

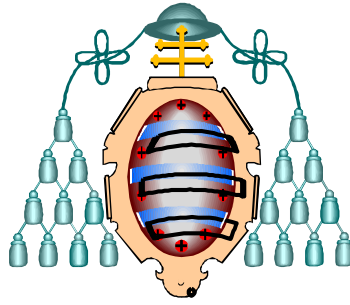
Universidad de Oviedo

Programa de doctorado

Ciencias de la Salud

**Anemia y Cirugía Cardíaca: de la hematopoyesis
a la calidad de vida relacionada con la salud.**

ALFREDO GONZÁLEZ PÉREZ



Universidad de Oviedo

Programa de doctorado

Ciencias de la Salud

**Anemia y Cirugía Cardíaca: de la hematopoyesis
a la calidad de vida relacionada con la salud.**

ALFREDO GONZÁLEZ PÉREZ



RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español: Anemia y Cirugía Cardíaca: de la hematopoyesis a la calidad de vida relacionada con la salud.	Inglés: Anemia and Cardiac Surgery: from hematopoiesis to health-related quality of life.
2.- Autor	
Nombre: ALFREDO GONZALEZ PEREZ	DNI/Pasaporte/NIE: [REDACTED]
Programa de Doctorado: CIENCIAS DE LA SALUD	
Órgano responsable: CENTRO INTERNACIONAL DE POSTGRADO	

RESUMEN (en español)

Resumen

1. Introducción

La sangre es un tejido conjuntivo fundamental para el organismo. Los riesgos de las transfusiones se han relacionado con aumento de la mortalidad y la morbilidad. La cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (CEC) precisa de un circuito extracorpóreo que puede activar la coagulación y la cascada inflamatoria.

2. Revisión y actualización

La prevalencia de la anemia preoperatoria en cirugía cardíaca es del 30% y es el mayor consumidor de sangre. El umbral transfusional ha sido objeto de revisión, demostrando que una estrategia restrictiva indicando la transfusión con hemoglobina de 7,5 – 8 gramos por decilitro no es peor que una estrategia liberal (9 – 9,5 gramos por decilitro).

3. Calidad de vida relacionada con la salud

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) se define como los efectos físicos, mentales y sociales de la enfermedad en la vida diaria y el impacto de estos en el bienestar subjetivo, satisfacción y autoestima. El EuroQol 5 D es un cuestionario validado de CVRS que consta de cinco dimensiones y una Escala Visual Analógica (EVA) que autoevalúa la salud.

4. Justificación

Recientemente, múltiples estudios relacionan la transfusión de glóbulos rojos y de otros hemo componentes con aumento de la mortalidad y de la morbilidad post operatoria en diversas disciplinas y con especial énfasis en cirugía cardíaca.

5. Hipótesis

La anemia preoperatoria y/o perioperatoria, la transfusión de concentrados de hematíes (CdH) y otros hemocomponentes durante la cirugía cardíaca y en el post operatorio supone un aumento de la morbilidad y empeora la calidad de vida relacionada con la salud.



6. Objetivos

Primario: analizar si la anemia perioperatoria y la transfusión de CdH tienen influencia en la calidad de vida relacionada con la salud a los seis meses tras cirugía cardíaca.

Secundario: analizar si la anemia preoperatoria y/o la transfusión de componentes sanguíneos intraoperatorios implica un mayor riesgo de lesión renal aguda (LRA) y neumonía nosocomial tras cirugía cardíaca.

7. Material y Métodos

Objetivo primario: Estudio observacional prospectivo en 205 pacientes de cirugía cardíaca. Analizados datos clínicos relacionados con las comorbilidades del paciente, la cirugía, evolución postoperatoria, cifras de hemoglobina pre y post cirugía y número de hemocomponentes transfundidos peroperatoriamente. Seis meses después del alta se aplicó el EuroQoL 5D para evaluación de la CVRS. Se clasificaron en dos grupos con y sin problemas en CVRS según las respuestas del EuroQoL 5D. Las variables significativas en el análisis univariante (t de Student para cuantitativas y chi cuadrado para cualitativas) se introdujeron en un modelo multivariante de regresión logística, para el cálculo de los Odds Ratio (OR) con su intervalo de confianza del 95%. Nivel de significación $p < 0,05$. Análisis con programa R.

Objetivo secundario: Estudio observacional de cohortes retrospectivo de 6254 pacientes entre 2004 al 2014 intervenidos de cirugía cardíaca. Análisis de variables demográficas, clínicas, quirúrgicas y de hemocomponentes transfundidos intraoperatoriamente. Las diferencias en las variables cuantitativas entre grupos (LRA vs No LRA) según criterios RIFLE y (Neumonía vs No Neumonía) se estudiaron mediante test t de Student para muestras independientes y test Chi Cuadrado de Pearson para variables cualitativas. Se procedió a realizar un análisis de propensión y elaboración de modelo de regresión logística multivariante, proporcionando coeficientes, odds ratio, intervalos de confianza (IC) al 95% y p valor (significativo si $< 0,05$). El análisis estadístico se efectuó mediante R.

Se valoró la influencia de las transfusiones en el desarrollo de LRA en pacientes anémicos y no anémicos utilizando métodos de análisis de propensiones (PS). Se construyó un modelo de regresión logística para comparar las tasas de LRA entre anémicos y no anémicos, ajustando por posibles confusores y se valoró el posible efecto de las transfusiones. Las medias de las probabilidades predichas y sus intervalos de confianza al 95 %, representaran las tasas esperadas de LRA. Nivel de significación media estandarizada < 10 %. El análisis fue realizado con R.

8. Resultados

Objetivo primario: La mediana (rango intercuartílico [IQR]) de los CdH transfundidos fue de 3 (1-4). De 205 pacientes, 178 fueron estudiados 6 meses después del alta, 120 pacientes (67%) mostraron deficiencias en alguna dimensión del cuestionario EuroQoL-5D, con un puntaje general de 0,8 (IQR: 0,61-1). El número de transfusiones de CdH se relacionó con una CVRS deteriorada (OR: 1,17 por unidad adicional; IC del 95%: 1,03-1,36; $p = 0,03$), menor EVA (coeficiente: $-0,75$ por unidad



adicional, IC del 95%: $-1,61-0,1$; $p = 0,09$) y una ausencia de mejoría en la CVRS después de la cirugía en comparación con el estado previo (OR: 1,13; IC del 95%: 1,03-1,25; $p = 0,01$).

Objetivo secundario: de los 3118 pacientes estudiados, la LRA tuvo una incidencia del 8,8 % (277 pacientes). La mayor parte de pacientes con LRA asociada a cirugía cardíaca (LRA-CC) eran varones (64,2%) Además, la LRA-CC se asoció a mayores tiempos de CEC y de clampaje aórtico, menor hemoglobina y hematocrito preoperatorio, mayor EuroScore aditivo y mayor transfusión de hemo componentes (hematíes, plasma y plaquetas). Tras el emparejamiento por propensión de riesgos en una muestra de 554 pacientes, la transfusión de glóbulos rojos durante el proceso intraoperatorio de cirugía cardíaca tuvo un impacto en el desarrollo de LRA-CC tras la intervención: OR 1,11 IC 95% (1,03-1,20) $p = 0,006$.

Se diagnosticaron 195 casos de neumonía (6,25 %). Varones 68,2%. Los pacientes que desarrollaron neumonía en el postoperatorio tuvieron mayores tiempos de CEC y de clampaje: $126,81 \pm 12,44$ vs $102,36 \pm 43,4$ $p < 0,001$; $89,64 \pm 18,25$ vs $73,20 \pm 32,38$ $p < 0,001$ respectivamente. Además, recibieron más unidades de plasma y plaquetas en el intraoperatorio $2,22 \pm 1,96$ vs $1,29 \pm 1,85$ $p < 0,001$; $0,61 \pm 0,66$ vs $0,41 \pm 0,64$ respectivamente. Se realizó un PS con 195 casos y 195 controles muy homogéneos. En el análisis multivariante la transfusión de plasma intraoperatorio tuvo un impacto en el desarrollo de neumonía nosocomial OR 1,14 IC 95% (1,029 – 1,264) $p = 0,012$.

En el análisis de la anemia preoperatoria y la transfusión de CdH en el desarrollo de LRA postoperatoria se seleccionaron 2675 pacientes. Se realizó un PS con 832 pares de pacientes anémicos y no anémicos. En la muestra completa la tasa de LRA-CC en los no anémicos fue de 7.71% y en los anémicos de 13.74% ($p < 0.001$). En la muestra emparejada el porcentaje de LRA-CC en los no anémicos fue de 9.25% mientras que en los anémicos fue 13.34% ($p = 0.010$). Tras un análisis multivariante no se demostraron diferencias significativas entre anémicos y no anémicos para el desarrollo de LRA-CC ($p = 0.625$). Las tasas de LRA-CC (%; IC 95%) aumentaron según aumentan los CdH transfundidos: 0: 4.53 % (4.48-4.57 %); 1: 6.50 % (6.47-6.54 %); 2: 10.27 % (10.21-10.34 %); 3: 15.81 % (15.72- 15.90 %); Más de 3: 22.71 % (22.60-22.82 %).

9. Discusión

9.1. Objetivo primario

Los resultados muestran que la transfusión liberal de sangre tiene un impacto en la calidad de vida relacionada con la salud después de la cirugía cardíaca persistiendo después del ajuste por edad, sexo y gravedad no identificándose otras variables como moderadoras. Nuestros resultados están en línea con estos hallazgos, mostrando un deterioro importante en todas las dimensiones estudiadas. La transfusión de hemocomponentes es un factor pronóstico adverso en pacientes críticamente enfermos. Sin embargo, pese a la evidencia de estudios observacionales en los que los umbrales liberales para la transfusión de glóbulos rojos se asocian con un riesgo sustancialmente mayor de mortalidad y morbilidad, un ensayo más reciente muestra que en pacientes



sometidos a cirugía cardíaca, que tenían un riesgo moderado a alto de muerte, la estrategia restrictiva con respecto a la transfusión de glóbulos rojos no era inferior a una estrategia liberal. Si se tienen en cuenta las consecuencias a largo plazo, nuestros resultados apoyarán un enfoque más conservador.

9.2. Discusión objetivo secundario. Relación entre transfusión, anemia preoperatoria y desarrollo de Lesión renal Aguda.

La transfusión de CdH durante cirugía cardíaca se relacionó con la aparición de LRA en el postoperatorio. En los últimos años se ha analizado el riesgo de la transfusión sanguínea perioperatoria y la asociación de manera independiente con la LRA-CC. La LRA-CC se asocia de forma independientemente con un aumento de la morbilidad y la mortalidad. En los resultados se observó que a mayor edad también se elevó la incidencia de LRA. Además, observamos que la cirugía sin CEC fue en la que más bajo la incidencia de LRA. Los pacientes con mayores tiempos de CEC y clampaje aórtico tuvieron mayor incidencia de LRA.

La anemia y la transfusión de CdH se identifican como factores de riesgo potencialmente modificables. Los pacientes anémicos pueden ser más susceptibles a los efectos nocivos de las transfusiones de CdH. En nuestros resultados no comprobamos esos efectos de sinergia entre anemia preoperatoria, transfusión y desarrollo de LRA posterior, pero sí que observamos un efecto según la cantidad de CdH transfundidos. Los mecanismos por los que la anemia perioperatoria y las transfusiones de glóbulos rojos pueden causar LRA-CC podrían ser la isquemia-reperfusión, la intensidad de la respuesta inflamatoria, la hipoxia renal, el estrés oxidativo y la hemólisis. Factores de riesgo modificables como la disminución de transfusiones innecesarias pueden ayudar a mitigar la incidencia de la LRA-CC.

9.3 Discusión objetivo secundario. Relación entre transfusión y desarrollo de neumonía nosocomial.

La transfusión de unidades de plasma fresco congelado durante el periodo intraoperatorio de cirugía cardíaca tuvo un impacto en el riesgo de desarrollo de neumonía nosocomial tras cirugía cardíaca. Múltiples estudios observacionales demuestran una relación entre la transfusión de CdH e infección postoperatoria. Para explicar esta asociación, la inmunosupresión relacionada con la transfusión (TRIM) se cita como uno posible. Por otro lado, existe gran variabilidad en la indicación de plasma fresco congelado (PFC) en la coagulopatía no hemorrágica, con indicaciones en ocasiones no recomendadas. La TRIM relacionada con la transfusión de PFC ha sido menos estudiada, aunque están descritos estudios que la relacionan con la infección. En la literatura se describen estudios a favor y en contra de esta relación. En nuestro análisis realizamos un análisis de 3118 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca comparando dos grupos divididos según de desarrollo o no de neumonía nosocomial en el postoperatorio. Para evitar factores de confusión y analizar dos grupos de similares características, se realizó un análisis de propensión de riesgos con un total de 390 pacientes divididos en dos grupos de 195 pacientes. En el análisis del modelo



multivariante de los dos grupos muy homogéneos se demostró una relación estadísticamente significativa entre la transfusión de PFC neumonía nosocomial en el postoperatorio de cirugía cardiaca OR 1.14 IC 95% (1.03 – 1.27) $p = 0,012$.

10. Limitaciones

Principalmente derivadas del carácter observacional del estudio. En el objetivo primario, el tamaño muestral pequeño o factores no contabilizados, pudiendo ser las transfusiones un marcador de riesgo. No tenemos datos de CVRS antes del procedimiento quirúrgico, pero incluimos el resultado de la pregunta en relación con la CVRS antes y después de la intervención y el cambio en la CVRS se relacionó con los CdH.

En el objetivo secundario, un estudio retrospectivo observacional no demuestra causalidad y no evita la posibilidad de factores confusores. Por otro lado, el uso de la definición RIFLE puede ser menos sensible y específica que otras más actuales, las diferentes pautas en la indicación de transfusiones en un periodo retrospectivo tan largo, eventos postoperatorios y no tener momento exacto del diagnóstico de LRA-CC.

Debemos asumir el diagnóstico de neumonía correcto pese a que eventos similares como el edema agudo de pulmón, las atelectasias o el TRALI pueden dificultar el diagnóstico de un proceso neumónico.

11. Conclusiones

1. La transfusión liberal de concentrados de hematíes en el perioperatorio de cirugía cardiaca en pacientes adultos tiene un impacto en la calidad de vida relacionada con la salud a los seis meses del procedimiento.
2. La transfusión liberal se relacionó de manera independiente con el desarrollo de lesión renal aguda en el postoperatorio de cirugía cardiaca no demostrándose asociación entre la anemia preoperatoria y LRA postoperatoria.
3. La transfusión de plasma fresco congelado intraoperatoria tuvo un impacto en la incidencia de neumonía nosocomial tras cirugía cardiaca.



RESUMEN (en inglés)

Summary

1. Introduction

Blood is a fundamental connective tissue for the organism. The risks of transfusions have been linked to increased mortality and morbidity. Cardiac surgery with extracorporeal circulation (CPB) requires an extracorporeal circuit that can activate the coagulation and the inflammatory cascade.

2. Review and update

The prevalence of preoperative anemia in cardiac surgery is 30% and is the largest blood consumer. The transfusion threshold has been reviewed, demonstrating that a restrictive strategy indicating transfusion with hemoglobin of 7.5 - 8 grams per deciliter is not worse than a liberal strategy (9 - 9.5 grams per deciliter).

3. Health- related quality of life

Health- related quality of life (HRQoL) is defined as the physical, mental and social effects of the disease in daily life and the impact of these on subjective well-being, satisfaction and self-esteem. The EuroQol 5 D is a validated questionnaire of HRQoL that consists of five dimensions and a Visual Analog Scale (VAS) in which health is self-evaluates.

4. Justification

Recently, multiple studies have related red blood cells (RBC) transfusion and other heme components with increased mortality and post-operative morbidity in various disciplines and with special emphasis on cardiac surgery.

5. Hypothesis

Preoperative and / or perioperative anemia, RBC and other blood components transfusion during cardiac surgery and postoperative period suppose an increase in morbidity and worsen health- related quality of life.

6. Objectives

Primary: to analyze the influence of perioperative anemia and RBC transfusion on health-related quality of life at six months after cardiac surgery.

Secondary: to analyze whether preoperative anemia and / or intraoperative blood components transfusions implies an increase of associated cardiac surgery acute kidney injury (AKI-CC) risk and nosocomial pneumonia after cardiac surgery.

7. Material and Methods

Primary objective: Prospective observational study in 205 cardiac surgery patients. Clinical data related to patient comorbidities, surgery, postoperative evolution, pre- and postoperative hemoglobin figures and number of transfused hemocomponents perioperatively were analyzed. The EuroQoL 5D for evaluation of HRQoL was applied six months after discharge. They were classified into two groups with and without



problems according to the EuroQoL 5D responses. The significant variables in the univariate analysis (Student t for quantitative and chi-square for qualitative) were introduced in a multivariate logistic regression model, for calculation of the Odds Ratio (OR) with its 95% confidence interval. Significance level $p < 0.05$. Analysis with R software.

Secondary objective: Observational study of a retrospective cohort of 6254 cardiac surgery patients between 2004 and 2014. Analysis of demographic, clinical, and surgical variables and transfused blood components. The differences in the quantitative variables between groups (AKI vs No AKI) with RIFLE criteria classification and (Pneumonia vs No Pneumonia) were studied by Student's t-test for independent variables and Chi-square test of Pearson for qualitative variables. We proceeded to carry out a propensity analysis and elaboration of a multivariate logistic regression model, providing coefficients, odds ratio, confidence intervals (CI) at 95% and p value (significant if < 0.05). The statistical analysis was carried out by R software. The influence of transfusions on AKI development in anemic and non-anemic patients was assessed using propensity analysis (PS) methods. A logistic regression model was constructed to compare AKI rates between anemic and non-anemic patients, adjusting for possible confounders and assessing the possible effect of transfusions. The means of predicted probabilities and their 95% confidence intervals will represent the expected AKI rates. Significance level if standardized mean $< 10\%$. The analysis was done with R software.

8. Results

Primary objective: The median (interquartile range [IQR]) of the transfused RBC was 3 (1-4). Of 205 patients, 178 were studied 6 months after discharge, 120 patients (67%) showed deficiencies in some dimension of the EuroQoL-5D questionnaire, with a general score of 0.8 (IQR: 0.61-1). The number of RBC transfusions was related to a deteriorated HRQoL (OR: 1.17 per additional unit, 95% CI: 1.03-1.36, $p = 0.03$), lower visual analogue scale (coefficient: - 0.75 per additional unit, 95% CI: -1.61-0.1, $p = 0.09$) and an absence of improvement in HRQoL after surgery compared to the previous state (OR: 1, 13; 95% CI: 1.03-1.25, $p = 0.01$).

Secondary objective: 3118 were studied, AKI incidence was 8.8% (277 patients). Most patients with AKI-CC were male (64.2%). In addition, AKI-CC was associated with longer CPB and aortic cross-clamping times, lower hemoglobin and preoperative hematocrit, greater additive EuroScore and greater transfusion of heme components (RBC, plasma and platelets). After propensity score matching (PS) in a sample of 554 patients, RBC transfusion during intraoperative cardiac surgery process had an impact on AKI-CC development after the intervention: OR 1.11 95% CI (1, 03-1.20) $p = 0.006$. A total of 195 cases of pneumonia (6.25%) were diagnosed. Males 68.2%. Patients who developed pneumonia in the postoperative period had longer CPB and clamping times: 126.81 +/- 12.44 vs 102.36 +/- 43.4 $p < 0.001$; 89.64 +/- 18.25 vs 73.20 +/- 32.38 $p < 0.001$ respectively. In addition, they received more plasma and platelet units in the intraoperative period 2.22 +/- 1.96 vs. 1.29 +/- 1.85 $p < 0.001$; 0.61 +/- 0.66 vs 0.41 +/- 0.64 $p < 0,001$, respectively. A PS was performed with 195 cases and 195 homogeneous



controls. In the multivariate analysis, intraoperative plasma transfusion had an impact on the development of nosocomial pneumonia OR 1.14 IC 95% (1,029 - 1,264) $p = 0.012$.

In the analysis of preoperative anemia and RBC transfusion in the development of postoperative AKI, 2675 patients were selected. A PS was performed with 832 pairs of anemic and non-anemic patients. In the complete sample, AKI-CC rate in the non-anemic patients was 7.71% and in the anemic patients was 13.74% ($p < 0.001$). In the matched sample the percentage of AKI-CC in the non-anemic was 9.25% while in anemic patients was 13.34% ($p = 0.010$). After a multivariate analysis, no significant differences were found between anemic and non-anemic on AKI-CC development ($p = 0.625$). AKI-CC rates (%; CI 95%) increased as the transfused RBCs increased: 0: 4.53% (4.48-4.57%), 1: 6.50% (6.47-6.54%), 2: 10.27% (10.21-10.34%), 3: 15.81% (15.72- 15.90%); More than 3: 22.71% (22.60-22.82%).

9. Discussion

9.1. Primary objective

The results show that liberal blood transfusion has an impact on health-related quality of life after cardiac surgery persisting after adjusting for age, sex and severity, not identifying other variables as moderating. Our results are in line with these findings, showing a significant deterioration in all the dimensions of EuroQoL 5D studied. The transfusion of blood components is an adverse prognostic factor in critically ill patients. However, despite evidence from observational studies in which liberal thresholds for RBC transfusions are associated with a substantially higher risk of mortality and morbidity, a more recent trial shows that in cardiac surgery patients, with a moderate to high risk of death, the restrictive strategy regarding RBC transfusion was not inferior to a liberal strategy. If the long-term consequences are considered, our results will support a more conservative approach.

9.2. Secondary objective discussion. Relationship between transfusion, preoperative anemia and development of Acute kidney Injury.

RBC transfusion during cardiac surgery was related to AKI appearance in the postoperative period. In recent years, the risk of perioperative blood transfusion and the independently association with AKI-CC has been analyzed. AKI-CC is associated independently with an increase in morbidity and mortality. The results showed that AKI incidence increased in older age patients. In addition, we observed that surgery without CPB was the one with the lowest AKI incidence. Patients with longer CPB and aortic clamping times had a higher AKI incidence.

Anemia and RBC transfusion are identified as potentially modifiable risk factors.

Anemic patients may be more susceptible to the harmful effects of RBC transfusions. In our results, we did not verify the synergy effects between preoperative anemia, transfusion and posterior AKI development, but we did observe an effect according to the amount of RBC transfused. The mechanisms by which perioperative anemia and RBC transfusions can cause AKI-CC could be ischemia-reperfusion, the intensity of the inflammatory response, renal hypoxia, oxidative stress and hemolysis. Modifiable risk



factors such as decreasing unnecessary transfusions can help to mitigate AKI-CC incidence.

9.3 Secondary objective discussion. Relationship between transfusion and development of nosocomial pneumonia.

Fresh frozen plasma (FFP) transfusion during the intraoperative period of cardiac surgery increases the risk of nosocomial pneumonia development after cardiac surgery. Multiple observational studies show a relationship between the RBC transfusion and postoperative infection. To explain this association, transfusion-related immunosuppression (TRIM) is cited as a possible one. On the other hand, there is great variability in FFP transfusion indication in non-hemorrhagic coagulopathy, with indications that are sometimes not recommended. The TRIM related to FFP transfusion has been less studied, although studies that relates it to infection are described. In the literature, studies are described in favor and against this relationship. In our analysis, we conducted an analysis of 3118 cardiac surgery patients comparing two groups divided according to the development or not of nosocomial pneumonia in the postoperative period. To avoid confounding factors and analyze two groups of similar characteristics, a propensity score matching analysis was performed with a total of 390 patients divided into two groups of 195 patients. Multivariate model analysis demonstrated a statistically significant relationship between FFP transfusion and nosocomial pneumonia in the postoperative cardiac surgery period OR 1.14 CI 95% (1.03 - 1.27) $p = 0.012$.

10. Limitations

Mainly derived from the observational nature of the study. In the primary objective, the small sample size or factors not counted imply that may be transfusions could be a risk marker. We do not have HRQoL data before the surgical procedure, but we included the result of the question regarding HRQoL before and after the intervention and the change in HRQoL was related to RBC.

In the secondary objective, to be a retrospective observational study does not show causality and does not avoid the possibility of confounding factors. On the other hand, the use of RIFLE definition may be less sensitive and specific than other more current ones, the different patterns in the indication of transfusions in such a long retrospective period, intraoperative events and not having exact moment of AKI-CC diagnosis. We must assume a correct pneumonia diagnosis despite similar events such as acute pulmonary edema, atelectasis or TRALI can hinder the diagnosis of a pneumonic process.



12. Conclusions

1. Liberal RBC transfusion in the perioperative period of cardiac surgery adult patients has an impact on health-related quality of life six months after the procedure.
2. Liberal RBC transfusion was independently related to acute renal injury development in the postoperative cardiac surgery, showing no association between preoperative anemia and postoperative AKI.
3. Intraoperative fresh frozen plasma transfusion had an impact on nosocomial pneumonia incidence after cardiac surgery

**SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO
EN CIENCIAS DE LA SALUD**

Índice de contenidos

1. Introducción.....	16.
1.1. Breve historia de la medicina transfusional.....	19.
1.2. Generalidades y conceptos básicos sobre circulación extracorpórea.....	21.
1.2.1. Descripción y componentes del sistema.....	21.
1.2.2. Cambios fisiológicos que se producen durante el acto quirúrgico.....	25.
1.2.3. Cirugía cardiaca sin circulación extracorpórea.....	28.
2. Revisión y actualización	31.
2.1. La transfusión y la anemia en el paciente crítico.....	31.
2.2. La prevalencia de anemia preoperatoria en cirugía cardiaca y paciente cardiovascular.....	32.
2.3. La transfusión de componentes sanguíneos en cirugía cardiaca.....	34.
2.4. Los riesgos y beneficios de la transfusión.....	35.
2.5. El umbral transfusional.....	38.
2.6. La variabilidad en las transfusiones de los pacientes sometidos a Cirugía Cardiaca...	41.
2.7. Análisis de las variables asociadas a la indicación de transfusiones.....	42.
2.8. Las complicaciones derivadas de la transfusión.....	45.
3. La calidad de vida relacionada con la salud.	58.
4. Justificación.	64.
5. Hipótesis.	66.
6. Objetivos.	68.
6.1. Objetivo primario.	68.
6.2. Objetivo secundario.	68.
7. Material y métodos.	70.
7.1. Material y métodos del objetivo primario.	70.
7.1.1. <i>Diseño del estudio.</i>	70.

7.1.2. Población a estudio.	71.
7.1.3. Variables a estudio.	72.
7.1.4. Análisis estadístico.....	74.
7.2. Material y métodos del objetivo secundario.	74.
7.2.1. Relación entre transfusión y desarrollo de Lesión Renal Aguda / Neumonía Nosocomial Postoperatorias.	75.
7.2.1.1. Diseño del estudio.	75.
7.2.1.2. Población a estudio.	75.
7.2.1.3. Variables analizadas.	78.
7.2.1.4. Análisis estadístico.	80.
7.2.2. Relación entre anemia preoperatoria y transfusión de concentrados de hemáties en el desarrollo de Lesión Renal Aguda postoperatoria.....	80.
7.2.2.1. Diseño del estudio.....	81.
7.2.2.2. Población a estudio.....	81.
7.2.2.3. Variables analizadas.	81.
7.2.2.4. Análisis estadístico.	83.
8. Resultados.	84.
8.1. Resultados del objetivo primario.	85.
8.2. Resultados del objetivo secundario.	99.
8.2.1. Relación entre transfusión y desarrollo de Lesión Renal Aguda Postoperatoria.	99.
8.2.2. Relación entre transfusión y desarrollo de Neumonía Nosocomial Postoperatoria.....	117.
8.2.3. Relación entre anemia preoperatoria y transfusión de concentrados de hemáties en el desarrollo de Lesión Renal Aguda Postoperatoria.....	125.
9. Discusión.	128.

9.1. Discusión del objetivo primario.	129.
9.2. Discusión del objetivo secundario. Relación entre transfusión, anemia preoperatoria y desarrollo de Lesión Renal Aguda.....	134.
9.3. Discusión del objetivo secundario. Relación entre transfusión y desarrollo de neumonía nosocomial.....	146.
10. Limitaciones.	152.
11. Conclusiones.	155.
12. Bibliografía.	157.
13. Anexo.	171.
13.1. Escala EuroScore aditivo.	172.
13.2. Artículo derivado de esta tesis doctoral.	173.

Índice de figuras

Figura 1. Esquema de circulación extracorpórea.	25.
Figura 2. Esquema de los efectos fisiopatológicos de la circulación extracorpórea.....	28.
Figura 3. Representación gráfica de la relación en forma de U que existe entre los efectos adversos relacionados con la anemia y el grado de intervención.	38.
Figura 4. Sistema descriptivo y Escala Visual Analógica (EVA) del EQ-5D.	62.
Figura 5. Diagrama de flujo de pacientes del objetivo primario.	72.
Figura 6. Diagrama de flujo de pacientes del objetivo secundario 7.2.1.	76.
Figura 7. Diagrama de flujo de pacientes objetivo secundario 7.2.2.	82.
Figura 8. Diagrama de barras de la clasificación de la variable edad por grupos. Objetivo primario.	86.
Figura 9. Diagrama de sectores de la variable sexo. Objetivo primario.	86.
Figura 10. Figura descriptiva de la variable índice de masa corporal. Objetivo primario.	87.
Figura 11. Diagrama de cajas de las variables hemoglobina pre y postoperatoria según el sexo. Objetivo primario.	88.
Figura 12. Diagrama de sectores según hemoglobina mayor o menor de 12,5 g/dL. Objetivo primario.	88.
Figura 13. Distribución de unidades de glóbulos rojos recibidas por paciente.	89.
Figura A. Resultados de la dimensión Movilidad del EuroQoL – 5D.	91.
Figura B. Resultados de la dimensión Cuidado Personal del EuroQoL – 5D.	92.
Figura C. Resultados de la dimensión Actividades Cotidianas del EuroQoL – 5D.	92.
Figura D. Resultados de la dimensión Dolor o malestar del EuroQoL – 5D.	93.
Figura E. Resultados de la dimensión Ansiedad o Depresión del EuroQoL – 5D.	93.
Figura F. Resultados de la Escala Visual Analógica del EuroQoL – 5D.	94.
Figura G. Resultados de la tarifa del EuroQoL – 5D.	94.
Figura 14. Impacto del número de unidades de glóbulos rojos transfundidas en cada dimensión del instrumento EuroQol-5D (A-E) y en el valor total (F).	95.
Figura 15. Relación entre el número de unidades de hematíes transfundidas, la puntuación global de EuroQol-5D (A) y la escala analógica visual (B). Cambio auto reportado en la calidad de vida relacionada con la salud antes y después cirugía (C).	97.
Figura 16. Diagrama de barras de muestra completa de pacientes según el motivo de ingreso.	99.
Figura 17. Diagrama de barras o pirámide de edad de la muestra.	100.
Figura 18. Diagrama de barras de la variable edad agrupada en intervalos de edad.	101.

Figura 19. Diagrama de barras de la frecuencia de la variable perfusión carácter.	102.
Figura 20. Diagrama de barras de la variable tipo de cirugía.....	102.
Figura 21. Diagrama de barras de las variables tiempo de CEC y de tiempo de Clampaje....	103.
Figura 22. Gráfico descriptivo del análisis bivariante de la relación IMC con AKI.	107.
Figura 23. Gráfico descriptivo del análisis bivariante de la relación plaquetas pre con AKI..	107.
Figura 24. Gráficos que demuestran la relación bivariante de las variables comentadas con AKI.	108-109.
Figura 25. Gráficos que demuestran la relación bivariante en la muestra emparejada de las variables sin diferencias significativas.	114-115.
Figura 26. Gráficos que demuestran la relación bivariante en la muestra emparejada de las variables con comportamientos diferentes.	116.
Figura 27. Gráficos que del análisis bivariante en la muestra general en relación con el desarrollo de neumonía o no de las variables numéricas con comportamientos diferentes....	120.
Figura 28. Relación gráfica entre la variable unidades de plasma transfundidas y neumonía.	123.
Figura 29. Diagrama de barras que muestra la relación entre la tasa de LRA y el número de concentrados de hematíes transfundidos.	127.

Índice de tablas

Tabla 1. Coeficientes para el cálculo de la tarifa social de valores para el EuroQoL – 5D en España.	60.
Tabla 2. Variables del objetivo secundario. Unidades de medida.	79.
Tabla 3. Estadísticos descriptivos de la variable Edad del objetivo primario.	85.
Tabla 4. Estadísticos descriptivos de la variable Edad clasificada por grupos de edad. Objetivo primario.	85.
Tabla 5. Descripción gráfica y tabla de la variable sexo. Objetivo primario.	87.
Tabla 6. Descriptiva de la variable índice de masa corporal. Objetivo primario.	90.
Tabla 7. Características principales de las comparaciones simples y univariadas entre pacientes con calidad de vida relacionada con la salud preservada y alterada (CVRS).	96.
Tabla 8. Predictores de la calidad de vida relacionada con la salud.	104.
Tabla 9. Descripción de las variables en los dos grupos No AKI y AKI. Tamaño muestral por apartados correspondientes y porcentajes. Nivel de significación estadística en las comparaciones univariantes.	105.
Tabla 10. Resumen de los principales valores estudiados de las variables continuas en el análisis bivalente. (AKI).	106.
Tabla 11. Resumen de los estadísticos para las variables continuas analizadas en la muestra emparejada (n = 544).	111.
Tabla 12. Descripción de las variables en los dos grupos No AKI y AKI en la muestra emparejada. Tamaño muestral por apartados correspondientes y porcentajes. Nivel de significación estadística en las comparaciones univariantes.	112.
Tabla 13. Resumen de los principales valores estudiados de las variables continuas en el análisis bivalente en la muestra emparejada. AKI.	113.
Tabla 14. Descripción de las variables en los dos grupos No neumonía y neumonía en la muestra general.	119.
Tabla 15. Resumen de los principales valores estudiados de las variables continuas en el análisis bivalente de la muestra general en los dos grupos: No neumonía y neumonía.	121.
Tabla 16. Resumen de los principales valores estudiados de las variables continuas en el análisis bivalente de la muestra emparejada en los dos grupos: No neumonía y neumonía. .	123.
Tabla 17. Descripción de las variables en los dos grupos No Neumonía y Neumonía en la muestra emparejada. Tamaño muestral por apartados correspondientes y porcentajes. Nivel de significación estadística en las comparaciones univariantes.	124.
Tabla 18. Características generales de las variables entre los dos grupos de la muestra general y tras emparejamiento en los dos grupos de pacientes: No anemia vs anemia.	126.
Tabla 19. Relación entre el número de concentrados de hematíes transfundidos y la tasa de lesión renal aguda tras cirugía cardíaca. AKI: lesión renal aguda.	126.

Abreviaturas

AKI: Acute Kidney Injury

ARA 2: Antagonista del receptor de angiotensina

ARNmi: Ácido Ribonucleico Mitocondrial

CdH: Concentrado de Hematíes

CEC: Cirugía Extracorpórea

CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud

EE. UU.: Estados Unidos

EPO: Eritropoyetina

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

EQ-5D: EuroQol-5D

EuroScore: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation

EV: Vesículas Extracelulares

EVA: Escala Visual Analógica

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FiO₂: Fracción Inspiratoria de Oxígeno

Gr/dL: Gramos por Decilitro

GRCL: Glóbulos rojos que Contienen Leucocitos

Hb: Hemoglobina

HUCA: Hospital Universitario Central de Asturias

IC: Insuficiencia Cardíaca

IECA: Inhibidor del Enzima de Conversión de Angiotensina

IGF: Factor de Crecimiento Relacionado con la Insulina

IL: Interleuquina

IQR: rango intercuartílico

L/min/m²: Litros minuto metro cuadrado

LRA: Lesión Renal Aguda

LRA-CC: Lesión Renal Aguda relacionada con la cirugía cardiaca

mmHg: milímetros de mercurio

MP: Micropartículas

NO: Óxido Nítrico

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPCAB: bypass aorto coronario sin bomba

OR: ratio de odds

PBM: Patient Blood Management

PFC: Plasma Fresco Congelado

rFVIIa: Factor siete activado recombinante

SvcO₂: Saturación venosa central de oxígeno

TCA: Tiempo de Coagulación Activado

TNF: Factor de Necrosis Tumoral

TRALI: Transfusion Related Acute Lung Injury

TRIM: Transfusion Related Immunomodulation

TSA: Transfusión de Sangre Alogénica

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

Introducción

1. Introducción

La sangre es un tipo de tejido que pertenece a un grupo específico de los denominados tejidos conjuntivos. Se trata de un tejido líquido que circula por el aparato cardiovascular impulsado por el corazón. La sangre tiene varias funciones que se describen a continuación. Transporta oxígeno y sustancias nutritivas a las células; transporta dióxido de carbono y productos de deshecho del metabolismo de las células; contiene agentes humorales y celulares que luchan contra las infecciones y “células extrañas” que hayan podido entrar en contacto a través de transfusiones o de injertos de órganos; defiende contra células transformadas o cancerígenas; transporta las células específicas y los agentes humorales a los tejidos según se necesiten; contiene hormonas que actúan como reguladores de muchas funciones del cuerpo; mantiene la temperatura corporal y resulta imprescindible para la integridad funcional del organismo. La sangre está compuesta por elementos formes y plasma. Los elementos formes son los eritrocitos o hematíes, leucocitos y plaquetas.

Ese fluido rojo que recorre el cuerpo humano y que cuando es apreciada en el exterior del cuerpo humano se la relaciona con daño o incluso la muerte, debido a que en condiciones normales está en el interior de los vasos sanguíneos, tiene múltiples propiedades. Una de ellas es la propiedad de poder salvar vidas y esto se conoce desde hace siglos. Starr se refiere a la sangre como una materia prima fundamental en medicina (1). Y es que el autor la define como un recurso nacional y la sitúa entre los líquidos más preciados del mundo.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se donan cada año más de 80 millones de unidades de sangre, pero aun así se estima que existe un déficit de 22

millones. Casi la mitad de estas donaciones se transfunden a pacientes ancianos en el curso de intervenciones como el pontaje coronario, cirugía traumatológica u oncológica. Por otro lado, la población mundial envejece a un ritmo estrepitoso a medida que aumenta la esperanza de vida, estimándose que el número de personas mayores de 60 años se triplicaría de 606 millones en el año 2000 hasta unos dos mil millones en 2050. Por todo ello es probable que el déficit de sangre aumente conforme lo hace la población ya que esa población envejecida necesitará más y podrá donar menos.

Los efectos adversos relacionados con la transfusión se conocen también desde hace tiempo y se engloban en infecciosos y no infecciosos. La posibilidad de transmisión de enfermedades infecciosas ha disminuido a medida que se han mejorado las técnicas de cribado, detección de virus y otras enfermedades transmisibles. Desde hace unos años han aparecido multitud de artículos en referencia a las consecuencias sobre la morbilidad y mortalidad de las transfusiones en los pacientes sobre todo de cirugía cardiaca.

Nos encontramos ante un recurso fundamental en medicina y como casi todos los recursos en nuestra disciplina son escasos, la sangre lo es también. Ese líquido preciado, debemos conocerlo y debemos saber indicar cuando utilizarlo como transfusión.

1.1. Breve historia de la medicina transfusional

En el año 1655 el inglés Richard Lower documentó la primera transfusión experimental realizada entre dos perros, extrayendo sangre de una arteria de uno de ellos para infundirla a través de una vena del otro cánido (2).

El médico francés Jean Baptiste Denis en 1667 comenzó los ensayos entre personas y animales, transfundiendo sangre de un carnero a un joven de 15 años. Estos ensayos tuvieron fatales consecuencias como es fácil comprender hoy en día y por ello la Iglesia Católica y el gobierno de París, prohibieron realizar dichos procedimientos que cayeron en el descrédito durante más de 100 años (2).

En 1818, el fisiólogo y cirujano inglés James Blundell realizó la primera transfusión entre seres humanos. En los años siguientes, Blundell realizó al menos 10 transfusiones más en mujeres que sufrían hemorragias durante el parto y fue en 1829 cuando practicó por primera vez con éxito, una transfusión entre una mujer que estaba dando a luz y su asistente (2).

Karl Landsteiner, fue la primera persona que pudo demostrar que la intolerancia a la transfusión sanguínea en los animales se debía a la “aglutinación de los eritrocitos en forma de grumos visibles” y que este fenómeno también ocurría en los humanos (3). En 1901, Landsteiner analizó la sangre de 22 personas y dedujo que la incompatibilidad de los eritrocitos entre individuos estaba condicionada genéticamente. Clasificó tres grupos (A, B, C) en función de la aglutinación que experimentaban al exponerse unos con otros. La denominación cambió en 1910 a propuesta de Emil Freiherr von Dungern y Ludwik Hiersfeld. El grupo C, fue clasificado como grupo 0, el grupo de los donantes universales y un grupo el denominado “grupo de los sueros sin identificar”, recibió el

nombre AB. Dungen y Hiersfeld demostraron también que la transmisión hereditaria de los grupos sanguíneos quedaba explicada por las leyes de Mendel, con un patrón dominante para los tipos A y B. En 1927, Landsteiner y Philip Levine descubrieron los antígenos M, N y P. Posteriormente los estadounidenses Kell, Duffy, Lewis, Cellano y Lutheran descubrieron varios antígenos más. Fue en 1940, cuando Wiener, Levine, Stetson y Landsteiner tipificaron el factor Rhesus (Rh), responsable de las reacciones de incompatibilidad que seguían produciéndose a pesar de la clasificación AB0 y resolvieron los problemas de incompatibilidad sanguínea entre individuos. Hoy conocemos que la membrana de los hematíes humanos contiene unos 300 determinantes antigénicos diferentes, reunidos en 30 sistemas de grupos sanguíneos. Afortunadamente, sólo los sistemas AB0 y Rh son importantes en la mayoría de las transfusiones (2).

Otro problema fundamental, era la conservación de la sangre extraída evitando que se coagulara antes de ser transfundida. En 1890, Nicole M. Arthur comenzó a utilizar citrato sódico para prevenir la coagulación de la sangre extraída. Sin embargo, no fue hasta 1915 que el norteamericano Richard Lewishon formuló la concentración de citrato adecuada necesaria para evitar la coagulación de la sangre “ex vivo” (0,2%), (2).

1.2 Generalidades y conceptos básicos sobre circulación extracorpórea

Las intervenciones quirúrgicas que conllevan actos a corazón abierto precisan la utilización de un sistema artificial externo que mantenga la perfusión sistémica de sangre oxigenada cuando el corazón está parado y los pulmones en reposo. Para ello se utiliza la denominada circulación extracorpórea (CEC), que se trata de un dispositivo externo al paciente que suplente las funciones del corazón y de los pulmones durante la cirugía. La máquina de CEC, oxigena la sangre y unas bombas la hacen circular por el cuerpo de forma mecánica, evitando el paso de la misma por su circuito fisiológico a través del corazón y los pulmones, mientras el cirujano trabaja en un campo quirúrgico sin contenido sanguíneo (4). John Heysham Gibbon, en 1953, fue el que utilizó por primera vez esta técnica durante un procedimiento quirúrgico cardíaco en un ser humano (5).

1.2.1. Descripción y componentes del sistema

El circuito de CEC está formado por unos tubos de un material denominado policloruro de vinilo. A su vez, poseen otras conexiones de otro material denominado policarbonato. Estos circuitos están recubiertos en su superficie interna, de un material que mejora la biocompatibilidad del sistema con el endotelio vascular (6). Todo ello va enfocado a minimizar la activación de la cascada inflamatoria y de la cascada de la coagulación (7). La activación de dichas cascadas puede tener efectos perjudiciales en mayor o menor medida en los pacientes sometidos a CEC. La bomba de CEC es rellenada o cebada con unos 1.500 ml de volumen de una solución electrolítica como Ringer Lactato o en

ocasiones, una solución salina normal (usada en pacientes renales crónicos para reducir la dosis de potasio administrada). Además se suele añadir de forma opcional un coloide con el objetivo de aumentar la presión oncótica y de esa manera reducir las necesidades de fluidos (8). El coloide generalmente es la albúmina. Aunque estos circuitos biocompatibles pueden disminuir la activación de la cascada de la inflamación no evitan la formación de coágulos por activación de la cascada de la coagulación y por ello se debe administrar medicación que evite la formación de coágulos. Este medicamento es la heparina sódica, que es fundamental para el correcto funcionamiento del sistema. La heparina se infunde por una vía venosa central o mediante inyección directa en la aurícula derecha, siendo necesario controlar el nivel de anticoagulación durante todo el procedimiento quirúrgico (4) mediante controles periódicos para obtener un óptimo nivel de anticoagulación.

Una cánula es colocada por el cirujano para realizar el drenaje venoso del sistema a nivel de la aurícula derecha en el caso de que la intervención quirúrgica no precisara la apertura de las cavidades derechas cardíacas. En otras ocasiones es colocada en las dos venas cava, cuando la intervención se trata de una cirugía mitral o tricúspidea. El drenaje venoso también se puede realizar con la colocación de la cánula venosa en la vena femoral (4). Generalmente, la sangre venosa es drenada de manera pasiva por gravedad. También se puede realizar un drenaje activo mediante una bomba o un sistema de vacío, pero es importante destacar que este mecanismo de drenaje tiene un mayor riesgo de entrada de aire en el sistema y la posibilidad de la formación de micro embolismos aéreos y de producir hemólisis de los glóbulos rojos (6). Posteriormente una bomba se encarga de impulsar la sangre recuperada en el reservorio a la línea arterial, tras atravesar un oxigenador de membrana. Dicho oxigenador tiene la misión de suplir la función del pulmón y básicamente lo que realiza es oxigenar la sangre y extraer

el dióxido de carbono (CO₂). Es posible regular la fracción inspiratoria de oxígeno (FiO₂) según las necesidades para una correcta oxigenación durante el procedimiento. Otros componentes del sistema importantes son un calentador o unidad de calentamiento que nos permite regular la temperatura y un filtro “caza burbujas” que trataría de atrapar las burbujas de aire que puedan pasar al sistema para evitar que entren a la circulación sistémica. La cánula arterial, es el conducto por el cual la sangre que retorna al sistema arterial del paciente, normalmente se deja alojada en la aorta ascendente, justo antes o proximal a la arteria innominada. Son posibles otras localizaciones para alojar la citada cánula, todo ello dependiendo del tipo intervención a realizar y esta cánula puede localizarse en el arco aórtico distal, en la arteria axilar, la arteria femoral o en la arteria subclavia. (9). Otros elementos destacables son dispositivos para aspirar la sangre del campo quirúrgico que se denominan líneas de succión. Su misión es retirar la sangre extravasada del pericardio o sangre intracavitaria, que se aspira con la misión de descomprimir la cámara donde está alojado el corazón y mejorar la visión del campo quirúrgico por los cirujanos que realizan la intervención. Existe la opción de asociar hemo filtros al sistema de CEC con el objetivo de eliminar el exceso de volumen en pacientes sobrecargados de líquido de manera previa a la intervención quirúrgica o también en pacientes con insuficiencia renal (10).

Durante el procedimiento quirúrgico la protección del miocardio es fundamental y de extrema importancia. Es fácil de comprender que para que el cirujano pueda manipular el órgano cardíaco este deba de estar en reposo. Es necesario parar el corazón, el flujo de sangre al mismo por las arterias coronarias, que aportan sangre al miocardio durante la diástole, se verá interrumpido durante el tiempo de la cirugía. Todo ello puede provocar daño en el miocardio por isquemia. El cirujano colocara un instrumento denominado pinzado aórtico, que no es más que un instrumento que obtura el flujo aórtico impidiendo que pase a la circulación sistémica. Para

evitar que el miocardio sufra las consecuencias de su parada durante el tiempo quirúrgico se utiliza la llamada cardioplejía. La cardioplejía es una solución líquida que es administrada al miocardio para provocar la parada cardíaca y proteger al corazón de cualquier daño isquémico durante el periodo de clampaje aórtico. Esta solución es rica en potasio y produce la parada cardíaca en diástole una vez que se ha interrumpido el flujo coronario. De esta manera se reduce al máximo el consumo miocárdico de oxígeno y se le protege de una posible lesión isquémica (4). La solución de cardioplejía en ocasiones puede tratarse de lo que se denomina solución cristalinoide fría, que no posee sustratos metabólicos ni oxígeno, o con mayor frecuencia se trata de una solución hemática, que suele estar formada por la mezcla de una solución salina y sangre procedente del oxigenador con agentes anti radicales libres, antioxidantes que protegen las células cardíacas y oxígeno. Generalmente su administración se realiza de manera intermitente cada 20-30 min durante el tiempo que dura la intervención. Para su infusión se pueden usar varias vías. La denominada vía anterógrada consiste en su infusión a través de una cánula que se coloca en la aorta ascendente por debajo del pinzado aórtico. La vía retrógrada se infunde a través de una cánula en el seno coronario, de manera que la solución hace el recorrido inverso al de la circulación fisiológica, intentando asegurar la protección a todo el corazón y resultando muy útil en casos con lesiones coronarias que por su naturaleza pueden hacer que no toda la solución de protección miocárdica llegue a todo el corazón, con la eventual aparición de lesiones por mala protección. Es frecuente un uso combinado mediante la administración de cardioplejía anterógrada y retrograda para una mejor protección miocárdica. El estricto control de presión durante su infusión es fundamental, sobre todo en el caso de la vía retrógrada, ya que puede producirse la rotura del seno coronario si se excede de una presión superior a los 40 milímetros de mercurio (mmHg) (11).

Además, la administración de sustratos energéticos como glutamato o aspartato pueden disminuir el daño en el musculo cardiaco. Es necesario que durante la intervención se mantenga una hipotermia inducida moderada, con una temperatura de entre 28 y 32 °C ya que está demostrado que el miocardio consume menos oxígeno a medida que disminuye la temperatura. De esta manera se consigue reducir la tasa metabólica basal del organismo, se disminuyen las necesidades de oxígeno de los distintos tejidos, especialmente de los órganos vitales, siendo necesario un menor gasto cardíaco para poder suplir las necesidades de los tejidos. Además, se reduce la respuesta inflamatoria la sangre es más viscosa, lo que compensa la hemodilución por le cebado del sistema (6).

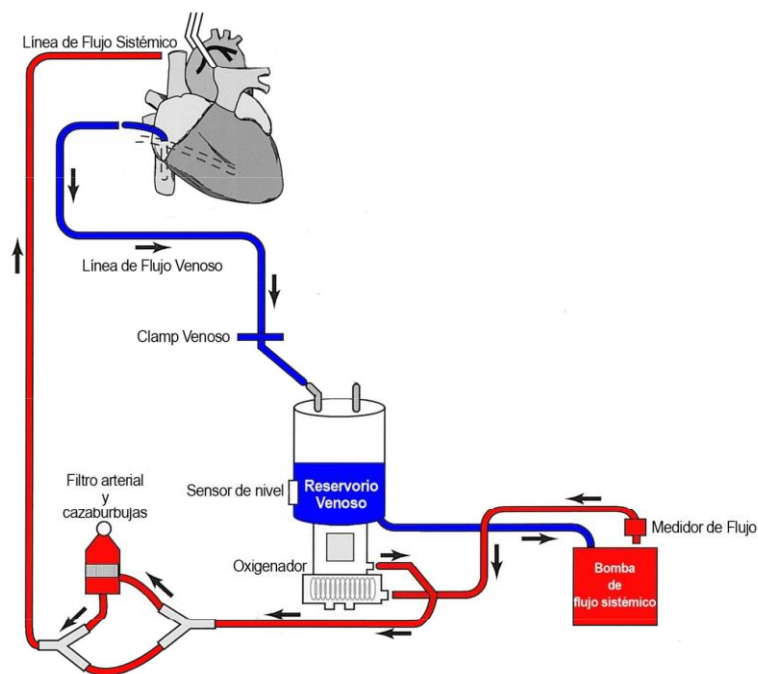


Figura 1. Esquema de circulación extracorpórea.

1.2.2. Cambios fisiológicos que se producen durante el acto quirúrgico

En condiciones normales la bomba aspirante impelente del corazón genera un flujo pulsátil. El sistema de CEC produce un flujo continuo, no pulsátil. La cantidad de flujo que administra la bomba de CEC se debe calcular en función de la superficie corporal del paciente. Este flujo debe encontrarse entre los valores de 2,2 a 2,4 L/min/m² si hay normo termia y se puede descender a 1,5 - 1,7 L/min/m² a 30° de temperatura cuando se induce hipotermia (5), lo que ha demostrado mejor protección

miocárdica y menor hemólisis, debiendo garantizar una presión de perfusión de 50-70 mmHg y una saturación venosa central de oxígeno (SvcO₂) mayor del 75% que aseguren una buena perfusión tisular (11). Se asocian a peores resultados en los procedimientos quirúrgicos valores persistentemente menores del 75 % de SvcO₂ (12).

La activación de las cascadas inflamatorias, al contactar la sangre con un sistema y circuitos externos artificiales, es una de las principales consecuencias fisiopatológicas de la cirugía cardíaca. La sangre es expuesta a las superficies extrañas de los circuitos de la circulación extracorpórea que produce lo que se denomina la “activación de contacto”, pero también, se puede producir lo que se denomina daño por reperfusión en los distintos órganos al producirse la retirada del clampaje aórtico, la sangre que de nuevo perfunde los órganos puede originar daño o disfunción orgánica (especialmente en corazón, cerebro, pulmones, riñones e hígado). La hipoperfusión esplácnica durante la CEC, que es el déficit de perfusión de los órganos durante el procedimiento, mientras el paciente se encuentra sometido a la CEC, puede originar en el intestino, un paso de bacterias generando una “endotoxemia” ya que se puede dañar la barrera mucosa, permitiendo la translocación de endotoxinas intestinales. Hay, además, una activación de cascadas inflamatorias como la del complemento o la de la calicreína y se produce una liberación de histamina y de otras citocinas proinflamatorias (IL-1 beta, IL 6, IL 8, TNF alfa). Se ha demostrado también que la activación de la inflamación conduce al denominado síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y que se pueden producir o generar una serie de micro émbolos que pueden producir la obstrucción de arteriolas, que tienen como consecuencia una mayor hipoperfusión de tejidos con una mayor lesión o daño por reperfusión conduciendo en ocasiones a una disfunción orgánica final (6). Un estado de intensa vasodilatación o vasoplejía puede contribuir a una disfunción sistémica multiorgánica. Todos los efectos descritos se pueden mitigar con el uso de circuitos más biocompatibles. Con el avance de las investigaciones en este campo los circuitos de CEC han mejorado en ese sentido. Es habitual el uso de corticoides intraoperatorios durante la CEC con la

intención de minimizar el componente inflamatorio debido a sus efectos antiinflamatorios. La tendencia actual es minimizar la indicación de las transfusiones de hematíes y fomentar el uso de filtros leucocitarios para evitar la inflamación resultante de la CEC (13).

La activación del sistema de la coagulación es otra de las principales consecuencias fisiopatológicas de la cirugía cardíaca. Esto se debe también a la exposición de la sangre a las superficies extrañas de los circuitos de CEC como ocurre con la cascada inflamatoria. Parece ser que también pueden contribuir a la alteración de la hemostasia, la dilución de los factores de la coagulación y de las plaquetas que se produce por hemodilución durante la CEC. Esta activación de estos factores como el factor diez y la trombina activa la coagulación y contribuye al daño por isquemia-reperfusión que pueden ser desencadenantes de la disfunción endotelial asociada a la respuesta inflamatoria. Las plaquetas se pueden activar agregar y adherirse entre ellas formando coágulos. La activación del sistema fibrinolítico junto a todo lo anteriormente mencionado puede desencadenar un estado de coagulopatía que empeora el resultado y puede comprometer la vida del paciente si no es detectado y tratado debidamente. La activación del sistema de coagulación se intenta minimizar con el uso de una adecuada heparinización. El objetivo de la infusión de heparina es mantener unos niveles de tiempo de coagulación activado (TCA) superiores a 350 segundos en cirugías poco complejas y superiores a 400 segundos en las cirugías cardíacas más complejas (14).

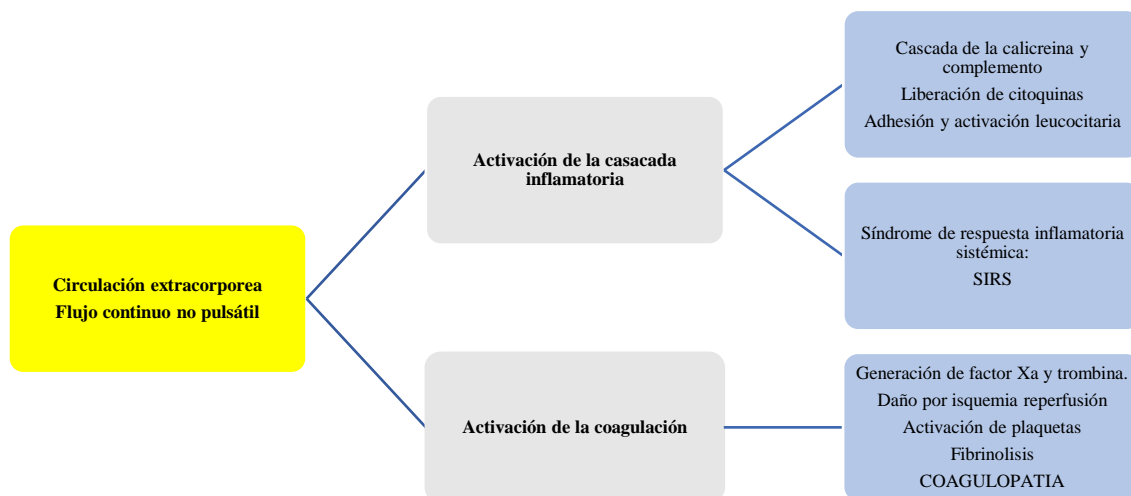


Figura 2. Esquema de los efectos fisiopatológicos de la circulación extracorpórea.

1.2.3. Cirugía cardíaca sin circulación extracorpórea

La cirugía coronaria sin circulación extracorpórea (OPCAB), por sus siglas en inglés “off-pump coronary artery by pass” se describió por primera vez por Kolessov en la década de los años setenta. Kolessov realizó una intervención de cirugía cardíaca sin CEC, es decir con el corazón latiendo, anastomosando la arteria mamaria interna y la arteria descendente anterior del corazón de un paciente (15).

El desarrollo de esta técnica se llevó a cabo durante los años ochenta. Buffolo en Brasil y Benetti, en Argentina, fueron sus principales pioneros (16). Los resultados presentados por Buffolo, demostraron que esta era una técnica segura y con buenos resultados que no eran inferiores a los resultados del procedimiento con CEC. Se trataba de esta manera evitar las posibles complicaciones como la activación de la inflamación en forma de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y la hemodilución a la que se sometía el paciente durante la CEC. Por otro

lado debido a que el corazón permanece latiendo y que no es necesaria la parada cardiaca ni la protección con la solución de cardioplejía durante la intervención quirúrgica, el flujo pulsátil sanguíneo se mantiene ya que el corazón está latiendo, lo cual se ha relacionado con menor tasa de complicaciones y también con una menor morbilidad y mortalidad (17).

Se puede definir la OPCAB como la técnica de revascularización coronaria en la que se realizan las anastomosis coronarias con un corazón latiendo mediante una esternotomía media convencional. Para que se pueda realizar el procedimiento es necesario el uso de estabilizadores locales en la zona de la anastomosis para que el cirujano pueda trabajar, estos sistemas han ido evolucionando lo que ha permitido un desarrollo de la técnica siendo empleada en todo el mundo. La mayor dificultad en la curva de aprendizaje es una limitación para su uso (18). Diferentes estudios llevados a cabo en diversos hospitales con experiencia y con gran volumen de pacientes muestran buenos resultados en la permeabilidad de los puentes coronarios muy parecidos a los de las intervenciones con CEC (19). Existe cierta controversia en la literatura publicada respecto a este aspecto. Algunos autores tras analizar series de pacientes a largo plazo publican una menor permeabilidad de los injertos venosos comparados con la revascularización con CEC. Aunque todavía no se dispone de resultados definitivos y hay estudios que se están llevando a cabo en estos momentos (20), recientes estudios son partidarios del empleo de las técnicas “off pump” en base a sus buenos resultados (21).

Revisión y actualización

2. Revisión y actualización

A continuación, se describe una revisión actualizada sobre la transfusión de hematíes en el paciente crítico y en concreto en la cirugía cardíaca. Se realiza una revisión sistemática de las publicaciones más relevantes sobre la transfusión en los pacientes críticos en especial en el ámbito de la cirugía cardíaca y de las consecuencias que los hemocomponentes, es decir los concentrados de hematíes, plasma y plaquetas, pueden desencadenar en estos pacientes.

2.1. La transfusión y la anemia en el paciente crítico

Las células rojas o hematíes son las encargadas de administrar oxígeno desde los pulmones hasta los tejidos a través de la circulación sanguínea. La anemia reduce la viscosidad sanguínea y el organismo compensa la disminución del contenido de oxígeno del paciente anémico aumentando el flujo sanguíneo a través de la microcirculación. En condiciones normales el corazón y el cerebro son dos órganos vitales muy dependientes del oxígeno aportado por los hematíes. En concreto, el corazón, ante una disminución del aporte de oxígeno aumenta el flujo coronario para compensarlo. Pero ¿qué ocurre si este corazón es un órgano patológico con lesiones en las arterias coronarias? En ese caso, el flujo coronario estaría comprometido y la anemia podría desencadenar un fallo cardíaco ya que no puede suplir esta demanda de oxígeno aumentando el flujo coronario. La respuesta a la anemia, la necesidad de su corrección y los umbrales de hemoglobina para indicar una transfusión dependerán de múltiples factores como analizaremos.

La anemia, se define por los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la cifra de hemoglobina (Hb) menor de 13 gramos por decilitro en el varón y menor de 12 gramos por decilitro en la mujer, es el hallazgo analítico más frecuentemente alterado en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Al tercer día de ingreso está presente en el 95% de los pacientes

críticos y se estima que entre el 30 y el 75% de ellos recibirá una transfusión de sangre alogénica durante su estancia. En estudios multicéntricos llevados a cabo en los Estados Unidos y Europa el 45 % de los pacientes críticos fueron transfundidos (22). La existencia de anemia puede producir déficits de aporte de oxígeno a los tejidos que a su vez puede generar disfunción orgánica y fracaso multiorgánico. Por otro lado, en la mayoría de las ocasiones la anemia es de origen multifactorial, a veces ya está presente al ingreso y otras aparece en el transcurso de su evolución. En muchas ocasiones el diagnóstico se puede ver alterado por factores que condicionen hemodilución o hemoconcentración. Además, requiere mención especial que el paciente crítico ingresado en una UCI es sometido a la extracción diaria de múltiples muestras analíticas con fines diagnósticos que se estiman en unos 40 – 70 ml diarios. Esto supondría que un determinado paciente a los 15 días de estancia habría sido sometido a una pérdida de sangre de 60 ml diarios lo que se traduce en casi un litro de sangre.

2.2. La prevalencia de anemia preoperatoria en Cirugía Cardíaca y paciente cardiovascular

En Cirugía Cardíaca, la prevalencia de anemia preoperatoria oscila entre 25 y 45% según la serie o definición de anemia (23). Existen pocos estudios que hayan estudiado las causas de anemia o tipo de anemia preoperatoria en estos pacientes. En la mayoría de las series de pacientes en los que se analiza la prevalencia de la anemia del enfermo cardiovascular se sitúa alrededor del 30% (24).

La anemia en el paciente cardiovascular suele ser multifactorial, en la que pueden confluír a menudo la deficiencia de hierro por mal absorción o pérdidas insensibles de

sangre por el uso frecuente de antiagregantes plaquetarios que son fármacos de uso muy habitual en este tipo de pacientes.

El consumo de fármacos tipo inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y de los antagonistas de los receptores de angiotensina tipo 2 (ARA 2) pueden producir disminución de la producción de eritropoyetina (EPO). Los IECA actúan en este sentido suprimiendo el número de colonias eritroides en individuos sanos y en los pacientes de hemodiálisis (25), ya que al disminuir la angiotensina II se reduce la producción de EPO. También se ha observado que pueden actuar reduciendo los niveles de interleucina 12 y el factor de crecimiento “insulina-like 1” (IGF-1) que son estimulantes de la eritropoyesis (25).

También es conocida la relación causal entre la insuficiencia cardíaca (IC), la insuficiencia renal crónica (IRC) y la anemia. Es más frecuente la presencia de anemia en aquellos pacientes con tasas de filtrado glomerular (TFG) más bajas, debido a compromiso de la producción de EPO a nivel renal (26).

La prevalencia de anemia también aumenta con la edad. Con los avances en la técnica quirúrgica, las mejoras de la anestesia y el aumento de la esperanza de vida han permitido operar cada vez pacientes de edad mayor y con mayor comorbilidad. La prevalencia de la anemia en pacientes octogenarios operados de cirugía cardíaca se estima en un 42%. La mayor inflamación y comorbilidad en estas edades explica la mayor prevalencia de anemia en el anciano (26).

Otros factores contribuyentes a la aparición de anemia son el bloqueo de la acción de la EPO y de la utilización del hierro por la inflamación, la pérdida urinaria de EPO y transferrina por la proteinuria y la hemodilución secundaria al aumento de volumen plasmático que pueden presentar estos pacientes por su patología cardíaca (26).

2.3. La transfusión de componentes sanguíneos en cirugía cardíaca

La cirugía cardíaca, en especial la cirugía con circulación extracorpórea (CEC), se acompaña de una pérdida importante de sangre durante el periodo perioperatorio que conlleva a menudo la transfusión de componentes sanguíneos entre los que se incluyen concentrados de hematíes (CdH), unidades de plasma fresco congelado (PFC) y plaquetas.

Se sabe que los objetivos de la transfusión de componentes sanguíneos son aumentar los niveles de hemoglobina (Hb) para facilitar el aporte de oxígeno, corregir las alteraciones en la coagulación y adecuar la volemia del paciente (27). La necesidad transfusional en cirugía depende del tipo de procedimiento. En la cirugía cardíaca pueden ser del 20 % colocándose en primer puesto en necesidad de transfusiones. Y es que entre en 40 y el 70 % requerirán alguna transfusión según diferentes fuentes publicadas (27).

En la literatura encontramos que hasta un 80 % de los pacientes podrían necesitar una transfusión (28). La gran complejidad de estas intervenciones y la situación anatómica de las estructuras a manipular, junto a la morbilidad asociada son una explicación (29).

Hoy en día, existen una serie de razones que indican la conveniencia global de mejorar la indicación de la transfusión para transfundir menos. Entre ellos se encuentran la condición de recurso limitado de la sangre humana, los elevados costes asociados al procesamiento de los componentes sanguíneos y los efectos adversos de la transfusión. Estos factores que suponen un detrimento a nivel clínico, económico y logístico de la transfusión de sangre alogénica (TSA) han llevado a cabo la promoción de programas multidisciplinares para el manejo integral de estos pacientes, genéricamente conocidos

como programas de optimización del manejo de sangre, en inglés “*Patient Blood Management*” (PBM). Estos programas han sido recientemente reconocidos por la OMS.

Los programas de ahorro de Sangre (PBM), se sustentan en la medicina basada en la evidencia y teniendo como objetivo generar una serie de indicaciones y gráficos de decisión que permitan optimizar la indicación transfusional (30). Estos programas se basan en tres pilares fundamentales que son la detección y tratamiento precoz de la anemia preoperatoria, la reducción del sangrado durante el procedimiento quirúrgico y optimizar la reserva fisiológica de cada paciente con anemia individualizando los umbrales transfusionales.

2.4 Los riesgos y beneficios de la transfusión

La transfusión de componentes sanguíneos presenta efectos adversos y no es un procedimiento exento de riesgos como es conocido hace tiempo. En general estos se clasifican en infecciosos y no infecciosos. Aunque también se pueden clasificar según que el momento de la aparición sea agudo o diferido o bien este o no mediada por un mecanismo inmunitario. El riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas hoy en día es muy remoto, aunque no es cero, no existiendo una sangre segura al 100%.

Entre los riesgos podemos enumerar la transmisión de enfermedades infecciosas o contaminación bacteriana de la transfusión, la aparición de lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión (TRALI), reacciones febriles y/o hemolíticas, anafilaxia, sobrecarga circulatoria y enfermedad injerto contra huésped. Se han descrito además,

gran variedad de efectos “inmunomodulatorios” sobre el sistema inmunitario que se traducen en un estado de inmunosupresión (31).

A parte de estos efectos adversos, recientemente en los últimos años han ido apareciendo estudios que relacionan las transfusiones con un aumento de las complicaciones y la mortalidad.

Tinmouth y cols. (32) ya en el año 2006, relacionan la transfusión de hematíes con aumentos de morbilidad y mortalidad en pacientes críticos. Marik y Corwin (33) en 2008, en un meta análisis con un total de 272.596 pacientes procedentes de 45 estudios demuestran que los riesgos de la transfusión de hematíes eran mayores a los beneficios en 42 de ellos. La población de estudio estaba formada por pacientes críticos, traumáticos y pacientes quirúrgicos. Concluyeron que las políticas transfusionales de aquel momento deberían ser analizadas.

Por otra parte existen estudios que demuestran que el beneficio de la transfusión es indiscutible en determinadas situaciones (34) y además es el único tratamiento a día de hoy que podemos aportar al paciente en determinados escenarios. Pero es conocido que el hecho de no transfundir puede aumentar la morbilidad y mortalidad de los pacientes (35). El problema es conocer hasta que nivel la hemoglobina puede disminuir sin provocar daño. Este sería lo que se conoce como umbral transfusional.

Existen algunos estudios experimentales en humanos sanos que demostraron que son tolerables niveles de hemoglobina de hasta 5 gramos por decilitro (gr /dL) (36),(37).

En otro estudio Weiskopf y cols. (38), demostraron que la reducción aguda de la hemoglobina hasta 7 gr /dL no manifestaba deterioro significativo en las funciones cognitivas, pero si se manifestaron si esa cifra era menor y este deterioro era reversible si se superaba el límite de 7 gr /dL de hemoglobina.

Sin embargo, no se ha publicado el umbral exacto de anemia que implicaría una mayor existencia de alteraciones en pacientes cardíacos. Si bien en general se aceptan valores más elevados que otros pacientes críticos para indicar una transfusión.

Diferentes estudios reflejan que una cifra de hematocrito por debajo del 22 % durante la CEC aumenta de forma significativa las complicaciones, prolonga la estancia hospitalaria y aumenta la mortalidad en cirugía cardíaca (39),(40),(41). Es conocido que los pacientes de cirugía cardíaca son una población más susceptible de los riesgos de la anemia con un incremento de los eventos isquémicos cerebrales y del fallo renal (41),(42).

Loor y cols.(43) publican una revisión de los trabajos en relación con la anemia y sus complicaciones tras cirugía cardíaca. Un hematocrito menor del 20-24 % implicaba un incremento de la morbimortalidad. Por otro lado, las transfusiones realizadas para tratar esta anemia cuentan con unos riesgos que a su vez pueden aumentar esas complicaciones. Loor y cols.(43), representaron gráficamente esta situación en la que las complicaciones tienen una forma de U en la que la anemia en el lado izquierdo tiene un aumento de las complicaciones y mortalidad y en el lado derecho el uso excesivo de las medidas para corregirla tampoco están exentas de ellas, quedando una zona intermedia denominada zona de seguridad. Es en esa zona donde el paciente se debería encontrar.

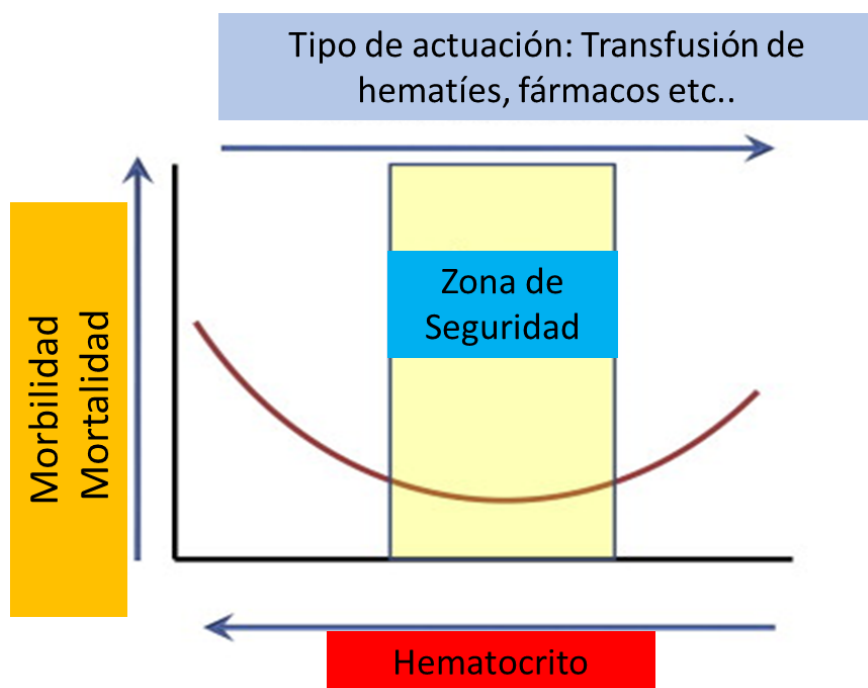


Figura 3. Representación gráfica de la relación en forma de U que existe entre los efectos adversos relacionados con el grado de anemia a la izquierda y el grado de intervención a la derecha. La “zona de seguridad” en la parte baja de la curva refleja el equilibrio entre la anemia tolerable y las intervenciones para corregir la anemia. Modificado de Loor y cols.(43).

2.5 El umbral transfusional

No está definido, en cirugía cardiaca, el umbral transfusional o “*trigger transfusional*”, aunque según diversos estudios en pacientes críticos, estables hemodinámicamente, un umbral de 7 gr/ dL pudiera ser razonable (44), los resultados en estos pacientes no se pueden extrapolar a la cirugía cardiaca. En un trabajo reciente publicado en 2015, Murphy y cols.(45) desarrollan un estudio comparando dos umbrales de transfusión de hematíes en pacientes de cirugía cardiaca. Los pacientes con un nivel de hemoglobina postoperatoria de menos de 9 gr / dL se asignaron aleatoriamente a un umbral de transfusión restrictivo (nivel de hemoglobina < 7,5 gr / dL) o a un umbral de transfusión liberal (nivel de hemoglobina < 9 gr / dL). Hubo más muertes en el grupo de umbral restrictivo que en el grupo de umbral liberal (4.2% frente a 2.6%, índice de riesgo, 1.64,

IC 95%, 1.00 a 2.67, $p = 0.045$). Los autores concluyen que un umbral de transfusión restrictivo después de la cirugía cardíaca no fue superior a un umbral liberal con respecto a la morbilidad o los costos de atención de la salud.

Se han llevado a cabo varios estudios observacionales para intentar definir el umbral transfusional en cirugía cardíaca con resultados discutibles. Desde las sociedades Americanas de Anestesia y de Cirugía Cardio-Torácica se publicaron guías con diferentes niveles de evidencia para ayudar en el manejo de estos pacientes (29),(46). Sin embargo, hoy en día no hay ningún estudio determinante en este aspecto. Varios ensayos clínicos se han llevado a cabo en estos años, pero el tamaño muestral de estos es muy variable careciendo de la potencia necesaria para mostrar diferencias significativas en la aparición de efectos adversos referentes a la anemia y la transfusión de hematíes (47 – 53). Los dos ensayos más relevantes en este aspecto hasta la fecha son el TRACS (47) y el TRITRe2 (48). El ensayo TRACS (Transfusion Requirements After Cardiac Surgery) en 2010, compara dos estrategias de transfusión: umbral alto o liberal (hematocrito $< 30\%$, Hb < 10 gr /dL), con otra de umbral bajo o restrictivo (hematocrito $< 24\%$, Hb < 8 gr/ dL). Los autores concluyeron que no hubo diferencias significativas en morbi-mortalidad en función de la estrategia transfusional utilizada y los resultaron objetivaron una tendencia hacia el incremento de la mortalidad en el grupo de umbral bajo o restrictivo con un riesgo relativo de 1,28 IC 95% (0,60- 2,73). En los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, el uso de una estrategia de transfusión perioperatoria restrictiva en comparación con una estrategia liberal obtuvo tasas no inferiores en morbilidad y mortalidad a los 30 días. Por otro lado, en los resultados del ensayo clínico TRITRe2 (Transfusion Indication Threshold Reduction) (48) se comparan dos estrategias de transfusión liberal y restrictiva en 17 centros de Reino Unido en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con el objetivo de evaluar dos estrategias transfusionales y en un estudio secundario, el incremento de

costes económicos y la relación coste-efectividad, de un umbral de transfusión de glóbulos rojos restrictivo versus liberal después de la cirugía cardíaca. En este estudio los pacientes con una Hb < de 9 gr/ dL en el periodo post operatorio eran aleatorizados en dos estrategias, y una estrategia restrictiva, en la que se transfundía solo si la hemoglobina bajaba más de 7,5 gr/ dL y otra liberal, en la que si la Hb era menor de 9 gr/dL se transfundían hematíes. La conclusión fundamental del estudio fue que una estrategia restrictiva no fue superior a una liberal, por lo que se tiende a la ser más favorable a la actitud restrictiva pero que no hay una diferencia clara en la relación costo-efectividad de los umbrales restrictivos y liberales para la transfusión de glóbulos rojos después de la cirugía cardíaca.

En un estudio publicado en noviembre de 2017, con la intención de analizar el umbral transfusional liberal o restrictivo en pacientes de cirugía cardíaca, Mazer y cols. (49) realizan un ensayo multicéntrico en el que aleatorizan más de cinco mil pacientes sometidos a cirugía cardíaca con EuroScore I de seis o más puntos, a una estrategia restrictiva (transfusión si Hemoglobina menos de 7.5 gr / dL) o liberal (transfusión si Hemoglobina menos de 9.5 gr / dL). Los autores concluyen que en pacientes sometidos a cirugía cardíaca que tenían un riesgo de muerte moderado a alto, una estrategia restrictiva de transfusión de glóbulos rojos no fue inferior a una estrategia liberal en lo que se refiere a mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o insuficiencia renal de nueva aparición.

2.6 La variabilidad en las transfusiones de los pacientes sometidos a Cirugía Cardíaca

Existe una elevada dispersión o variabilidad en la administración de transfusiones de hemo componentes en los pacientes intervenidos de Cirugía Cardíaca dependiendo del centro responsable.

La aparición de anemia es un acontecimiento frecuente por a las características de estos pacientes en el preoperatorio, debido a su cardiopatía, la hemodilución durante el procedimiento y las pérdidas de sangre en el acto quirúrgico como se ha comentado. Stover y cols. (50) publican un trabajo que analizaba la incidencia de la indicación de transfusiones en pacientes intervenidos de cirugía de revascularización coronaria en 24 Hospitales de Estados Unidos (EE.UU.), el intervalo de porcentaje de pacientes que fueron transfundidos al menos un concentrado de hematíes osciló entre el 27 y el 92 % según los diferentes Hospitales.

Recientemente un estudio similar desarrollado en Australia en 42.743 pacientes intervenidos de Cirugía Cardíaca en 25 hospitales (51), la variabilidad de la transfusión de al menos un concentrado de hematíes oscilaba entre un 22 y 67 %, la transfusión de plaquetas entre 10 y 39% y entre un 10 y 48 % para plasma fresco congelado. En el análisis multivariante, los factores de riesgo para recibir una transfusión de CdH fueron: mayor edad, clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) II o superior, procedimientos diferentes a bypass coronario o cirugía valvular, intervención urgente, cirugía previa y uso de antiagregantes 7 días previos a cirugía. La docencia hospitalaria o que la institución fuera pública o privada, no influyeron en los resultados de este estudio. Por otro lado, Bennett-Guerrero y cols. (52) confirmaron la variabilidad transfusional en el análisis de 798 centros de EE.UU. y 102.470 pacientes. La variabilidad en la tasa transfusional (número de unidades de concentrado de hematíes transfundidas y/o

porcentaje de pacientes transfundidos) oscilo entre 7,8 y 92,8 %. Los pacientes que recibieron más transfusiones tenían mayor edad, sexo femenino, menor hematocrito preoperatorio, antecedentes de tratamiento con antiagregantes y se objetivó que los hospitales docentes tenían un riesgo 1,32 veces mayor de transfundir a estos pacientes. En otros estudios similares Synder-Ramos y cols. en 2008,(53), y Murphy y cols. en 2013, (54), obtienen resultados que corroboran la gran variabilidad transfusional.

Desde otro punto de vista pudiera ser comprensible esta variabilidad transfusional interhospitalaria en lo que a transfusiones de CdH se refiere cuando esta cantidad es pequeña, como solo de un CdH. Estas pequeñas cantidades tienen una indicación discutible en muchos casos y mucha dependencia de la política transfusional del centro y del responsable de la indicación. En este sentido Vonk y cols. (55) analizaron durante 10 años una serie de pacientes sometidos a cirugía cardiaca. Los avances en las técnicas quirúrgicas, las medidas para minimizar las pérdidas sanguíneas entre otros demostraron una menor indicación de transfusiones, pero reafirmaron las diferencias entre centros en la tasa transfusional y diferencias dentro de un mismo centro dependiendo del médico responsable de la indicación de transfusión.

2.7 Análisis de las variables asociadas a la indicación de transfusiones

La mayor parte de los estudios que han estudiado la relación las transfusiones y sus efectos adversos son retrospectivos. También existen algunos estudios prospectivos. Ravn y cols. (56), analizaron de manera prospectiva en un hospital Danés más de 800 procedimientos consecutivos a lo largo del año 2008. El tipo de cirugía, (en este estudio el tratamiento quirúrgico de la endocarditis o la cirugía de la aorta fueron los que más transfusiones recibieron), la reintervención, cirugía urgente o presentar niveles de

creatinina sérica mayores de 2 mg / dL mostraron ser factores de riesgo para recibir más transfusiones. Nuttal y cols. (57) además concluyen que la técnica utilizada también puede ser una variable que puede influir en los requerimientos transfusionales. Compararon una serie de pacientes sometidos a revascularización coronaria con CEC y sin CEC. Los pacientes intervenidos sin CEC tuvieron menos requerimientos de transfusión.

Por otro lado, la hemoglobina preoperatoria como se puede intuir también es una variable fundamental que influye en este sentido. En un determinado paciente con un nivel de hemoglobina bajo en el preoperatorio, que se somete a una intervención de cirugía cardíaca, donde van a existir pérdidas sanguíneas importantes, es predecible que tendrá más probabilidades de transfundirse si esta anemia no es corregida previamente. Kim y cols. (58) recientemente realizaron un estudio retrospectivo en el que confirman esta hipótesis. Analizaron 712 pacientes intervenidos de Cirugía Cardíaca en Nueva Zelanda durante 2011-2012, la prevalencia de la anemia preoperatoria según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la definición de anemia (< 13 gr/ dl en varones y < 12 gr/ dl en mujeres) fue del 28%; el porcentaje de pacientes con anemia que recibieron transfusión fue de casi el doble (80 % anémicos vs 46 % no anémicos; $p < 0,0001$) y se transfundieron más concentrados de hematíes en los pacientes anémicos.

La superficie corporal de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca también fue objeto de estudio para analizar si pudiera ser una variable que influyera en que estos pacientes reciban más transfusiones. En este sentido y dada la relación de la superficie corporal con el sexo, Ranucci y cols. (59), en el año 2008 evaluaron si el sexo femenino y la superficie corporal podrían comportarse como variables independientes. Para ello analizaron una serie de más de 4.000 pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria en un periodo de 7 años en un Hospital de Italia. Aunque en el análisis univariante si

demonstraron tener significación, posteriormente no se demostró en el análisis multivariante.

En este sentido, debido a que la prevalencia de la anemia es mayor en el sexo femenino por sus características fisiológicas Willians y cols. (60) evaluaron si el sexo femenino podría ser una variable que se comportara de forma independiente en las necesidades transfusionales en cirugía cardíaca. Se analizaron retrospectivamente dos mil diez y siete pacientes sometidos a revascularización coronaria entre 2005 y 2009 en un hospital de EE. UU. Las mujeres recibieron más transfusiones que los hombres, pero en el análisis multivariante, al introducir en el análisis el hematocrito preoperatorio, el sexo femenino no fue una variable independiente.

El empleo de tratamiento antiagregantes previo a la intervención quirúrgica ha sido objeto de múltiples estudios y diferentes resultados. Debido a la posibilidad de sangrado y que muchos de estos pacientes están a tratamiento con estos fármacos, la recomendación es suspender estos agentes entre 3 y 5 días previos a la cirugía (29). Aunque algunos estudios demostraron que la anti agregación aumentaba el riesgo de sangrado (61),(62) otros estudios no encontraron estos resultados (63),(64). Otros estudios más recientes en el año 2000 y 2005 respectivamente, han demostrado un beneficio en la supervivencia de los pacientes que continuaron con el tratamiento antiagregante (65),(66).

La práctica habitual actual es la supresión de los antiagregantes como el clopidogrel como mínimo 5 días antes de la cirugía. Alghamdi y cols. realizaron un metaanálisis en el año 2007 que incluía 10 estudios para evaluar la continuación del tratamiento con aspirina hasta el momento de la cirugía de revascularización coronaria. Los resultados fueron que los pacientes en los que se continuaba el tratamiento con aspirina mostraban más sangrado por los drenajes torácicos, necesidad de reintervención por sangrado y necesidad de transfusión. En un reciente metaanálisis (67) se compara la administración de diferentes

dosis de ácido acetil salicílico preoperatorias con placebo en pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria. El resultado del estudio demostró que se previene el riesgo de infarto de miocardio, pero no el riesgo de muerte.

2.8 Las complicaciones derivadas de la transfusión

En el momento actual, la única terapia para el tratamiento de un paciente con sangrado importante con anemia, alteraciones de la coagulación y plaquetopenia son las transfusiones de hematíes, plasma y plaquetas. En el futuro es posible que se usen substitutos de sangre que puedan obtener el mismo o mejor resultado que las transfusiones de componentes sanguíneos utilizadas actualmente evitando sus efectos adversos. De hecho, actualmente se clasifican en dos grupos: los transportadores de oxígeno basados en la hemoglobina y las emulsiones de perfluorocarbono. Son los efectos adversos derivados de la transfusión de hemo componentes los que pueden poner en riesgo la salud de los pacientes. Durante la primera mitad del siglo XX la práctica transfusional se convirtió en una práctica habitual con el hallazgo de los grupos sanguíneos y técnicas de almacenaje de sangre que dieron lugar a la aparición de los bancos de sangre. El descubrimiento de que las transfusiones podían transmitir algunas enfermedades víricas (68) hizo que esta práctica se tomara con más cautela. Los efectos adversos relacionados con la transfusión se clasifican en infecciosos, no infecciosos; agudos o diferidos; inmunológicos o no inmunológicos. Además de estos efectos adversos, en los pacientes de cirugía cardíaca existen numerosos estudios que han relacionado entre la transfusión de hemo componentes y el desarrollo de complicaciones junto con aumento de la mortalidad. En el año 2014, Dyke C. y cols. han propuesto una definición de sangrado peri operatorio en el paciente adulto sometido a cirugía cardíaca

(69), clasifican la hemorragia perioperatoria en 5 clases, insignificante, leve, moderada, severa y masiva en función de si se realizó un cierre esternal diferido, el volumen de sangrado de los drenajes torácicos, el uso de concentrados de complejo protrombínico, uso de factor siete activado recombinante (rFVIIa), el número de concentrados de hematíes plasma, plaquetas y crioprecipitados transfundidos, y si se realiza o no re-exploración quirúrgica. En este estudio, los autores, analizan 1.144 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en un Hospital de Milán, Italia, en el año 2011. Los predictores independientes de hemorragia perioperatoria fueron el EuroScore, hematocrito preoperatorio y la duración de la circulación extracorpórea (CEC). El nivel de hemorragia perioperatoria y la mortalidad en el periodo de 30 días posterior a la cirugía tuvieron resultados estadísticamente significativos (69).

Loor y cols. (70) diseñaron un estudio prospectivo entre 2004 y 2009 en la “Cleveland Clinic” (Ohio EE. UU.), el que analizaron como puede influir la anemia y la transfusión intra operatoria en 15.282 pacientes intervenidos de revascularización coronaria. Para ello compararon los pacientes que no recibieron ninguna transfusión con los que recibieron transfusión sólo a nivel intra operatorio. Se excluyeron los pacientes que recibieron transfusión a nivel intra y post operatorio. Los resultados del estudio fueron que los pacientes con hematocrito menor de 25 % y transfusión intra operatoria mostraron mayores complicaciones post operatorias y menor supervivencia que los que tenían un hematocrito mayor de 25% y no fueron transfundidos. Un porcentaje elevado de pacientes recibió un entre uno y dos concentrados de hematíes. Seguramente estos pequeños volúmenes transfusionales, en muchas ocasiones, podrían ser evitados.

Paone y cols. (71) revisaron una serie de más de 15.000 pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria entre 2008 y 2011, analizando una base de datos que englobaba las intervenciones de este tipo de cirugía en 33 hospitales americanos de

Michigan. Para ello compararon los pacientes que no recibieron transfusión, los que recibieron solo un concentrado de hematíes y los que recibieron dos concentrados, no incluyendo los que habían recibido tres o más de tres. Los pacientes transfundidos uno o dos concentrados, tuvieron una mayor mortalidad y complicaciones en el post operatorio como fallo renal, fibrilación auricular y estancia más prolongada. La transfusión se comportó como una variable con capacidad pronóstica en el análisis multivariante.

Yu y cols. (72) en un estudio prospectivo de 1.979 pacientes concluyen que la transfusión de entre uno y tres concentrados de hematíes intra operatorios incrementaba de manera significativa el periodo de intubación, la incidencia de infecciones y el fallo renal.

Puede ser razonable pensar que un paciente con un sangrado post operatorio importante va a tener un mayor o menor número de transfusiones dependiendo de la cuantía de esta hemorragia. Y ¿son los concentrados de hematíes transfundidos los causantes del aumento de la mortalidad? O ¿es la hemorragia la que conlleva un peor pronóstico?

Ranucci y cols. (73) desarrollaron un estudio en el que analizaron un total de 16.154 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en el Policlínico San Donato, Milán, Italia entre el año 2000 y 2012. En él, los pacientes que tuvieron episodios de sangrado excesivo definido como hemorragia mayor de 900 centímetros cúbicos en 12 horas de post operatorio las complicaciones post operatorias y la mortalidad fueron más elevadas que los que no tuvieron hemorragia mayor en el post operatorio. En el análisis multivariante, la anemia preoperatoria, la hemorragia y la transfusión se comportaron como variables independientes de mortalidad a los 30 días de la operación.

Casi todos los estudios analizaban sólo la influencia de los concentrados de hematíes, aunque como es evidente casi siempre podían ir acompañados de transfusión de unidades de plasma fresco congelado y de plaquetas. Bilgin y cols.(74) analizaron dos estudios Holandeses previos, con la intención de estudiar la relación entre transfusión de plasma

y plaquetas con infección post operatoria y mortalidad. No encontraron relación significativa entre la transfusión de estos hemocomponentes y la aparición de infecciones en el post operatorio, pero hallaron resultados estadísticamente significativos con aumento de la mortalidad post operatoria.

En otro estudio realizado en cuatro hospitales Daneses entre 1999 y 2010, Jacobsen y cols. (75) establecieron una relación significativa entre la supervivencia a medio y largo plazo y las transfusiones en pacientes de cirugía cardíaca.

En el análisis de las causas por la que las transfusiones aumentan la morbilidad y mortalidad de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, una de las más estudiadas es el incremento de las infecciones post operatorias. Este aspecto no solo queda restringido a los pacientes de en los que se realizan actos quirúrgicos cardíacos si no que se extrapola al resto de cirugías electivas como demostró un meta análisis en 2003 (76). Es conocido que las transfusiones pueden provocar un estado de inmunosupresión que aumenta las recurrencias de cáncer tras cirugía curativa y que se asocia con mayor incidencia de infecciones bacterianas. Hovarth y cols. (77) en 2013 publicaron un estudio prospectivo en el que evaluaron a 5.158 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en varios hospitales de EE. UU. y Canadá. Apareció una relación entre la transfusión y el riesgo de infección post operatoria, con un incremento en el riesgo bruto de aparición de nuevos episodios de infección del 29 %. El incremento del riesgo de infección fue significativamente mayor para las neumonías y las bacteriemias. En el análisis multivariante otras variables relacionadas con la aparición de eventos infecciosos fueron antecedentes de EPOC, insuficiencia cardíaca, duración de la cirugía, niveles de creatinina elevados o que se tratara de un trasplante cardíaco o implante de una asistencia ventricular.

En el año 2014, Vranken y cols. (78) publican un estudio en el que analizan 7.888 pacientes entre los años 1997 y 2006 en un Hospital de Holanda, que relaciona las

infecciones en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con la práctica transfusional. Los autores muestran una relación lineal entre las infecciones y el número de unidades de hematíes transfundidas. En el análisis multivariante las variables relacionadas con el aumento de incidencia de infección fueron el tipo de cirugía cardíaca, el tiempo de CEC, EuroScore, índice de masa corporal, desarrollo de accidente cerebro vascular y número de concentrados de hematíes transfundidos. La *odds ratio* de desarrollar un evento infeccioso fue de 1,326 (IC 95%: 1,200 – 1,466) $p < 0,001$, por cada unidad de sangre transfundida.

Diferentes estudios han relacionado las transfusiones con infecciones mediastínicas tras la cirugía cardíaca (79), (80), (81), como publicaron Vymazal y cols. (82) en 2009, que concluyen que la edad avanzada, obesidad, EPOC y la transfusión son factores de riesgo para el desarrollo de mediastinitis post operatoria.

Englobando las consecuencias que las transfusiones pueden tener en los pacientes, Murphy y cols. analizaron el impacto de estas en la morbilidad, mortalidad y coste económico. En su publicación (83), concluyeron que los concentrados de hematíes transfundidos a pacientes de cirugía cardíaca están fuertemente relacionados con el aumento de las infecciones post operatorias, con los eventos isquémicos, el aumento de la estancia hospitalaria, aumento de la mortalidad precoz y tardía y los costes económicos hospitalarios. Se añade un nuevo concepto que es el coste económico directo e indirecto que conlleva este procedimiento transfusional.

La CEC, la hipotermia y la repercusión de los órganos tras la salida de la bomba implican una respuesta inflamatoria sistémica que puede verse incrementada por los mediadores inflamatorios contenidos en los concentrados de hematíes si estos no son leucodeplecionados (84). Al someter las muestras a la depleción de los leucocitos se eliminan los posibles mediadores inflamatorios que son liberados por los leucocitos. En

este sentido, Vamvakas y cols. (84) realizaron un meta análisis de ensayos clínicos controlados en los que se evaluaba los resultados dependiendo de si las transfusiones de hematíes eran o no sometidos a leucodepleción. Según los resultados de estos autores los pacientes sometidos a transfusión sin reducción leucocitaria tuvieron una mortalidad 1,72 veces superior (IC 95%: 1,05- 2,81) $p < 0,05$.

Existen otros estudios que relacionan peores resultados en relación con el tiempo o caducidad de los concentrados de hematíes más viejos, demostrando asociación entre mortalidad tras cirugía cardíaca y la duración del almacenaje de los concentrados de hematíes (85), aunque un estudio recientemente publicado no lo confirma ya que no demostró una mayor aparición de efectos adversos en función del tiempo de almacenamiento de la sangre que se transfundió a los pacientes intervenidos de corazón (86).

Otra complicación de la práctica transfusional y de mayor gravedad es el daño pulmonar relacionado con la transfusión (TRALI), acrónimo en inglés de sus iniciales. Se caracteriza por la aparición de manera precoz (menos de seis horas tras una transfusión) de edema pulmonar agudo bilateral junto con hipoxemia. Vlaar y cols. (87) realizaron un estudio para analizar los factores de riesgo de desarrollo de TRALI en pacientes de cirugía cardíaca concluyendo que la presencia de anticuerpos en los derivados hemáticos se mostraba como factor independiente para su desarrollo. En ese sentido, Tuinman y cols. (88) analizaron el lavado bronco alveolar de una serie de pacientes sometidos a cirugía cardíaca observando la expresión de citoquinas inflamatorias. Se demostró que a mayor volumen transfusional aumentaba la expresión a nivel pulmonar de citoquinas como TNF alfa, IL-1, IL-6, IL-8 y complejo trombina – antitrombina. Los mismos autores en otro estudio demostraron como la inflamación a nivel pulmonar provocada por las transfusiones producía incrementos en la permeabilidad vascular a nivel pulmonar (89).

La lesión renal aguda (LRA) relacionada con la cirugía cardíaca es una importante complicación en la cirugía de corazón que requiere circulación extracorpórea. Se estima que su incidencia puede rondar el 30 % dependiendo de la definición usada. En su desarrollo están involucrados diversos mecanismos que atienden a factores hemodinámicos, inflamatorios y nefrotóxicos.

Las definición de lesión renal aguda, clásicamente se entiende como la elevación de al menos el 50 % de las cifras de creatinina o la disminución de más de un 25 % en el filtrado glomerular (90). Aunque actualmente existen otras definiciones más sensibles y específicas. Karkouti y cols. han desarrollado en estos últimos años varios estudios en los que analizan la relación entre la transfusión y desarrollo de LRA en los pacientes de cirugía cardíaca. En el año 2015 publican una revisión de estudios más relevantes en este sentido (91). Analizaron un total de 22 estudios de los cuales 18, establecieron que las transfusiones fueron un factor independiente para el desarrollo de LRA en el post operatorio de intervenciones sobre corazón.

Recientemente publican un estudio en el que se evalúa el riesgo de desarrollar LRA en función de la existencia o no de anemia preoperatoria, anemia intraoperatoria y las transfusiones requeridas tras cirugía cardíaca. En las conclusiones las combinaciones de estas tres variables contaron con una probabilidad 2.6 veces superior del desarrollo de LRA (91).

Pero uno de los principales problemas al establecer la relación de causalidad entre el desarrollo de LRA y la transfusión es que, en sí, la decisión de transfundir a un paciente puede estar influenciada por múltiples factores. En ese sentido los estudios retrospectivos observacionales pueden verse limitados para establecer una relación fiable. Además, la comparación de pacientes transfundidos con no transfundidos puede generar un sesgo debido a que un paciente que precisa por ejemplo una poli transfusión por un shock

hemorrágico post operatorio tiene otros muchos factores que podrían desarrollar la LRA, entre ellos el bajo gasto e hipoperfusión por el shock, pudiendo sobre estimar los riesgos de la transfusión (91).

Fisiológicamente, el estado de anemia genera un estado de hipoxia generalizada y es el riñón uno de los órganos más sensibles a la hipoxia. En los pacientes con anemia, existe un incremento del riesgo del daño por stress oxidativo originado por la transfusión. Los macrófagos ejercen un efecto protector frente al daño oxidativo por el hierro libre que se puede encontrar como resultado de la destrucción de hematíes y la hepcidina juega un papel importante en este aspecto, pero se encuentra disminuida en los estados de anemia e hipoxia. La hepcidina es un péptido producido en el hígado que tiene la misión de secuestrar hierro dentro de las células (91).

Prowle y cols. desarrollaron un meta análisis (92) sobre estudios clínicos que estudiaban la posible relación entre el aporte de fluidoterapia y el desarrollo de LRA en pacientes críticos. Una de las conclusiones fue que existía una significativa relación entre la cantidad de transfusiones que los pacientes recibían y el riesgo de fracaso renal.

Resumiendo, la aparición de LRA en cirugía cardíaca está relacionado con la activación de la cascada de la inflamación al exponerse el contenido sanguíneo al circuito de CEC, la hipoxia renal y el proceso de deterioro celular dependiente de la producción de radicales libres. En los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea se puede originar un daño renal por isquemia reperfusión. Como analizábamos previamente la producción de mediadores inflamatorios al entrar en contacto la sangre del paciente con el circuito extracorpóreo, la transfusión de hemo componentes sanguíneos y la misma anemia del paciente pueden favorecer el daño isquemia reperfusión provocando una lesión renal aguda en estos pacientes.

En el almacenamiento de los hematíes se producen alteraciones en su membrana que producen cierto grado de hemólisis, la estructura celular se vuelve más dura y por tanto menos deformable, lo que además dentro del circuito de CEC produce una mayor hemólisis. Se calcula que después de realizar una transfusión el 30 % de los hematíes se han hemolizado. Los niveles de hemoglobina libre y de hierro aumentan. Estos elementos cuentan con un importante potencial tóxico a nivel renal (86).

Es conocido desde hace años que la transfusión de sangre o componentes sanguíneos puede desencadenar una reacción inmunológica fruto de la interacción entre anticuerpos del receptor y antígenos extraños asociados con componentes celulares o humorales de los productos sanguíneos transfundidos. Es un hecho aceptado que la administración de componentes sanguíneos puede inducir profundos efectos negativos en el sistema inmune humano, una afección denominada "inmunomodulación relacionada con la transfusión" (TRIM) de su acrónimo traducido al inglés (93). La evidencia científica demuestra que la TRIM engloba un complejo conjunto de respuestas fisiológicas que incluyen efectos inmunosupresores y proinflamatorios mediados por leucocitos residuales, células apoptóticas y la expresión de numerosos mediadores como citocinas, mediadores solubles y péptidos HLA solubles, así como micropartículas derivadas de células que también son denominadas micro vesículas extracelulares (VE), que son micro vesículas que varían desde aproximadamente 50 nanómetros hasta 1 micrómetro diámetro (93). Los primeros estudios acerca de TRIM surgieron en la década de los años setenta. Se observó que la transfusión de glóbulos rojos se asociaba con menos episodios de rechazo de órganos en receptores de trasplante renal, lo que implicaba un posible efecto inmunosupresor de las transfusiones alogénicas (94). Este fenómeno fue utilizado terapéuticamente antes de que los fármacos inmunosupresores estuvieran disponibles, para reducir el rechazo del riñón trasplantado (95). Los mecanismos

fisiopatológicos implicados en el desarrollo de TRIM incluyen la supresión de la actividad citotóxica de las células y los monocitos, la liberación de prostaglandinas inmunosupresoras, la inhibición de la producción de interleucina-2 (IL-2) y un aumento en la actividad de las células T supresoras (96). Se ha estudiado que existe una relación entre estos fenómenos inmunológicos y la recurrencia de algunos tipos de cáncer (97).

Los leucocitos presentes en los componentes sanguíneos pueden jugar un papel crucial en la inducción de TRIM. De los 19 ensayos controlados aleatorios sobre el efecto de los leucocitos alogénicos en transfusión, 13 analizaron el efecto de los concentrados de glóbulos rojos que contenían leucocitos (GRCL) transfundidos en un entorno quirúrgico, en la aparición de infecciones y mortalidad postoperatoria. A diferencia de los resultados conflictivos de los ensayos en otros entornos (98), en la cirugía cardíaca hay pruebas de que los GRCL aumentan las complicaciones postoperatorias asociadas con la mortalidad (99). No se realizó ningún ensayo clínico controlado en cirugía oncológica, pero varios autores han sugerido que la sangre completa filtrada o la transfusión de GRCL leucodeplecionados, pueden reducir la inmunosupresión postoperatoria. También se sugirió que el uso de sangre autóloga podría minimizar el desarrollo de complicaciones en este sentido, pero diferentes estudios han mostrado una serie de complicaciones infecciosas postoperatorias y tasas de recidiva o supervivencia de cáncer similares en pacientes que recibieron sangre autóloga antes de la operación y aquellos que recibieron sangre alogénica (100).

Se han sugerido dos mecanismos de TRIM: uno es dependiente de HLA y dirigido contra la inmunidad adaptativa y el segundo, que es leve, no específico, dirigido contra la inmunidad innata (101). La eliminación de la mayoría de los leucocitos de la sangre donada antes de su procesamiento y almacenamiento o leucodepleción, es ahora rutinaria y desarrolla en la mayor parte de países durante estos procedimientos para

evitar la acumulación de sustancias bioactivas liberadas de las células blancas implícitas en TRIM. Aunque los efectos beneficiosos de la leucodepleción se han descrito como, entre otros, una reducción en los riesgos de reacciones transfusionales febriles, quedan algunos problemas no resueltos ya que no todas las muestras de sangre donada se leuco reducen en un grado similar (102). Los pocos leucocitos viables y posiblemente las VE formadas después de la reducción pueden aún modular la respuesta inmune en el receptor (103). Las concentraciones de citoquinas se detectan en una cuantía no trivial en las unidades leuco reducidas con mayor tiempo de almacenaje en el banco de sangre (104). Además, la exposición del sobrenadante de los concentrados de hematíes leuco reducidos a la sangre entera desencadena la liberación de IL-6, IL-10 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) y otra serie de reacciones inmunológicas que desencadenan una pobre respuesta inmune (105).

En la sangre procesada en el banco de sangre se ha descrito lo que se denomina lesión de almacenamiento. Los concentrados de hematíes procesados son almacenados y refrigerados hasta un máximo de 40 días. Es un fenómeno biológico complejo que implica un deterioro en la calidad y es probable que contribuya a la TRIM. Este fenómeno podría resultar de la infusión de células sanguíneas apoptóticas ya que hay evidencia sólida de que ocurren cambios apoptóticos o de muerte celular durante el almacenamiento refrigerado de los concentrados de hematíes almacenados. La inmunosupresión resultante de la infusión de células apoptóticas puede estar relacionada con el factor de crecimiento beta (TGF-beta) que normalmente se encuentra dentro del espacio mitocondrial de los glóbulos blancos y los gránulos α de las plaquetas y se libera al descomponer las membranas (106).

Por otro lado, las células sanguíneas y los tejidos generan poblaciones heterogéneas de VE. En condiciones fisiológicas, las VE se expulsan continuamente a la circulación

desde las membranas de todas las células viables, tales como megacariocitos, plaquetas, glóbulos rojos, células de sangre blanca y células endoteliales. El desprendimiento de VE también puede desencadenarse por la activación de procesos inflamatorios, la activación de la coagulación, la fibrinólisis, los sistemas de complemento o incluso por el estrés en la circulación (102). Además, las VE derivadas del procesamiento en el banco de sangre de los componentes sanguíneos durante la aféresis, la centrifugación, la reducción de patógenos (107), el contacto con las superficies y el almacenamiento se agregue al conjunto ya variable de VE de cada donante (102). Se ha demostrado que los concentrados de hematíes tienen una población mixta de VE que proceden de eritrocitos y de otras células no eritrocitarias. La concentración de VE, su composición, así como sus efectos sobre la calidad del hemoderivado varían dependiendo de los métodos de procesamiento utilizados. Las VE, transportan moléculas bioactivas como lípidos, proteínas o ácido nucleico entre las células y, por lo tanto, cuando transfunden pueden transferir información genética como ácido ribonucleico mitocondrial (ARNmi) a las células inmunocompetentes que juegan un papel inmunomodulador (108). Diferentes estudios sobre el efecto inmunomodulador de las VE han sido descritos de manera relativamente reciente (109). Las VE pueden contribuir a la activación de la inflamación, sobre todo en las transfusiones de sangre más vieja (110). Las VE pueden derivarse de plaquetas, leucocitos residuales, células que pueden estar presentes en la mayor parte de las unidades procesadas de forma variable dependiendo de los métodos de su procesamiento y pueden desencadenar inflamación (111). Por otra parte, las VE derivadas de plaquetas pueden contener una gran cantidad de factores de crecimiento capaces de interactuar directa o indirectamente con el sistema inmune (112).

Durante el proceso de almacenaje los eritrocitos envejecen, los componentes metabólicos se agotan y las membranas celulares se alteran con la formación de VE y se

produce la liberación de hemoglobina como hemoglobina libre o hemoglobina unida a VE (113). En la circulación, una vez realizada la transfusión, la hemoglobina libre y la hemoglobina unida a las VE reacciona con el óxido nítrico (NO) con efecto vasodilatador, produciéndose un elevado consumo de NO, consumiéndose y desembocando en el efecto contrario, que conduce a vasoconstricción, hipertensión y lesión vascular y en las transfusiones masivas, las moléculas de hemoglobina libres y unidas a VE contribuyen a la disfunción multiorgánica y la mortalidad (114-115). Existe la hipótesis de que en la transfusión de unidades más viejas o con más tiempo de almacenaje la hemoglobina libre y hemoglobina unida a VE, potencian la depleción del NO y modifican el flujo microvascular (115). La hemólisis de los glóbulos rojos almacenados produce una liberación de hierro no unido al hemo, lo que inhibe la activación de macrófagos. La hemoglobina libre tiene otros efectos como la toxicidad tubular renal (116).

Como se ha revisado en la literatura, las transfusiones de concentrados de hematíes se han relacionado con aumento de la morbilidad y mortalidad en pacientes de cirugía cardíaca, pero la relación de estas con la calidad de vida relacionada con la salud está muy poco estudiada. De hecho, en la revisión solo encontramos un artículo del año 2006 en el que Koch y cols. (117) estudian dicha relación. En este estudio, se analizó la transfusión de hemo componentes y de hematíes perioperatorios con la influencia en la calidad de vida relacionada con la salud funcional a los seis y doce meses tras cirugía cardíaca.

Se analizaron un total de 12.536 pacientes sometidos a cirugía cardíaca entre las fechas de mayo de 1995 y enero de 1999. Un total de 7.321 completaron una encuesta auto administrada del Índice de Estado de la Actividad de Duke (DASI) en el preoperatorio y al menos una encuesta de seguimiento a los 6 o 12 meses desde el postoperatorio. Se analizó el DASI basal y el de seguimiento con los factores demográficos, clínicos y

quirúrgicos junto con la influencia en el DASI de la transfusión de hematíes y de plaquetas observando que, en los pacientes transfundidos, la transfusión de glóbulos rojos y plaquetas tenía un efecto negativo en la calidad de vida relacionada con la salud después de la cirugía cardíaca que se extendía más allá de la hospitalización inicial. Los pacientes que recibieron más transfusiones de glóbulos rojos tuvieron una recuperación funcional más lenta.

3. La calidad de vida relacionada con la salud

Es conocido desde la edad antigua y descrito por los antiguos griegos, el concepto de la buena vida, lo que conocemos hoy en día como calidad de vida.

La introducción de dicho concepto en la salud es relativamente reciente y data de los años noventa (118). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la salud se define como “el estado de pleno bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de enfermedad” (118).

La calidad de vida englobaría una serie de percepciones subjetivas del propio individuo sobre su vida en el que se engloban factores presentes y futuros. La OMS la define como “la percepción que un individuo tiene de su lugar en la existencia en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, sus expectativas, normas y sus inquietudes” (118).

En la edad moderna la esperanza de vida aumenta debido a los avances en medicina, pero ello no está directamente relacionado con el aumento de la calidad de vida.

El concepto de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) ha supuesto una de las mayores innovaciones en las evaluaciones de la salud. Este concepto surge de la

necesidad de que, para la evaluación de la salud, sería necesaria también la evaluación de la calidad del cambio en la salud del individuo tras una actuación médica.

Existen diferentes definiciones de CVRS. Una sencilla es la de Bowling, que la define como los “efectos físicos, mentales y sociales de la enfermedad en la vida diaria y el impacto de estos en los niveles de bienestar subjetivo, satisfacción y autoestima” (119).

Para la medición de la CVRS existen múltiples cuestionarios validados. Dentro de ellos el EuroQol-5D es un instrumento de evaluación de la CVRS sencillo que puede ser utilizado en individuos sanos y enfermos (120). El cuestionario puede cumplimentarse mediante entrevistador o ser autoadministrado. La primera parte es un sistema descriptivo. El individuo encuestado, valora su estado de salud en cinco dimensiones que incluyen movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor o malestar, ansiedad o depresión. Cada una de ellas tiene tres niveles de gravedad que se distribuyen en sin problemas, moderados problemas y problemas más graves. El individuo debe marcar cada una de las casillas en cada una de las cinco dimensiones y así es reflejado su estado el mismo día que cumplimenta el estudio. Los niveles de gravedad se codifican con un “1” si la opción de respuesta es “no tengo problemas”; con un “2” si la opción de respuesta es “algunos o moderados problemas”; y con un “3” si la opción de respuesta es “muchos problemas o graves problemas”. Las combinaciones de todos los resultados posibles en cada una de las 5 dimensiones generan un número de 5 dígitos con 243 posibles combinaciones. Aparte se rellena una Escala Visual Analógica (EVA) en la cual el paciente autoevalúa su estado actual de salud de cero a cien. Siendo cien el mejor estado de salud que pudiera imaginarse y cero el peor posible. La persona que rellena el cuestionario debe marcar el punto en la línea vertical que mejor refleje la valoración de su estado de salud global en el día que cumplimenta el cuestionario. La medición de la EVA proporciona una puntuación complementaria al sistema

descriptivo. Para calcular el valor de cualquier estado de salud, primero, se asigna el valor de “1” al estado 11111 (sin problemas de salud en ninguna dimensión). Si el estado es distinto al 11111, se resta el valor de la constante (*tabla 1*).

Parámetro	Coficiente
Constante	0,1502
Movilidad	0,0897
Cuidado personal	0,1012
Actividades cotidianas	0,0551
Dolor/malestar	0,0596
Ansiedad/depresión	0,0512
N3	0,2119

Tabla 1. Coeficientes para el cálculo de la tarifa social de valores para el EuroQol-5D en España. Adaptada de Badia et al, 1999. (120)

Posteriormente, si hay problemas de nivel “2” en una determinada dimensión, se resta el valor correspondiente a cada dimensión. Se sigue el mismo procedimiento cuando hay problemas de nivel “3”, aunque multiplicando previamente el valor de la dimensión con problemas por “2”. Por último, el coeficiente que corresponde al parámetro N3, un

parámetro que representa la importancia dada a problemas de nivel “3” en cualquier dimensión se resta una sola vez cuando existe al menos una dimensión con problemas de nivel “3” (120). Por ejemplo, en el caso del estado de salud 13111 se partiría del valor 1 y se restaría la constante y 0,2024 ($0,1012 \times 2$) por haber problemas de nivel “3” en la dimensión de cuidado personal (tabla 1). Además, se le restaría el parámetro N3, lo que finalmente daría un índice de 0,4355 ($0,4355 = 1 - 0,1502 - 0,2024 - 0,2119$).

CUESTIONARIO DE SALUD EUROQOL-5D

Marque con una cruz la respuesta de cada apartado que mejor describa su estado de salud en el día de HOY.

Movilidad

- No tengo problemas para caminar
- Tengo algunos problemas para caminar
- Tengo que estar en la cama

Cuidado personal

- No tengo problemas con el cuidado personal
- Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme
- Soy incapaz de lavarme o vestirme

Actividades cotidianas (p. ej., trabajar, estudiar, hacer las tareas domésticas, actividades familiares o actividades durante el tiempo libre)

- No tengo problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas
- Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas

Dolor/malestar

- No tengo dolor ni malestar
- Tengo moderado dolor o malestar
- Tengo mucho dolor o malestar

Ansiedad/depresión

- No estoy ansioso ni deprimido
- Estoy moderadamente ansioso o deprimido
- Estoy muy ansioso o deprimido

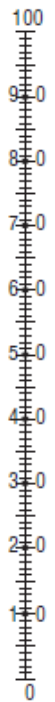
TERMÓMETRO EUROQOL DE AUTOVALORACIÓN DEL ESTADO DE SALUD

Para ayudar a la gente a describir lo bueno o malo que es su estado de salud hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en el cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse

Nos gustaría que nos indicara en esta escala, en su opinión, lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY. Por favor, dibuje una línea desde el casillero donde dice «Su estado de salud hoy» hasta el punto del termómetro que en su opinión indique lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de HOY.

Su estado de salud hoy

El mejor estado de salud imaginable



El peor estado de salud imaginable

Figura 4. Sistema descriptivo y Escala Visual Analógica (EVA) del EuroQol 5-D. Adaptado de Badía y cols.(121)

Justificación

4. Justificación:

Casi 20 millones de cirugías cardíacas son realizadas cada año en el mundo y durante el periodo intra y postoperatorio estos procedimientos son los mayores consumidores de transfusiones de glóbulos rojos. Durante la última década, han surgido numerosos estudios que relacionan la transfusión de glóbulos rojos y de otros hemo componentes con aumento de la mortalidad y de la morbilidad postoperatoria en diversas disciplinas y con especial énfasis en cirugía cardíaca. Desde hace pocos años, a la vista de los resultados de diferentes estudios observacionales se empezaron a crear las sociedades científicas grupos de trabajo multi disciplinar con el objetivo de disminuir los índices transfusionales. El objetivo final, es una valoración durante los periodos preoperatorio intraoperatorio y postoperatorio para evitar las transfusiones innecesarias. Y es que, las transfusiones de sangre no están exentas de riesgo y existe controversia de cuando transfundir, que estrategia adoptar. Hoy en día, hay varios estudios prospectivos en marcha. Por todo ello, nos propusimos una serie de hipótesis para analizar con detalle la situación en nuestro servicio y hospital.

Hipótesis

5. Hipótesis:

La anemia preoperatoria y la transfusión de concentrados de hematíes durante la cirugía cardíaca y en el postoperatorio junto la transfusión de otros hemocomponentes supone un aumento de la morbilidad de estos pacientes y empeora la calidad de vida relacionada con la salud en el postoperatorio a medio plazo.

Objetivos

6. Objetivos:

6.1. El objetivo primario es analizar de manera prospectiva si la presencia de anemia perioperatoria y la transfusión de hematíes tienen influencia en la calidad de vida relacionada con la salud, en una serie de pacientes intervenidos de cirugía cardiaca de manera electiva a los 6 meses de la intervención en una serie de pacientes sometidos a cirugía cardiaca electiva en el Hospital Universitario Central de Asturias.

6.2. El objetivo secundario es analizar de manera retrospectiva una serie de pacientes intervenidos de cirugía cardiaca y estudiar si la anemia preoperatoria y/o la transfusión de componentes sanguíneos intraoperatorios implica un mayor riesgo de lesión renal aguda postoperatoria y neumonía nosocomial en el postoperatorio inmediato de cirugía cardiaca en el Hospital Universitario Central de Asturias.

Material y métodos

7. Material y Métodos:

A continuación, se detallan los materiales y los métodos llevados a cabo para el desarrollo del estudio. Para ello se analiza por separado el objetivo primario y posteriormente el objetivo secundario.

7.1 Material y métodos del objetivo primario.

7.1.1. Diseño del estudio

Estudio observacional prospectivo donde se recogen y analizan una serie consecutiva de 205 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca. Las intervenciones registradas en el análisis incluyen la revascularización coronaria con y sin CEC, la sustitución valvular aórtica y mitral, la cirugía del arco aórtico y los procedimientos mixtos de revascularización y sustitución valvular. Se excluyeron del análisis las intervenciones menores. Estas intervenciones menores fueron extracciones de cables de marcapasos o eliminación de generadores de marcapasos infectados. Estos procedimientos no requirieron circulación extracorpórea ni apertura de cavidades cardíacas y fueron excluidos. Además, los trasplantes de corazón no se incluyeron debido a las características intrínsecas de esta patología y la medicación inmunosupresora en su postoperatorio. El consentimiento informado de cada paciente se obtuvo antes de la recopilación de datos. Todas las unidades de glóbulos rojos trasfundidas a los pacientes durante el ingreso hospitalario fueron leucodeplecionadas y se almacenaron en una solución aditiva de salino, adenina, glucosa y manitol. Las plaquetas y las unidades de plasma fresco congelado se inactivaron antes de la administración. Es importante tener en cuenta que la indicación de cada transfusión en nuestra unidad depende del médico responsable. Se siguió una estrategia liberal de transfusión. El umbral de hemoglobina

para indicar la transfusión de hemátíes fue de 9, gr./ dL. La definición de anemia sigue los criterios de la OMS. Este estudio observacional se llevó a cabo antes de la implementación del programa “Patient Blood Management” (PBM) en nuestro hospital. Debido a la inexistencia de un programa de PBM, ningún paciente recibió transfusión de glóbulos rojos antes de la intervención quirúrgica para el tratamiento de la anemia. La transfusión de glóbulos rojos durante el período perioperatorio incluye transfusiones de glóbulos rojos desde el quirófano hasta el alta hospitalaria.

A los seis meses de la intervención quirúrgica se realiza la recogida de datos del cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) EuroQol-5D.

7.1.2. Población a estudio

El estudio incluye a los pacientes que se operan de cirugía cardíaca de manera electiva durante los meses de enero a abril del año 2015 en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Del total de pacientes analizados cumplimentaron la encuesta 178 pacientes tras excluir los éxitus y los pacientes con los que no se logró contactar. Los pacientes excluidos debido a que no se obtuvo respuesta del cuestionario a los seis meses y los que la intervención fue mínima y sin CEC, (extracción de cables de marcapasos o generadores), no presentaban diferencias con los pacientes analizados. Todos los pacientes analizados fueron informados de la finalidad del estudio y dieron su consentimiento informado para participar.

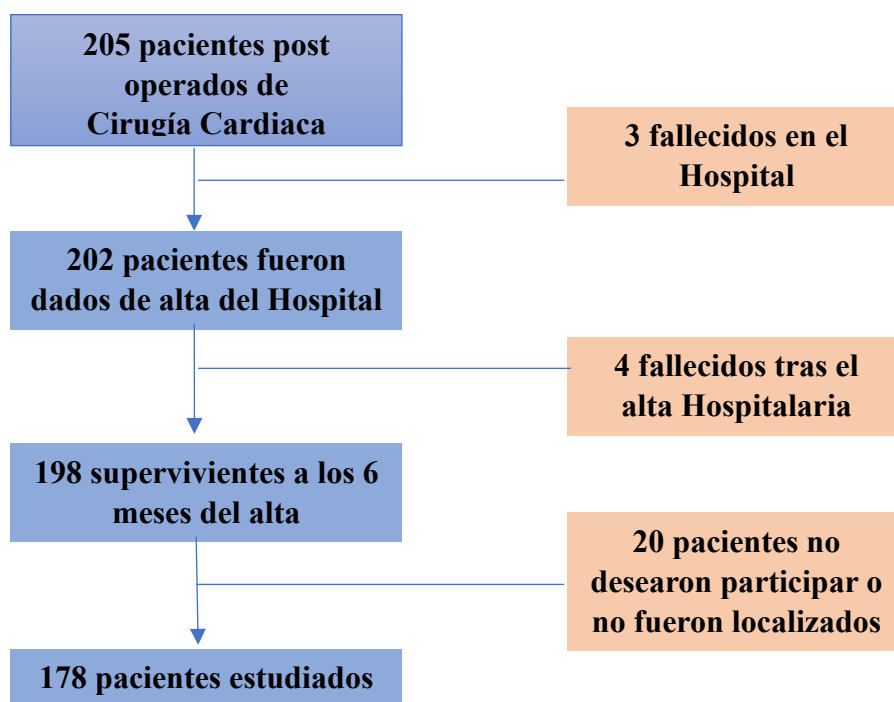


Figura 5. Diagrama de flujo de pacientes del objetivo primario.

7.1.3. Variables a estudio

Las variables demográficas, clínicas y quirúrgicas, se extrajeron de la base de datos informatizada del hospital. Las variables de CVRS se incluyeron posteriormente una vez analizadas las respuestas a los cuestionarios de CVRS de los pacientes incluidos en el estudio. Se incluyeron las siguientes variables: demográficas (sexo, edad), variables clínicas como la hemoglobina preoperatoria que se obtiene de la oximetría de la gasometría arterial tras la inducción de la anestesia una vez canalizada vía arterial o del hemograma previo a la intervención quirúrgica. Hemoglobina postoperatoria obtenida del primer hemograma tras su ingreso en UCI una vez finalizada la intervención; el número de componentes sanguíneos transfundidos durante el proceso (desde el ingreso hospitalario para la intervención hasta el alta a domicilio). Estos hemo componentes son el número de concentrados de hematíes, unidades de plasma fresco congelado y pool de

plaquetas transfundidos. Factores de riesgo cardiovascular y otras comorbilidades. Variables clínicas previas a la intervención como grado en la escala de la New York Heart Association (NYHA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), presencia de hipertensión pulmonar. Variables antropométricas como índice de masa corporal (IMC) obtenido del peso y talla de cada paciente. Se analizaron además las escalas de riesgo quirúrgico EuroScore logístico y EuroScore II. Variables del tipo de intervención quirúrgica entre los que están los tiempos de cirugía extracorpórea (CEC) y de clampaje aórtico, tipo de cirugía realizada. La estancia media proceso se computó en días desde el ingreso hospitalario antes de la intervención hasta el alta hospitalaria.

Como se ha comentado previamente el cuestionario EuroQol-5D consta de cinco dominios con tres opciones de respuesta posibles en cada uno de ellos y una escala visual analógica que evalúa el estado de salud que el propio paciente se autocalifica de cero a cien. Los dominios incluyen **movilidad:** con las opciones de no tengo problemas para caminar, tengo moderados problemas o tengo que estar en la cama; **cuidado personal:** no tengo problemas para lavarme o vestirme, tengo moderados problemas o soy incapaz; **actividades cotidianas:** no tengo problemas, tengo algunos problemas o soy incapaz para realizarlas; **dolor/ malestar:** no tengo, tengo moderado dolor malestar o tengo mucho; **ansiedad/ depresión:** no estoy ansioso ni deprimido, lo estoy moderadamente o estoy muy ansioso o deprimido. Estas 5 dimensiones se pueden agrupar en un valor denominado “tarifa”; se trata de un valor comprendido entre 0 y 1 calculado multiplicando por una serie de coeficientes los diferentes resultados del EuroQol-5D. Este valor está tabulado o se puede calcular manualmente. Añadimos otra pregunta adicional al cuestionario el día de la respuesta a los seis meses que hace referencia a comparar el estado de salud del paciente por él mismo respecto a hace 12 meses (antes de la intervención). Las opciones de respuesta fueron si se encontraba mejor igual o peor

que antes de la operación de cirugía cardíaca.

La administración de los cuestionarios se realizó a los seis meses del alta hospitalaria teniendo en cuenta la fecha del alta individual de cada paciente.

7.1.4. Análisis estadístico

Los datos se presentan como mediana y rango intercuartílico (IQR). Las comparaciones univariadas se realizaron usando la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney o una prueba de Chi-Cuadrado para variables continuas y categóricas, respectivamente. Se realizaron modelos de regresión univariante y multivariante (logísticos o lineales para resultados binarios y continuos, respectivamente) con el fin de informar de los tamaños de efectos ajustados y no ajustados. Los coeficientes de Nagelkerke y Hosmer-Lemeshow se utilizaron para medir la bondad de ajuste de los modelos de regresión lineal y binaria, respectivamente. Además, se utilizó un índice de propensión para evitar un posible sesgo de indicación. El índice de propensión o “propensity score” se calculó mediante regresión logística e incluyó la edad, los valores de hemoglobina preoperatoria, el estado funcional y el tipo de cirugía y se incluyó en los modelos multivariados. La odds ratio (OR) o coeficientes y sus intervalos de confianza del 95% se calcularon para cada variable incluida en estos modelos. Todos los análisis se realizaron utilizando el software estadístico R. Un valor p inferior a 0.05 se consideró significativo.

7.2 Material y métodos del objetivo secundario

Dentro de este objetivo secundario, fueron analizados de manera retrospectiva una serie de pacientes intervenidos de cirugía cardíaca para analizar si la anemia preoperatoria y/o

la transfusión de componentes sanguíneos intraoperatorios implica un mayor riesgo de lesión renal aguda (LRA o AKI de su acrónimo en inglés “Acute Kidney Injury”) y neumonía nosocomial en el post operatorio inmediato de cirugía cardiaca en el Hospital Universitario Central de Asturias.

7.2.1. Relación entre transfusión y desarrollo de Lesión Renal Aguda / Neumonía Nosocomial postoperatorias

7.2.1.1. Diseño del estudio

Estudio observacional de cohortes retrospectivo de una serie de pacientes intervenidos de cirugía cardiaca. Para ello se realizó un análisis de la base de datos hospitalaria del servicio de cirugía cardiaca y medicina intensiva, software informativo “SINA”, donde constan las características demográficas, clínicas y quirúrgicas de una larga serie de pacientes intervenidos de cirugía cardiaca.

7.2.1.2. Población a estudio

La serie consta de 8098 pacientes que ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos del antiguo Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA).

Dada la característica especializada de esa unidad los motivos de ingreso fueron principalmente post operatorios de cirugía cardiaca.

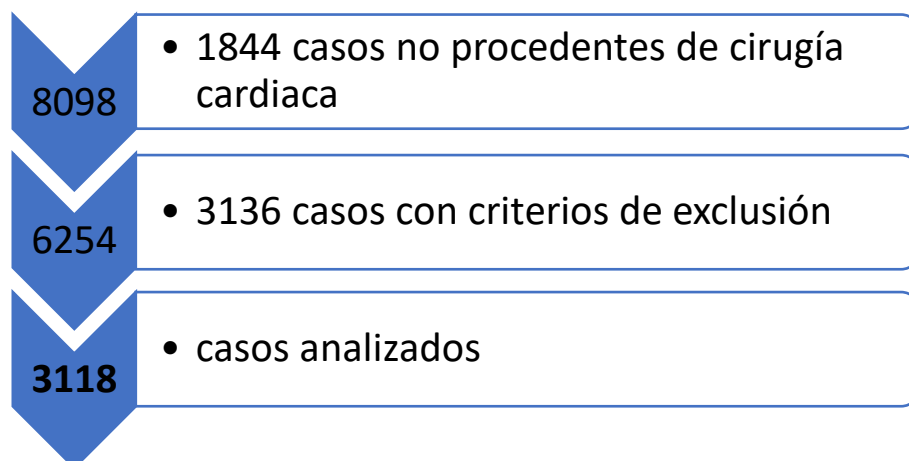


Figura 6. Diagrama de flujo de pacientes del objetivo secundario 7.2.1.

Para el análisis de los datos, se analizó la base de datos del mencionado programa informático SINA del HUCA en Oviedo Asturias, hospital de tercer nivel asistencial y con población de referencia para cirugía cardíaca de aproximadamente un millón de habitantes. La base de datos fue elaborada de manera prospectiva durante los años de 2004 al 2014. Durante ese periodo no existió un programa de detección y tratamiento de anemia preoperatoria en estos pacientes y se desarrolló una estrategia de transfusión liberal. El médico encargado de indicar una transfusión intraoperatoria era el médico anestesista de la propia intervención quirúrgica. El umbral transfusional fue de 8-9 gr /dL de hemoglobina. El manejo del paciente durante la intervención y circulación extracorpórea se basa en el estándar internacional.

Los procedimientos quirúrgicos llevados a cabo se clasificaron dentro de los más relevantes en coronario con circulación extracorpórea, coronario sin circulación extracorpórea, Valvular, Mixto (valvular y coronario), Trasplante, Cirugía de la Aorta y Endocarditis.

Se definió lesión renal aguda (LRA) como la elevación de dos veces la creatinina basal y/o la reducción del 50 % del filtrado glomerular o la reducción del volumen de diuresis en 12 horas menor de 0.5 ml/Kg/h (122).

El diagnóstico de neumonía se realizó por el médico responsable del paciente. Se basó en criterios clínico-radiológicos y muestra de microbiología. Los criterios clínicos incluyen la presencia de fiebre, secreciones bronquiales purulentas, leucocitosis o leucopenia y deterioro en la oxigenación. Los radiológicos son la presencia de nuevos y permanentes infiltrados o la progresión de los previos en la radiografía de tórax. El resultado microbiológico confirmaba el diagnóstico con la presencia cultivo cuantitativo positivo $> 10^6$ unidades formadoras de colonias por mililitro.

La anemia se definió según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (123). Para un mejor análisis entre hombres (criterio OMS < 13 gr/dL) y mujeres (criterio OMS < 12 gr/dL) se utilizó la media, definiendo anemia como hemoglobina menor de 12.5 gr/dL o hematocrito menor de 37.5 %.

La base de datos SINA contiene todos los ingresos en la Unidad de cuidados intensivos de Críticos Cardiológicos del HUCA durante las fechas comentadas. De estos pacientes se seleccionó exclusivamente los pacientes post operados de cirugía cardíaca que ingresaron en esta unidad. Todos los pacientes seleccionados eran mayores de 18 años y anónimos. Tienen asignado un código identificativo correlativo en la base de datos. Para reducir los posibles factores de confusión de la anemia preoperatoria se excluyeron del análisis los pacientes con hematocrito menor del 27% y mayor del 49 %. En los pacientes que necesitaron más de una intervención solo se analizó la primera de ellas. Se excluyeron los pacientes con enfermedad renal crónica previa. Se excluyeron además los pacientes con datos perdidos en la base de datos, según las variables analizadas.

Se utilizó el Sistema Europeo de Evaluación de Riesgo Operativo Cardíaco (EuroScore aditivo) (124), (125), como índice de gravedad para clasificar los pacientes. Dicha escala identifica una serie de factores de riesgo que ayudan a predecir la mortalidad por cirugía cardíaca. (Anexo I). La mortalidad pronosticada (en porcentaje) se calcula sumando los pesos asignados a cada factor que incluyen características como la edad, sexo, creatinina sérica preoperatoria, arteriopatía extra cardíaca, Enfermedad pulmonar, Disfunción neurológica, Cirugía cardíaca previa, Infarto de miocardio reciente, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) deprimida moderadamente 30-50% , o severa FEVI <30% , Presión pulmonar sistólica > 60 mmHg, Endocarditis activa, Angina inestable, Operación de emergencia, Estado preoperatorio crítico, Rotura septal ventricular, procedimiento distinto de cirugía coronaria aislada y Cirugía aórtica torácica.

7.2.1.3. Variables analizadas

Las variables demográficas, clínicas y perioperatorias fueron seleccionadas para su análisis. Se recogieron la edad clasificada por grupos de edad, sexo e Índice de masa corporal.

Dentro de las variables quirúrgicas se incluyeron el tipo de cirugía cardíaca realizada clasificada como se ha descrito, el carácter (variable perfusión carácter) si fue electiva (programada), emergente, urgente o preferente (dentro del mismo ingreso del paciente).

Se definió como carácter preferente la situación en la que, por peligro para la vida del paciente, se consideró necesario realizar la intervención en un máximo de 15 días desde que se decidió la indicación quirúrgica, carácter urgente un máximo de 24 h y carácter de emergencia un máximo de 6 h.

Clasificación EuroScore aditivo, hemoglobina y hematocrito preoperatorios (variables perfusión hematocrito y hemoglobina pre), número de plaquetas preoperatorio (plaquetas pre).

Las variables intraoperatorias incluyeron los tiempos de CEC y de clampaje aórtico, exceptuando los procedimientos sin CEC y la transfusión de hematíes, plasma y plaquetas durante el procedimiento.

Sexo	Hombre
	Mujer
Edad	Menor que 60
	Entre 61 y 70
	Entre 71 y 80
	Más de 80
Tipo Cirugía	Coronario CEC
	Coronario OPB
	Valvular
	Mixto
	Transplante
	Aorta
	Endocarditis
Perfusión Carácter	Electivo
	Emergente
	Preferente
	Urgente
IMC	kg/m ²
Perfusión hbna pre	gr/dl
Perfusión tiempo cec	minutos
Perfusión tiempo clamp	minutos
Perfusión hcto pre	%
Plaquetas pre	Número
Cirugía euroscore	%
Perfusión hematíes	bolsas
Perfusión plasma	bolsas
Perfusión plaquetas	bolsas

Tabla 2. Variables del objetivo secundario. Unidades de medida.

7.2.1.4. Análisis estadístico:

Se realizó un análisis descriptivo, proporcionando distribuciones de frecuencias para variables cualitativas y medidas como la media, mediana o desviación típica para variables cuantitativas. Se estudiaron las diferencias en las variables cuantitativas entre los dos grupos según el desarrollo de LRA o AKI (acrónimo en inglés) (AKI vs No AKI) y (Neumonía vs No Neumonía) a través de la prueba t de Student para muestras independientes, mientras que la relación entre variables cualitativas se valoró a través de la prueba Chi Cuadrado de Pearson. A continuación, se procedió a realizar un análisis de propensión o “*propensity score matching*”, con el objetivo de reducir sesgos y se volvieron a evaluar las diferencias del paso anterior. Dicho emparejamiento fue realizado utilizando la librería MatchIt de R. Por último, se construyó un modelo de regresión logística multivariante, proporcionando coeficientes, odds ratio y los intervalos de confianza al 95%, junto con el p valor del test de Wald.

El nivel de significación empleado en el estudio fue de 0,05. El análisis estadístico se efectuó mediante el programa R (R Development Core Team), versión 3.3.1 (126).

7.2.2. Relación entre anemia preoperatoria y transfusión de concentrados de hematíes en el desarrollo de Lesión Renal Aguda postoperatoria

Para determinar si la anemia preoperatoria y la transfusión de concentrados de hematíes difiere entre pacientes anémicos o no anémicos en el desarrollo de lesión renal aguda (LRA) postoperatoria, diseñamos un análisis con la misma base de datos.

7.2.2.1. Diseño del estudio:

Estudio observacional retrospectivo de una cohorte de pacientes intervenidos de cirugía cardiaca.

7.2.2.2. Población a estudio:

Todos los pacientes intervenidos de cirugía cardiaca que ingresaron en la UCI del HUCA durante los años 2004 a 2014 con criterios de inclusión.

En esta parte del análisis de la muestra de pacientes, exploramos la relación entre la anemia preoperatoria, transfusión intraoperatoria de hematíes, y LRA o AKI postoperatoria.

LRA se definió como una reducción de más del 50% tasa de filtración glomerular desde el preoperatorio hasta el postoperatorio según los criterios RIFLE (122). No se incluyeron los pacientes con deterioro de la función renal previa, ni los pacientes con insuficiencia renal crónica o con tratamiento sustitutivo de la función renal. La anemia se definió como una concentración de hemoglobina preoperatoria de menos de 12.5 g / dL, o hematocrito menor del 37,5%, que es el umbral promedio de la definición de la Organización Mundial de la Salud (anemia si Hb menor de 12.0 g / dL en mujeres y 13.0 g / dL en hombres). La exposición principal fue el número de unidades de eritrocitos transfundidos (cero, uno, dos, tres o más de tres unidades) el día de la cirugía.

7.2.2.3. Variables analizadas:

Las variables perioperatorias medidas que pueden estar asociadas con transfusión de eritrocitos, pérdida de sangre o eventos adversos fueron examinados. Además de las variables anemia (Hematocrito preoperatorio) y LRA fueron analizadas otras variables

descritas a continuación. Estas incluyeron características del paciente edad, sexo e índice de masa corporal (IMC) y clasificación por el EuroScore aditivo. Dicha escala clasifica los pacientes por gravedad quirúrgica e incluye una serie de variables comentadas anteriormente. Además, se incluyeron variables relacionadas con la cirugía como perfusión carácter que hace referencia a si la cirugía se desarrolló de forma electiva, emergente preferente o urgente; el tiempo de CEC y de Clampaje; el hematocrito preoperatorio; el tipo de cirugía clasificada como cirugía de la aorta, coronario con CEC, endocarditis, Cirugía mixta o valvular y coronaria, trasplante cardiaco y cirugía valvular; por último, el número de concentrados de hematíes transfundidos durante el procedimiento. Las variables perfusión plasma y perfusión plaquetas hacen referencia al número de unidades de plasma y de plaquetas durante el procedimiento. Debido a que la cirugía sin CEC ha demostrado ser un factor protector contra el desarrollo de LRA postoperatoria, no se incluyó en el análisis.

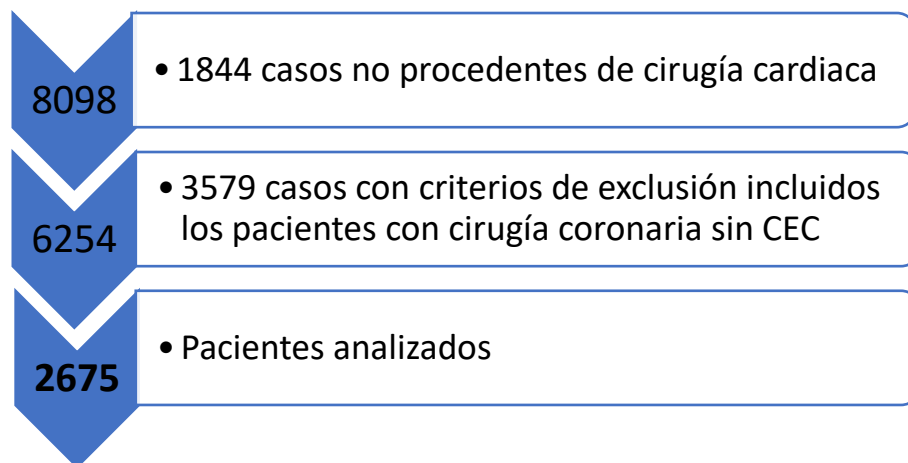


Figura 7. Diagrama de flujo de pacientes objetivo secundario 7.2.2.

7.2.2.4. Análisis estadístico

Se proporcionó una descripción de las variables cualitativas a través de distribuciones de frecuencias absolutas y relativas, y medias y desviaciones típicas para variables cuantitativas. Se valoró la influencia de las transfusiones en el desarrollo de LRA en pacientes anémicos y no anémicos utilizando métodos de análisis de propensiones (propensity score, adelante PS). Para realizar el emparejamiento, el PS para anemia se obtuvo de un modelo multivariante de regresión logística en el que se incluyeron las variables. El emparejamiento se llevó a cabo entre pacientes anémicos y no anémicos con un PS similar. Una vez realizado, se evaluaron las diferencias entre los grupos a través de las diferencias de medias estandarizadas, considerando que el balanceado fue satisfactorio si dicha diferencia era inferior al 10 %. A continuación, se construyó un modelo de regresión logística para comparar las tasas de LRA entre anémicos y no anémicos, ajustando por posibles confusores, y se valoró el posible efecto de las transfusiones. El modelo en concreto incluyó como variables el número de transfusiones, anemia, la interacción anemia y transfusiones, y perfusión hcto pre (hematocrito preoperatorio). Las medias de las probabilidades predichas, y sus intervalos de confianza al 95 %, representaran las tasas esperadas de AKI o LRA. El análisis fue realizado con R, versión 3.4.3.

Resultados

8. Resultados

8.1. Resultados del objetivo primario

Características de los pacientes:

La muestra de 205 pacientes tenía una edad media de 70,68 años con una desviación típica de 9,77 años. El rango fue de 52, en unas edades comprendidas entre los 33 y 85 años.

Media	70,6
Mediana	72
Moda	78
Desv. Típ.	9,77
Rango	52
Mínimo	33
Máximo	85

Tabla 3. Estadísticos descriptivos de la variable Edad. Desv. típ.: desviación típica.

Para un análisis más profundo realizamos una clasificación por grupos de edad, dividiendo en 4 grupos como muestra la gráfica adjunta.

	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
grupo I < 60 años	33	16,1
grupo II 61-70 años	49	23,9
grupo III 71-80 años	94	45,9
grupo IV > 80 años	29	14,1

Tabla 4. Estadísticos descriptivos de la variable Edad clasificada por grupos de edad.

El grupo mayoritario es el grupo III (46 %), con edades comprendidas entre los 71 y 80 años, lo que demuestra que la población susceptible de cirugía cardiaca es una población envejecida, que concuerda con lo descrito en la literatura.

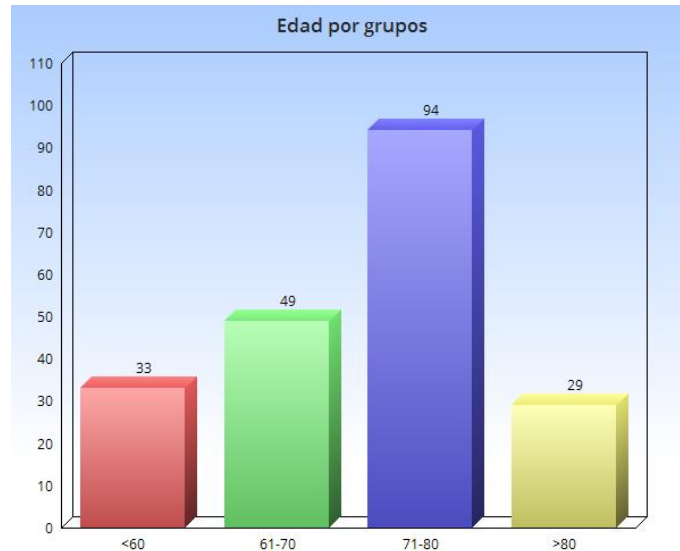


Figura 8. Diagrama de barras de la clasificación de la variable edad por grupos.

El 61% de los pacientes fueron de sexo masculino, lo que representa 125 pacientes de la muestra.

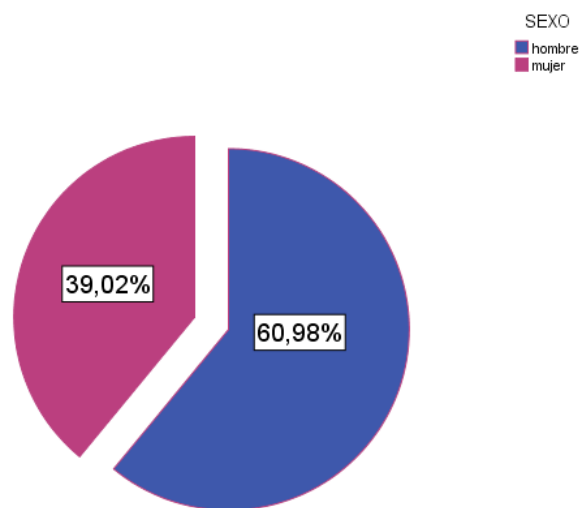


Figura 9. Diagrama de sectores de la variable sexo.

	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Hombre	125	61
Mujer	80	39
Total	205	100

Tabla 5. Descripción de la variable sexo.

En el análisis de las variables antropométricas se calculó desde el peso y la talla, obteniendo el índice de masa corporal (IMC). La media fue de 28,48 y la desviación típica 4,53.

Media	28,48
Mediana	28,01
Moda	20,7
Desv. Típ.	4,53
Rango	24,55
Mínimo	18,37
Máximo	42,91

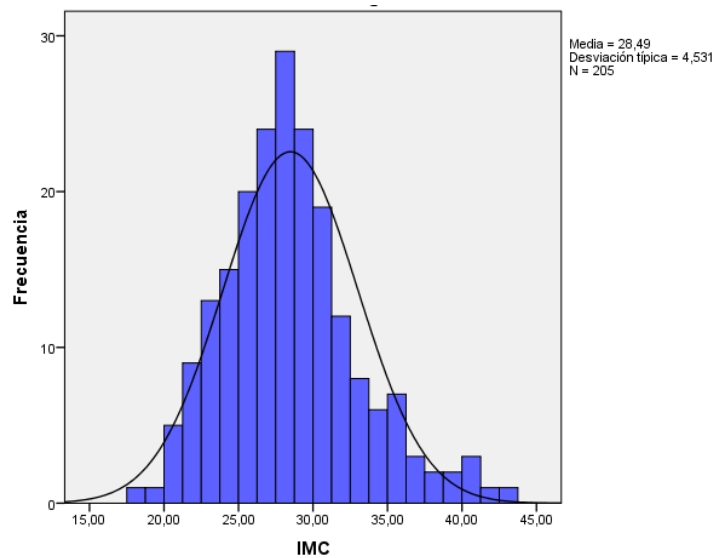


Figura 10. Figura descriptiva de la variable índice de masa corporal. Desv. Típ.: desviación típica.

Los factores de riesgo cardiovascular de la muestra se describen a continuación. El factor de riesgo más prevalente fue la hipertensión arterial, seguido de la dislipemia. El 74.6% de los pacientes presentaban hipertensión arterial. Los pacientes dislipémicos supusieron un 52,2% de la muestra. La diabetes y los pacientes fumadores o que habían cesado en su hábito de fumar recientemente mostraron porcentajes de 23,9 y 46,8 % respectivamente.

Los valores de la hemoglobina preoperatoria y de la hemoglobina postoperatoria se describen a continuación. La hemoglobina tanto preoperatoria como postoperatoria fue más baja en las mujeres.

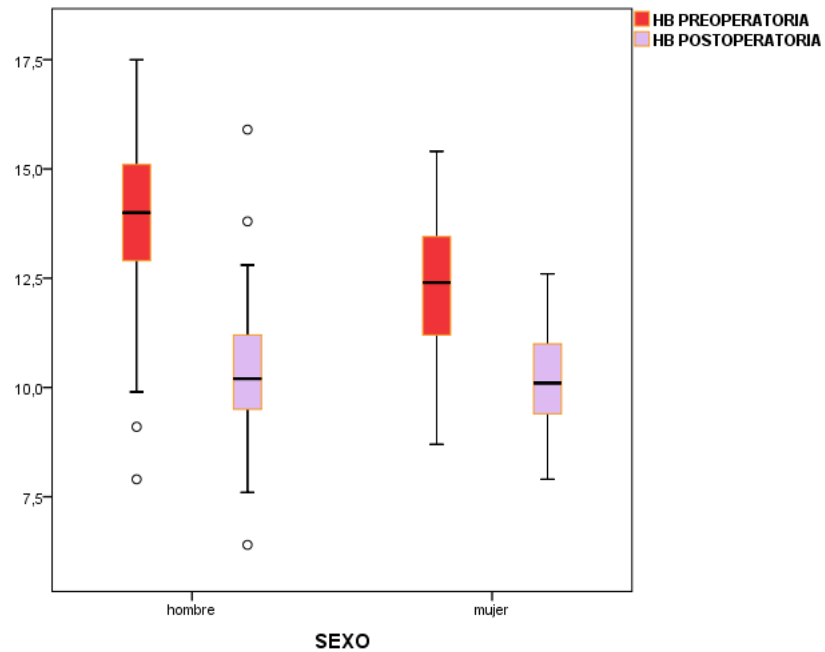


Figura 11. Diagrama de cajas de las variables hemoglobina preoperatoria y postoperatoria según el sexo de los pacientes de la muestra.

Para una mejor clasificación de la anemia preoperatoria se clasificó la muestra con un punto de corte de 12,5 gr / dL, siendo este la media de los valores de la OMS. Un 31,2 % de los pacientes presentaron una hemoglobina menor de ese punto de corte.

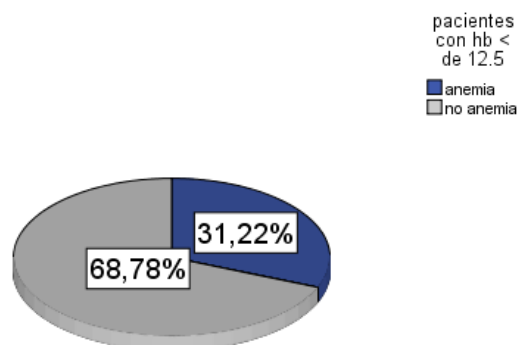


Figura 12. Diagrama de sectores según hemoglobina mayor o menor de 12,5 g/dL.

Durante el período de estudio, los 205 pacientes fueron sometidos a cirugía cardíaca electiva. En última instancia, 178 de los 205 pacientes elegibles fueron contactados y estudiados 6 meses después del alta.

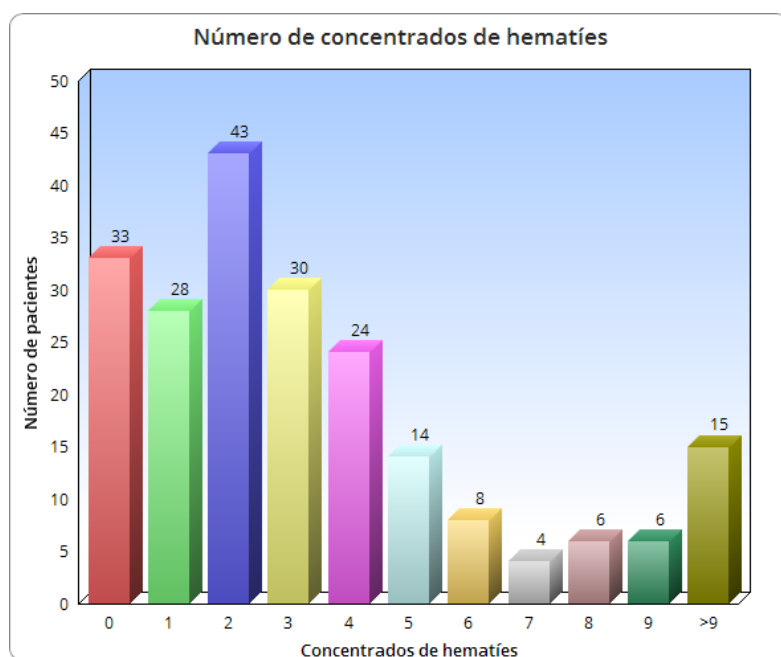


Figura 13. Distribución de unidades de glóbulos rojos o hematíes recibidas por paciente.

En torno al 50% de los pacientes recibió tres o menos concentrados de hematíes y un 16 % no recibió ninguna transfusión de sangre. Las principales características de esta muestra se reflejan en la *tabla 6*.

	Global N=178	No deterioro de CVRS N=58	Deterioro de CVRS N=120	OR IC (95%)	p
Edad	72 [65-78]	69 [61-76]	73 [67-78]	0.95 (0.92-0.98)	0.013
Sexo femenino (número [%])	69 [39]	13 [22]	56 [47]	3.02 (1.48-6.18)	0.002
IMC (Kg/m ²)	28.4 [25.2-31.2]	28 [25-29.4]	28.5 [25.4-31.7]	0.96 (0.90-1.03)	0.340
Comorbilidades (número [%])					
Hipertensión arterial	135 (76)	43 (74)	92 (76)	1.14 (0.55-2.36)	0.712
Hipertensión pulmonar	61 (34)	23 (40)	38 (32)	1.22 (0.73-2.05)	0.377
Diabetes	41 (23)	10 (17)	31(26)	1.67 (0.75-3.70)	0.225
EPOC	20 (11)	7 (12)	13 (11)	0.89 (0.33-2.37)	0.805
Enfermedad renal crónica	34 (11)	7 (12)	27 (23)	2.11 (0.86-5.19)	0.108
NYHA clase, número (%)					
I	27 (15)	12 (21)	15 (13)	1.00 [Ref.]	---
II	108 (61)	36 (62)	72 (60)	0.62 (0.26-1.47)	0.283
III	38 (21)	10 (17)	28 (23)	0.56 (0.24-1.30)	0.182
IV	5 (3)	0 (0)	5 (4)	---	---
Gravedad					
EUROSCORE II	1.7 [1.1-3.0]	1.5 [1.1-2.5]	1.7 [1.1-3.3]	0.96 (0.86-1.07)	0.622
EUROSCORE logístico	5.5 [3.0-7.7]	4.8 [2.1-6.4]	6.0 [3.2-8.1]	0.91 (0.83-0.92)	0.016
Hemoglobina (g/dl)					
Preoperatoria	13.5[12.1-14.5]	13.9 [12.8-15.0]	13.4 [11.7-14.2]	1.21 (1.01-1.46)	0.027
Postoperatoria	10.2 [9.5-11.2]	10.4 [9.7-11.2]	10.1 [9.4-11.2]	1.09 (0.85-1.40)	0.496
Tipo de cirugía (número (%))					
Pontaje aorto coronario con CEC	26 (15)	7 (12)	19 (156)	1.06 (0.55-2.04)	0.566
Pontaje aorto coronario sin CEC	15 (8)	6 (10)	9 (7)	0.72 (0.21-1.77)	0.482
Reemplazo valvular aórtico	69 (39)	25 (43)	44 (37)	0.73 (0.46-1.14)	0.515
Reemplazo valvular Mitral	28 (16)	9 (15)	19 (16)	0.80 (0.29-2.19)	0.852
Cirugía arco aórtico	12 (7)	5 (8)	7 (6)	0.73 (0.27-2.01)	0.599
Cirugía valvular y coronaria	28 (16)	6 (10)	22 (18)	2.15 (0.95-4.85)	0.092
Tiempo de CEC (min)	88 (72-114)	86 (76-111)	90 (70-119)	0.98 (0.99-1.01)	0.995
Tiempo de clampaje (min)	73 (57-94)	72 (63-95)	74 (56-92)	1.00 (0.99-1.11)	0.632
Hemo componentes					
Concentrado de hematíes (unid.)	3 [1-4]	2[1-3]	3[2-5]	0.81 (0.71-0.93)	<0.001
Plaquetas (unid.)	0 [0-1]	0[0-1]	0[0-1]	0.95 (0.69-1.30)	0.836
Plasma fresco congelado (unid.)	0[0-2]	0[0-0]	0[0-2]	0.85 (0.70-1.05)	0.133
Estancia hospitalaria	11 (9-16)	10 (9-11)	13 (10-19)	0.88 (0.82-0.95)	<0.001

Tabla 6. Características principales de las comparaciones simples y univariadas entre pacientes con calidad de vida relacionada con la salud preservada y alterada (CVRS). IMC: índice de masa corporal. CEC: circulación extracorpórea. Unid.: unidades. OR: ratio de odds. IC: intervalo de confianza del 95%. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. NYHA: clasificación de la New York Heart Association. Min.: minutos. Ref.: referencia.

La mediana del número de transfusiones de sangre por paciente fue de 3 (IQR 1-4).

Veintinueve pacientes no recibieron ninguna transfusión durante la hospitalización.

Los resultados sobre la CVRS se muestran a continuación. Una proporción sustancial de pacientes (del 15 al 41%) referían problemas moderados a graves en cada dimensión del instrumento EuroQol-5D. Las *figuras A, B, C, D, y E*, muestran gráficamente cada una de las dimensiones del cuestionario EuroQol-5D y el número de pacientes en ordenadas.

Las puntuaciones medias de EuroQol-5D y escala visual analógica fueron 0,8 (IQR 0,61-1) y 70 (IQR 50-80) respectivamente, con distribuciones similares en ambas variables (*Figuras F y G*).

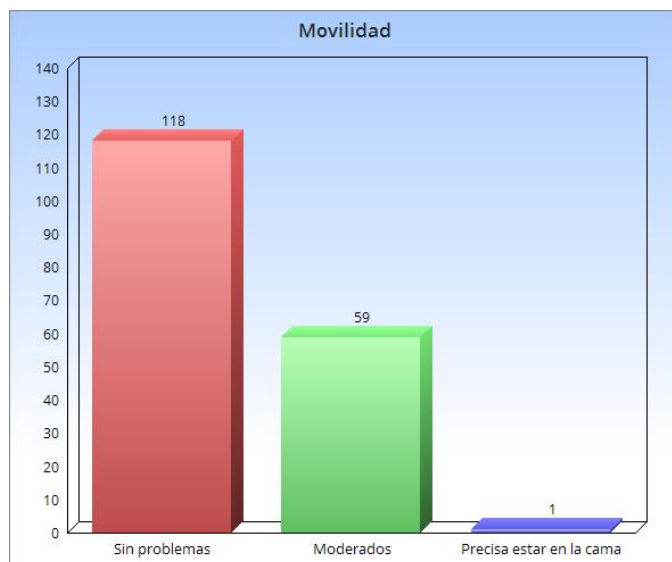


Figura A. Resultados de la dimensión Movilidad del EuroQol-5D. Número de pacientes en ordenadas y en cada columna.

La mayoría de los pacientes no mostraron problemas en la dimensión de movilidad, un 29 % refirió moderados problemas de movilidad. (Figura A).

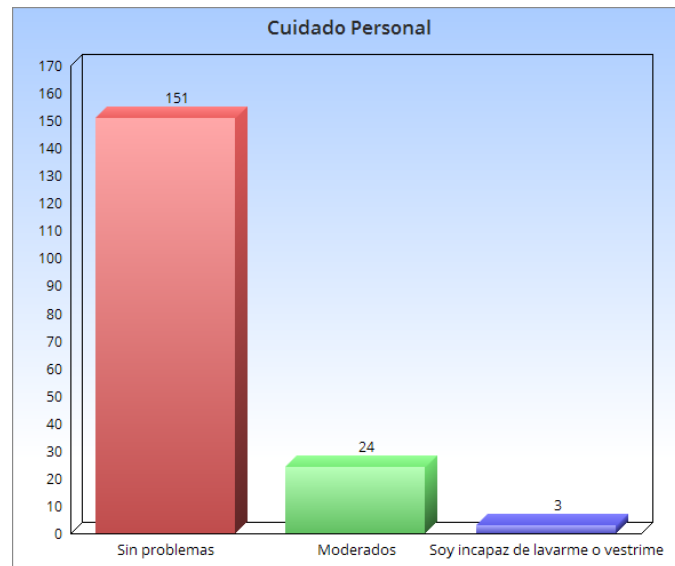


Figura B. Resultados de la dimensión Cuidado Personal del EuroQol-5D.

En la dimensión de cuidado personal, que hace referencia a la dificultad que presentan los pacientes al asearse o vestirse, el 73,7% no refirió problemas, el 11,7 % refirió algunos o moderados problemas y el 1,3 % era incapaz de realizarlas a los seis meses de la intervención. (Figura B).

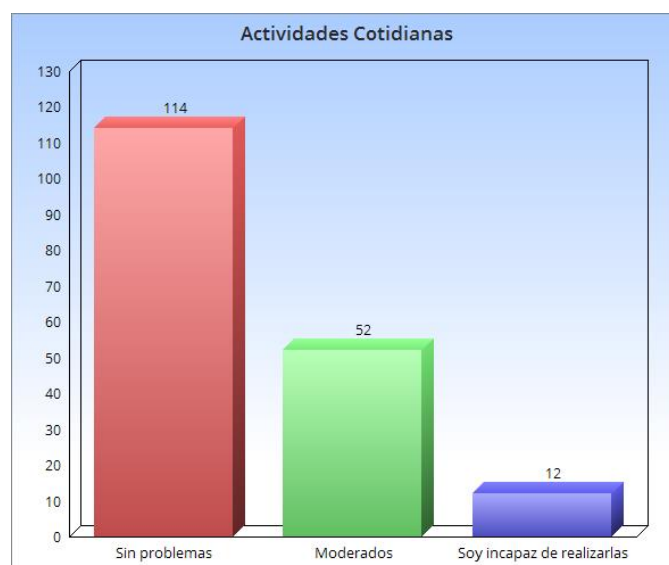


Figura C. Resultados de la dimensión Actividades Cotidianas del EuroQol-5D.

El 55,6% no refirió problemas de desempeño de las actividades cotidianas, un 25,4% presentaba moderados problemas y 5,9 % era incapaz. (Figura C).

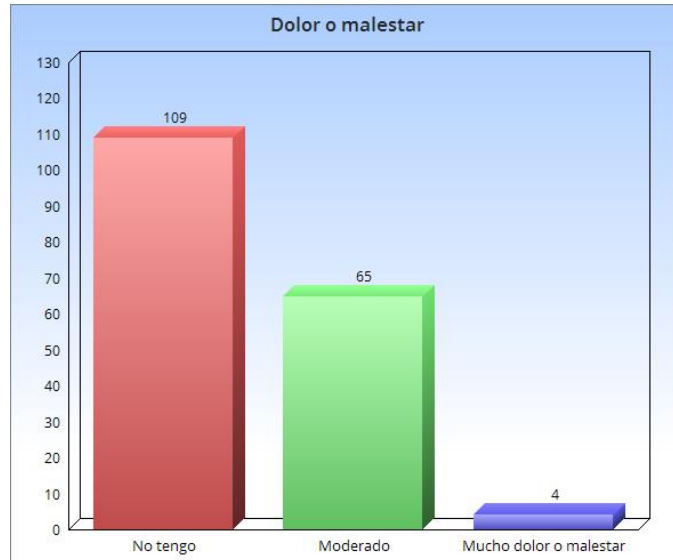


Figura D. Resultados de la dimensión Dolor o malestar del EuroQol-5D.

Los pacientes refirieron que no presentaban dolor o malestar tras la intervención en un 53,2 %, de manera moderada en un 31,7 % y afirmaron tener mucho en un 2%. (Figura D).

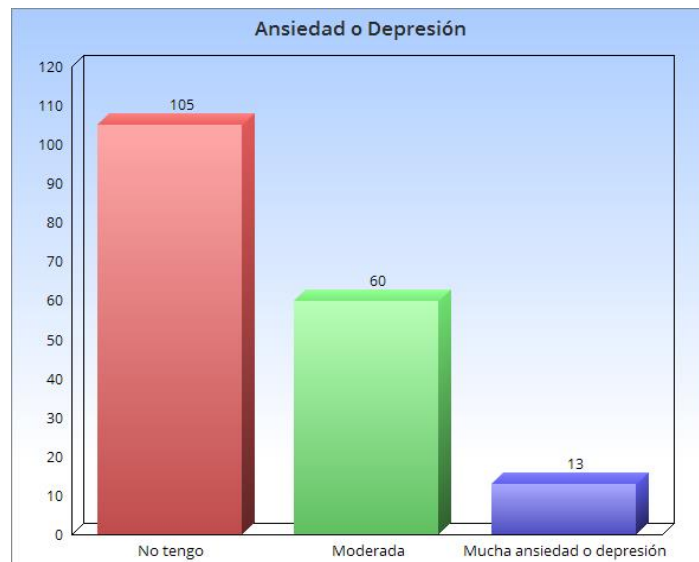


Figura E. Resultados de la dimensión Ansiedad o Depresión del EuroQol-5D.

Un 51,2% no refirió síntomas de ansiedad o depresión, un 29,3% los manifestó de manera moderada y un 6,3% presentaba mucha sintomatología ansioso-depresiva. (Figura E).

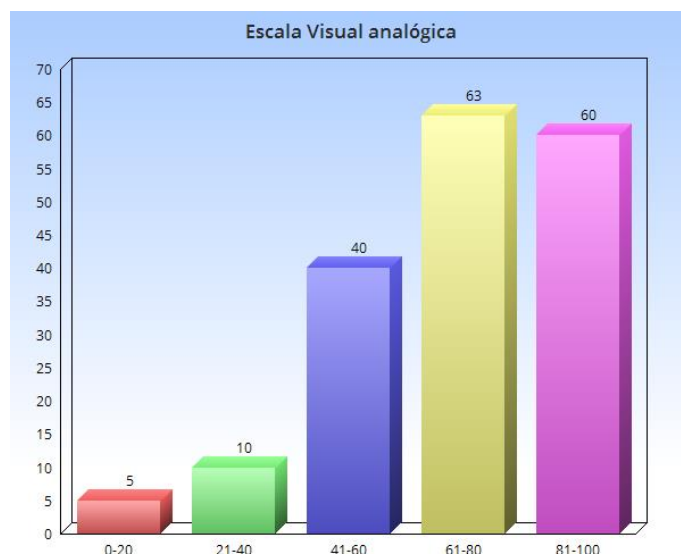


Figura F. Resultados de la Escala Visual Analógica del EuroQol –5D.

Las *figuras F* y *G* muestran respectivamente los resultados de la escala visual analógica referida por los pacientes y la tarifa o valor del EuroQol-5D calculado según se ha descrito en el texto.

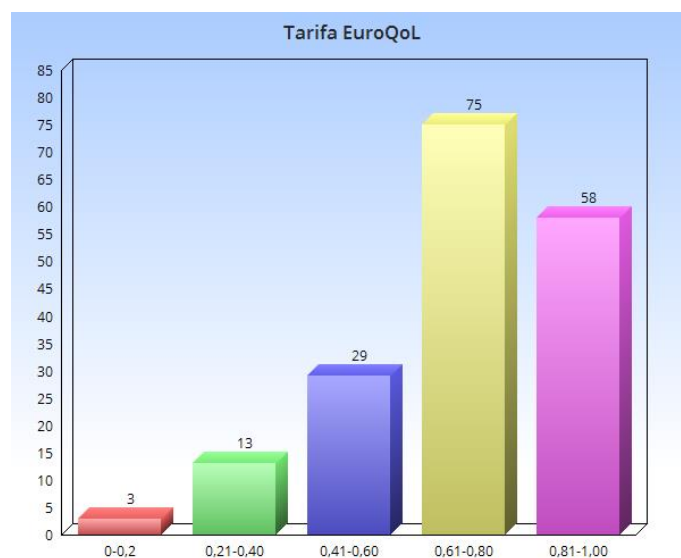


Figura G. Resultados de la tarifa del EuroQol –5D.

Sobre la base de estos resultados, la muestra se dividió en función de la presencia de un deterioro de la CVRS. En total, 120 de 178 pacientes (67%) informaron un resultado

anormal en al menos una de las dimensiones de EuroQol-5D. Aquellos con una CVRS anormal eran mayores, más comúnmente mujeres, con un riesgo quirúrgico más elevado evaluado por el EuroScore logístico, mostraron niveles de hemoglobina preoperatorios más bajos y recibieron más transfusiones de sangre.

Con el fin de identificar las variables relacionadas con un deterioro de la CVRS, se construyeron diferentes modelos de regresión logística. En los modelos univariados, el número de unidades de hematíes transfundidas se relacionó con un deterioro en el resultado global y en cada dimensión de la herramienta de la valoración de la CVRS EuroQol-5D. Se analizaron modelos multivariados que incluyeron edad, sexo, niveles de hemoglobina pre y postoperatoria. Las proporciones de probabilidades del número de unidades de hematíes transfundidas para cada modelo se muestran en la *Figura 14*.

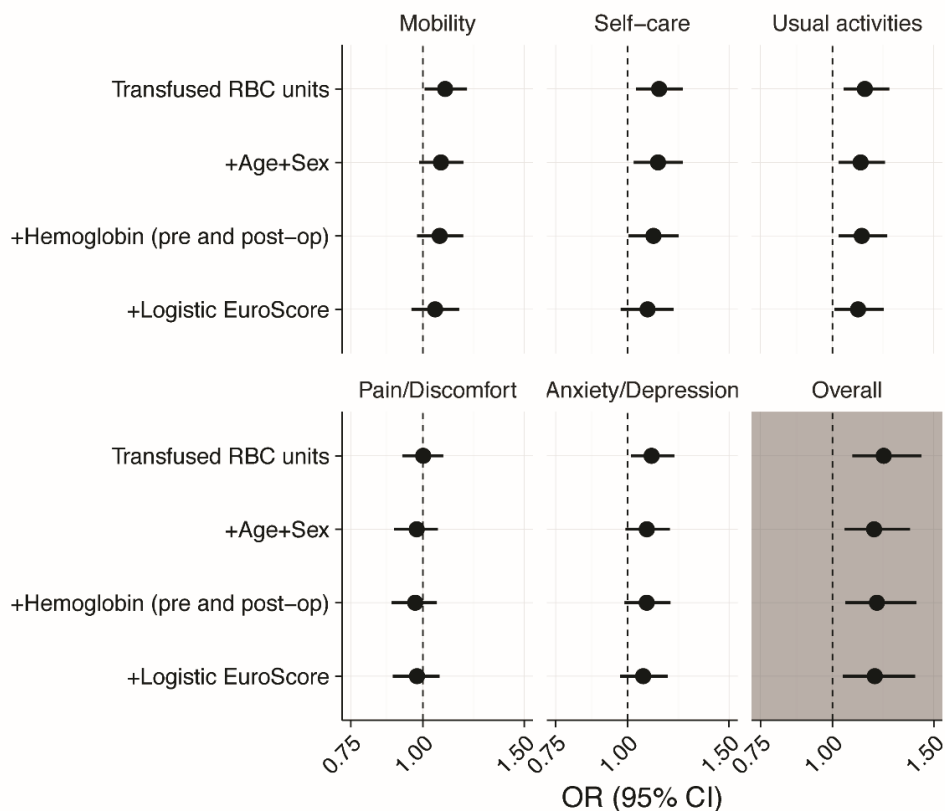


Figura 14. Impacto del número de unidades de glóbulos rojos (RBC) transfundidas en cada dimensión del instrumento EuroQol-5D (A-E) y en el valor total (F). Los gráficos muestran el odds ratio (OR) por unidad de RBC y el intervalo de confianza del 95% en cada uno de los modelos de regresión logística (cada uno añadiendo todas las covariables anteriores). “Mobility”: movilidad; “Self-care”: cuidado-personal; “Usual activities”: actividades

cotidianas; “Pain/discomfort”: dolor-malestar; “anxiety/depression”: ansiedad/depresión; “overall”: conjunto; “Transfused RBC units”: unidades de hematies transfundidas; “age/sex”: edad/sexo; “hemoglobin pre and post op”: hemoglobina pre y post operatoria; “logistic EuroScore”: EuroScore logístico.

Como se muestra en esta figura, el peso de las unidades de hematies transfundidas fue mayor en las dimensiones de "autocuidado" y "actividades habituales", manteniendo su significación estadística después de ajustar por otras covariables.

Los resultados de los modelos finales (*Tabla 7*), incluyendo todas las variables con diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones univariadas, demostraron que la edad, el sexo femenino y las unidades de concentrado de hematies transfundidas se relacionaron con un mayor riesgo de deterioro de la CVRS después de la cirugía cardíaca.

	Deterioro de la CVRS			EuroQol-5D score			Escala Visual Analógica		
	OR	95% CI	p	Coef beta	95% CI	p	Coef beta	95% CI	p
Transfusión de CdH	1.17	1.03 – 1.36	0.03	-0.010	-0.019 – -0.001	0.04	-0.751	-1.605 – 0.104	0.09
Hemoglobina preoperatoria	1.19	0.89 – 1.59	0.23	0.003	-0.022 – 0.028	0.83	1.540	-0.851 – 3.932	0.21
Hemoglobina postoperatoria	1.08	0.76 – 1.55	0.66	0.010	-0.021 – 0.042	0.51	1.738	-1.180 – 4.655	0.24
Edad	1.05	1.01 – 1.09	0.01	-0.003	-0.007 – 0.000	0.08	0.088	-0.247 – 0.424	0.61
Sexo femenino	2.81	1.21 – 6.87	0.02	-0.096	-0.171 – -0.022	0.01	-2.184	-9.128 – 4.761	0.54
EuroScore logístico	1.03	0.96 – 1.12	0.51	-0.003	-0.010 – 0.003	0.28	-0.292	-0.874 – 0.290	0.33
Propensity score	6	0.21 – 185.2	0.30	-0.041	-0.362 – -0.281	0.80	3.719	-26.13 – 33.57	0.81

Tabla 7. Predictores de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), puntaje global de EuroQol-5D Score o tarifa (de 0 a 1) y escala visual-analógica auto rellenada (de 100 a 0, que corresponde a la mejor y peor calidad alcanzable de vida). OR: Odds ratio. IC del 95%: intervalo de confianza del 95%. CdH: Concentrados de hematíes. “Propensity score”: índice de propensión. Coef: coeficiente.

Las unidades de hematíes transfundidas mostraron una relación significativa con la tarifa del EuroQol-5D y demostraron ser la única variable relacionada significativamente con el valor de la escala analógica visual. La *Figura 15* muestra la relación entre el número de unidades de hematíes transfundidas y la escala visual analógica (*Figura 15B*) o la puntuación final de EuroQol-5D (*Figura 15A*) después del ajuste por las otras variables del modelo.

Finalmente, se documentó el cambio en la CVRS antes y después de la cirugía. Ciento quince pacientes (65%) reportaron una mejoría en comparación con su estado prequirúrgico, mientras que 49 (27%) y 14 (8%) reportaron ser iguales o peores respectivamente. La ausencia de cambio en la CVRS se relacionó con el número de unidades de hematíes transfundidas (OR 1,13, intervalo de confianza del 95% 1,03-1,25, $p = 0,01$) después del ajuste por edad, sexo, valores de hemoglobina pre y post operatoria y EuroScore logístico. La *Figura 15C* muestra estos cambios auto reportados en la CVRS por cuartiles de unidades de hematíes transfundidas.

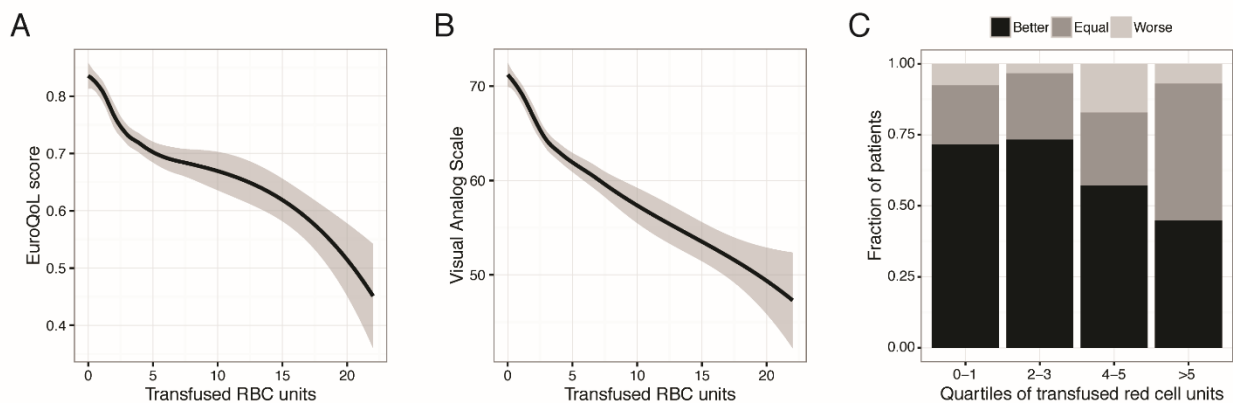


Figura 15. *Relación entre el número de unidades de hematíes (RBC) transfundidas, la puntuación global de EuroQol-5D (A) y la escala analógica visual (EVA, panel B) después del ajuste por edad, sexo, niveles de hemoglobina y EuroScore. La figura C muestra la distribución del cambio auto reportado en la calidad de vida relacionada con la salud antes y después de la intervención quirúrgica, de acuerdo con los cuartiles de los hematíes transfundidos. “Transfused RBC units”: unidades de células rojas transfundidas. “EuroQol score”: índice EuroQoL. “Better, equal, worse”: mejor, igual, peor. “Fraction of patients”: fracción de pacientes. “Quartiles of transfused red cell units”: cuartiles de unidades de células rojas.*

8.2. Resultados del objetivo secundario

8.2.1 Relación entre transfusión y desarrollo de Lesión Renal Aguda postoperatoria

La serie completa de 8098 pacientes engloba todos los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca durante el periodo de enero de 2004 a junio de 2014. Los pacientes ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos del antiguo Hospital Universitario Central de Asturias. Dada la característica especializada de esa unidad los motivos de ingreso fueron principalmente postoperatorios de cirugía cardíaca. En la *figura 16* podemos observar que la mayoría de los pacientes (6254) que supone el 77.22%, procedían del quirófano de cirugía cardíaca, seguidos en segundo lugar por ingresos por enfermedad médica (574). Es conveniente comentar que los ingresos por traumatismo se refieren a traumatismos torácicos que ocasionalmente eran ingresados en esa unidad por petición de Cirugía torácica. El paciente politraumatizado requería ingreso en una unidad diferente.

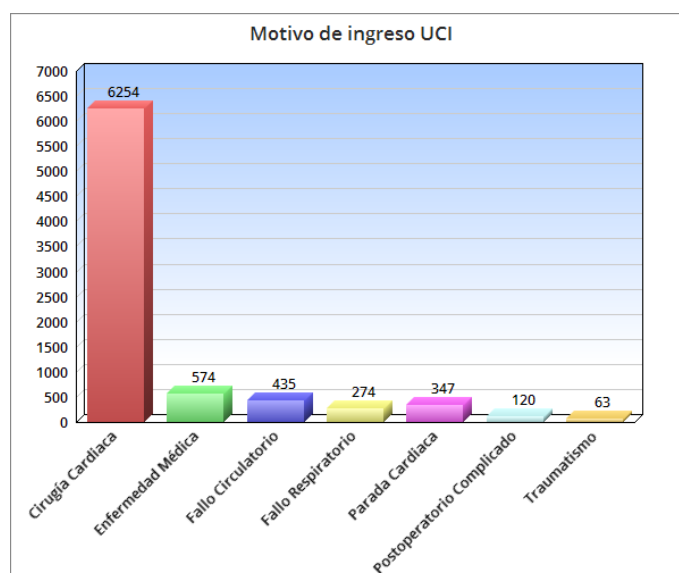


Figura 16. Diagrama de barras de la muestra completa de pacientes según el motivo de ingreso.

La muestra seleccionada para el estudio consta de 3118 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca. Del total de los pacientes incluidos, 277 (8,88%) desarrollaron LRA y un total de 2841 (91,11%) no desarrollaron LRA en el postoperatorio según los criterios RIFLE (122).

La mayor parte de los pacientes eran de sexo masculino (64,18%), la edad media fue de 68 años con una desviación típica de 10,96 años. En la clasificación por grupos de edad se obtuvo la siguiente distribución de frecuencias: 71 a 80 (42.46 %), 61 a 70 (26.59 %), <60 (23.12 %) y >80 (7.83 %).

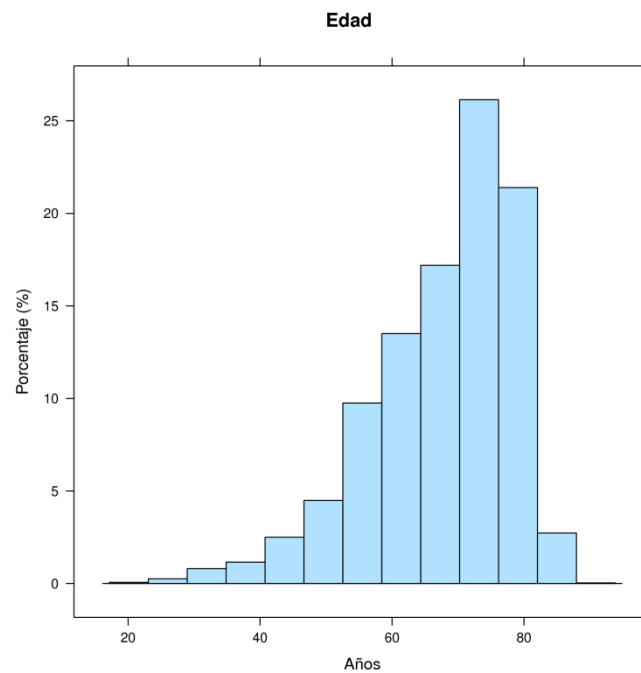


Figura 17. Diagrama de barras o pirámide de edad de la muestra.

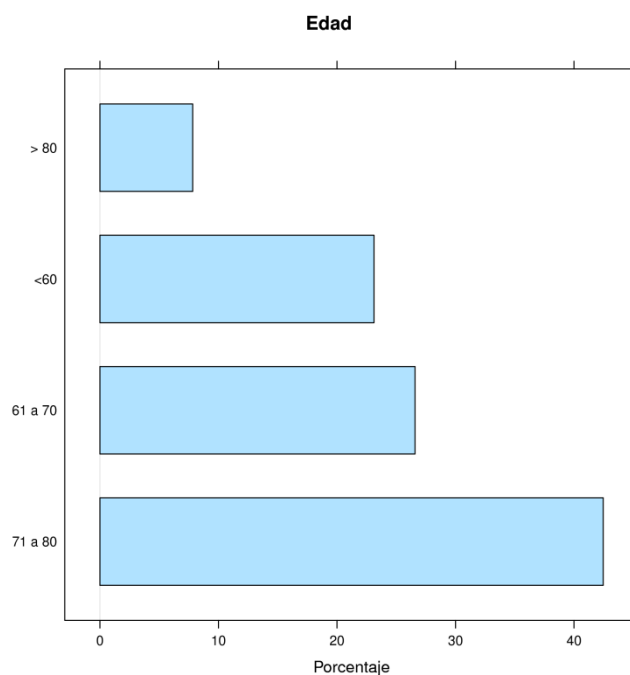


Figura 18. Diagrama de barras de la variable edad agrupada en intervalos de edad.

El índice de masa corporal (IMC) obtuvo un valor medio y desviación típica de 28,22 +/- 4,21 Kg / m². Respecto a la variable Perfusión carácter, que hace referencia al tiempo de demora desde la indicación hasta el procedimiento quirúrgico, se obtuvo la siguiente distribución de frecuencias: Electivo (63.37 %), Preferente (18.7 %), Urgente (12.19 %) y Emergente (5.74 %). Como se puede apreciar la mayor parte fueron procedimientos de carácter electivo o cirugías programadas, siendo las menos frecuentes las de carácter emergente. La mayor parte de los procedimientos fueron de cirugía valvular y los trasplantes fueron los que obtuvieron el menor porcentaje. Se obtiene una distribución de frecuencias descrita como: Valvular (35.76 %), Mixto (20.69 %), Coronario CEC (17.45 %), Coronario OPB (14.21 %), Aorta (6.29 %), Endocarditis (3.53 %) y Trasplante (2.08 %).

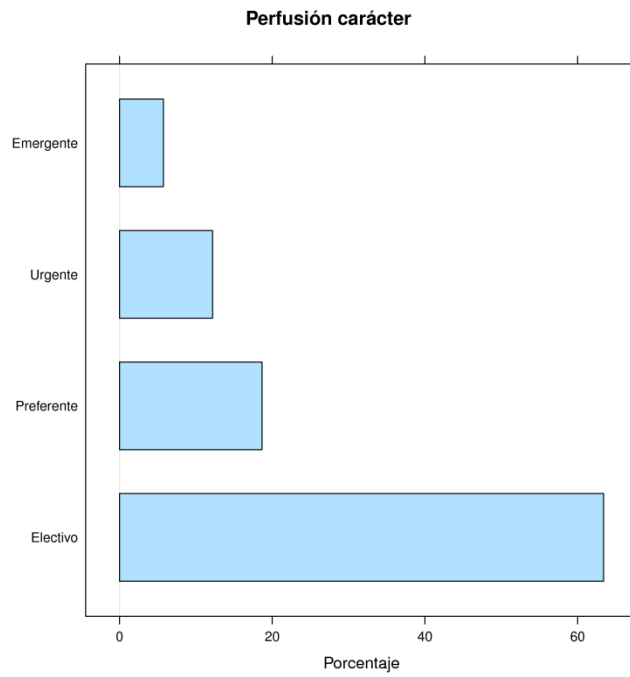


Figura 19. Diagrama de barras de la frecuencia de la variable perfusión carácter.

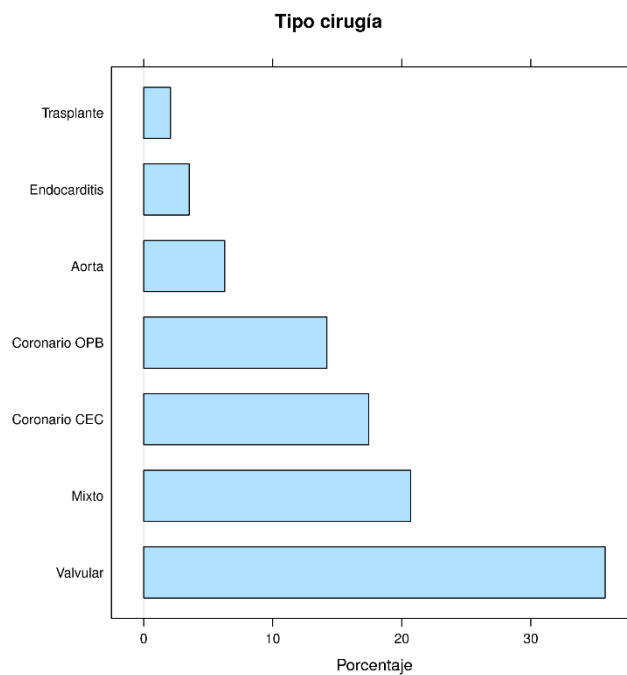


Figura 20. Diagrama de barras de la variable tipo de cirugía.

Los tiempos de circulación extracorpórea y de clampaje aórtico en minutos de los pacientes intervenidos con esta modalidad se explican a continuación.

El valor medio del tiempo de CEC fue de 105.61 minutos, con una desviación típica de 43.18 minutos, mientras que la mediana disminuye hasta 97 minutos. El valor medio del tiempo de clampaje aórtico 75.2 minutos, con una desviación típica de 32.27 minutos, mientras que la mediana disminuye hasta 68 minutos.

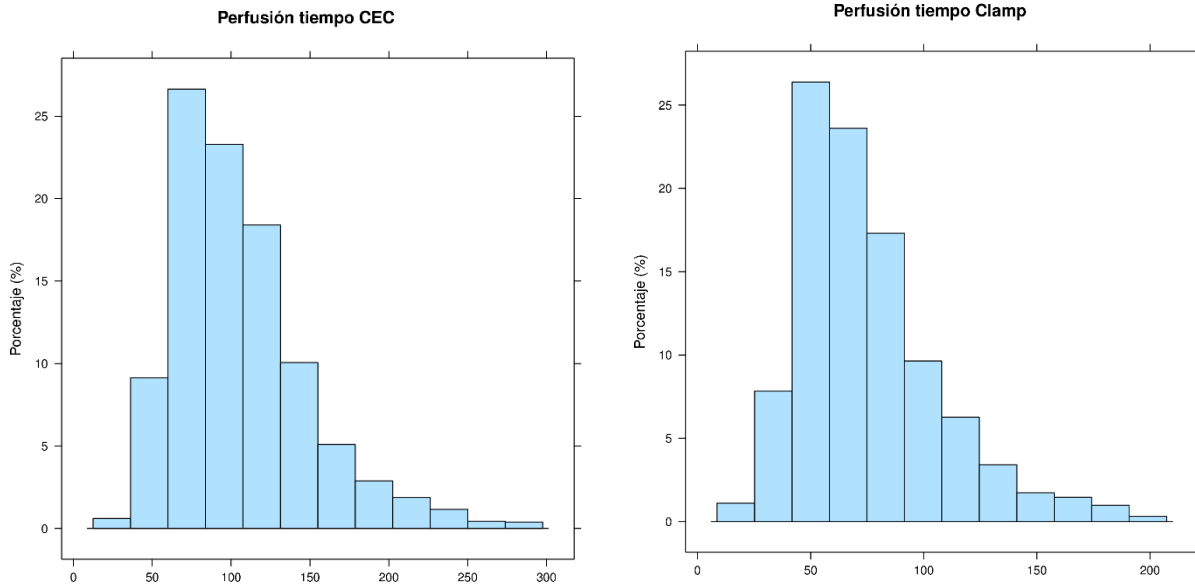


Figura 21. Diagrama de barras de las variables tiempo de CEC y de tiempo de Clampaje.

El valor medio de EuroScore aditivo obtenido fue de 6.54, con una desviación típica de 4.35, mientras que la mediana disminuye hasta 6.

La serie de pacientes tenía un valor medio de hematocrito preoperatorio de 39.37 %, con una desviación típica de 4.87 y una mediana de 40 %. Los valores de hemoglobina preoperatoria fueron de una media de 13,27 gr / dL, una desviación típica de 1,75 gr / dl con una mediana en 13 gr / dL. La media del recuento de plaquetas preoperatorio fue de 218.987,5 (+/- 55.949,04) y mediana de 210.000 plaquetas.

La media de la variable perfusión hematíes o número de concentrados de hematíes transfundidos durante el procedimiento quirúrgico fue de 1,67 (+/- 1,95) con mediana de 1. Para la variable perfusión plasma o número de unidades de plasma fresco congelado transfundidas intraoperatoriamente la media fue de 1,34 (+/- 1,87). La variable perfusión plaquetas o número de bolsas de plaquetas fue de 0,42 (+/- 0,64).

			Percentiles (%)				
	Media	Desviación típica	P 0	P 25	P 50	P 75	P 100
Perfusión hematíes	1,67	1,95	0	0	1	2	44
Perfusión plasma	1,34	1,87	0	0	0	3	11
Perfusión plaquetas	0,42	0,64	0	0	0	1	10
Edad	67,99	10,96	20	61	71	76	91
IMC	28,22	4,21	13,39	25,39	27,84	30,7	50,22
Perfusión hbna pre	13,27	1,75	9	12	13	14	17
Perfusión tiempo cec	105,61	43,18	23	74	97	126	287
Perfusión tiempo clamp	75,2	32,27	16	53	68	90	200
Perfusión hcto pre	39,37	4,87	28	36	40	43	51
Plaquetas pre	218987,49	55949,04	130000	177000	210000	252000	400000
Cirugía euroscore	6,54	4,35	0	4	6	8	45

Tabla 8. Resumen de los estadísticos para las variables continuas analizadas.

A continuación, se puede observar en la *tabla 9* el resumen de las variables analizadas en los dos grupos de pacientes según el desarrollo de LRA o AKI en el postoperatorio de cirugía cardiaca y sus niveles de significación estadística.

		No AKI (n=2841)	AKI (n=277)	pvalor
Sexo	Hombre	1823(64,17%)	178(64,26%)	1
	Mujer	1018(35,83%)	99(35,74%)	
Edad	Menor que 60	683(24,04%)	38(13,72%)	<0,001
	Entre 61 y 70	769(27,07%)	60(21,66%)	
	Entre 71 y 80	1170(41,18%)	154(55,60%)	
	Más de 80	219(7,71%)	25(9,03%)	
Tipo Cirugía	Coronario CEC	514(18,09%)	30(10,83%)	<0,001
	Coronario OPB	428(15,07%)	15(5,42%)	
	Valvular	1018(35,83%)	97(35,02%)	
	Mixto	580(20,42%)	65(23,47%)	
	Transplante	51(1,80%)	14(5,05%)	
	Aorta	163(5,74%)	33(11,91%)	
	Endocarditis	87(3,06%)	23(8,30%)	
Perfusión Carácter	Electivo	1849(65,08%)	127(45,85%)	<0,001
	Emergente	136(4,79%)	43(15,52%)	
	Preferente	532(18,73%)	51(18,41%)	
	Urgente	324(11,40%)	56(20,22%)	
IMC	kg/m2	28,22(4,20)	28,27(4,28)	0,866
Perfusión hbna pre	gr/dl	13,33(1,72)	12,65(1,88)	<0,001
Perfusión tiempo cec	minutos	102,77(40,48)	131,77(56,59)	<0,001
Perfusión tiempo clamp	minutos	73,79(31,21)	88,18(38,48)	<0,001
Perfusión hcto pre	%	39,54(4,80)	37,66(5,26)	<0,001
Plaquetas pre	número	219429,43(55619,52)	214454,87(59137,97)	<0,001
Cirugía euroscore	%	6,29(4,17)	9,10(5,31)	<0,001
Perfusión hematíes	Concentrado	1,54(1,86)	2,94(2,32)	<0,001
Perfusión plasma	Unidades de PFC	1,23(1,79)	2,57(2,19)	<0,001
Perfusión plaquetas	pool de plaq.	0,39(0,62)	0,79(0,75)	0,158

Tabla 9. Descripción de las variables en los dos grupos No AKI y AKI. Tamaño muestral por apartados correspondientes y porcentajes. Nivel de significación estadística en las comparaciones univariantes.

En el análisis bivalente de cada una de las variables estudiadas con la variable LRA o AKI, se obtuvieron los siguientes resultados. En las variables cualitativas sexo, edad, tipo de cirugía y perfusión carácter tras realizar un análisis para estudiar su relación mediante la prueba de Chi Cuadrado de Pearson, se obtuvo que no existía asociación con el sexo (p valor = 1) y sí que existía asociación entre la edad (p valor < 0,001), el tipo de cirugía (p valor < 0,001) y el carácter de la intervención (p valor < 0,001). Respecto a las variables cualitativas, con el fin de determinar en cada variable si su comportamiento difiere de la variable AKI según los distintos niveles, se realizaron diferentes contrastes que se detallan en la *tabla 10* de forma resumida. Se muestran los principales valores estudiados.

		media	mediana	DT	p25	p75
IMC	No AKI	28,22	27,82	4,2	25,39	30,7
	AKI	28,77	28,23	4,28	25,26	30,78
Perfusión Hb pre	No AKI	13,33	13	1,72	12	15
	AKI	12,65	13	1,88	11	14
Perfusión tiempo de CEC	No AKI	102,77	96	40,48	73	123
	AKI	131,77	119	56,59	89	167
Perfusión tiempo de clamp	No AKI	73,79	67	31,21	52	88
	AKI	88,18	79	38,48	60,25	110
Perfusión hto pre	No AKI	39,54	40	4,8	36	43
	AKI	37,66	38	5,26	34	42
Perfusión plaq pre	No AKI	219429,43	211000	55619,52	178000	253000
	AKI	214454,87	202000	59137,97	172000	241000
EuroScore	No AKI	6,29	6	4,17	4	8
	AKI	9,1	8	5,31	6	11
Perfusión hematíes	No AKI	1,54	1	1,86	0	2
	AKI	2,94	2	2,32	2	4
Perfusión plasma	No AKI	1,33	0	1,79	0	3
	AKI	2,57	3	2,19	0	4
Perfusión plaquetas	No AKI	0,39	0	0,62	0	1
	AKI	0,79	1	0,75	0	1

Tabla 10. Resumen de los principales valores estudiados de las variables continuas en el análisis bivalente. DT: desviación típica. P: percentil. AKI: lesión renal aguda.

Para la variable IMC, si bien se rechaza la hipótesis de normalidad en alguna de las modalidades (test de Shapiro-Wilk, No AKI, p-valor=0 y Si AKI, p-valor<0.001) y que no se rechaza la hipótesis de igualdad de escalas (test de Ansari-Bradley, p-valor = 0.384), considerando el suficiente tamaño de la muestra, se obtiene que no se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test t de Student, p-valor = 0.866). Después de realizar este análisis se concluye que los grupos no presentan diferencias significativas.

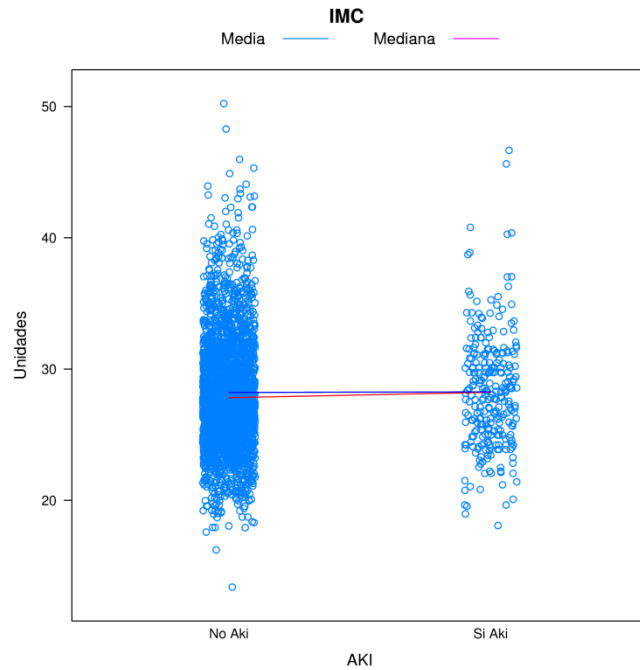


Figura 22. Gráfico descriptivo del análisis bivalente de la relación IMC con AKI.

Tampoco encontramos diferencias significativas en el recuento de plaquetas preoperatorio (variable plaquetas pre). Test de Shapiro-Wilk, No AKI, p-valor=0 y Si AKI, p-valor<0.001, test de Ansari-Bradley, p-valor = 0,566, no rechazando la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test t de Student, p-valor = 0,158).

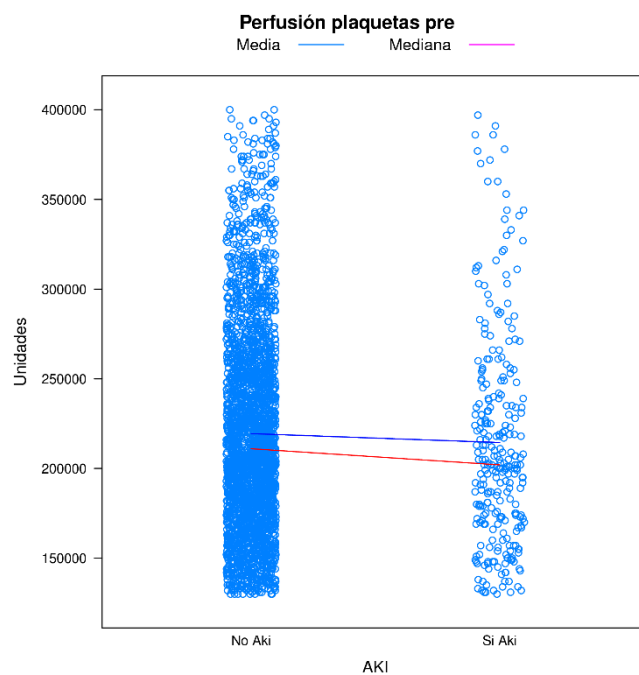
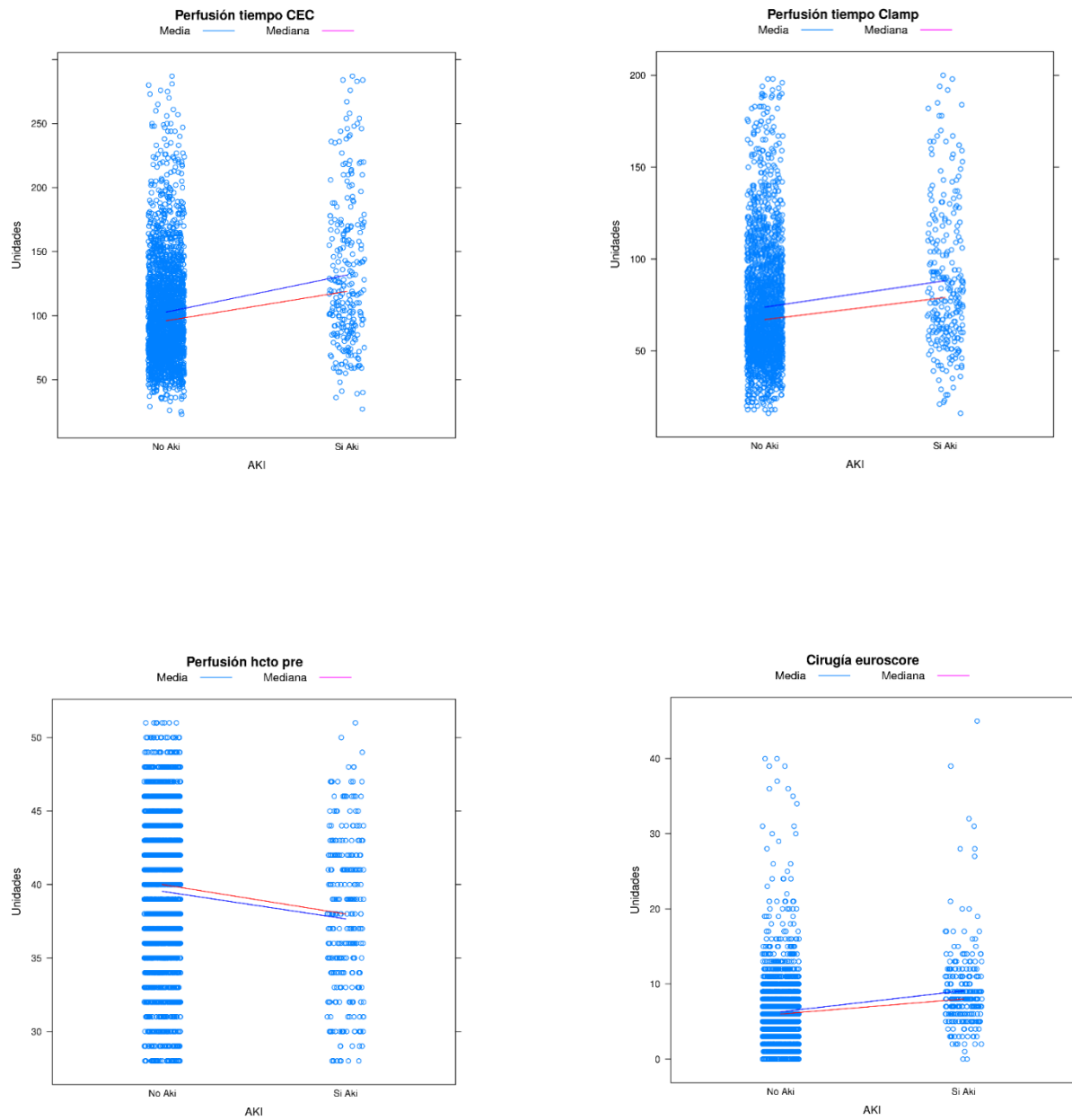


Figura 23. Gráfico descriptivo del análisis bivalente de la relación plaquetas pre con AKI.

Se observaron comportamientos diferentes de las variables Perfusión Hb pre, Perfusión tiempo de CEC, Perfusión tiempo de clamp, Perfusión hcto pre, EuroScore, Perfusión hematíes, Perfusión plasma, Perfusión plaquetas. (Figura 24).



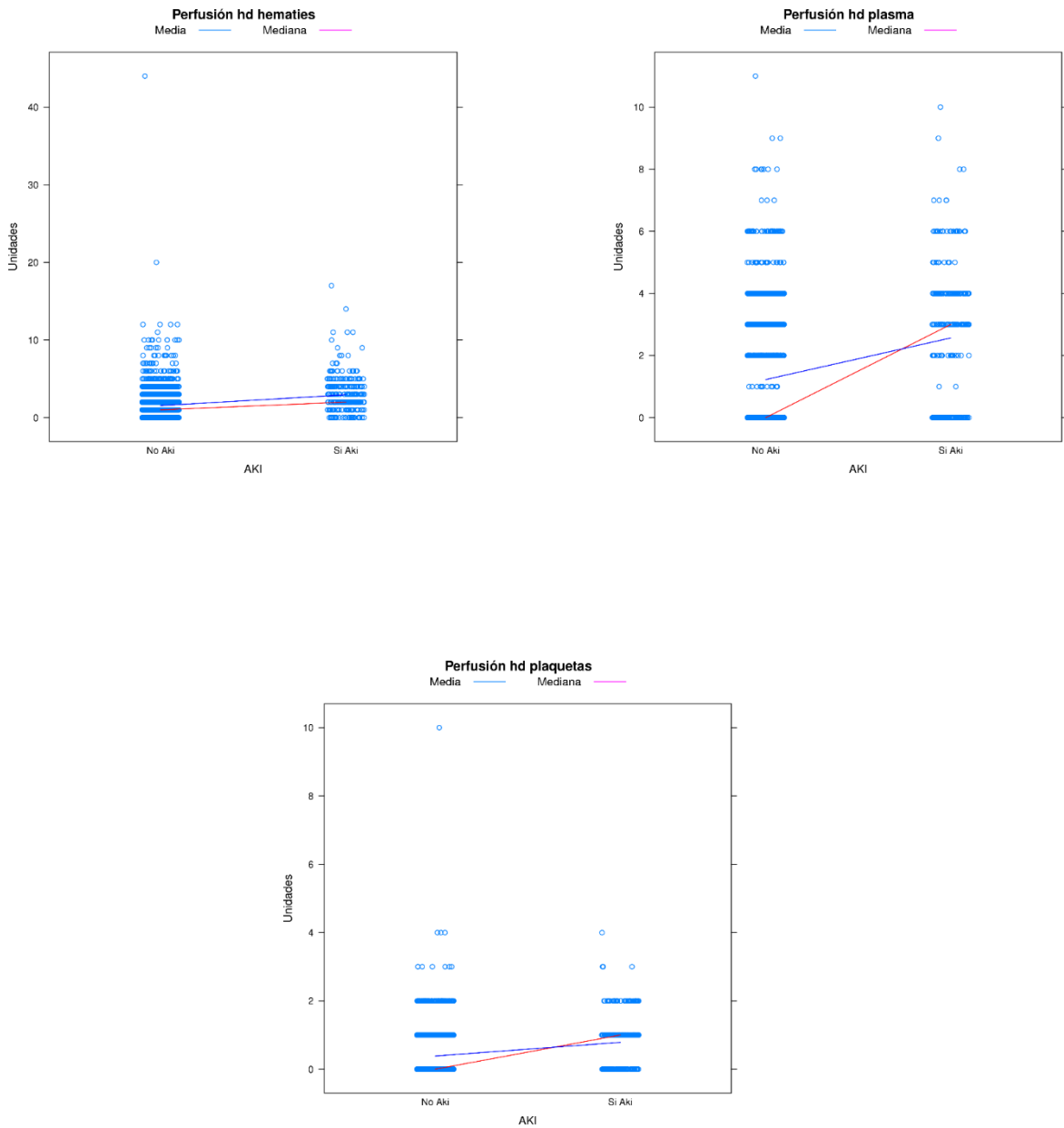


Figura 24. Gráficos que demuestran la relación bivalente de las variables comentadas con AKI.

Tras realizar un análisis de propensión y emparejamiento (“propensity score matching”) se obtienen 277 pares de pacientes con las mismas características. En total suman 554 casos válidos, de ellos se comparan 277 que desarrollaron LRA con 277 controles.

En el análisis descriptivo de la muestra emparejada se obtiene que la mayor parte fueron varones 63,36 %. La edad media es de 70,88 años con desviación típica de 9,89 y mediana de 74 años. En la clasificación por grupos de edad se obtuvo la siguiente distribución de frecuencias: 71 a 80 (57,6 %), 61 a 70 (20,4 %), <60 (13,36 %) y >80 (8,66 %). El índice de masa corporal (IMC) tiene valor medio y desviación típica de 27,74 +/- 4,34 Kg / m². Respecto al tiempo de demora desde la indicación hasta el procedimiento quirúrgico, se obtuvo la siguiente distribución de frecuencias: Electivo (44,9 %), Preferente (19,9 %), Urgente (19,5 %) y Emergente (15,7 %). El tipo de cirugía obtuvo una distribución de frecuencias descrita como: Valvular (35,02 %), Mixto (23,29 %), Coronario CEC (11,73 %), Coronario OPB (4,87 %), Aorta (11,91 %), Endocarditis (7,76 %) y Trasplante (5,42 %). El valor medio del tiempo de CEC fue de 130,31 minutos, con una desviación típica de 54,27 minutos, mientras que la mediana disminuye hasta 119 minutos. El valor medio del tiempo de clampaje aórtico 87,63 minutos, con una desviación típica de 38,01 minutos, mientras que la mediana disminuye hasta 80 minutos. En este análisis quedan excluidos los procedimientos sin CEC (coronario OPB). El valor medio de EuroScore aditivo obtenido fue de 8,82, con una desviación típica de 5,27, mientras que la mediana disminuye hasta 8 puntos. El valor medio de hematocrito preoperatorio de 37,66 %, con una desviación típica de 5,06 y una mediana de 38 %. Para la variable hemoglobina preoperatoria fueron de una media de 12,64 gr / dL, una desviación típica de 1,83 y con una mediana en 13 gr / dL. La media del recuento de plaquetas preoperatorio fue de 218.158,8 (+/- 57.557,86) y mediana de 208.000 plaquetas. La media de la variable perfusión hematíes fue de 2,67 (+/- 2,36) con mediana de 2. Para la variable perfusión plasma o número de unidades de plasma fresco congelado transfundidas intraoperatoriamente la media fue de 2,36 (+/-

2,19) y mediana de 3 unidades de PFC. La variable perfusión plaquetas o número de bolsas de plaquetas fue de 0,70 (+/- 0,83) y mediana de 1.

			Percentiles (%)				
	Media	Desviación típica	P 0	P 25	P 50	P 75	P 100
Perfusión hematíes	2,67	2,36	0	1	2	4	17
Perfusión plasma	2,36	2,19	0	0	3	4	11
Perfusión plaquetas	0,72	0,83	0	0	1	1	10
Edad	70,88	9,82	26	66	74	78	85
IMC	28,21	4,34	17,93	25,35	27,74	30,8	46,66
Perfusión hbna pre	12,64	1,83	9	11	13	14	17
Perfusión tiempo cec	130,31	54,27	27	90,5	119	160	287
Perfusión tiempo clamp	83,63	38,01	16	60	80	109	200
Perfusión hcto pre	37,66	5,06	28	34	38	41,75	51
Plaquetas pre	218158,84	57557,86	130000	174250	208000	251000	397000
Cirugía euroscore	8,82	5,27	0	6	8	11	45

Tabla 11. Resumen de los estadísticos para las variables continuas analizadas en la muestra emparejada (n = 544).

En la *tabla 12* se puede apreciar el resumen de las variables analizadas en los dos grupos de pacientes de la muestra emparejada según el desarrollo de LRA o AKI en el postoperatorio de cirugía cardiaca y sus niveles de significación estadística.

		No AKI (n=277)	AKI (n=277)	p valor	OR (IC(95%))
Sexo	Hombre	173(62,45%)	178(64,26%)	0,724	
	Mujer	104(37,55%)	99(35,74%)		
Edad	Menor que 60	36(13,00%)	38(13,72%)	0,813	
	Entre 61 y 70	53(19,13%)	60(21,66%)		
	Entre 71 y 80	165(59,57%)	154(55,60%)		
	Más de 80	23(8,30%)	25(9,03%)		
Tipo Cirugía	Coronario CEC	35(12,64%)	30(10,83%)	0,983	
	Coronario OPB	12(4,33%)	15(5,42%)		
	Valvular	97(35,02%)	97(35,02%)		
	Mixto	64(23,10%)	65(23,47%)		
	Transplante	16(5,78%)	14(5,05%)		
	Aorta	33(11,91%)	33(11,91%)		
	Endocarditis	20(7,22%)	23(8,30%)		
Perfusión Carácter	Electivo	122(44,04%)	127(45,85%)	0,839	
	Emergente	44(15,88%)	43(15,52%)		
	Preferente	59(21,30%)	51(18,41%)		
	Urgente	52(18,77%)	56(20,22%)		
IMC	kg/m2	28,16(4,39)	28,27(4,28)	0,771	
Perfusión hbna pre	gr/dl	12,64(1,77)	12,65(1,88)	0,963	
Perfusión tiempo cec	minutos	128,86(51,93)	131,77(56,59)	0,539	
Perfusión tiempo clamp	minutos	87,09(37,62)	88,18(38,48)	0,742	
Perfusión hcto pre	%	37,65(4,86)	37,66(5,26)	0,980	1,00(0,97-1,03)
Plaquetas pre	Número	221862,82(55794,10)	214454,87(591)	0,130	0,99(0,99-1,00)
Cirugía euroscore	%	8,54(5,22)	9,10(5,31)	0,209	1,02(0,99-1,06)
Perfusión hematies	bolsas	2,40(2,36)	2,94(2,32)	0,007	1,11 (1,03-1,19)
Perfusión plasma	bolsas	2,15(2,17)	2,57(2,19)	0,024	1,09 (1,01-1,18)
Perfusión plaquetas	bolsas	0,65(0,90)	0,79(0,75)	0,058	1,23(0,99-1,53)

Tabla 12. Descripción de las variables en los dos grupos No AKI y AKI en la muestra emparejada. Tamaño muestral por apartados correspondientes y porcentajes. Nivel de significación estadística en las comparaciones univariantes. Se muestran las medias (DT) para variables numéricas y las frecuencias (%) para variables cualitativas. OR: ratio de odds.

En el análisis bivalente de la muestra emparejada de 554 casos tras realizar un análisis se obtiene que no existe asociación entre las variables sexo, edad, tipo de cirugía y perfusión carácter, test de chi cuadrado de Pearson, p valor = 0,724; 0,813; 0,983; 0,839 respectivamente (tabla 12).

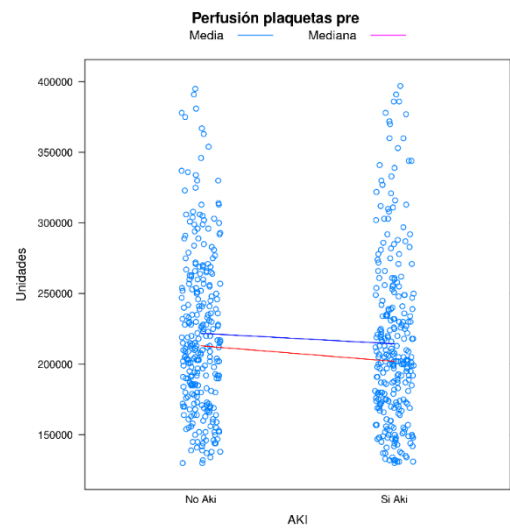
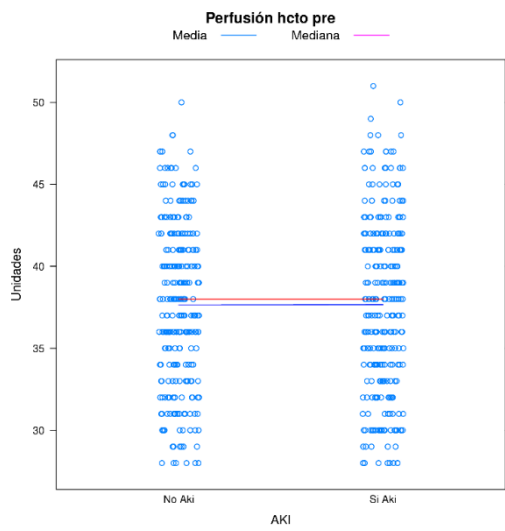
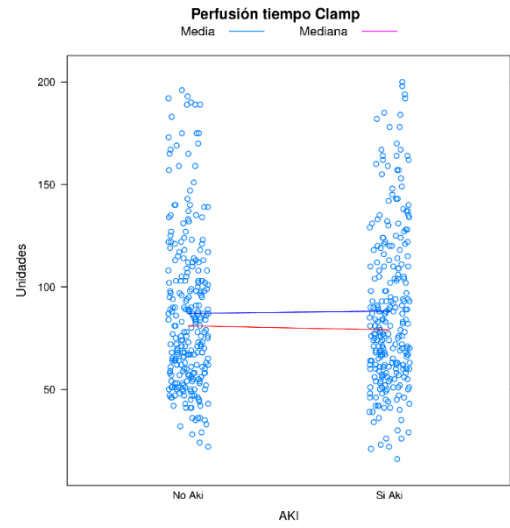
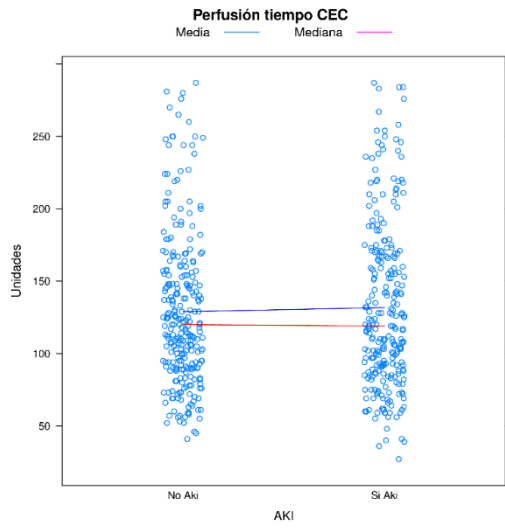
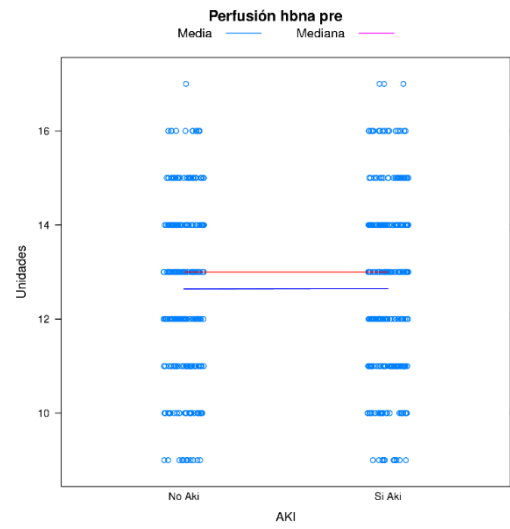
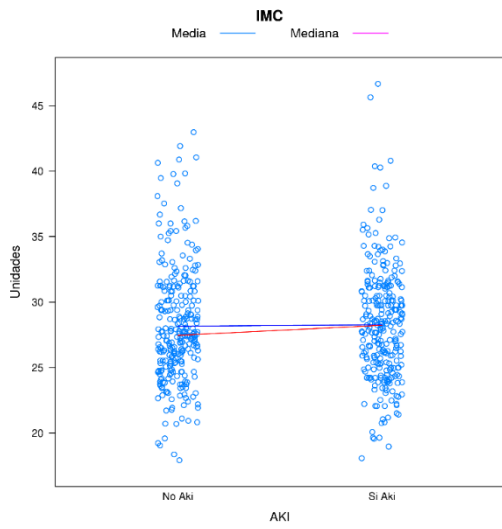
Para determinar el comportamiento de la variable IMC en la muestra emparejada, si bien se rechaza la hipótesis de normalidad en alguna de las modalidades (test de Shapiro-Wilk, No AKI, p-valor=0 y Si AKI, p-valor<0.001) y que no se rechaza la hipótesis de igualdad de escalas (test de Ansari-Bradley, p-valor = 0.721), considerando el suficiente tamaño de la muestra, se obtiene que no se rechaza la hipótesis de igualdad

de medias poblacionales (test t de Student, p-valor = 0.771). Los grupos no presentaron diferencias significativas. Se realiza el mismo análisis para las variables Perfusión Hb pre, Perfusión tiempo de CEC, Perfusión tiempo de clamp, Perfusión hto pre, Perfusión plaq pre, EuroScore, Perfusión hematíes, Perfusión plasma, Perfusión plaquetas. En el análisis solo encontramos comportamientos diferentes en las variables Perfusión hematíes y Perfusión plasma.

		media	mediana	DT	p25	p75
IMC	No AKI	28,16	27,46	4,39	25,34	30,81
	AKI	28,27	28,23	4,28	25,26	30,78
Perfusión Hb pre	No AKI	12,64	13	1,77	11	14
	AKI	12,65	13	1,88	11	14
Perfusión tiempo de CEC	No AKI	128,86	120	51,93	91	154
	AKI	131,77	119	56,59	89	167
Perfusión tiempo de clamp	No AKI	87,09	81	37,62	58	107
	AKI	88,18	79	38,48	60,25	110
Perfusión hto pre	No AKI	37,65	38	4,86	34	41
	AKI	37,66	38	5,26	34	42
Perfusión plaq pre	No AKI	221862,82	213000	55794,1	180000	257000
	AKI	214454,87	202000	59137,97	172000	241000
EuroScore	No AKI	8,84	7	5,22	6	10
	AKI	9,1	8	5,31	6	11
Perfusión hematíes	No AKI	2,4	2	2,36	1	3
	AKI	2,94	2	2,32	2	4
Perfusión plasma	No AKI	2,15	2	2,17	0	4
	AKI	2,57	3	2,19	0	4
Perfusión plaquetas	No AKI	0,65	1	0,9	0	1
	AKI	0,79	1	0,75	0	1

Tabla 13. Resumen de los principales valores estudiados de las variables continuas en el análisis bivariante en la muestra emparejada. DT: desviación típica. P: percentil. AKI: lesión renal aguda.

En los siguientes gráficos se pueden apreciar las relaciones de la muestra emparejada de las variables que no presentaron diferencias significativas.



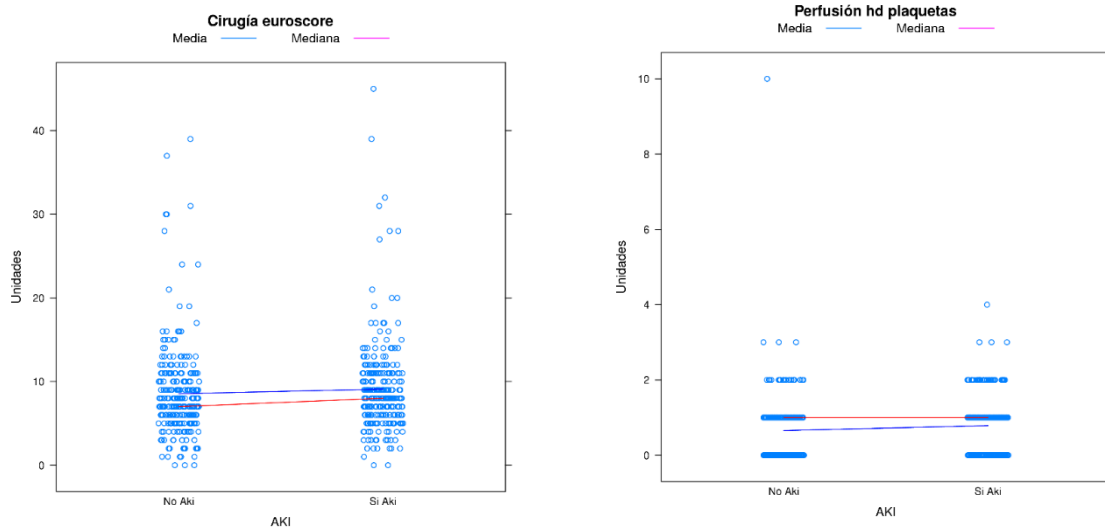


Figura 25. Gráficos que demuestran la relación bivariante en la muestra emparejada de las variables sin diferencias significativas.

Para determinar el comportamiento de la variable perfusión hematíes y perfusión plasma, si bien se rechazó en alguna de modalidades (test de Shapiro-Wilk, No AKI, p-valor=0 y Si AKI, p-valor<0.001) y que no se rechaza la hipótesis de igualdad de escalas (test de Ansari-Bradley, p-valor = 0.773 y 0.535 respectivamente), considerando el suficiente tamaño de la muestra, se obtiene que se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test t de Student, p-valor = 0.007 y 0.024 respectivamente). Los grupos, en ambas variables presentaron comportamientos diferentes como se puede apreciar en los gráficos siguientes.

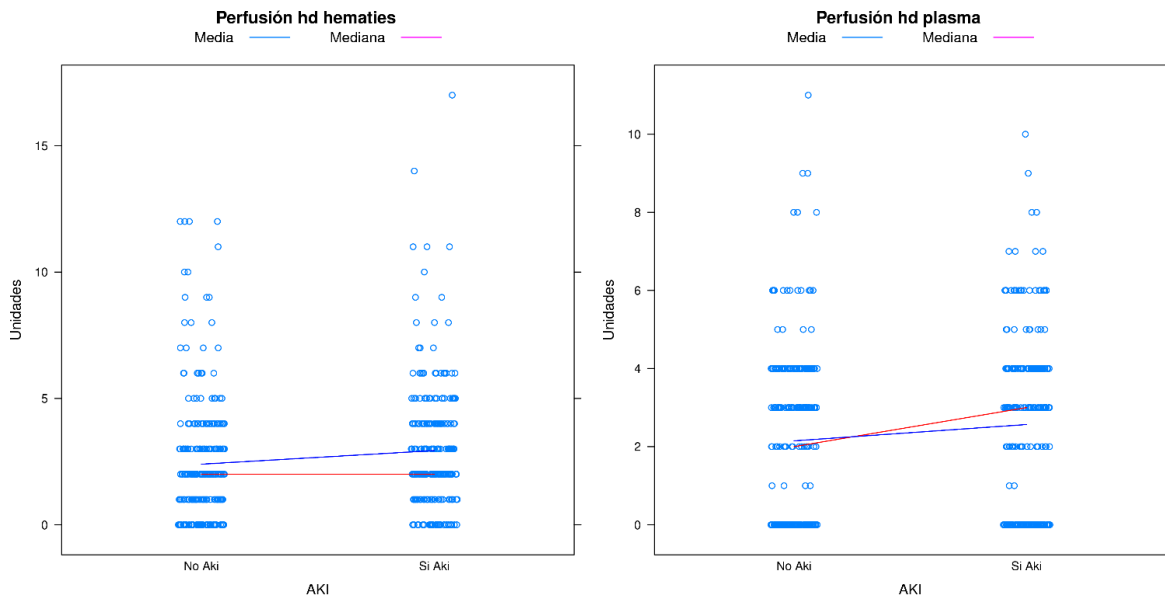


Figura 26. Gráficos que demuestran la relación bivalente en la muestra emparejada de las variables con comportamientos diferentes.

Los resultados del modelo multivariante se describen a continuación. Se incluyeron como variables predictoras de AKI las variables Perfusión hcto pre, Perfusión plaquetas pre, cirugía EuroScore, perfusión hematíes, plasma y plaquetas. Posteriormente se aplicó un método de selección paso a paso, resultando estadísticamente significativa aumentando el riesgo de AKI los concentrados de hematíes transfundidos de manera intraoperatoria, OR 1,11 IC 95% (1,03 – 1,20) $p = 0,006$.

	Coefficiente	p valor	OR (IC 95%)
Perfusión hematíes	0,105	0,006	1,11(1,03-1,20)

En base a estos resultados, podemos afirmar que la transfusión de glóbulos rojos durante el proceso intraoperatorio de cirugía cardíaca tuvo un impacto en el desarrollo de LRA-CC tras la intervención.

8.2.2 Relación entre transfusión y desarrollo de Neumonía Nosocomial postoperatoria

Con la misma muestra de pacientes se analiza la relación entre la transfusión de hemo componentes y el desarrollo de neumonía durante la estancia en la UCI.

Se diagnosticaron 195 casos de neumonía lo que supone una incidencia del 6,25 %.

De ellos la mayor parte fueron varones (68,21 %), el 40 % tenían una edad comprendida entre 71 y 80 años, el 35 % del diagnóstico de neumonía se produjo en la cirugía mixta.

En el análisis bivariante de la muestra general de 3118 pacientes, las variables cualitativas sexo y edad no obtuvieron asociación test de chi cuadrado de Pearson, p valor = 0.256 y 0.549 respectivamente. Para las variables Tipo de cirugía y Perfusión carácter si se demostró asociación estadística, test de Fisher < 0.001 y chi cuadrado de Pearson, p valor = 0.021, respectivamente.

	No				Sí			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
hombre	1868	63.91	93.35	-0.181	133	68.21	6.65	0.702
mujer	1055	36.09	94.45	0.243	62	31.79	5.55	-0.94

Relaciones de la variable sexo con Neumonía. No: no neumonía. Sí: si neumonía

	No				Sí			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
Menos 60	675	23.09	93.62	-0.035	46	23.59	6.38	0.135
Entre 61 y 70	770	26.34	92.88	-0.257	59	30.26	7.12	0.994
Entre 71 y 80	1246	42.63	94.11	0.136	78	40.00	5.89	-0.528
Más 80	232	7.94	95.08	0.216	12	6.15	4.92	-0.834

Relaciones de la variable Edad con Neumonía. No: no neumonía. Sí: si neumonía

	No				Sí			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
Coronario CEC	514	17.58	93.62	-0.029	35	17.95	6.38	0.114
Coronario OPB	432	14.78	99.54	1.246	2	1.03	0.46	-4.826
Valvular	1052	35.99	94.52	0.266	61	31.28	5.48	-1.032
Mixto	576	19.71	89.16	-1.203	70	35.90	10.84	4.657
Trasplante	72	2.46	93.51	-0.022	5	2.56	6.49	0.084
Aorta	179	6.12	90.86	-0.418	18	9.23	9.14	1.618
Endocarditis	98	3.35	96.08	0.243	4	2.05	3.92	-0.942

Relaciones de la variable Tipo de cirugía con Neumonía. No: no neumonía. Sí: si neumonía

	No				Sí			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
Electivo	1866	63.84	94.39	0.294	111	56.92	5.61	-1.137
Emergente	173	5.92	96.65	0.401	6	3.08	3.35	-1.553
Preferente	536	18.34	92.10	-0.411	46	23.59	7.90	1.591
Urgente	348	11.91	91.58	-0.436	32	16.41	8.42	1.689

Relaciones de la variable perfusión carácter con Neumonía. No: no neumonía. Sí: si neumonía

Respecto a la variable IMC los grupos no presentaron diferencias significativas, p valor igual a 0.399. Tampoco encontramos diferencias significativas en las variables Perfusión hbna pre (p valor = 0.235), Perfusión hcto pre (p valor = 0.153), Perfusión plaquetas pre (p valor = 0.433), Cirugía EuroScore (p valor = 0.346), Perfusión

hematíes (p valor = 0.225). Por otro lado, si encontramos comportamientos diferentes en las variables tipo de cirugía (p valor < 0.001), Perfusión carácter (p valor = 0.021), perfusión tiempo de CEC (p valor < 0.001), Perfusión tiempo de clampaje (p valor < 0.001), Perfusión plasma (p valor < 0.001), Perfusión plaquetas (p valor < 0.001).

		No neumonía (n=2923)	Neumonía (n=195)	p valor
Sexo	Hombre	1868(63,91%)	133(68,21%)	0,256
	Mujer	1055(36,09%)	62(31,79%)	
Edad	Menor que 60	675(23,09%)	46(23,59%)	0,549
	Entre 61 y 70	770(26,34%)	59(30,26%)	
	Entre 71 y 80	1246(42,63%)	78(40,00%)	
	Más de 80	232(7,94%)	12(6,15%)	
Tipo Cirugía	Coronario CEC	514(17,58%)	35(17,95%)	<0,001
	Coronario OPB	432(14,78%)	2(1,03%)	
	Valvular	1052(35,99%)	61(31,28%)	
	Mixto	576(19,71%)	70(35,90%)	
	Transplante	72(2,46%)	5(2,56%)	
	Aorta	179(6,12%)	18(9,23%)	
	Endocarditis	98(3,35%)	4 (2,05%)	
Perfusión Carácter	Electivo	1866(63,84%)	111(56,92%)	0,021
	Emergente	173(5,92%)	6(3,08%)	
	Preferente	536(18,34%)	46(23,59%)	
	Urgente	348(11,91%)	32(16,41%)	
IMC	kg/m2	28,24(4,23)	27,98(3,94)	0,399
Perfusión hbna pre	gr/dl	13,27(1,74)	13,42(1,75)	0,235
Perfusión tiempo cec	minutos	102,36(43,49)	126,81(12,44)	<0,001
Perfusión tiempo clamp	minutos	73,20(32,38)	89,64(18,25)	<0,001
Perfusión hcto pre	%	39,36(4,86)	39,5(4,91)	0,153
Plaquetas pre	número	219667,81(55888,11)	222928,21(60869,18)	0,433
Cirugía euroscore	%	6,48(4,35)	6,78(3,80)	0,346
Perfusión hematíes	Concentrado	1,66(1,97)	1,83(1,64)	0,225
Perfusión plasma	Unidades de plasma	1,29(1,85)	2,22(1,96)	<0,001
Perfusión plaquetas	Pool de plaquetas	0,41(0,64)	0,61(0,66)	<0,001

Tabla 14. Descripción de las variables en los dos grupos No neumonía y neumonía en la muestra general. Se muestran las medias (DT) para variables numéricas y las frecuencias (%) para variables cualitativas. Tamaño muestral por apartados correspondientes y porcentajes. Nivel de significación estadística (p valor).

A continuación, se adjunta la representación gráfica de las variables numéricas con comportamientos diferentes en las comparaciones bivariantes de la muestra general.

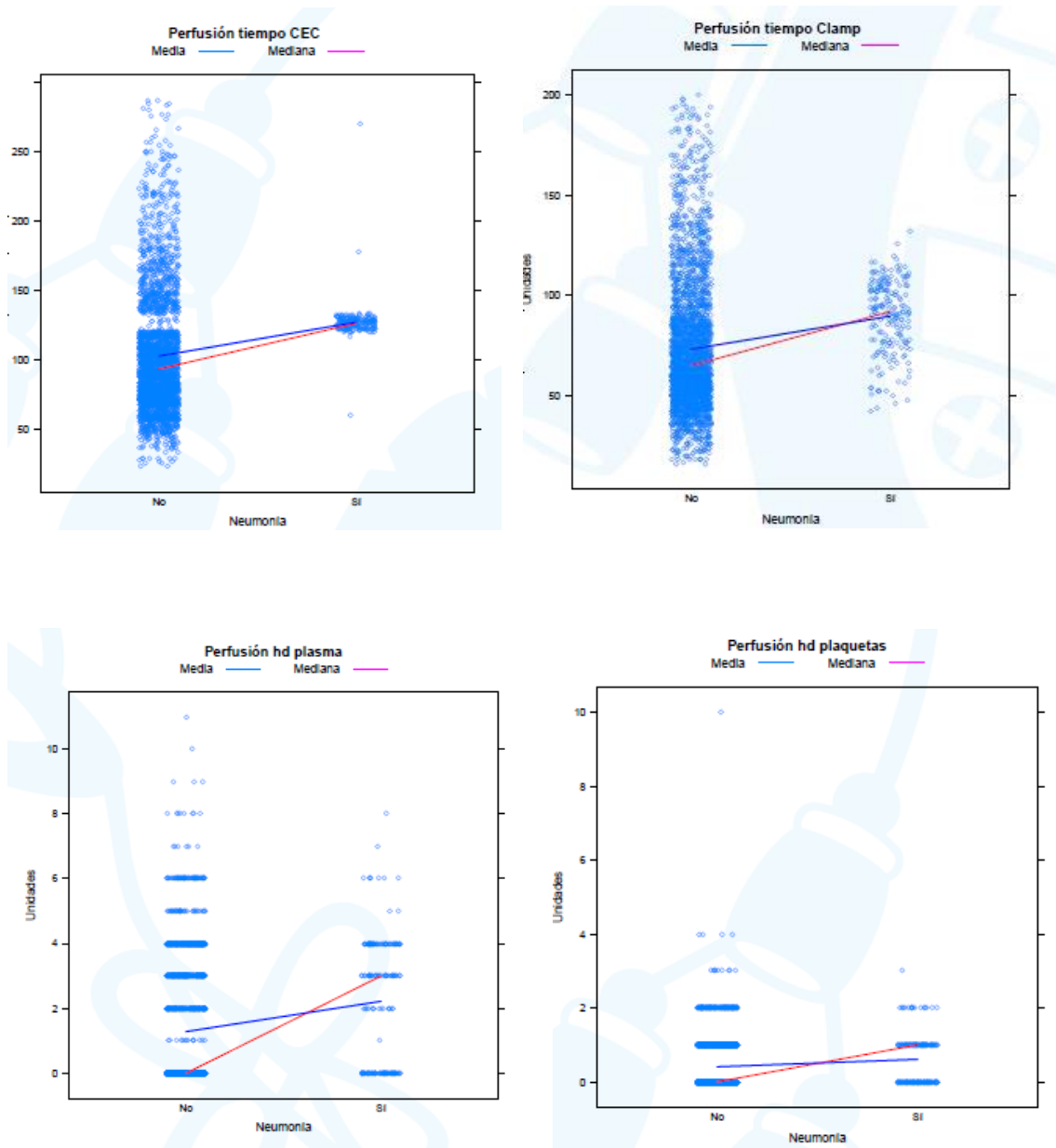


Figura 27. Gráficos que del análisis bivariante en la muestra general en relación con el desarrollo de neumonía o no de las variables numéricas con comportamientos diferentes.

	n		media	mediana	DT	p25	p75
IMC	2923	No neumonía	28,24	27,85	4,23	25,39	30,75
	195	Neumonía	27,98	27,74	3,94	25,32	30,17
Perfusión Hb pre	2923	No neumonía	13,27	13	1,74	12	14
	195	Neumonía	13,42	13	1,75	12	15
Perfusión tiempo de CEC	2923	No neumonía	102,36	93	43,49	72	118
	195	Neumonía	126,81	126	12,44	123	129
Perfusión tiempo de clamp	2923	No neumonía	73,2	65	32,28	51	86
	195	Neumonía	89,64	92	18,25	77	104
Perfusión hto pre	2923	No neumonía	39,36	40	4,86	36	43
	195	Neumonía	39,88	39	4,91	37	44
Perfusión plaq pre	2923	No neumonía	219667,81	211000	55888,11	178000	253000
	195	Neumonía	222928,21	211000	60869,18	178000	252500
EuroScore	2923	No neumonía	6,48	6	4,35	4	8
	195	Neumonía	6,78	7	3,8	5	8,5
Perfusión hematíes	2923	No neumonía	1,66	1	1,97	0	2
	195	Neumonía	1,83	2	1,64	1	3
Perfusión plasma	2923	No neumonía	1,29	0	1,85	0	3
	195	Neumonía	2,22	3	1,96	0	4
Perfusión plaquetas	2923	No neumonía	0,41	0	0,64	0	1
	195	Neumonía	0,61	1	0,66	0	1

Tabla 15. Resumen de los principales valores estudiados de las variables continuas en el análisis bivariante de la muestra general en los dos grupos: No neumonía y neumonía. DT: desviación típica. P: percentil.

A continuación, se realizó un análisis obteniendo un emparejamiento entre 195 casos que desarrollaron neumonía y 195 controles con las mismas características. En el análisis bivariante de la muestra emparejada de 390 casos en total tras realizar un análisis se obtiene que no existe asociación entre las variables cualitativas sexo, edad, tipo de cirugía y perfusión carácter, test de chi cuadrado de Pearson, p valor = 0,218; 0,974; 0,805 y 0,234 respectivamente (tabla 17).

Para determinar el comportamiento de la variable IMC en la muestra emparejada, si bien se rechaza la hipótesis de normalidad en alguna de las modalidades (test de Shapiro-Wilk, No neumonía, p-valor=0.005 y Si neumonía, p-valor<0.026) y que no se rechaza la hipótesis de igualdad de escalas (test de Ansari-Bradley, p-valor = 0.559), considerando el suficiente tamaño de la muestra, se obtiene que no se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test t de Student, p-valor = 0.896). Los

grupos no presentaron diferencias significativas. Para las variables: Perfusión Hb pre (test de Ansari-Bradley, p-valor = 0.66 y t de Student, p valor = 0.48), Perfusión tiempo de CEC (test de Ansari-Bradley, p-valor < 0.001 y t de Welch, p valor = 0.21), Perfusión tiempo de clamp (test de Ansari-Bradley, p-valor < 0.001 y t de Welch, p valor = 0.458), Perfusión hto pre (test de Ansari-Bradley, p-valor = 0.464 y t de Student, p valor = 0.475), Perfusión plaquetas pre (test de Ansari-Bradley, p-valor = 0.476 y t de Student, p valor = 0.105), EuroScore (test de Ansari-Bradley, p-valor = 0.476 y t de Student, p valor = 0.105), Perfusión hematíes (test de Ansari-Bradley, p-valor = 0.516 y t de Student, p valor = 0.939), Perfusión plaquetas (test de Ansari-Bradley, p-valor = 0.107 y t de Student, p valor = 0.055), los grupos no presentaron diferencias significativas.

Para la variable Perfusión plasma si bien se rechaza la hipótesis de normalidad en alguna de las modalidades (test de Shapiro- Wilk, No, p-valor < 0.001 y Sí, p-valor < 0.001) y que no se rechaza la hipótesis de igualdad de escalas (test de Ansari-Bradley, p-valor = 0.812), considerando el suficiente tamaño de la muestra, se obtiene que se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test t de Student, p-valor = 0.012) y los grupos tienen comportamientos diferentes.

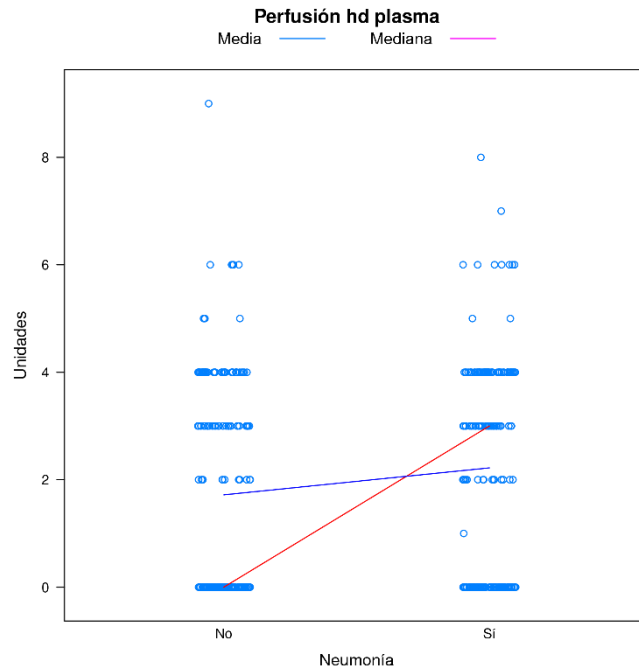


Figura 28. Relación gráfica entre la variable unidades de plasma transfundidas y neumonía.

	n		media	mediana	DT	p25	p75
IMC	195	No neumonia	27,93	27,73	3,84	25,46	29,86
	195	Neumonía	27,98	27,74	3,94	25,32	30,17
Perfusión Hb pre	195	No neumonia	13,54	14	1,68	12	15
	195	Neumonía	13,42	13	1,75	12	15
Perfusión tiempo de CEC	195	No neumonia	122,59	112	40,82	96,5	147
	195	Neumonía	126,7	126	12,64	123	129
Perfusión tiempo de clamp	195	No neumonia	87,37	80	32,52	63	107,25
	195	Neumonía	89,49	92	18,19	76,5	104
Perfusión hto pre	195	No neumonia	40,23	40	4,86	37,5	44
	195	Neumonía	39,88	39	4,91	37	44
Perfusión plaq pre	195	No neumonia	213728,21	213000	50459	173500	245000
	195	Neumonía	222928,21	211000	60869,18	178000	252500
EuroScore	195	No neumonia	6,54	6	4,69	4	8
	195	Neumonía	6,78	7	3,8	5	8,5
Perfusión hematíes	195	No neumonia	1,82	1	2,3	0	2
	195	Neumonía	1,83	2	1,64	1	3
Perfusión plasma	195	No neumonia	1,72	0	1,96	0	4
	195	Neumonía	2,22	3	1,96	0	4
Perfusión plaquetas	195	No neumonia	0,49	0	0,6	0	1
	195	Neumonía	0,61	1	0,66	0	1

Tabla 16. Resumen de los principales valores estudiados de las variables continuas en el análisis bivalente de la muestra emparejada en los dos grupos: No neumonía y neumonía. DT: desviación típica. P: percentil.

		No Neumonía (n=195)	Neumonía (n=195)	p valor	OR (IC 95 %)
Sexo	Hombre	145 (74,36%)	133 (68,21%)	0,218	
	Mujer	50 (25,64%)	62 (31,79%)		
Edad	Menor que 60	48 (24,62%)	46 (23,59%)	0,974	
	Entre 61 y 70	59 (30,26%)	59 (30,26%)		
	Entre 71 y 80	78 (40,00%)	78 (40,00%)		
	Más de 80	10 (5,13%)	12 (6,15%)		
Tipo Cirugía	Coronario CEC	46 (23,59%)	35 (17,95%)	0,805	
	Coronario OPB	2 (1,03%)	2 (1,03%)		
	Valvular	52 (26,67%)	61 (31,28%)		
	Mixto	72 (36,92%)	70 (35,90%)		
	Transplante	5 (2,56%)	5 (2,56%)		
	Aorta	16 (8,21%)	18 (9,23%)		
	Endocarditis	2 (1,03%)	4 (2,05%)		
Perfusión Carácter	Electivo	112 (57,44%)	111 (56,92%)	0,234	
	Emergente	1 (0,51%)	6 (3,08%)		
	Preferente	43 (22,05%)	46 (23,59%)		
	Urgente	39 (20,00%)	32 (16,41%)		
IMC	kg/m2	27,93 (3,84)	27,98 (3,94)	0,896	
Perfusión hbna pre	gr/dl	13,54 (1,68)	13,42 (1,75)	0,48	
Perfusión tiempo cec	minutos	122,59 (40,82)	126,81 (12,44)	0,21	
Perfusión tiempo clamp	minutos	87,37 (35,52)	89,64 (18,25)	0,458	
Perfusión hcto pre	%	40,23 (4,86)	195 (4,91)	0,475	0,985 (0,946-1,026)
Plaquetas pre	número	213728,21 (50459,57)	222928,21 (60869,18)	0,105	1 (0,999-1,001)
Cirugía euroscore	%	6,54 (4,69)	6,78 (3,80)	0,578	1,013 (0,967-1,064)
Perfusión hematíes	bolsas	1,82 (2,30)	1,83 (1,64)	0,934	1,004 (0,907-1,111)
Perfusión plasma	bolsas	1,72 (1,96)	2,22 (1,96)	0,012	1,140 (1,029-1,264)
Perfusión plaquetas	bolsas	0,49 (0,60)	0,61(0,66)	0,055	1,363 (0,994-1,881)

Tabla 17. Descripción de las variables en los dos grupos No Neumonía y Neumonía en la muestra emparejada. Tamaño muestral por apartados correspondientes y porcentajes. Nivel de significación estadística en las comparaciones univariantes. Se muestran las medias (DT) para variables numéricas y las frecuencias (%) para variables cualitativas. OR: ratio de odds.

Tras el emparejamiento observamos que solo se hallaron diferencias en la variable de la transfusión de unidades de plasma fresco congelado durante el procedimiento, si bien las plaquetas transfundidas estuvieron cerca de la significación estadística.

En el modelo multivariante tras el emparejamiento se incluyeron como variables predictoras de neumonía las variables hcto pre, plaquetas pre, cirugía EuroScore, perfusión hematíes, plasma y plaquetas. Posteriormente se aplicó un método de selección paso a paso, resultando el modelo que incluye solo a las variables recogidas en la tabla de arriba. Solo resulta estadísticamente significativa aumentando el riesgo de neumonía la variable plasma, OR 1,14 IC 95% (1,03 – 1,27) p = 0,011.

8.2.3 Relación entre anemia preoperatoria y transfusión de concentrados de hematíes en el desarrollo de Lesión Renal Aguda postoperatoria

Para estudiar la relación entre anemia preoperatoria y el desarrollo de LRA-CC se decidió excluir a los pacientes intervenidos sin CEC (coronarios sin CEC) debido a que este procedimiento se ha relacionado con menor incidencia de LRA-CC y podría actuar como factor confusor. Se incluyeron 2675 pacientes, cuyas características diferenciados según sean o no anémicos se recogen en la *tabla 18*. A continuación, se procedió a emparejar los pacientes, obteniendo 832 pares de anémicos y no anémicos. En la *tabla 18* se constata como las diferencias de medias estandarizadas se reducen en todas las variables utilizadas en el emparejamiento (inferiores al 10 %) pero no en aquellas que no fueron incluidas en el PS (perfusión hcto pre, tipo de cirugía, hematíes).

En la muestra completa la tasa de LRA-CC en los no anémicos fue de 7.71% y en los anémicos de 13.74% (test de Fisher, $p < 0.001$). En la muestra emparejada el porcentaje de LRA-CC en los no anémicos fue de 9.25% mientras que en los anémicos asciende hasta 13.34% (test de Fisher, $p = 0.010$). Se construyó un modelo de regresión logística multivariante para calcular la tasa de LRA-CC ajustada por posibles confusores (en concreto se incluyeron como variables independientes en el modelo anemia, hematocrito preoperatorio, hematíes y la interacción entre anemia y hematíes), no detectando diferencias estadísticamente significativas entre anémicos y no anémicos ($p = 0.625$). Sin embargo, sí se aprecian diferencias entre las tasas de LRA-CC según aumentan las unidades de concentrados de hematíes transfundidas (*tabla 19, figura 29*).

	No anemia	Anemia	SMD
n	1751	924	
Edad (media, DS)	67.46 (10.88)	69.94 (11.02)	22.6%
Sexo (mujer ,%)	507 (29.0)	501 (54.2)	53.0%
IMC (media, DS)	28.31 (4.08)	28.08 (4.50)	5.4%
Euroscore (media, DS)	6.11 (3.75)	8.29 (4.97)	49.5%
Carácter (%)			31.7%
Electivo	1208 (69.0)	521 (56.4)	
Emergente	79 (4.5)	85 (9.2)	
Preferente	303 (17.3)	167 (18.1)	
Urgente	161 (9.2)	151 (16.3)	
Tiempo cec (media, DS)	106.05 (43.06)	104.77 (43.43)	3.0%
Tiempo clamp(media, DS)	75.54 (32.44)	74.55 (31.96)	3.1%
Hcto pre (media, DS)	42.14 (3.01)	33.97 (2.60)	290.0%
pool plaquetas (media, DS)	0.45 (0.66)	0.49 (0.66)	5.9%
unid. plasma (media, DS)	1.37 (1.85)	1.80 (2.04)	21.9%
Tipo de cirugía (n, %)			42.3%
Aorta	151 (8.6)	45 (4.9)	
Coronario CEC	408 (23.3)	136 (14.7)	
Endocarditis	28 (1.6)	82 (8.9)	
Mixto	407 (23.2)	238 (25.8)	
Trasplante	34 (1.9)	31 (3.4)	
Valvular	723 (41.3)	392 (42.4)	
Nº de C. de Hematíes (%)			105.9%
0	683 (39.0)	59 (6.4)	
1	444 (25.4)	141 (15.3)	
2	373 (21.3)	326 (35.3)	
3	106 (6.1)	179 (19.4)	
Más de 3	145 (8.3)	219 (23.7)	

	No anemia	Anemia	SMD
n	832	832	
Edad (media, DS)	69.94 (9.92)	69.92 (10.76)	0.2%
Sexo (mujer ,%)	436 (52.4)	422 (50.7)	3.4%
IMC (media, DS)	28.13 (4.36)	28.56 (4.39)	9.8%
Euroscore (media, DS)	7.57 (4.08)	7.72 (3.95)	3.7%
Carácter (%)			4.7%
Electivo	495 (59.5)	498(59.9)	
Emergente	65 (7.8)	64 (7.7)	
Preferente	162 (19.5)	150(18.0)	
Urgente	110 (13.2)	120 (14.4)	
Tiempo cec (media, DS)	105.24 (41.46)	105.13(42.88)	0.30%
Tiempo clamp(media, DS)	75.21 (31.68)	74.82 (31.99)	1.20%
Hcto pre (media, DS)	41.54 (2.90)	34.03 (2.57)	274.2%
pool plaquetas (media, DS)	0.46 (0.71)	0.47 (0.65)	1.60%
unid. plasma (media, DS)	1.61 (1.96)	1.68 (1.99)	3.30%
Tipo de cirugía (n, %)			33.7%
Aorta	69 (8.3)	36 (4.3)	
Coronario CEC	135 (16.2)	131 (15.7)	
Endocarditis	14 (1.7)	66 (7.9)	
Mixto	208 (25.0)	219 (26.3)	
Trasplante	26 (3.1)	29 (3.5)	
Valvular	380 (45.7)	351 (42.2)	
Nº de C. de Hematíes (%)			76.2%
0	229 (27.5)	58 (7.0)	
1	224 (26.9)	130 (15.6)	
2	220 (26.4)	296 (35.6)	
3	65 (7.8)	169 (20.3)	
Más de 3	94 (11.3)	179 (21.5)	

Tabla 18. Características generales de las variables entre los dos grupos de la muestra general y tras emparejamiento en los dos grupos de pacientes: No anemia vs anemia. SMD: media estandarizada. DS: desviación típica.

Hematíes	% AKI (IC 95 %)
0	4.53 % (4.48-4.57 %)
1	6.50 % (6.47-6.54 %)
2	10.27 % (10.21-10.34 %)
3	15.81 % (15.72-15.90 %)
Más de 3	22.71 % (22.60-22.82 %)

Tabla 19. Relación entre el número de concentrados de hematíes transfundidos y la tasa de lesión renal aguda tras cirugía cardiaca. AKI: lesión renal aguda.

En la tabla 19 se puede observar como aumenta la tasa de LRA según aumentan los CdH transfundidos.

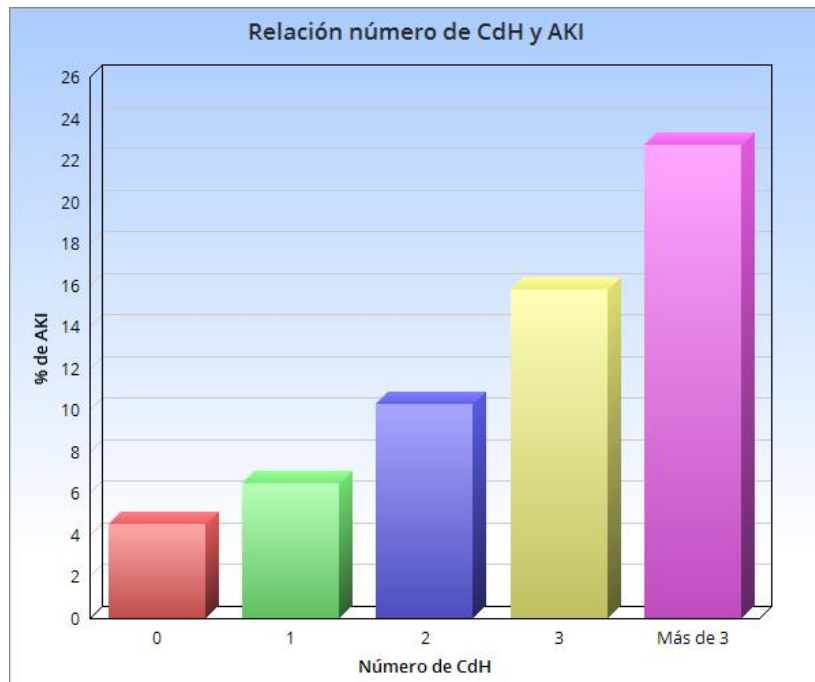


Figura 29. Diagrama de barras que muestra la relación entre la tasa de Lesión Renal Aguda o AKI y el número de concentrados de hematíes transfundidos.

Discusión

9. Discusión

9.1. Objetivo primario

A pesar de los esfuerzos por disminuir los requerimientos transfusionales existe un elevado porcentaje de pacientes que reciben transfusiones en cirugía cardíaca. Dependiendo de la serie publicada dicho porcentaje puede oscilar entre el 45 y el 70 % (127). Además, se sabe que puede aumentar debido a que la población cada vez más envejecida presentará mayor morbilidad asociada junto que los procedimientos de cirugía cardíaca cada vez son más complejos.

Los resultados muestran que la transfusión liberal de sangre tiene un impacto significativo en la calidad de vida relacionada con la salud después de la cirugía cardíaca. Este efecto persistió después del ajuste por edad, sexo y gravedad, y no se identificaron otras variables como moderadoras., estos resultados confirman la fuerte relación entre la transfusión de sangre roja y los resultados a medio plazo.

En los resultados llama la atención que la prevalencia de la anemia preoperatoria en esta serie de pacientes intervenidos de cirugía cardíaca es del 31,2 %. Teniendo en cuenta que se ha descrito que la prevalencia de la anemia preoperatoria en cirugía cardíaca oscila entre el 25 y el 45 %, observamos que en la muestra la presencia de anemia tiene un porcentaje considerable pero dentro de los valores publicados. Se ha demostrado que es un factor de riesgo que aumenta la mortalidad y morbilidad postoperatorias en cirugía cardíaca y en el trabajo de Miceli y cols. (128) se demuestra que aumenta las complicaciones en estos pacientes comportándose como un factor independiente de disfunción renal postoperatoria, aumento de la estancia media mayor de 7 días y mortalidad. En nuestro centro, no se estaba realizando un cribado de diagnóstico y

tratamiento de la anemia preoperatoria. En estos momentos se desarrolla dicho procedimiento lo que puede tener influencia en los resultados de futuros estudios.

La variabilidad transfusional observada en la muestra nos da a ver que un 84% de los pacientes recibió alguna transfusión de concentrados de hematíes. Es un porcentaje elevado. La indicación de la transfusión se realiza por el medico encargado y se sigue una política liberal de transfusiones. Con los resultados de recientes trabajos publicados (129) en los que una estrategia de transfusión restrictiva, no fue inferior a una estrategia liberal y debido a los efectos deletéreos asociados a las transfusiones se debería individualizar la indicación de transfusión al paciente. Cada vez surgen más publicaciones sobre la necesidad de utilizar nuevos o diferentes “triggers” para indicar una transfusión de CdH en lugar de usar la hemoglobina como único indicador de transfusión de hematíes (130). Por ejemplo, la resucitación con fluidos puede infra estimar el nivel real de hemoglobina de un paciente, aunque en la práctica es lo habitual en todos los hospitales del mundo. Una alternativa, en el paciente no sedado ni sometido a ventilación mecánica sería la transfusión basada en la sintomatología o el umbral anaeróbico, aunque es complicado llevar a cabo esta práctica en los pacientes críticos. En el paciente no complicado tras la cirugía cardiaca, es frecuente que este destetado del respirador, consciente y estable hemodinámicamente. La presencia de anemia es habitual por todo lo comentado. Una opción sería transfundir valorando en conjunto el nivel de hemoglobina, el balance acumulado de fluidos, la sintomatología, el ácido láctico y la diuresis. Es posible que el umbral transfusional no esté en los extremos de los estudios recientes, que evalúan las diferencias entre los umbrales restrictivo y liberal entre los límites de (7,5 gr / dL vs. 9,5 gr / dL), quizás se deba escoger el punto intermedio de 8,5 gr / dL añadiendo lo comentado e individualizando la indicación. La variabilidad transfusional descrita en artículos publicados oscila entre el 27 y el 92% (50). Pero en un estudio más reciente en Australia,

esta variabilidad se encuadra entre el 22 y el 67 % (33). Es por ello por lo que podemos afirmar que la política transfusional de nuestro centro en el momento del estudio debería ser revisada.

Algunos autores como Bennett- Gerrero y cols. (52) analizaron que algunos factores relacionados con la práctica transfusional en cirugía cardíaca, y en entre ellos el ser un Hospital Universitario con docencia conto con mayor porcentaje de pacientes transfundidos. Es posible que en estos centros se trate patología cardíaca con una mayor complejidad. En nuestro centro, se dan ambas características, aun así, el porcentaje sigue siendo elevado. Como causas se pueden nombrar la política transfusional liberal, la indicación no individualizada y la indicación según solo el umbral de hemoglobina que pueden ser factores que hayan influido en ello. Algunas series han demostrado tendencias a la disminución en el porcentaje de pacientes transfundidos a lo largo del tiempo (55), aunque en la actualidad continua describiéndose variabilidad entre centros incluso en la indicación de la transfusión de 1-2 concentrados de hematíes (131) es probable que la puesta en marcha de programas de optimización como los denominados “patient blood managemet”, modificaciones en los protocolos del umbral transfusional, y auditorias por equipos multidisciplinares como las comisiones de transfusión de los propios centros optimicen la indicación de este recurso limitado. En el momento actual todos ellos se están poniendo en marcha en el HUCA.

Existe un creciente interés en el resultado de los pacientes críticamente enfermos después de la UCI y el alta hospitalaria. La estancia en la UCI se ha relacionado con un deterioro del estado funcional post-UCI, incluso un año después del alta (132). Los trastornos neurocognitivos y musculoesqueléticos representan la mayor parte de estos malos resultados, y recientemente se ha informado de que los pacientes con oxigenador por membrana extracorpórea (ECMO) veno-arterial muestran dificultades físicas y

psicológicas (133). Nuestros resultados están en línea con estos hallazgos, mostrando un deterioro importante en todas las dimensiones estudiadas. Aunque no tenemos datos en puntos posteriores de su evolución, el impacto de una enfermedad crítica en la CVRS puede persistir incluso 5 años después del alta (134).

La transfusión de hemocomponentes se ha identificado como un factor pronóstico adverso en pacientes críticamente enfermos. En este sentido, las transfusiones de glóbulos rojos pueden aumentar el riesgo de infecciones (135), la incidencia de eventos isquémicos, la duración de la estancia hospitalaria y el coste económico (136). Además, se han relacionado con un aumento en la mortalidad precoz y tardía después de la cirugía de pontaje aorto-coronario (137). Esta observación se ha demostrado incluso en pacientes de cirugía cardíaca de bajo riesgo (137). Estos resultados están en contraste con un ensayo reciente que no demostró ningún beneficio de una estrategia restrictiva con respecto a la transfusión de células rojas (138). Sin embargo, pese a la evidencia de estudios observacionales en los que los umbrales liberales para la transfusión de glóbulos rojos se asocian con un riesgo sustancialmente mayor de mortalidad y morbilidad (139), un ensayo más reciente muestra que en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, que tenían un riesgo moderado a alto de muerte, la estrategia restrictiva con respecto a la transfusión de glóbulos rojos no era inferior a una estrategia liberal (49). Algunos estudios recomiendan esfuerzos para ahorrar sangre en pacientes de cirugía cardíaca debido a la falta de efectos adversos de una estrategia restrictiva (140).

Por lo tanto, el manejo óptimo de la transfusión de sangre en el paciente cardíaco postoperatorio sigue siendo controvertido. Sin embargo, si se tienen en cuenta las consecuencias a largo plazo, nuestros resultados apoyarán un enfoque más conservador.

En cuanto a la calidad de vida, Koch y colaboradores realizaron un análisis observacional en una larga serie de pacientes sometidos a cirugía cardíaca (141), y reportaron una disminución en la recuperación de la capacidad funcional en aquellos que recibieron una o más transfusiones de sangre. Esta asociación se objetivó para la transfusión de células rojas y de plaquetas. Nuestro trabajo confirma y actualiza estos resultados. Además, ampliamos esta observación, ya que mostramos un efecto dependiente de la dosis de las transfusiones de sangre y estudiamos otras dimensiones de la CVRS tales como el dolor, la ansiedad o la depresión.

Las razones de nuestros resultados no las conocemos con exactitud. Tenemos la hipótesis de que la inmunomodulación relacionada con la transfusión (TRIM) desempeña un papel en esta explicación (142). La TRIM probablemente representa un complejo conjunto de respuestas fisiológicas a la transfusión, que incluyen tanto efectos proinflamatorios como inmunosupresores (93). La excesiva respuesta inflamatoria y la severa supresión inmune se asocian con malos resultados de enfermedades críticas (143). Quizás estos mecanismos puedan influir en la CVRS posterior.

La identificación de los mecanismos pato-genéticos responsables de las discapacidades a largo plazo podría ayudar a aplicar estrategias terapéuticas dirigidas a su corrección. En este sentido, varias intervenciones como programas de seguimiento (144), rehabilitación domiciliaria (145) o rehabilitación cognitiva (146) no han logrado mejorar estos resultados a largo plazo. Aunque la asociación entre la transfusión de sangre y la calidad de vida reportada por nuestro estudio y otros no significa causalidad, se podría explorar el impacto de un uso restrictivo de los glóbulos rojos en la calidad de vida. Además, los pacientes poli transfundidos constituyen una población de alto riesgo en la que se pueden aplicar medidas específicas con mayor probabilidad de éxito.

9.2. Discusión objetivo secundario. Relación entre transfusión, anemia preoperatoria y desarrollo de Lesión renal Aguda.

Los resultados sugieren que la transfusión de concentrados de hematíes durante el procedimiento quirúrgico de cirugía cardíaca se relaciona con la aparición de lesión renal aguda (LRA) en el postoperatorio.

Los resultados de este estudio observacional están en concordancia con la literatura publicada (146),(147). La identificación de los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de la LRA asociada a cirugía cardíaca (LRA-CC) ha sido analizada en múltiples estudios observacionales, pero es en la última década donde se ha considerado el riesgo de la transfusión sanguínea perioperatoria y se analizó si la transfusión se asociaba de manera independiente con la LRA-CC.

La lesión renal aguda es una de las complicaciones más frecuentes de cirugía cardíaca. La incidencia de LRA-CC varía de 5% a 42% (148). Según las últimas definiciones de LRA-CC la incidencia ronda el 18 % y aproximadamente entre el 2 y el 6 % requieren terapia sustitutiva de la función renal (149). La LRA-CC es la segunda causa más común de LRA en el entorno de cuidados intensivos (después de la sepsis) y se asocia de forma independientemente con un aumento de la morbilidad y la mortalidad (150). La LRA-CC severa se asocia de forma independiente con una mortalidad perioperatoria 3-8 veces mayor, una estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y un mayor gasto sanitario (151). El riesgo de muerte asociado a la LRA continúa elevado durante los 10 años posteriores de la cirugía cardíaca, independientemente de otros factores de riesgo, e incluso para aquellos pacientes con recuperación renal completa (148).

Diversos factores de riesgo han sido relacionados, pero mientras la mayor parte son factores no modificables, la anemia preoperatoria y la transfusión de concentrados de hematíes se encuentran entre los que sí es posible modificar.

Los factores de riesgo asociados han sido estudiados en diferentes estudios. Entre ellos están descritos en dependientes del paciente y dependientes del procedimiento. Entre los dependientes del paciente se describen el sexo femenino, la existencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diabetes, enfermedad vascular periférica, insuficiencia renal previa, fallo cardíaco congestivo, fracción de eyección del ventrículo izquierdo afecta menor del 35 %, necesidad de cirugía emergente y el shock cardiogénico con necesidad de balón intraaórtico de contra pulsación (150). Dentro de los factores dependientes del procedimiento se describen el tipo de cirugía, siendo más frecuente en la cirugía valvular, cirugía del arco aórtico, el procedimiento mixto (valvular y coronario), si se trata de un procedimiento emergente y procedimiento de re-operación de pacientes; la duración de la CEC, el tiempo de clampaje aórtico, si la cirugía es con bomba o sin bomba, el flujo no pulsátil de la CEC, la hemólisis y la hemodilución (150).

En este estudio no observamos diferencias entre sexos y el desarrollo de lesión renal aguda. Como se puede observar la diferencia entre mujeres que no y si desarrollaron LRA no fue significativa, en la que 1018 (35,83%) vs. 99 (35,74%) $p = 1$.

		No AKI (n=2841)	AKI (n=277)	pvalor
Sexo	Hombre	1823(64,17%)	178(64,26%)	1
	Mujer	1018(35,83%)	99(35,74%)	

Si que se observaron diferencias en la edad de manera que a medida que los pacientes tienen mayor edad también se eleva la incidencia de LRA. En el estudio los pacientes con edad menor de 60 años y ente los 61 y 70 años no desarrollaron más LRA. Sin embargo,

los grupos de edad entre los 71 y 80 años y los mayores de 80 si tuvieron mayor incidencia con un p valor < 0,001.

		No AKI (n=2841)	AKI (n=277)	pvalor
Edad	Menor que 60	683(24,04%)	38(13,72%)	<0,001
	Entre 61 y 70	769(27,07%)	60(21,66%)	
	Entre 71 y 80	1170(41,18%)	154(55,60%)	
	Más de 80	219(7,71%)	25(9,03%)	

En la literatura se describe que los pacientes de más edad tienen menor reserva renal y menor tolerancia a un déficit de flujo sanguíneo renal que pudiese acontecer durante el procedimiento.

La incidencia de LRA también se ha relacionado con el tipo de cirugía (152). Tradicionalmente la cirugía de revascularización coronaria es el tipo de procedimiento que menos se ha relacionado con ella. Ha sido muy estudiada la comparación de la cirugía de revascularización con bomba o CEC y sin ella (sin CEC). La cirugía sin CEC evita someter al paciente a la derivación cardiopulmonar, pero puede estar asociada a una mayor inestabilidad hemodinámica debido a la compresión del corazón al realizar los puentes coronarios. Los estudios publicados concluyen que los procedimientos sin CEC tienen menor incidencia de LRA en el postoperatorio (153),(154).

En nuestros resultados observamos que los pacientes con cirugía de revascularización coronaria son los procedimientos en los que no se demostró un aumento de LRA y en concreto la cirugía sin CEC fue en la que más bajo la incidencia de LRA. En los procedimientos valvulares se apreció una incidencia similar y sí que se aprecia como los procedimientos de cirugía mixta (valvular y coronario), trasplante cardiaco, cirugía de la aorta y de endocarditis tuvieron aumento de la incidencia de LRA.

		No AKI (n=2841)	AKI (n=277)	pvalor
Tipo Cirugía	Coronario CEC	514(18,09%)	30(10,83%)	<0,001
	Coronario OPB	428(15,07%)	15(5,42%)	
	Valvular	1018(35,83%)	97(35,02%)	
	Mixto	580(20,42%)	65(23,47%)	
	Transplante	51(1,80%)	14(5,05%)	
	Aorta	163(5,74%)	33(11,91%)	
	Endocarditis	87(3,06%)	23(8,30%)	

La cirugía con CEC se asocia a una serie de eventos que conllevan a unos efectos hemodinámicos y de respuesta inflamatoria en los pacientes. Los cambios hemodinámicos están relacionados con el funcionamiento de la bomba de CEC y factores del paciente tales como la resistencia vascular periférica, la complianza venosa y la capacidad de auto regulación del flujo. El objetivo final es mantener la perfusión regional de los órganos irrigados para una correcta función celular y orgánica (155).

El consumo de oxígeno (VO₂) es uno de los determinantes principales de los requerimientos de flujo sanguíneo durante el procedimiento de CEC. Experimentalmente, las tasas de flujo de CEC se han determinado calculando el VO₂ a diferentes tasas de perfusión (156). La perfusión se incrementa hasta que el VO₂ alcanza una meseta, después de lo cual los aumentos adicionales en las tasas de flujo de CEC no conducen a aumentos en el consumo de oxígeno. En general, se recomiendan tasas de flujo de CEC de 1,8 a 2,2 litros por minuto por metro cuadrado (litros / min / m²) (156). Sin embargo, no se sabe cuál es el efecto de este índice de flujo sobre el flujo sanguíneo renal regional ni de la administración local de oxígeno. Además de las tasas de flujo de CEC, la presión de perfusión es un determinante importante de la administración adecuada de nutrientes a los lechos vasculares (156). La presión de perfusión se determina por la interacción del flujo sanguíneo y la resistencia arterial general. La resistencia, en este caso, está

relacionada con la resistencia a la fricción real debido a la naturaleza continua y no pulsátil de la CEC, que evita los componentes elastancia, e inerciales de la resistencia arterial durante el flujo pulsátil normal (4). La resistencia a la fricción es principalmente una función del tono vasomotor y la viscosidad de la sangre que depende además del hematocrito y la temperatura. Es importante destacar que ambas variables cambian durante la CEC. Para unos objetivos de manejo hemodinámicos de presión de perfusión media de 50 a 70 mmHg y tasas de flujo de CEC de 1.8 a 2.4 litros / min / m², se desconoce el efecto sobre la perfusión renal y el suministro de oxígeno. La mayoría de los estudios sobre la autorregulación del flujo sanguíneo regional durante la CEC se han centrado en la circulación cerebral y demuestran una autorregulación conservada con estos parámetros (157). Pequeños estudios han sugerido que las presiones arteriales medias en CEC ≥ 70 mmHg conducen a mayor aclaramiento de creatinina intraoperatoria pero sin un cambio en la función renal postoperatoria en comparación con presiones entre 50 y 60 mmHg (158). Por lo tanto, es probable que la perfusión renal y la autorregulación también se mantengan siempre que se cumplan estos objetivos hemodinámicos. Sin embargo, estos valores probablemente estén cerca de los flujos sanguíneos mínimos que soportan la función normal del órgano, y cualquier alteración puede provocar isquemia y daño celular. Además, se desconoce el efecto de estos parámetros en pacientes con insuficiencia renal previa. En pacientes con hipertensión preexistente, la relación entre el flujo sanguíneo renal y la presión arterial media se desplaza de tal forma que las caídas en la presión arterial, que normalmente no alterarían la perfusión renal, pueden provocarla. Esto significa que puede requerirse una presión media mayor para mantener una perfusión renal adecuada en estos pacientes (159).

Por otro lado la CEC desencadena un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o SRIS (160). El contacto de los componentes sanguíneos con el circuito artificial de la

CEC desencadena la activación de la inflamación sistémica. Se liberan una serie de mediadores inflamatorios entre los que destacan citoquinas proinflamatorias, las plaquetas se activan, sufren desgranulación y se adhieren al endotelio vascular. Estos eventos permiten la liberación de radicales libres, proteasas y citoquinas. Los niveles de IL-6, IL-8 y de TNF alfa se elevan durante la CEC y permanecen elevados de 2 a 4 horas tras su finalización (161). La CEC también activa el factor XII de la coagulación que puede producir micro trombos que ocluyan vasos de pequeño calibre favoreciendo la disfunción orgánica y renal.

En nuestro estudio los pacientes con mayor duración de tiempos de CEC y de clampaje aórtico también tuvieron mayor incidencia de LRA y esas diferencias fueron significativas. Tiempo de CEC en grupo No LRA vs LRA: 102,77 +/- 40,48 vs 131,77 +/- 56,59 minutos, $p < 0,001$. Tiempo de clampaje en grupo No LRA vs LRA: 73,79 +/- 31,21 vs 88,18 +/- 38,48 minutos, $p < 0,001$.

La propia CEC puede estar asociada con un mayor riesgo de desarrollo de LRA-CC, lo que sugiere que la exposición a un circuito corporal extracorpóreo es un factor que puede influir en el desarrollo de LRA (162). Esta hipótesis se ha estudiado en varios trabajos de cirugía cardíaca de revascularización coronaria (CCRC). Una revisión sistemática de 33 ensayos controlados aleatorios (ECA) que incluyeron 1.732 pacientes sometidos a cirugía cardíaca, sugirió que, en comparación con la cirugía de revascularización con bomba, la revascularización coronaria SIN CEC podría estar asociada con un menor riesgo de LRA (RR 0.87, IC 95% 0.77-0.98), citado en un artículo (163). Sin embargo, este hallazgo se basó en datos de ensayos pequeños. Dos ECA grandes (los estudios CORONARY y ROOBY) no respaldaron completamente los efectos protectores a nivel renal propuestos de la cirugía sin CEC. Aunque el uso de CCRC sin CEC tuvo como resultado una menor incidencia de LRA, no afectó el número de pacientes con LRA que requirieron diálisis

posteriormente. En el estudio CORONARY (164),(165) se asignaron aleatoriamente 4.752 pacientes a CCRC con o sin bomba o CEC. No se informaron diferencias significativas entre los pacientes sometidos a CCRC sin bomba y con bomba en la mortalidad a 30 días y un año, o en la incidencia de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. El uso de CCRC sin bomba tuvo como resultado una menor incidencia de transfusión, reintervención para hemorragia perioperatoria, complicaciones respiratorias. Además, la CCRC sin bomba tuvo como resultado un mayor riesgo de revascularización temprana en comparación con la CCRC con bomba. El estudio ROOBY (166), que incluyó 2.203 pacientes sometidos a CCRC, no mostró ningún beneficio de supervivencia o efectos protectores a nivel renal de la cirugía sin bomba en comparación con la cirugía con bomba. La cirugía sin bomba se asoció con una mayor tasa de muerte cardíaca y menor tasa de permeabilidad del injerto al año de seguimiento. El ensayo prospectivo aleatorizado HEPCON (167) evaluó los resultados renales en pacientes sometidos a CCRC que fueron intervenidos con una de estas tres modalidades descritas: circulación extracorpórea convencional (CECC), mínima circulación extracorpórea (MCEC) y CCRC sin CEC. Los resultados mostraron que el CECC indujo más lesiones tubulares en el período posterior a la CCRC que el MCEC o la CCRC sin CEC. Otros factores de riesgo relacionados con el procedimiento, como la duración prolongada de la CEC, el pinzamiento aórtico prolongado, el flujo no pulsátil de CEC, la hemólisis y la hemodilución pueden aumentar el riesgo de LRA (155). En conjunto, estos hallazgos sugieren que el impacto renal de la CEC per se es limitado y existe controversia actualmente.

Aunque la mayoría de los factores de riesgo para el desarrollo de LRA-CC no son modificables, la anemia y la transfusión de glóbulos rojos (CdH) se han identificado como factores de riesgo potencialmente modificables como comentábamos (168). Por lo tanto,

pueden ser objetivos ideales para reducir en cierta medida la incidencia de LRA en cirugía cardíaca. Es importante destacar que estos factores de riesgo pueden interrelacionados y aunque varios estudios han explorado su relación individual con la LRA-CC, el efecto de su interrelación con la LRA no se ha definido claramente. Es fácil entender que un paciente anémico antes de la intervención de cirugía cardíaca va a necesitar posiblemente más transfusiones de CdH. La evidencia existente sugiere que este efecto puede ser sinérgico, de modo que los pacientes anémicos pueden ser más susceptibles a los efectos nocivos de las transfusiones de glóbulos rojos en el riñón que los pacientes no anémicos (169). En nuestros resultados no comprobamos esos efectos de sinergia entre anemia preoperatoria, transfusión y desarrollo de LRA posterior, pero sí que observamos un efecto según la cantidad de CdH transfundidos y la LRA-CC. Esto nos sugiere que son los CdH el factor de riesgo que se relacionó con la aparición de LRA-CC y no la anemia preoperatoria. Además, objetivamos que la incidencia de LRA-CC aumentaba de manera directamente proporcional al número de bolsas de sangre transfundidas. Las tasas de LRA-CC aumentaron según aumentan los CdH transfundidos (% , IC 95%): **0 CdH**: 4.53 % (4.48-4.57 %); **1 CdH**: 6.50 % (6.47-6.54 %); **2 CdH**:10.27 % (10.21-10.34 %); **3 CdH**: 15.81 % (15.72-15.90 %); **Más de 3 CdH**: 22.71 % (22.60-22.82 %). La anemia y la transfusión de células rojas han demostrado comprarse como factores de riesgo para LRA-CC en algunos trabajos publicados. En un estudio observacional desarrollado en un solo centro en el que se analizaron 2113 pares de pacientes con anemia y no anémicos emparejados mediante un estudio de análisis por puntuación de propensión que se sometieron a cirugía cardíaca con CEC y recibieron hasta tres unidades de CdH perioperatorias, el riesgo de LRA aumentó en proporción directa al número de transfusiones en ambos grupos, pero el aumento fue mucho más pronunciado en pacientes anémicos. En pacientes no anémicos, la tasa de FRA aumentó de 1.7% en pacientes no

transfundidos a 3.2% en aquellos que recibieron tres unidades de CdH (p= 0.1); sin embargo, en pacientes anémicos, la tasa aumentó de 1.8% a 6.6% (p =0.0001) (170).

En nuestros resultados los pacientes con menor hematocrito tuvieron más incidencia de LRA en el postoperatorio. El hematocrito en los grupos No LRA vs LRA fue de 39,54 +/- 4,80 vs 37,66 +/- 5,26 respectivamente p < 0,001.

Si que observamos también una mayor incidencia de LRA-CC en los pacientes con anemia. En la muestra completa la tasa de LRA-CC en los no anémicos fue de 7.71% y en los anémicos de 13.74% (test de Fisher, p<0.001). En la muestra emparejada o “matched”, el porcentaje de LRA-CC en los no anémicos fue de 9.25% mientras que en los anémicos asciende hasta 13.34% (test de Fisher, p=0.010). Pero en el modelo de regresión logística multivariante para calcular la tasa de LRA-CC ajustada por posibles confusores no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre anémicos y no anémicos (p=0.625).

Los mecanismos por los que la anemia perioperatoria y las transfusiones de glóbulos rojos pueden causar LRA-CC no han sido dilucidados. Estudios recientes destacan indican que los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con CEC pueden desarrollar las primeras etapas de la lesión renal por un mecanismo de isquemia-reperfusión. Esta lesión se caracteriza por una vasoconstricción de la arteria renal y un aumento del consumo de oxígeno tubular en el riñón, lo que provoca una alteración en la oxigenación renal y una disfunción renal proximal. Además de ello, pueden influir en la aparición de la LRA la intensidad de la respuesta inflamatoria, la hipoxia renal y el estrés oxidativo (171). La anemia y la transfusión de glóbulos rojos podrían causar LRA ya sea al dañar el riñón directamente o al aumentar la susceptibilidad de los pacientes a otros factores de riesgo de LRA-CC. Durante el almacenamiento, los glóbulos rojos sufren varios cambios que

pueden dañar el riñón después de la transfusión. Estos cambios incluyen una disminución en 2,3-difosfoglicerato, adenosín trifosfato y S-nitroso hemoglobina, así como un aumento en las concentraciones de lactato, potasio, citocinas, hierro y hemoglobina libre en el sobrenadante (172). Por otro lado, los glóbulos rojos pueden volverse progresivamente menos deformables y frágiles durante el almacenamiento de manera que a mayor tiempo de almacenaje, más lesión de éstos. El resultado es que se pueden acumular una serie de micro vesículas cargadas de hemoglobina en el sobrenadante y predispone a una hemólisis precoz que puede llegar hasta el 25% en la hora siguiente tras la transfusión (173). Además, estos cambios pueden provocar una alteración post transfusional en el suministro de oxígeno a los tejidos, un aumento de la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo, dañando así el riñón (174). En línea con esta hipótesis, algunos (pero no todos) los estudios retrospectivos han encontrado una asociación entre el tiempo de almacenamiento de la sangre y los resultados adversos (175),(176). Es posible que el mecanismo causal por el que la anemia induce una LRA sea multifactorial. Primero, los pacientes anémicos (preoperatorios e intraoperatorios) tienen concentraciones de hemoglobina más bajas durante el período perioperatorio que los pacientes no anémicos (177), lo que los predispone a la hipoxia renal. En segundo lugar, muchos pacientes anémicos tienen una enfermedad renal subclínica preexistente que puede aumentar la demanda de oxígeno tubular renal y por ello el estrés oxidativo al no suplirse esta demanda, lo que aumenta la susceptibilidad renal a una lesión. Finalmente, los pacientes anémicos tienen un metabolismo anormal de hierro (178) que puede afectar el aclaramiento de la gran cantidad de hierro liberado cuando los hematíes se hemolizan, ya sea durante el almacenamiento o poco después de la transfusión, y esto puede conducir a la presencia de hierro y hemoglobina libres en la sangre y circulación (179).

Aunque la mayoría de los trabajos publicados están a favor de la asociación independiente de la transfusión de CdH con efectos adversos en el postoperatorio de cirugía cardíaca, entre ellos el desarrollo de la LRA-CC no se pueden descartar que otros factores de riesgo estén involucrados. Pero esta relación ¿es causa efecto? La fuerza de asociación entre transfusión y LRA-CC en la literatura publicada parece ser fuerte. La tasa de mortalidad ajustada al riesgo aumenta más de cinco veces en los pacientes transfundidos en comparación con los no transfundidos. Esta asociación además parece ser consistente ya que la relación independiente entre ellas ha sido observada en múltiples estudios observacionales en diferentes poblaciones. Para conocer si una estrategia transfusional liberal o restrictiva tiene un impacto en la LRA-CC se desarrolla un estudio randomizado en estos momentos (180). Además, los riesgos de la transfusión se han relacionado con múltiples efectos adversos en diversos escenarios y pacientes. Los riñones muestran ser un órgano muy susceptible. La mayoría de los estudios publicados solo incluye las transfusiones intraoperatorias, algunos lo demuestran también con las postoperatorias, por lo tanto, se cumple el criterio de temporalidad ya que la exposición ocurre antes del resultado, aunque hay que tener en cuenta que otros factores postoperatorios también pueden estar relacionados. El riesgo de LRA aumenta con el número de transfusiones, aunque algunos factores de confusión también pueden generar un sesgo en los resultados, la mayoría de los estudios publicados coinciden en esa relación directamente proporcional. Aunque los mecanismos fisiopatológicos por los cuales la transfusión puede generar LRA-CC no se ha dilucidado completamente, están respaldados por evidencia experimental y observacional, son plausibles, y son consistentes con las causas conocidas de LRA. De todas maneras, aunque la mayoría de los estudios aleatorizados han encontrado como resultado que una reducción de las transfusiones puede reducir la LRA, estos estudios no pueden excluir el efecto

de factores de confusión. Por otro lado, para explicar una analogía en el mecanismo de producción de LRA, dosis de hierro intravenoso que pueden ser comparables con el hierro libre tras la hemólisis, también se ha relacionado con LRA.

Se han planteado diferentes estrategias para disminuir la LRA-CC aunque muchas no han mostrado efectividad (181),(182). Las últimas guías publicadas en 2017 sobre el manejo de estos pacientes y las transfusiones, enumeran una serie de recomendaciones (183). La identificación de factores de riesgo modificables como la disminución de transfusiones innecesarias pueden ayudar a mitigar la incidencia de la LRA-CC. Se debe realizar un manejo conservador con el empleo de recuperadores de sangre, el cebado retrogrado del circuito cardiopulmonar de la bomba de CEC, la reducción de la hemodilución perioperatoria, identificación y corrección de la anemia preoperatoria. Para el manejo de la anemia preoperatoria se debe considerar el uso de hierro oral o intravenoso, EPO (en pacientes sin deficiencia de hierro) y no se recomienda de manera rutinaria el uso de transfusiones de sangre preoperatorias para prevenir la incidencia de LRA-CC (184),(185). El mantenimiento de la homeostasis y minimizar la pérdida sanguínea son la base del tratamiento intraoperatorio. Una técnica quirúrgica cuidadosa con una hemostasia rigurosa para evitar sangrado esta lógicamente recomendada. El uso de ácido tranexámico y la monitorización de los tiempos de coagulación durante el procedimiento se recomienda. En el postoperatorio se recomienda seguir protocolos establecidos en el paciente sangrante, individualizando la transfusión de hematíes según la condición individual y siguiendo una estrategia transfusional restrictiva, además del uso de troboelastograma (TEG) para guiar la transfusión de hemocomponentes según las necesidades (183).

9.3 Discusión objetivo secundario. Relación entre transfusión y desarrollo de neumonía nosocomial.

En este estudio se sugiere la posible relación entre la transfusión de unidades de plasma fresco congelado durante el periodo intraoperatorio de cirugía cardíaca y el aumento del riesgo de desarrollo de neumonía nosocomial en los pacientes operados de procedimientos de corazón. Descritos en la literatura existen múltiples estudios, la mayor parte observacionales que demuestran una relación entre la transfusión y la infección postoperatoria (186). Esta asociación no es exclusiva para la cirugía cardíaca, como lo demuestra el metaanálisis de Hill en trauma y pacientes electivos de cirugía general (187). Sin embargo, existe algún estudio que no llega a la misma conclusión como el de Ali y cols. (188) en el que concluyen que no existió relación entre la transfusión e infección tras cirugía cardíaca. La administración de sangre per se no condujo a un aumento de la infección postoperatoria y se debería reconsiderar la suspensión de la transfusión de sangre en pacientes únicamente debido a la predisposición a una posible infección. Vamvakas y Moore (189) revisaron la evidencia hasta 1994 y llegaron a la conclusión de que no se establecía una relación causal entre transfusión e infección y que existían múltiples factores de confusión. En los estudios anteriores al año 2004, el efecto de las transfusiones pudo haber estado en parte relacionado con posible contaminación bacteriana en el procesamiento de los concentrados de hematíes, posible contaminación a la hora de realizar la flebotomía y los métodos de almacenamiento (190). Sin embargo, los estudios realizados desde entonces continúan demostrando esta asociación. Se han propuesto varios mecanismos para explicar esta asociación. La inmunomodulación relacionada con la transfusión (TRIM) se cita como uno posible. Este mecanismo que se ha detallado en la introducción ha sido objeto de múltiples estudios.

La teoría más reciente se refiere al hierro circulante no unido a la transferrina, que

promueve la proliferación de bacterias patógenas (191). En pacientes críticamente enfermos, las transfusiones de glóbulos rojos se asocian con una mayor morbilidad y mortalidad, que pueden aumentar con el almacenamiento prolongado de glóbulos rojos antes de la transfusión. La hipótesis es que el aclaramiento prolongado de la sangre produce daños en la estructura del hematíe y se pueden liberar grandes cantidades de hierro al sistema de monocitos / macrófagos, lo que induce la inflamación (192).

Hay una gran variabilidad en la indicación de plasma fresco congelado (PFC) en la coagulopatía no hemorrágica según se describe en algunos estudios (193). Muchos médicos utilizaban PFC profilácticamente para revertir la coagulopatía en pacientes que no sangran a pesar de pautas publicadas recomendando no establecer esa indicación (194). En la práctica reciente era habitual que cuando un paciente sangra más de lo habitual a su llegada del quirófano o durante la intervención se utilizara el PFC para intentar revertir un sangrado excesivo en algunos escenarios. Esta práctica pudo ser habitual en este estudio retrospectivo teniendo en cuenta que no se utilizó la troboelastografía como hoy en día puede ser habitual en los centros en los que se dispone de ella. Otros citan coagulopatía leve como una razón para usar PFC como un expansor en pacientes no hemorrágicos (195). Existen pocos estudios publicados sobre reacciones adversas y eventos asociados con la transfusión liberal de PFC. Como comentábamos la inmunosupresión o TRIM es uno de los efectos adversos relacionados con la transfusión de concentrados de hematíes más estudiados y descrito en múltiples artículos. Es posible que la transfusión de PFC también puede estar asociada con un aumento similar del riesgo de infección. Se ha publicado que la transfusión de sangre completa tiene un mayor riesgo de efecto inmunomodulador. La relación entre transfusión de PFC e infección ha sido menos estudiada, aunque están descritos estudios a favor y en contra de dicha relación.

En nuestro estudio encontramos una asociación significativa entre la transfusión de PFC intraoperatorio y el desarrollo de neumonía nosocomial en el postoperatorio de cirugía cardíaca. Estos hallazgos contradicen los resultados de un estudio de Vamvakas y cols. (196) los cuales desarrollaron un trabajo para evaluar el riesgo infeccioso asociado con transfusión de plasma en 416 pacientes consecutivos intervenidos de cirugía de revascularización coronaria. Ellos concluyen que no se detectó una relación entre la exposición al plasma alogénico y el riesgo de neumonía postoperatoria y / o infección de la herida quirúrgica en la población de estudio. Sin embargo, debido al tamaño muestral y que se excluyeron los pacientes más graves es posible que no se obtuvieran resultados significativos. Además, el estudio no controló el efecto de la transfusión de PFC solamente si no que también se tuvo en cuenta las unidades de concentrados de hemáties en conjunto, lo que no permite demostrar el efecto aislado de la transfusión de PFC únicamente.

Para determinar si existe una asociación entre transfusión de plasma fresco congelado e infección en pacientes post quirúrgicos Sarani y cols. desarrollaron un estudio en el que evaluaban dicha relación (197). Estos autores realizan el estudio con un total de 380 pacientes no traumatológicos que recibieron PFC durante el periodo de los años 2004 a 2005. Se comparó con 2058 pacientes no traumáticos que no lo recibieron. Ellos calcularon el riesgo relativo (RR) de complicaciones infecciosas entre los pacientes que recibieron y que no recibieron PFC. Se encontró una asociación significativa entre transfusión de PFC y neumonía asociada al ventilador con shock: RR 5.42, IC 95% (2.73-10.74), neumonía asociada al ventilador sin shock: RR 1.97, IC 95% (1.03-3.78), infección del torrente sanguíneo con shock: RR 3.35, IC 95% (1.69-6.64), y shock séptico: RR 3.22, IC 95% (1.84-5.61). El riesgo relativo de transfusión de PFC y todas las infecciones fue de 2.99, IC 95% (2.28 -3.93). La prueba t reveló una relación

significativa entre transfusión de PFC y las complicaciones infecciosas ($p = 0.02$). El análisis Chi-cuadrado mostró una asociación significativa entre infección y transfusión de PFC en pacientes que no recibieron transfusión de concentrados de hematíes ($p < 0.01$), pero esta asociación no fue significativa en aquellos que sí recibieron glóbulos rojos, además de plasma fresco congelado. La asociación entre transfusión de PFC y las complicaciones infecciosas se mantuvieron significativas en el modelo multivariado, con una odds ratio de infección por unidad de plasma fresco congelado transfundido igual a 1.039, IC 95% (1.013-1.067). Los autores concluyen que la transfusión de PFC se asocia con un mayor riesgo de infección en pacientes críticamente enfermos.

Sin embargo, esta asociación está en contraposición a un trabajo reciente en pacientes pediátricos menores de un año sometidos a cirugía cardíaca (198). Los autores analizan en un estudio observacional en un único centro los datos de 233 niños sometidos a cirugía cardíaca con CEC entre 2007 y 2012. En el análisis un total de 94 niños (40%) habían sido transfundidos con PFC durante su estancia en la unidad de críticos de pediatría. La odds ratio no ajustada para el desarrollo infecciones nosocomiales asociadas con transfusión de plasma fue de 4.1 (IC 95%, 2.1-7.9; $p < 0.001$). Después de ajustar por un análisis de propensión, no hubo diferencia entre los dos grupos (odds ratio ajustado, 1.5; IC del 95%, 0.5-4.0; $p = 0.5$). Los autores concluyen que no existió asociación independiente entre la transfusión de PFC y el desarrollo de infección nosocomial.

En nuestro análisis realizamos un análisis de 3118 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca comparando dos grupos divididos según de desarrollo o no de neumonía nosocomial en el postoperatorio. Para evitar factores de confusión y analizar dos grupos de similares características, se realizó un análisis de propensión de riesgos con un total de 390 pacientes divididos en dos grupos de 195 pacientes. En el análisis de los dos grupos no existieron diferencias significativas en ninguna de las variables analizadas, mostrando

dos grupos muy homogéneos. En el modelo multivariante demostró una relación estadísticamente significativa entre la transfusión de PFC que aumenta el riesgo de desarrollo de neumonía nosocomial en el postoperatorio de cirugía cardíaca con una odds ratio de 1.14 IC 95% (1.03 – 1.27) $p = 0,011$. A diferencia de los estudios publicados previamente y hasta nuestro conocimiento es el primer estudio que relaciona de manera independiente la transfusión de PFC intraoperatorio en cirugía cardíaca con el desarrollo de neumonía únicamente y que no relaciona la transfusión de concentrados de hematíes con el desarrollo de infecciones nosocomiales como la neumonía. Además, los resultados son robustos y a diferencia de otros estudios publicados están ajustados por un índice de gravedad o riesgo quirúrgico para cirugía cardíaca como la clasificación EuroScore.

Limitaciones

10. Limitaciones

Las limitaciones del estudio vienen derivadas del carácter observacional del estudio tanto en el objetivo primario como en el secundario.

En referencia al objetivo primario, el estudio se enfrenta a varias limitaciones derivadas de su naturaleza observacional. En primer lugar, la muestra es pequeña y existe un riesgo de sesgo debido a factores no contabilizados que pudieran ser responsables del resultado final. En este sentido, las transfusiones de sangre podrían ser solo un marcador de riesgo. Intentamos evitar este sesgo utilizando modelos multivariantes que incluyen tanto gravedad y puntaje de propensión como covariables. Los resultados son robustos y la cantidad de unidades de glóbulos rojos se mantiene su significado incluso después del ajuste por el riesgo de muerte predicho por la escala EuroScore. Por otra parte, los niveles de hemoglobina pre y postoperatoria no mostraron una relación significativa con la CVRS, lo que refuerza la idea de que los resultados estaban relacionados con los efectos de la transfusión de glóbulos rojos en vez de la anemia perioperatoria. Por último, no tenemos datos de CVRS antes del procedimiento quirúrgico. Sin embargo, cuando se incluye en el análisis estadístico el resultado de la pregunta en relación con la CVRS antes y después de la intervención quirúrgica el cambio en la CVRS se relacionó nuevamente con el número de unidades de glóbulos rojos transfundidos.

En el objetivo secundario, aunque el tamaño muestral es grande, nos encontramos con la limitación de ser un estudio retrospectivo observacional. Por ese motivo la causalidad no puede ser asumida y la posibilidad de existir algunos factores confusores no puede obviarse. Factores confusores como el estado hemodinámico durante la CEC y el uso de medicaciones perioperatorias pueden influir en la función renal postoperatoria. Por otro lado, la indicación de la transfusión de sangre en los pacientes anémicos y no anémicos

suele ser diferente. Es casi imposible por razones éticas evidentes realizar un estudio randomizado, controlado y aleatorizado en pacientes de cirugía cardíaca entre grupo transfundido y no transfundido debido a que la transfusión puede ser indispensable para salvar su vida en un momento determinado. Para controlar los posibles factores confusores realizamos un estudio de propensión de riesgos en una muestra de pacientes con las mismas características. Por otro lado, la definición de daño renal agudo ha ido evolucionando durante los últimos años haciéndose más sensible y específica. Debido al carácter retrospectivo del estudio, pacientes con daño renal agudo englobados en lesión renal con la definición RIFLE es posible que pudieran no ser definidos como LRA con otras definiciones más actuales como AKIN que tiene mayor especificidad y sensibilidad.

Además, el resultado puede haber estado influenciado por las diferentes pautas en la indicación de transfusiones de los diferentes equipos durante un periodo retrospectivo tan largo y no tenemos datos del momento exacto del diagnóstico de LRA-CC lo cual podría sesgar parte de los resultados. Estas limitaciones son inherentes a factores no controlables en los estudios observacionales retrospectivos como es el caso de nuestro estudio.

No tenemos datos de los gérmenes causales del proceso neumónico y debemos tener en cuenta que el diagnóstico de neumonía fue el correcto. No obstante, los eventos similares como el edema agudo de pulmón, las atelectasias o el daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión pueden dificultar el diagnóstico de un proceso neumónico.

Conclusiones

11. Conclusiones

La transfusión liberal de concentrados de hematíes en el perioperatorio de cirugía cardíaca en pacientes adultos tiene un impacto en la calidad de vida relacionada con la salud a los seis meses del procedimiento. Además, esta transfusión liberal de sangre intraoperatoria se relacionó de manera independiente con el desarrollo de lesión renal aguda en el postoperatorio de cirugía cardíaca.

No se demostró asociación entre la anemia preoperatoria con el desarrollo de LRA postoperatoria, no existiendo diferencia entre anémicos y no anémicos. Pero si se relacionó la tasa de LRA con el número de concentrados de hematíes intraoperatorios transfundidos de manera directamente proporcional.

Por otro lado, la transfusión de plasma fresco congelado intraoperatoria tuvo un impacto en la incidencia de neumonía nosocomial en pacientes adultos intervenidos de cirugía cardíaca.

Bibliografía

12. Bibliografía

1. Starr D. BLOOD: AN EPIC HISTORY OF MEDICINE AND COMMERCE. New York; 2002.
2. Laín Entralgo P. Historia de la medicina. Barcelona: Salvat; 1978. 722 p. (Biblioteca médica de bolsillo).
3. Thomas D. All Blood Counts: A Manual for Blood Conservation & Patient Blood Management. Tfm Publishing Ltd (Medical); 2016.
4. Bojar RM. Cardiopulmonary Bypass. En: Bojar RM. Manual of perioperative care in adult cardiac surgery. 5., ed. Chichester, UK, John Wiley & Sons, 2011; 227-262.
5. DeBakey ME. John Gibbon and the heart-lung machine: a personal encounter and his import for cardiovascular surgery. *Ann Thorac Surg.* 2003 Dec;76(6):S2188-2194.
6. ROBERT M. BOJAR. MANUAL DE CUIDADOS PERIOPERATORIOS EN CIRUGIA CARDIACA. 5th ed. 2012.
7. Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2003 Feb;75(2):S715-720.
8. Song H, Slater M. Postoperative management of adult cardio vascular surgery patients. En: Gabrielli A, et al. *Critical Care* 4.º ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2009; 1.203-1.217.
9. Talmor D, Lisbon A. Management of the postoperative cardiac surgical patient. En: Mitchell P, et al. *Textbook of Critical Care* 5.º ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005; 1.955-1.967.
10. Myles PS, Daly DJ, Djaiani G, Lee A, Cheng DCH. A systematic review of the safety and effectiveness of fast-track cardiac anesthesia. *Anesthesiology.* 2003 Oct;99(4):982-7.
11. Murphy GS, Hessel EA, Groom RC. Optimal perfusion during cardiopulmonary bypass: an evidence-based approach. *Anesth Analg.* 2009 May;108(5):1394-417.
12. Balzer F, Sander M, Simon M, Spies C, Habicher M, Treskatsch S, et al. High central venous saturation after cardiac surgery is associated with increased organ failure and long-term mortality: an observational cross-sectional study. *Crit Care Lond Engl.* 2015 Apr 16;19:168.
13. Day JR, Taylor KM. The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass. *Int J Surg* 2005; 3:129.
14. Palmer K, Ridgway T, Al-Rawi O, Poullis M. Heparin therapy during extracorporeal circulation: deriving an optimal activated clotting time during cardiopulmonary bypass for isolated coronary artery bypass grafting. *J Extra Corpor Technol* 2012; 44:145.
15. Kolessov VI. Mammary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1967 Oct;54(4):535-44.
16. Buffolo E, de Andrade CS, Branco JN, Teles CA, Aguiar LF, Gomes WJ. Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1996 Jan;61(1):63-6.
17. Nagpal AD, Bhatnagar G, Cutrara CA, Ahmed SM, McKenzie N, Quantz M, et al. Early outcomes of coronary artery bypass with and without cardiopulmonary bypass in octogenarians. *Can J Cardiol.* 2006;22(10):849-853.

18. Chivasso P, Guida GA, Fudulu D, Bruno VD, Marsico R, Sedmakov H, et al. Impact of off-pump coronary artery bypass grafting on survival: current best available evidence. *J Thorac Dis.* 2016 Nov;8(Suppl 10):S808–17.
19. Amouzeshi A, Amouzeshi Z, Abbasi Teshnizi M, Moeinipour AA, Hosseinzadeh Maleki M. Off-Pump Versus On-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery Outcomes During 6 Years: A Prospective Cohort Study. *Acta Med Iran.* 2017 Sep;55(9):578–84.
20. Mejía OAV, Sá MPBO, Deininger MO, Dallan LRP, Segalote RC, Oliveira MAP de, et al. Off-pump versus On-pump Coronary Artery Bypass Grafting in Frail Patients: Study Protocol for the FRAGILE Multicenter Randomized Controlled Trial. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2017 Oct;32(5):428–34.
21. Furukawa N, Kuss O, Preindl K, Renner A, Aboud A, Hakim-Meibodi K, et al. Anaortic off-pump versus clampless off-pump using the PAS-Port device versus conventional coronary artery bypass grafting: mid-term results from a matched propensity score analysis of 5422 unselected patients. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2017 Oct 1;52(4):760–7.
22. Vincent JL, Baron J-F, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA.* 2002 Sep 25;288(12):1499–507.
23. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Beattie WS, Reducing Bleeding in Cardiac Surgery (RBC) Investigators. Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery: a multicenter cohort study. *Circulation.* 2008 Jan 29;117(4):478–84.
24. García-Erce JA. Diagnóstico diferencial de la anemia en el paciente con cardiopatía. *Anemia.* 2010;4:177–88.
25. Macdougall IC. Ace inhibitors and erythropoietin responsiveness. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2001 Sep;38(3):649–51.
26. Macdougall IC, Canaud B, de Francisco ALM, Filippatos G, Ponikowski P, Silverberg D, et al. Beyond the cardiorenal anaemia syndrome: recognizing the role of iron deficiency. *Eur J Heart Fail.* 2012 Aug;14(8):882–6.
27. Tinagate H, Chattree S, Iqbal A, Plews D, Whitehead J, Wallis JP; Northern Regional Transfusion Committee. Ten-year pattern of red blood cell use in the North of England. *Transfusion.* 2013;53:483-489.
28. Conte JV. *Manual Johns Hopkins de procedimientos en cirugía cardíaca: segunda edición.* Barcelona: Elsevier España; 2009.
29. 2011 Update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg.* 2011;91:944-982.
30. Shander A, Van Aken H, Colomina MJ, Gombotz H, Hofmann A, Krauspe R, et al. Patient blood management in Europe. *BJA Br J Anaesth.* 2012 Jul;109(1):55–68.
31. Landers DF, Hill GE, Wong KC, Fox IJ. Blood transfusion-induced immunomodulation. *Anesth Analg.* 1996 Jan;82(1):187–204.
32. Tinmouth A, Fergusson D, Yee I Ch, Hebert PC. Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. *Transfusion* 2006; 46: 2014-2027.

33. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 2008;36:2667-2674.
34. Goodnough LT, Despotis GJ. Transfusion medicine: support of patients undergoing cardiac surgery. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2001; 1: 337-351.
35. Carson JL, Noveck H, Berlin JA, Gould SA. Mortality and morbidity in patients with very low postoperative Hb levels who decline blood transfusion. *Transfusion*. 2002; 42:812-818.
36. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, Kelley S, Lieberman J, Noorani M, Leung JM, Fisher DM, Murray WR, Toy P, Moore MA. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA*. 1998;279:217-221.
37. Lieberman JA, Weiskopf RB, Kelley SD, Feiner J, Noorani M, Leung J, Toy P, Viele M. Critical oxygen delivery in conscious humans is less than 7.3 ml O₂ x kg(-1) x min(-1). *Anesthesiology*. 2000;92:407-413.
38. Weiskopf RB, Feiner J, Hopf HW, Viele MK, Watson JJ, Kramer JH, Ho R, Toy P. Oxygen reverses deficits of cognitive function and memory and increased heart rate induced by acute severe isovolemic anemia. *Anesthesiology*. 2002;96:871-877.
39. DeFoe GR, Ross CS, Olmstead EM. Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Ann Thorac Surg*. 2001; 71: 769-776.
40. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah A. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125:1438-1450.
41. Karkouti K, Beattie WS, Wijeyesundera DN, Rao V, Chan C, Dattilo KM, Djaiani G, Ivanov J, Karski J, David TE. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129:391-400.
42. Karkouti K, Djaiani G, Borger MA, Beattie WS, Fedorko L, Wijeyesundera D, Ivanov J, Karski J. Low hematocrit during cardiopulmonary bypass is associated with increased risk of perioperative stroke in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2005;80:1381-1387.
43. Loor G, Koch CG, Sabik JF 3rd, Li L, Blackstone EH. Implications and management of anemia in cardiac surgery: current state of knowledge. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;144:538-546.
44. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1999;340:409-417.
45. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, Wordsworth S, Stokes EA, Angelini GD, et al. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2015 Mar 12;372(11):997-1008.
46. Society of Thoracic Surgeons BloodConservation Guideline Task Force. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the Society of Thoracic Surgeons and The Society of Cardiovascular Anesthesiologists clinical practice guideline. *Ann Thorac Surg*. 2007 May;83 (Suppl 5):S27-86.

47. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH, Fukushima J, Kalil Filho R, Sierra DB, Lopes NH, Mauad T, Roquim AC, Sundin MR, Leão WC, Almeida JP, Pomerantzeff PM, Dallan LO, Jatene FB, Stolf NA, Auler JO Jr. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *JAMA*. 2010;304:1559-1567.
48. Stokes EA, Wordsworth S, Bargo D, Pike K, Rogers CA, Brierley RCM, et al. Are lower levels of red blood cell transfusion more cost-effective than liberal levels after cardiac surgery? Findings from the TITRe2 randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2016 Aug 1;6(8):e011311.
49. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, Hall J, Belley-Cote E, Connolly K, et al. Restrictive or Liberal Red-Cell Transfusion for Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2017 Nov 12;
50. Stover EP, Siegel LC, Parks R, Levin J, Body SC, Maddi R, D'Ambra MN, Mangano DT, Spiess BD. Variability in transfusion practice for coronary artery bypass surgery persists despite national consensus guidelines: a 24-institution study. Institutions of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Anesthesiology*. 1998;88:327-333.
51. McQuilten ZK, Andrianopoulos N, Wood EM, Cole-Sinclair MF, McNeil JJ, Cameron PA, Reid CM, Newcomb AE, Smith JA, Phillips LE. Transfusion practice varies widely in cardiac surgery: Results from a national registry. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;147:1684-1690.
52. Bennett-Guerrero E, Zhao Y, O'Brien SM, Ferguson TB Jr, Peterson ED, Gammie JS, Song HK. Variation in use of blood transfusion in coronary artery bypass graft surgery. *JAMA*. 2010;304:1568-1575.
53. Snyder-Ramos SA, Möhnle P, Weng YS, Böttiger BW, Kulier A, Levin J, Mangano DT; Investigators of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia; MCSPI Research Group. The ongoing variability in blood transfusion practices in cardiac surgery. *Transfusion*. 2008;48:1284-1299.
54. Murphy MF, Murphy GJ, Gill R, Herbertson M, et al. National comparative audit of blood transfusion: 2011 audit of blood transfusion in adult cardiac surgery. Birmingham, United Kingdom: National Health Service, 2013.
55. Vonk AB, Meesters MI, van Dijk WB, Eijnsman L, Romijn JW, Jansen EK, Loer SA, Boer C. Ten-year patterns in blood product utilization during cardiothoracic surgery with cardiopulmonary bypass in a tertiary hospital. *Transfusion*. 2014;54:2608-2616.
56. Ravn HB, Lindskov C, Folkersen L, Hvas AM. Transfusion requirements in 811 patients during and after cardiac surgery: a prospective observational study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011;25:36-41.
57. Nuttall GA, Erchul DT, Haight TJ, Ringhofer SN, Miller TL, Oliver WC Jr, Zehr KJ, Schroeder DR. A comparison of bleeding and transfusion in patients who undergo coronary artery bypass grafting via sternotomy with and without cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2003;17:447-451.
58. Kim C, Connell H, McGeorge A, Hu R. Prevalence of preoperative anaemia in patients having first-time cardiac surgery and its impact on clinical outcome. A retrospective observational study. *Perfusion*. 2015;30:277-283.
59. Ranucci M, Pazzaglia A, Bianchini C, Bozzetti G, Isgrò G. Body size, gender, and transfusions as determinants of outcome after coronary operations. *Ann Thorac Surg*. 2008 Feb;85(2):481-6.

60. Williams ML, Trivedi JR, Doughtie C, Slaughter MS. Is female sex an independent risk factor for perioperative transfusion in coronary artery bypass graft surgery? *J Am Coll Surg.* 2011;212:362-366.
61. Morawski W, Sanak M, Cisowski M, et al: Prediction of the excessive perioperative bleeding in patients undergoing coronary artery bypass grafting: role of aspirin and platelet glycoprotein IIIa polymorphism. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130:791-796.
62. Ferraris VA, Ferraris SP, Lough FC, et al: Preoperative aspirin ingestion increases operative blood loss after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1988;45:71- 4.
63. Vuylsteke A, Oduro A, Cardan E, et al: Effect of aspirin in coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1997;11:831-834.
64. Reich DL, Patel GC, Vela-Cantos F, et al: Aspirin does not increase homologous blood requirements in elective coronary bypass surgery. *Anesth Analg.* 1994;79:4-8.
65. Dacey LJ, Munoz JJ, Johnson ER, et al: Effect of preoperative aspirin use on mortality in coronary artery bypass grafting patients. *Ann Thorac Surg.* 2000;70:1986-1990.
66. Bybee KA, Powell BD, Valeti U, et al: Preoperative aspirin therapy is associated with improved postoperative outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Circulation.* 2005;112:1286-1292.
67. Hastings S, Myles P, McIlroy D. Aspirin and coronary artery surgery: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2015 Sep;115(3):376–85.
68. Spiess BD. Risks of transfusion: outcome focus. *Transfusion (Paris).* 2004 Dec;44(12 Suppl):4S-14S.
69. Dyke C, Aronson S, Dietrich W, Hofmann A, Karkouti K, Levi M, Murphy GJ, Sellke FW, Shore-Lesserson L, von Heymann C, Ranucci M. Universal definition of perioperative bleeding in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;147:1458-1463.
70. Loor G, Rajeswaran J, Li L, Sabik JF 3rd, Blackstone EH, McCrae KR, Koch CG. The least of 3 evils: exposure to red blood cell transfusion, anemia, or both? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;146:1480-1487.
71. Paone G, Likosky DS, Brewer R, Theurer PF, Bell GF, Cogan CM, Prager RL; Membership of the Michigan Society of Thoracic and Cardiovascular Surgeons. Transfusion of 1 and 2 units of red blood cells is associated with increased morbidity and mortality. *Ann Thorac Surg.* 2014;97:87-94;
72. Yu PJ, Cassiere HA, Dellis SL, Esposito RA, Kohn N, LaConti D, Hartman AR. Dose-dependent effects of intraoperative low volume red blood cell transfusions on postoperative outcomes in cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28:1545-1549.
73. Ranucci M, Baryshnikova E, Castelvechio S, Pelissero G, Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group. Major bleeding, transfusions, and anemia: the deadly triad of cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2013 Aug;96(2):478–85.
74. Bilgin YM, van de Watering LM, Versteegh MI, van Oers MH, Vamvakas EC, Brand A. Postoperative complications associated with transfusion of platelets and plasma in cardiac surgery. *Transfusion.* 2011;51:2603-2610.

75. Jakobsen CJ, Ryhammer PK, Tang M, Andreasen JJ, Mortensen PE. Transfusion of blood during cardiac surgery is associated with higher long-term mortality in low-risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;42:114-120.
76. Hill GE, Frawley WH, Griffith KE, Forestner JE, Minei JP. Allogeneic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a meta-analysis. *J Trauma.* 2003;54:908-914.
77. Horvath KA, Acker MA, Chang H, Bagiella E, Smith PK, Iribarne A, Kron IL, Lackner P, Argenziano M, Ascheim DD, Gelijns AC, Michler RE, Van Patten D, Puskas JD, O'Sullivan K, Kliniewski D, Jeffries NO, O'Gara PT, Moskowitz AJ, Blackstone EH. Bloodtransfusion and infection after cardiacsurgery. *Ann Thorac Surg.* 2013;95:2194-2201.
78. Vranken NP, Weerwind PW, Barenbrug PJ, Teerenstra S, Ganushchak YM, Maessen JG. The role of patient's profile and allogeneic blood transfusion in development of post-cardiac surgery infections: a retrospective study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;19:232-238.
79. Banbury MK, Brizzio ME, Rajeswaran J, Lytle BW, Blackstone EH. Transfusion increases the risk of postoperative infection after cardiovascular surgery. *J Am Coll Surg.* 2006;202:13113-8.
80. Sreeram GM, Welsby IJ, Sharma AD, Phillips-Bute B, Smith PK, Slaughter TF. Infectious complications after cardiac surgery: lack of association with fresh frozen plasma or platelet transfusions. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2005;19:430-434.
81. Lemaigen A, Birgand G, Ghodhbane W, Alkhoder S, Lolom I, Belorgey S, Lescure FX, Armand-Lefevre L, Raffoul R, Dilly MP, Nataf P, Lucet JC. Sternal wound infection after cardiacsurgery: Incidence and riskfactors according to clinicalpresentation. *Clin Microbiol Infect.* 2015 Apr 13.
82. Vymazal T, Horáček M, Durpekt R, Hladíková M, Cvachovec K. Is allogeneic blood transfusion a risk factor for sternal dehiscence following cardiac surgery? A prospective observational study. *Int Heart J.* 2009;50:601-607.
83. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SI, Culliford L, Angelini GD. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation.* 2007;116:2544-2552.
84. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood.* 2009 9;113:3406-3417.
85. Koch CG, Li L, Sessler DI, Figueroa P, Hoeltge GA, Mihaljevic T, Blackstone EH. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2008;358:1229-1239.
86. Steiner ME, Ness PM, Assmann SF, Triulzi DJ, Sloan SR, Delaney M, Granger S, Bennett-Guerrero E, Blajchman MA, Scavo V, Carson JL, Levy JH, Whitman G, D'Andrea P, Pulkrabek S, Ortel TL, Bornikova L, Raife T, Puca KE, Kaufman RM, Nuttall GA, Young PP, Youssef S, Engelman R, Greilich PE, Miles R, Josephson CD, Bracey A, Cooke R, McCullough J, Hunsaker R, Uhl L, McFarland JG, Park Y, Cushing MM, Klodell CT, Karanam R, Roberts PR, Dyke C, Hod EA, Stowell CP. Effects of red-cell storage duration on patients undergoing cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2015;372:1419-1429.
87. Vlaar AP, Hofstra JJ, Determann RM, Veelo DP, Paulus F, Kulik W, Korevaar J, de Mol BA, Koopman MM, Porcelijn L, Binnekade JM, VroomMB, Schultz MJ, Juffermans NP.

The incidence, risk factors, and outcome of transfusion-related acute lung injury in a cohort of cardiac surgery patients: a prospective nested case-control study. *Blood*. 2011;117:4218-4225.

88. Tuinman PR, Vlaar AP, Cornet AD, Hofstra JJ, Levi M, Meijers JC, Beishuizen A, Schultz MJ, Groeneveld AJ, Juffermans NP. Blood transfusion during cardiac surgery is associated with inflammation and coagulation in the lung: a case control study. *Crit Care*. 2011;15:R59.
89. Vlaar AP, Cornet AD, Hofstra JJ, Porcelijn L, Beishuizen A, Kulik W, Vroom MB, Schultz MJ, Groeneveld AB, Juffermans NP. The effect of blood transfusion on pulmonary permeability in cardiac surgery patients: a prospective multicenter cohort study. *Transfusion*. 2012;52:82-90.
90. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:19-32.
91. Karkouti K, Grocott HP, Hall R, Jessen ME, Kruger C, Lerner AB, MacAdams C, Mazer CD, de Medicis É, Myles P, Ralley F, Rheault MR, Rochon A, Slaughter MS, Sternlicht A, Syed S, Waters T. Interrelationship of preoperative anemia, intraoperative anemia, and red blood cell transfusion as potentially modifiable risk factors for acute kidney injury in cardiac surgery: a historical multicenter cohort study. *Can J Anaesth*. 2015;62:377-384.
92. Prowle JR, Chua HR, Bagshaw SM, Bellomo R. Clinical review: volume of fluid resuscitation and the incidence of acute kidney injury, a systematic review. *Crit Care*. 2012;16:230.
93. Muszynski JA, Spinella PC, Cholette JM, Acker JP, Hall MW, Juffermans NP, et al. Transfusion-related immunomodulation: review of the literature and implications for pediatric critical illness. *Transfusion (Paris)*. 2017 Jan;57(1):195–206.
94. Vamvakas EC, Blajchman MA. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. *Blood Rev*. 2007 Nov;21(6):327–48.
95. Opelz G, Terasaki PI. Improvement of Kidney-Graft Survival with Increased Numbers of Blood Transfusions. *N Engl J Med*. 1978 Oct 12;299(15):799–803.
96. van Twuyver E, Mooijaart RJD, ten Berge IJM, van der Horst AR, Wilmlink JM, Kast WM, et al. Pretransplantation Blood Transfusion Revisited. *N Engl J Med*. 1991 Oct 24;325(17):1210–3.
97. Cata JP, Wang H, Gottumukkala V, Reuben J, Sessler DI. Inflammatory response, immunosuppression, and cancer recurrence after perioperative blood transfusions. *BJA Br J Anaesth*. 2013 May;110(5):690–701.
98. Vamvakas EC. Possible mechanisms of allogeneic blood transfusion-associated postoperative infection. *Transfus Med Rev*. 2002 Apr;16(2):144–60.
99. Bilgin YM, Brand A. Transfusion-related immunomodulation: a second hit in an inflammatory cascade? *Vox Sang*. 2008 Nov;95(4):261–71.
100. Nielsen HJ. Detrimental effects of perioperative blood transfusion. *Br J Surg*. 1995 May;82(5):582–7.
101. Blajchman MA. The clinical benefits of the leukoreduction of blood products. *J Trauma*. 2006 Jun;60(6 Suppl):S83-90.

102. Seghatchian J. Universal leucodepletion: an overview of some unresolved issues and the highlights of lessons learned. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis*. 2003 Oct;29(2):105–17.
103. Baumgartner JM, Nydam TL, Clarke JH, Banerjee A, Silliman CC, McCarter MD. Red Blood Cell Supernatant Potentiates LPS-Induced Proinflammatory Cytokine Response From Peripheral Blood Mononuclear Cells. *J Interferon Cytokine Res*. 2009 Jun;29(6):333–8.
104. Karam O, Tucci M, Bateman ST, Ducruet T, Spinella PC, Randolph AG, et al. Association between length of storage of red blood cell units and outcome of critically ill children: a prospective observational study. *Crit Care Lond Engl*. 2010;14(2):R57.
105. Baecher-Allan C, Brown JA, Freeman GJ, Hafler DA. CD4+CD25high regulatory cells in human peripheral blood. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2001 Aug 1;167(3):1245–53.
106. Chen W, Frank ME, Jin W, Wahl SM. TGF-beta released by apoptotic T cells contributes to an immunosuppressive milieu. *Immunity*. 2001 Jun;14(6):715–25.
107. Salunkhe V, van der Meer PF, de Korte D, Seghatchian J, Gutiérrez L. Development of blood transfusion product pathogen reduction treatments: A review of methods, current applications and demands. *Transfus Apher Sci*. 2015 Feb;52(1):19–34.
108. Aatonen M, Grönholm M, Siljander PR-M. Platelet-derived microvesicles: multitasking participants in intercellular communication. *Semin Thromb Hemost*. 2012 Feb;38(1):102–13.
109. Zhang B, Yin Y, Lai RC, Lim SK. Immunotherapeutic Potential of Extracellular Vesicles. *Front Immunol*. 2014 Oct 22;5.
110. Belizaire RM, Prakash PS, Richter JR, Robinson BR, Edwards MJ, Caldwell CC, et al. Microparticles from stored red blood cells activate neutrophils and cause lung injury after hemorrhage and resuscitation. *J Am Coll Surg*. 2012 Apr;214(4):648–55; discussion 656–657.
111. Danesh A, Inglis HC, Jackman RP, Wu S, Deng X, Muench MO, et al. Exosomes from red blood cell units bind to monocytes and induce proinflammatory cytokines, boosting T-cell responses in vitro. *Blood*. 2014 Jan 30;123(5):687–96.
112. Goubran HA, Kotb RR, Stakiw J, Emará ME, Burnouf T. Regulation of tumor growth and metastasis: the role of tumor microenvironment. *Cancer Growth Metastasis*. 2014;7:9–18.
113. Kim-Shapiro DB, Lee J, Gladwin MT. Storage lesion: role of red blood cell breakdown. *Transfusion (Paris)*. 2011 Apr;51(4):844–51.
114. Kanas T, Gladwin MT. Nitric oxide, hemolysis, and the red blood cell storage lesion: interactions between transfusion, donor, and recipient: EDITORIAL. *Transfusion (Paris)*. 2012 Jul;52(7):1388–92.
115. Yu B, Lei C, Baron DM, Steinbicker AU, Bloch KD, Zapol WM. Diabetes augments and inhaled nitric oxide prevents the adverse hemodynamic effects of transfusing syngeneic stored blood in mice: TRANSFUSING SYNGENEIC STORED BLOOD. *Transfusion (Paris)*. 2012 Jul;52(7):1410–22.
116. Lagan AL, Melley DD, Evans TW, Quinlan GJ. Pathogenesis of the systemic inflammatory syndrome and acute lung injury: role of iron mobilization and decompartmentalization. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008 Feb;294(2):L161–174.

117. Koch CG, Khandwala F, Li L, Estafanous FG, Loop FD, Blackstone EH. Persistent effect of red cell transfusion on health-related quality of life after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 13-20.
118. Schwartzmann L. Calidad de vida relacionada con la salud: aspectos conceptuales. *Cienc Enferm*. 2003;9(2):09–21.
119. Guyatt GH. Measuring Health-Related Quality of Life. *Ann Intern Med*. 1993 Apr 15;118(8):622.
120. Badia X, Roset M, Montserrat S, Herdman M, Segura A. The Spanish version of EuroQol: a description and its applications. European Quality of Life scale. *Med Clin (Barc)*. 1999;112 Suppl 1:79–85.
121. Badía Llach X, Herdman M, Berra S. El EuroQol-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria. *Aten Primaria*. 2001;28(6):425–9.
122. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining and classifying acute renal failure: from advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria. *Intensive Care Med*. 2007 Mar;33(3):409–13.
123. WHO | Archived: Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control [Internet]. WHO. [cited 2017 Dec 4]. Available from: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en/
124. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef S a. M. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J*. 2003 May;24(9):881–2.
125. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 1999 Jun;15(6):816–22; discussion 822-823.
126. R: The R Project for Statistical Computing [Internet]. [cited 2017 Dec 4]. Available from: <https://www.r-project.org/>
127. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, et al. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg*. 2011 Mar;91(3):944–82.
128. Miceli A, Romeo F, Glauber M, de Siena PM, Caputo M, Angelini GD. Preoperative anemia increases mortality and postoperative morbidity after cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2014 Aug 5;9:137.
129. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, Hall J, Belley-Cote E, Connolly K, et al. Restrictive or Liberal Red-Cell Transfusion for Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2017 30;377(22):2133–44.
130. Camaj A, Zahuranec DB, Paone G, Benedetti BR, Behr WD, Zimmerman MA, et al. Organizational Contributors to the Variation in Red Blood Cell Transfusion Practices in Cardiac Surgery: Survey Results From the State of Michigan. *Anesth Analg*. 2017 Sep;125(3):975–80.

131. Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med.* 2012 Feb;40(2):502–9.
132. Muller G, Flecher E, Lebreton G, Luyt C-E, Trouillet J-L, Bréchet N, et al. The ENCOURAGE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after VA-ECMO for acute myocardial infarction with cardiogenic shock. *Intensive Care Med.* 2016 Mar;42(3):370–8.
133. Hofhuis JG, van Stel HF, Schrijvers AJ, Rommes H. ICU survivors show no decline in health-related quality of life after 5 years. *Intensive Care Med.* 2015 Mar;41, Issue 3:495–504.
134. Leal-Noval SR, Rincón-Ferrari MD, García-Curiel A, Herruzo-Avilés A, Camacho-Laraña P, Garnacho-Montero J, et al. Transfusion of blood components and postoperative infection in patients undergoing cardiac surgery. *Chest.* 2001 May;119(5):1461–8.
135. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SIA, Culliford L, Angelini GD. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation.* 2007 Nov 27;116(22):2544–52.
136. Jakobsen C-J, Ryhammer PK, Tang M, Andreasen JJ, Mortensen PE. Transfusion of blood during cardiac surgery is associated with higher long-term mortality in low-risk patients. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2012 Jul;42(1):114–20.
137. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, Wordsworth S, Stokes EA, Angelini GD, et al. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2015 Mar 12;372(11):997–1008.
138. Patel NN, Avlonitis VS, Jones HE, Reeves BC, Sterne JAC, Murphy GJ. Indications for red blood cell transfusion in cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2015 Dec;2(12):e543-553.
139. Koch CG, Sessler DI, Mascha EJ, Sabik JF, Li L, Duncan AI, et al. A Randomized Clinical Trial of Red Blood Cell Transfusion Triggers in Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2017 Oct;104(4):1243–50.
140. Koch CG, Khandwala F, Li L, Estafanous FG, Loop FD, Blackstone EH. Persistent effect of red cell transfusion on health-related quality of life after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2006 Jul;82(1):13–20.
141. Youssef LA, Spitalnik SL. Transfusion-related immunomodulation: a reappraisal. *Curr Opin Hematol.* 2017 Nov;24(6):551–7.
142. Vamvakas EC, Blajchman MA. Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: fact or fiction? *Blood.* 2001 Mar 1;97(5):1180–95.
143. Cuthbertson BH, Rattray J, Campbell MK, Gager M, Roughton S, Smith A, et al. The PRaCTICaL study of nurse led, intensive care follow-up programmes for improving long term outcomes from critical illness: a pragmatic randomised controlled trial. *BMJ.* 2009 Oct 16;339:b3723.
144. Elliott D, McKinley S, Alison J, Aitken LM, King M, Leslie GD, et al. Health-related quality of life and physical recovery after a critical illness: a multi-centre randomised controlled trial of a home-based physical rehabilitation program. *Crit Care Lond Engl.* 2011 Jun 9;15(3):R142.

145. Jackson JC, Ely EW, Morey MC, Anderson VM, Denne LB, Clune J, et al. Cognitive and physical rehabilitation of intensive care unit survivors: results of the RETURN randomized controlled pilot investigation. *Crit Care Med*. 2012 Apr;40(4):1088–97.
146. Parida S, Badhe AS. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *J Anesth*. 2013 Jun;27(3):433–46.
147. Karkouti K, Grocott HP, Hall R, Jessen ME, Kruger C, Lerner AB, et al. Interrelationship of preoperative anemia, intraoperative anemia, and red blood cell transfusion as potentially modifiable risk factors for acute kidney injury in cardiac surgery: a historical multicentre cohort study. *Can J Anaesth J Can Anesth*. 2015 Apr;62(4):377–84.
148. Hobson CE, Yavas S, Segal MS, Schold JD, Tribble CG, Layon AJ, et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation*. 2009 May 12;119(18):2444–53.
149. Thiele RH, Isbell JM, Rosner MH. AKI Associated with Cardiac Surgery. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2015 Mar 6;10(3):500–14.
150. Mao H, Katz N, Ariyanon W, Blanca-Martos L, Adýbelli Z, Giuliani A, et al. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Cardiorenal Med*. 2013 Oct;3(3):178–99.
151. Ortega-Loubon C, Fernández-Molina M, Carrascal-Hinojal Y, Fulquet-Carreras E. Cardiac surgery-associated acute kidney injury. *Ann Card Anaesth*. 2016 Dec;19(4):687–98.
152. Grayson AD, Khater M, Jackson M, Fox MA. Valvular heart operation is an independent risk factor for acute renal failure. *Ann Thorac Surg*. 2003 Jun;75(6):1829–35.
153. Beauford RB, Saunders CR, Niemeier LA, Lunceford TA, Karanam R, Prendergast T, et al. Is off-pump revascularization better for patients with non-dialysis-dependent renal insufficiency? *Heart Surg Forum*. 2004 Apr 1;7(2):E141-146.
154. Maitra G, Ahmed A, Rudra A, Wankhede R, Sengupta S, Das T. Renal dysfunction after off-pump coronary artery bypass surgery- risk factors and preventive strategies. *Indian J Anaesth*. 2009 Aug;53(4):401–7.
155. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2006 Jan;1(1):19–32.
156. Parolari A, Alamanni F, Gherli T, Bertera A, Dainese L, Costa C, et al. Cardiopulmonary bypass and oxygen consumption: oxygen delivery and hemodynamics. *Ann Thorac Surg*. 1999 May;67(5):1320–7.
157. Lazenby WD, Ko W, Zelano JA, Lebowitz N, Shin YT, Isom OW, et al. Effects of temperature and flow rate on regional blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1992 Jun 1;53(6):957–64.
158. Urzua J, Troncoso S, Bugeo G, Canessa R, Muñoz H, Lema G, et al. Renal function and cardiopulmonary bypass: effect of perfusion pressure. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1992 Jun;6(3):299–303.
159. Palmer BF. Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. *N Engl J Med*. 2002 Oct 17;347(16):1256–61.
160. Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T, et al. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg*. 1996 Jun;61(6):1714–20.

161. Hirai S. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Cardiovasc Surg Off J Assoc Thorac Cardiovasc Surg Asia*. 2003 Dec;9(6):365–70.
162. Haase M, Bellomo R, Story D, Letis A, Klemz K, Matalanis G, et al. Effect of mean arterial pressure, haemoglobin and blood transfusion during cardiopulmonary bypass on post-operative acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2012 Jan;27(1):153–60.
163. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Kittanamongkolchai W, Srivali N, O Corragain OA, Edmonds PJ, et al. Comparison of Renal Outcomes in Off-Pump Versus On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Nephrol Carlton Vic*. 2015 May 13;
164. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, et al. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med*. 2012 Apr 19;366(16):1489–97.
165. Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, Taggart DP, Hu S, Paolasso E, et al. Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 year. *N Engl J Med*. 2013 Mar 28;368(13):1179–88.
166. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, et al. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2009 Nov 5;361(19):1827–37.
167. Deininger S, Hoenicka M, Müller-Eising K, Rupp P, Liebold A, Koenig W, et al. Renal Function and Urinary Biomarkers in Cardiac Bypass Surgery: A Prospective Randomized Trial Comparing Three Surgical Techniques. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 Oct;64(7):561–8.
168. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Callum JL, Cheng DC, Crowther M, et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation*. 2009 Feb 3;119(4):495–502.
169. Loor G, Rajeswaran J, Li L, Sabik JF, Blackstone EH, McCrae KR, et al. The least of 3 evils: exposure to red blood cell transfusion, anemia, or both? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 Dec;146(6):1480-1487.e6.
170. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, McCluskey SA, Chan CT, Wong P-Y, et al. Influence of erythrocyte transfusion on the risk of acute kidney injury after cardiac surgery differs in anemic and nonanemic patients. *Anesthesiology*. 2011 Sep;115(3):523–30.
171. Ho J, Lucy M, Krokkin O, Hayglass K, Pascoe E, Darroch G, et al. Mass spectrometry-based proteomic analysis of urine in acute kidney injury following cardiopulmonary bypass: a nested case-control study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2009 Apr;53(4):584–95.
172. Donadee C, Raat NJH, Kaniyas T, Tejero J, Lee JS, Kelley EE, et al. Nitric oxide scavenging by red blood cell microparticles and cell-free hemoglobin as a mechanism for the red cell storage lesion. *Circulation*. 2011 Jul 26;124(4):465–76.
173. Bosman GJCGM, Lasonder E, Groenen-Döpp Y a. M, Willekens FLA, Werre JM, Novotný VMJ. Comparative proteomics of erythrocyte aging in vivo and in vitro. *J Proteomics*. 2010 Jan 3;73(3):396–402.
174. Karkouti K. Transfusion and risk of acute kidney injury in cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2012 Dec;109 Suppl 1:i29–38.

175. Zimring JC. Fresh versus old blood: are there differences and do they matter? *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2013;2013:651–5.
176. Karkouti K. From the Journal archives: The red blood cell storage lesion: past, present, and future. *Can J Anaesth J Can Anesth*. 2014 Jun;61(6):583–6.
177. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Beattie WS, Reducing Bleeding in Cardiac Surgery (RBC) Investigators. Risk associated with preoperative anemia in cardiac surgery: a multicenter cohort study. *Circulation*. 2008 Jan 29;117(4):478–84.
178. Lasocki S, Longrois D, Montravers P, Beaumont C. Hecpidin and anemia of the critically ill patient: bench to bedside. *Anesthesiology*. 2011 Mar;114(3):688–94.
179. Hod EA, Zhang N, Sokol SA, Wojczyk BS, Francis RO, Ansaldi D, et al. Transfusion of red blood cells after prolonged storage produces harmful effects that are mediated by iron and inflammation. *Blood*. 2010 May 27;115(21):4284–92.
180. Garg AX, Shehata N, McGuinness S, Whitlock R, Fergusson D, Wald R, et al. Risk of Acute Kidney Injury in Patients Randomized to a Restrictive Versus Liberal Approach to Red Blood Cell Transfusion in Cardiac Surgery: A Substudy Protocol of the Transfusion Requirements in Cardiac Surgery III Noninferiority Trial. *Can J Kidney Health Dis*. 2018;5:2054358117749532.
181. Wijeyesundera DN, Beattie WS, Rao V, Granton JT, Chan CT. N-acetylcysteine for preventing acute kidney injury in cardiac surgery patients with pre-existing moderate renal insufficiency. *Can J Anaesth J Can Anesth*. 2007 Nov;54(11):872–81.
182. Patel NN, Rogers CA, Angelini GD, Murphy GJ. Pharmacological therapies for the prevention of acute kidney injury following cardiac surgery: a systematic review. *Heart Fail Rev*. 2011 Nov;16(6):553–67.
183. Pagano D, Milojevic M, Meesters MI, Benedetto U, Bolliger D, von Heymann C, et al. 2017 EACTS/EACTA Guidelines on patient blood management for adult cardiac surgery. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 2018 Jan 1;53(1):79–111.
184. Weltert L, Rondinelli B, Bello R, Falco M, Bellisario A, Maselli D, et al. A single dose of erythropoietin reduces perioperative transfusions in cardiac surgery: results of a prospective single-blind randomized controlled trial. *Transfusion (Paris)*. 2015 Jul;55(7):1644–54.
185. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, McCluskey SA, Chan CT, Wong P-Y, et al. Advance targeted transfusion in anemic cardiac surgical patients for kidney protection: an unblinded randomized pilot clinical trial. *Anesthesiology*. 2012 Mar;116(3):613–21.
186. Chelemer SB, Prato BS, Cox PM, O'Connor GT, Morton JR. Association of bacterial infection and red blood cell transfusion after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 2002 Jan;73(1):138–42.
187. Hill GE, Frawley WH, Griffith KE, Forestner JE, Minei JP. Allogeneic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a meta-analysis. *J Trauma*. 2003 May;54(5):908–14.
188. Ali ZA, Lim E, Motalleb-Zadeh R, Ali AA, Callaghan CJ, Gerrard C, et al. Allogenic blood transfusion does not predispose to infection after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2004 Nov;78(5):1542–6.
189. Vamvakas EC, Moore SB. Blood transfusion and postoperative septic complications. *Transfusion (Paris)*. 1994 Aug;34(8):714–27.

190. Vamvakas EC, Blajchman MA. Blood still kills: six strategies to further reduce allogeneic blood transfusion-related mortality. *Transfus Med Rev.* 2010 Apr;24(2):77–124.
191. Hod EA, Zhang N, Sokol SA, Wojczyk BS, Francis RO, Ansaldi D, et al. Transfusion of red blood cells after prolonged storage produces harmful effects that are mediated by iron and inflammation. *Blood.* 2010 May 27;115(21):4284–92.
192. Ozment CP, Turi JL. Iron overload following red blood cell transfusion and its impact on disease severity. *Biochim Biophys Acta.* 2009 Jul;1790(7):694–701.
193. Dara SI, Rana R, Afessa B, Moore SB, Gajic O. Fresh frozen plasma transfusion in critically ill medical patients with coagulopathy. *Crit Care Med.* 2005 Nov;33(11):2667–71.
194. O’Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, Murphy M, Thomas D, Yates S, et al. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol.* 2004 Jul;126(1):11–28.
195. Lauzier F, Cook D, Griffith L, Upton J, Crowther M. Fresh frozen plasma transfusion in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2007 Jul;35(7):1655–9.
196. Vamvakas EC, Carven JH. Exposure to allogeneic plasma and risk of postoperative pneumonia and/or wound infection in coronary artery bypass graft surgery. *Transfusion (Paris).* 2002 Jan;42(1):107–13.
197. Sarani B, Dunkman WJ, Dean L, Sonnad S, Rohrbach JI, Gracias VH. Transfusion of fresh frozen plasma in critically ill surgical patients is associated with an increased risk of infection. *Crit Care Med.* 2008 Apr;36(4):1114–8.
198. Chenouard A, Rozé J-C, Hanf M, Macher J, Liet J-M, Gournay V, et al. Evaluation of the relationship between plasma transfusion and nosocomial infection after cardiac surgery in children younger than 1 year. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* 2015 Feb;16(2):139–45.

Anexos

13. Anexo

13.1

Cálculo del EuroScore aditivo: su resultado se obtiene de sumar todos los puntos que a continuación se describen, para obtener el porcentaje de mortalidad quirúrgica estimada.

-Edad (por cada 5 años o fracción por encima de 60 años)(+1 punto).

-Sexo (Mujer)..... (+1 punto).

-Enfermedades previas:

o Bronquitis crónica (EPOC) con broncodilatadores o corticoides crónicos. **(+1 punto).**

o Arteriopatía extra cardiaca: cualquiera de las siguientes:.....**(+2 puntos).**

-Claudicación de extremidades.

-Oclusión carotídea o estenosis >50%.

-Cirugía previa o planeada sobre:

aorta abdominal, carótidas o arterias de los miembros.

o Enfermedades neurológicas que afecten a la marcha o a la vida diaria.....**(+2 puntos).**

o Cirugía cardiaca previa, que haya requerido la apertura del pericardio.....**(+3 puntos).**

o Creatinina sérica preoperatoria > 2 mgr/dL. **(+2 puntos).**

o Endocarditis activa con tratamiento antibiótico durante la cirugía..... **(+3 puntos).**

o Estado preoperatorio crítico: Cualquiera de los siguientes: **(+3 puntos).**

-Fibrilación o taquicardia ventricular o muerte súbita cardiaca resucitada.

-Masaje cardiaco perioperatorio.

-Ventilación preoperatorio antes de la llegada a quirófano.

-Drogas inotrópicas perioperatorias.

-Balón intraaórtico de contrapulsación perioperatorio.

-Fallo renal preoperatorio (anuria u oliguria <10 ml/hora).

-Situación cardiológica:

o Angina inestable de reposo requiriendo nitratos IV hasta el quirófano.**(+2 puntos).**

o Disfunción ventricular izquierda moderada (30-50%)**(+1 puntos).**

o severa (<30%).....**(+3 puntos).**

o Infarto agudo de miocardio reciente (<90 días). **(+2 puntos).**

o Hipertensión pulmonar (presión sistólica arterial pulmonar >60 mm Hg). **(+2 puntos).**

-Otros factores relacionados con la cirugía:

- o Emergencia: la cirugía se desarrolla durante el día de la indicación. (+2 puntos).
- o Cirugía cardiaca distinta o además del bypass aorto coronario aislado..... (+2 puntos).
- o Cirugía sobre la aorta torácica (ascendente, cayado o descendente) (+3 puntos).
- o Rotura septal postinfarto agudo de miocardio..... (+4 puntos).

13.2 Artículo derivado de esta tesis doctoral.

Este capítulo (p. 175-184) se corresponde con el artículo:

González Pérez, Alfredo et al. *Liberal red blood cell transfusions impair quality of life after cardiac surgery*. En **Medicina Intensiva**, 43(4), p. 156-164 (2019);
doi:10.1016/j.medin.2018.01.014

Debido a la política de autoarchivo de la publicación la versión de la editorial está disponible, únicamente para usuarios con suscripción de pago a la revista, en el siguiente enlace:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2018.01.014>

Información facilitada por equipo RUO