemodinámicos y clínicos que sugieran *riesgo de hipoperfusión tisular*.

En un estudio prospectivo realizado en pacientes sometidos a cirugía

cardiaca (191), se estratificó el riesgo normal (estándar) o alto, según criterios clínicos (Tabla 7). Se consideró **riesgo normal** cuando la suma total de los 14 factores estudiados era ≤ 6 puntos y **riesgo alto** si la suma era > 6 (192).

- En el período intraoperatorio se consideraron valores adecuados de Hb y/o hematocrito de ≥ 8 gr/dl y/o ≥ 24 % en pacientes de riesgo alto y de ≥ 7 gr/dl y/o ≥ 21 % en pacientes con riesgo estándar.

- En el período postoperatorio, la transfusión de concentrados de hematíes debe indicarse en función de los niveles de Hb/hematocrito, combinando con el sangrado mediastínico y con la inestabilidad hemodinámica del paciente, teniendo en cuenta los valores de saturación venosa mixta.

b) Indicación de transfusión de plasma y/o plaquetas

La técnica de cirugía cardiovascular que requiere circulación extracorpórea obliga a la anticoagulación con **heparina sódica** para evitar microagregados trombóticos por contacto de la sangre con todo el circuito

TABLA 7. ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO EN CIRUGÍA CARDÍACA

factores:	PUNTUACIÓN
1.- Emergencia: - Isquemia coronaria severa - Complicaciones de angioplastia - Complicaciones de cateterismo	6
2.- Insuficiencia renal: - Creatinina >1.4 y < 1.6 mg/dL - Creatinina > 1.6 mg/dL	1 4
3.- Disfunción ventricular severa (FE < 35%)	3
4.- Reintervención	3
5.- Insuficiencia mitral	3
6.- Edad ≥ 75 años	2
7.- Edad ≥ 64 años y ≤ 74 años	1
8.- Intervención cardíaca previa	2
9.- EPOC (H ^a clínica + tratamiento broncodilatador)	2
10.- Anemia preoperatoria (Hematocrito ≤ 34%)	2
11.- Estenosis aórtica	1
12.- Peso ≥ 65 Kg	1
13.- Diabetes con tratamiento	1
14.- Enfermedad cerebrovascular	1

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Riesgo quirúrgico normal: puntuación total ≤ 6 puntos

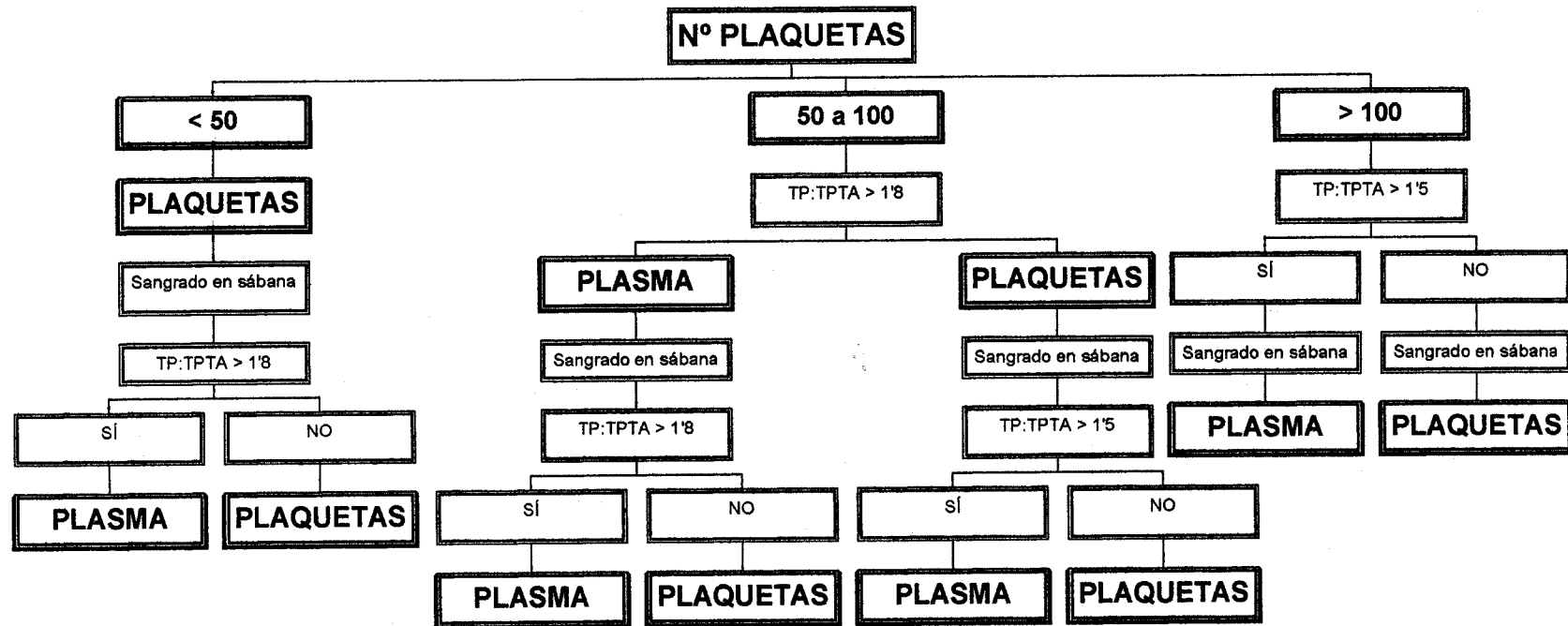
Alto Riesgo quirúrgico: puntuación total > 6 puntos

extracorpóreo. Al término de la intervención, este efecto anticoagulante se neutraliza con **protamina**, evitando así el sangrado mediastínico.

A pesar de todo, en ocasiones se produce un sangrado microvascular postoperatorio que puede estar relacionado con una alteración en el número o en la funcionalidad de las plaquetas o bien con alteraciones en la coagulación no neutralizadas con protamina. En estos casos, es necesaria la transfusión de plasma y/o plaquetas para reducir el sangrado mediastínico (193).

En un estudio realizado por **Despotis GJ et al** (194) en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular se propusieron unos criterios transfusionales para plasma y/o plaquetas aceptados por otros muchos autores (195). Como se puede observar en el algoritmo de la figura 8, se parte del número de plaquetas postquirúrgicas, transfundiéndose cuando el valor es menor a 50.000/ μ l y añadiéndose a las plaquetas transfusión de plasma en caso de alargamiento de tiempos de coagulación con sangrado mediastínico.

FIGURA 8. INDICACIÓN DE TRANSFUSIÓN DE PLASMA Y/O PLAQUETAS



TP: Tiempo de trombina; TPTA: Tiempo parcial de tromboplastina activada

D.- INTRODUCCIÓN A LA TEORÍA DE LA INMUNOMODULACIÓN

El concepto de que la transfusión tiene un efecto sobre el sistema inmune del paciente se descubrió por primera vez en la década de los 70, encontrándose entonces un **efecto beneficioso** dado que se observó un aumento de la supervivencia de los trasplantes renales.

Posteriormente, en la década de los 80, la transfusión se asoció a **efectos negativos** en ciertos campos clínicos. Se descubrió una relación de la transfusión con un aumento en la recurrencia del cáncer resecado quirúrgicamente, un aumento en las infecciones postoperatorias y mayor gravedad de infecciones virales pero siempre en estudios animales. En la década de los 90, se comenzaron con los primeros estudios clínicos sobre la teoría de la inmunomodulación asociada a la transfusión (195).

ID.- El sistema inmune

La mayor función del sistema inmune es el reconocimiento de patógenos para el organismo y responder a ellos.

Los sistemas de defensa del organismo constan de dos partes:

- Los responsables de la **inmunidad innata o inespecífica**, que incluyen las barreras físicas y bioquímicas naturales (piel, mucosas, pH ácido del estómago, flora intestinal normal, etcétera), así como un conjunto de células (polimorfonucleares, macrófagos, células citotóxicas naturales) y factores solubles (complemento, proteínas de fase aguda).
- La **inmunidad específica o adquirida** que se desarrolla tras el reconocimiento de un antígeno y que luego guarda memoria de este encuentro. Está mediada por los linfocitos T y B.

a) Tipos de respuesta inmune

El sistema inmune tiene dos tipos de respuesta: la **humoral** y la **celular**. La primera depende de la interacción entre antígeno y anticuerpo. Para ello es necesaria la activación de los linfocitos B (que tras su transformación en células plasmáticas serán los encargados de producir los anticuerpos) y de los linfocitos T (que han de producir factores solubles que contribuyan a la activación de los linfocitos B). La respuesta celular se inicia a partir de la activación de los linfocitos T y en ella no intervienen ni linfocitos B ni

anticuerpos. A través de ella se hace frente a aquellos microorganismos que por encontrarse en el interior de células de nuestro organismo no son accesibles para los anticuerpos. La respuesta celular va a dar lugar, por un lado, a factores solubles, llamados **citokinas** (para los que existen receptores específicos en la superficie celular), que activen a las células fagocíticas y les permitan superar los mecanismos defensivos de ciertos microorganismos; y por otro a la proliferación y activación de células citotóxicas, capaces de destruir a las células infectadas. Existen distintos tipos de citokinas, también llamadas interleukinas (Tabla 9), pero la IL-2 es la primera en producirse por los linfocitos CD4 tras la activación por el antígeno. Ésta induce la proliferación y activación de todas las subpoblaciones de linfocitos T que hayan interactuado con el antígeno. Su participación es indispensable para expandir los clones de linfocitos T cooperadores y citotóxicos.

b) Células del sistema inmune

Las células más importantes del sistema, las que confieren su especificidad, son los **linfocitos**. Asimismo, son fundamentales las células de la estirpe **monocito-macrófago** que actúan en dos momentos: al inicio de la respuesta, presentando antígenos a los linfocitos, y al final, actuando como células inflamatorias.

TABLA 9. FUNCIONES DE LAS PRINCIPALES CITOKINAS

CITOKINAS	FUNCIONES
IL-1	Segregadas por macrófagos para la activación de las células T (CD4)
IL-2	Segregadas por linfocitos T para: <ul style="list-style-type: none"> - la diferenciación de las células T citotóxicas en células T (CD8) - la estimulación de secreción de anticuerpos por las células B
Interferón γ	<ul style="list-style-type: none"> - Segregada por linfocitos T - Estimula macrófagos, linfocitos y células endoteliales - Activan a los macrófagos
IL-4	<ul style="list-style-type: none"> - Segregado por linfocitos T - Activa a las células B y a los macrófagos
IL-6	<ul style="list-style-type: none"> - Segregado por los linfocitos T - Estimula la secreción de anticuerpos por las células B
IL-7	<ul style="list-style-type: none"> - Segregada por los linfocitos T - Estimulan a las células B

- **Linfocitos T:** son las células alrededor de las que pivota toda la respuesta inmune, pues su subpoblación más importante (CD4 o T4) es la primera que se estimula y la encargada de colaborar en todo tipo de respuesta a través de interacciones celulares y de la producción de

mediadores solubles. Son también los efectores en las respuestas celulares. La otra subpoblación, T8 o CD8, es fundamentalmente citotóxica. Su capacidad para reconocer antígenos HLA que están presentes en todas las células del organismo (menos los hematíes) les permite destruir cualquier célula que se vea modificada en su membrana.

- **Linfocitos B:** son las únicas células del organismo capaces de producir inmunoglobulinas, y se reconocen por la presencia de éstas en su membrana. Cuando interactúan con el antígeno se produce una diferenciación hacia células plasmáticas. Para ello es necesaria la presencia de linfocitos T cooperadores y la producción de linfocinas por estas células.

- **Linfocitos no-B no-T:** en sangre periférica existe un pequeño porcentaje de linfocitos (alrededor de un 5%) que no presentan las características fenotípicas de los linfocitos B o de los linfocitos T. Estas células tienen función citotóxica: la llamada citotoxicidad natural, recibiendo el nombre de células **NK (natural killer)**. Esta citotoxicidad natural es la capacidad de lisar a ciertas poblaciones celulares sin mediar un reconocimiento antigénico.

- **Células del sistema mononuclear fagocítico:** se originan en la médula ósea a partir de una célula madre mieloide. Estas células salen de la célula como monocitos, y van a localizarse en los diferentes tejidos donde adoptan las características y el nombre de macrófagos hísticos. Son capaces de destruir todo tipo de microorganismos intracelulares y/o lisar células neoplásicas, así como de aumentar la capacidad de respuesta a estímulos quimiotácticos de los macrófagos que se encuentran en los lugares donde se está produciendo una respuesta inflamatoria.

c) Regulación de la respuesta inmune

Subpoblaciones de linfocitos regulan la respuesta inmune, tanto humoral como celular, merced a interacciones con las células efectoras y la secreción de linfocinas. La subpoblación CD4 es la más importante al respecto. Dentro de ella existen células que producen distintos patrones de linfocinas, lo que les confiere distinta capacidad reguladora. Existen dos clones de linfocitos T4 distintos: los que han sido llamados **Th1**, que producen interleucina 2 (IL-2) e interferón gamma, y los llamados **Th2** que producen IL-4, IL-5 e IL-6. Cada uno de estos clones actúa como célula cooperadora en un tipo de respuesta diferente (celular y humoral, respectivamente) en función de las linfocinas que

producen. Las respuestas celulares se originan a partir de células productoras de IL-2 e interferón gamma (Th1) y la respuesta humoral mediante la diferenciación de los linfocitos B a células productoras de anticuerpos se logra fundamentalmente gracias a la colaboración de los linfocitos Th2.

2D.- Efectos inmunomoduladores de la transfusión sanguínea

La transfusión alogénica provoca una estimulación de la inmunidad humoral y una inhibición de la inmunidad celular. Este mecanismo de **inmunomodulación** inducida por las transfusiones alogénicas parece ser debida a una alteración de la regulación de las citokinas que conlleva a una inhibición de la función de los macrófagos y de las células T y a una estimulación de la inmunidad humoral.

Las transfusiones alogénicas disminuyen la función celular inmune de los monocitos, macrófagos, células T y células asesinas (natural killer cells NK), infrarregulando las células presentadoras de antígenos y la función de las células T (196). Disminuye, además, la relación CD4/CD8 y la producción de interleucina 2 (IL-2) al interferir sobre la subpoblación de linfocitos CD4 del tipo Th1. La IL-2 es necesaria para la activación y proliferación de las células B

y para la generación de las células T citotóxicas. Por consiguiente, la disminución de la producción de IL-2 conduce a un descenso en la estimulación de las células B, producción de anticuerpos y empeoramiento de la actividad de las NK (197).

Por el contrario, la transfusión alogénica favorece la inmunidad humoral, al incrementar los linfocitos Th2. Las citocinas segregadas en el tipo de respuesta Th2 (IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10) pueden disminuir las funciones de regulación del procesamiento y presentación del antígeno que son necesarias en muchos aspectos para la formación de anticuerpos.

Los **leucocitos** presentes en la sangre transfundida parecen mantener un papel primordial en la supresión de la inmunidad celular. Son los componentes de la sangre asociados con mejores resultados en el trasplante renal (198, 199): en modelos animales se ha comprobado el efecto inmunosupresor de la transfusión de glóbulos blancos (200, 201).

En un estudio realizado en 38 pacientes sometidos a cirugía vascular se comprobó un descenso en el número de linfocitos (CD3, CD4, CD8 y células B) entre los días 5 y 10 del postoperatorio, siendo este descenso significativamente mayor en el grupo de pacientes transfundidos que en el de no transfundidos ($p < 0.01$) (202).

Pudieran intervenir **otros mecanismos** no específicamente humorales. La sangre almacenada puede contener mallas de fibrina, plaquetas y leucocitos los cuales se fijarían a la fibronectina plasmática. **La fibronectina** es una glicoproteína opsónica con un papel en la función macrofágica y de la eliminación de partículas no bacterianas. La transfusión de sangre almacenada podría causar una disminución significativa de la fibronectina plasmática y a través de este mecanismo, una alteración de la actividad de los macrófagos (203). (Tabla 10)

TABLA 10. EFECTOS DE LA TRANSFUSIÓN ALOGÉNICA SOBRE EL SISTEMA INMUNE

EFECTOS

1. Descenso en la producción de citokinas Th1 e incremento de la Th2
2. Incremento en la función y número de células T supresoras (CD8)
3. Descenso en la actividad y número de las células Natural Killer (NK)
4. Descenso en el número de células T helper (CD4)
5. Descenso en la función de los macrófagos/monocitos
6. Descenso de la citotoxicidad mediada por células T
7. Aumento de la síntesis de anticuerpos por las células B

3D.- Transfusión de sangre desleucocitada y sangre autóloga

La inmunosupresión que provoca la transfusión sanguínea es bien conocida por múltiples estudios (204, 155, 159, 169, 205, 206). Sin embargo, aunque se conocen los cambios en el sistema inmune, ya expuestos en el apartado anterior de inmunomodulación, no es bien conocido aún, **cuál o cuáles componentes de la sangre** son los que intervienen en mayor medida en este efecto inmunodepresor.

Lo que se conoce por estudios animales (207 - 213) es que los antígenos de membrana de las células rojas y las células blancas de la sangre inducen cambios en el sistema inmune. Aunque los glóbulos rojos presentan en su membrana antígenos de tipo HLA, **los glóbulos blancos** son ricos en este tipo de antígeno (214). La incompatibilidad HLA altera el sistema inmunitario, debido a la influencia sobre el metabolismo del ácido araquidónico de los macrófagos y a una mayor producción de prostaglandinas E, que están dotadas de un potente efecto inmunosupresor, ya que alteran las funciones de leucocitos neutrófilos, monocitos y linfocitos T y B (208). De ahí que se hayan realizado algunos estudios al respecto, comparando la transfusión de sangre convencional con la transfusión de sangre desleucocitada (Tabla 11).

TABLA 11. ESTUDIOS SOBRE LA INFLUENCIA DE LA TRANSFUSIÓN EN EL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES QUIRÚRGICOS

	JENSEN (234)	BUSH (235)	HEISS (236)	JENSEN (237)	HOUBIERS (238)	WATERING (183)
	1992	1993	1993	1996	1997	1998
tipo de cirugía	Colorrectal	Colorrectal	Colorrectal	Colorrectal	Colorrectal	Cardíaca
nº pacientes	197	475	120	589	697	914
tipo de transfusión: (1) convencional (2) no convencional	TA SD	TA TAU	TA TAU	TA SD	TA SD	TA SD
parámetros pronósticos estudiados	% infección	Recurrencia de cáncer	% infección	% infección	Recurrencia de cáncer	% infección
proporción de infectados	(1): 23% (2): 2%	(1): 27% (2): 25%	(1): 27% (2): 12%	(1): 18% (2): 0%	(1): 36% (2): 42%	(1): 16% (2): 23%
significación estadística	Sí	No	Sí	Sí	No	No

TA: Transfusión alogénica; **TAU:** Transfusión autóloga; **SD:** Transfusión desleucocitada

La cantidad de leucocitos por unidad de concentrado de hematíes se estima en $2 - 3 \times 10^9$. Según The American Association of Blood Banks se considera que una unidad de sangre está **desleucocitada** cuando contiene menos de 5×10^6 leucocitos (208).

Lone Jensen et al. en un estudio randomizado observaron un descenso del 10% de la morbilidad postoperatoria cuando utilizaban transfusión alogénica con deplección de leucocitos en vez de transfusión alogénica convencional (215).

Otros estudios han comparado el riesgo de infección en pacientes transfundidos con sangre alogénica en relación con pacientes transfundidos con su propia sangre (**sangre autóloga**) (216, 217) con el objeto de valorar si la carga antigénica de la sangre alogénica provocaba mayor inmunosupresión y por tanto, mayor tasa de infección postquirúrgica que la sangre autóloga, cuya carga antigénica extraña al huésped no existe. **Heiss et al.** en un estudio randomizado demostraron un efecto beneficioso de la transfusión autóloga en relación con la alogénica en la recurrencia del cáncer de colon (218).

La mayor parte de estos estudios han sido realizados en pacientes sometidos a cirugía por carcinoma colorrectal (215, 216, 219-221) y sólo uno en pacientes sometidos a cirugía cardíaca (180). En estos estudios, el grupo control recibió sangre pobre en leucocitos (180, 216, 220 y 221) o sangre autóloga (215, 219). En dos estudios (219, 221) el parámetro fundamental fue el pronóstico del cáncer y el secundario la tasa de infección. En el resto, fue la infección postoperatoria el principal parámetro estudiado (180, 215, 216 y

220). Las infecciones estudiadas fueron locales, lejanas a la herida quirúrgica (neumonía e infección urinaria) y sistémicas (180, 220).

Los resultados fueron **contradictorios**. En la mitad de los estudios, la tasa de infección fue superior en el grupo tratamiento vs grupo control: 23 vs 2% (216), 27 vs 12% (215) 18,3% vs 0% (220), y en los tres restantes no se pudieron demostrar diferencias significativas entre ambos brazos de tratamiento (180, 219 y 221). En el estudio de **Wan Watering et al** (180), los resultados fueron similares (23,5 vs 17,9%), aunque sin significación estadística. Sin embargo, los días de estancia hospitalaria y la mortalidad fueron superiores en los pacientes transfundidos con sangre alogénica.

4D.- Repercusiones económicas de la inmunomodulación

Los defectos en la inmunidad humoral se asocian a infecciones bacterianas. La inmunodepresión relacionada con la transfusión alogénica provoca un aumento en la tasa de infecciones bacterianas postquirúrgicas.

Algunos autores han cuantificado **los costes económicos** adicionales asociados al aumento de morbilidad postoperatoria en relación con este

incremento de las infecciones. En dos estudios, uno realizado en Rochester, New York, y otro en Darhm, Dinamarca, estimaron un incremento del coste postoperatorio tras la transfusión que oscilaba entre 1.000 y 2.000 dólares por unidad de sangre alogénica administrada (222, 223).

El conocimiento más profundo de todos los efectos inmunomoduladores de la transfusión probablemente podrán poner en marcha nuevas técnicas transfusionales que reduzcan la morbimortalidad de los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular.

Tal es el caso de la transfusión de sangre autóloga ensayada en muchos centros con el fin de reducir la tasa de infección. Pero todas estas nuevas técnicas de filtración de la sangre presenta costes adicionales a una transfusión convencional de sangre alogénica.

Existen trabajos que demuestran una reducción en el coste hospitalario de los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular utilizando tranfusión de sangre autóloga y/o desleucocitada partiendo de la reducción en la tasa de infección y por tanto de los gastos postquirúrgicos y de la estancia hospitalaria (222).

Estos mismos efectos de reducción de costes se han demostrado en pacientes oncológicos y con enfermedades hematológicas (216, 224) donde se reduce considerablemente la estancia hospitalaria y la tasa de infección postquirúrgica y de recurrencia tumoral.

E.- ORIGINALIDAD DE ESTE TRABAJO

A pesar de que existen múltiples trabajos realizados en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular, sobre factores de riesgo para desarrollo de infecciones postquirúrgicas, donde se incluye la transfusión como variable de estudio, existen escasos trabajos que estudien por separado cada tipo de infección.

Tal es el caso del estudio de **Ryan et al** (179) donde se incluyeron los pacientes que desarrollaban bacteriemias en el postoperatorio inmediato de cirugía de revascularización coronaria, resultando la transfusión el único factor independiente asociado con ella. Otro caso es el trabajo de **Ulicny et al** donde estudian factores de riesgo para mediastinitis donde la transfusión también se encuentra relacionada con su desarrollo (225), al igual que en el estudio de **Ottino et al** (14), **Oakley et al** (177) y **Zacharias et al** (168).

El inconveniente de incluir en el grupo de infectados cualquier tipo de infección desarrollada desde las más graves como neumonía nosocomial asociada a ventilación mecánica o mediastinitis hasta una infección urinaria leve es que puede artefactuar el estudio, dado que **el comportamiento clínico** de cada tipo de infección y su relación con la morbilidad no es la misma.

1.- Una de las aportaciones a tener en cuenta de este trabajo es que **el estudio incluye sólo infecciones graves de cirugía cardiovascular**, excluyéndose todas aquellas que tienen escasa repercusión clínica. Como novedad también de este estudio, se puede considerar **el desglose de cada tipo de infección**, que han sido estudiadas separadamente con objeto de identificar si existen distintos patrones de riesgo en cada una de las infecciones graves desarrolladas en estos pacientes.

2.- Como ya se expuso en el apartado de la teoría de la inmunomodulación, es conocido el efecto inmunosupresor de la transfusión sanguínea sobre el organismo, sobre todo a través de la influencia sobre el sistema linfocitario y más concretamente sobre la inmunidad celular (linfocitos T). Lo que no está aún bien aclarado es **qué componentes** de los productos de transfusión son los que más influyen en la inmunomodulación. Los leucocitos incluidos en la sangre del donante parecen tener un papel importante (226). De todas formas, existen escasos trabajos que estudien los distintos tipos de hemoderivados por separado sobre la influencia en la infección postquirúrgica, considerándose la transfusión globalmente, independientemente del tipo de producto transfundido.

Una aportación importante de nuestro estudio es el considerar la transfusión tanto global como separadamente en los **distintos tipos de hemoderivados** (concentrado de hematíes, plasma o plaquetas), calculándose el riesgo relativo para desarrollar infección para cada uno de ellos.

3.- Otro aspecto importante en nuestro trabajo, es **la cuantificación de la transfusión**, de tal forma que no sólo se tiene en cuenta qué tipo de hemoderivado se transfunde sino qué cantidad de cada uno de ellos, calculando el punto de corte a partir del cual el riesgo de infección es mayor. Este último aspecto tampoco se ha tenido en cuenta en la mayoría de los trabajos realizados hasta la fecha.

4.- Por último, tener en cuenta un aspecto a veces no bien valorado en muchos estudios: **las "variables de confusión"**. En este trabajo se tienen en cuenta una serie de variables que pudieran interferir en la valoración de la transfusión sobre la morbilidad, por estar vinculadas o relacionadas con la necesidad de hemoderivados. Tales serían el sangrado quirúrgico, la hipotensión o la duración de la cirugía. Muchos de los estudios realizados hasta el momento no han considerado estas variables (176, 184, 215, 217, 219, 227 - 231).

En otras ocasiones, no se incluyen por dificultad para identificar dichos factores confusionales como puede ser la destreza de un determinado cirujano (219). Este fenómeno de confusión en el estudio estadístico se pone aún más de manifiesto en estudios multicéntricos (232 - 236). El llamado "**efecto centro**" se produce por las distintas formas de actuación de cada centro hospitalario, en cuanto a técnicas quirúrgicas, cuidados postquirúrgicos, criterios transfusionales, de empleo de antibióticos o de diagnóstico de infección que hacen que los resultados de cada centro incluidos en el estudio sean muy heterogéneos. Por ejemplo, la cirugía laparoscópica provoca menos efectos inmunomoduladores que la laparotomía (237 , 238).

De ahí la importancia de nuestro estudio, realizado en un solo centro, con pacientes sometidos a una misma técnica quirúrgica y con la aplicación homogénea de drogas anestésicas.

F.- IMPORTANCIA DE LA TESIS

En la última década se está postulando, basándose en la teoría de la inmunomodulación y en estudios realizados con enfermos transfundidos con sangre autóloga, que existen técnicas de desleucocitación de la sangre que permiten reducir la tasa de infecciones postquirúrgicas y, por tanto, la morbimortalidad y los costes económicos asociados a estos eventos.

Pero dichas técnicas suponen un **coste adicional** en el manejo y conservación de los hemoderivados a transfundir. Para que estas técnicas sean aplicadas con el objeto de disminuir la tasa de infección postquirúrgica, primero es necesario confirmar con estudios fiables y serios que realmente la transfusión alogénica aumenta la morbimortalidad y por tanto los costes hospitalarios en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular.

De ahí la importancia de este estudio que podría confirmar este hecho y, por tanto, servir de referencia para calcular costes/beneficio de nuevas técnicas como la desleucocitación de los concentrados de hematíes.

II

OBJETIVOS

II

OBJETIVOS

- Determinar mediante análisis uni y multivariante la influencia de los distintos tipos de hemoderivados sobre las infecciones postquirúrgicas graves de un colectivo de pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

- Conocer la influencia de la transfusión y de otros factores sobre la morbimortalidad.

III

MATERIAL Y MÉTODO

III

MATERIAL Y MÉTODO

A.- ÁMBITO DE ESTUDIO Y PACIENTES

El estudio se realizó entre Junio de 1994 y Junio de 1998 en el *Hospital Universitario Virgen del Rocío* de Sevilla, un hospital público con capacidad para 2.000 camas. La cirugía cardíaca que se realiza en nuestro hospital incluye by-pass aorto-coronario, recambio valvular, corrección de cardiopatías congénitas en adultos y niños y trasplantes cardíacos. Todas las intervenciones quirúrgicas fueron realizadas por el mismo equipo médico (compuesto por 5 cirujanos cardiovasculares, 5 anestésistas y 3 especialistas en medicina intensiva).

Después de la cirugía, todos los pacientes ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), con 40 camas disponibles, de las cuales 6 se reservan para el tratamiento postoperatorio de pacientes sometidos a cirugía cardiorrástica y vascular. Todos los pacientes reciben los mismos cuidados estandarizados durante su ingreso en la unidad. Las técnicas quirúrgicas y

anestésicas, el tipo de bypass cardiopulmonar y el tratamiento recibido en la UCI no difiere de los procedimientos ordinarios.

Después del ingreso en la UCI, todos los pacientes se conectan a ventilación mecánica y se monitorizan con ECG continuo. Una vez verificada su estabilidad hemodinámica, los pacientes se sitúan en una posición de 45°. Las cefalosporinas de primera generación son utilizadas como profilaxis antibiótica. Tras estabilización, en todos los pacientes se obtiene una muestra de secreciones traqueales para cultivar, antes de retirar el tubo endotraqueal. En la mayoría de los casos, los pacientes son ventilados durante menos de 8 horas y extubados cuando se comprueba su estabilidad hemodinámica, se encuentran con un buen nivel de consciencia, (medido mediante la escala de Ramsay-Tabla 12-, considerándose idoneas las escalas 2 y 3), mantienen $SaO_2 > 95\%$ con $FIO_2 < 40\%$ y presentan escaso sangrado mediastínico. Se utiliza protección gástrica rutinariamente con Famotidina (20 mg IV/12 horas) durante el primer día de ingreso en UCI, y si algún paciente continúa requiriéndola, se sustituye la famotidina por Sucralfato (1 gr VO o a través de la sonda nasogástrica cada 8 horas).

TABLA 12. ESCALA DE RAMSAY

NIVELES	SITUACIÓN DEL PACIENTE
NIVEL 1	Paciente despierto, angustiado y agitado o inquieto o ambas situaciones
NIVEL 2	Paciente despierto, cooperativo, orientado y tranquilo
NIVEL 3	Paciente despierto pero solamente responde a órdenes verbales
NIVEL 4	Paciente dormido pero que responde con viveza a un toque nasopalpebral ligero o a un estímulo auditivo fuerte
NIVEL 5	Paciente dormido con respuesta tardía a un toque nasopalpebral ligero o a un estímulo auditivo fuerte
NIVEL 6	Paciente dormido que no responde a ningún estímulo

Cuando los pacientes se encuentran clínicamente estables y con respiración espontánea pasan directamente a planta de hospitalización, sin paso intermedio por ninguna unidad de cuidados intermedios.

Los criterios transfusionales estuvieron basados en normas previamente publicadas (184, 239 y 240), conocidas por los médicos

anestesiastas, intensivistas y cirujanos involucrados en el cuidado de estos enfermos. Sin embargo, la decisión de transfundir por los médicos anestesiastas e intensivistas fue libre, utilizando en ciertos casos su propio criterio.

B.- ANÁLISIS DE LOS FACTORES PREDISPONENTES DE INFECCIÓN POSTQUIRÚRGICA

Se estudiaron múltiples factores, considerándolos en relación con el tiempo operatorio en:

- Factores preoperatorios: Edad, sexo, EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, que requiere tratamiento con fármacos broncodilatadores o corticoesteroides), hipertensión arterial (que requiriera medicación para disminuir las cifras de tensión arterial), diabetes mellitus (cuando requiriera tratamiento médico con insulina o con antidiabéticos orales), obesidad (aumento del 20% sobre el peso relativo o un peso por encima del percentil 85 del índice de masa corporal), insuficiencia renal crónica (cifra de creatinina plasmática ≥ 2 mg/dl), intervención cardiovascular previa, grado de NYHA preoperatorio $> III$ (de acuerdo con los criterios de The New

York Heart Association-Tabla 13-), infarto agudo de miocardio (IAM) previo a la cirugía (que constara en la historia clínica del paciente) y fracción eyección cardiaca previa a la cirugía (medida por ecocardiografía y/o estudio hemodinámico).

TABLA 13. CLASIFICACIÓN DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA SEGÚN LA NYHA

CLASES	SITUACIÓN DEL PACIENTE
CLASE I	Paciente sintomático solo con actividad superior a la normal
CLASE II	Paciente sintomático durante actividad normal
CLASE III	Paciente sintomático con actividad mínima, asintomático en reposo
CLASE IV	Paciente sintomático en reposo

- Factores intraoperatorios:** El tipo de cirugía (By-pass aorto-coronario, recambio valvular o cardiopatía congénita en adultos), uso de arteria mamaria interna (solo en pacientes intervenidos de By-pass aorto-coronario), tiempo de circulación extracorpórea (TCEC), tiempo de isquemia (TI), cirugía urgente ó electiva, infarto agudo de miocardio

perioperatorio (sospechado por criterios clínicos, electrocardiográficos y/o enzimáticos y confirmado por ecocardiograma y/o gammagrafía con pirofosfato) y **transfusión de hemoderivados** (concentrado de hematíes y/o plasma y/o plaquetas).

- Factores postoperatorios: Presencia de catéter de arteria pulmonar, catéter de aurícula izquierda, drenaje pleural, balón de contrapulsación intraaórtico, reintervención, ventilación mecánica (VM) \geq 48 horas, uso de fármacos inotrópicos (iniciados en quirófano ó UCI), disfunción neurológica (déficit motor difuso o focal sin medicación depresora del sistema nervioso central), fallo cardiaco postoperatorio (que requieren drogas inotrópicas y/o medicación vasodilatadora en perfusión continua), **transfusión de hemoderivados** (concentrado de hematíes, plasma y plaquetas), necesidad de reintubación, cuantía del sangrado mediastínico, hipotensión arterial en postoperatorio inmediato (presión arterial media inferior a 65 mmHg), fiebre en primeras 24 horas postquirúrgicas (temperatura superior a 38,5°C), dehiscencia esternal y APACHE II (Tabla 14) al ingreso en UCI. Todas estas

TABLA 14. CLASIFICACIÓN DE APACHE II

APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Temperatura	>41	39-40.5		38.5-40.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	<29.9
TAM (mmHg)	>160	130-159	110-129		70-109		50-69		<50
FC	>179	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	<40
PaO ₂ (FIO ₂ <0.5)					70	61-70		55-60	<55
PaO ₂ (FIO ₂ >0.5)	>499	350-499	200-349		200				
pH arterial	>6.9	6-6.9		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Na+	>179	160-169	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	<111
K+	>6.9	6.6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Creatinina	>3.4	2-3.4	1.6-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hto	>59		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Leucocitos(x10 ³)	>39		20-39.9	15-15.9	3-14.9		1-2.9		<1
Glasgow	Puntos= 15-Glasgow								

TAM: Tensión arterial media; FC: Frecuencia cardiaca; PaO₂(FIO₂<0.5): Presión arterial de oxígeno con fuente de oxígeno administrado < del 50%; PaO₂ (FIO₂>0.5): Presión arterial de oxígeno con fuente de oxígeno administrado > del 50%; Hto: Hematocrito; Glasgow: Escala de nivel de consciencia

EDAD (años)	PUNTOS
< 45	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
>74	6

ENFERMEDAD CRÓNICA: Se dará 5 puntos cuando el paciente padezca una enfermedad crónica y se intervenga de forma urgente, y 2 puntos cuando la intervención sea reglada. Se considera enfermedad crónica: **HIGADO:** Cirrosis hepática, episodios de hemorragia digestiva por hipertensión portal o episodios de encefalopatía hepática. **CARDIOVASCULAR:** angina clase IV; **RESPIRATORIO:** EPOC que ocasione una restricción severa al ejercicio o hipoxia crónica demostrada, hipercapnia, policitemia, hipertensión pulmonar severa. **RENAL:** en hemodialis. **INMUNODEPRESIÓN:** Enfermedad que suprime la resistencia a infecciones (leucemia, SIDA....)

TOTAL APACHE II= APS + EDAD + ENFERMEDAD CRÓNICA*

variables fueron consideradas previamente al desarrollo de infección nosocomial.

C.- DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POSTQUIRÚRGICA

Fueron considerados 4 grupos de pacientes:

1. **Infección postquirúrgica:** Pacientes que desarrollaron al menos una de las siguientes infecciones: Mediastinitis, neumonía nosocomial o sepsis de origen no determinado.

2. **Mediastinitis:** Infección superficial y/o profunda de la herida quirúrgica, con cultivos positivos obtenidos en la herida de esternotomía, y que requiriera reintervención quirúrgica para la corrección de la mediastinitis. No se contempla la dehiscencia aséptica de la herida.

3. **Neumonía Nosocomial:** La presencia de un nuevo, persistente o progresivo infiltrado pulmonar en la radiografía de tórax y al menos dos de los siguientes criterios: fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, leucocitosis ≥ 12.000 cels/ mm^3 o

leucopenia ≤ 3.000 cels/mm³ y secreciones endotraqueales purulentas con una tinción de Gram mostrando neutrófilos y < 10 células epiteliales por campo. En todos los pacientes con sospecha clínica de neumonía nosocomial se extrajeron muestras de secreciones traqueales para cultivo, obtenidas mediante **cepillo telescopado protegido** introducido con un fibrobroncoscopio a través del tubo endotraqueal. Los resultados de los cultivos fueron expresados en unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/ml). El diagnóstico de neumonía nosocomial se hizo cuando se cumplía al menos uno de los siguientes criterios:

- a) Cultivo cuantitativamente positivo de una muestra del tracto respiratorio inferior obtenido mediante cepillo telescopado protegido ($\geq 10^3$ UFC/ml)
- b) Hemocultivo positivo con el mismo germen aislado, en un intervalo de ± 48 horas, en muestras obtenidas del tracto respiratorio inferior.
- c) Cultivo pleural positivo, con el mismo germen, en un intervalo de ± 48 horas, en muestras obtenidas del tracto respiratorio inferior.

4. **Síndrome clínico séptico:** Según criterios de Borne, y que incluye fiebre, leucocitosis, taquicardia, taquipnea y alteraciones metabólicas. Solo fueron incluidos en este grupo aquellos pacientes en los que no fue posible determinar con certeza un foco infeccioso evidente.

D.- DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio cohorte, unicéntrico, donde todos los datos han sido recogidos y guardados en una base de datos elaborada al respecto, en Windows 95, Microsoft Access versión 7. Todos los pacientes sometidos a cirugía cardíaca fueron evaluables, en principio. Se realizó análisis estadístico uni y multivariante, mediante regresión logística, utilizando el programa estadístico SPSS versión 7.5.

Fueron **excluidos** los pacientes que reunieron algunas de las siguientes características:

1. Permanecer en UCI menos de 24 horas, por imposibilidad de adquirir una infección nosocomial, desde el punto de vista conceptual. Generalmente, se

- trata de pacientes con fallo de bomba cardíaca, que originó muerte precoz, frecuentemente en las primeras 24 horas postquirúrgicas.
2. Infección previa, antes del ingreso en UCI. Un colectivo típico fue los individuos intervenidos de endocarditis infecciosa.
 3. Cirugía cardíaca **sin** circulación extracorpórea.
 4. Trasplantes cardíacos y pacientes sometidos a tratamiento inmunosupresor.
 5. Historia clínica, que por las razones que fueran, no recogían los datos adecuados para introducir al paciente en la base de datos.

Los pacientes fueron inicialmente clasificados en dos grupos: **Infectados** y **No Infectados**. Se consideró **Infectados** a aquellos individuos con al menos una infección de las definidas anteriormente. Se consideró **No infectados** a aquellos individuos en los que no pudo demostrarse infección alguna.

El objetivo del estudio fue determinar si existe una **relación entre transfusión de hemoderivados e infección postquirúrgica**. Otras

múltiples variables que pueden actuar confundiendo el resultado final fueron incluidas en los análisis estadísticos, a fin de separar el efecto de la variable *transfusión* del resto de variables. Por consiguiente, se estudió la influencia de un total de **36 variables** (incluida *transfusión*) sobre la adquisición de infección en general y posteriormente la influencia de las mismas variables sobre desarrollo de neumonía nosocomial, mediastinitis y sepsis de origen no bien determinado, individualmente. Estas variables fueron **preoperatorias** que pretendían valorar el estado de salud previo a la cirugía, **perioperatorias** que pretendían valorar el grado de dificultad de la técnica quirúrgica y **postquirúrgicas** que pretendían valorar el riesgo de exposición a factores internacionales consensuados y que influyen positivamente en la adquisición de infección nosocomial, así como la gravedad al ingreso.

En un segundo estadio se valoró la influencia de las mismas variables, con la misma metodología, en términos de resultados del paciente ó **morbimortalidad**. Se consideró la mortalidad cruda y la estancia en UCI, como relacionados con mortalidad y morbilidad, respectivamente.

E.- ESTUDIO ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis univariante para identificar aquellos factores de riesgo asociados con infección en general, neumonía nosocomial, mediastinitis y sepsis de origen no bien determinado. Posteriormente la influencia de las mismas variables fue ponderada con respecto a la morbilidad. El test de la χ^2 fue usado para la comparación de variables dicotómicas. Las variables continuas, con distribución normal, fueron comparadas usando el test de *la t-Student* y si no estuvieron normalmente distribuidas, fueron comparadas usando el test de *Wilcoxon*. Las comparaciones fueron no pareadas, con dos colas para todos los tests con significación estadística.

Se realizó análisis univariante para los 36 potenciales factores de riesgo enunciados. Las variables con un valor p igual o inferior a 0.05 fueron incluidas en un modelo de **regresión logística**, con eliminación paso a paso. Los resultados del análisis univariante se expresaron como **riesgo relativo (RR)** e **intervalos de confianza**. Los resultados del análisis multivariante se expresaron como **adjusted odds ratio (AOR)** e **intervalos de confianza**.

Todo el estudio estadístico fue realizado por un profesor de estadística de la Facultad de Matemáticas de la Universidad de Sevilla, independiente de nuestro grupo de investigadores.

IV

RESULTADOS

IV

RESULTADOS

A.- RESULTADOS GENERALES

Un total de 738 pacientes fueron incluidos en el estudio. Previamente se descartaron 25 pacientes (8 intervenidos por endocarditis infecciosa, 5 por no ser sometidos a circulación extracorpórea y 12 con muerte precoz, dentro de las primeras 24 horas, por fallo de bomba cardíaca). Las características generales de la muestra (738) fueron: Edad media $58,4 \pm 12$ años, 61 % varones, APACHE II al ingreso en UCI de $10,7 \pm 4,7$, hipertensión arterial 32,6%, diabetes 17,6%, obesidad 15,7%, EPOC 5,1%, insuficiencia renal crónica 1,6%, insuficiencia cardíaca valorada por NYHA \geq III 29,6% y fracción de eyección prequirúrgica menor del 40%: 7,1% (Tabla 15,16 y 17).

Fueron intervenidos de revascularización coronaria el **36,8%**, de cirugía de reposición valvular **56,8%**, de cardiopatías congénitas en la edad adulta **3,6%** y de cirugía mixta (valvular + revascularización) **2,8%**. De forma electiva fueron intervenidos el 97,7%.

TABLA 15. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN

A) VARIABLES PREOPERATORIAS

Variables	GLOBAL	INFECCIÓN	NO INFECCIÓN
	(%)	(%)	(%)
	738 (100%)	70 (100%)	668 (100%)
Edad	58'4 ± 12 (15-85)	62'1 ± 10'8 (21-85)	58 ± 12 (15-85)
Sexo	291 ♀ (39'4)	22 ♀ (31'7)	269 ♀ (40'3)
APACHE II	10'7 ± 4'7 (2-42)	13'2 ± 4'7 (4-30)	10'4 ± 4'7 (2-42)
Hipertensión Arterial	241 (32'6)	27 (38'5)	214 (32)
Diabetes	130 (17'6)	13 (18'6)	117 (17'5)
Obesidad	116 (15'7)	8 (11'4)	108 (16'2)
EPOC	38 (5'1)	3 (4'3)	35 (5'2)
IRCT	12 (1'6)	2 (2'8)	10 (1'5)
NYHA ≥ 3	219 (29'6)	21 (30)	198 (29'6)
Intervención Previa	50 (6'7)	3 (4'3)	47 (7)
IAM Previo	99 (13'4)	5 (7'1)	94 (14)
Fracción Eyección			
< 40 %	38 (7'1)	3 (7'1)	35 (7'1)
≥ 40 %	500 (92'9)	39 (92'9)	461 (92'9)

**TABLA 16. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN
B) VARIABLES PERIOPERATORIAS**

Variables	GLOBAL (%)	INFECCIÓN (%)	NO INFECCIÓN (%)
	738 (100%)	70 (100%)	668 (100%)
Tipo Cirugía			
Bypass	272 (36'8)	24 (34'3)	248 (37'2)
Valvular	419 (56'8)	40 (57'1)	379 (56'7)
Congénita	26 (3'6)	2 (2'9)	24 (3'6)
Valvular + Bypass	21 (2'8)	4 (5'7)	17 (2'5)
Mamaria	180 (24'4)	17 (24'3)	163 (224'4)
Cirugía Urgente	17 (2'3)	2 (2'8)	15 (2'2)
T° CEC			
≥ 110 seg.	303 (41'1)	40 (57'1)	263 (39'4)
< 110 seg.	435 (58'9)	30 (42'9)	405 (60'6)
T° Anoxia			
≥ 70 seg.	301 (40'8)	40 (57'1)	261 (39'1)
< 70 seg.	437 (59'2)	30 (42'9)	407 (60'9)
IAM Perioperatorio	62 (8'4)	11 (15'7)	51 (7'6)

TABLA 17. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN
C) VARIABLES POSTOPERATORIAS

Variables	GLOBAL	INFECCIÓN	NO INFECCIÓN
	(%)	(%)	(%)
	738 (100%)	70 (100%)	668 (100%)
Catéter Arteria Pulmonar	381 (51'6)	30 (43)	351 (52'5)
Catéter Aurícula Izda	194 (26'3)	26 (37'1)	168 (25'1)
Drenaje Pleural	66 (8'9)	7 (10)	59 (8'8)
Balón Contrapulsación Aórtico	27 (3'6)	5 (7'1)	22 (3'3)
Reintervención	50 (6'7)	18 (25'7)	32 (4'8)
Transfusión			
≥ 4 U	322 (43'7)	51 (73)	271 (37'3)
< 4 U	416 (56'3)	19 (27)	397 (62'7)
Necesidad Aminas	526 (71'2)	59 (84'3)	467 (70)
Reintubación	53 (7'2)	30 (42'9)	23 (3'4)
Ventilación Mecánica ≥ 48h	59 (8)	28 (40)	31 (4'6)
Sangrado Mediastínico 1 ^{as} 24h			
≥ 800 cc	286 (38'7)	43 (61'4)	243 (36'4)
< 800 cc	452 (61'3)	27 (38'6)	425 (63'6)
Hipotensión Arterial 1 ^{as} 24h	291 (39'4)	47 (67'1)	244 (36'5)
Insuficiencia Cardíaca PostQ	85 (11'5)	16 (22'9)	69 (10'3)
Disfunción Neurológica	58 (7'8)	20 (28'6)	38 (5'7)
Fiebre 1as 24 h.	121 (16'4)	16 (22'9)	105 (15'7)
Infección	70 (9'4)	—	—
Neumonía	45 (6)	—	—
Mediastinitis	17 (2'3)	—	—
Sepsis Otro Origen	12 (1'6)	—	—
Fracaso Multiorgánico	21 (2'8)	15 (21'4)	6 (0'8)
Dehiscencia esternal	11 (1'5)	6 (8'6)	5 (0'7)
Estancia UCI	5'4 ± 6'3 (1-71)	15'8 ± 12'9 (1-71)	4'5 ± 4'4 (1-57)
Exitus	92 (12'5)	37 (52'8)	55 (8'2)

B.- INFLUENCIA DE LAS VARIABLES SOBRE LA ADQUISICIÓN DE INFECCIÓN POSTQUIRÚRGICA (AL MENOS UNA)

Un total de 70 (**9,4%**) pacientes cumplieron los requisitos para ser incluidos en el grupo de **infectados** contra 668 (90,6%) de **no infectados**.

En el análisis univariante 18 variables tuvieron una influencia positiva sobre el desarrollo de infección postquirúrgica (Tabla 18), siendo la mayoría de ellas variables postoperatorias (Tabla 19). Con estas variables se desarrolló un modelo de regresión logística que individualizó a 7 de ellas como independientemente relacionadas con infección: Reintubación, dehiscencia esternal, ventilación mecánica mayor ó igual de 48 horas, reintervención, disfunción neurológica, hipotensión arterial y **transfusión de 4 ó más unidades de hemoderivados** (Tabla 20), siendo los concentrados de hematíes los únicos hemoderivados relacionados con el desarrollo de infección (Tabla 21).

TABLA 18. FACTORES SIGNIFICATIVOS PARA ADQUIRIR AL MENOS UNA DE LAS SIGUIENTES INFECCIONES: NEUMONÍA NOSOCOMIAL, MEDIASTINITIS O SEPSIS DE CUALQUIER OTRO ORIGEN

Variables	Infectados	No Infectados	RR	Valor p
	(N=70) (%)	(N=668) (%)		
Reintubación	42.9	3.4	9.69	0.001
Ventilación Mecánica \geq 48 h	40	4.6	7.67	0.001
Dehiscencia esternal	8.6	0.7	6.19	0.001
Reintervención	25.7	4.8	4.76	0.001
Disfunción Neurológica	28.6	5.7	4.69	0.001
Transfusión \geq 4 U C. Hematíes	71.4	37.3	3.67	0.001
Transfusión Total \geq 4 U.	72.9	40.6	3.47	0.001
Hipotensión Arterial	67.1	36.5	3.14	0.001
APACHE II \geq 12	61.4	33.5	2.81	0.001
Transfusión Plaquetas \geq 1U	25.7	10.6	2.52	0.001
Sangrado mediastínico \geq 800 cc	61.4	36.4	2.51	0.001
Insufi. Cardíaca PostQ	22.9	10.3	2.27	0.003
Transfusión \geq 2 U Plasma	35.7	18.9	2.16	0.002
Necesidad de Aminas	84.2	70	2.16	0.017
IAM Perioperatorio	15.7	7.6	2.03	0.036
Catéter Aurícula Izda.	37.1	25.1	1.66	0.043
T° CEC \geq 110 min	123.8 \pm 41.4	108.1 \pm 47.2		0.006

RR: Riesgo relativo; IAM: Infarto agudo de miocárdico;
T° CEC: Tiempo de circulación extracorporea

TABLA 19: ANÁLISIS UNIVARIANTE PARA FACTORES PREDICTORES DE INFECCIÓN

A) VARIABLES PREOPERATORIAS

Variables	Infección	No Infección	RR	IC95%	Valor p
Nº Pacientes	70	668			
	N (%)	N (%)			
Apache II					
≥ 12	43 (61'4)	224 (33'5)	2'81	1'78 – 4'44	< 0.001
< 12	27 (38'6)	444 (66'5)			
Diabetes					
Sí	13 (18'5)	117 (17'5)			NS
No	57 (81'5)	551 (82'5)			
Edad					
≥ 65 años	32 (45'7)	235 (35'2)			NS
< 65 años	38 (54'3)	433 (64'8)			
EPOC					
Sí	3 (4'2)	35 (5'2)			NS
No	67 (95'8)	633 (94'8)			
Fracción Eyección *					
< 40 %	3 (7'1)	35 (7'1)			NS
≥ 40 %	39 (92'9)	461 (92'9)			
HTA					
Sí	27 (38'5)	214 (32)			NS
No	43 (31'5)	454 (68)			
IAM Previo					
Sí	5 (7'1)	94 (14)			NS
No	65 (92'9)	574 (86)			
Intervención Previa					
Sí	3 (4'2)	47 (7'3)			NS
No	67 (32'8)	621 (92'7)			
IRCT					
Sí	2 (2'8)	10 (1'4)			NS
No	68 (97'2)	658 (98'6)			
NYHA					
≥ 3	21 (30)	198 (29'6)			NS
< 3	49 (70)	470 (70'4)			
Obesidad					
Sí	8 (11'4)	108 (16'1)			NS
No	62 (88'5)	560 (83'9)			
Sexo					
♂	48 (68'6)	399 (59'8)			NS
♀	22 (31'4)	269 (40'2)			

* Estudiado en 538 pacientes

TABLA 19: ANÁLISIS UNIVARIANTE PARA FACTORES
PREDICTORES DE INFECCIÓN

B) VARIABLES PERIOPERATORIAS

Variables	Infección	No Infección	RR	IC95%	Valor p
Nº Pacientes	70	668			
	N (%)	N (%)			
IAM Perioperatorio					
Sí	11 (15'7)	51 (7'6)	2'03	1'13 - 3'66	0.036
No	59 (84'3)	617 (92'4)			
Tº Anoxia					
≥ 70 seg.	40 (57'1)	261 (39'1)	1'94	1'23-3'03	0.005
< 70 seg.	30 (42'9)	407 (60'9)			
Tº CEC					
≥ 110 seg.	40 (57'1)	263 (39'4)	1'91	1'22-3'00	0.006
< 110 seg.	30 (42'9)	405 (60'6)			
Cirugía Urgente					
Sí	2 (2'9)	15 (2'2)			NS
No	68 (97'1)	653 (97'8)			
Mamaria *					
Sí	17 (24'3)	163 (24'4)			NS
No	53 (75'7)	505 (75'6)			
Nº Injertos *					
≥ 3	8 (42'1)	76 (34'4)			NS
< 3	11 (57'9)	145 (65'6)			
Tipo Cirugía					
- Bypass	24 (34'3)	248 (37'2)			NS
- Valvular	40 (57'1)	379 (56'7)			
- Congénita	2 (2'9)	24 (3'6)			
- Valvular + Bypass	4 (5'7)	17 (2'5)			

* Referido sólo a Bypass

TABLA 19: ANÁLISIS UNIVARIANTE PARA FACTORES PREDICTORES DE INFECCIÓN

C) VARIABLES POSTOPERATORIAS CON SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA

	Infección	No Infección	RR	IC95%	Valor p
Nº Pacientes	70	668			
Variables	N (%)	N (%)			
Reintubación					
Sí	30 (42'9)	23 (3'4)	9'69	6'61 - 14'20	< 0.001
No	40 (57'1)	645 (96'6)			
Ventilación Mecánica					
≥ 48 H	28 (40)	31 (4'6)	7'67	5'15 - 11'42	< 0.001
< 48 H	42 (60)	637 (95'4)			
Dependencia esternal					
Sí	6 (8'6)	5 (0,7)	6'19	3'44 - 11'15	< 0.001
No	64 (91'4)	663 (99'3)			
Reintervención					
Sí	18 (25'7)	32 (4'8)	4'76	3'03 - 7'49	< 0.001
No	52 (74'3)	636 (95'2)			
Disfunción Neurológica					
Sí	20 (28'6)	38 (5'7)	4'69	3 - 7'31	< 0.001
No	50 (71'4)	630 (94'3)			
Transfusión C. Hematíes					
≥ 4 U	50 (71'4)	249 (37'3)	3'67	2'23 - 6'03	< 0.001
<4 U	20 (28'6)	419 (62'7)			
Transfusión Total ≥ 4 U					
Sí	51 (72'9)	271 (40'6)	3'47	2'09 - 5'75	< 0.001
No	19 (27'1)	397 (59'4)			
Hipotensión Arterial					
Sí	47 (67'1)	244 (36'5)	3'14	1'95 - 5'05	< 0.001
No	23 (32'9)	424 (63'5)			
Transfusión Plaquetas					
Sí	18 (25'7)	71 (10'6)	2'52	1'55 - 4'11	< 0.001
No	52 (74'3)	597 (89'4)			
Sangrado mediastínico					
≥ 800 cc	43 (61'4)	243 (36'4)	2'51	1'59 - 3'98	< 0.001
< 800 cc	27 (38'6)	425 (63'6)			
Insuf. Cardíaca PostQ					
Sí	16 (22'9)	69 (10'3)	2'27	1'36 - 3'79	0.003
No	54 (77'1)	599 (89'7)			
Transfusión Plasma					
≥ 2 U	25 (35'7)	126 (18'9)	2'16	1'37 - 3'40	0.002
< 2 U	45 (64'3)	542 (81'1)			
Necesidad de Aminas					
Sí	59 (84'2)	467 (70)	2'16	1'16 - 4'03	0.017
No	11 (15'8)	201 (30)			
Catéter Aurícula Izda					
Sí	26 (37'1)	168 (25'1)	1'66	1'05 - 2'61	0.043
No	44 (62'9)	500 (74'9)			

**TABLA 19: ANÁLISIS UNIVARIANTE PARA FACTORES
PREDICTORES DE INFECCIÓN**

D) V. POSTOPERATORIAS SIN SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA

Nº Pacientes	Infección	No Infección	Valor p
	70	668	
Variables	N (%)	N (%)	
Balón Contrapulsación			
Sí	5 (7'1)	22 (3'3)	NS
No	65 (92'9)	646 (96'7)	
Catéter Arteria Pulmonar			
Sí	30 (42'9)	351 (52'5)	NS
No	40 (57'1)	317 (47'5)	
Drenaje Pleural			
Sí	7 (10)	59 (8'8)	NS
No	63 (90)	609 (91'2)	
Fiebre 1^{as} 24 h			
Sí	16 (22'9)	105 (15'7)	NS
No	54 (77'1)	563 (84'3)	

TABLA 20. RESULTADO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA VARIABLES PREDICTORAS DE INFECCIÓN

Variable	OR	IC 95%	Valor p
Reintubación	16'85	8'12 - 34'95	< 0.001
Dehiscencia esternal	7'10	1'33 - 37'80	0.021
V. mecánica \geq 48 h	5'45	2'43 - 12'21	< 0.001
Reintervención	2'80	1'21 - 6'51	0.016
Disfunción Neurológica	2'67	1'16 - 6'11	0.020
Hipotensión Arterial	2'19	1'15 - 4'17	0.016
Transfusión \geq 4 U.*	2'03	1'02 - 4'02	0.042

* *Cualquier tipo de Hemoderivado*

**TABLA 21. RESULTADO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA
VARIABLES PREDICTORAS DE INFECCIÓN ***

Variable	OR	IC 95%	Valor p
Reintubación	16'84	8'12 - 34'89	< 0.001
Dehiscencia esternal	6'91	1'30 - 36'66	0.023
V. mecánica \geq 48 h	5'43	2'44 - 12'10	< 0.001
Reintervención	2'77	1'19 - 6'44	0.017
Disfunción Neurológica	2'59	1'13 - 5'94	0.024
Hipotensión Arterial	2'17	1'14 - 4'13	0.017
Transfusión C. Hematíes \geq 4U	2'12	1'08 - 4'17	0.028

**: Se incluyeron los distintos tipos de Hemoderivados*

C.- INFLUENCIA DE LAS VARIABLES SOBRE LA ADQUISICIÓN DE NEUMONÍA NOSOCOMIAL

Cuarenta y cinco pacientes (**5.9%**) fueron diagnosticados de neumonía nosocomial. En el análisis univariante un total de 13 variables tuvieron una influencia positiva sobre el desarrollo de neumonía nosocomial (Tablas 22, 23, 24 y 25), permaneciendo solo 5 en el análisis multivariante: Reintubación, ventilación mecánica mayor ó igual de 48 horas, disfunción neurológica, transfusión de 4 ó más unidades de hemoderivados e hipotensión arterial (Tabla 26).

D.- INFLUENCIA DE LAS VARIABLES SOBRE LA ADQUISICIÓN DE MEDIASTINITIS

Diecisiete pacientes (**2.3%**) fueron diagnosticados de mediastinitis. En el análisis univariante un total de 7 variables tuvieron una influencia positiva sobre el desarrollo de mediastinitis (dehiscencia esternal, reintervención, reintubación, sexo masculino, ventilación mecánica \geq 48 horas, insuficiencia cardíaca postquirúrgica y transfusión \geq 4 U. concentrado de hematíes) (Tablas 27, 28, 29 y 30), permaneciendo solo dos en el modelo de regresión logística: reintervención y dehiscencia esternal (Tabla 31).

Tabla 22: ANÁLISIS UNIVARIANTE PARA FACTORES PREDICTORES DE NEUMONÍA
A) VARIABLES PREOPERATORIAS

Variables	Neumonía	No Neumonía	RR	IC 95%	Valor p
Nº Pacientes	45	693			
	N (%)	N (%)			
Apache II					
≥ 12	27 (60)	240 (34'6)	2'64	1'48 - 4'71	0.001
< 12	18 (40)	453 (65'4)			
Edad					
≥ 65 años	23 (51'1)	244 (35'2)	1'84	1'05-3'24	0.046
< 65 años	22 (48'9)	449 (64'8)			
Diabetes					
Sí	9 (20)	121 (17'5)			NS
No	36 (80)	572 (82'5)			
EPOC					
Sí	2 (4'4)	36 (5'2)			NS
No	43 (95'6)	657 (94'8)			
Fracción Eyección*					
< 40 %	3 (11'1)	35 (6'8)			NS
≥ 40 %	24 (88'9)	476 (93'2)			
HTA					
Sí	18 (40)	223 (32'2)			NS
No	27 (60)	47 (67'8)			
IAM Previo					
Sí	2 (4'4)	97 (14)			NS
No	43 (95'6)	596 (86)			
Intervención Previa					
Sí	1 (2'2)	49 (7'1)			NS
No	44 (97'8)	644 (92'9)			
IRCT					
Sí	2 (4'4)	10 (1'4)			NS
No	43 (95'6)	683 (98'6)			
NYHA					
≥ 3	12 (26'7)	207 (29'9)			NS
< 3	23 (73'3)	486 (70'1)			
Obesidad					
Sí	5 (11'1)	111 (16)			NS
No	40 (88'9)	582 (84)			
Sexo					
♂	30 (66'7)	417 (60'2)			NS
♀	15 (33'3)	276 (39'8)			

* Estudiado en 538 pacientes

TABLA 23: ANÁLISIS UNIVARIANTE PARA FACTORES PREDICTORES DE NEUMONÍA

B) VARIABLES PERIOPERATORIAS

Variables	Neumonía	No Neumonía	RR	IC95%	Valor p
Nº Pacientes	45	693			
	N (%)	N (%)			
IAM Perioperatorio					
Sí	8 (17'8)	54 (7'8)	2'35	1'15 - 4'84	0.039
No	37 (82'2)	639 (92'2)			
Cirugía Urgente					
Sí	1 (2'2)	16 (2'3)			NS
No	44 (97'8)	677 (97'7)			
Mamaria *					
Sí	12 (26'7)	168 (24'2)			NS
No	33 (73'3)	525 (75'8)			
Tº CEC					
≥ 110 seg.	24 (53'3)	279 (40'3)			NS
< 110 seg.	21 (46'7)	414 (59'7)			
Tº Anoxia					
≥ 70 seg.	25 (55'6)	276 (39'8)			NS
< 70 seg.	20 (44'4)	417 (60'2)			
Tipo Cirugía					
- Bypass	16 (35'6)	256 (36'9)			NS
- Valvular	24 (53'3)	395 (57)			
- Congénita	2 (4'4)	24 (3'5)			
- Valvular + Bypass	3 (6'7)	18 (2'6)			

*Referido sólo a Bypass

TABLA 24: ANÁLISIS UNIVARIANTE PARA FACTORES PREDICTORES DE NEUMONÍA
 C) VARIABLES POSTOPERATORIAS CON SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA

Variables	Neumonía	No Neumonía	RR	IC95%	Valor p
Nº Pacientes	45	693			
	N (%)	N (%)			
Reintubación					
Sí	21 (46'7)	32 (4'6)	11'31	6'76 - 18'92	< 0.001
No	24 (53'3)	661 (95'4)			
Ventilación Mecánica					
≥ 48 H	19 (42'2)	40 (5'8)	8'41	4'96 - 14'26	< 0.001
< 48 H	26 (57'8)	653 (94'2)			
Disfunción Neurológica					
Sí	15 (33'3)	43 (6'2)	5'86	3'35 - 10'25	< 0.001
No	30 (66'7)	650 (93'8)			
Transfusión C. Hematíes					
≥ 4 U	34 (75'6)	265 (38'2)	4'54	2'34 - 8'81	< 0.001
< 4 U	11 (24'4)	428 (61'8)			
Transfusión Total ≥ 4U					
Sí	35 (77'8)	287 (41'4)	4'52	2'27 - 8'99	< 0.001
No	10 (22'2)	406 (58'6)			
Hipotensión Arterial					
Sí	32 (71'1)	259 (37'4)	3'78	2'02 - 7'08	< 0.001
No	13 (28'9)	434 (62'6)			
Reintervención					
Sí	9 (20)	41 (5'9)	3'44	1'76 - 6'73	0.001
No	36 (80)	652 (94'1)			
Transfusión Plaquetas					
Sí	12 (26'7)	77 (11'1)	2'65	1'42 - 4'94	0.004
No	33 (73'3)	616 (88'9)			
Sangrado mediastínico					
≥ 800 cc	28 (62'2)	258 (37'2)	2'60	1'45 - 4'67	0.001
< 800 cc	17 (37'8)	435 (62'8)			
Transfusión Plasma					
≥ 2 U	16 (35'6)	135 (19'5)	2'14	1'19 - 3'84	0.016
< 2 U	29 (64'4)	558 (80'5)			

**TABLA 25: ANÁLISIS UNIVARIANTE PARA
FACTORES PREDICTORES DE NEUMONÍA
D) VARIABLES POSTOPERATORIAS SIN SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA**

	Neumonía	No Neumonía	Valor p
Nº Pacientes	45	693	
VARIABLES	N (%)	N (%)	
Balón Contrapulsación			
Sí	1 (2'2)	26 (3'8)	NS
No	44 (97'8)	667 (96'2)	
Catéter Arteria Pulmonar			
Sí	20 (44'4)	361 (52'1)	NS
No	25 (55'6)	332 (47'9)	
Catéter Aurícula Izda.			
Sí	17 (37'8)	177 (25'5)	NS
No	28 (62'2)	516 (74'5)	
Dehiscencia esternal			
Sí	1 (2'2)	10 (1'4)	NS
No	44 (97'8)	683 (98'6)	
Drenaje Pleural			
Sí	6 (13'3)	60 (8'7)	NS
No	39 (86'7)	633 (91'3)	
Fiebre 1as 24 horas			
Sí	11 (24'4)	110 (15'9)	NS
No	34 (75'6)	583 (84'1)	
Insufi. Cardíaca PostQ			
Sí	9 (20)	76 (11)	NS
No	36 (80)	617 (89)	
Necesidad de Aminas			
Sí	36 (80)	490 (70'7)	NS
No	9 (20)	203 (29'3)	

TABLA 26: RESULTADO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA
VARIABLES PREDICTORAS DE NEUMONÍA

Variable	OR	IC 95%	Valor p
Reintubación	13'38	6'22 - 28'78	< 0.001
V. mecánica \geq 48 h	4'06	1'73 - 9'51	0.001
Alt. Neurológicas	3'09	1'27 - 7'51	0.013
Transfusión C. Hematíes \geq 4 U	2'65	1'19 - 5'89	0.016
Hipotensión Arterial	2'45	1'14 - 5'25	0.021

TABLA 27: ANÁLISIS UNIVARIANTE PARA FACTORES PREDICTORES DE MEDIASTINITIS

A) VARIABLES PREOPERATORIAS

Variables	Mediastinitis	No Mediastinitis	RR	IC 95%	Valor p
Nº Pacientes	17	721			
	N (%)	N (%)			
Sexo					
♂	15 (88'2)	432 (59'9)	4'88	1'12 - 21'19	0.035
♀	2 (11'8)	289 (40'1)			
Edad					
≥ 65 años	4 (23'5)	263 (36'5)			NS
< 65 años	13 (76'5)	458 (63'5)			
Apache II					
≥ 12	8 (47'1)	259 (35'9)			NS
< 12	9 (52'9)	462 (64'1)			
Diabetes					
Sí	3 (17'6)	127 (17'6)			NS
No	14 (82'4)	594 (82'4)			
EPOC					
Sí	1 (5'9)	37 (5'1)			NS
No	16 (94'1)	684 (94'9)			
Fracción Eyección*					
< 40 %	1 (9'1)	37 (7)			NS
≥ 40 %	10 (90'9)	490 (93)			
HTA					
Sí	7 (41'2)	234 (32'5)			NS
No	10 (58'8)	487 (67'5)			
IAM Previo					
Sí	3 (17'6)	96 (13'3)			NS
No	14 (82'4)	625 (86'7)			
Intervención Previa					
Sí	1 (5'9)	49 (6'8)			NS
No	16 (94'1)	672 (93'2)			
IRCT					
Sí	0 (0)	12 (1'7)			NS
No	17 (100)	709 (98'3)			
NYHA					
≥ 3	5 (29'4)	214 (29'7)			NS
< 3	12 (70'6)	507 (70'3)			
Obesidad					
Sí	3 (17'6)	113 (15'7)			NS
No	14 (82'4)	608 (84'3)			

* Estudiado en 538 pacientes

TABLA 28: ANÁLISIS UNIVARIANTE PARA FACTORES
 PREDICTORES DE MEDIASTINITIS
 B) VARIABLES PERIOPERATORIAS

	Mediastinitis	No Mediastinitis	Valor p
Nº Pacientes	17	721	
Variabes	N (%)	N (%)	
Cirugía Urgente			
Sí	0 (0)	17 (2'4)	NS
No	17 (100)	704 (97'6)	
IAM Perioperatorio			
Sí	2 (11'8)	60 (8'3)	NS
No	15 (88'2)	661 (91'7)	
Mamaria *			
Sí	5 (29'4)	175 (24'3)	NS
No	12 (70'6)	546 (75'7)	
Tº CEC			
≥ 110 seg.	10 (58'8)	293 (40'6)	NS
< 110 seg.	7 (41'2)	428 (59'4)	
Tº Anoxia			
≥ 70 seg.	9 (52'9)	292 (40'5)	NS
< 70 seg.	8 (47'1)	429 (59'5)	
Tipo Cirugía			
- Bypass	8 (47'1)	264 (36'6)	NS
- Valvular	8 (47'1)	411 (57)	
- Congénita	0 (0)	26 (3'6)	
- Valvular + Bypass	1 (5'8)	20 (2'8)	

* Referido sólo a Bypass

TABLA 29: ANÁLISIS UNIVARIANTE PARA FACTORES PREDICTORES DE MEDIASTINITIS
C) VARIABLES POSTOPERATORIAS CON SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA

Variables	Mediastinitis	No Mediastinitis	RR	IC 95%	Valor p
Nº Pacientes	17	721			
	N (%)	N (%)			
Dehiscencia esternal					
Sí	6 (35'3)	5 (0'7)	36'05	16'25 - 79'97	< 0.001
No	11 (64'7)	716 (99'3)			
Reintervención					
Sí	12 (70'6)	38 (5'3)	33'02	12'11 - 90'04	< 0.001
No	5 (29'4)	683 (94'7)			
Reintubación					
Sí	6 (35'3)	47 (6'5)	7'05	2'71 - 18'31	< 0.001
No	11 (64'7)	674 (93'5)			
Ventilación Mecánica					
≥ 48 H	4 (23'5)	55 (7'6)	3'54	1'19 - 10'52	0.053
< 48 H	13 (76'5)	666 (92'4)			
Insuf. Cardíaca PostQ					
Sí	5 (29'4)	80 (11'1)	3'20	1'15 - 8'86	0.05
No	12 (70'6)	641 (88'9)			
Transfusión C. Hematíes					
≥ 4 U	11 (64'7)	288 (39'9)	2'70	1 - 7'20	0.071
< 4 U	6 (35'3)	433 (60'1)			

BLA 30: ANÁLISIS UNIVARIANTE PARA FACTORES PREDICTORES DE MEDIASTINITIS

D) VARIABLES POSTOPERATORIAS SIN SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA

Variables	Mediastinitis	No Mediastinitis	Valor p
Nº Pacientes	17	721	
	N (%)	N (%)	
Disfunción Neurológica			
Sí	1 (5'9)	57 (7'9)	NS
No	16 (94'1)	664 (92'1)	
Balón Contrapulsación			
Sí	1 (5'9)	26 (3'6)	NS
No	16 (94'1)	695 (96'4)	
Catéter Arteria Pulmonar			
Sí	6 (35'3)	375 (52)	NS
No	11 (64'7)	346 (48)	
Catéter Aurícula Izda.			
Sí	6 (35'3)	188 (26'1)	NS
No	11 (64'7)	533 (73'9)	
Drenaje Pleural			
Sí	2 (11'8)	64 (8'9)	NS
No	15 (88'2)	657 (91'1)	
Fiebre 1^{as} 24 horas			
Sí	2 (11'8)	119 (16'5)	NS
No	15 (88'2)	602 (83'5)	
Hipotensión Arterial			
Sí	10 (58'8)	281 (39)	NS
No	7 (41'2)	440 (61)	
Necesidad de Aminas			
Sí	15 (88'2)	511 (70'9)	NS
No	2 (11'8)	210 (29'1)	
Sangrado mediastínico			
≥ 800 cc	9 (52'9)	277 (38'4)	NS
< 800 cc	8 (47'1)	444 (61'6)	
Transfusión Plaquetas			
Sí	3 (17'6)	86 (11'9)	NS
No	14 (82'4)	635 (88'1)	
Transfusión Plasma			
≥ 2 U	4 (23'5)	147 (20'4)	NS
< 2 U	13 (76'5)	574 (79'6)	
Transfusión Total ≥ 4 U.			
Sí	11 (64'7)	311 (43'1)	NS
No	6 (35'3)	410 (56'9)	

TABLA 31: RESULTADO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA
VARIABLES PREDICTORAS DE MEDIASTINITIS

Variable	OR	IC 95%	Valor p
Reintervención	26'75	8'26 - 86'57	< 0.001
Dehiscencia Esternal	20'87	3'87 - 112'31	0.0004

E.- INFLUENCIA DE LAS VARIABLES SOBRE LA ADQUISICIÓN DE SEPSIS

Doce pacientes (1.6%) fueron diagnosticados de sepsis de origen no establecido. En el análisis univariante un total de 5 variables tuvieron una influencia positiva sobre el desarrollo de sepsis postquirúrgica de foco no bien determinado: APACHE II \geq 12, Tiempo de anoxia \geq 70 minutos, tiempo de circulación extracorpórea \geq 110 minutos, ventilación mecánica \geq 48 horas y reintubación (Tablas 32, 33, 34 y 35). Con estas variables se desarrolló un modelo de regresión logística que individualizó 3 variables como independientemente relacionadas con sepsis: ventilación mecánica mayor ó igual de 48 horas, reintubación y tiempo de circulación extracorpórea \geq 110 minutos (Tabla 36).

ABLA 32: ANÁLISIS UNIVARIANTE PARA FACTORES PREDICTORES DE SEPSIS

A) VARIABLES PREOPERATORIAS

Variables	Sepsis	No Sepsis	RR	IC 95%	Valor p
Nº Pacientes	12	726			
	N (%)	N (%)			
Apache II					
≥ 12	9 (75)	258 (35.5)	5.29	1.44-19.38	0.01
< 12	3 (25)	468 (64.5)			
Diabetes					
Sí	1 (8.3)	129 (17.8)			NS
No	11 (91.7)	597 (82.2)			
Edad					
≥ 65 años	6 (50)	261 (36)			NS
< 65 años	6 (50)	465 (64)			
EPOC					
Sí	0	38 (5.2)			NS
No	12 (100)	688 (94.8)			
Fracción Eyección*					
< 40%	0	38 (7.2)			NS
≥ 40%	7 (100)	493 (92.8)			
HTA					
Sí	5 (41.7)	236 (32.5)			NS
No	7 (58.3)	490 (67.5)			
IAM Previo					
Sí	0	99 (13.6)			NS
No	12 (100)	627 (86.4)			
Intervención Previa					
Sí	1 (8.3)	49 (6.7)			NS
No	11 (91.7)	677 (93.3)			
IRCT					
Sí	0	12 (1.7)			NS
No	12 (100)	714 (98.3)			
NYHA					
≥ 3	5 (41.7)	214 (29.5)			NS
< 3	7 (58.3)	512 (70.5)			
Obesidad					
Sí	2 (16.7)	114 (15.7)			NS
No	10 (83.3)	612 (84.3)			
Sexo					
♂	6 (50)	441 (60.7)			NS
♀	6 (50)	285 (39.3)			

* Estudiado en 538 pacientes

**TABLA 33: ANÁLISIS UNIVARIANTE PARA FACTORES
PREDICTORES DE SEPSIS
B) VARIABLES PERIOPERATORIAS**

	Sepsis	No Sepsis	RR	IC 95%	Valor p
Nº Pacientes	12	726			
VARIABLES	N (%)	N (%)			
Tº Anoxia					
≥ 70 seg.	10 (83.3)	291 (40.1)	7.26	1.60-32.89	0.006
< 70 seg.	2 (16.7)	435 (59.9)			
Tº CEC					
≥ 110 seg.	10 (83.3)	293 (40.4)	7.18	1.58-32.53	0.007
< 110 seg.	2 (16.7)	433 (59.6)			
Cirugía Urgente					
Sí	1 (8.3)	16 (2.2)			NS
No	11 (91.7)	710 (97.8)			
IAM Perioperatorio					
Sí	2 (16.7)	60 (8.3)			NS
No	10 (83.3)	666 (91.7)			
Mamaria *					
Sí	2 (16.7)	178 (24.5)			NS
No	10 (83.3)	548 (75.5)			
Tipo Cirugía					
- Bypass	2 (16.7)	270 (37.2)			NS
- Valvular	9 (75)	410 (56.5)			
- Congénita	0	26 (3.6)			
- Valvular + Bypass	1 (8.3)	20 (2.8)			

*Referido sólo a Bypass

TABLA 34: ANÁLISIS UNIVARIANTE PARA FACTORES PREDICTORES DE SEPSIS

C) VARIABLES POSTOPERATORIAS I

VARIABLES	Sepsis	No Sepsis	RR	IC 95%	Valor p
Nº Pacientes	12	726			
	N (%)	N (%)			
Ventilación Mecánica					
≥ 48 H	5 (41.7)	54 (7.4)	8.22	2.69-25.10	< 0.001
< 48 H	7 (58.3)	672 (92.6)			
Reintubación					
Sí	5 (41.7)	48 (6.6)	9.23	3.03-28.09	< 0.001
No	7 (58.3)	678 (93.4)			
Balón Contrapulsación					
Sí	2 (16.7)	25 (3.4)			NS
No	10 (83.3)	701 (96.6)			
Catéter Arteria Pulmonar					
Sí	5 (41.7)	376 (51.8)			NS
No	7 (58.3)	350 (48.2)			
Catéter Aurícula Izda					
Sí	5 (41.7)	189 (26)			NS
No	7 (58.3)	537 (74)			
Dehiscencia Externa					
Sí	0	11 (1.5)			NS
No	12 (100)	715 (98.5)			
Disfunción Neurológica					
Sí	3 (25)	55 (7.6)			NS
No	9 (75)	671 (92.4)			
Drenaje Pleural					
Sí	0	66 (9.1)			NS
No	12 (100)	660 (90.9)			
Fiebre 1^{as} 24 horas					
Sí	3 (25)	118 (16.3)			NS
No	9 (75)	608 (83.7)			
Hipotensión Arterial					
Sí	8 (66.7)	283 (39)			NS
No	4 (33.3)	443 (61)			
Insuf Cardíaca PostQ					
Sí	3 (25)	82 (11.3)			NS
No	9 (75)	644 (88.7)			

**TABLA 35: ANÁLISIS UNIVARIANTE PARA FACTORES
PREDICTORES DE SEPSIS
D) VARIABLES POSTOPERATORIAS II**

Variables	Sepsis	No Sepsis	Valor p
Nº Pacientes	12	726	
	N (%)	N (%)	
Necesidad de Aminas			
Sí	11 (91.7)	515 (70.9)	NS
No	1 (8.3)	211 (29.1)	
Reintervención			
Sí	1 (8.3)	49 (6.7)	NS
No	11 (91.7)	677 (93.3)	
Sangrado mediastínico			
≥ 800 cc	8 (66.7)	278 (38.3)	NS
< 800 cc	4 (33.3)	448 (61.7)	
Transfusión Total ≥ 4U			
Sí	7 (58.3)	315 (43.4)	NS
No	5 (41.7)	411 (56.6)	
Transfusión C. Hematíes			
≥ 4 U	7 (58.3)	292 (40.2)	NS
< 4 U	5 (41.7)	434 (59.8)	
Transfusión Plasma			
≥ 2 U	5 (41.7)	146 (20.1)	NS
< 2 U	7 (58.3)	580 (79.9)	
Transfusión Plaquetas			
Sí	3 (25)	86 (11.8)	NS
No	9 (75)	640 (88.2)	

TABLA 36: RESULTADO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA VARIABLES PREDICTORAS DE SEPSIS

Variable	OR	IC 95%	Valor p
Reintubación	7.63	2.14-27.16	0.001
T° CEC \geq 110 seg.	6.53	1.37-31.10	0.018
V. Mecánica \geq 48 horas	4.12	1.16-14.61	0.028

F.- MORBIMORTALIDAD

Un total de 92 pacientes fallecieron, con una mortalidad cruda del **12,5%**. En el grupo de *infectados* **la mortalidad** fue del 52,8% (37 de 70 pacientes) y en el de los *no infectados* del 8,2% (55 de 668 pacientes) ($p < 0.001$) (Figura 37). Los **días de estancia** en UCI fueron de $15,8 \pm 12,9$ días en el grupo de *infectados*, frente a $4,5 \pm 4,4$ días en los *no infectados*. ($p < 0.001$) (Figura 38).

Múltiples factores se relacionaron en el estudio univariante con la mortalidad (un total de 22 variables), incluyéndose entre ellas **la transfusión** tanto de concentrados de hematíes, como de plasma y/o plaquetas (Tablas 39, 40, 41 y 42).

Sin embargo, en el análisis multivariante, **la transfusión no fue un factor independiente relacionado con la mortalidad**, al contrario que las siguientes variables que sí lo fueron: Desarrollo de sepsis de origen no claro, necesidad de balón de contrapulsación intraaórtico, desarrollo de neumonía nosocomial, disfunción cardíaca postquirúrgica, ventilación mecánica ≥ 48 horas, IAM perioperatorio, reintervención y APACHE II ≥ 12 (Tabla 43).

FIGURA 37. ESTUDIO DE MORTALIDAD

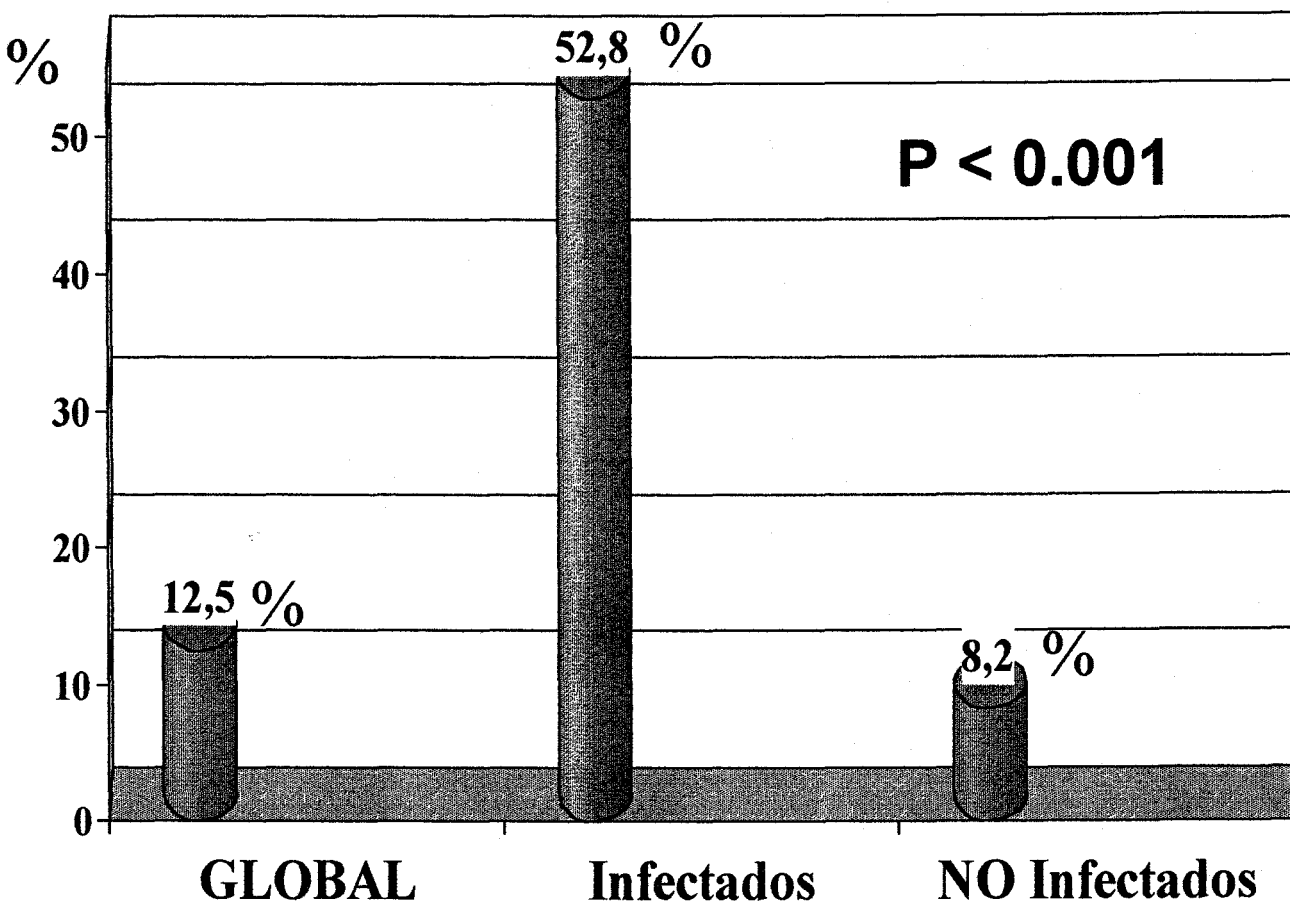


FIGURA 38. ESTANCIA EN UCI

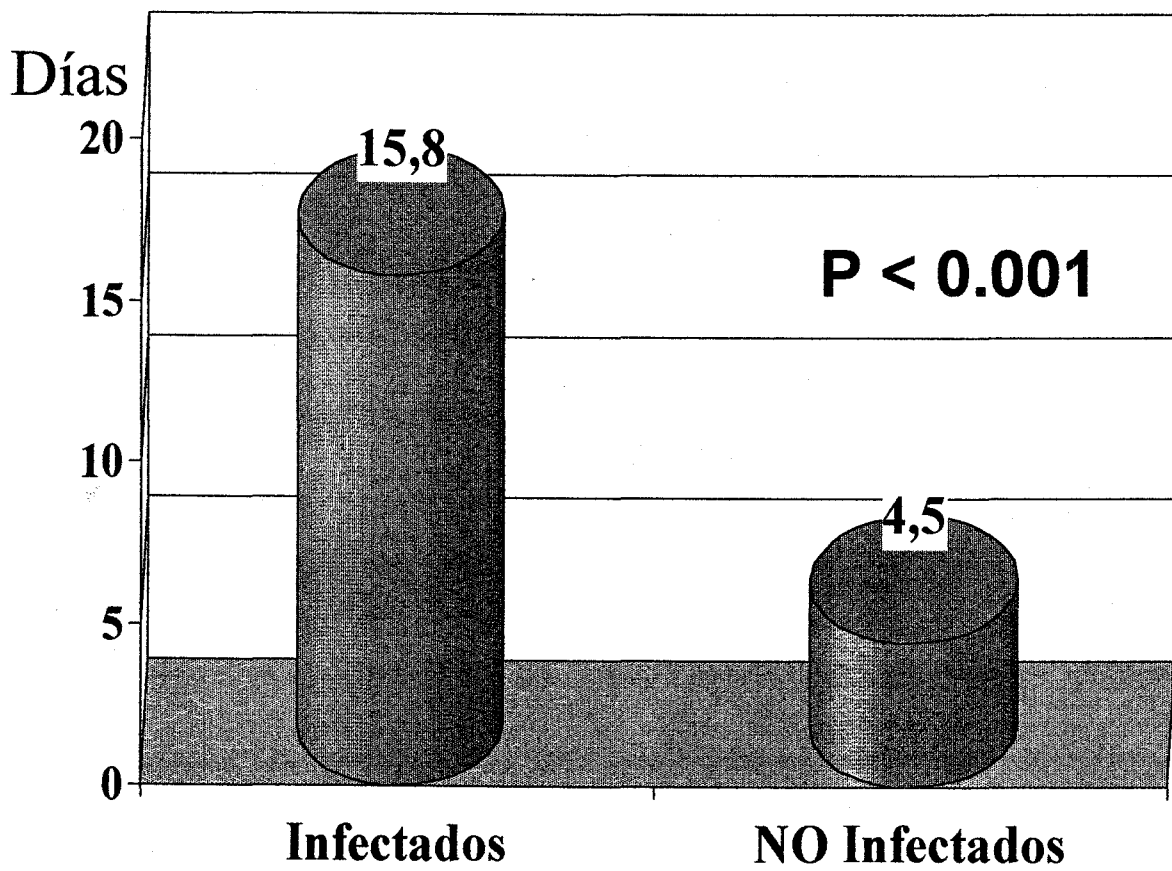


TABLA 39: ESTUDIO UNIVARIANTE PARA FACTORES PREDICTORES DE MORTALIDAD

A) VARIABLES PREOPERATORIAS

Variables	Exitus	No Exitus	RR	IC95%	Valor p
Nº Pacientes	92	646			
	N (%)	N (%)			
Apache II					
≥ 12	69 (75)	198 (30'6)	5'29	3'38 - 8'28	< 0.001
< 12	23 (25)	448 (69'4)			
Edad					
≥ 65 años	45 (48'9)	222 (34'4)	1'69	1'15-2'47	0.009
< 65 años	47 (51'1)	424 (65'6)			
HTA					
Sí	40 (43'5)	201 (31'1)	1'58	1'08 - 2'32	0.025
No	52 (56'5)	445 (68'9)			
Diabetes					
Sí	19 (20'7)	111 (17'2)			NS
No	73 (79'3)	535 (82'8)			
EPOC					
Sí	3 (3'3)	35 (5'4)			NS
No	89 (96'7)	611 (94'6)			
Fracción Eyección					
< 40%	6 (9'5)	32 (6'7)			NS
≥ 40%	57 (90'5)	443 (93'3)			
IAM Previo					
Sí	11 (12)	88 (13'6)			NS
No	81 (88)	558 (86'4)			
Intervención Previa					
Sí	6 (6'5)	44 (6'8)			NS
No	86 (93'5)	602 (93'2)			
IRCT					
Sí	2 (2'2)	10 (1'5)			NS
No	90 (97'8)	636 (98'5)			
NYHA					
≥ 3	31 (33'7)	188 (29'1)			NS
< 3	61 (66'3)	458 (70'9)			
Obesidad					
Sí	10 (10'9)	106 (16'4)			NS
No	82 (89'1)	540 (83'6)			
Sexo					
♂	56 (60'9)	391 (60'5)			NS
♀	36 (39'1)	255 (39'5)			

**TABLA 40: ESTUDIO UNIVARIANTE PARA FACTORES
PREDICTORES DE MORTALIDAD**

B) VARIABLES PERIOPERATORIAS

Variables	Exitus	No Exitus	RR	IC95%	Valor p
Nº Pacientes	92	646			
	N (%)	N (%)			
IAM Perioperatorio					
Sí	23 (25)	39 (6)	3'63	2'45 - 5'38	< 0.001
No	69 (75)	607 (94)			
Tº CEC					
≥ 110 seg.	60 (65'2)	243 (37'6)	2'69	1'80-4'03	<0.0001
< 110 seg.	32 (34'8)	403 (62'4)			
Tº Anoxia					
≥ 70 seg.	57 (62)	244 (37'8)	2'36	1'59-3'50	<0.0001
< 70 seg.	35 (38)	402 (62'2)			
Cirugía Urgente					
Sí	6 (6'5)	11 (1'7)			NS
No	86 (93'5)	635 (98'3)			
Mamaria *					
Sí	28 (30'4)	152 (23'5)			NS
No	64 (69'6)	494 (76'5)			
Tipo Cirugía					
- Bypass	35 (38)	237 (36'7)			NS
- Valvular	46 (50)	373 (57'7)			
- Congénita	4 (4'3)	22 (3'4)			
- Valvular + Bypass	7 (7'7)	14 (2'2)			

* Referido sólo a Bypass

TABLA 41: ESTUDIO UNIVARIANTE DE FACTORES PREDICTORES MORTALIDAD
C) VARIABLES POSTOPERATORIAS CON SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA

Variables	Exitus	No Exitus	RR	IC95%	Valor p
Nº Pacientes	92	646			
	N (%)	N (%)			
Sepsis					
Sí	19 (20'7)	3 (0'5)	8'47	6'44 - 11'13	0.001
No	73 (79'3)	643 (99'5)			
Balón Contrapulsación					
Sí	20 (21'7)	7 (1'1)	7'31	5'35 - 10	< 0.001
No	72 (78'3)	639 (98'9)			
Infección					
Sí	37 (40'2)	33 (5'1)	6'42	4'58 - 8'98	< 0.001
No	55 (59'8)	631 (94'9)			
Ventilación Mecánica					
≥ 48 H	32 (34'8)	27 (4'2)	6'14	4'38 - 8'59	< 0.001
< 48 H	60 (65'2)	619 (95'8)			
Neumonía					
Sí	23 (25)	22 (3'4)	5'13	3'57 - 7'38	< 0.001
No	69 (75)	624 (96'6)			
Insufi. Cardíaca PostQ					
Sí	36 (39'1)	49 (7'6)	4'94	3'47 - 7'03	< 0.001
No	56 (60'9)	597 (92'4)			
Reintubación					
Sí	25 (27'2)	28 (4'3)	4'82	3'35 - 6'94	< 0.001
No	67 (72'8)	618 (95'7)			
Reintervención					
Sí	22 (23'9)	28 (4'3)	4'32	2'95 - 6'35	< 0.001
No	70 (76'1)	618 (95'7)			
Disfunción Neurológica					
Sí	24 (26'1)	34 (5'3)	4'14	2'83 - 6'05	< 0.001
No	68 (73'9)	612 (94'7)			
Transfusión Plaquetas					
Sí	29 (31'5)	60 (9'3)	3'36	2'30 - 4'91	< 0.001
No	63 (68'5)	586 (90'7)			
Transfusión Plasma					
≥ 2 U	40 (43'5)	111 (17'2)	2'99	2'06 - 4'33	< 0.001
< 2 U	52 (56'5)	535 (82'8)			
Transfusión C. Hematíes					
≥ 4 U	61 (66'3)	238 (36'8)	2'89	1'92 - 4'34	< 0.001
< 4 U	31 (33'7)	408 (63'2)			
Transfusión Total ≥ 4 U.					
Sí	63 (68'5)	259 (40'1)	2'81	1'85 - 4'25	< 0.001
No	29 (31'5)	387 (59'9)			
Sangrado mediastínico					
≥ 800 cc	54 (58'7)	232 (35'9)	2'25	1'52 - 3'31	< 0.001
< 800 cc	38 (41'3)	414 (64'1)			
Hipotensión Arterial					
Sí	46 (50)	245 (37'9)	1'54	1'05 - 2'25	0.035
No	46 (50)	401 (62'1)			
FMO					
Sí	21 (22'8)	0 (0)	*		< 0.001
No	71 (77'2)	646 (99'9)			

*: No se puede calcular OR por tener una casilla igual a cero.

TABLA 42: ESTUDIO UNIVARIANTE DE FACTORES
PREDICTORES MORTALIDAD

D) VARIABLES POSTOPERATORIAS SIN SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA

Variables	Exitus	No Exitus	Valor p
Nº Pacientes	92	646	
	N (%)	N (%)	
Catéter Arteria Pulmonar			
Sí	46 (50)	335 (51'9)	NS
No	46 (50)	311 (48'1)	
Catéter Aurícula Izquierda			
Sí	28 (30'4)	166 (25'7)	NS
No	64 (69'6)	480 (74'3)	
Dehiscencia esternal			
Sí	3 (3'3)	8 (1'2)	NS
No	89 (96'7)	638 (98'8)	
Drenaje Pleural			
Sí	10 (10'9)	56 (8'7)	NS
No	82 (85'1)	590 (91'3)	
Fiebre 1^{as} 24 h.			
Sí	8 (8'7)	113 (17'5)	NS
No	84 (91'3)	533 (82'5)	
Mediastinitis			
Sí	5 (5'4)	12 (1'9)	NS
No	87 (94'6)	634 (98'1)	
Necesidad de Aminas			
Sí	60 (65'2)	466 (72'1)	NS
No	32 (34'8)	180 (27'9)	

**TABLA 43: RESULTADO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA
VARIABLES PREDICTORAS DE MORTALIDAD**

Variable	OR	IC 95%	Valor p
Sepsis	30'76	7'28 - 129'98	< 0.001
Balón Contrapulsación	10'66	3'61 - 31'42	< 0.001
Neumonía	5'87	2'57 - 13'41	< 0.001
Ins. Card. PostQ	4'54	2'27 - 9'10	< 0.001
VM ≥ 48 H.	4'26	1'89 - 9'57	0.0004
IAM Perioperatorio	3'51	1'62 - 7'62	0.0014
Reintervención	3'05	1'34 - 6'93	0.0075
Apache II ≥ 12	2'58	1'37 - 4'85	0.0032

G.- TRANSFUSIÓN

De los 738 pacientes, 592 (**80,2%**) fueron transfundidos. Todos los pacientes transfundidos recibieron concentrados de hematíes. Ciento cincuenta y ocho pacientes (**21,4%**) fueron transfundidos con al menos una unidad de plasma y 89 (**12%**) con al menos una unidad de plaquetas (Figura 44). Todas las transfusiones fueron llevadas a cabo previamente a la adquisición de infección nosocomial.

La proporción de infectados aumentaba en función de la combinación de hemoderivados transfundidos, de tal forma que variaba desde 8,7% cuando se transfundía solo concentrados de hematíes hasta 21,2% cuando se añadía plasma y plaquetas a los mismos (Tabla 45). Esto probablemente estaba más en relación con el número de unidades totales transfundidas que con el tipo de hemoderivado en sí. Esto mismo se observó con la neumonía nosocomial (Tabla 46), con la mediastinitis (Tabla 47) y con la sepsis de origen desconocido (Tabla 48).

FIGURA 44. DISTINTOS TIPOS DE HEMODERIVADOS

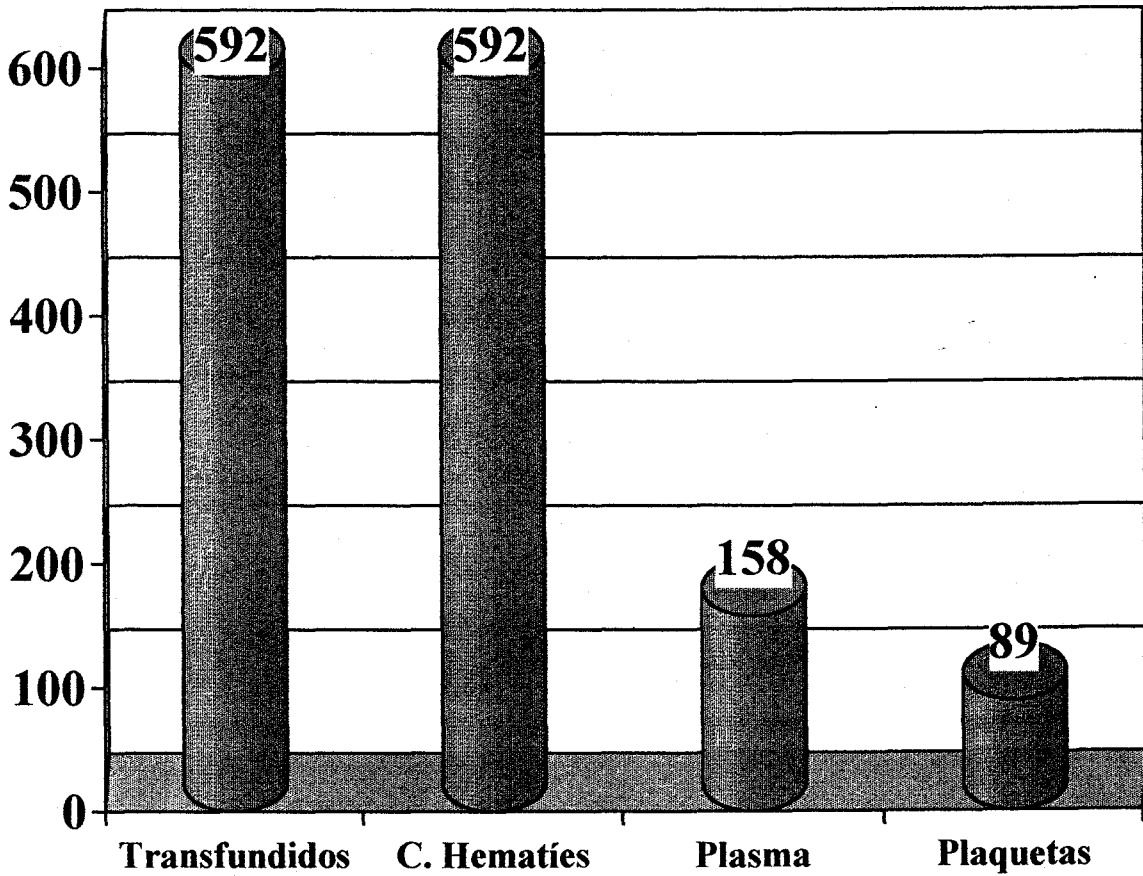


TABLA 45: RELACIÓN ENTRE TIPO DE HEMODERIVADO TRANSFUNDIDO Y PREVALENCIA DE INFECCIÓN POSTOPERATORIA

Tipo Hemoderivado	Proporción de Infectados	
	Nº	%
Concentrado Hematies	37 de 425	8'7
C. Hematies + Plasma	8 de 77	10'4
C. Hematies + Plaquetas	1 de 8	12'5
C. Hematies + Plasma + Plaquetas	17 de 80	21'2

TABLA 46: RELACIÓN ENTRE TIPO DE HEMODERIVADO TRANSFUNDIDO Y PREVALENCIA DE NEUMONÍA

Tipo Hemoderivado	Proporción de Neumonía	
	Nº	%
Concentrado Hematies	25 de 425	5'9
C. Hematies + Plasma	5 de 77	6'5
C. Hematies + Plaquetas	1 de 8	12'5
C. Hematies + Plasma + Plaquetas	11 de 80	13'7

TABLA 47: RELACIÓN ENTRE TIPO DE HEMODERIVADO TRANSFUNDIDO Y PREVALENCIA DE MEDIASTINITIS

Tipo Hemoderivado	Proporción de Mediastinitis	
	Nº	%
Concentrado Hematies	11 de 425	2'5
C. Hematies + Plasma	1 de 77	1'3
C. Hematies + Plaquetas	0 de 8	0
C. Hematies + Plasma + Plaquetas	3 de 80	3'7

TABLA 48: RELACIÓN ENTRE TIPO DE HEMODERIVADO TRANSFUNDIDO Y PREVALENCIA DE SEPSIS

Tipo Hemoderivado	Proporción de Sepsis	
	Nº	%
Concentrado Hematies	10 de 425	2'3
C. Hematies + Plasma	2 de 77	2'6
C. Hematies + Plaquetas	0 de 8	0
C. Hematies + Plasma + Plaquetas	3 de 80	3'7

El número de unidades de hemoderivados relacionadas con el desarrollo de infección nosocomial postquirúrgica fue calculadas de forma ascendente y escalonada. La transfusión de ≥ 4 **U. de concentrado de hematíes** se asoció a infección, neumonía nosocomial y mediastinitis, permaneciendo significativa solo para infección y neumonía nosocomial, en el análisis multivariante (Tabla 49). La transfusión de ≥ 2 **U. de plasma** ó ≥ 1 **U. de plaquetas** se relacionaron con el desarrollo de infección y neumonía nosocomial en el análisis univariante, pero no en el multivariante.

Se obtuvo una relación directa **entre el número de unidades transfundidas** por una parte (independientemente del tipo de hemoderivado transfundido- Figuras 51, 52, 53 y 54-) y la tasa de infección en general (Tabla 50), de neumonía (Tabla 55), de mediastinitis (Tabla 56) y de sepsis (Tabla 57), por otra. La tasa de infección y neumonía se incrementaron considerablemente a partir ≥ 4 U. de hemoderivados. Entre 1 y 4 U. de hemoderivados la tasa de infección se incrementó en 433% (de 3 a 16%), mientras que el APACHE II lo hizo en 22% (de $9,3 \pm 4,5$ a $12,2 \pm 4,9$) (Figura 58), lo que implica que la relación de la transfusión con el desarrollo de infección no es paralelo o no está relacionado con un aumento de la gravedad del paciente, sino **con la transfusión en sí**.

Los pacientes transfundidos tuvieron mayor mortalidad y estancia en UCI que los no transfundidos: 13'3% vs. 8'9 (p<0.01) y $6'1 \pm 7'2$ vs. $3'7 \pm 2'8$ días (p<0.01), respectivamente. La transfusión de hemoderivados contribuyó a la mortalidad solo en el análisis univariante.

TABLA 49: SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA, EN LOS ESTUDIOS UNI Y MULTIVARIANTE, DE LOS DISTINTOS HEMODERIVADOS CON RESPECTO A LAS DIFERENTES INFECCIONES ESTUDIADAS

Hemoderivados	Infección - Neumonía	Mediastinitis	Sepsis
≥ 4 U. Hemoderivados	U y M	U	—
≥ 4 U. C. Hematíes	U y M	U y M	U
≥ 2 U. Plasma	U	U	—
≥ 1 U. Plaquetas	U	U	—

*U: Estadísticamente significativo en el estudio univariante
M: Estadísticamente significativo en el estudio multivariante*

TABLA 50: RELACIÓN ENTRE N° DE UNIDADES DE HEMODERIVADOS Y PREVALENCIA DE INFECCIÓN POSTOPERATORIA

N° Unidades	Proporción Infectados	
	N°	%
1	2 de 60	3'3
2	6 de 144	4'1
3	4 de 66	6
≥ 4	51 de 322	15'8

FIGURA 51: RELACIÓN ENTRE UNIDADES DE HEMODERIVADOS TRANSFUNDIDOS Y % DE INFECCIÓN GLOBAL

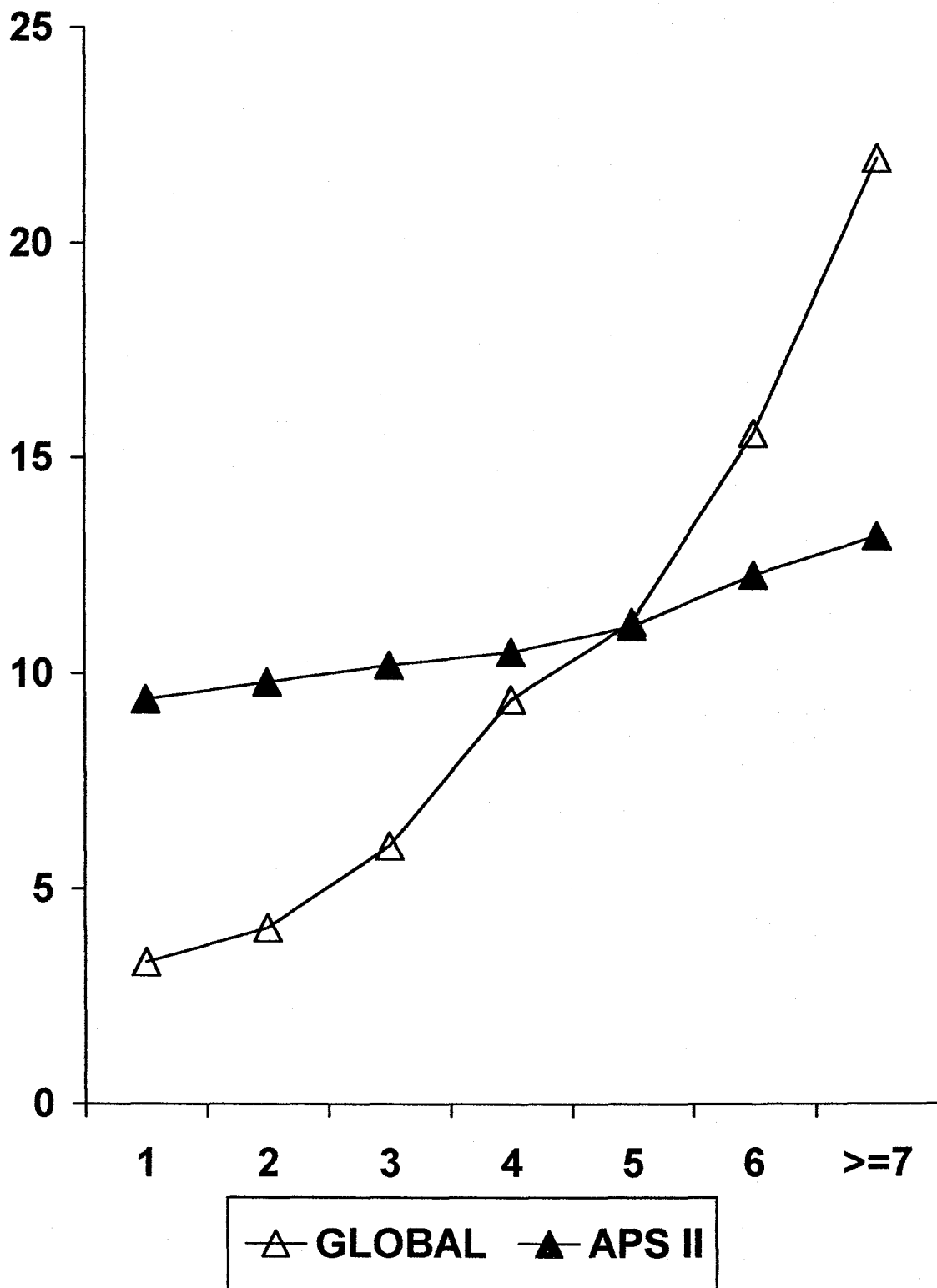


FIGURA 52: RELACIÓN ENTRE UNIDADES DE CONCENTRADOS DE HEMATÍES TRANSFUNDIDOS Y % DE INFECCIÓN

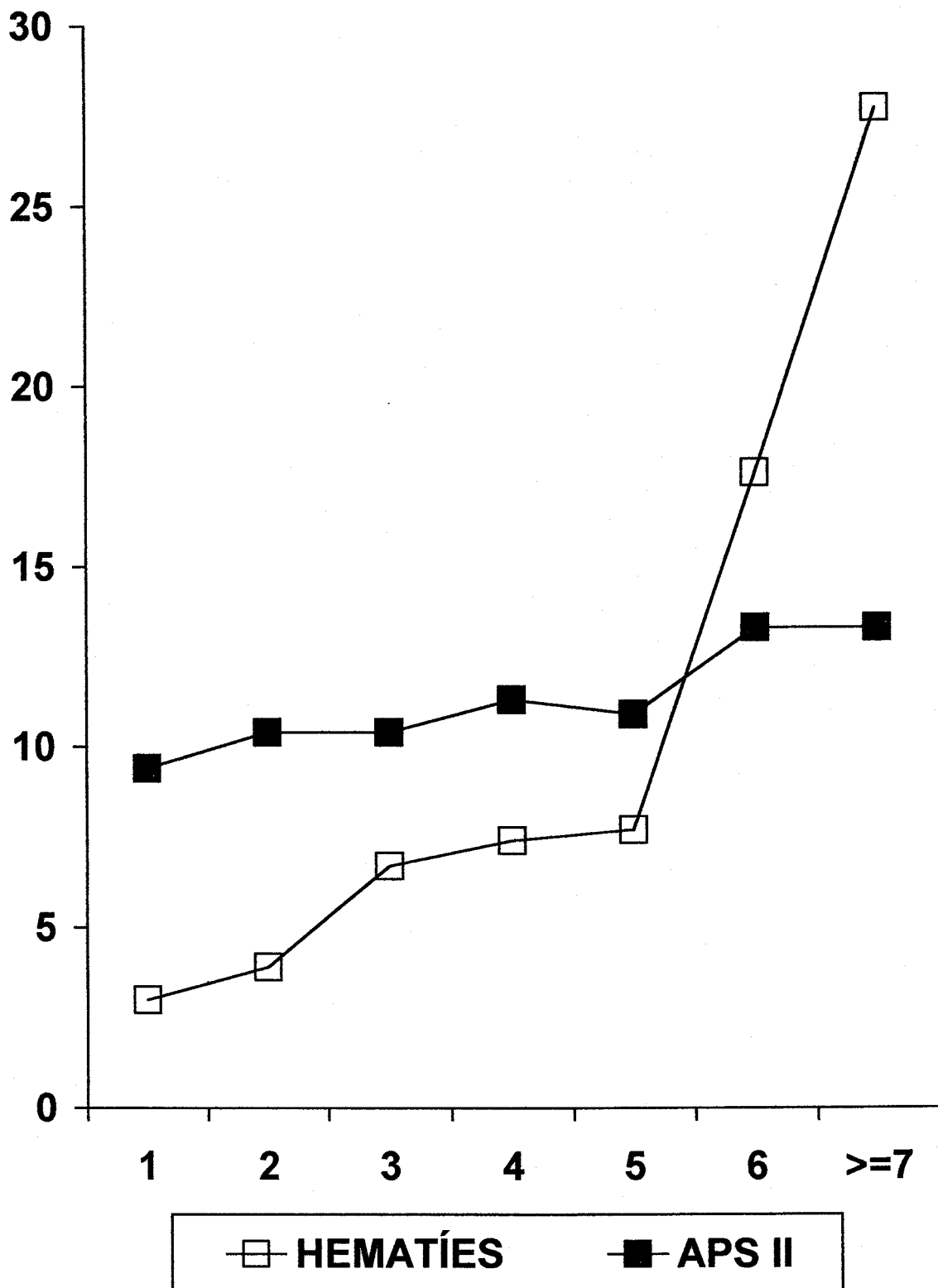


FIGURA 53: RELACIÓN ENTRE UNIDADES DE PLASMA TRANSFUNDIDOS Y % DE INFECCIÓN

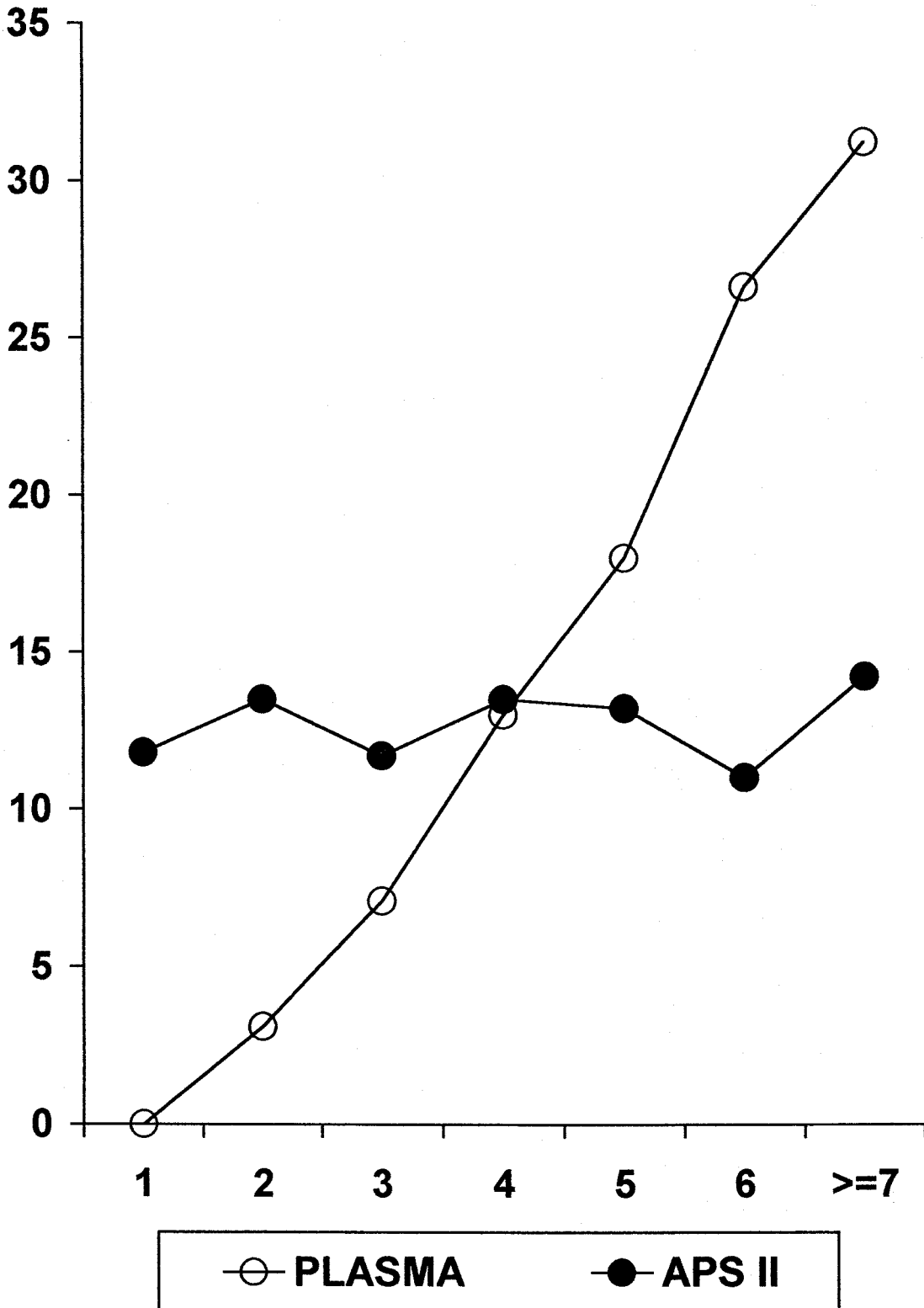


FIGURA 54: RELACIÓN ENTRE UNIDADES DE PLAQUETAS TRANSFUNDIDAS Y % DE INFECCIÓN

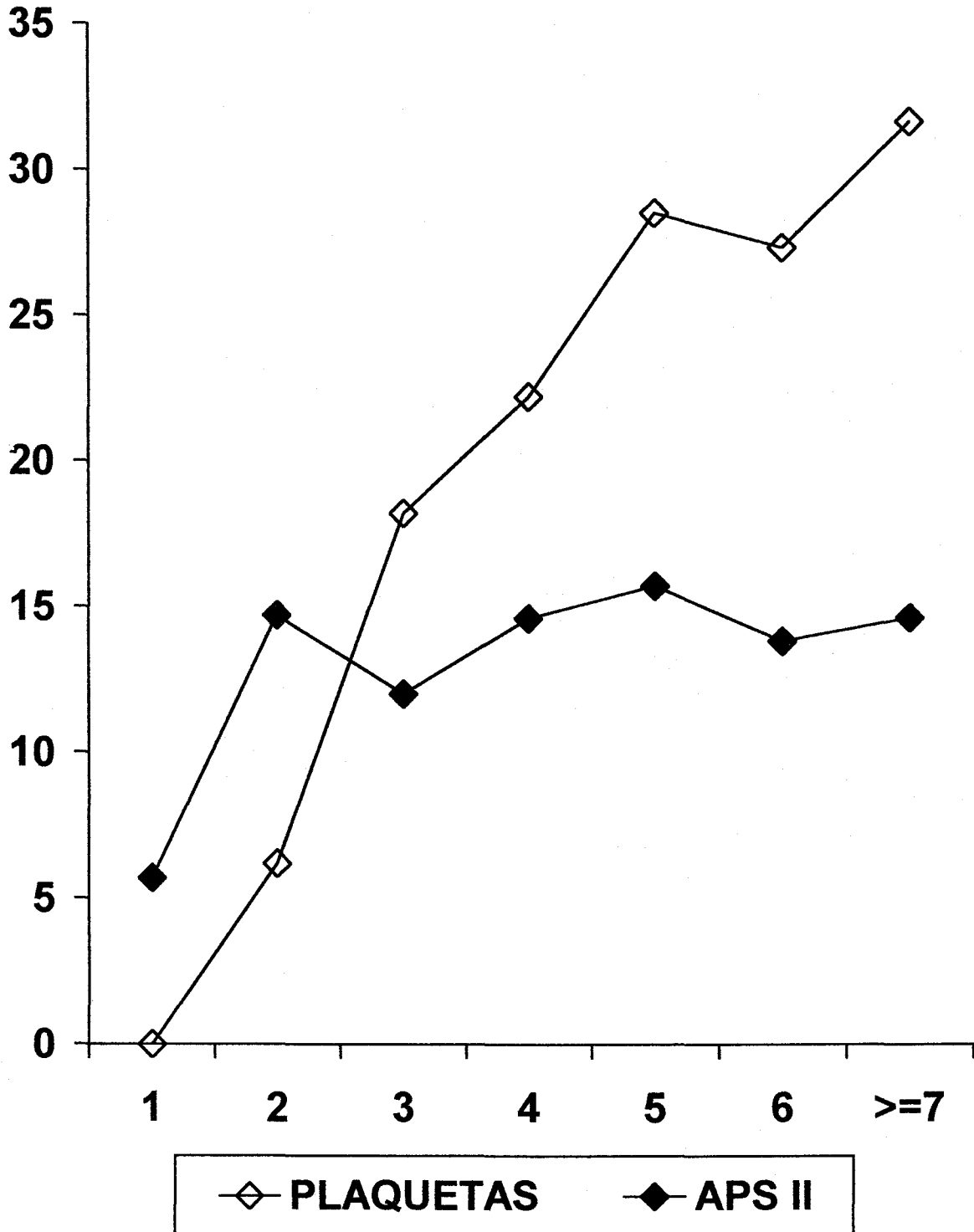


TABLA 55: RELACIÓN ENTRE N° DE UNIDADES DE HEMODERIVADOS Y PREVALENCIA DE NEUMONÍA

N° Unidades	Proporción Neumonía	
	N°	%
1	0 de 60	0
2	4 de 144	2'7
3	3 de 66	4'5
≥ 4	35 de 322	10'8

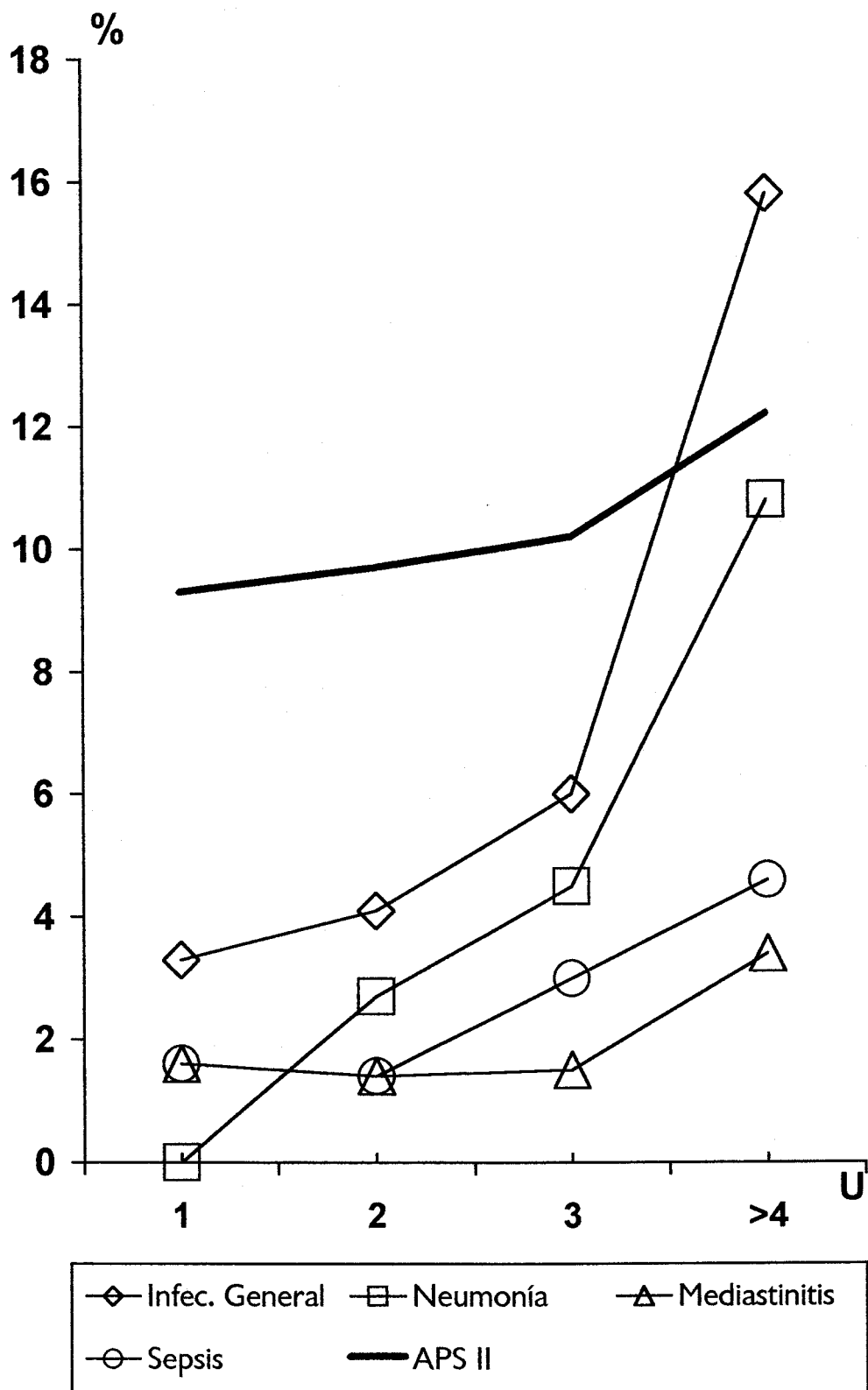
TABLA 56: RELACIÓN ENTRE N° DE UNIDADES DE HEMODERIVADOS Y PREVALENCIA DE MEDIASTINITIS

N° Unidades	Proporción Mediastinitis	
	N°	%
1	1 de 60	1'6
2	2 de 144	1'4
3	1 de 66	1'5
≥ 4	11 de 322	3'4

TABLA 57: RELACIÓN ENTRE N° DE UNIDADES DE HEMODERIVADOS Y PREVALENCIA DE SEPSIS

N° Unidades	Proporción Sepsis	
	N°	%
1	1 de 60	1'6
2	2 de 144	1'4
3	2 de 66	3
≥ 4	15 de 322	4'6

FIGURA 58: RELACIÓN ENTRE UNIDADES DE HEMODERIVADOS TRANSFUNDIDOS Y % DE INFECTADOS (EN LAS DISTINTAS INFECCIONES)



V

DISCUSIÓN

V

DISCUSIÓN

Nuestros resultados sugieren **una fuerte asociación dosis dependiente entre transfusión e infección.**

La transfusión de **concentrado de hematíes** estuvo involucrada en el desarrollo de infección postquirúrgica, fundamentalmente **neumonía nosocomial**. Aunque fuertemente sugestiva, no pudo demostrarse la asociación transfusión/infección con respecto a mediastinitis ni sepsis.

La transfusión de **plasma ó plaquetas** no estuvo relacionada con infección postquirúrgica.

La morbimortalidad de los pacientes transfundidos fue superior a la de los pacientes no transfundidos, aunque no pudo probarse la contribución de las transfusiones sobre la morbimortalidad.

En pacientes críticos, ha sido hipotetizado que las medidas encaminadas a maximizar el transporte de oxígeno a los tejidos contribuyen a impedir el

débito tisular de oxígeno. Cuando el transporte de oxígeno se incrementa mediante transfusiones, fluidos ó fármacos, mejora espectacularmente la supervivencia de pacientes quirúrgicos de alto riesgo (241, 242). Sin embargo, estos datos no han sido corroborados por estudios posteriores, donde el aumento del transporte de oxígeno a niveles supranormales no mejoró la supervivencia e incluso tuvo efectos deletéreos. Recientemente, un estudio randomizado diseñado para determinar si una estrategia restrictiva de transfusión de concentrado de hematíes (mantener la hemoglobina en niveles de 7-9 g/dl) en pacientes críticos, produce resultados equivalentes que una estrategia liberal (mantener la hemoglobina en niveles de 10-12 g/dl), demostró que la mortalidad a los 30 días fue similar en los dos grupos, sin embargo, la mortalidad fue significativamente más baja en los pacientes menos enfermos (APACHE II score ≤ 20) y más jóvenes (menos de 55 años).

Además, la estrategia restrictiva disminuyó en un 54% el número de transfusiones, y el 33% de los pacientes asignados a esta estrategia no fueron transfundidos. Dos estudios realizados en pacientes intervenidos de bypass aortocoronario tampoco encontraron diferencias entre diferentes estrategias transfusionales. De hecho, el abuso de transfusiones puede conducir a resultados adversos (243). Sin embargo, **la anemia puede incrementar el**

riesgo de muerte en pacientes críticos con enfermedad cardiológica (244).

Estos resultados contradictorios han conducido a que la política transfusional en pacientes sometidos a cirugía cardíaca tenga una amplia variabilidad entre diferentes hospitales, con un porcentaje elevado de transfusiones etiquetadas como inapropiadas. La implantación de criterios transfusionales puede disminuir la tasa de pacientes transfundidos (239). En nuestra serie, **no hubo diferencias significativas en las cifras de hematocrito**, tanto pre como postquirúrgicas, entre el grupo de infectados y no infectados, desestimándose, por tanto, este factor como posible factor de confusión de los resultados.

Los efectos deletéreos de las transfusiones sanguíneas pueden ser importantes, puesto que recientemente han sido involucradas en el desarrollo de infecciones postquirúrgicas en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

Miholic et al (8) estudiaron factores de riesgo para el desarrollo de infecciones bacterianas graves (mediastinitis, neumonía, septicemia y endocarditis sobre válvula protésica) en 246 pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Algunas variables fueron sometidas a estudio de regresión logística,

tales como la duración de la cirugía, reintervención por sangrado mediastínico, cirugía urgente, uso de balón de contrapulsación intraaórtico, edad, sexo y status profesional del cirujano. Tres variables fueron estadísticamente significativas en el análisis de regresión logística: **la transfusión de más de 2.500 ml de sangre**, la reintervención y el tiempo de circulación extracorporea. Un estudio similar (14) demostró que la transfusión alogénica está relacionada con la infección esternal en 2.579 pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Murphy et al (176) demostraron que la transfusión alogénica fue, en dosis-dependiente, uno de los factores predictores de infección (pulmonar, urinaria y de la herida quirúrgica), junto con los días con fiebre, los días de tratamiento antibiótico y la estancia hospitalaria. Otros estudios han confirmado la relación entre la transfusión alogénica y la infección postoperatoria, principalmente con mediastinitis (168, 177). Recientemente, se ha reconocido la relación entre las transfusiones y las bacteriemias precoces (179). En un estudio caso-control con 7.928 pacientes sometidos a cirugía cardíaca, se estableció mediante un análisis de regresión logística que la hipertensión pulmonar, la diabetes, la infusión de inotrópicos y **las unidades de sangre transfundidas** se relacionaban con la existencia de bacteriemia precoz.

En nuestro hospital, se realizó un estudio caso-control para conocer distintos factores de riesgo relacionados con el desarrollo de neumonía nosocomial en 684 pacientes sometidos a cirugía cardíaca. El análisis de regresión logística demostró que la transfusión de ≥ 4 unidades de sangre se asociaba independientemente al desarrollo de neumonía nosocomial. Esta asociación no dependió de la pérdida de sangre ni de la severidad del paciente (245).

En nuestro estudio, **la transfusión de concentrado de hematíes** estuvo involucrada en el desarrollo de infección en general (análisis multivariante), neumonía (análisis multivariante) y mediastinitis (análisis univariante).

La transfusión de plasma ó plaquetas se relacionó con infección y mediastinitis (análisis univariante).

El efecto que la transfusión sanguínea ejerce sobre el sistema inmune se denomina **inmunomodulación** y puede tener importantes repercusiones. Se estima que la tasa de mortalidad debido a infección postoperatoria causada por el efecto inmunomodulador de la transfusión puede exceder a la tasa de mortalidad debida a la combinación de los otros riesgos de la transfusión (278)

y que las medidas dirigidas a disminuir los efectos deletéreos de la inmunomodulación, pudieran reducir entre 6 y 12 billones de dólares el coste hospitalario, al reducir el número de infecciones postoperatorias.

Como en otros trabajos, **la relación transfusión-infección fue dosis dependiente**, con un umbral de ≥ 1 para plaquetas, ≥ 2 para plasma y ≥ 4 para concentrado de hematíes. Aunque el sangrado excesivo (≥ 800 cc) y la gravedad del paciente al ingreso en UCI (APACHE II ≥ 12) estuvieron involucrados en el desarrollo de infección postquirúrgica en el análisis univariante, no lo estuvieron en el multivariante, sugiriendo que la relación de las transfusiones alogénicas con infección nosocomial postquirúrgica es **independiente del sangrado y de la gravedad del paciente**. El incremento de la tasa de infección en relación con el número de unidades de sangre transfundida fue muy superior al incremento en la gravedad del paciente, medida mediante la escala APACHE II (Figura 51).

La transfusión de concentrado de hematíes se relacionó fundamentalmente con el desarrollo de **neumonía nosocomial**. Esta relación ha sido previamente documentada (8, 176). En un randomized controlled trial reciente, realizado en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, la

neumonía nosocomial fue la infección mas frecuente y la transfusión de concentrado de hematíes se relacionó con el desarrollo de infección solo cuando el número de unidades transfundidas ≥ 3 .

En nuestro trabajo, las incidencias de mediastinitis (2.3%) y de sepsis (1.6%) fueron bajas y el número factores de riesgo contemplados elevado. Por tanto, es probable que la muestra de pacientes necesaria para demostrar una relación entre transfusión alogénica y mediastinitis y/o transfusión alogénica y sepsis fuera mas elevada.

Existe un escaso número de **pacientes transfundidos con plasma ó plaquetas**, y la transfusión de estos hemoderivados estuvo siempre acompañada de transfusión de concentrado de hematíes, por tanto, es difícil valorar si la transfusión de plasma y/o plaquetas influyen en la adquisición de infección postquirúrgica.

Las consecuencias prácticas pueden ser importantes. La transfusión perioperatoria de concentrado de hematíes se asocia a neumonía nosocomial. Nuestros datos sugieren, también, que otros hemoderivados comúnmente usados en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, como plasma y/o plaquetas, pudieran estar involucrados. Hasta que se confirme por nuevos

trabajos prospectivos, las transfusiones sanguíneas deberían ser consideradas como un posible factor de riesgo de infección postquirúrgica.

VI

RESUMEN

VI

RESUMEN

Los resultados de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca están estrechamente relacionados con el desarrollo de infecciones postquirúrgicas. La Neumonía nosocomial, mediastinitis, bacteriemia y sepsis de cualquier origen son procesos infecciosos frecuentes, con una alta trascendencia sobre la morbimortalidad. Las transfusiones alogénicas pueden producir un aumento de infecciones postquirúrgicas en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, infrarregulando la respuesta celular y suprarregulando la respuesta humoral immune.

El objetivo de este trabajo ha sido conocer si la transfusión alogénica influye en la adquisición de infección postoperatoria grave en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

Para ello, se realiza un estudio cohorte en una Unidad de Cuidados Intensivos postquirúrgica de un Hospital Universitario de tercer nivel, incluyéndose 738 pacientes sometidos a cirugía cardíaca durante un periodo de 4 años (1994-1996). Los pacientes fueron clasificados en dos grupos:

Infectados y No infectados. Se investigó la influencia de 36 variables sobre el desarrollo de infección postquirúrgica grave en general (neumonía y/o mediastinitis y/o septicemia) y de forma individualizada para cada una de estas 3 infecciones. Las variables estudiadas fueron preoperatorias, intraoperatorias y postoperatorias. La influencia de la transfusión de hemoderivados sobre infección fue investigada para concentrados de hematíes (CH), CH y plasma, CH y plaquetas y CH más plasma y plaquetas. Se realizó análisis uni y multivariante – regresión logística- para los 36 potenciales factores de riesgos, incluidas las transfusiones.

Setenta pacientes (9,4%) fueron clasificados como infectados y 668 (90,6%) como no infectados. Las siguientes variables se asociaron, en el análisis multivariante, con el desarrollo de **infección grave**: Reintubación [Riesgo relativo (RR): 16.8; Intervalo de confianza (IC): 8.1-34.9], dehiscencia esternal (RR: 7.1; IC: 1.3-37.8), ventilación mecánica \geq 48 horas (RR: 5.4; IC: 2.4-12.2), reintervención (RR: 2,8; IC: 1.2-6.5), disfunción neurológica (RR: 2.7; IC: 1.2-6.1), hipotensión arterial (RR: 2.2; IC: 1.1-4.2) y transfusión \geq 4 unidades de hemoderivados (RR: 2; IC: 1-4).

Las variables asociadas con el desarrollo de **neumonía nosocomial** fueron: Reintubación (RR: 13.4), ventilación mecánica ≥ 48 horas (RR: 4), disfunción neurológica (RR: 3.1), transfusión ≥ 4 unidades de concentrados de hematíes (RR: 2.6) e hipotensión arterial (RR: 2.4).

Se asoció a **mediastinitis** la reintervención (RR: 26.7) y la dehiscencia esternal (RR: 20.9), y a **septicemia** la ventilación mecánica ≥ 48 horas (RR: 11.3), la reintubación (RR: 4.3) y la hipotensión arterial (RR: 2.9).

La mortalidad (52.8 vs. 8,2%, $p < 0.001$) y la estancia en UCI (15.8 ± 12.9 vs. 4.5 ± 4.4 días, $p < 0.001$) fueron superiores en los pacientes infectados. Los pacientes transfundidos tuvieron también mayor mortalidad (13,3 vs. 8,9, $p < 0.001$) y estancia en UCI (6.1 ± 7.2 vs. 3.7 ± 2.8 días, $p < 0.01$) que los no transfundidos.

VII

CONCLUSIONES

VII

CONCLUSIONES

1. Existe una asociación, no necesariamente causal, entre transfusión de hemoderivados e infección postoperatoria. Esta asociación, está fuertemente establecida entre transfusión de concentrado de hematíes y neumonía nosocomial postquirúrgica.
2. La asociación entre hemoderivados e infección mediastínica y/o sepsis de origen desconocido se establece solo mediante análisis univariante, pero no multivariante. Es posible que la escasez de casos no permita demostrarlo de forma más sólida.
3. La transfusión de plaquetas y de plasma fresco congelado también está asociada al desarrollo de infección postquirúrgica, aunque solo en el análisis univariante. El hecho de que estos hemoderivados se transfundan siempre unidos a los concentrados de hematíes, dificulta su análisis.
4. Existe una fuerte asociación entre transfusión y mortalidad.

VIII

BIBLIOGRAFÍA

VIII

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Practice Guidelines for blood component therapy. A report by the American Society of Anesthesiologist Task Force on Blood Component Therapy. *Anesthesiology* 1996; 84: 732 - 747.

- 2- Haller M, Forst H. Red cell transfusion therapy in the critical care setting. *Transf Sci* 1997;18: 459 - 477.

- 3- Lawrence L. Detailed diagnoses and procedures for patients discharged from short stay hospitals, United States. 1984 Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics, 1986: 169.

- 4- Goodnough LT, Johnston MFM, Toy PTCY, TMAA Study Group. The variability of transfusion practice in coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 1991; 265: 86 - 90.

- 5- Roberts AJ, Woodhall DD, Conti CR, et al. Mortality, morbidity and cost-accounting related to coronary artery bypass graft surgery in the elderly. *Ann Thorac Surg* 1985; 39 : 426 - 32.

- 6- Lilienfeld DE, Vlahov D, Tenney JH, McLaughlin JS. Obesity and diabetes as risk factors for postoperative wound infections after cardiac surgery. *Am J Infect Control* 1988; 16 : 3 - 6.

- 7- Cheung EH, Craver JM, Jones EL, Murphy DA, Hatcher CR, Guyton RA. Mediastinitis after cardiac valve operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90 : 517 - 22.

- 8- Miholic J, hudec M, Domanig E, et al. Risk factors for severe bacterial infections after valve replacement and aortocoronary bypass operations; analysis of 246 cases by logistic regression. *Ann Thorac Surg* 1985; 40 : 224 - 8.

- 9- Ferrazzi P, Allen R, Crupi G, Reyes I, Parenzan L, Maisonnnet M. Reduction of infection after cardeac surgery: a clinical trial. *Ann Thorac Surg* 1986; 42 : 321 - 5.

- 10- Jewell M, Davis Z, Fliegelman R, Guillory J, Sokalski S. Infection following coronary artery surgery. *Chest* 1988; 93 : 712 - 5.
- 11- Buu Hoy A, Richet H. Aprospective study of hospital-acquired infection in 2330 cardiovascular surgery patients. *J Hosp Infection* 1985; 6 : 333 - 41.
- 12- Simchen E, Shapiro M, Marin G, Sacks T, Michel J. Risk factors for post-operative wound infections in cardiac surgery patients. *Infect Control* 1983; 4 : 215 - 20.
- 13- Nagachinta T, Stephans M, Reitz B, Polk BF. Risk factors for surgical wound infection following cardiac surgery. *J Infect Dis* 1987; 156 : 967 - 73.
- 14- Ottino G, DePaulis R, Pansini S, et al. Major sternal wound infection after open-heart surgery: a multivariate analysis of risk factors in 2579 consecutive operative procedures. *Ann Thorac Surg* 1987; 44 : 173 - 9.
- 15- Grossi EA, Culliford AT, Krieger DH, et al. A survey of 77 major infectious complications of median sternotomy: a review of 7949 consecutive operative procedures. *Ann Thorac Surg* 1985; 40 : 214 - 23.

- 16- Miedzinski LJ, Keren G. Serious infectious complications of open-heart surgery. *Can J Surg* 1987; 30 : 103 - 7.

- 17- Verkkala K. Occurrence of and microbiological findings in postoperative infections following open-heart surgery. Effect on mortality and hospital stay. *Ann Clin Res* 1987; 19 : 170 - 7.

- 18- Conklin CM, Gray RJ, Neilson D, Wong P, Tomita DK, Matloff JM. Determinants of wound infection incidence after isolated coronary artery bypass surgery in patients randomized to receive prophylactic cefuroxime or cefazolin. *Ann Thorac Surg* 1988; 46 : 172 - 7.

- 19- Kaiser AB. Risk factors for infection in cardiac surgery; will the real culprit please stand up? *Infect Control* 1984; 5 : 369 - 70.

- 20- Li LY, Wang SQ. Economic effects of nosocomial infections in cardiac surgery. *J Hosp Infect* 1990; 16 : 339 - 41.

- 21- Haley RW, Culver DH, White JW, et al. The nationwide nosocomial infection rate: a new need for vital statistics. *Am J Epidemiol* 1985; 121 : 159 - 67.
- 22- Martone WJ, Jarvis WR, Culver DH, et al. Incidence and nature of endemic and epidemic nosocomial infections. In: Bennett JV, Brachman PS, eds. *Hospital infections*. 3rd ed. Boston: Little Brown, 1992; 577 - 96.
- 23- Standfast SJ, Michelsen PB, Baltch AL, et al. A prevalence survey of infections in a combined acute and long-term care hospital. *Infect Control* 1984; 5 : 177 - 84.
- 24- Kollef MH, Sharpless L, Vlasnik J et al. The impact of nosocomial infections on patient outcomes following cardiac surgery. *Chest* 1997; 112: 666-75.
- 25- Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia: a multivariate analysis. *JAMA* 1993; 270 : 1965 - 70.
- 26- Beck-Sague CM, Sinkowitz RL, Chinn RY, et al. Risk factors for ventilator-associated pneumonia in surgical intensive-care-unit patients. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996; 17 : 374 - 76.

- 27- Kollef MH, Sharpless L, Vlasnik J, Pharm D, Pasque C, Murphy D, Fraser VJ. The impact of nosocomial infections on patient outcomes following cardiac surgery. *Chest* 1997; 112 : 666 - 75.
- 28- Lee KS, Park SS. Effect of halothane, enflurane, and nitrous oxide on tracheal ciliary activity in vitro. *Anesth Analg* 1980; 59: 426-30.
- 29- Moudgil GC, Allan RB, Russell RJ, Wilkinson PC. Inhibition, by anaesthetic agents, of human leucocyte locomotion towards chemical attractants. *Br J Anaesth* 1977; 49: 97-105.
- 30- Moudgil GC, Gordon J, Forrest JB. Comparative effects of volatile anaesthetic agents and nitrous oxide on human leucocyte chemotaxis in vitro. *Can Anaesth Soc J* 1984; 31: 631-37.
- 31- Hole A. Depression of monocytes and lymphocytes by stress-related humoral factors and anaesthetic-related drugs. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984; 28: 280-86.

- 32- Salo m, Perttila J. Effects of thiopental on granulocyte oxidative microbicidal capacity. *Acta Anaesthaesiol Scand* 1988; 33: 339-42.
- 33- Bruce DL. Halothane inhibition of phytohemagglutinin-induced transformation of lymphocytes. *Anaesthesiology* 1972; 36: 201-205.
- 34- Stevenson GW, Hall S, Miller PJ et al. The effect of anesthetic agents on human immune system function. I. Design of a system to deliver inhalational anesthetic agents to leukocyte cultures in vitro. *J Immunol Methods* 1986; 88: 277-83.
- 35- Eskola J, Salo M, Viljanen MK, Ruuskanen O. Impaired B lymphocyte function during open heart surgery. Effects of anaesthesia and surgery. *Br J Anaesth* 1984; 56: 333-38.
- 36- Ide H, Kakiuchi T, Furuta N et al. The effect of cardiopulmonary bypass on T cells and their subpopulations. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 277-282.
- 37- Lackner f. Untersuchungen von parametern der zellularen und humoralen abwehr gegen bakterielle infektion wahrend herzoperationen mit der herzlungenmaschine. *Acta Cir Austr* 1975; 16: 1-16.

- 38- Salo M. Effect of anaesthesia and open-heart surgery on the lymphocyte response to phytohaemagglutinin and concanavalin A. *Acta Anaesthesiol Scand* 1978; 22: 471-79.
- 39- Salo m, Soppi E, Lassila O, Ruuskanen O. Suppressor lymphocytes during open heart surgery. *J Clin Lab Immunol* 1981; 5: 159-63.
- 40- Ryhanen P, Herva E, Hollmen A, Nuutinen L, Pihlajaniemi R, Saarela E. Changes in peripheral blood leukocyte counts, lymphocyte subpopulations, and in vitro transformation after heart valve replacement. Effects of oxygenator type and postoperative parenteral nutrition. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 77: 259-66.
- 41- Roth JA, Golub SH, Cukingnan RA, Brazier J, Morton DL. Cell-mediated immunity is depressed following cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1981; 31: 350-356.
- 42- Mori F, Tsuboi H, Kurata S, et al. Depression of host-defence mechanisms following cardiac surgery. *Jpn J Surg* 1984; 14: 377-83.

- 43- Van Velzen-Blad H, Dijkstra YJ, Schurink GA et al. Cardiopulmonary bypass and host defence functions in human beings: I. Serum levels and role of immunoglobulins and complement in phagocytosis. *Ann Thorac Surg* 1985; 39: 207-11.
- 44- Van Velzen-Blad H, Dijkstra YJ, Heijnen CJ, Schurink GA, Zegers BJM, Ballieux RE. Cardiopulmonary bypass and host defence functions in human beings: II. Lymphocyte function. *Ann Thorac Surg* 1985; 39: 212-17.
- 45- Brody JI, Pickering NJ, Fink GB, Behr ED. Altered lymphocyte subsets during cardiopulmonary bypass. *Am J Clin Pathol* 1987; 87: 626-28.
- 46- Pollock R, Ames F, Rubio P et al. Protracted severe immune dysregulation induced by cardiopulmonary bypass: a predisposing etiologic factor in blood transfusion-related AIDS?. *J Clin Lab Immunol* 1987; 22: 1-5.
- 47- Finlayson DC, Zaidan JR, Hunter RL, Check I, Levy JH. Serum protein changes during cardiopulmonary bypass: implications for host defence. *Perfusion* 1990; 5: 101-106.

- 48- Knudsen F, Andersen LW. Immunological aspects of cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Anesth* 1990; 4: 245-58.
- 49- Abraham E, Freitas AA. Hemorrhage in mice induces alterations in immunoglobulin-secreting B cells. *Crit Care Med* 1989; 17: 1015-19.
- 50- Abraham E, Chang Y-H. Hemorrhage in mice produces alterations in intestinal B cells repertoires. *Cell Immunol* 1991; 128: 165-74.
- 51- Abraham E, Freitas AA. Hemorrhage produces abnormalities in lymphocyte function and lymphokine generation. *J Immunol* 1989; 142: 899-906.
- 52- Abraham E. Physiological stress and cellular ischemia: relationship to immunosuppression and susceptibility to sepsis. *Crit Care Med* 1991; 19: 613-18.
- 53- Lowry SF. The route of feeding influences injury responses. *J Trauma* 1990; 30: 10-15.

- 54- Marshall JC, Lee C, Meakins JL, Michel RP, Christou NV. Kupffer cell modulation of the systemic immune response. *Arch Surg* 1987; 122: 191-96.
- 55- Khan RJ, Arich CH, Baron D, et al. Diagnostic des pneumopathies nosocomiales en réanimation. (V conférence de consensus en réanimation et médecine d'urgences) *Réan Soins Intens Méd Urg* 1990; 6: 91 – 99.
- 56- Rouby JJ, Rossignon MD, Nicolas MH, Martin de Lassale E, Cristin S, Grosset J, Viars P. A prospective study of protected bronchoalveolar lavage in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Anesthesiology* 1989; 71: 679 – 85.
- 57- Torres A, Aznar R, Gatell JM, et al. Incidence, risk and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 523 – 28.
- 58- Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 110 – 16.

- 59- Pugin J, Auckenthaler R, Nabil M, Janssens JP, Lew PD, Suter PM. Diagnosis fo ventilator-associated pneumonia by bacteiological analysis of brochosopic and nonbronchosopic “blind” bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1121 – 1129.
- 60- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Committee. Definitions for sepsis and organ failures and guidelines for the use of innovate therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101 : 1644 - 55.
- 61- Jay SJ. Nosocomial infections. *Med Clin Nrth Am* 1983; 67: 1251 – 57.
- 62- Halley RW, Culver DH, White JW et al. National wide nosocomial infections. A new need for vital statistics. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 159 – 76.
- 63- Craven D, Stager K, et al. Epidemiology of nosocomial pneumoniac. New perspectives on an old disease. *Chest* 1995; 108 (sup): 1 – 16.

- 64- Gaynes R, Bizek B, Mowry-Hawley J. Risk factor for nosocomial pneumonia after coronary artery bypass graft operations. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 215 – 18.
- 65- Rello J, Ausina V, Stella J, et al. Incidence etiology and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Chest* 1991; 100: 439 – 44.
- 66- Rodríguez JM, Gibbons KJ, Bitzer LG, et al. Pneumonia: incidence, risk factors and outcome in injured patients. *J Trauma* 1991; 31: 907 – 12.
- 67- Daschner F, Kappstein I, Reuschenbach K, et al. Stress ulcer prophylaxis and ventilation pneumonia: prevention by antibacterial cytoprotective agents? *Infect Control Hosp Epidemiol* 1988; 9: 59 – 65.
- 68- Gorensk MJ, Stewart RW, Keys TF, et al. A multivariate analysis of risk factors for pneumonia following cardiac transplantation. *Transplantation* 1988; 46: 200 – 4.

- 69- Torres A, Aznar R, Gatell JM, et al. Incidence of risk and prognosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 523 – 28.
- 70- Zwillich CW, Pierson DJ, Creagh CE, et al. Complications of assisted ventilation: a prospective study of 354 consecutive episodes. *Am J Med* 1974; 57: 161 – 70.
- 71- Jiménez P, Torres A, Rodríguez R, et al. Incidence and etiology of pneumonia acquired during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1989; 17: 882 – 85.
- 72- Gaynes R, Bizet B, Mowry-Hanley J, et al. Risk factors for nosocomial pneumonia after coronary artery bypass graft operations. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 215 – 18.
- 73- Kollef MH. Ventilator-associated pneumonia: a multivariate analysis. *JAMA* 1993; 270: 1965 – 70.
- 74- Saltzman RL, Peterson PK. Immunodeficiency in the elderly. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 1127 – 39.

- 75- Cellis R, Torres A, Gatell JM, et al. Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988; 93: 318 – 24.
- 76- Rebollo MH, Bernal JM, Llorca J, Rabasa JM, Revuelta JM. Nosocomial infections in patients having cardiovascular operations: a multivariate analysis of risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 908 – 13.
- 77- Peter G, Tuteur MD. Pneumonia after coronary artery bypass grafting: a case for continued evaluation. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 177 – 78.
- 78- Maloney SA, Jarvis WR. Epidemic nosocomial pneumonia in the intensive care unit. *Clin Chest Med* 1995; 16: 209 – 23.
- 79- Report of an Ad Hoc Committee of the Committee on Trauma, Division of Medical Sciences, National Academy of Sciences-National Research Council. Postoperative wound infections. The influence of ultraviolet irradiation of the operating room and of various other factors. *Ann Surg* 1964; 160 (Suppl 2); 1 - 132.

- 80- Ott DA, Cooley DA, Solis RT, Harrison CB III. Wound complications after median sternotomy: a study of 61 patients from a consecutive series of 9279. *Cardiovascular Disease (Bulletin of the Texas Heart Institute)* 1980; 7 : 104 - 11.
- 81- Koshal A, Hendry P, Ramman SV, Keon WJ. Should obese patients not undergo coronary artery surgery? *Can J Surg* 1985; 28 : 331 - 4.
- 82- Farrington M, Webster M, Fenn A, Phillips I. Study of cardiothoracic wound infection at St. Thomas Hospital. *Br J Surg* 1985; 72 : 759 - 62.
- 83- Farrington M, Webster M, Fenn A, Philips I. Wound infection in cardiothoracic surgery. *Lancet* 1983; 2 : 395 - 6.
- 84- Bellet S, West JW, Muller OF, Manzoli UC. Effect of nicotine on the coronary blood flow and related circulatory parameters. Correlative study in normal dogs and dogs with coronary insufficiency. *Circ Res* 1962; 10 : 27 - 34.

85- Benowitz NL, Kuit F, Jacob P III. Influence of nicotine on cardiovascular and hormonal effects of cigarette smoking. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 36 : 74-81.

86- Francis DM. Perioperative blood transfusion and recurrence of cancer: is there a direct association? *Aust N Z J Surg* 1990; 60: 743 – 5.

87- Wobbes T, Joosen KHG, Kuypers HHC, et al. The effect of packet cells and whole blood transfusions on survival after curative resection for colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1989; 32: 743 – 8.

88- Blumberg N, Chuang-Stein C, Heal JM. The relationship of blood transfusion, tumor staging, and cancer recurrence. *Transfusion* 1990; 30: 291 – 4.

89- Blumberg N, Agarwal M, Chuang C. Relation between recurrence of cancer of the colon and blood transfusion. *BMJ* 1985; 290: 1037 – 9.

90- Foster RS, Costanza MC, Foster JC, et al. Adverse relationship between blood transfusions and survival after colectomy for colon cancer. *Cancer* 1985; 55: 1195 – 201.

- 91- Burrows L, Tartter P. Effect of blood transfusions on colonic malignancy recurrent rate. *Lancet* 1982; 2: 662.
- 92- Weiden PL, Bean MA, Schultz P. Perioperative blood transfusion does not increase the risk of colorectal cancer recurrence. *Cancer* 1987; 60: 870 – 4.
- 93- Jacobsen EB, Eickhoff JH, Andersen J, et al. Perioperative blood transfusion and recurrence and death after resection for cancer of the colon and rectum. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 435 – 42.
- 94- Corman J, Arnoux R, Peloquín A, et al. Blood transfusion and survival after colectomy for colorectal cancer. *Can J Surg* 1986; 29: 325 – 9.
- 95- Parrott NR, Taylor RMR, Lennard TWJ, et al. The blood transfusion effect and colorectal cancer recurrency. *Transplant Proc* 1987; 19: 1475.
- 96- Voogt PJ, Van de Velde CJ, Brand A, et al. Perioperative blood transfusion and cancer prognosis. Different effects of blood transfusion on prognosis of colon and breast cancer patients. *Cancer* 1987; 59: 836 – 43.

- 97- Creasy TS, Veitch PS, Bell PR. A relationship between perioperative blood transfusion and recurrence of carcinoma of the sigmoid colon following potentially curative surgery. *Ann R Col Surg Engl* 1987; 69: 100 – 3.
- 98- Ota D, Álvarez L, Lichtiger B, et al. Perioperative blood transfusion in patients with colon carcinoma. *Transfusion* 1985; 25: 392 – 4.
- 99- Nathanson SD, Tilley BC, Schultz L, et al. Perioperative allogeneic blood transfusions. Survival in patients with resected carcinomas of the colon and rectum. *Arch Surg* 1985; 120: 734 – 8.
- 100- Ross WB. Blood transfusion and colorectal cancer. *J R Col Surg Edinb* 1987; 32: 197 – 201.
- 101- Parrott NR, Lennard TWJ, Taylor MRM, et al. Effect of perioperative blood transfusion on recurrence of colorectal cancer. *Br J Surg* 1986; 73: 970 – 3.

- 102- Waymack JP, Moomaw CJ, Popp MB. The effect of perioperative blood transfusions on long-term survival of colon cancer patients. *Mil Med* 1989; 154: 515 – 7.
- 103- Mecklin JP, Jarvinen HJ, Ovaska JT. Blood transfusion and prognosis in colorectal carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 33 – 9.
- 104- Beynond J, Davies PW, Billings PJ, et al. Perioperative blood transfusion increases the risk of recurrence in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1989; 32: 975 – 9.
- 105- Burrows L, Tartter P, Aufses A. Increased recurrence rates in perioperatively transfused colorectal malignancy patients. *Cancer Detect Prev* 1987; 10: 361 – 9.
- 106- Francis DM, Hudson RT. Blood transfusion and recurrence of cancer of the colon and rectum. *Br J Surg* 1987; 74: 26 – 30.
- 107- Jahnson S, Andersson M. Adverse effects of perioperative blood transfusion in patients with colorectal cancer. *Eur J Surg* 1992; 158: 419 – 25.

- 108- Van Pabst WPV, Langenhorst BLA, Mulder PGH, et al. Effect of perioperative blood loss and perioperative blood transfusions on colorectal cancer survival. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 741 – 7.
- 109- Faenza A, Cunsolo A, Selleri S, et al. Correlation between plasma or blood transfusion and survival after curative surgery for colorectal cancer. *Int Surg* 1992; 77: 264 – 9.
- 110- Tartter PI. The association of perioperative blood transfusion with colorectal cancer recurrence. *Ann Surg* 1992; 216: 633 – 8.
- 111- Corman J, Arnoux R, Peloquín A, et al. Perioperative blood transfusions and colorectal cancer outcome. *Transplant Proc* 1988; 20: 1128 – 9.
- 112- Leite JF, Granjo ME, Martins MI, et al. Effect of perioperative blood transfusions on survival of patients after radical surgery for colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1993; 8: 129 – 33.
- 113- Modin S, Karlsson G, Wahlby L, et al. Blood transfusion and recurrence of colorectal cancer. *Eur J Surg* 1992; 158: 371 – 5.

- 114- Sene A, Jeacock J, Robinson C, et al. Blood transfusion does not have an adverse effect on survival after operation for colorectal cancer. *Ann R Coll Surg Engl* 1993; 75: 261 – 6.
- 115- Tang R, Wang JV, Chien CR, et al. The association between perioperative blood transfusion and survival of patients with colorectal cancer. *Cancer* 1993; 72: 341 – 8.
- 116- Cheslyn-Curtis S, Fry JS, Fielding LP, et al. Large bowel cancer: the effect of perioperative blood transfusion outcome. *Ann R Coll Surg Engl* 1990; 72: 53 – 9.
- 117- Vente JP, Wiggers T, Weidema WF, et al. Perioperative blood transfusions in colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 1989; 15: 371 – 4.
- 118- Piantadosi S. The adverse effect of blood transfusion in lung cancer. *Chest* 1992; 102: 6 – 8.

- 119- Blumberg N, Heal JM, Chuang C, et al. Further evidence supporting a cause and effect relationship between blood transfusion and earlier cancer recurrence. *Ann Surg* 1988; 207: 410 – 5.
- 120- Marsh J, Donnan PT, Hammer-Hodges DW. Association within transfusion with plasma and the recurrence of colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1990; 77: 623 – 26.
- 121- Blumberg N, Heal JM, Murphy P, et al. Association within transfusion of whole blood and recurrence of cancer. *Br Med J Clin Res Ed* 1986; 293: 530 – 3.
- 122- Nowak MM, Ponsky JL. Blood transfusion and disease free survival in carcinoma of the breast. *J Surg Oncol* 1984; 27: 124 – 30.
- 123- Foster RS, Foster RC, Constanza MC. Blood transfusions and survival after surgery for breast cancer. *Arch Surg* 1984; 119: 1138 – 40.
- 124- Eickhoff JH, Andersen J, Laybourn C. Perioperative blood transfusion does not promote recurrence and death after mastectomy for breast cancer. *Br J Surg* 1991; 78: 1358 – 61.

- 125- Hoe NY, Herman KJ, Hermann RE, et al. Perioperative blood transfusion and survival of breast cancer patients after modified radical mastectomy. *Cleve Clin J Med* 1991; 58: 515 – 9.
- 126- Crowe JP, Gordon NH, Fry DE, et al. Breast cancer survival and perioperative blood transfusion. *Surgery* 1989; 106: 836 – 41.
- 127- Tartter PI, Burrows L, Papatestas AE, et al. Perioperative blood transfusion as prognostic significance for breast cancer. *Surgery* 1985; 97: 225 – 30.
- 128- Herman K, Kolodzieski L. Blood transfusion and survival after surgery for stage I and II breast cancer. *Neoplasma* 1993; 40: 117 – 25.
- 129- Foster RS, Constanza M, Foster JC, et al. Blood transfusions and survival after resection of cancer of the breast, colon and lung: the need for prospective randomized trials. *Transplant Proc.* 1988; 20: 1125 – 7.

- 130- Kieckbusch ME, O'Fayond JR, Ahmann DL, et al. Blood transfusion exposure does not influence survival in patients with carcinoma of the breast. *Transfusion* 1989; 29: 500 – 4.
- 131- Alun-Jones T, Clarke PJ, Morrissey S, et al. Blood transfusion and laryngeal cancer. *Clin Otolaryngol* 1991; 16: 240 – 4.
- 132- Barra S, Barzan L, Maione A, et al. Blood transfusion and other prognostic variables in the survival of patients with cancer of the head and neck. *Laryngoscope* 1994; 104: 95 – 8.
- 133- Jackson RM, Rice DH. Blood transfusions and recurrence in head and neck cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989; 98: 171 – 3.
- 134- Woolley AL, Hojikyán ND, Gates GA, et al. Effect of blood transfusion on recurrence of head and neck carcinoma. Retrospective review and metanalysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1992; 101: 724 – 30.
- 135- Johnson JT, Taylor FH, Therle PB. Blood transfusion and outcome in stage III head and neck carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1987; 113: 307 – 10.

- 136- Jones KR, Weissler MC. Blood transfusion and other risk factors for recurrence of cancer fo the head and neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1990; 116: 304 – 9.
- 137- Tartter PI, Burrows L, Kirschner P. Perioperative blood transfusion adversely affects prognosis after resection of stage I non-oat cell lung cancer. J Thorac Cardiovasc Surg 1984; 88: 659 – 62.
- 138- Hyman NH, Foster RS, De Meules JE, et al. Blood transfusion and survival after lung cancer resection. Am J Surg 1985; 149: 502 – 7.
- 139- Keller SM, Groshen S, Martini N, et al. Blood transfusion and lung cancer recurrence. Cancer 1988; 62: 606 – 10.
- 140- Moores DW, Piantadosi S, McKneally MF, et al. Effect of perioperative blood transfusion on outcome in patients with surgically resected lung cancer. Ann Thorac Surg 1989; 47: 346 – 51.

- 141- Pena CM, Rice TW, Ahmad M, et al. Significance of perioperative blood transfusions in patients undergoing resection of stage I and II non-small-cell lung cancers. *Chest* 1992; 102: 84 – 8.
- 142- Little AG, Wu HS, Ferguson MK, et al. Perioperative blood transfusion adversely affects prognosis of patients with stage I non-small-cell lung cancer. *Am J Surg* 1990; 160: 630 – 3.
- 143- Pastorini U, Valente M, Cataldo I, et al. Perioperative blood transfusion and prognosis of resected stage Ia lung cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986; 22: 1375 – 8.
- 144- Rosenberg SA, Seipp CA, White DE, et al. Perioperative blood transfusions are associated with increased rates of recurrence and decreased survival in patients with high-grade soft-tissue sarcomas of the extremities. *J Clin Oncol* 1985; 3: 698 – 709.
- 145- Chesi R, Cazzola A, Vacchi G, et al. Effect of perioperative transfusions on survival in osteosarcoma treated by multimodal therapy. *Cancer* 1989; 64: 1727 – 37.

- 146- Kampschoer GH, Maruyama K, Sasako M, et al. The effects of blood transfusion on the prognosis of patients with gastric cancer. *World J Surg* 1989; 13: 637 – 43.
- 147- Kaneda M, Horimi T, Ninomiya M, et al. Adverse effect of blood transfusions on survival of patients with gastric cancer. *Transfusion* 1987; 27: 375 – 7.
- 148- Sugezawa A, Kaibara M, Sumi K, et al. Blood transfusion and the prognosis of patients with gastric cancer. *J Surg Oncol* 1989; 42: 113 – 6.
- 149- Yamaguchi K, Tokui N, Maeda S, et al. Perioperative blood transfusion and gastric cancer: adverse effects or unfavourable conditions of pretreatment? *Aust N Z J Surg* 1990; 60: 765 – 72.
- 150- McClinton S, Moffat LE, Scott S, et al. Blood transfusion and survival following surgery for prostatic carcinoma. *Br J Surg* 1990; 77: 140 – 2.
- 151- Davies AH, Ramrakha P, Cranston D, et al. Effect of blood transfusion on survival after radiotherapy as treatment for carcinoma of the prostate. *Ann R Coll Surg Engl* 1991; 73: 116 – 6.

- 152- Ness PM, Walsh PC, Zahurak M, et al. Prostate cancer recurrence in radical surgery patients receiving autologous or homologous blood. *Transfusion* 1992; 32: 31 – 36.
- 153- Heal JM, Chuang C, Blumberg N. Perioperative blood transfusions and prostate cancer recurrence and survival. *Am J Surg* 1988; 156: 374 – 80.
- 154- Tartter PI, Quintero S, Barron DM. Perioperative blood transfusion associated with infectious complications after colorectal cancer operations. *Am J Surg* 1986; 152: 479 – 482.
- 155- Leal SR, De Luis JC, Márquez JA et al. Transfusion as a risk factor for infection in ICU. *Clin Pulm Med* 1999; 6: 236-40.
- 156- Ford CD, VanMoorleghe G, Menlove RL. Blood transfusions and postoperative wound infection. *Surgery* 1993; 113: 603 – 607.
- 157- Vignali A, Braga M, Gianotti L et al. A single unit of transfused allogenic blood increases postoperative infections. *Vox Sang* 1996; 71: 170 – 175.

- 158- Vanvakas EC, Carven JH. Allogenic blood transfusion, hospital charges, and lenght of hospitalization: a study of 487 consecutive patients undergoing colorectal cancer resection. Arch Pathol Lab Med 1998; 122: 145 –151.
- 159- Tartter PI, Driefuss RM, Malon AM, Heimann TM, Aufses AH. Relationship of postoperative septic complications and blood transfusion in patients with Crohn´s disease. Am J Surg 1988. 155: 43 – 48.
- 160- Pinto V, Baldonado R, Nicolas C, Barez A, Perez A, Aza J. Relationship of transfusion and infectious complications after gastric carcinoma. Transfusion 1991; 31: 114 – 118.
- 161- Braga M, Vignali A, Radaelli G, Gianotti L, Di Carlo V. Association between perioperative blood transfusion and postoperative infection in patients having elective operations for gastrointestinal cancer. Eur J Surg 1992; 158: 531 – 536.
- 162- Dellinger EP, Oreskovich MR, Wertz MJ, et al. Risk of infection following laparotomy for penetrating abdominal injury. Arch Surg 1984; 119: 20 – 7.

- 163- Agarwald N, Murphy JG, Cayten CG, et al. Blood transfusion increases the risk of infection after trauma. *Arch Surg* 1993; 128: 171 – 6.
- 164- Dawes LG, Aprahamian C, Condon RE, et al. The risk of infection after colon injury. *Surgery* 1986; 100: 796 – 803.
- 165- Nichols RL, Smith JW, Klein DB, et al. Risk of infection after penetrating abdominal trauma. *N Engl J Med* 1984; 311: 1065 – 70.
- 166- Costa OL, Colombo CA, Faintuch J. Repercussions of blood transfusions on postoperative complications in patients with multiple trauma. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 1989; 44: 139 –142.
- 167- Duke BJ, Modin GW, Schect WP, Horn JK. Transfusion significantly increases the risk for infection after splenic injury. *Arch Surg* 1993; 128: 1125 – 1130.
- 168- Zacharias A, Habib RH. Factors predisposing to median sternotomy complications. Deep vs superficial infection. *Chest* 1996; 110: 1173 – 1178.

- 169- Graves TA, Cionffi WG, Mason AD, MCManus WF, Pruitt BA. Relationship of transfusion and infection in a burn population. *J Trauma* 1989; 29: 948 – 952.
- 170- Lee H, Hawker FH, Selby W, McWilliam DB, Herkes RG. Intensive care treatment of patients with bleeding esophageal varices: results, predictors of mortality, and predictors of the adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1992; 20: 1555 – 1563.
- 171- Patel R, Portela D, Badley AD et al. Risk factors of invasive candida and non-candida fungal infections after liver transplantation. *Transplantation* 1996; 62: 926 – 934.
- 172- Fernández MC, Gottlieb M, Menitove JE. Blood transfusion and postoperative infection in orthopedic patients. *Transfusion* 1992; 32: 318 – 22.
- 173- Murphy P, Heal JM, Blumberg N. Infection or suspected infection after hip replacement surgery with autologous or homologous blood transfusions. *Transfusion* 1991; 31: 212 – 7.

- 174- Triulzi DJ, Vanek K, Ryan DH, et al. A clinical and immunologic study of blood transfusion and postoperative bacterial infection in spinal surgery. *Transfusion* 1992; 32: 517 – 24.
- 175- Mezrow CK, Bergstein I, Tartter PI. Postoperative infections following autologous and homologous blood transfusions. *Transfusion* 1992; 32: 27 – 30.
- 176- Murphy PJ, Connery C, Hicks GL, Blumberg N. Homologous blood transfusion as a risk factor for postoperative infection after coronary bypass graft operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 1092 – 1099.
- 177- El Oakley R, Paul E, Wong PS et al. Mediastinitis in patient undergoing cardiopulmonary bypass: risk analysis and midterm results. *J Cardiovasc Surg* 1997; 38: 595 – 600.
- 178- Rebollo MH, Bernal JM, Llorca J, Rebas JM, Revuelta JM. Nosocomial infections in patients having cardiovascular operations: A multivariate analysis of risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 908 – 913.

- 179- Ryan T, Mc Carthy JF, Rady MY et al. Early bloodstream infection after cardiopulmonary bypass: Frequency rate, risk factors, and implications. *Crit Care Med* 1997; 25: 2009 – 2014.
- 180- Van Watering LMG, Hermans J, Houbiers JGA et al. Beneficial effects of leucocyte depletion of transfused blood on postoperative complications in patients undergoing cardiac surgery. A randomized clinical trial. *Circulation* 1998; 97: 562 – 568.
- 181- Goodnough LT, Soegiarso RW, Geha AS. Blood lost and blood transfused in coronary artery bypass graft surgery: implications for blood conservation strategies. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 177: 345 – 51.
- 182- Goodnough LT, Verbrugge D, Vizmeg K, Riddell J. Identification of elective orthopaedic surgical patients transfused with blood volumes in excess of blood needs: the “transfusion trigger” revisited. *Trasfusion* 1992; 32: 648 – 43.
- 183- Goodnough LT, Riddell J, Kursh E, Resnick M, Marcus RE. Blood lost and blood transfused in radical prostatectomy with lymphadenectomy:

implications for blood conservation and physician education programs.

Urology 1992; 40: 201-5.

184- Leal SR, Jimenez PI, Marquez JA, Flores JM, Muñoz JM, Fernández JM.

Aportes de sangre a pacientes intervenidos de cirugía cardíaca. ¿Pueden cambiarse los hábitos transfusionales?. Med Clin 1996; 368-371.

185- Leal SR, Jiménez PI, Márquez JA, Flores JM, Rivera V, Camacho P.

Transfusión de hemoderivados en cirugía cardíaca. Med Intensiva 1995; 19: 20-27.

186- Weisel RD, Charlesworth DC, Mickleborough LL, et al. Limitations of

blood conservation. J Thorac Cardiovasc Surg 1984; 88: 26 - 38.

187- Lilleaasen P. Moderate and extreme hemodilution in open heart surgery:

blood requirements, leading, and platelet count. Scand J Thorac Cardiovasc Surg 1977; 11: 97 - 103.

188- Robertie PG, Gravlee GP. Safe limits of isovolemic hemodilution and

recomendations for erythrocyte transfusion. Int Anesth Clin 1990; 28: 197 - 204.

- 189- Yu M, Levy M, Smith P, Takiguchi SA, Miyasaki A, Myers SA. Effect of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality rates in critically ill patients: a prospective, randomized controlled study. *Crit Care Med* 1993; 21: 830 – 8.
- 190- National Institutes of Health Consensus Conference. Perioperative red cell transfusion. *JAMA* 1988; 260: 2700 – 5.
- 191- Goodnough LT, Despotis GJ, Hogue CW, Ferguson TB. On the need for improved transfusion indicators on cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 473 – 80.
- 192- Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD, Beck GJ, Blum JM, Paranand L. Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients. *JAMA* 1992; 267: 2344 – 8.
- 193- Leal SR, Flores JM, Rivera V, Puppo A, Camacho P. Uso de plasma fresco en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca. *Med Intensiva* 1993; 17: 141-143.

- 194- Despotis GJ, Grishaber JE, Goodnough LT. The effect of an intraoperative treatment algorithm on physician transfusion behavior in cardiac surgery. *Transfusion* 1994; 34: 290-6.
- 195- Blumberg N, Heal JM. Immunomodulation by blood transfusion: An evolving scientific and clinical challenge. *Am J Med* 1996; 101: 299 – 308.
- 196- Blumberg N. Allogeneic transfusion and infection: Economic and clinical implications. *Semin Hematol* 1997; 34: 34 – 40.
- 197- Landers DF, Hill GE, Wong KC, Fox IJ. Blood transfusion-induced immunomodulation. *Anesth Analg* 1996; 82: 187 – 204.
- 198- Horimi T, Terasaki P, Chia D, et al. Factors influencing the paradoxical effect of transfusions on kidney transplants. *Transplantation* 1983; 35 : 320 - 323.
- 199- Terasaki P. *Clinical Transplants 1986*. Los Angeles, UCLA Tissue Typing Laboratory, 1986, p 184.

- 200- Hasek M, Chutna J, Holan V, et al. Induction of transplantation tolerance using serum as antigen source. *Nature* 1976; 262 : 295 - 296.
- 201- Fagiolo U, Corsano A, Zanon GF, et al. Transfusion of blood componenets and skin allograft survival in rabbits. *Transplantation Proc* 1979; 11 : 1446 - 1447.
- 202- Fernandez LA, MacSween JM, You CK, Gorelick M. Immunologic Changes After Blood Transfusion in Patients Undergoing Vascular Surgery. *Am J Surg* 1992; 163 : 263 - 269.
- 203- Snyder EL, Mosher DF, Hezzey A, Golensky G. Effect of blood transfusion on in vivo levels of plasma fibronectin. *J Lab Clin Med* 1981; 98: 336 - 341.
- 204- Dellinger EP, oreskovich MR, Wertz MJ, Hamasaky V, Lennard ES. Risk of infection following laparotomy for penetrating abdominal injury. *Arch Surg* 1984; 119: 20-7.
- 205- Nichols RL, Smith JW, Klein DB, et al. Risk of infection after penetrating abdominal trauma. *N Engl J Med* 1984; 311: 1065-70.

- 206- Dellinger EP, Miller SD, Wertz MJ, Grypma M, Droppert B, Anderson PA. Risk of infection after open fracture of the arm or leg. Arch Surg 1988; 123: 1320-7.
- 207- Francis DMA, Shenton BK, Proud G, Taylor RMR. Tumor growth and blood transfusion. J Exp Clin Cancer Res 1982; 1: 121-6.
- 208- Waymack JP, Gallon L, Barcelli U, Trocki O, Alexander JW. Effect of blood transfusions on immune function. III. Alterations in macrophage arachidonic acid metabolism. Arch Surg 1987; 122: 56-60.
- 209- Stephan RN, Kisala JM, Dean RE, Geha AS, Chaudry LH. Effect of blood transfusion on antigen presentation function and on interleukin-2 generation. Arch Surg 1988; 123: 235-40.
- 210- Fischer E, Lenhard V, Seifer P, Kluge A, Johannsen R. Blood transfusion-induced suppression of cellular immunity in man. Hum Immunol 1980; 3: 187-94.

- 211- Klatzmann D, Gluckman J, Chapius F, Foucault C. Suppression of lymphocyte reactivity by blood transfusion in uremic patients. III. Regulation of cell-mediated lympholysis. *Transplantation* 1984; 38: 222-6.
- 212- Kaplan J, Sarnaik S, Gitlin J, Lusher J. Diminished helper/suppressor lymphocyte ratios and natural killer activity in recipients of repeated blood transfusion. *Blood* 1984; 64: 308-10.
- 213- Hisatomi K, Isomura T, Kawara T, et al. Changes in lymphocyte subsets, mitogen responsiveness, and interleukin-2 production after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 580-91.
- 214- Waymack JP. Sequelae of blood transfusion. *Infect Surg*. 1990; 41 - 47.
- 215- Jensen LS, Andersen AJ, Christiansen PM, et al. Postoperative infection and natural killer cell function following blood transfusion in patients undergoing elective colorectal surgery. *Br J Surg* 1992; 79: 513 - 16.
- 216- Murphy P, Heal JM, Blumberg N. Infection or suspected infection after hip replacement with autologous or homologous blood transfusion. *Transfusion* 1991; 31: 212-17.

- 217- Fernandez MC, Menitove JE. Blood transfusion and postoperative infection in orthopedic patients. *Transfusion* 1992; 32: 125-28.
- 218- Heiss MM, Mempel W, Jauch KW, et al. Beneficial effect of autologous blood transfusion on infectious complications after colorectal cancer surgery. *Lancet* 1993; 342: 1328 - 33.
- 219- Bush OR, Hop WC, Hoyneck van Papendrecht MA et al. Blood transfusion and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1993; 328: 1372-1376.
- 220- Jensen LS, Kissmeyer-Nielsen P, Wolff B, Qvist N. Randomised comparison of leucyte-depleted versus buffy-coat-poor blood transfusion and complications after colorectal surgery. *Lancet* 1996; 348: 841 – 845.
- 221- Houbiers JG, van de Velde CJ, van de Watering LM et al. Transfusion of red cells is associated with increased incidence of bacterial infection after colorectal surgery: a prospective study. *Transfusion* 1997; 37: 126 – 134.

- 222- Blumberg N, Dirkley SA, Heal JM; A cost analysis of autologous and allogenic transfusions in hip-replacement surgery. *Am J Surg* 1996; 171: 324 – 330.
- 223- Jensen LS, Grunnet N, Hanberg-Sorensen F, et al. Cost effectiveness of blood transfusion and white cell reduction in elective colorectal surgery. *Transfusion* 1995; 35 : 719 - 22.
- 224- Blumberg N, Heal JM, Kirkley SA, et al. Leukodepleted-ABO-identical blood components in treatment of hematologic malignancies: a cost analysis. *Am J Hematolog* 1995; 48: 108 - 15.
- 225- Ulicni KS Jr, Hiratzka LF. The risk factors of median sternotomy infection: a current review. *J Card Surg* 1991; 6 (2): 338 - 51.
- 226- Nielsen HJ. Detrimental effects of perioperative blood transfusion. *Br J Surg* 1995;82:582–587.
- 227- Triulzi DJ, Vanek K, Ryan DH, et al. A clinical and immunologic study of blood transfusion and postoperative bacterial infection in spinal surgery. *Transfusion* 1992; 32 : 517 - 24.

- 228- Van Aken WG. Does perioperative blood transfusion promote tumor growth? *Transfus Med Rev* 1989; 3: 243-52.
- 229- Vamvakas EC, Moore SB. Perioperative blood transfusion and colorectal cancer recurrence: a qualitative statistical overview and metaanalysis. *Transfusion* 1993; 33: 754-65.
- 230- Vamvakas EC, Moore SB. Blood transfusion and postoperative septic complications. *Transfusion* 1994; 34: 714-27.
- 231- Heiss MM, Mempel W, Delanoff C, et al. Blood transfusion-modulated tumor recurrence: first results of a randomized study of autologous versus allogeneic blood transfusion in colorectal cancer surgery.
- 232- Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. *Fundamentals of clinical trials*. St. Louis: Mosby-Year Book, 1995.
- 233- Lilienfeld DE, Stolley PD. *Foundations of epidemiology*. New York: Oxford University Press, 1994: 155-78.

- 234- O’Gorman TW, Woolson RF, Jones MP. A comparison of two methods of estimating a common risk difference in a stratified analysis of a multicenter clinical trial. *Controlled Clin Trials* 1994; 15: 135-53.
- 235- Howard VJ, Grizzle J, Diener HC et al. Comparison of multicenter study designs for investigation of carotid endarterectomy efficacy. *Stroke* 1992; 23: 583-93.
- 236- Fleiss JL. Multicentre clinical trials: Bradford Hill’s contributions and some subsequent developments. *Stat Med* 1982; 1: 353-9.
- 237- Decker D, Schöndorf M, Bidlingmaier F, et al. Surgical stress induces a shift in the type-1/ type-2 T-helper cell balance, suggesting down regulation of cell mediated and up regulation of antibody mediated immunity commensurate to the trauma. *Surgery* 1996; 119 : 316 – 325.
- 238- Griffith JP, Everitt NJ, Lancaster F, et al. Influence of laparoscope and conventional cholecystectomy upon cell-mediated immunity. *Br J Surg* 1995; 82 : 677 – 680.

- 239- Goodnough, LT, Despostis, GJ, Hogue, CW, et al (1995) On the Need for Improved Transfusion Indicators in Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 60, 473-480.
- 240- American College of Physicians (1992) Practice strategies for elective red blood cell transfusion. *Ann Intern Med* 116, 403-406.
- 241- Shoemaker, WC, Appel, PL, Kram, HB, et al (1988) Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutics goals in high-risk surgical patients. *Chest* 94, 1176-1186.
- 242- Boyd, O, Grounds, RM, Bennett, ED, (1993) A randomized clinical trial of the effect of deliberate perioperative increase of oxygen delivery on mortality in high-risk surgical patients. *JAMA* 270, 2699-2707.
- 243- Spiess, BD, Ley, C, Body, SC, et al, (1998) Hematocrit value on intensive care unit entry influences the frequency of Q-wave myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 116, 460-467.

244- Hébert, PC, Wells, G, Tweeddale, M, et al, (1997) Does transfusion practice affect mortality in critically ill patients?. *Am J Respir Crit Care Med* 155, 1618-1623.

245- Leal, SR, Márquez, JA, García-Curiel, A, Camacho P, Rincón MD, Ordoñez A, Flores JM, Loscertales J. (2000). Nosocomial pneumonia in patients undergoing heart surgery. *Crit Care Med* 28: 935-40.

Unirea profesorilor din România
Trupul și al Timpului și Necăzităților altele de de curiozitate
de a fi în post. Principiu de proiectat în moduri a la un
an.

de profesori de Jurnalizare în 5 etape
de profesori de Jurnalizare:

~~Prof. G. G. G.~~

~~Prof. G. G. G.~~

2000
Prof. G. G. G.

Prof. G. G. G.