

**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**VALORACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO  
ASOCIADOS A LA TRANSFUSIÓN EN  
PACIENTES DE CIRUGÍA CARDIACA MEDIANTE  
ANÁLISIS DE PARTICIÓN RECURSIVA**

**TESIS DOCTORAL**

**ML. Mestre Hittinger**

**Barcelona**

**2015**

**DIRECTORES**

**Prof. Xavier Rius Cornadó**

**Dr. Xavier Borràs Pérez**

**Dr. Josep M<sup>a</sup> Padró Fernández**



## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no habría sido posible sin el esfuerzo y la colaboración de un gran número de personas a los que deseo expresar mi más sincero agradecimiento:

- Al Profesor Xavier Rius y a los doctores Xavier Borrás y Josep María Padró, directores de esta tesis doctoral, por sus consejos, visión crítica y sugerencias.
- A la Dra. M<sup>a</sup> Victoria Moral, Directora del Servicio de Anestesiología, inductora de este proyecto y que con su empuje e insistencia ha sido el motor para su realización.
- A la Dra. Josefina Galán, Jefe de la Sección de Anestesia en Cirugía Cardíaca, que durante todo este proceso me ha mostrado siempre su paciencia y apoyo incondicional.
- Al Dr. Alfonso Martínez, quien con su tesis fue un pionero cercano a mí en abrir camino en este duro terreno de los modelos de predicción transfusional
- Al resto de mis compañeros del grupo de Anestesia de Cirugía Cardíaca (doctores Juan Manuel Campos, José Antonio Fernández, Pilar Paniagua, Mayte Rivilla, Tobías Koller, Raúl González, Virginia Cegarra y Jordi Miralles), porque juntos “¡som un equip!”
- Al Dr. Christian Muñoz Guijosa, del Servicio de Cirugía Cardíaca, quien además de su amistad me ha proporcionado su apoyo incondicional a lo largo de todo este largo y a veces difícil proceso.
- Al Dr. Antonino Ginel, también del Servicio de Cirugía Cardíaca, por ser el *alma mater* de la exhaustiva base de datos que ha ayudado a dar forma a este proyecto.
- Al resto de colegas del Servicio de Cirugía Cardíaca: los doctores Montiel y Tauron, y las Dras. Roselló y Casellas, además de todos los residentes actuales y pasados, quienes con su constante y sentido apoyo me han facilitado siempre todo el trabajo.
- Al equipo de perfusionistas del Hospital de Sant Pau (Rosa Molera, Ana Segovia, Angels Siesto, Cristina Sobré, José Pino y Mariona Bonet), a quien tengo que agradecer su gran implicación en todos los proyectos de investigación

emprendidos. Sin su trabajo y minuciosidad en el registro de datos no hubieran sido posibles muchos de los análisis realizados.

- A la Dra. Alba Bosch, Directora del Banc de Sang i Teixits del Hospital de Sant Pau, por su esfuerzo e interés en participar en este proyecto, y sin cuya colaboración y aporte de datos hubiera sido imposible llevar a cabo este estudio.
- Al Dr. Albert Anglès, del Director del Servicio de Documentación Médica, quien tan rápida y desinteresadamente ayudó a completar los datos hospitalarios de los pacientes, que me ayudaron a completar el estudio.
- Al Dr. Xavier León, a quien tengo que agradecer, además de su apoyo personal inquebrantable, el asesoramiento estadístico imprescindible para dar sentido a este trabajo.
- Y, finalmente, a mis amigas Miren y Pilar (Pilar y Miren), porque gracias a sus ideas, apoyo y ánimo a lo largo de todos estos años han conseguido que este trabajo llegue a su fin.

*A mi familia, amigos y compañeros,  
por su constante soporte y apoyo*



# SUMARIO

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	13
<b>2. REVISIÓN</b>	
2.1. Riesgos y beneficios de la transfusión. Umbral transfusional .....	17
2.2. Variabilidad en la incidencia de transfusiones en cirugía cardíaca .....	27
2.3. Variables asociadas a la realización de transfusiones .....	34
2.4. Relación entre el uso de transfusiones y complicaciones .....	39
2.5. Indicaciones de transfusión en cirugía cardíaca	
2.5.1. Indicación de transfusión según el nivel de hemoglobina .....	73
2.5.2. Indicación de transfusión según umbrales transfusionales fisiológicos.....	78
2.6. Estrategias para disminuir los requerimientos transfusionales .....	80
2.7. Rechazo a la transfusión.....	91
2.8. Modelos predictivos de riesgo transfusional.....	93
2.9. Análisis de partición recursiva .....	103
2.9.1. Creación de un árbol de clasificación.....	105
2.9.2. Ventajas de las técnicas de clasificación RPA.....	109
<b>3. JUSTIFICACIÓN</b> .....	113
<b>4. HIPÓTESIS</b> .....	117
<b>5. OBJETIVOS</b> .....	121
<b>6. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	
6.1. Características de los pacientes y variables evaluadas .....	125
6.2. Manejo clínico	
6.2.1. Valoración preoperatoria .....	128
6.2.2. Manejo intraoperatorio .....	130
6.2.3. Criterios de transfusión, manejo de la hemorragia y de fármacos procoagulantes .....	133
6.2.4. Tratamiento postoperatorio con hierro .....	139
6.3. Análisis estadístico .....	140

## **7. RESULTADOS**

7.1. Características de los pacientes .....	145
7.2. Distribución de las transfusiones .....	146
7.2.1. Relación entre variables demográficas y transfusión .....	148
7.2.2. Relación entre determinaciones analíticas preoperatorias y transfusión.....	153
7.2.3. Tratamiento preoperatorio con antiagregantes y anticoagulantes.....	165
7.2.4. Relación entre comorbilidad y transfusión .....	172
7.2.5. Relación entre las variables quirúrgicas y transfusión.....	200
7.2.6. Relación entre las variables postquirúrgicas y transfusión .....	227
7.3. Relación entre transfusión perioperatoria y mortalidad .....	233
7.4. Cálculo del riesgo de requerimientos transfusionales masivos.....	247
<b>8. DISCUSIÓN</b>	
8.1. Incidencia transfusional .....	259
8.2. Factores relacionados con la transfusión. Modelos predictivos .....	261
8.3. Relación entre transfusión, morbimortalidad e ingreso hospitalario .....	277
8.4. Factores relacionados con alta tasa de transfusión .....	282
<b>9. CONCLUSIONES</b> .....	289
<b>10. BIBLIOGRAFIA</b> .....	293
<b>11. ANEXOS</b> .....	309

## ABREVIATURAS

<b>AAS</b>	ácido acetil salicílico
<b>AVC</b>	accidente vascular cerebral
<b>CEC</b>	circulación extracorpórea
<b>CRT</b>	árboles de clasificación y regresión
<b>CHAID</b>	detección automática de interacciones mediante chi-cuadrado
<b>CPB</b>	<i>bypass</i> cardiopulmonar
<b>DM</b>	<i>diabetes mellitus</i>
<b>EPO</b>	eritropoyetina
<b>EPOC</b>	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
<b>ERC</b>	enfermedad renal crónica
<b>FEVI</b>	fracción de eyección del ventrículo izquierdo
<b>HTA</b>	hipertensión arterial
<b>Hb</b>	hemoglobina
<b>HTC</b>	hematocrito
<b>IC</b>	intervalo de confianza
<b>IECA</b>	inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina
<b>IL</b>	interleuquina
<b>IMC</b>	índice de masa corporal
<b>MECC</b>	mini-circulación extracorpórea
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>OR</b>	<i>odds ratio</i>
<b>PCR</b>	proteína C reactiva
<b>PTM</b>	protocolo de transfusión masiva
<b>RPA</b>	análisis de partición recursiva
<b>RR</b>	riesgo relativo
<b>ROTEM</b>	tromboelastometría
<b>TEG</b>	tromboelastografía
<b>TNF</b>	factor de necrosis tisular
<b>TCA</b>	tiempo de coagulación activado



# 1. Introducción



# 1. Introducción

El 50% de las transfusiones se realiza en el ámbito del paciente quirúrgico, estimándose que hasta un 20% del total corresponden a los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca<sup>1,2</sup>, ocupando ésta el primer lugar en cuanto a los requerimientos transfusionales asociados a procedimientos quirúrgicos.

A pesar de los avances en las estrategias perioperatorias diseñadas con la finalidad de disminuir las necesidades transfusionales, el porcentaje final de pacientes intervenidos de cirugía cardíaca que requieren finalmente algún tipo de transfusión continúa siendo elevado, entre el 45-70% según las series, y hay evidencia de que sigue en ascenso, en gran parte debido al aumento tanto de la complejidad de los procedimientos como de la morbilidad asociada de los pacientes<sup>3</sup>.

Este trabajo se desarrolla en el marco de los llamados Programas de Ahorro de Sangre (o *Patient Blood Management*), que se basan en conceptos y principios derivados de la medicina basada en la evidencia y que tienen como objetivo proporcionar una serie de consejos, directrices y algoritmos de actuación que permitan optimizar la política transfusional en diferentes ámbitos de la medicina. Son programas multidisciplinarios que pretenden mejorar el manejo médico y quirúrgico de los pacientes, a fin de reducir su exposición innecesaria a los diferentes componentes sanguíneos, mejorando así su evolución por una parte, y disminuyendo el consumo de este recurso biológico por otra.

En el ámbito quirúrgico, se proponen una serie de “pilares” de actuación que permitan minimizar o incluso eliminar la necesidad de transfusión, mejorando así el pronóstico de los pacientes en relación al acto transfusional. Estos son:

1. Detectar y tratar precozmente la anemia preoperatoria
2. Reducir el sangrado quirúrgico
3. Optimizar la reserva fisiológica específica de cada paciente ante la anemia individualizando umbrales transfusionales

	Optimize erythropoiesis	Minimize blood loss	Manage anemia
PREOPERATIVE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Identify, evaluate, and treat underlying anemia</li> <li>Preoperative autologous blood donation</li> <li>Consider erythropoiesis stimulating agents (ESA) if nutritional anemias ruled out/treated</li> <li>Refer for further evaluation if necessary</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Identify and manage bleeding risk (past/family history)</li> <li>Review medications (antiplatelet, anticoagulation therapy)</li> <li>Minimize iatrogenic blood loss</li> <li>Procedure planning and rehearsal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Compare estimated blood loss with patient-specific tolerable blood loss</li> <li>Assess/optimize patient's physiologic reserve (e.g., pulmonary and cardiac function)</li> <li>Formulate patient-specific management plan using appropriate blood conservation modalities to manage anemia</li> </ul>
INTRAOPERATIVE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Time surgery with optimization of erythrocyte mass (note: unmanaged anemia is a contraindication for elective surgery)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Meticulous hemostasis and surgical techniques</li> <li>Blood-sparing surgical techniques</li> <li>Anesthetic blood conserving strategies</li> <li>Acute normovolemic hemodilution</li> <li>Cell salvage/reinfusion</li> <li>Pharmacologic/hemostatic agents</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Optimize cardiac output</li> <li>Optimize ventilation and oxygenation</li> <li>Evidence-based transfusion strategies</li> </ul>
POSTOPERATIVE	<ul style="list-style-type: none"> <li>Manage nutritional/correctable anemia (e.g., avoid folate deficiency, iron-restricted erythropoiesis)</li> <li>ESA therapy if appropriate</li> <li>Be aware of drug interactions that can cause anemia (e.g., ACE inhibitor)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Monitor and manage bleeding</li> <li>Maintain normothermia (unless hypothermia indicated)</li> <li>Autologous blood salvage</li> <li>Minimize iatrogenic blood loss</li> <li>Hemostasis/anticoagulation management</li> <li>Be aware of adverse effects of medications (e.g., acquired vitamin K deficiency)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Maximize oxygen delivery</li> <li>Minimize oxygen consumption</li> <li>Avoid/treat infections promptly</li> <li>Evidence-based transfusion strategies</li> </ul>

*Bases de los Programas de Ahorro de Sangre (Pacient Blood Management)(tomado de Goodnough y cols<sup>4</sup>)*

El definir cuáles son los factores perioperatorios que se asocian con una mayor incidencia de transfusión en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca nos puede permitir su detección precoz a fin de establecer programas de prevención, medidas de tratamiento y políticas de actuación específicas que puedan disminuir la alta tasa transfusional de estos pacientes.

Según las guías sobre transfusión sanguínea perioperatoria y conservación de sangre en cirugía cardíaca, publicadas en 2007<sup>5</sup> y actualizadas en 2011<sup>3</sup>, por la STS (Society of Thoracic Surgeons) y la SCA (Society of Cardiovascular Anesthesiologists) es aconsejable que cada centro desarrolle sus propios modelos predictivos.

El objetivo de este trabajo ha sido analizar diferentes variables perioperatorias y su asociación con la transfusión de hemoderivados en la población de pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en el Hospital de Sant Pau, durante un periodo de 5 años (2009-2013).

## **2. Revisión**



## 2. Revisión

### 2.1. Riesgos y beneficios de la transfusión. Umbral transfusional

Los objetivos de la transfusión de derivados hemáticos (hematíes, plasma, plaquetas) son:

- incrementar los niveles de hemoglobina (Hb) con la intención de aumentar la capacidad de aporte de oxígeno,
- normalizar procesos alterados de la coagulación y
- contribuir a mantener un adecuado volumen sanguíneo.

Sin embargo, la transfusión de hemoderivados no está exenta de efectos deletéreos. En 2006, Tinmouth y cols<sup>6</sup> relacionaron la transfusión de hematíes con el incremento de morbilidad y mortalidad en pacientes críticos. En 2008, Marik y Corwin<sup>7</sup>, en un metanálisis en el que se incluyeron 45 estudios (272.596 pacientes), encontraron que en 42 de ellos los riesgos superaban los beneficios, en dos la relación era neutra y sólo en un subgrupo de un estudio los beneficios parecían superar a los riesgos. Concluyeron por tanto que en la población de estudio (pacientes adultos críticos, traumáticos y quirúrgicos), la transfusión de concentrados de hematíes se asociaba a un aumento de la morbimortalidad con lo que las políticas transfusionales de aquel momento debían ser reevaluadas.

Es difícil definir los beneficios de la transfusión dado que no existen ensayos clínicos aleatorizados que analicen los resultados derivados de la transfusión de hemoderivados. Los estudios que evalúan el impacto de las transfusiones muestran con frecuencia resultados confusos y en ocasiones contradictorios. Sin embargo, existen datos clínicos que demuestran de forma inequívoca el beneficio que supone la realización de transfusiones en determinadas situaciones<sup>4,8</sup>.

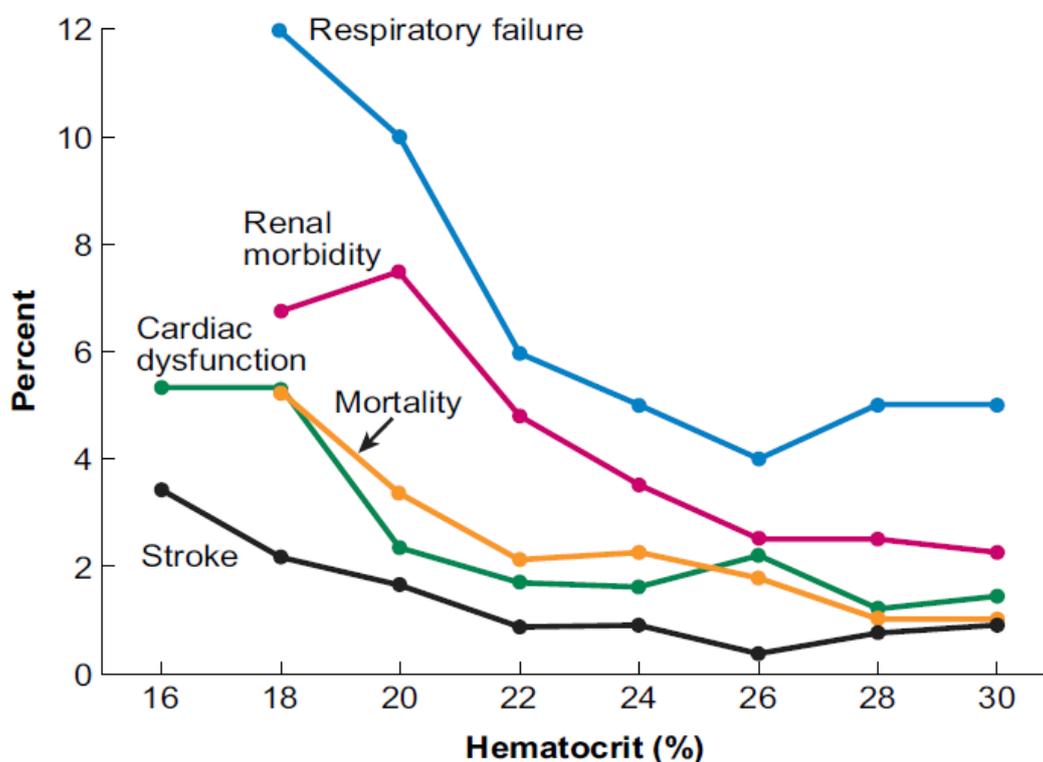
El principal problema en el momento de plantear una transfusión es conocer hasta qué punto puede disminuir la hemoglobina antes de provocar una disfunción o daño tisular

severo (“umbral transfusional”). Estudios experimentales desarrollados en humanos sanos han mostrado que son tolerables niveles de hemoglobina de hasta 50 g/dL<sup>9,10</sup>.

En un estudio de hemodilución normovolémica (extracción de cierto volumen de sangre del paciente asociado a su reemplazo simultáneo con un volumen equivalente de cristaloides o coloides) Weiskopf y cols<sup>11</sup> demostraron que una reducción aguda hasta unos niveles de 70 g/L no producía un deterioro significativo de las funciones cognitivas, en tanto que reducciones por debajo de este nivel comportaron un deterioro progresivo de dichas funciones, deterioro reversible una vez se recuperaba el umbral de los 70 g/L. Sin embargo, no se conoce el umbral a partir del cual se inician los problemas asociados a la anemia en pacientes con patología cardíaca.

Existen datos que señalan que un hematocrito por debajo del 22% durante la fase de *bypass* cardiopulmonar incrementa de forma significativa la mortalidad operatoria, la aparición de complicaciones, y dilata los periodos de ingreso en pacientes sometidos a procedimientos de cirugía cardíaca<sup>12,13,14</sup>.

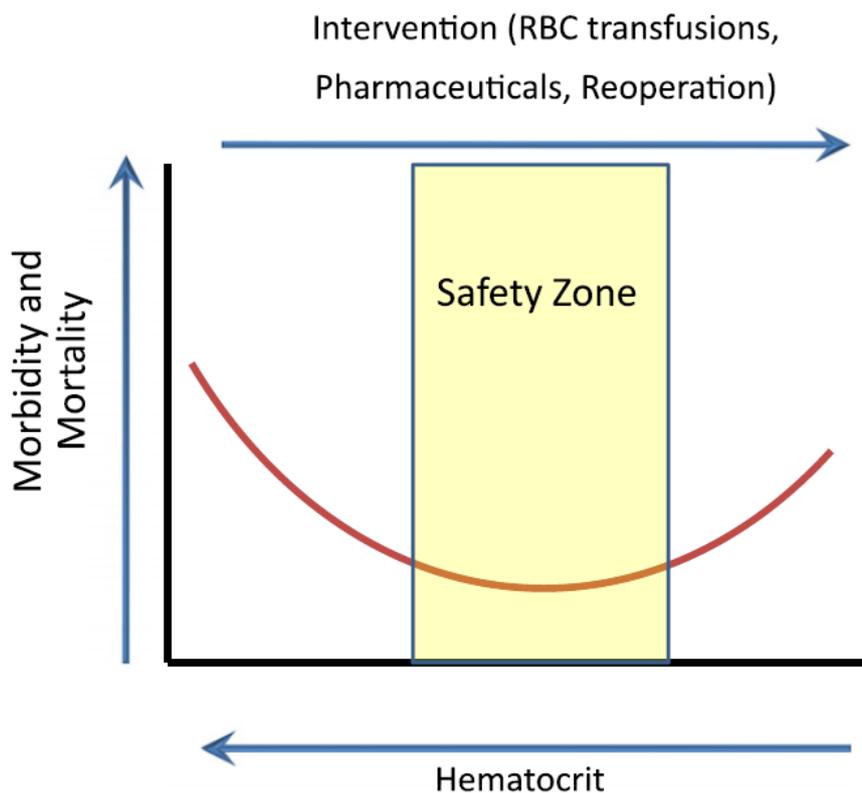
Loor y cols<sup>15</sup> llevaron a cabo una revisión de los trabajos que han relacionado la anemia con la aparición de complicaciones en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca. De acuerdo con los resultados obtenidos en la literatura revisada, existen evidencias que señalan que los niveles de hemoglobina situados por debajo de un punto de inflexión que podría situarse en un valor de hematocrito entre el 20% y el 24% comportan un incremento en la mortalidad y en el riesgo de aparición de complicaciones, y que este riesgo se incrementa de forma lineal a medida que disminuyen los valores de Hb, tal como aparece en la siguiente figura.



*Efectos de la anemia intraoperatoria en la morbi-mortalidad (tomado de Loor y cols<sup>15</sup>)*

La anemia perioperatoria contribuiría en consecuencia a un incremento en la morbimortalidad. Por otro lado, las intervenciones realizadas para corregir esta anemia, como son las transfusiones, cuentan igualmente con efectos adversos que pueden aumentar el riesgo de los pacientes.

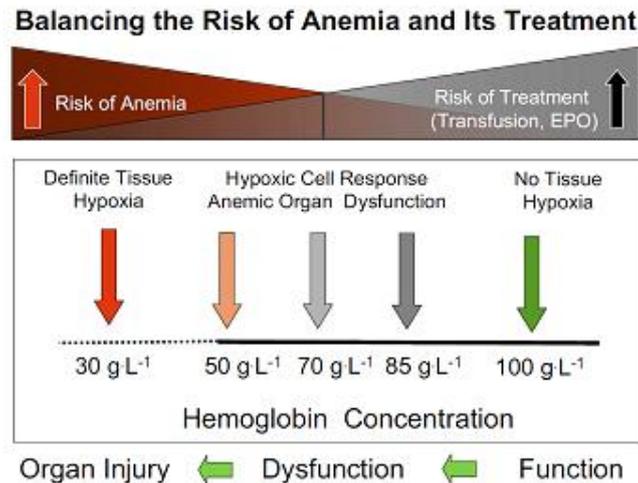
Loor y cols<sup>15</sup> representaron esta situación con la siguiente figura, en la que se visualiza una curva de riesgo de complicaciones en forma de U, de acuerdo con la cual la anemia contribuye a un incremento en la morbi-mortalidad a lo largo de la porción izquierda del eje de abscisas, en tanto que el uso excesivo y agresivo de medidas de corrección de la anemia contribuye a un incremento en el riesgo en la parte derecha del eje. En la parte central se balancean los niveles de hemoglobina bien tolerados y los riesgos y beneficios del uso correcto de las intervenciones destinadas a prevenir o corregir la anemia. Idealmente, los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca deberían situarse en esta zona de bajo riesgo.



*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 (tomado de Loo y cols<sup>15</sup>)*

En el momento de tomar la decisión de transfundir debemos considerar el riesgo asociado a la anemia en relación con el riesgo asociado a la práctica de transfusiones. A partir de estudios desarrollados en pacientes ingresados en unidades de críticos, hemodinámicamente estables y sin pérdidas hemáticas activas, un umbral transfusional o *trigger* de 70 g/L parece razonable<sup>16</sup>. Sin embargo, para pacientes con patología cerebrovascular severa y/o patología cardiopulmonar se considera conveniente un umbral transfusional más elevado.

Queda por definir el *trigger* transfusional para pacientes candidatos a cirugía cardíaca.



*Relación entre los niveles de hemoglobina y la oxigenación tisular (tomado de Nalla y cols<sup>27</sup>)*

Las necesidades transfusionales de otros grupos de pacientes no son necesariamente extrapolables a los pacientes sometidos a una cirugía cardíaca. Se sabe que esta población es significativamente más vulnerable a los riesgos inducidos por la anemia, tal como queda demostrado por el incremento en la incidencia de accidentes isquémicos cerebrales y de fallo renal<sup>14,18</sup>.

Varios estudios observacionales han intentado definir el umbral de hemoglobina o de hematocrito a partir del cual transfundir a los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, pero los resultados obtenidos han sido conflictivos, de manera que no sorprende el hecho de que no exista un consenso claro y uniforme que guíe la práctica clínica habitual.

Desde las Sociedades Americanas de Cirugía Cardiorrástica y Anestesia Cardiovascular se han publicado documentos conjuntos<sup>3,19</sup> donde se definen una serie de recomendaciones para el manejo de la transfusión en estos pacientes y, aunque hacen referencia a unos determinados umbrales transfusionales, sus niveles de evidencia motivan que todavía hoy en día exista una gran variabilidad en la práctica transfusional.

Existen diversos momentos en los que de forma rutinaria se pueden obtener los niveles de hemoglobina en el periodo preoperatorio, intraoperatorio o postoperatorio. La

transfusión puede ser realizada en cualquiera de estos periodos. La mayoría de los estudios observacionales que evalúan la asociación entre la anemia y la aparición de efectos adversos miden una única concentración de hemoglobina durante el periodo preoperatorio<sup>20,21</sup>, intraoperatorio<sup>12,13,18,22</sup>, o postoperatorio<sup>23</sup>, sin tener en cuenta los diferentes niveles de hemoglobina que aparecen a lo largo de todo el proceso perioperatorio. Por ejemplo, una concentración de hemoglobina preoperatoria puede ser normal y el paciente anemizarse a lo largo del periodo intraoperatorio. Estas diferencias en los niveles de hemoglobina durante las diferentes fases del procedimiento quirúrgico son especialmente relevantes para aquellos estudios que sólo consideran la hemoglobina pre o postoperatoria, ya que el periodo crítico de hipoxia, especialmente a nivel cardíaco, renal y cerebral, aparece durante el intraoperatorio a causa de la hemodilución y la exposición al *bypass* cardiopulmonar. Adicionalmente, los estudios observacionales se encuentran sujetos a la existencia de variables de confusión que incluso con la realización de análisis multivariantes no pueden ser controladas de forma completa.

Hasta el momento se han llevado a cabo diez ensayos clínicos aleatorizados en pacientes tratados con una cirugía cardíaca para valorar la estrategia transfusional<sup>23-32</sup>. En la mayoría de ellos, los autores sugieren que las concentraciones bajas de hemoglobina pueden ser toleradas, reduciéndose los efectos adversos asociados a la práctica de transfusiones. Sin embargo, el tamaño muestral de la mayoría de los ensayos es muy variable, sin contar con la potencia suficiente para detectar diferencias significativas en la aparición de efectos adversos asociados a la anemia.

El ensayo TRACS<sup>24</sup> (Transfusion Requirements After Cardiac Surgery), publicado en 2010, y hasta recientemente el de mayor repercusión clínica, reclutó un total de 502 pacientes que fueron aleatorizados a recibir transfusión en función de unos niveles de hematocrito <30% (umbral alto, hemoglobina <100 g/L) o hematocrito <24% (umbral bajo, hemoglobina <80 g/L). Aunque el ensayo contó con un diseño de no inferioridad, y concluyó que no aparecieron diferencias significativas en la combinación de mortalidad y morbilidad en función de la estrategia de transfusión utilizada, los datos obtenidos sugirieron una tendencia hacia el incremento en la mortalidad para el grupo

de pacientes con un umbral transfusional bajo, con un riesgo relativo de 1,28 (IC 95%: 0,60-2,73).

El resultado de un meta-análisis realizado por Shehata y cols<sup>33</sup> con los resultados de los ensayos clínicos que evalúan las diferentes estrategias transfusionales concluye que, si bien la estrategia restrictiva conseguía una menor utilización de derivados hemáticos, con una disminución media de 1,04 unidades (IC 95%: 0,18-1,19 unidades), contaba con una tendencia hacia el incremento en el riesgo de mortalidad (RR 1,55, IC 95%: 0,825-2,81), de infarto de miocardio (RR 1,15, IC 95%: 0,31-4,35), accidente cerebrovascular (RR 1,16, IC 95%: 0,69-1,94) e infección (RR 1,23, IC 95%: 0,86-1,77). El riesgo relativo para la aparición de fallo renal para los pacientes incluidos en el grupo restrictivo fue de 0,92 (IC 95%: 0,59-1,44).

La hemodilución durante la circulación extracorpórea (CEC) en cirugía cardíaca disminuye las cifras de hemoglobina, a pesar de una preservación del volumen total de hematíes. Slight y cols<sup>34</sup> desarrollaron una guía transfusional basada en el volumen de hematíes, en la que se incorporan el peso corporal y la dilución como elementos correctores de los niveles de hemoglobina. La siguiente tabla establece los umbrales transfusionales en función del sexo del paciente cuando se valora el volumen de hematíes como parámetro para determinar la estrategia transfusional.

Male		Female	
Weight	Hb threshold (g/dl)	Weight	Hb threshold (g/dl)
≤ 77	8·4	≤ 54	8·5
78–97	7·8	55–74	8·0
≥ 98	7·2	≥ 75	7·5

*Umbrales de transfusión en función del sexo y peso (tomado de Slight y cols<sup>34</sup>)*

Los autores incluyeron un total de 86 pacientes tratados con una cirugía cardíaca electiva durante el periodo 2005-2006 en el Royal Infirmary of Edinburgh (Edimburgo, Inglaterra). Las indicaciones transfusionales se aleatorizaron en función del valor del

volumen de hematíes o siguiendo un protocolo convencional basado en los valores de hemoglobina (80 g/L hasta las 4 horas postoperatorias y 90 g/L a partir de entonces). El porcentaje de pacientes transfundidos al considerar el valor del volumen de hematíes fue significativamente inferior al del grupo en que la estrategia transfusional se basaba en los valores de hemoglobina (32,36% *versus* 53,5% respectivamente,  $P=0,05$ ). El periodo de ingreso hospitalario fue superior para los pacientes del grupo control de pacientes con umbral transfusional basado en los valores de hemoglobina (media de ingreso para el grupo transfusional dependiente del volumen de hematíes de 5,9 días frente a 6,8 días en el grupo control,  $P=0,02$ ). No se apreciaron diferencias en el resto de variables analizadas, que incluían la infección y la insuficiencia renal.

Recientemente se han publicado los resultados del ensayo clínico TITRe2, realizado en 17 centros del Reino Unido durante el periodo 2009-2013 en el que se comparan los resultados correspondientes a una política transfusional liberal y una restrictiva en pacientes sometidos a una cirugía cardíaca<sup>32</sup>.

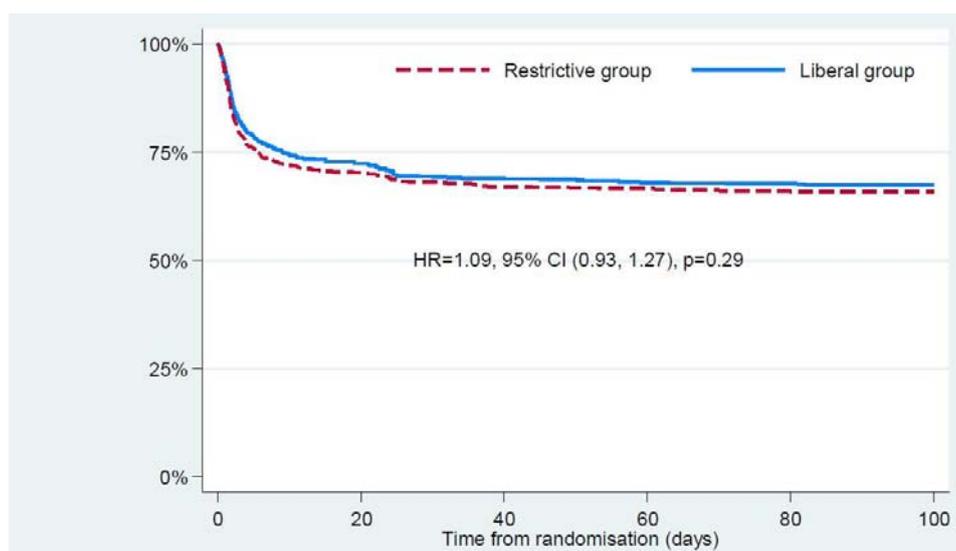
En caso de que los pacientes contaran con una caída del nivel de hemoglobina por debajo de 90 g/L o un hematocrito inferior al 27% durante el periodo postoperatorio, se procedió a una aleatorización hacia una indicación restrictiva, en la que los pacientes eran transfundidos sólo si la hemoglobina caía por debajo de 75 g/L, o una indicación liberal, en la que se transfundía a partir de niveles por debajo de los 90 g/L. Se incluyeron un total de 2003 pacientes, la mayoría tratados con una cirugía de revascularización (40,7%) o valvular (30,5%).

Un 25,7% de los pacientes habían recibido alguna transfusión de forma previa a la aleatorización. Tras la aleatorización, de los pacientes incluidos en el grupo de indicación restrictiva un 53,4% recibieron transfusiones, con una mediana de unidades transfundidas de 1 unidad (rango intercuartil 0-2 unidades). De los pacientes incluidos en el grupo de indicación liberal un 92,2% recibieron transfusiones, con una mediana de unidades transfundidas de 2 unidades (rango intercuartil 1-3 unidades). Existieron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes transfundidos en función de la indicación (riesgo relativo 0,58, IC 95%: 0,54-0,62,  $P<0,001$ ).

Los resultados se evaluaron a partir de una variable principal que combinaba la frecuencia de aparición de infecciones graves (sepsis o infección de la herida) o un

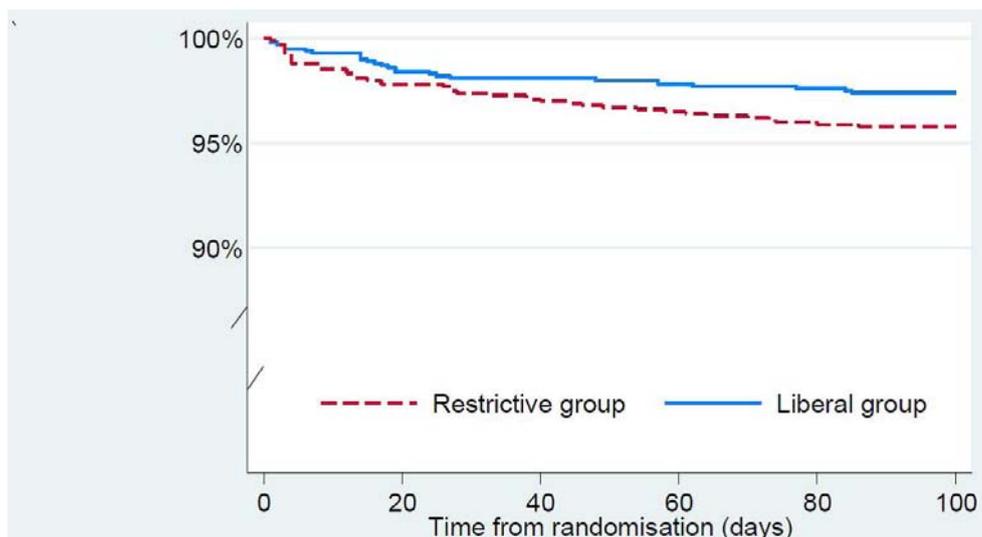
acontecimiento isquémico en el periodo de 3 meses a partir de la intervención. La frecuencia de aparición de esta variable principal en el grupo de indicación restrictiva fue del 35,1%, y en el de indicación liberal del 33,0% (*odds ratio* 1,11, IC 95%: 0,91-1,34,  $P=0,30$ ).

La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia libres de aparición de la variable principal del estudio en función del grupo de indicación transfusional.



*Supervivencia libre de infecciones graves o acontecimientos isquémicos en función del grupo de indicación transfusional (tomado de Murphy y cols<sup>32</sup>)*

No aparecieron diferencias significativas en la duración de los periodos de ingreso en unidades de críticos en función de la indicación transfusional. El porcentaje de mortalidad para el grupo de pacientes incluidos en el grupo de transfusión restrictiva fue significativamente superior que el del grupo de transfusión liberal (4,2% *versus* 2,6%,  $P=0,045$ ). La siguiente figura muestra las curvas de supervivencia incluyendo todas las causas de muerte en función del grupo de indicación transfusional.



*Supervivencia global en función del grupo de indicación transfusional (tomado de Murphy y cols<sup>32</sup>)*

Al incluir el daño renal agudo en la variable principal de respuesta apareció una tendencia según la cual los pacientes en el grupo restrictivo contaron con una tendencia hacia una mayor frecuencia en la aparición de complicaciones (*odds ratio* 1,20, IC 95%: 1,00-1,44,  $P=0,04$ ). La principal conclusión obtenida por los autores fue que la política transfusional restrictiva no apareció como superior a la liberal en relación a la morbilidad postoperatoria de los pacientes tratados con una cirugía cardíaca.

La diferencia con los estudios observacionales en los cuales se aprecia un incremento en las complicaciones asociado con la práctica más liberal de transfusiones estaría en el hecho de que en estos estudios las variables que influyen la indicación de transfusión actuarían como factores de confusión. De acuerdo con los autores, no queda claro si la disminución en los niveles de hemoglobina en el grupo de indicación restrictiva podría haber jugado un papel en el incremento en la mortalidad en este grupo de pacientes. Los autores establecen la hipótesis de que los pacientes tratados con una cirugía cardíaca se encontrarían con frecuencia en los límites de su reserva cardiovascular, y podrían beneficiarse de los niveles de hemoglobina más elevados con los que contarían los componentes de grupo de indicación liberal de la transfusión.

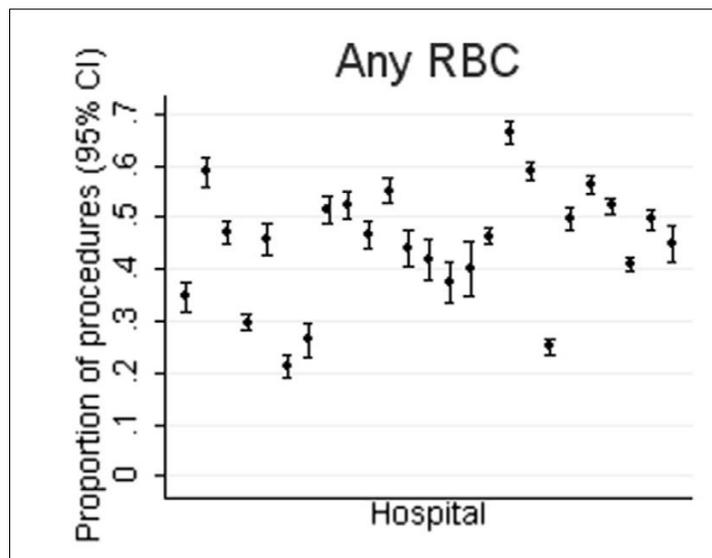
## 2.2. Variabilidad en la incidencia de transfusiones en cirugía cardíaca

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

Existe una elevada dispersión en el porcentaje de pacientes intervenidos con una cirugía cardíaca que reciben la transfusión de algún tipo de hemoderivados.

En una encuesta realizada por Stover y cols<sup>1</sup> en la que se valoraba la incidencia en el uso de transfusiones en pacientes intervenidos de cirugía de revascularización coronaria en un total de 24 centros en USA, el porcentaje de pacientes que recibieron como mínimo la transfusión de un concentrado de hematíes osciló entre el 27% y el 92% según los centros.

Los resultados de un estudio similar realizado en Australia y en el que se evaluaron un total de 43.482 procedimientos realizados en 42.743 pacientes adultos tratados quirúrgicamente durante el periodo 2005-2011 en 25 hospitales ofreció unos resultados similares en cuanto a la variabilidad en el uso de transfusiones<sup>35</sup>. Tras proceder a un ajuste en función de las características de los pacientes y de los procedimientos realizados, el porcentaje en la realización de transfusión de al menos un concentrado de hematíes para los pacientes sometidos a una cirugía cardíaca osciló entre el 22% y el 67%, para la transfusión de 5 ó más concentrados entre el 5% y el 25%, para la transfusión de plaquetas entre un 10% y un 39%, y para la transfusión de plasma fresco entre un 10% y un 48%. La siguiente figura muestra la variabilidad en el porcentaje de pacientes transfundidos con al menos un concentrado de hematíes entre los diferentes centros.

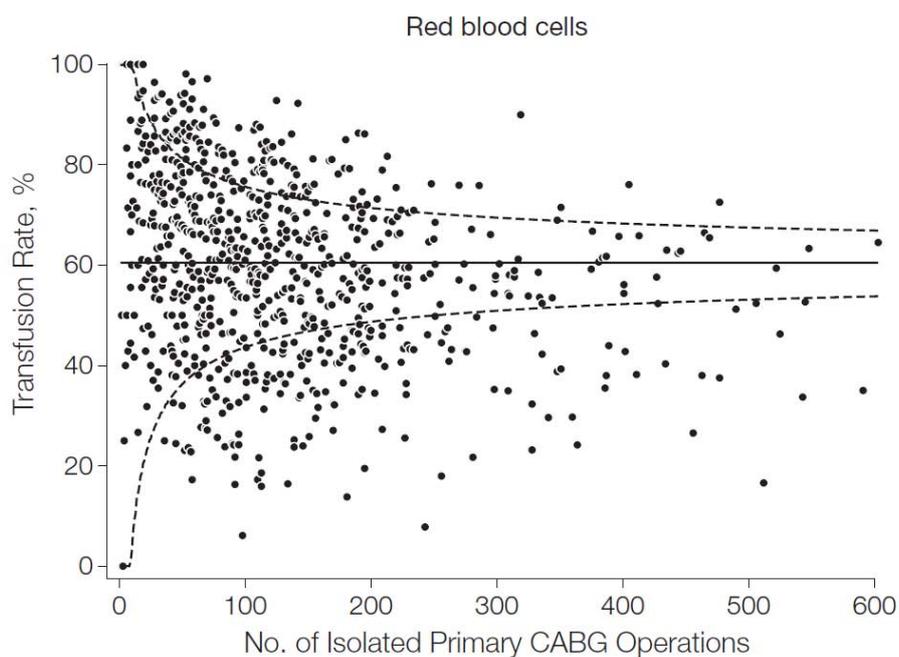


*Proporción ajustada de pacientes transfundidos con concentrados de hemáties en los 25 centros evaluados (tomado de McQuilen y cols<sup>35</sup>)*

En un estudio multivariante realizado a partir de los datos aportados por los centros incluidos en el estudio, las variables que se relacionaron de forma más significativa con la transfusión de hemáties fueron la edad avanzada, contar con un categoría funcional en la New York Heart Association (NYHA) con nivel II o superior, otros procedimientos que no fueran un *bypass* coronario o cirugía valvular, que se tratase de una intervención urgente, que el paciente contase con un antecedente de cirugía previa, y el uso de antiagregantes en un periodo de 7 días previo a la cirugía. El tratarse de un hospital público o privado, o contar con docencia no fueron variables que influyeran de forma significativa en el uso de transfusiones.

Bennett-Guerrero y cols<sup>36</sup> confirmaron la amplia variabilidad en el índice transfusional entre diferentes hospitales en EEUU a partir del análisis de los datos contenidos en el STS Adult Cardiac Surgery Data-base (ACSD), una base establecida en 1989 y que recoge información de los resultados correspondientes a procedimientos cardiorácicos (disponible en <http://sts.org>). Los autores analizaron los resultados en cuanto al uso de transfusiones en 102.470 pacientes intervenidos en 798 hospitales durante el año 2008. El promedio en la incidencia transfusional de hemáties fue del 56,1%, para plasma fresco del 19,3%, y para plaquetas del 24,7%. El porcentaje de

pacientes que recibieron transfusiones fue superior para los pacientes de edad más avanzada, del sexo femenino, con un menor hematocrito preoperatorio, y con antecedente en el uso de antiagregantes. Existió una variabilidad dramática en el uso de transfusiones entre los diferentes centros. La siguiente figura representa el porcentaje de pacientes que recibieron transfusión de hematíes en función del número de intervenciones efectuadas en cada centro.



*Porcentaje de pacientes transfundidos en cada centro en función del nº de intervenciones realizadas (tomado de Bennett-Guerrero y cols<sup>36</sup>)*

La representación gráfica correspondiente a la transfusión de plasma fresco o plaquetas fue similar. Si se evalúan tan sólo aquellos centros que llevaron a cabo más de 100 procedimientos quirúrgicos al año la dispersión en el uso de transfusiones se mantuvo. La frecuencia de transfusión de hematíes osciló entre el 7,8% y el 92,8%, la de plasma fresco entre el 0% y 97,5%, y la de plaquetas entre el 0,4% y el 90,4%.

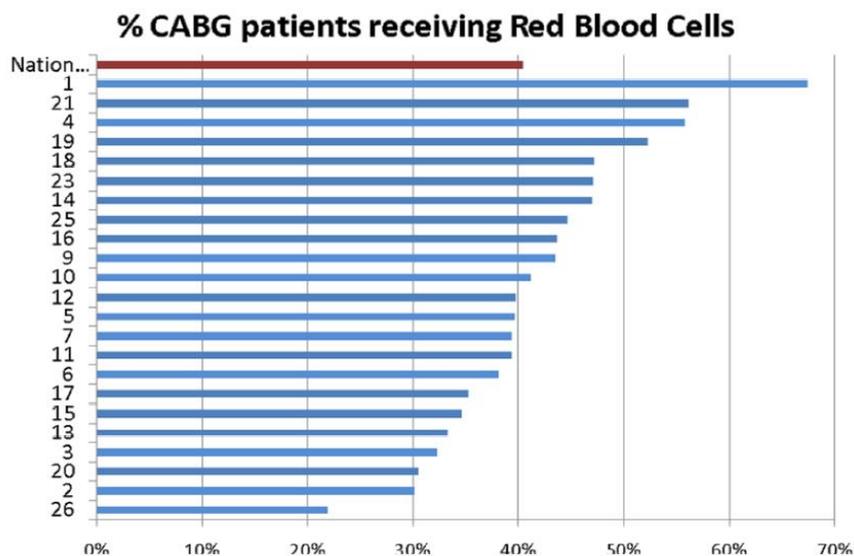
Pudo apreciarse una disminución progresiva en el uso de transfusiones a medida que aumentaba el volumen quirúrgico de los centros. El porcentaje de pacientes transfundidos con hematíes en los hospitales con <115 casos/año fue del 61,4%, en tanto que para los centros con >300 casos/año descendió al 51,6% ( $P < 0,001$ ). Se pudo

observar igualmente una relación significativa entre el estatus académico del hospital y el uso de transfusiones. Los hospitales académicos contaron con un riesgo 1,32 veces superior de utilizar transfusiones de hematíes (IC 95%:1,04-1,69, P=0,03).

En otro estudio<sup>37</sup> realizado en 56 centros de los EEUU en el que se analizaron 11.200 pacientes tratados con cirugía de revascularización coronaria intervenidos entre 2008-2012 se pudo constatar igualmente la existencia de diferencias significativas en el porcentaje de pacientes transfundidos en función de los centros. Un total del 25,2% de los pacientes recibieron transfusiones, oscilando el porcentaje de pacientes transfundidos entre el 15,9% y el 30% en función del centro (P<0,001).

Synder-Ramos y cols<sup>38</sup> analizaron el uso de transfusiones en cirugía de revascularización coronaria a partir de la información incluida en la base de datos EPI II, que recoge datos de 5.436 pacientes intervenidos en 72 instituciones diferentes pertenecientes a 17 países. Los autores encontraron una elevada variabilidad en el uso de los diferentes derivados hemáticos. Globalmente, el porcentaje de pacientes que recibió transfusión de al menos un concentrado de hematíes fue del 66,7%, con unas variaciones en el porcentaje de transfusión intraoperatoria del 9% al 100%, y postoperatoria del 25% al 87%. Igualmente, existió una amplia variabilidad en el porcentaje de pacientes transfundidos con plasma fresco (global del 22,4%, con porcentajes del 0% al 98% de transfusión intraoperatoria, y del 3% al 95% de la postoperatoria) y de plaquetas (global del 16,7%, con porcentajes del 0% al 51% de transfusión intraoperatoria, y del 0% al 39% de la postoperatoria).

En una auditoría en que se analizaba el uso de transfusiones en cirugía cardíaca en un total de 37 centros hospitalarios del Reino Unido, Murphy y cols<sup>39</sup> pudieron igualmente constatar la existencia de una marcada variabilidad en el porcentaje de pacientes transfundidos en función de los centros. La siguiente figura muestra el porcentaje de pacientes tratados con una cirugía de revascularización coronaria que recibieron al menos un concentrado de hematíes en un grupo de los centros auditados.



*Porcentaje de pacientes tratados con una cirugía de revascularización coronaria transfundidos en un grupo de centros hospitalarios del Reino Unido (tomado de Murphy y cols<sup>39</sup>)*

Karkouti y cols<sup>40</sup> hipotetizaron que la transfusión de volúmenes elevados de hematíes debería ser una respuesta frente a una pérdida hemorrágica elevada, y que en consecuencia factores relacionados con la cirugía o el paciente contarían con una mayor influencia en su aplicación que los factores asociados a los hábitos transfusionales de cada centro. En consecuencia los niveles de variabilidad inter-institucional en el porcentaje de pacientes que reciben una transfusión de una cantidad elevada de concentrados debería ser inferior al existente en pacientes que reciben algún tipo de transfusión. Los autores diseñaron un estudio en el que evaluaron el porcentaje de pacientes transfundidos y el porcentaje de los que recibieron cinco o más concentrados de hematíes en 3.500 pacientes tratados con cirugía con CEC en siete hospitales universitarios de Canadá el año 2004. La variabilidad entre los porcentajes de pacientes transfundidos se valoró mediante el índice-R, una medida estandarizada de la variabilidad. A mayor índice-R mayor es la variabilidad existente entre los diferentes centros. Se pudo comprobar como la variabilidad en la práctica de transfusiones de al menos un concentrado de hematíes (entre 23% y 71% en función de los centros analizados) fue superior a la correspondiente a la de los pacientes transfundidos con 5 concentrados o más (entre 6% y 21% en función de los centros analizados). El valor de

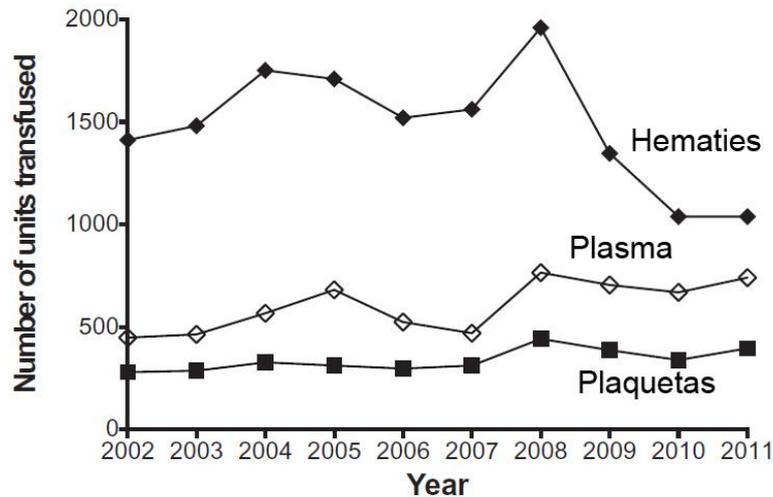
índice-R para las transfusiones de al menos un concentrado fue de 0,36, en tanto que para las transfusiones de cinco o más concentrados se redujo a 0,19.

Además de una elevada variabilidad en el uso de transfusiones entre diferentes instituciones, se han descrito también modificaciones a lo largo del tiempo dentro de una misma institución.

En un estudio longitudinal realizado de forma retrospectiva por Vonk y cols<sup>41</sup> se analizaron los cambios aparecidos en los requerimientos transfusionales en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca a lo largo de un periodo de 10 años. Los autores analizaron un total de 6.026 procedimientos realizados entre 2002-2011 en el VU University Medical Center de Amsterdam (Holanda). A lo largo del periodo de estudio, las principales modificaciones técnicas relacionadas con las estrategias de preservación hemática fueron el cese del tratamiento antifibrinolítico con aprotinina y en el uso de coloides como fluidoterapia intraoperatoria a partir del 2007, la introducción del clopidogrel desde el 2004, y el uso rutinario de técnicas de recuperación de sangre desde el 2010. A lo largo del periodo de estudio se produjo un pequeño incremento en los valores del Euroscore, y una disminución en el número de pacientes con anemia preoperatoria.

Los resultados del estudio mostraron una reducción significativa en el uso de concentrados de hematíes a partir del 2008, un ligero incremento en la utilización de plasma fresco, y una estabilidad en la transfusión de plaquetas.

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



*Evolución en el uso de derivados hemáticos a lo largo del periodo de estudio (tomado de Vonk y cols<sup>41</sup>)*

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

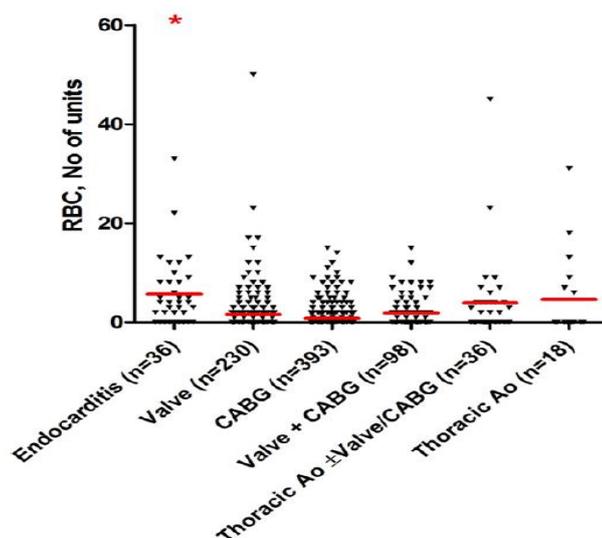
Cote y cols<sup>42</sup> analizaron la frecuencia de transfusión perioperatoria en una cohorte de 4.823 pacientes intervenidos en un único centro canadiense durante el periodo 2004-2011, de los cuales un 40,0% recibieron algún tipo de transfusión perioperatoria. Los autores encontraron una variación significativa en las densidades transfusionales entre los diferentes equipos quirúrgicos (entre 32,4% y 51,5%,  $P < 0,0001$ ), anestesiológicos (entre 34,4% y 51,9%,  $P < 0,0001$ ) y el año de realización de la cirugía (entre el 28,2% en 2004 y 48,8% en 2008,  $P < 0,0001$ ). Tras realizar un ajuste en función de variables basales e intraoperatorias, tanto el cirujano, como el anestesiólogo o el año de realización de la cirugía mantuvieron su capacidad pronóstica en relación a la realización de transfusiones perioperatorias.

### 2.3. Variables asociadas a la realización de transfusiones

La mayoría de los estudios que han evaluado las necesidades transfusionales y los factores de riesgo relacionados con su uso en pacientes de cirugía cardíaca se han realizado de forma retrospectiva.

Ravn y cols<sup>43</sup> analizaron de forma prospectiva los requerimientos transfusionales en una cohorte de 811 pacientes consecutivos (71% varones y 29% mujeres) intervenidos de cirugía cardíaca a lo largo del año 2008 en un único centro (Aarhus University Hospital, Aarhus, Dinamarca). Los autores siguieron un protocolo de transfusión estandarizado. Un 32% del total de pacientes recibieron la transfusión de uno o varios derivados hemáticos. La distribución no fue homogénea, con un 10% de los pacientes recibiendo una mayoría de las transfusiones (>70% del total).

El tipo de cirugía realizado fue una de las variables que se relacionó de forma más significativa con el uso de transfusiones. La siguiente figura muestra como los pacientes tratados por una endocarditis o con cirugía aórtica recibieron una cantidad de concentrados de hematíes significativamente superior ( $P < 0,0001$ ) a la recibida por pacientes tratados con una cirugía de revascularización o valvular.



Nº de concentrados transfundidos en función del tipo de cirugía realizado (tomado de Ravn y cols<sup>43</sup>)

Apareció una relación significativa entre la necesidad de transfusión y el uso de tratamiento antiagregante, si bien esta relación se perdió al realizar un análisis multivariante. De acuerdo con los resultados de dicho análisis multivariante, las variables que se relacionaron de forma significativa con la práctica de transfusión de algún tipo de derivado hemático fueron el tipo de cirugía realizado, el tratarse de una reintervención o una cirugía urgente, y la existencia de unos niveles plasmáticos de creatinina superiores a 200  $\mu\text{mol/L}$ .

Además del tipo de procedimiento, la técnica utilizada para la realización del procedimiento es una variable con capacidad para influir en los requerimientos transfusionales. Nuttall y cols<sup>44</sup> llevaron a cabo un estudio retrospectivo en el que analizaron las transfusiones realizadas en pacientes sometidos a una cirugía de revascularización coronaria en función del uso o no de circulación extracorpórea (CEC). Los autores compararon 100 pacientes tratados con CEC y 100 pacientes sin CEC intervenidos por el mismo cirujano durante el periodo 1999-2001 en la Mayo Clinic (Rochester, EEUU). De acuerdo con los resultados obtenidos, los pacientes intervenidos sin CEC contaron con una reducción significativa en los requerimientos de transfusión tanto de hematíes como de plasma fresco.

Otra de las variables relacionadas con la práctica de transfusiones es el nivel de hemoglobina preoperatoria. Kim y cols<sup>45</sup> realizaron un estudio retrospectivo en 712 pacientes tratados con cirugía cardíaca en el Auckland District Health Board (Nueva Zelanda) durante 2011-2012. En el estudio pre-operatorio un total de 200 pacientes (28,1%) contaban con criterios de anemia definidos por la OMS (<130 g/L en hombres y <120 g/L en mujeres). Las pacientes del sexo femenino contaron con un mayor porcentaje de anemia pre-operatoria (36,9% en mujeres, *versus* 21,1% en hombres). Los pacientes anémicos tuvieron una mayor prevalencia de diabetes (45,5% *versus* 26,2%,  $P < 0,0001$ ) y de insuficiencia renal crónica requiriendo diálisis (11,5% *versus* 0,6%,  $P < 0,0001$ ). El porcentaje de pacientes que requirieron transfusión fue casi el doble en el grupo de pacientes anémicos (80% en anémicos *versus* 46% en no anémicos,  $P < 0,0001$ ). Además, el promedio de concentrados transfundidos fue significativamente superior en los pacientes anémicos (3,55 en anémicos *versus* 1,22 en no anémicos,  $P < 0,0001$ ).

Hung y cols<sup>46</sup> estudiaron la relación entre la anemia pre-operatoria y las necesidades transfusionales en un grupo de 2.688 pacientes tratados con un procedimiento de cirugía cardiaca durante los años 2008-2009 en el Papworth Hospital (Cambridge, Inglaterra). Los autores definieron como anémicos los pacientes con unos valores de hemoglobina pre-operatoria <120 g/L en el sexo femenino, y 130 g/L en el masculino. Se siguió de forma estricta un protocolo transfusional, con la finalidad de mantener los niveles de hemoglobina intra y postoperatoria >80 g/L. El *trigger* transfusional durante el *bypass* cardiopulmonar fue de 70 g/L. La prevalencia de anemia pre-operatoria fue del 54,4%. La media ( $\pm$ desviación estándar) de los niveles de hemoglobina pre-operatoria para los pacientes anémicos fue de 114 g/L ( $\pm$ 1,1 g/dL), *versus* 137 g/L ( $\pm$ 0,9 g/dL) para los pacientes no anémicos. Se definió como anemia severa una hemoglobina preoperatoria <100 g/L, que se encontraba presente en 149 pacientes. Los pacientes anémicos fueron significativamente de mayor edad, con mayor proporción de mujeres, menor índice de masa corporal, mayor Euroscore, y con mayor probabilidad de ser candidatos a cirugías complejas. Un 40% de los pacientes recibieron transfusiones. Existieron diferencias significativas en el índice transfusional en función de la existencia de anemia pre-operatoria. El porcentaje de pacientes anémicos (n=1.463) que recibieron transfusión fue del 54,1%, frente al 22,4% para el grupo de pacientes no anémicos (n=1.225). Además, los pacientes anémicos recibieron una cantidad de concentrados significativamente superior, y sus niveles de hemoglobina post-operatoria fueron significativamente inferiores. Los pacientes anémicos contaron con un incremento en la duración del ingreso en la unidad de críticos y de la mortalidad. Los resultados de una regresión logística mostraron que, tras ajustar en función de la edad, Euroscore y complejidad de la cirugía, la anemia mantenía su capacidad como factor pronóstico de la necesidad de transfusión.

Otra de las variables que se ha visto asociada a la práctica de transfusiones en pacientes tratados con una cirugía cardiaca es el sexo femenino. Williams y cols<sup>47</sup> llevaron a cabo un estudio para evaluar de forma específica si el sexo aparecía como una variable independiente asociada a la práctica de transfusiones. Los autores analizaron de forma retrospectiva un total de 2.107 pacientes tratados con una cirugía de revascularización

coronaria tratados en el periodo 2005-2009 en el Jewish Hospital (Louisville, EEUU), de los cuales un 28,3% eran mujeres. Las pacientes del sexo femenino contaron con una mayor edad, y en promedio una mayor comorbilidad incluyendo diabetes, hipertensión e insuficiencia cardiaca congestiva. El porcentaje de transfusión perioperatoria fue del 22,6%. Las mujeres contaron con una incidencia transfusional superior a la de los hombres (37,9% *versus* 16,6%,  $P < 0,0001$ ). Sin embargo, al incluir en un estudio multivariante variables como el valor del hematocrito preoperatorio, el sexo no apareció como una variable con capacidad pronóstica independiente.

Además, la superficie corporal ha sido otra de las variables que se ha relacionado con los requerimientos transfusionales y con un peor resultado en pacientes tratados con cirugía cardiaca. Dada la interacción entre la superficie corporal y el sexo, Ranucci y cols<sup>48</sup> llevaron a cabo un estudio con el objetivo de evaluar el significado pronóstico independiente de cada una de estas variables. Analizaron un total de 4.546 pacientes tratados con cirugía coronaria con bypass cardiopulmonar durante el periodo 2001-2007 en el Policlinico San Donato (Milán, Italia). En el análisis univariante apareció una relación significativa entre la mortalidad hospitalaria y el sexo femenino (riesgo relativo 1,5, IC 95%: 1,01-2,6,  $P = 0,048$ ) y la realización de transfusiones (riesgo relativo 10,2, IC 95%: 6,1-19,5,  $P = 0,001$ ), en tanto que la superficie corporal no se relacionó con la mortalidad hospitalaria. Al aplicar una técnica multivariante, el sexo femenino perdió su capacidad pronóstica, en tanto que el antecedente transfusional mantuvo una relación significativa con la mortalidad (*odds ratio* 5,3, IC 95%: 2,8-10,1,  $P = 0,001$ ). La transfusión se relacionó de forma significativa con la duración del ingreso en la unidad de críticos. Se apreció una relación significativa entre el riesgo de transfusión y el sexo femenino ( $P = 0,001$ ), y la superficie corporal ( $P = 0,001$ ). Sin embargo, tras una corrección en función de la edad y del valor mínimo de hematocrito en bomba, tanto el sexo como el tamaño corporal perdieron su relación con la predicción de las necesidades transfusionales.

Entre los factores que se han relacionado con la hemorragia intra y postoperatoria en los pacientes intervenidos de cirugía cardiaca destaca el uso de fármacos antiagregantes. Diferentes estudios han evaluado la relación entre el riesgo de

hemorragia y la necesidad de realización de transfusiones y la continuación del tratamiento antiagregante. Una proporción importante de pacientes candidatos a una cirugía cardíaca recibe tratamiento con antiagregantes plaquetarios, especialmente en cirugía de revascularización coronaria. Con la finalidad de minimizar los riesgos de hemorragia operatoria, la recomendación previa a un tratamiento quirúrgico es abandonar el tratamiento antiagregante entre tres y cinco días previos a la cirugía<sup>3</sup>.

Algunos estudios han encontrado un incremento en el riesgo de hemorragia en pacientes que continuaron el tratamiento con AAS<sup>49,50,51,52</sup>, en tanto que otros han demostrado lo contrario<sup>53,54,55</sup>, y aún otros autores han encontrado un beneficio en la supervivencia en los pacientes en los cuales se continuó el tratamiento con la antiagregación plaquetaria<sup>56,57</sup>.

Alghamdi y cols<sup>58</sup> realizaron un meta-análisis para analizar la continuación en el tratamiento con AAS hasta el momento de la cirugía de revascularización coronaria. Se evaluaron diez estudios incluyendo 1.748 pacientes, 913 de los cuales recibieron tratamiento con AAS. Los resultados obtenidos mostraron que la hemorragia a través de los drenajes torácicos en el postoperatorio fue significativamente superior para los pacientes tratados con AAS (incremento medio del volumen de drenaje de 210 cc, IC 95%: 87-333 cc,  $P < 0,001$ ), asociándose a un incremento de la necesidad de re-exploración de la herida por hemorragia, con un riesgo relativo de 2,32 (IC 95%: 1,31-4,08,  $P = 0,004$ ). Los pacientes tratados con AAS contaron con un incremento significativo en el uso de transfusiones de hematíes (incremento medio 0,65 concentrados / paciente, IC 95%: 0,19-1,10 unidades,  $P < 0,005$ ). No aparecieron diferencias significativas en relación al uso plaquetas, en tanto que el uso de plasma fue inferior para el grupo de pacientes tratados con AAS.

## 2.4. Relación entre el uso de transfusiones y complicaciones

No hay duda que la transfusión de concentrados de hematíes, plasma o plaquetas es en ocasiones la única opción en pacientes que sufren una pérdida hemática importante o determinadas coagulopatías.

Sin embargo, el beneficio obtenido con las transfusiones cuenta con un coste asociado al riesgo de aparición de infecciones bacterianas o víricas provocadas por la transfusión, reacciones inmunológicas incluyendo la anafilaxia y la hemólisis, y trastornos en la regulación del sistema inmune que podrían favorecer la aparición de complicaciones infecciosas en el postoperatorio<sup>59</sup>.

Además, el daño pulmonar inducido por la transfusión (TRALI, *Transfusion Induced Acute Lung Injury*) es probablemente uno de los efectos adversos más serios que puede aparecer en un paciente transfundido, y puede llegar a afectar hasta un 20% de los pacientes que reciben una transfusión<sup>60</sup>.

Gran cantidad de estudios realizados en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca han encontrado una relación entre la administración de derivados hemáticos durante la cirugía o el periodo perioperatorio y un incremento en la aparición de complicaciones, así como una disminución en la supervivencia.

Sin duda, uno de los factores que se relaciona con la práctica de transfusiones y a su vez con el riesgo de aparición de complicaciones en los pacientes tratados con una cirugía cardíaca es el volumen de hemorragia perioperatoria.

Recientemente, un grupo denominado "Iniciativa Internacional para el manejo de la Hemostasia en Cirugía Cardíaca" ha clasificado la hemorragia perioperatoria en este grupo de pacientes en función de una serie de criterios que suceden durante la intervención o durante el primer día postoperatorio<sup>61</sup>.

Los autores, entre ellos Ranucci, Karkouti y otros, proponen una clasificación universal de la hemorragia perioperatoria en 5 categorías en función de los siguientes factores:

1. cierre esternal diferido
2. volumen de los drenajes torácicos
3. transfusión de hematíes
4. transfusión de plasma
5. transfusión de plaquetas
6. transfusión de crioprecipitados
7. uso de concentrados de complejo protrombínico
8. uso de rFVIIa
9. re-exploración quirúrgica.

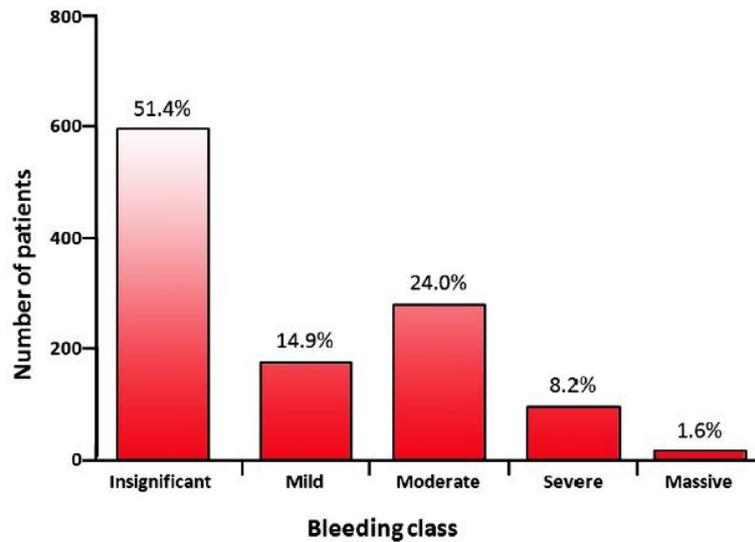
La siguiente tabla muestra la clasificación propuesta por los autores.

Bleeding definition	Sternal closure delayed	Postoperative chest tube					Cryoprecipitate	PCCs	rFVIIa	Reexploration/tamponade
		blood loss within 12 hours (mL)	PRBC (units)	FFP (units)	PLT (units)					
Class 0 (insignificant)	No	<600	0*	0	0	No	No	No	No	
Class 1 (mild)	No	601-800	1	0	0	No	No	No	No	
Class 2 (moderate)	No	801-1000	2-4	2-4	Yes	Yes	Yes	No	No	
Class 3 (severe)	Yes	1001-2000	5-10	5-10	N/A	N/A	N/A	No	Yes	
Class 4 (massive)	N/A	>2000	>10	>10	N/A	N/A	N/A	Yes	N/A	

*UDPB*, Universal definition for perioperative bleeding; *PRBC*, packed red blood cells; *FFP*, fresh frozen plasma; *PLT*, platelet concentrates; *PCCs*, prothrombin complex concentrates; *rFVIIa*, recombinant activated factor VII; *N/A*, not applicable. \*Correction of preoperative anemia or hemodilution only; the number of PRBCs used should only be considered in the UDPB when accompanied by other signs of perioperative bleeding.

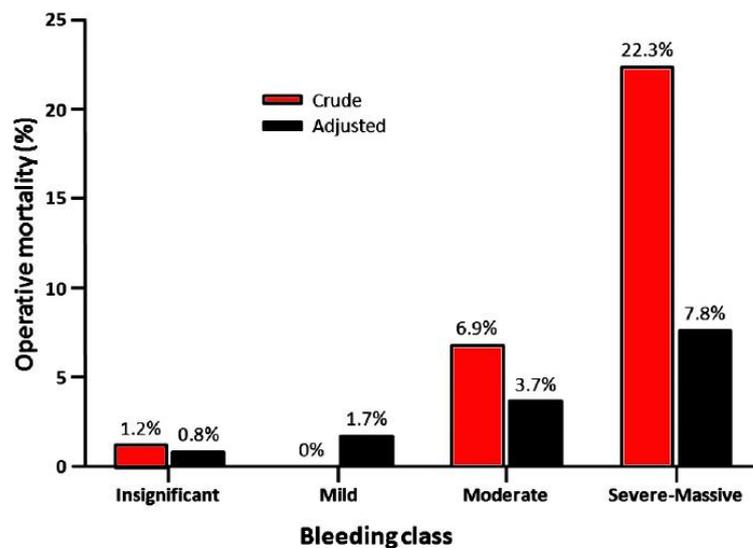
*Clasificación de la hemorragia perioperatoria de acuerdo con el grupo "Iniciativa Internacional para el manejo de la Hemostasia en Cirugía Cardíaca" (tomado de Dyke y cols<sup>61</sup>)*

La clasificación se aplicó a una serie de 1.144 pacientes adultos intervenidos de forma consecutiva en una única institución durante 2011. La siguiente figura muestra la distribución de los pacientes en función de los niveles de hemorragia perioperatoria:



*Distribución de los pacientes en función de la categoría de hemorragia perioperatoria (tomado de Dyke y cols<sup>61</sup>)*

Como predictores independientes de los niveles de hemorragia perioperatoria aparecieron la puntuación de Euroscore, el hematocrito preoperatorio, y la duración del *bypass* cardiopulmonar. De acuerdo con los resultados obtenidos, existió una relación significativa entre el nivel de hemorragia perioperatoria y la mortalidad en el periodo de 30 días posterior a la cirugía, considerando tanto los valores directos como ajustados en función de las variables asociadas con los niveles de hemorragia (Euroscore, hematocrito y duración del *bypass*).



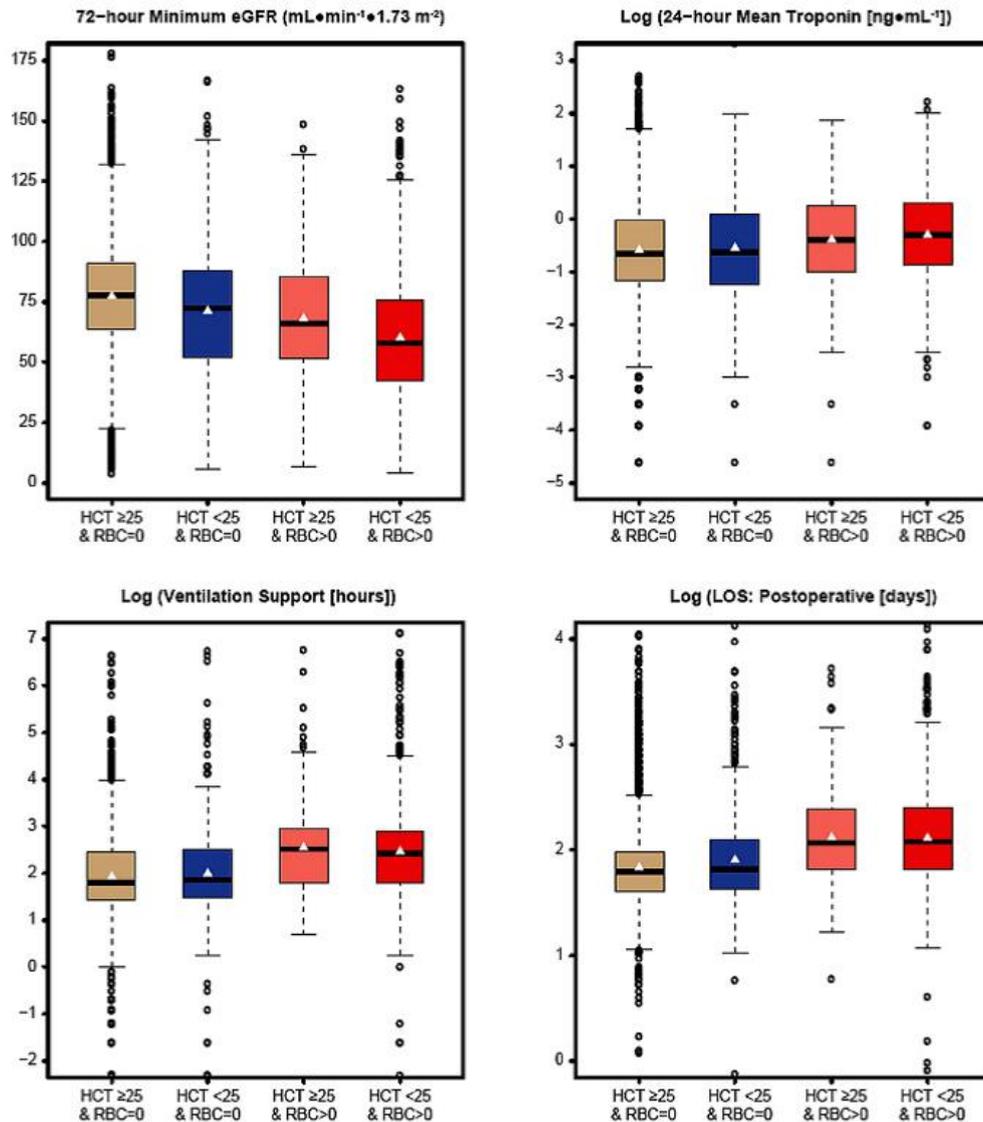
*Mortalidad a los 30 días de la cirugía en función de la categoría de hemorragia perioperatoria (tomado de Dyke y cols<sup>61</sup>)*

Lor y cols<sup>62</sup> realizaron un estudio prospectivo en el que analizaron la influencia de la anemia y la transfusión intraoperatoria en el resultado de cirugía coronaria en una cohorte de 15.282 pacientes consecutivos intervenidos en el periodo 2004-2009 en la Cleveland Clinic (Ohio, USA). Los autores compararon los resultados obtenidos en 7.942 pacientes que no recibieron ningún tipo de transfusión con 1.202 pacientes transfundidos únicamente a nivel intraoperatorio. Un total de 5.971 pacientes que recibieron transfusiones intra y postoperatorias fueron excluidos del estudio. Los pacientes se clasificaron en 4 grupos en función del hematocrito nadir o mínimo (HTC nadir) y el uso de transfusiones:

- grupo 1: HTC nadir  $\geq 25\%$  sin transfusión (n=6,937, 76%)
- grupo 2: HTC nadir  $\geq 25\%$  con transfusión (n=246, 2,7%)
- grupo 3: HTC nadir  $< 25\%$  sin transfusión (n=1,005, 11%)
- grupo 4: HTC nadir  $< 25\%$  con transfusión (n=956, 10%)

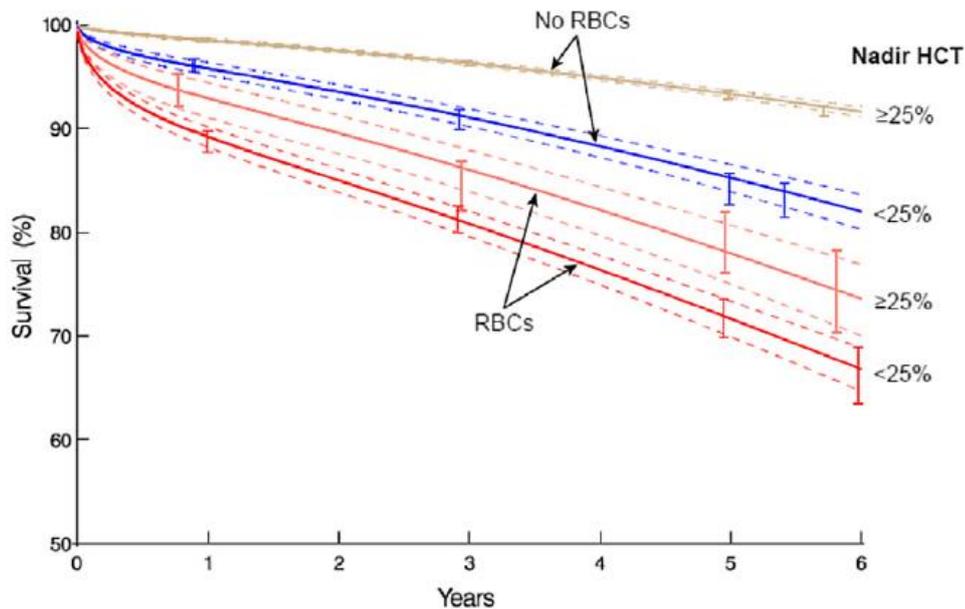
La mediana del HTC nadir intraoperatorio fue del 29%. Los pacientes transfundidos contaron con unos valores de HTC nadir intraoperatorio más bajos. Comparados con los pacientes con nadir  $\text{HTC} \geq 25\%$  y sin transfusión, los pacientes con nadir  $\text{HTC} < 25\%$  transfundidos contaron con una edad más avanzada, mayor porcentaje de pacientes del sexo femenino, menor índice de masa corporal, menor hematocrito preoperatorio, y mayor duración del procedimiento.

Los pacientes del grupo 4, con nadir  $\text{HTC} < 25\%$  transfundidos contaron con un incremento significativo en el deterioro de la función renal, y un incremento en los niveles de troponina, del requerimiento de soporte ventilatorio y de la duración del ingreso hospitalario.



Relación entre los valores del hematocrito nadir (HTC) y la exposición transfusional (RBC) y los resultados: eGRF, estimación de la tasa de filtrado glomerular; LOG, periodo de ingreso (tomado de Loo y cols<sup>62</sup>)

Además, aparecieron diferencias significativas en la supervivencia en función del nadir de HTC intraoperatorio y la realización de transfusión. La supervivencia a los 6 años para los pacientes con un nadir  $HTC \geq 25\%$  no transfundidos fue del 92%, para los nadir  $HTC < 25\%$  no transfundidos del 82%, para los pacientes con nadir  $HTC \geq 25\%$  transfundidos del 74%, y finalmente los pacientes con una menor supervivencia fueron aquellos con un nadir  $< 25\%$  que recibieron una transfusión intraoperatoria, con una supervivencia del 67%.



*Supervivencia estratificada de acuerdo con el hematocrito nadir intraoperatorio y la transfusión intraoperatoria (tomado de Loor y cols<sup>62</sup>)*

Los resultados de un estudio multivariante mostraron que el grupo con mayor riesgo de complicaciones postoperatorias (deterioro de la función renal, niveles de troponina, necesidad de soporte ventilatorio y periodo de ingreso) fueron los pacientes con anemia (HTC nadir <25%) y que recibieron una transfusión intraoperatoria. Los autores del estudio concluyen que, dentro de unos márgenes, sería preferible permitir la exposición a un único factor negativo como es la anemia que a dos factores, como son la anemia y la transfusión.

Un porcentaje elevado de los pacientes transfundidos reciben un pequeño volumen transfusional (uno o dos concentrados), y es posible que la transfusión en estos pacientes sea más discrecional.

Paone y cols<sup>63</sup> evaluaron la relación entre la transfusión de sólo uno o dos concentrados de hematíes y la evolución postoperatoria en pacientes coronarios. Los autores analizaron los datos contenidos en una base de datos promovida por la Michigan Society of Thoracic and Cardiovascular Surgeons Quality Collaborative, un grupo

multidisciplinar que agrupa los 33 hospitales de estado de Michigan en los que se realizan cirugías cardíacas.

Entre 2008 y 2011 se intervinieron en estos hospitales 22.785 pacientes, de los cuales un 52,2% recibieron una transfusión. Los pacientes transfundidos contaron con una mayor edad y más comorbilidades, presentado menor tamaño corporal y un menor hematocrito preoperatorio. Se excluyeron del estudio los 5.950 pacientes transfundidos con tres o más concentrados, comparándose los 10.884 pacientes no transfundidos con los 2.231 pacientes que recibieron un solo concentrado de hematíes y con los 3.720 pacientes transfundidos con dos concentrados.

Los pacientes transfundidos contaron con una mortalidad significativamente superior que los no transfundidos (1,3% *versus* 0,5%,  $P < 0,001$ ). A partir de un modelo multivariante, la transfusión se comprobó como una variable con capacidad pronóstica significativa (OR 1,90, IC 95%: 1,23-2,91,  $P = 0,003$ ). La transfusión de uno o dos concentrados aumentó el riesgo de mortalidad en relación a los pacientes no transfundidos (OR 1,91, IC 95%: 1,18-3,10,  $P = 0,009$  para un concentrado; OR 2,75, IC 95%: 1,90-3,98,  $P < 0,001$  para dos concentrados). No aparecieron diferencias significativas en la mortalidad en función de si el paciente fue transfundido con uno o dos concentrados (2 *versus* 1, OR 1,44, IC 95%: 0,88-2,35,  $P = 0,144$ ). Además de la mortalidad, la transfusión de uno o dos concentrados de hematíes se relacionó de forma significativa con la aparición de complicaciones en el postoperatorio como fallo renal, fibrilación auricular, y una prolongación del ingreso en unidad de críticos o del ingreso hospitalario.

Yu y cols<sup>64</sup> encontraron una relación dosis-dependiente entre la evolución postoperatoria y el número de concentrados transfundidos durante la cirugía en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca y que recibieron de uno a tres concentrados. Los autores evaluaron de forma prospectiva un total de 1.979 pacientes tratados con una cirugía cardíaca en el North Shore University Hospital (NY, USA) entre 2010 y 2012. Un 37,6% de los pacientes recibieron entre 1 y 3 concentrados de hematíes de forma intraoperatoria. De los pacientes incluidos en el estudio, 283 (38,0%) recibió un concentrado, 287 (38,5%) dos concentrados, y 175 (23,5%) tres concentrados. La transfusión de cada concentrado incrementó de forma significativa el periodo de

intubación, la incidencia de infección postoperatoria y de fallo renal. De acuerdo con un estudio multivariante, la transfusión de 2 ó 3 concentrados se relacionó de forma significativa con una mayor frecuencia de intubación superior a las 24 horas (11% de pacientes transfundidos con 1 concentrado frente a 19,9% y 18,4% en pacientes que recibieron 2 ó 3 concentrados, respectivamente).

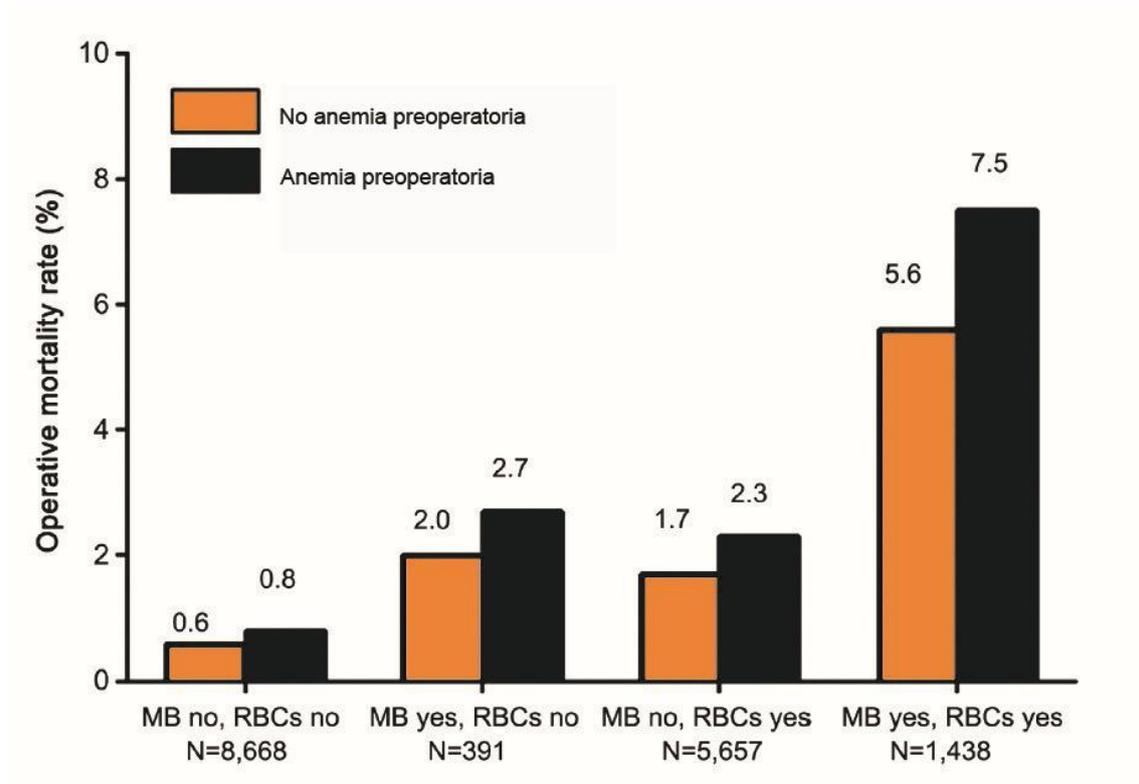
Uno de los problemas al analizar la influencia de las transfusiones como factor pronóstico en los pacientes tratados con una cirugía cardíaca es su asociación con otras variables con capacidad pronóstica como pueden ser la existencia de una anemia preoperatoria y la hemorragia asociada al procedimiento quirúrgico.

Ranucci y cols<sup>65</sup> realizaron un estudio con la finalidad de intentar discriminar la capacidad pronóstica independiente de cada una de estas variables. Los autores analizaron una población total de 16.154 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en el periodo 2000-2012 en el Policlinico San Donato (Milán, Italia). La mortalidad operatoria, definida como la muerte en el hospital o durante un periodo de 30 días con posterioridad a la cirugía, fue del 3,7%.

La hemorragia postoperatoria media fue de  $473 \pm 439$  cc/12h. Se definió como hemorragia mayor la pérdida de  $>900$  cc/12h o la necesidad de llevar a cabo una reintervención por un exceso de drenaje hemorrágico. Un total de 1.829 pacientes (11,3%) cumplieron los criterios de hemorragia mayor. Estos pacientes contaron con un perfil preoperatorio e intraoperatorio significativamente más adverso. La mortalidad operatoria fue significativamente más elevada en el grupo de pacientes con una hemorragia mayor (12,8% *versus* 2,6%,  $P < 0.001$ ). El riesgo relativo de muerte operatoria para los pacientes que sufrieron una hemorragia mayor fue 5,53 veces superior (IC 95%: 4,66-6,57). Los pacientes con una hemorragia mayor contaron además con un porcentaje superior de complicaciones postoperatorias y de duración del ingreso en la unidad de críticos. A partir de los resultados de un modelo multivariante, en el que se incluyeron una gran cantidad de variables que se asociaron de forma significativa con la mortalidad en un estudio univariante, pudo comprobarse como la anemia preoperatoria, la hemorragia y la transfusión aparecieron como variables con capacidad pronóstica independiente en relación con la mortalidad

operatoria. De acuerdo con el modelo de regresión, la *odds ratio* de mortalidad operatoria para los pacientes con una anemia preoperatoria fue de 1,354 (IC 95%: 1,099-1,668, P=0,004), de 2,916 para los pacientes transfundidos (IC 95%: 2,239-3,796, P=0,001), y de 3,453 para los pacientes con una hemorragia mayor (IC 95%: 2,785-4,282, P=0,001).

La siguiente figura muestra los valores de mortalidad operatoria en función del antecedente de anemia, hemorragia mayor (MB) y transfusión (RCB) ajustada en función de las otras variables relacionadas con la mortalidad en el estudio multivariante.

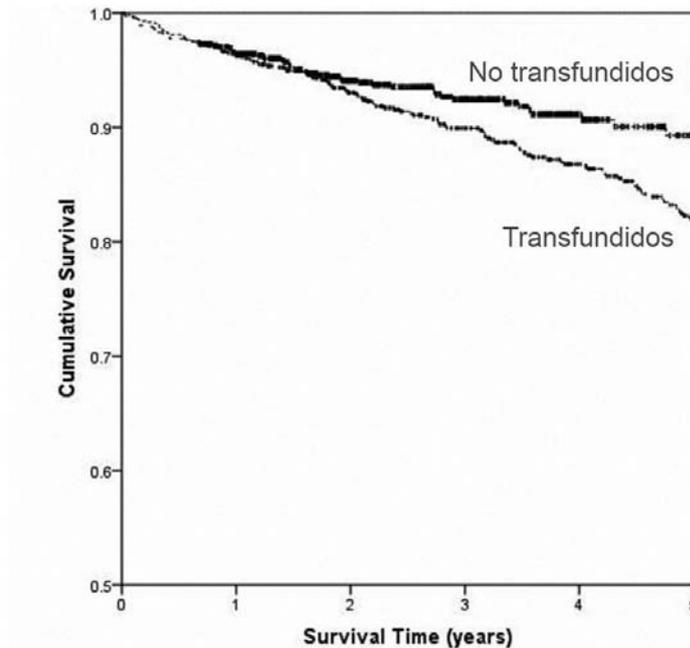


Mortalidad operatoria en función del antecedente de anemia, hemorragia mayor (MB) y transfusión (RCB) (tomado de Ranucci y cols<sup>65</sup>)

En la mayoría de ocasiones la transfusión de plasma fresco y plaquetas se asocia a la transfusión de concentrados de hematíes, por lo que es difícil determinar los posibles efectos adversos atribuibles a la transfusión de plasma o plaquetas de forma independiente a la transfusión de hematíes.

Bilgin y cols<sup>66</sup> analizaron los resultados de dos estudios previos realizados entre 1992-2001 en diversos hospitales holandeses en pacientes tratados con cirugía coronaria y valvular<sup>67,68</sup> con la finalidad de evaluar la posible relación en la transfusión de plasma y plaquetas con la infección postoperatoria y la mortalidad. Tras ajustar por las transfusiones de hematíes y otras variables de confusión, los autores no encontraron una relación significativa entre la transfusión de plasma o plaquetas con la aparición de infecciones en el postoperatorio o el periodo de ingreso en una unidad de críticos. Por el contrario apareció una relación significativa entre el uso de plasma o plaquetas con la mortalidad. El riesgo de muerte de cualquier causa para los pacientes con una transfusión de plasma fue 1,14 veces superior (IC 95%: 1,06-1,23,  $P < 0,001$ ) y para los pacientes con una transfusión de plaquetas fue 1,37 veces superior (IC 95%: 1,12-1,68,  $P = 0,002$ ). En este modelo multivariante el antecedente de transfusión de hematíes no se relacionó de forma significativa con la mortalidad (OR 0,99, IC 95%: 0,94-1,06,  $P = 0,84$ ).

Dada la dificultad, por razones éticas, de poder llevar a cabo un ensayo clínico aleatorizado de la influencia del uso de transfusiones en el manejo de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, y con la finalidad de minimizar las diferencias entre los pacientes que recibieron o no transfusiones, Shaw y cols<sup>69</sup> realizaron un estudio caso-control. Los autores analizaron un total de 837 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca durante el periodo 2004-2011 en el The Valley Columbia Heart Center (New Jersey, USA) y que habían recibido algún tipo de transfusión, y los compararon con 854 pacientes no transfundidos apareados en base a una gran cantidad de variables relacionadas con las características de los pacientes y el tipo de cirugía realizado. A pesar del apareamiento realizado, los pacientes transfundidos contaron con unos valores promedio de hemoglobina preoperatoria significativamente inferiores (hematocrito de  $34,9 \pm 6$  en los transfundidos *versus*  $36,3 \pm 5$  en los no transfundidos,  $P < 0,0001$ ). Al analizar la supervivencia a medio y largo plazo, pudieron observar como los pacientes transfundidos contaron con un peor pronóstico, haciéndose significativa la diferencia entre las curvas de supervivencia a partir de los 2 años ( $P < 0,007$ ).

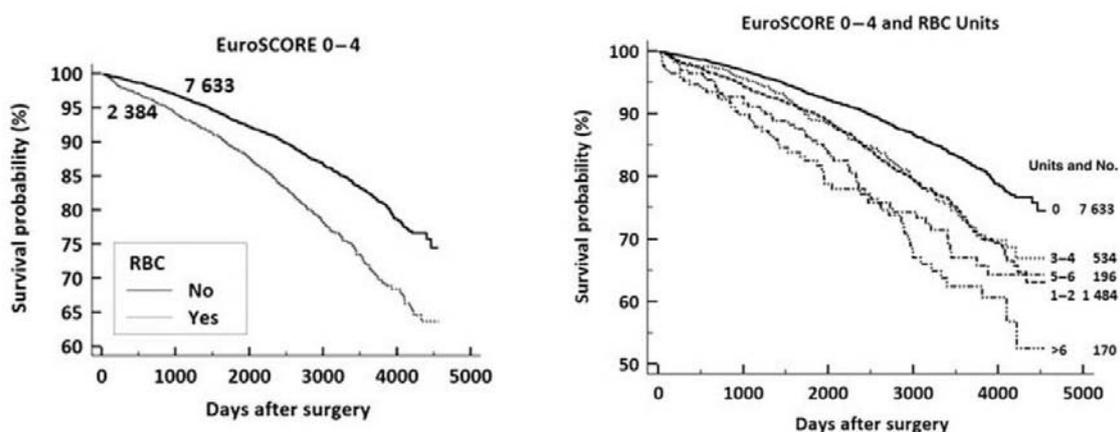


Supervivencia en función del antecedente de transfusión (tomado de Shaw y cols<sup>69</sup>)

Al evaluar los resultados en función del número de unidades de sangre transfundidas, los autores encontraron que las mayores diferencias aparecieron entre los pacientes no transfundidos o que habían recibido sólo una unidad de sangre, y los pacientes que recibieron dos o más unidades. Además, todos los tipos de hemoderivados transfundidos contribuyeron al deterioro en la supervivencia, siendo los crioprecipitados los que se relacionaron de una forma más significativa con la caída en las curvas de supervivencia. De acuerdo con los resultados de un estudio multivariante, el riesgo de fallecimiento para los pacientes que recibieron 2 ó más unidades de sangre fue 1,622 veces superior (IC 95%: 1,003-2,625,  $P=0,049$ ), y el de los pacientes que recibieron crioprecipitados fue 2,102 veces superior (IC 95%: 1,311-3,384,  $P=0,002$ ). Otras variables que aparecieron significativas en el estudio multivariante fueron la edad superior a los 75 años, el antecedente de fallo renal, una fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $<35\%$ , la historia de tabaquismo, y contar con insuficiencia cardiaca congestiva en clase funcional III o IV.

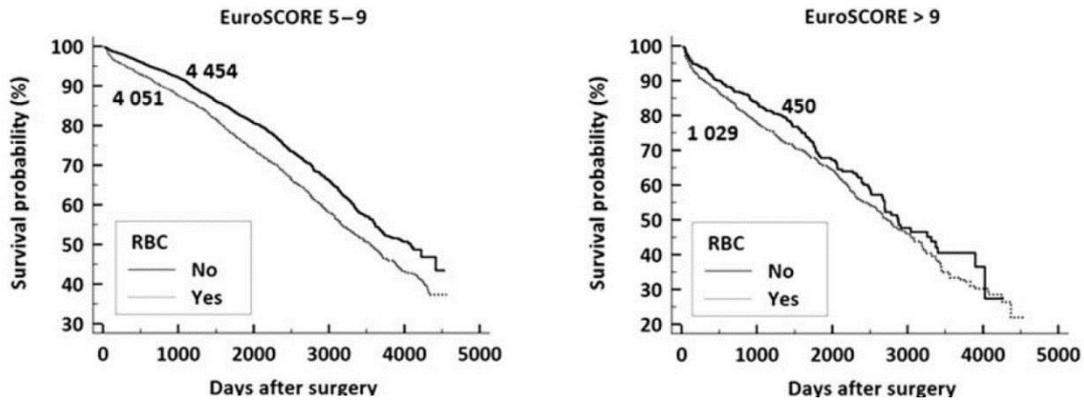
Igualmente, a partir de un estudio poblacional, Jakobsen y cols<sup>70</sup> pudieron establecer una relación significativa entre la supervivencia a medio y largo plazo y la realización de transfusiones en pacientes intervenidos de cirugía cardiaca. Los autores identificaron

25.117 pacientes incluidos en el Western Denmark Heart Registry intervenidos en cuatro hospitales daneses entre 1999-2010 de cirugía coronaria y/o valvular. Los pacientes se estratificaron en tres grupos de acuerdo con el Euroscore residual (Euroscore corregido por edad). Apareció una relación lineal altamente significativa entre el Euroscore y la transfusión de hematíes, oscilando entre un 26,6% de pacientes transfundidos con Euroscore 0-2, al 85,4% para los pacientes con Euroscore mayor a 11 ( $P < 0,0001$ ). Además, apareció una relación significativa entre el Euroscore y el volumen transfundido ( $P < 0,0001$ ). Los pacientes con un Euroscore 0-4 que habían recibido una transfusión mostraron una supervivencia significativamente inferior a la correspondiente a los pacientes no transfundidos (63,7% versus 74,5%). Además, el número de unidades transfundidas se relacionó con la supervivencia. Los pacientes que recibieron seis o más unidades contaron con una peor supervivencia que los pacientes que recibieron de una a cinco unidades de sangre.



*Supervivencia para los pacientes con un Euroscore 0-4 en función del antecedente transfusional y del número de concentrados de heamties transfundidos (tomado de Jakobsen y cols<sup>70</sup>)*

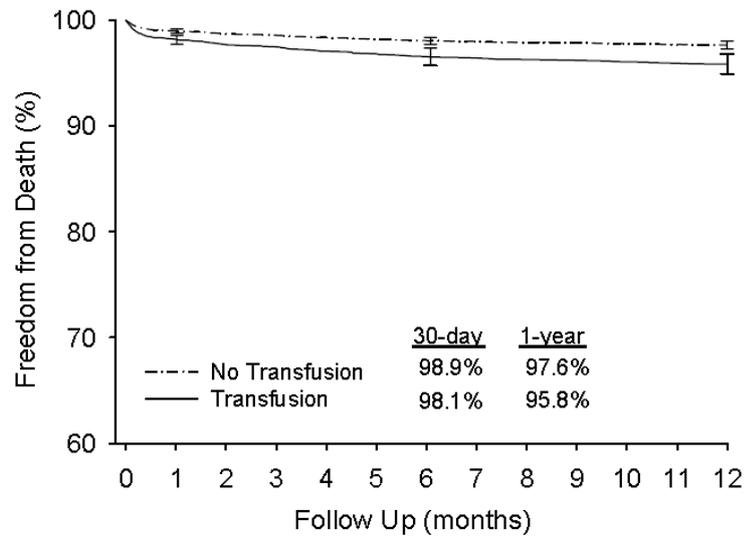
Estas diferencias en la supervivencia en función del uso de transfusión fueron disminuyendo a medida que aumentaba la complejidad de los pacientes. Para los pacientes con Euroscore 5-9 todavía aparecieron diferencias significativas en la supervivencia (37,3% versus 43,6%,  $P < 0,0001$ ), mientras que los pacientes con Euroscore superior a 9 no mostraron diferencias en la supervivencia en función del antecedente de transfusión. (27,4% versus 22,0%,  $P = 0,0638$ ),



*Supervivencia para los pacientes con un Euroscore 5-9 y con Euroscore superior a 9 en función del antecedente transfusional (tomado de Jakobsen y cols<sup>70</sup>)*

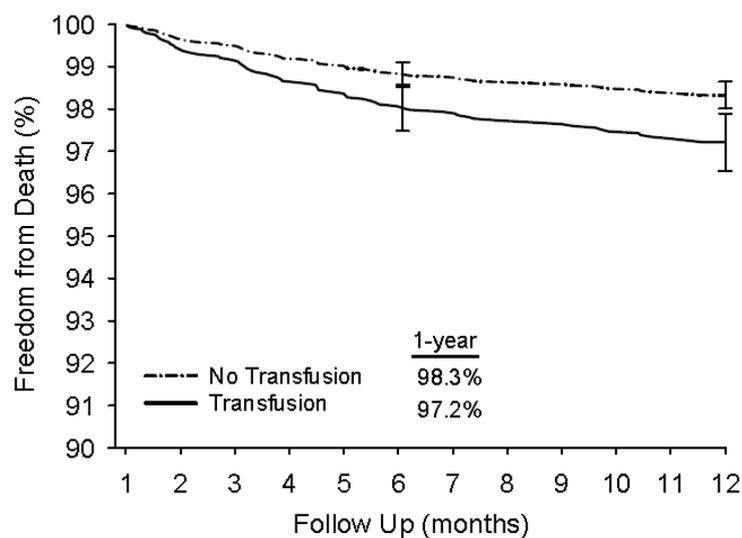
De acuerdo con los resultados de un estudio multivariante, tanto el Euroscore ( $P < 0,0001$ ) como la práctica de transfusiones ( $P < 0,0001$ ) fueron variables que se relacionaron de forma independiente con la supervivencia a largo plazo de los pacientes.

Kuduvalli y cols<sup>71</sup> analizaron la influencia de la práctica de transfusiones de hematíes en la supervivencia de pacientes intervenidos de cirugía coronaria. Los autores evaluaron 3.024 pacientes tratados con una cirugía coronaria aislada en el periodo 1999-2001 en el Cardiothoracic Centre (Liverpool, Inglaterra), de los cuales un 31,1% recibieron una transfusión durante la cirugía o en las 72 primeras horas del postoperatorio. Se llevó a cabo un estudio de la mortalidad ajustada en función de un *score* de riesgo de transfusión, el volumen de hemorragia postoperatoria, la reintervención por sangrado, y la aparición de complicaciones como el infarto, fallo renal, ictus e infección de la herida esternal. Una vez ajustada la mortalidad en función de todas las variables enumeradas, los pacientes transfundidos contaron con un riesgo significativamente superior de fallecimiento, con un *hazard ratio* de mortalidad a 1 año para los pacientes transfundidos de 1,88 (IC 95%: 1,23-3,00,  $P < 0,01$ ).



Supervivencia ajustada al riesgo en función de la transfusión (tomado de Kuduvalli y cols<sup>71</sup>)

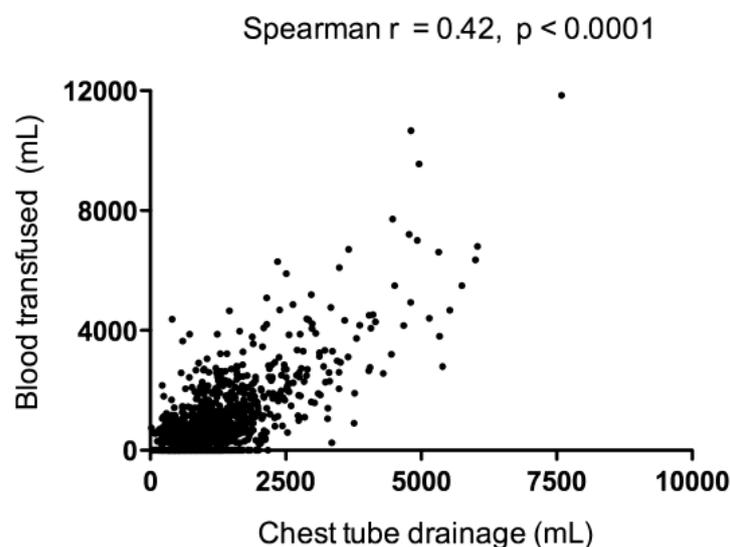
Tras excluir los pacientes fallecidos durante los 30 primeros días del postoperatorio, la supervivencia ajustada para los pacientes transfundidos continuó siendo significativamente inferior, con un valor de *hazard ratio* de 1,67 (IC 95%: 1,01-2,89, P=0,049).



Supervivencia ajustada al riesgo en función de la transfusión excluyendo los pacientes fallecidos durante los primeros 30 días del postoperatorio (tomado de Kuduvalli y cols<sup>71</sup>)

El principal problema al atribuir un efecto nocivo a las transfusiones en el caso de la cirugía cardíaca es que en gran medida su administración es consecuencia de factores que pueden ser los verdaderos factores de riesgo como es la hemorragia postoperatoria en sí misma.

Dixon y cols<sup>72</sup> analizaron la mortalidad intrahospitalaria de una cohorte de 2.575 pacientes consecutivos intervenidos de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea durante el periodo 2002-2008 en el St. Vincent's Health (Melbourne, Australia), analizando específicamente el sangrado postoperatorio, valorado como la cantidad obtenida de los drenajes torácicos durante las primeras 24 horas del postoperatorio. Durante este período fueron transfundidos un 41,6% de los pacientes, un 39,5% recibiendo concentrados de hematíes (en promedio 2,3 concentrados por paciente transfundido). Tal como era de esperar, existió una correlación significativa entre la transfusión postoperatoria y el débito de los drenajes torácicos (Spearman  $r=0,42$ ,  $P<0,0001$ ).

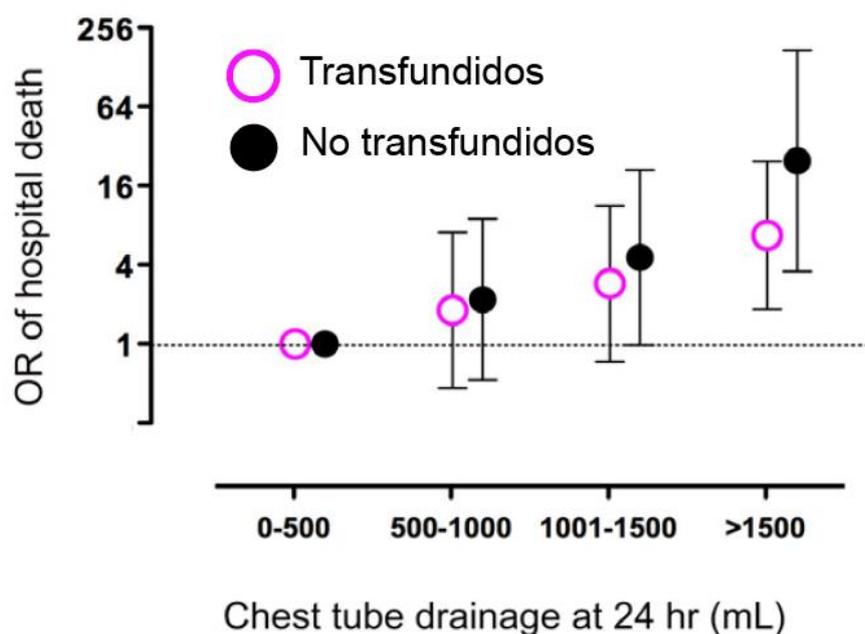


*Correlación entre el volumen de los drenajes torácicos y el volumen transfundido (tomado de Dixon y cols<sup>72</sup>)*

La mortalidad intrahospitalaria fue del 2,3% (n=60). Tanto la transfusión como el débito de los drenajes torácicos se correlacionaron con la mortalidad intrahospitalaria en un estudio univariante. Tras un ajuste multivariante, la transfusión no apareció como una variable relacionada de forma independiente con la mortalidad, en tanto que el drenaje

torácico mantuvo su capacidad pronóstica, apareciendo como la variable más relacionada con la mortalidad intrahospitalaria. En relación con los pacientes con unos volúmenes de drenaje inferiores a 500 cc, los pacientes con un drenaje de 501-1000 cc contaron con un riesgo de muerte 2,10 veces superior (IC 95%: 0,78-5,61), los pacientes con drenajes de 1.000-1.500 un riesgo 3,99 veces superior (IC 95%: 1,45-11,0), los pacientes con drenajes de 1.500-2.000 un riesgo 5,75 veces superior (IC 95%: 1,72-19,2), y los pacientes con más de 2.000 cc con un riesgo 16,3 veces superior (IC 95%: 5,78-46,0).

Para los pacientes no transfundidos, el drenaje torácico se mantuvo como una variable con capacidad pronóstica independiente. La siguiente figura muestra cómo la relación del drenaje torácico con la mortalidad intrahospitalaria fue similar tanto para los pacientes transfundidos como para los no transfundidos.



*Odss ratio de mortalidad ajustada en relación al volumen de drenaje torácico para los pacientes transfundidos y no transfundidos (tomado de Dixon y cols<sup>72</sup>)*

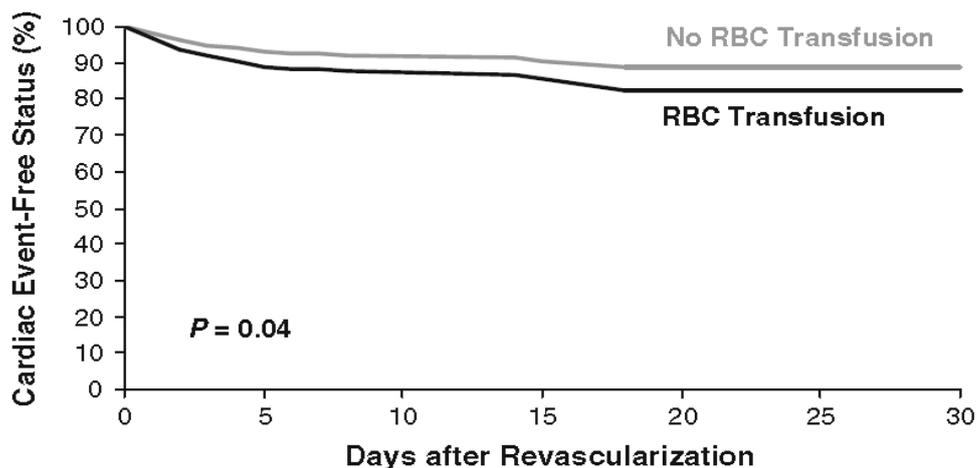
Pudo observarse una relación significativa volumen-dependiente entre el débito de los drenajes torácicos y variables hemodinámicas como la disminución del índice cardiaco ( $P < 0,05$ ), el incremento en la presión auricular izquierda ( $P < 0,05$ ), el incremento en la presión arterial pulmonar ( $P < 0,001$ ), el requerimiento de inotropos ( $P < 0,001$ ) y el

incremento en los niveles de presión inspiratoria pico durante las primeras 12 horas ( $P < 0,001$ ). Además de asociarse con la mortalidad intrahospitalaria, el drenaje torácico se relacionó con prolongación de los periodos de ingreso y la aparición de complicaciones postoperatorias.

La relación entre un incremento en la incidencia de aparición de complicaciones y la práctica de transfusión aparece incluso en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca de bajo riesgo y que no contaron con ningún tipo de incidencia asociada al procedimiento quirúrgico en el postoperatorio.

Möhnle y cols<sup>73</sup> analizaron un grupo de 945 pacientes de bajo riesgo y sin incidencias postoperatorias incluidos en un estudio multinacional de pacientes intervenidos de revascularización coronaria durante el periodo 1996-2000. En el estudio se evaluaron inicialmente 5.065 pacientes, excluyéndose la mayoría de ellos por presentar comorbilidades o un Euroscore superior a 8, contar con una hemoglobina preoperatoria inferior a 100 g/L, o haber sufrido algún acontecimiento hemorrágico en el postoperatorio.

La incidencia transfusional en el grupo de pacientes de bajo riesgo fue del 20,4% (12,1% recibieron una unidad de hematíes, 7,1% dos unidades, y 1,2% tres o más unidades). La incidencia de eventos cardíacos en el postoperatorio fue significativamente superior para los pacientes transfundidos. El porcentaje de eventos cardíacos para los pacientes no transfundidos, y para los que recibieron una, dos o tres o más unidades fue del 3,9%, 5,7%, 10,9% y 11,1%, respectivamente ( $P = 0,01$ ). El riesgo ajustado de sufrir un evento cardíaco para los pacientes transfundidos fue 1,62 veces superior (IC 95%: 1,01-2,58,  $P = 0,04$ ). La siguiente figura muestra la curva de supervivencia libre de eventos cardíacos en función de que el paciente hubiese recibido o no transfusiones.



*Supervivencia libre de eventos cardiacos en función del antecedente de transfusión (tomado de Möhnle y cols<sup>73</sup>)*

Además de un incremento en la incidencia de eventos cardiacos, un análisis multivariante encontró una relación significativa entre la práctica de transfusiones y la aparición de complicaciones postoperatorias, la mortalidad hospitalaria, y la duración de los ingresos en la unidad de críticos y hospitalaria.

En un estudio realizado en un hospital de nuestro entorno, Oliver y cols<sup>74</sup> encontraron igualmente una relación significativa entre el nivel de hemoglobina, la realización de transfusiones, y los resultados obtenidos en pacientes de cirugía cardiaca. Los autores estudiaron de forma prospectiva un total de 1.216 pacientes consecutivos tratados en el Hospital de Bellvitge en el periodo 2004-2006: un 69% de los pacientes recibieron transfusiones durante la cirugía o durante el periodo postoperatorio. Los autores encontraron una relación significativa entre el mínimo nivel de hemoglobina y el número de concentrados transfundidos y la mortalidad, apareciendo como puntos de corte relacionados con el resultado unos niveles de hemoglobina de 89 g/L y la transfusión de 4 ó más concentrados de hematíes. La mortalidad durante la estancia en la UCI para los pacientes con hemoglobina mínima  $\leq 89$  g/L y que recibieron  $\geq 4$  concentrados fue del 5,2%, y para los pacientes que recibieron menos de 4 concentrados, incluyendo los pacientes no transfundidos, fue del 3,8% ( $P > 0,05$ ). Para los pacientes con niveles de hemoglobina mínima  $> 89$  g/L la mortalidad en UCI en

función de que el paciente hubiese recibido  $\geq 4$  concentrados o menos fue del 3,9% y del 0,3% respectivamente ( $P < 0,01$ ).

Whitson y cols<sup>75</sup> encontraron una relación entre el número de derivados sanguíneos transfundidos y la morbi-mortalidad postoperatoria en una cohorte de 741 pacientes tratados con una cirugía cardíaca durante el periodo 2004-2006 en la University of Minnesota Medical Center (Minneapolis, EEUU). Un 53,7% recibieron la transfusión de como mínimo un derivado hemático. La frecuencia de aparición de complicaciones para los pacientes transfundidos fue de 60%, significativamente superior al 33,5% para los pacientes no transfundidos ( $P < 0,001$ ). A partir de un análisis de curvas ROC, los autores encontraron que el punto de inflexión que definía con mayor fiabilidad la aparición de complicaciones postoperatorias fue la transfusión de 5,5 derivados hemáticos. En un estudio multivariante, las variables preoperatorias que se relacionaron con la transfusión de  $\geq 5,5$  hemoderivados fueron el sexo femenino, la edad avanzada, el tratarse de una cirugía urgente o una reintervención, y los antecedentes de EPOC o fallo renal. La transfusión de  $\geq 5,5$  hemoderivados se relacionó de forma independiente con la aparición de complicaciones y mortalidad postoperatoria.

Dado el envejecimiento poblacional, cada vez con mayor frecuencia son considerados candidatos a cirugía cardíaca pacientes de edad muy avanzada.

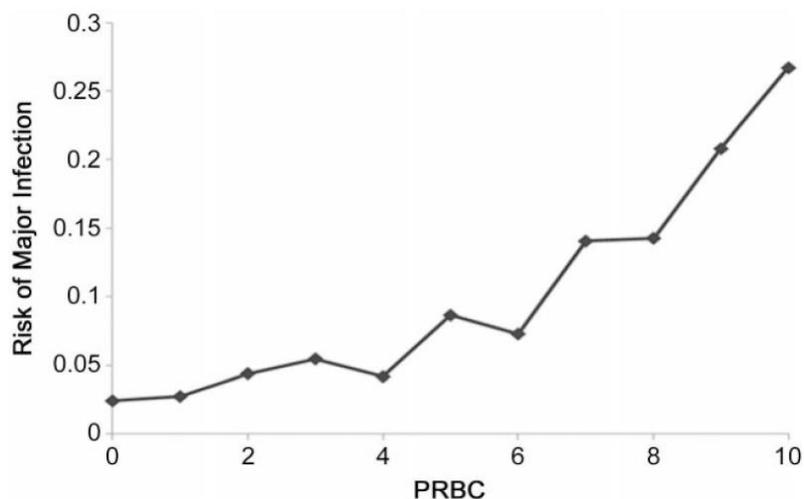
Veenith y cols<sup>76</sup> estudiaron la relación entre transfusión y supervivencia en 874 pacientes de  $\geq 80$  años intervenidos de cirugía cardíaca en el Papworth Hospital (Cambridge, Inglaterra) durante 2003-2007. La mortalidad hospitalaria correspondiente a este grupo de pacientes fue del 7,4%. En un análisis exploratorio inicial se pudo comprobar la existencia de una relación significativa entre la mortalidad hospitalaria y la edad más avanzada, un menor índice de masa corporal, un mayor Euroscore, y una menor concentración de hemoglobina preoperatoria, así como si el procedimiento fue realizado de forma urgente, se trataba de una reintervención, o de una cirugía de mayor complejidad. El porcentaje de pacientes que recibieron una transfusión en el grupo de pacientes que fallecieron durante el ingreso fue significativamente superior al de los supervivientes (98% *versus* 71%,  $P < 0,001$ ). Además, el porcentaje de pacientes que recibieron otro tipo de hemoderivados fue

igualmente superior en el grupo de pacientes que fallecieron (64,6% *versus* 20,0%,  $p < 0,001$ ). Al incluir la totalidad de variables con capacidad pronóstica en un estudio multivariante, la transfusión mantuvo su capacidad pronóstica.

Uno de los motivos descritos por los cuales los pacientes transfundidos sufren un incremento en la morbilidad y una disminución en la supervivencia es el incremento en la frecuencia de aparición de complicaciones infecciosas. Este fenómeno no queda restringido a los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, tal como demostraron los resultados de un meta-análisis realizado en pacientes sometidos a otras cirugías electivas<sup>77</sup>.

Diferentes estudios observacionales realizados en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca han encontrado una relación significativa entre transfusión y la aparición de infecciones postoperatorias<sup>78,79,80,81</sup>. Los principales mecanismos que se han propuesto como responsables del incremento de las infecciones son la inmunomodulación producida por la transfusión autóloga<sup>82,83</sup>, y la presencia de hierro circulante no unido a transferrina, que promueve la proliferación de las bacterias patógenas<sup>84,85</sup>.

Recientemente Horvath y cols<sup>86</sup> publicaron los resultados de un estudio prospectivo multiinstitucional promovido por la Cardiothoracic Surgical Trial Network en el que se evaluó la asociación entre transfusión e infección postoperatoria en pacientes de cirugía cardíaca. Se evaluaron un total de 5.158 pacientes tratados en 10 centros de EEUU y Canadá a lo largo del año 2010. Un 5,8% de los pacientes ( $n=298$ ) desarrolló alguna infección postoperatoria, siendo las más frecuentes las neumonías ( $n=91$ ), la sepsis ( $n=51$ ) y la colitis por clostridium ( $n=35$ ). Un 48% de los pacientes recibió al menos la transfusión de un concentrado de hematíes. Para los pacientes transfundidos, la media de concentrados administrados fue de 3 (rango intercuartil de 2 a 5). Apareció una relación entre la cantidad de concentrados transfundidos y el riesgo de infección, con un incremento del 29% en el incremento del riesgo bruto de aparición de infecciones postoperatorias con la transfusión de cada uno de los concentrados.

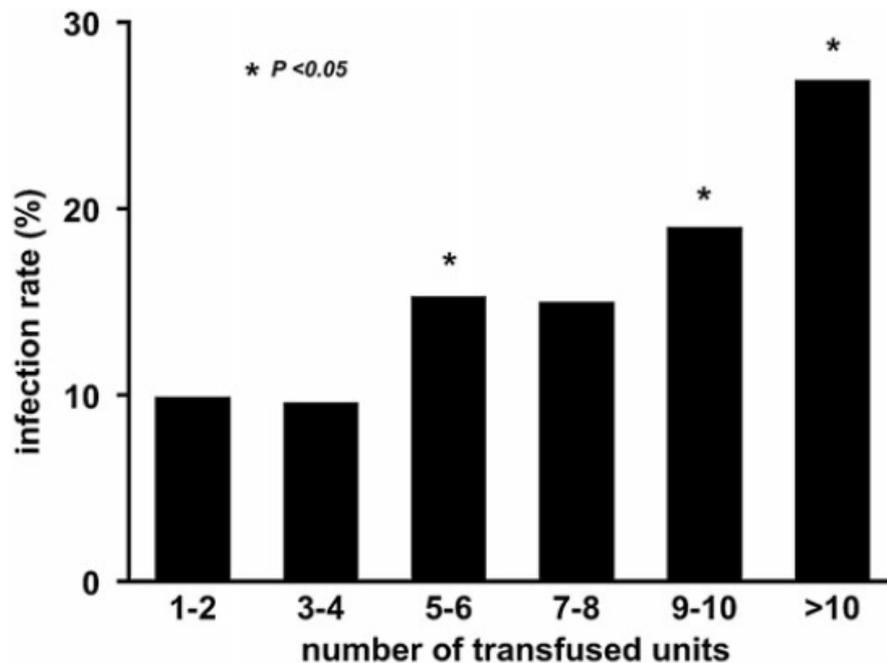


*Riesgo de infección en función del nº de concentrados de hematíes transfundidos (tomado de Horvath y cols<sup>86</sup>)*

El incremento en el riesgo relacionado con la transfusión apareció para la totalidad de las infecciones evaluadas, pero fue especialmente significativo en el caso de las neumonías y las bacteriemias. De acuerdo con los resultados de un análisis multivariante, otras variables que se relacionaron con el riesgo de aparición de complicaciones infecciosas en el postoperatorio fueron los antecedentes de EPOC o insuficiencia cardiaca, niveles elevados de creatinina preoperatoria, duración de la cirugía, o que la cirugía realizada fuera un trasplante cardiaco o la colocación de una asistencia ventricular. Ni la diabetes ni el índice de masa corporal se relacionaron con la aparición de complicaciones postoperatorias.

Vranken y cols<sup>87</sup> han analizado recientemente la incidencia de infección nosocomial en una serie amplia de pacientes intervenidos de cirugía cardíaca y su relación con la práctica transfusional. Los autores analizaron 7.888 pacientes tratados en el periodo 1997-2006 en el Maastrich University Medical Center (Holanda). Un total de 970 pacientes (12,3%) desarrollaron una o más infecciones. Las infecciones más prevalentes fueron la respiratoria (6,1%), la urinaria (4,4%), y la infección de la herida quirúrgica (3%). La mortalidad para el grupo de pacientes que sufrieron algún tipo de infección fue del 2,7%, significativamente superior ( $P < 0,001$ ) a la correspondiente a los pacientes no infectados, que fue del 0,7%. Los autores encontraron una relación lineal entre la

frecuencia de aparición de infecciones y el número de unidades de sangre transfundidas.



*Porcentaje de infecciones en función del número de concentrados de hematíes transfundidos (tomado de Vranken y cols<sup>87</sup>)*

De acuerdo con los resultados de un análisis multivariante, en el que se incluyeron hasta un total de 34 variables intra y perioperatorias potencialmente relacionadas con la aparición de complicaciones infecciosas, las variables que se relacionaron de forma independiente con la aparición de infección nosocomial fueron el tipo de cirugía, el tiempo de circulación extracorpórea (CEC), el Euroscore, la administración preoperatoria de digoxina, la administración intraoperatoria de antifibrinolíticos e inotropos, el índice de masa corporal, el antecedente de accidente cerebrovascular, y el número de concentrados de sangre transfundidos. El *odds ratio* de sufrir una infección fue de 1,326 (IC 95%: 1,200-1,466) por cada unidad de sangre transfundida. Los autores analizaron la influencia de la depleción leucocitaria en la sangre transfundida. El programa nacional holandés de transfusiones incluyó la depleción de leucocitos en los concentrados de hematíes a partir del año 2002. El *odds ratio* de infección en función

del número de concentrados transfundidos durante el periodo 1997-2001 fue de 1,59, IC 95%: 1,2-1,93,  $P < 0,001$ ), y para los pacientes intervenidos durante el periodo 2002-2009 fue de 1,31 (IC 95%: 1,18-1,46,  $P < 0,001$ )

Diferentes estudios señalan la existencia de una relación significativa entre el riesgo de aparición de una infección a nivel local y la transfusión. Varios estudios tanto retrospectivos<sup>78,81,88</sup>, como prospectivos<sup>79,89,90,91</sup> han encontrado una relación significativa entre la frecuencia de aparición de mediastinitis y la transfusión de concentrados de hematíes.

Además de relacionarse con infecciones a nivel local, la administración de transfusiones se ha asociado con dehiscencias a nivel esternal. Vymazal y cols<sup>92</sup> analizaron 1.553 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca por esternotomía media en el University Hospital Motol (Praga, República Checa) durante el periodo 2003-2007. Un total de 53 pacientes (3,4%) tuvieron una dehiscencia de la herida esternal. Los pacientes que sufrieron una dehiscencia contaron con unos niveles de hemorragia perioperatoria que fueron casi el doble que el resto de pacientes, lo que justifica también el que recibiesen un mayor volumen de transfusión. El promedio de unidades transfundidas para los pacientes con dehiscencia esternal fue de 7,6 unidades, en tanto que para el resto de pacientes fue de 1,6 ( $P < 0,00005$ ). Otras variables que se relacionaron con la aparición de dehiscencia esternal fueron la edad avanzada, la obesidad y el EPOC. Ni la diabetes ni el riesgo operatorio definido mediante el Euroscore fueron variables relacionadas con este tipo de complicación.

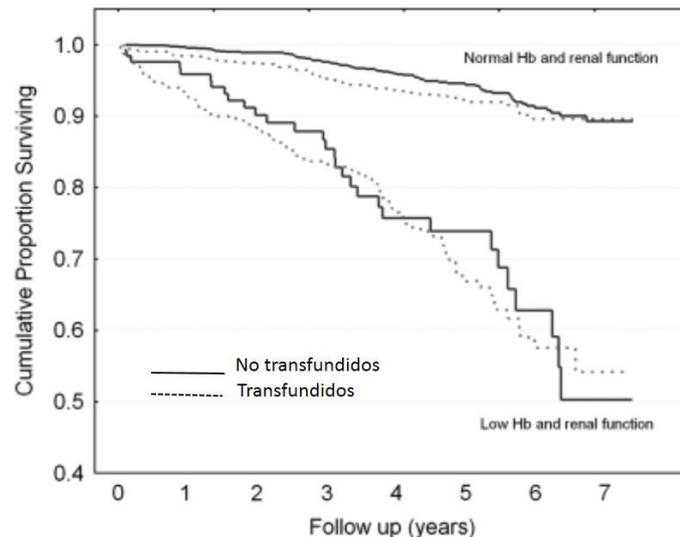
Otra de las complicaciones que se ha asociado al uso de transfusiones en el periodo perioperatorio de una cirugía cardíaca es la aparición de fibrilación auricular. En un estudio realizado en 5.841 pacientes intervenidos de cirugía de revascularización coronaria realizada durante el periodo 2002-2005 en la Cleveland Clinic Foundation (USA), Koch y cols<sup>93</sup> hallaron un incremento de 1,18 (IC 95%: 1,14-1,23,  $P < 0,0001$ ) en el riesgo de fibrilación auricular por cada unidad de sangre transfundida.

Dada la posibilidad de interacción entre las variables relacionadas con la aparición de fibrilación auricular y la transfusión, Alameddine y cols<sup>94</sup> realizaron un estudio multivariante en el que analizaron 815 pacientes sin fibrilación auricular previa intervenidos de cirugía de revascularización coronaria durante el periodo 2008-2010 en dos centros hospitalarios de Massachussetts (USA), considerando la fibrilación auricular como la variable principal de estudio. Un total de 564 pacientes (69,2%) recibieron como mínimo la transfusión de un concentrado de hematíes. Los autores categorizaron el volumen transfusional: no transfusión (n=251), transfusión de 1-3 unidades (n=327), 4-6 unidades (n=156) y 7 ó más unidades (n=81). El porcentaje de pacientes con fibrilación auricular fue del 29,3%. Apareció un incremento lineal entre el porcentaje de pacientes con fibrilación y el incremento en la categoría de transfusión. Tras un ajuste multivariante en función de las variables relacionadas con la práctica de las transfusiones, considerando como categoría de referencia a los pacientes no transfundidos, los autores encontraron un incremento significativo en el riesgo de aparición de fibrilación para los pacientes que recibieron 4 ó más unidades (*odds ratio* para los pacientes transfundidos 4-6 unidades de 2,28, IC 95%: 1,35-3,87, P=0,002; para los transfundidos 7 ó más unidades de 2,21, IC 95%: 1,14-4,28, P=0,019). Para los pacientes que recibieron 1-3 concentrados el incremento en el riesgo no alcanzó la significación estadística (*odds ratio* 1,35, IC 95%: 0,89-2,07, P=0,16). De acuerdo con el resultado de un estudio de propensión controlado para la edad, sexo, nivel de creatinina y de hemoglobina, y *score* de comorbilidad, el riesgo de fibrilación auricular se incrementó un 61% con cada incremento en la categoría de volumen transfundido.

La práctica de transfusiones influye también en el coste económico. Murphy y cols<sup>95</sup> analizaron el impacto económico de la realización de transfusiones en pacientes tratados con cirugía cardíaca. Los autores evaluaron los costes económicos normalizados en un grupo de 8.518 pacientes tratados con una cirugía cardíaca en el Bristol Heart Institute (Bristol, Inglaterra) durante el periodo 1996-2003. La transfusión se asoció a un incremento significativo en los costes relativos. Respecto a los pacientes no transfundidos, la práctica de transfusiones incrementó 1,42 veces el coste asociado al procedimiento (IC 95%: 1,37-1,46), variando entre un incremento relativo de 1,1 veces para los pacientes que recibieron sólo una unidad a un coste 3,35 veces superior para los

que recibieron nueve o más unidades. La mortalidad hospitalaria en el grupo de pacientes estudiados fue del 2,6%. Los autores pudieron comprobar cómo los pacientes transfundidos contaron con un incremento en la mortalidad operatoria, la duración de los periodos de ingreso y de las complicaciones. El incremento en la carga económica fue consecuencia de los costes directos de la transfusión, así como de los costes del incremento en las complicaciones que se asocian a los pacientes transfundidos.

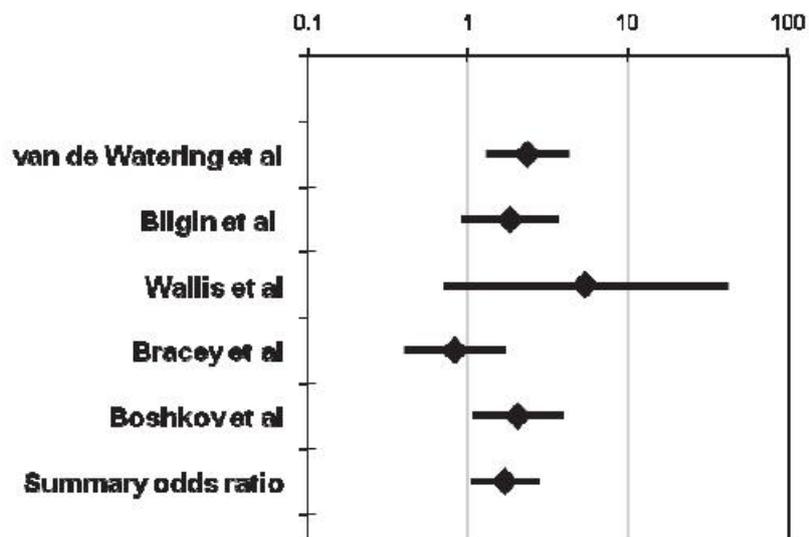
No todos los estudios coinciden en señalar que la transfusión aparece como un elemento con capacidad pronóstica independiente en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca. Dardashti y cols<sup>96</sup> analizaron la interacción entre los niveles de hemoglobina, la función renal preoperatoria, y la realización de transfusiones en la supervivencia en pacientes intervenidos de revascularización coronaria durante el periodo 2002-2008 en el Lund University Hospital (Lund, Suecia). Excluyeron del estudio aquellos pacientes que habían recibido más de 8 concentrados de hematíes. Se incluyeron en el estudio un total de 5.261 pacientes, de los que un 49,8% recibieron transfusión. En un análisis univariante apareció una relación significativa entre la práctica de transfusiones y la supervivencia. Sin embargo, al incluir la función renal y la hemoglobina preoperatoria en un análisis multivariante, la práctica de transfusiones perdió su capacidad pronóstica, como aparece en la siguiente figura, que muestra las curvas de supervivencia correspondientes al grupo de pacientes con una función renal y hemoglobina preoperatorias normales, y a aquellos pacientes en los que ambos parámetros aparecieron alterados.



*Supervivencia en función de la función renal y el status transfusional (tomado de Dardashti y cols<sup>96</sup>)*

En un estudio realizado sobre el mismo grupo de pacientes, Bjursten y cols<sup>97</sup> encontraron una relación entre la transfusión de plasma y el incremento en la mortalidad, en tanto que la transfusión de plaquetas no tuvo una repercusión significativa en la supervivencia.

Otro elemento que se ha relacionado con la mortalidad asociada a las transfusiones en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca es la depuración de las células de la serie blanca (leucodepleción). En un meta-análisis elaborado por Vamvakas y cols<sup>98</sup> en que se evaluaron una serie de ensayos clínicos controlados en los que se comparaba la mortalidad en pacientes tratados con una cirugía cardíaca en función de que las transfusiones alogénicas contasen o no con una reducción leucocitaria, se observó una relación significativa favorable para las transfusiones con reducción leucocitaria. De acuerdo con los resultados del meta-análisis, los pacientes transfundidos con concentrados de hematíes no tratados, sin reducción leucocitaria, contaron con un riesgo de mortalidad 1,72 veces superior (IC 95%: 1,05-2,81).



*Mortalidad postoperatoria en cirugía cardíaca en función de la ransfusió de concentrados de hematíes con depleción leucocitaria a partir de los resultados obtenidos en diferentes ensayos clínicos (tomado de Vamvakas y cols<sup>98</sup>)*

La justificación de este hallazgo es que durante la cirugía cardíaca la exposición al circuito de CEC, la hipotermia y la reperfusión comportan la inducción de una respuesta inflamatoria sistémica. Los mediadores solubles contenidos en los concentrados de hematíes no tratados participan en la potenciación de esta respuesta inflamatoria. Esta respuesta puede ser reducida al suprimir los mediadores liberados por los leucocitos presentes en la transfusión.

La asociación entre el aumento de mortalidad asociado a la administración de concentrados almacenados durante un periodo de tiempo elevado también se justificaría en parte como consecuencia de un incremento de estos mediadores inflamatorios de forma dependiente del tiempo de almacenamiento<sup>99,100</sup>.

Sin embargo, en los resultados de un ensayo clínico publicado recientemente, no se encontró una relación entre la aparición de efectos adversos y el tiempo de almacenamiento de la sangre transfundida en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca<sup>101</sup>. Los autores aleatorizaron un total de 1.098 pacientes candidatos a

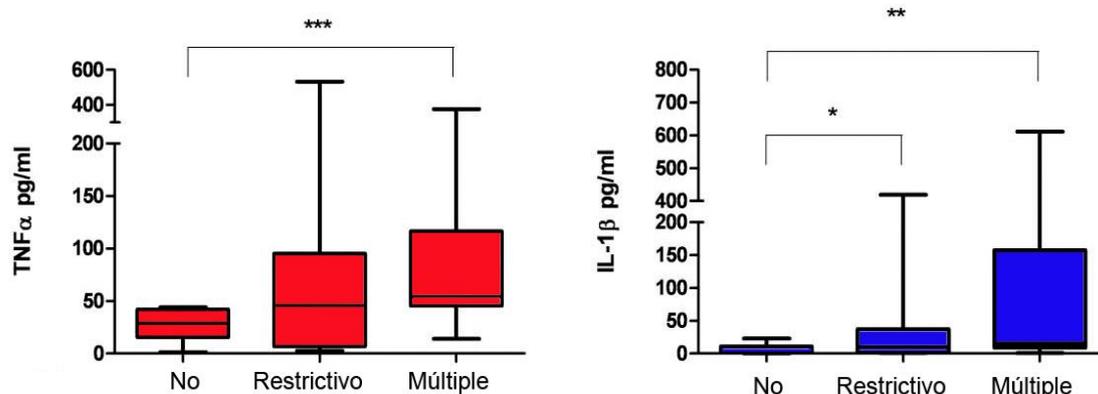
transfusión a recibir sangre almacenada 10 días o menos o 21 días o más, evaluando los cambios en un *score* de disfunción orgánica múltiple (Multiple Organ Dysfunction Score, MODS), que cuenta con valores de 0-24, indicando un valor elevado una disfunción severa. El cambio medio en el MODS fue un incremento de 8,5 y 8,7 puntos para los pacientes que recibieron sangre almacenada un periodo de tiempo corto o prolongado, respectivamente (IC 95% para la diferencia: -0,6 a 0,3,  $P=0,44$ ). La mortalidad a los 7 días en el grupo de almacenamiento corto fue del 2,8% y en el de almacenamiento largo del 2,0% ( $P=0,43$ ), y a la mortalidad a los 28 días del 4,4% y 5,3%, respectivamente ( $P=0,57$ ). Los efectos adversos no difirieron de forma significativa entre ambos grupos, excepto la hiperbilirrubinemia que fue más frecuente en el grupo de almacenamiento prolongado.

Una de las complicaciones de mayor gravedad asociadas a la realización de transfusiones sanguíneas es el daño pulmonar agudo relacionado con la transfusión (TRALI en el acrónimo en inglés). El TRALI se caracteriza por la aparición de un edema pulmonar agudo bilateral con la subsiguiente hipoxia, y aparece clásicamente en un periodo de unas 6 horas con posterioridad a la transfusión, con una gravedad dependiente del volumen transfusional<sup>102</sup>.

Vlaar y cols<sup>103</sup> realizaron un estudio para evaluar la incidencia de aparición de TRALI en pacientes intervenidos de cirugía cardiaca, así como los factores relacionados con su aparición. Los autores analizaron 668 pacientes intervenidos de cirugía cardiaca durante el periodo 2006-2009 en el Academic Medical Center de Ámsterdam (Ámsterdam, Holanda), de los cuales 486 (72,7%) recibieron algún tipo de transfusión. La incidencia de aparición de TRALI en los pacientes transfundidos fue del 3,3% ( $n=16$ ). Los pacientes que desarrollaron un TRALI fueron significativamente de mayor edad y con un Euroscore más elevado. Entre las variables transfusionales que aparecieron relacionadas de forma significativa con el TRALI destacan la cantidad total de derivados transfundidos (OR 1,2, IC 95%: 1,03-1,44), el número de concentrados de hematíes almacenados más de 14 días (OR 1,6, IC 95%: 1,04-2,37), la cantidad total de plasma (OR 1,2, IC 95%: 1,03-1,44), y la presencia de anticuerpos en el plasma (OR 8,8, IC 95%: 1,8-44,0). Al realizar un estudio multivariante, sólo la presencia de anticuerpos en los

derivados hemáticos se mantuvo como un factor de riesgo independiente de aparición de TRALI en los pacientes transfundidos (OR 14,2, IC 95%: 1,5-132,0). La mortalidad hospitalaria para los pacientes con TRALI fue del 13%, significativamente superior ( $P < 0,05$ ) a la de los pacientes transfundidos sin TRALI (0%) o los pacientes no transfundidos (3%).

En un estudio destinado a dilucidar las bases fisiopatológicas del TRALI, Tuinman y cols<sup>104</sup> evaluaron la expresión de citoquinas relacionadas con los procesos inflamatorios en el fluido obtenido del lavado broncoalveolar de pacientes tratados con cirugía cardiaca en función de la realización de transfusiones. Los autores analizaron pacientes no transfundidos ( $n=17$ ), transfundidos con 1-3 unidades de sangre (restrictivo,  $n=18$ ) y transfundidos con 5 ó más unidades de sangre (múltiple,  $n=10$ ). Pudo apreciarse como la transfusión incrementó de forma significativa y dependiente del volumen transfusional la expresión a nivel pulmonar de citoquinas como  $TNF\alpha$ ,  $IL-1\beta$ ,  $IL-6$ ,  $IL-8$ , así como del complejo trombina-antitrombina.



Niveles de  $TNF\alpha$  y  $IL-1\beta$  en el lavado broncoalveolar en función de los requerimientos transfusionales (tomado de Tuinman y cols<sup>104</sup>)

De acuerdo con estos autores, la transfusión en el curso de la cirugía cardiaca se asociaría con la activación de los mecanismos de inflamación y coagulación en el compartimento pulmonar de forma dosis dependiente.

En un estudio realizado con transferrina marcada con galio, Vlaar y cols<sup>105</sup> pudieron demostrar cómo este ambiente pro-inflamatorio a nivel pulmonar inducido por las transfusiones provocaba un incremento local en la permeabilidad vascular.

Otro órgano diana sensible tras la práctica de transfusiones es el riñón. Hasta un 30% de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea desarrollan una insuficiencia renal aguda, definida como más de un 50% de incremento en las cifras de creatinina sérica o más de un 25% de disminución del filtrado glomerular<sup>106</sup>.

Karkouti y cols<sup>107</sup> llevaron a cabo en 2012 una revisión de los estudios publicados en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en los que se evaluaba de forma explícita la posible existencia de relación entre la práctica de transfusión en el periodo perioperatorio y la aparición de una insuficiencia renal aguda. Los autores identificaron un total de 22 estudios observacionales en los cuales se evaluaba esta relación. En 18 de los mismos se establecía que las transfusiones aparecían como un factor de riesgo independiente de fracaso renal agudo en el postoperatorio de pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, en tanto que en 4 estudios no se estableció dicha relación.

Karkouti y cols<sup>108</sup> han publicado recientemente los resultados de un estudio en el que evalúan el riesgo de fracaso renal agudo en función de la existencia de anemia pre-intraoperatoria y los requerimientos transfusionales en pacientes de cirugía cardíaca. Los autores analizaron una cohorte de 1.444 pacientes, de los cuales un 37% contaron con una anemia preoperatoria, 35% desarrollaron una anemia intraoperatoria, y 43% recibieron alguna transfusión. Los resultados de un estudio multivariante mostraron que los pacientes con una combinación de estos tres factores de riesgo contaron con una probabilidad 2.6 veces superior (IC 95%: 2,0-3,3,  $P < 0,001$ ) de fracaso renal que los pacientes sin estos factores.

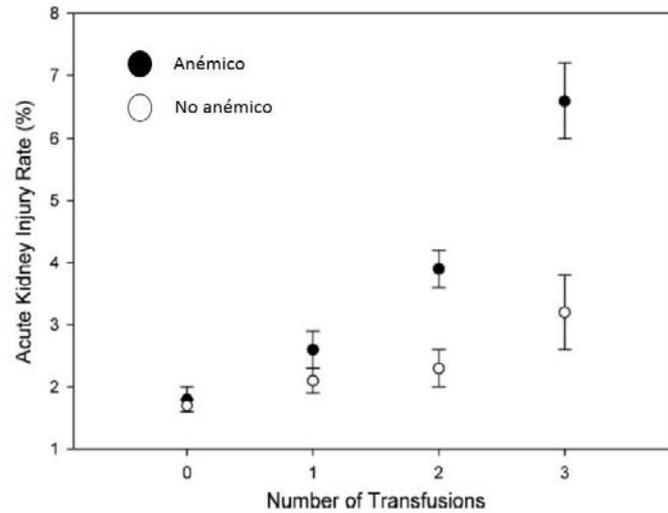
El principal problema al establecer la causalidad de la aparición de la insuficiencia renal con la administración de transfusiones es que la decisión de transfundir se encuentra influenciada por gran variedad de factores que en ocasiones no pueden ser valorados

de forma suficiente en los estudios retrospectivos observacionales, como pueden ser determinadas comorbilidades previas o la cuantía de la hemorragia intraoperatoria. De esta forma, los estudios observacionales que comparan los pacientes transfundidos con los no transfundidos pueden sobrestimar los riesgos de la transfusión.

Existen varias razones que justifican que el estado anémico incrementa el riesgo de fallo renal en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca. La anemia preoperatoria coloca al paciente en una situación de disminución de aporte de oxígeno a los tejidos, siendo los riñones uno de los órganos más sensibles a la hipoxia. Además, los pacientes anémicos pueden contar con una enfermedad renal subclínica, que los limita en la habilidad de tolerar un *stress* oxidativo o hipoxia añadidos<sup>109</sup>. Finalmente, los pacientes anémicos sufren de un incremento en el riesgo de daño oxidativo provocado por la transfusión como resultado de alteraciones en el metabolismo del hierro. Los macrófagos juegan un papel muy importante en la protección frente a la toxicidad inducida por el hierro libre al secuestrar la hemoglobina y el hierro libre circulantes de los hematíes dañados. La habilidad de los macrófagos para llevar a cabo esta función se encuentra promovida por la hepcidina, que se encuentra inhibida en las situaciones de anemia e hipoxia<sup>110</sup>.

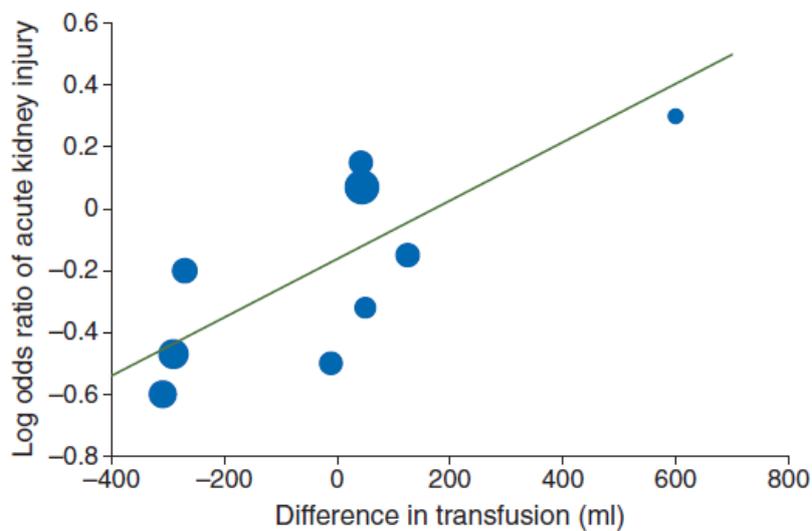
En un estudio desarrollado por Karkouti y cols<sup>111</sup> se pudo comprobar cómo el riesgo de insuficiencia renal en pacientes transfundidos era superior en pacientes con anemia. En concreto los autores realizaron un estudio caso-control con pacientes balanceados de acuerdo a un *score* de riesgo en el que se analizaron un total de 2.113 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea en el Toronto General Hospital (Toronto, Canadá) entre 2000-2008. Se definió como anemia la existencia de unos niveles de hemoglobina previa al tratamiento quirúrgico por debajo de los 125 g/L. De acuerdo con los hallazgos del estudio, el porcentaje de insuficiencia renal aguda se incrementó desde unos niveles del 1,8% para los no transfundidos hasta el 6,6% para los transfundidos con tres o más unidades en el caso de los pacientes anémicos, en tanto que en el caso de los pacientes no anémicos la frecuencia de aparición de fracaso renal pasó del 1,7% para los pacientes no transfundidos a un 3,2% en los transfundidos con tres o más unidades. La siguiente gráfica muestra la relación entre la aparición de

fracaso renal y el número de concentrados transfundidos, y como dicha relación es superior en el caso de los pacientes con una anemia preoperatoria.



*Porcentaje de pacientes con insuficiencia renal aguda en función del nivel de Hb y del uso de transfusiones (tomado de Karkouti y cols<sup>111</sup>)*

En un metanálisis realizado por Prowle y cols<sup>112</sup> realizado sobre ensayos clínicos que analizaban el manejo de la fluidoterapia en pacientes críticos, se llegó a la conclusión de que existía una relación significativa entre la cantidad de sangre transfundida y el riesgo de fracaso renal.



*Daño renal en función de la transfusión (tomado de Prowle y cols<sup>112</sup>)*

La activación de la inflamación, la hipoxia renal y el *stress* oxidativo son mecanismos que justifican que las transfusiones provoquen daño renal en pacientes tratados con una cirugía cardiaca, y que los pacientes anémicos sean más susceptibles a sufrir dicho daño. Todos los pacientes intervenidos de cirugía cardiaca con circulación extracorpórea experimentan la fase de iniciación del daño renal por mecanismo de isquemia-reperfusión<sup>113</sup>. Si los pacientes se recuperan de este daño con secuelas o progresan hasta desarrollar una insuficiencia renal depende de la severidad de la respuesta inflamatoria, de la hipoxia renal y del *stress* oxidativo, fenómenos que son agravados tanto por la situación de anemia como por la realización de transfusiones.

Durante el almacenamiento de la sangre los eritrocitos sufren de forma progresiva cambios a nivel estructural y bioquímico. Estos cambios los hacen menos deformables y más frágiles, lo que conlleva la aparición de fenómenos de hemólisis, acumulación de moléculas pro-inflamatorias, y de hierro y hemoglobina libre<sup>114</sup>. La supervivencia de los hematíes se encuentra tan comprometida que se calcula que al cabo de una hora de realizada la transfusión hasta un 30% de los eritrocitos transfundidos se han hemolizado o han sido retirados por la acción de los macrófagos<sup>115</sup>. La transfusión de dos unidades de hematíes puede incrementar los niveles de hemoglobina libre en plasma unas diez veces por encima de los valores habituales. La hemoglobina libre cuenta con un elevado potencial tóxico a nivel renal. Además, la cirugía cardiaca actúa *per se* como un factor agravante, ya que el circuito de circulación extracorpórea provoca daño en los eritrocitos nativos e incrementa los niveles de hemoglobina y hierro libre<sup>116</sup>. En un estudio realizado en 429 pacientes intervenidos de cirugía cardiaca con circulación extracorpórea entre 2009-2010 en el Würzburg University Hospital (Würzburg, Alemania) y que habían recibido como mínimo la transfusión de un concentrado de hematíes, Schimmer y cols<sup>117</sup> encontraron una incidencia de fracaso renal agudo, definido como la existencia de valores de creatinina en el postoperatorio superiores a 2,0 mg/dL o la duplicación de los valores preoperatorios, del 29%. Entre los factores que se relacionaron con la aparición del fracaso renal se encontraron el periodo medio de almacenamiento de los concentrados ( $P=0,042$ ), la edad de los pacientes ( $P=0,028$ ), y la cantidad de concentrados transfundidos ( $P<0,01$ ).

Desde un punto de vista terapéutico son varias las intervenciones que se pueden llevar a cabo para intentar minimizar el riesgo de daño renal asociado a la práctica de transfusiones en pacientes de cirugía cardíaca. Entre las medidas propuestas se encuentra el manejo de la fluidoterapia, manteniendo una cierta tolerancia en cuanto a la hemodilución durante el procedimiento quirúrgico. No existe de forma concluyente una cifra a partir de la cual la anemia induzca un fallo renal, pero existe un cierto consenso en la necesidad de mantener las cifras de hematocrito por encima del 20% durante el periodo de *bypass* cardiopulmonar, y probablemente por encima de estas cifras en el periodo posterior<sup>3,15</sup>. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el transfundir a pacientes moderadamente anémicos para evitar los riesgos de la anemia es probable que incremente el riesgo de fracaso renal.

Karkouti y cols<sup>31</sup> han propuesto la identificación preoperatoria de los pacientes anémicos y el tratamiento con una transfusión uno o dos días antes de la cirugía como una estrategia para minimizar las transfusiones intra y postoperatorias, y disminuir los riesgos inherentes a las mismas. La hipótesis de los autores es que las transfusiones profilácticas disminuirían el riesgo de fracaso renal al reducir la anemia preoperatoria, permitiendo un tiempo para que el riñón se recupere de los efectos indeseables provocados por la transfusión de forma previa a los otros factores de stress asociados con la realización de la cirugía cardíaca.

Otra estrategia consistiría en mejorar la calidad de la sangre transfundida. El tratamiento de los hemoderivados con la finalidad de retirar las moléculas pro-inflamatorias y la hemoglobina y hierro libres que se acumulan durante el almacenamiento<sup>118</sup>, o la administración de haptoglobina con la finalidad de depurar la hemoglobina libre<sup>119</sup>, serían intervenciones que podrían disminuir el riesgo de fallo renal asociado a la práctica de transfusión en los pacientes sometidos a una cirugía cardíaca.

## 2.5. Indicaciones de transfusión en cirugía cardíaca

### 2.5.1. Indicación de transfusión según el nivel de hemoglobina

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

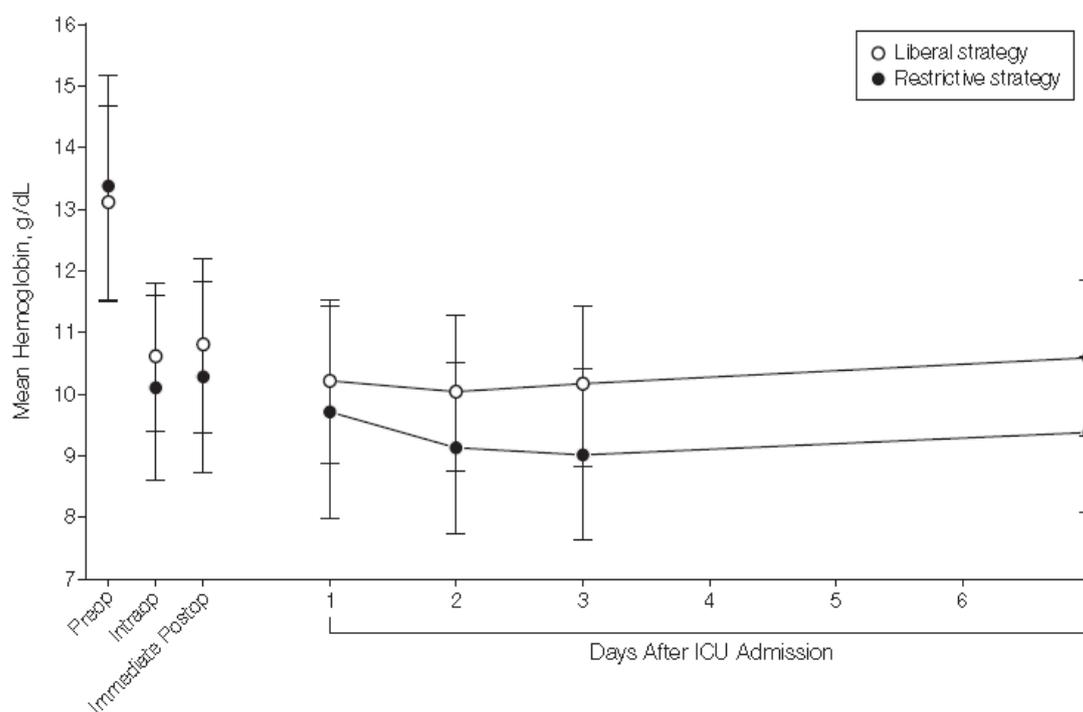
La Sociedad Americana de Anestesiología publicó en 1996 unas guías para la práctica de transfusiones, corregidas en 2005<sup>120</sup>. Una de las conclusiones alcanzadas a partir de la evidencia existente fue que “la transfusión de concentrados de hematíes no debe ser considerada exclusivamente a partir de una cifra de hemoglobina, sino basándose en el riesgo de los pacientes de desarrollar complicaciones asociadas a una oxigenación deficiente”. Sin embargo, estas guías no se adecuan de forma específica a las necesidades de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca.

Las guías de la Society of Thoracic Surgeons y de la Society of Cardiovascular Anesthesiologists recomiendan unos niveles de tolerancia durante la circulación extracorpórea hasta alcanzar unos niveles de hemoglobina de 60 g/L<sup>3,19</sup>. La transfusión de pacientes con niveles de hemoglobina entre 70 y 100 g/L no parece mostrar claros beneficios. De acuerdo con dichas guías la transfusión de hematíes estaría indicada en pacientes con una hemorragia no controlada o que han perdido más de 1500 cc o al menos un 30% del total de la volemia, independientemente de los niveles de hemoglobina existentes.

Varios estudios que han comparado protocolos transfusionales restrictivos con protocolos de indicación más liberal han llegado a la conclusión de que los protocolos más estrictos consiguen una disminución en el uso de hemoderivados consiguiendo unos resultados finales similares o más favorables<sup>24,121,122</sup>.

Hajjar y cols<sup>24</sup> publicaron en 2010 los resultados del ensayo clínico TRACS (*Transfusion Requirements After Cardiac Surgery*) realizado en una cohorte de 512 pacientes tratados

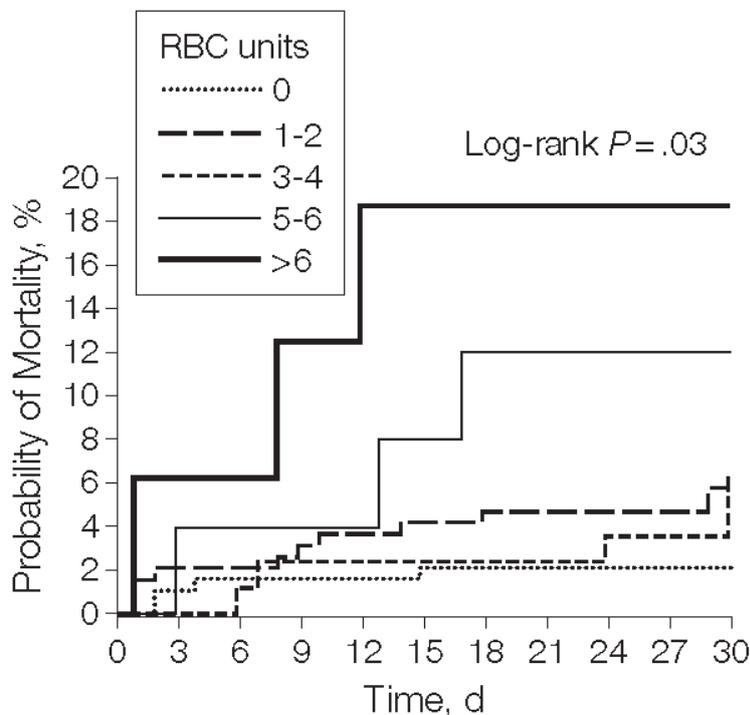
con una cirugía de revascularización miocárdica en Heart Institute of the University of Sao Paulo (Sao Paulo, Brasil) entre 2009 y 2010. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a una estrategia transfusional restrictiva a partir de un hematocrito < 24% (Hb  $\approx$  80 g/L), o a una estrategia liberal con hematocrito < 30% (Hb  $\approx$  100 g/L). La incidencia transfusional para cada uno de los grupos fue del 47% y 78%, respectivamente ( $P < 0.001$ ). Las concentraciones de hemoglobina fueron significativamente superiores para el grupo de pacientes incluidos en la estrategia liberal. La concentración media de hemoglobina para los pacientes incluidos en el grupo de estrategia liberal fue de 105 g/L (IC 95%: 104-106 g/L), y para los pacientes incluidos en el grupo de estrategia restrictiva de 91 g/L (IC 95%: 90-92 g/L).



Concentración media de Hb en función de la rama del estudio (tomado de Hajjar y cols<sup>24</sup>)

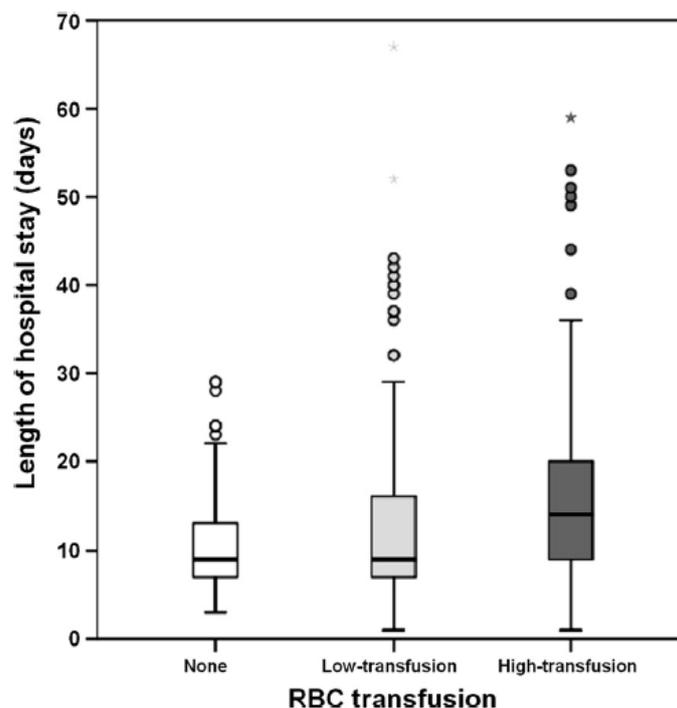
El objetivo principal del estudio fue comparar la seguridad de ambas estrategias a partir de un resultado compuesto que incluía mortalidad y morbilidad dentro de los 30 días de postoperatorio. No aparecieron diferencias significativas entre ambas estrategias transfusionales y el resultado (10% estrategia liberal versus 11% en restrictiva,  $P = 0.85$ ). De forma independiente al tipo de estrategia, el número de concentrados transfundidos apareció como una variable con capacidad pronóstica en relación a la

aparición de muerte o complicaciones postoperatorias en los 30 días posteriores a la cirugía. La siguiente figura muestra la probabilidad de muerte durante los 30 días posteriores a la cirugía en función del número de concentrados de hematíes transfundidos.



*Supervivencia a los 30 días en función de la rama del estudio (tomado de Hajjar y cols<sup>24</sup>)*

A partir de los pacientes incluidos en el estudio TRACS, Galas y cols<sup>123</sup> analizaron la relación entre la práctica de transfusión perioperatoria y la duración del ingreso hospitalario. Se analizaron 502 pacientes incluidos en el estudio, de los cuales 40% no recibieron transfusiones, 48% fueron transfundidos con 1-3 unidades, y 12% recibieron más de 3 unidades de hematíes. La mediana de ingreso hospitalario para los pacientes no transfundidos fue de 9 días, para los pacientes con un bajo nivel de transfusión (1-3 unidades) de 10 días, y para los pacientes transfundidos con más de 3 unidades de hematíes de 15 días. La siguiente figura muestra la distribución de los periodos de ingreso hospitalario en función de los requerimientos transfusionales.



*Periodos de ingreso hospitalario en función de la categoría transfusional (tomado de Galas y cols<sup>123</sup>)*

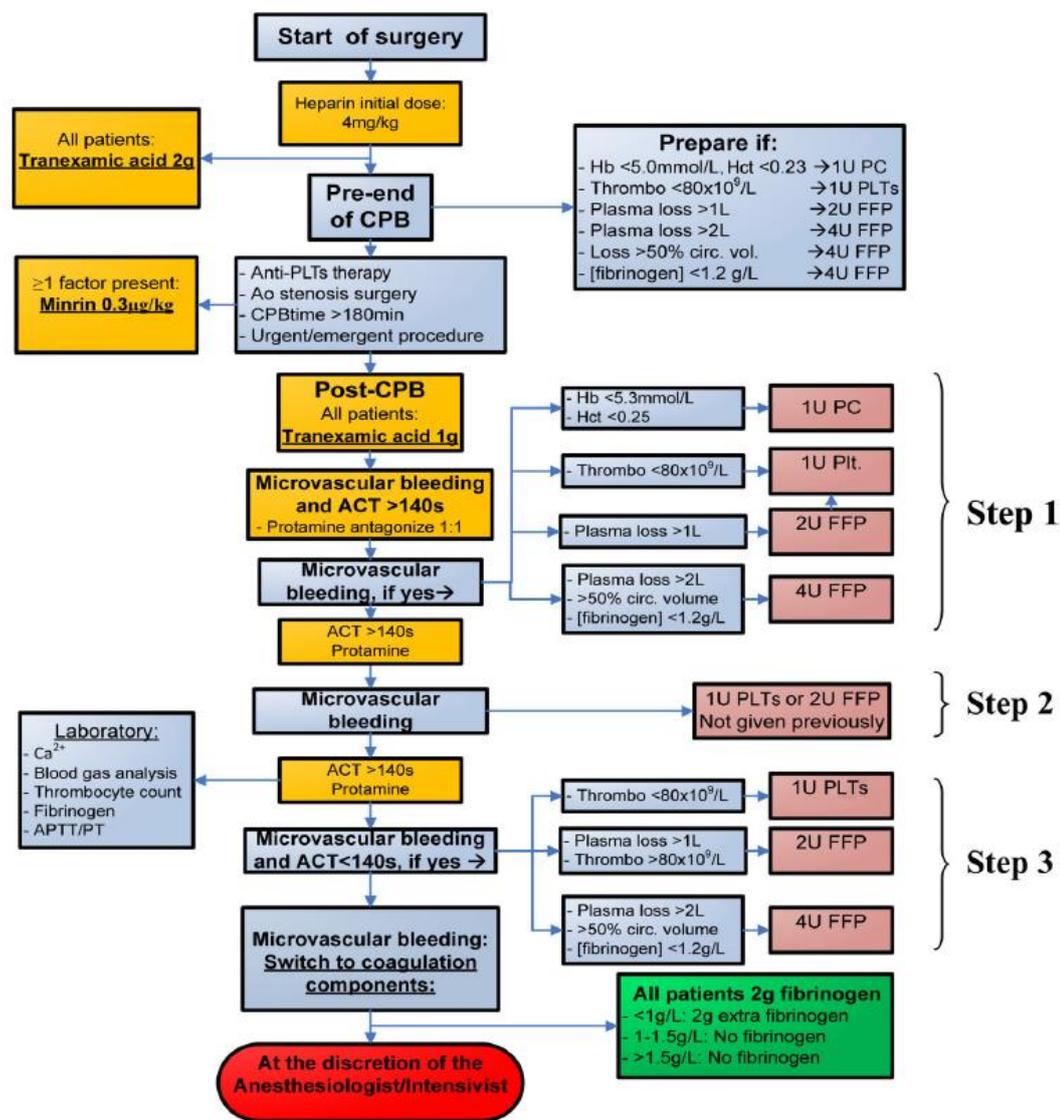
Aparecieron diferencias significativas en la duración del ingreso hospitalario en función de las transfusiones realizadas ( $P < 0,001$ ). De acuerdo con los resultados de un estudio multivariante, las variables que se relacionaron de forma significativa con la prolongación del periodo de ingreso hospitalario fueron la edad superior a los 65 años, el Euroscore, el tipo de cirugía, la fracción de eyección ventricular, y que el paciente fuese transfundido con más de 3 concentrados de hematíes.

Bilecen y cols<sup>124</sup> compararon el porcentaje de pacientes transfundidos y el promedio de unidades consumidas al aplicar dos protocolos transfusionales restrictivos en pacientes sometidos a una cirugía cardíaca en el Isala Clinics Zwolle (Zwolle, Holanda). Los pacientes tratados los años 2007-2008 ( $n=2.685$ ) siguieron las guías clínicas nacionales establecidas el año 2004, en tanto que a partir del año 2009 ( $n=2.534$ ) se aplicó un protocolo específico para cirugía cardíaca, que aparece en la página siguiente.

Los pacientes tratados a partir del 2009 eran de mayor edad, fueron tratados con una menor frecuencia con procedimientos combinados de cirugía coronaria-valvular, y contaron con técnicas de recuperación de sangre con mayor frecuencia (76% versus

58%,  $P < 0,01$ ). El porcentaje de pacientes que recibieron transfusión de concentrados de hematíes y de plasma durante la cirugía fue inferior con el protocolo de transfusión específico (27% versus 29% y 9% versus 11%), con unos valores de *odds ratio* ajustados de 0,69 (IVC 95%: 0,55-0,86) y 0,63 (IC 95%: 0,46-0,86), respectivamente. No aparecieron diferencias significativas en el promedio de unidades de sangre, plasma o plaquetas utilizadas en función de los protocolos de transfusión utilizados.

### Transfusion protocol cardiothoracic surgery Isala Clinics Zwolle 2009



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

Algoritmo de manejo de la hemorragia y transfusión en cirugía cardíaca del Isala Clinics Zwolle (tomado de Bilecen y cols<sup>124</sup>)

### 2.5.2. Indicación de transfusión según umbrales fisiológicos

Hoy en día se considera que la decisión de transfundir a un paciente que se interviene de cirugía cardíaca no puede recaer sólo en el nivel de hemoglobina y así se intenta recoger en las guías transfusionales más recientes<sup>3</sup>.

Es imprescindible guiar la hemoterapia a través de umbrales transfusionales fisiológicos que aseguren la necesidad y eficacia de las transfusiones realizadas. Dichos umbrales fisiológicos deben considerar preferentemente los signos de hipoxia tisular que pueden aparecer a diferentes concentraciones de hemoglobina, dependiendo de la comorbilidad de los pacientes<sup>125</sup>.

Una oxigenación tisular adecuada viene determinada por el balance entre el aporte y el consumo de oxígeno. En los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, al igual que en otros pacientes críticos, puede existir un desequilibrio entre ambos factores: el aporte puede ser demasiado bajo, acompañándose frecuentemente de un consumo aumentado. A partir de determinado umbral crítico, aparece un déficit de oxígeno a nivel celular que es lo que inicia la puesta en marcha de desarrollo de complicaciones, sobre todo en los órganos más susceptibles a la isquemia (riñón, cerebro, intestino)<sup>126,127</sup>.

La saturación venosa mixta de O<sub>2</sub> (SV<sub>m</sub>O<sub>2</sub>) es una herramienta clínica que integra la relación entre aporte y consumo de O<sub>2</sub> a los tejidos. Su medición se realiza en sangre de arteria pulmonar y puede realizarse de forma continua con catéteres especiales. Su valor normal es de 70-75%. Valores inferiores expresan estados de aporte de O<sub>2</sub> relativamente insuficientes que pueden deberse tanto a anemia, a hipoxemia (descenso de la saturación arterial de oxígeno), a aumento del consumo de oxígeno sin aumento concomitante del aporte o a estado de bajo gasto cardíaco. Estos cuatro factores pueden ocurrir simultáneamente y ser, por tanto, responsables del descenso de la SV<sub>m</sub>O<sub>2</sub>. Pueden aparecer modificaciones en los valores de la SV<sub>m</sub>O<sub>2</sub> sin cambios hemodinámicos, por lo que se aconseja investigar y tratar cualquier variación de SV<sub>m</sub>O<sub>2</sub> superior al 5% de su valor basal que se mantenga estable por más de 10 minutos.

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

Kocsi y cols<sup>128</sup> encontraron que la  $SV_cO_2$  era un parámetro muy sensible como indicador de la alteración del balance de oxígeno tisular en un modelo experimental de anemia normovolémica. Sugirieron que este parámetro puede utilizarse como guía racional en la indicación de transfusión en la práctica clínica, pues basándose en él y no en los niveles absolutos de hemoglobina se puede detectar en qué punto empiezan a fallar los mecanismos de compensación y el aporte de  $O_2$  declina hasta niveles críticos<sup>129</sup>.

La medida de las saturaciones venosas tiene un interés particular en el contexto de la anemia y la hemorragia debido al diferente grado de tolerancia hemodinámica que puede desarrollar cada paciente en particular frente a estas perturbaciones en función de su reserva cardíaca. Estas variables integran la adecuación del aumento del gasto cardíaco a la disminución de la concentración de hemoglobina <sup>130</sup>.

Por su facilidad de uso y fiabilidad, la monitorización de las saturaciones venosas (central y mixta) se ha incorporado en las recientes guías de buena praxis clínica en el manejo de pacientes críticos, incluidos los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca<sup>3</sup>.

## 2.6. Estrategias para disminuir los requerimientos transfusionales

Las guías clínicas actuales incluyen gran cantidad de recomendaciones con la finalidad de minimizar las pérdidas hemáticas durante la cirugía cardíaca y la necesidad en el uso de transfusiones<sup>131,132</sup>, incluyendo el tratamiento de la anemia preoperatoria, el abandono de los antiagregantes durante un periodo previo a la cirugía, la utilización de protocolos transfusionales restrictivos, la minimización de los volúmenes del circuito de extracorpórea, la limitación en la hemodilución, el uso de antifibrinolíticos, la monitorización de la coagulación mediante tromboelastometría-elastografía, y el uso regular de técnicas de recuperación hemática.

### Antifibrinolíticos

Entre las estrategias más utilizadas se encuentra la utilización de antifibrinolíticos durante la cirugía. Existen múltiples ensayos que han evaluado la efectividad de los antifibrinolíticos como tratamiento adyuvante en diferentes procedimientos quirúrgicos, incluyendo la cirugía cardíaca.

Brown y cols<sup>133</sup> llevaron a cabo en 2007 un estudio meta-analítico de los diferentes ensayos clínicos aleatorizados realizados en paciente tratados con una cirugía cardíaca y en los que se evaluaba el papel de antifibrinolíticos como la aprotinina, el ácido  $\epsilon$ -aminocaproico o el ácido tranexámico en relación con la pérdidas hemáticas o el porcentaje de pacientes transfundidos. Los autores identificaron un total de 138 estudios aleatorizados que aportaban una información relevante. De acuerdo con los resultados del metanálisis, en relación con el placebo, la totalidad de antifibrinolíticos estudiados consiguieron reducir el porcentaje de pacientes que requirieron una transfusión perioperatoria. Los pacientes tratados con dosis altas de aprotinina contaron con una reducción en el porcentaje de pacientes transfundidos del 40% (RR 0,60, IC 95%: 0,53-0,67,  $P < 0,001$ ), y los pacientes tratados con dosis bajas de aprotinina con una reducción del 24% (RR 0,76, IC 95%: 0,66-0,86,  $P < 0,001$ ). El porcentaje de reducción en el uso de transfusiones para los pacientes tratados con ácido  $\epsilon$ -aminocaproico fue del 37% (RR 0,63, IC 95%: 0,44-0,90,  $P = 0,01$ ), y para los tratados con ácido tranexámico del 25% (RR 0,75, IC 95%: 0,60-0,92,  $P = 0,007$ ).

### **Desmopresina**

Otro de los fármacos utilizados en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con la finalidad de disminuir la hemorragia y en consecuencia los requerimientos transfusionales es la desmopresina.

Wademan y cols<sup>134</sup> han revisado recientemente la evidencia existente hasta el momento en relación con la utilidad de la desmopresina en cirugía cardíaca. Las conclusiones obtenidas por los autores fueron que el tratamiento sistemático con desmopresina en pacientes no seleccionados no reduce el riesgo de transfusión. Sin embargo, de los datos publicados en la literatura se infiere que la desmopresina puede reducir la hemorragia postoperatoria en los pacientes que han recibido un tratamiento antiagregante en los 7 días previos a la cirugía, en aquellos pacientes con un tiempo de CEC superior a los 140 minutos, y en los pacientes con una disfunción plaquetar demostrable, debiéndose ser utilizada de forma selectiva en estos grupos de pacientes<sup>3</sup>.

### **Fluidoterapia restrictiva**

De acuerdo con las guías clínicas, otra de las estrategias utilizadas para disminuir el índice transfusional ha sido la restricción intraoperatoria de fluidos<sup>19</sup>. Vretzakis y cols<sup>135</sup> llevaron a cabo un ensayo clínico en 192 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, aleatorizados a un manejo restrictivo de fluidos intraoperatorios frente al manejo habitual. El porcentaje de pacientes transfundidos de forma intraoperatoria en el grupo de restricción fue significativamente inferior (19% *versus* 67%,  $P < 0,0001$ ), al igual que el número total de unidades de sangre transfundidas (31 *versus* 111,  $P < 0,0001$ ). Por el contrario, no aparecieron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes transfundidos en el postoperatorio en función del grupo de tratamiento (51% en el grupo restrictivo, 46% en el grupo de manejo habitual,  $P > 0,05$ ). De acuerdo con los resultados obtenidos, el grupo de pacientes que se benefició de una forma más pronunciada de la restricción de fluidos fue el de aquellos pacientes con un mayor riesgo de transfusión, incluyendo a las pacientes del sexo femenino, con una baja superficie corporal, o con una anemia preoperatoria.

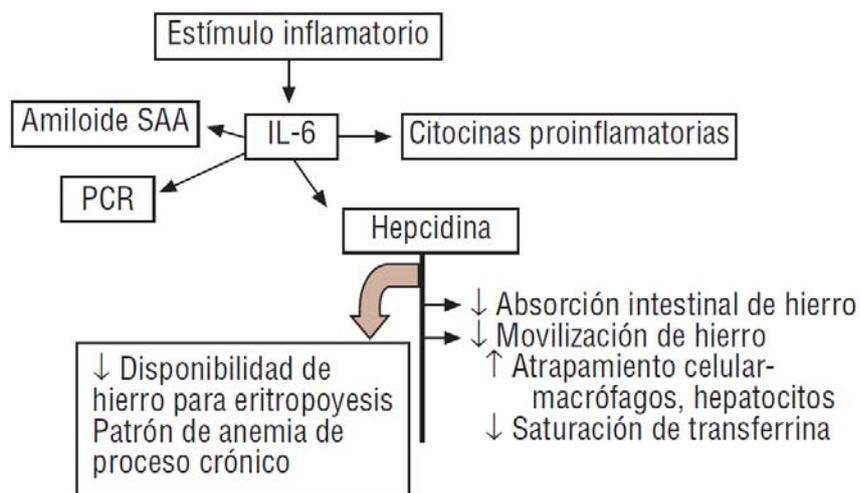
### **Fisiopatología de la anemia en la insuficiencia cardíaca**

Hoy en día no se cuestiona la relación existente entre la insuficiencia cardíaca y la existencia de un síndrome anémico. La prevalencia de anemia en esta población puede llegar a ser hasta de más del 50%, dependiendo de los puntos de corte utilizados para su definición y variando también según el subgrupo de población analizada, siendo más prevalente ésta en ancianos, mujeres, en clase funcional III-IV de la NYHA, con más comorbilidad (diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, hipertensión arterial) y más tratamiento farmacológico<sup>136</sup>.

Las causas potenciales de anemia en estados de insuficiencia cardíaca son diversas:

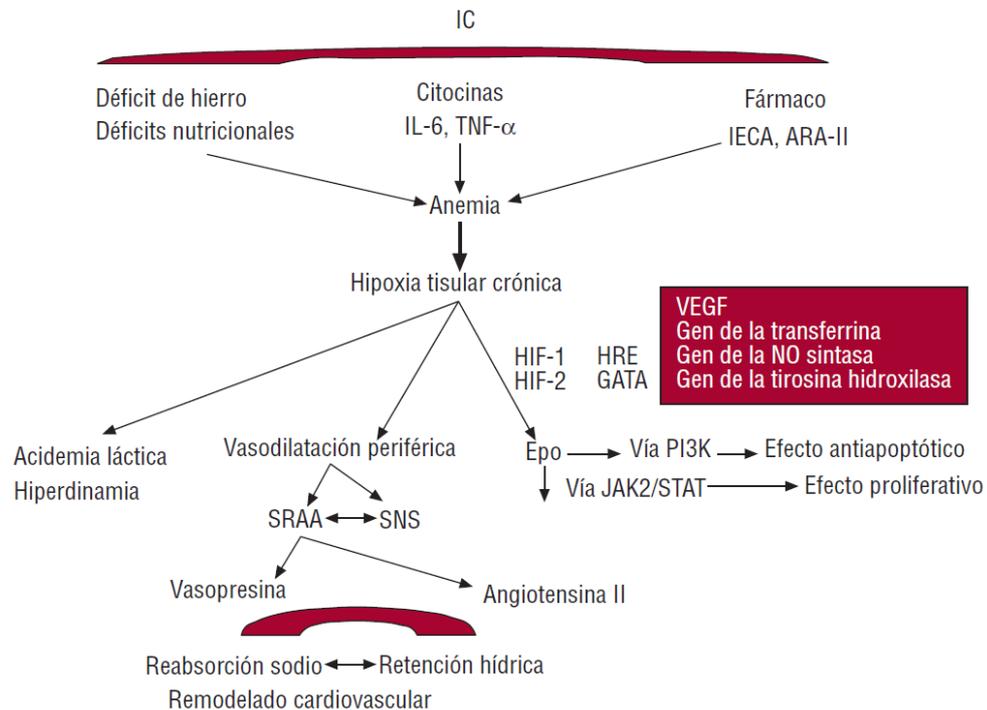
- Anemia ferropénica por malabsorción o micro-sangrado intestinal inducido por tratamiento anticoagulante o antiagregante. En series recientes se concede un papel relevante al déficit de hierro, considerándose que llega a ser causa principal de anemia en cerca del 80% de los casos<sup>137</sup>.
- Hemodilución secundaria a los mecanismos iniciales de compensación de la insuficiencia cardíaca por activación del eje renina-angiotensina.
- Enfermedad renal crónica (ERC) e insuficiencia cardiorenal. La anemia en la insuficiencia renal es de causa multifactorial, y se considera ya consustancial a la misma, empezándose a considerar como un marcador de ERC. En casos de insuficiencia cardíaca existe un descenso del flujo sanguíneo renal y, en consecuencia, esto supone un estímulo para la secreción de eritropoyetina. No obstante, el incremento en dicha estimulación es en estos pacientes inferior a la que debería esperarse por la reducción del flujo sanguíneo renal.
- Inhibición del sistema renina-angiotensina secundaria a fármacos, como los IECA, en los que se ha demostrado una disminución del hematocrito con un nadir a los tres meses del tratamiento, con posterior estabilización, y recuperación con la suspensión del tratamiento.
- Estado proinflamatorio. En estados de insuficiencia cardíaca existe un aumento de citoquinas proinflamatorias (TNF $\alpha$ , interleuquinas 1, 6 y 10, interferón) y de PCR, en relación inversa a los valores de hemoglobina. TNF $\alpha$  e IL-6 inhiben la

producción renal de eritropoyetina así como la proliferación de los precursores eritroides. Además, la IL-6 estimula la producción hepática de hepcidina (pequeño péptido liberado al plasma y excretado por la orina que tiene un papel clave en el metabolismo del hierro y su vinculación con la inflamación, ya que bloquea la absorción duodenal de hierro y entorpece la expresión de ferroportina (enzima liberadora de hierro de los almacenes sistémicos). Es probable que la hepcidina tenga un papel relevante en un elevado porcentaje de la anemia de la insuficiencia cardíaca.



*Mecanismos inflamatorios en la anemia crónica (tomado de Caramelo y cols<sup>136</sup>)*

La alteración eritropoyética más frecuente en los pacientes anémicos con cardiopatía es la depleción de los depósitos de hierro a pesar de una aparente normalidad de los valores de sideremia, ferritina y eritropoyetina. Además, el volumen corpuscular medio de los hematíes está en el rango inferior de la normalidad, y la anemia microcítica sólo se manifiesta en el 6% de los pacientes. Estos hallazgos son concordantes con el secuestro de hierro en los depósitos reticuloendoteliales donde no son activos para la eritropoyesis, tal como ocurre en las anemias inflamatorias. En consecuencia, en los pacientes con insuficiencia cardíaca existe un déficit absoluto y relativo de hierro.



*Mecanismos patogénicos de la anemia en la insuficiencia cardíaca (tomado de Caramelo y cols<sup>136</sup>)*

### Terapia con hierro

Una primera aproximación terapéutica consistiría en incrementar los niveles de hemoglobina a partir de la administración de suplementos férricos. Sin embargo, los diferentes estudios realizados no son por el momento concluyentes.

Garrido-Martín y cols<sup>138</sup> desarrollaron un ensayo clínico en pacientes tratados con una cirugía cardíaca en el Hospital Universitario de Canarias (La Laguna, España), en el que aleatorizaron a un grupo de 159 pacientes a seguir un tratamiento con hierro endovenoso, hierro oral o placebo en el periodo pre y postoperatorio. Los autores no encontraron diferencias en los valores de hemoglobina o hematocrito durante el periodo postoperatorio en función del grupo de tratamiento, así como no encontraron diferencias en los requerimientos transfusionales.

De una reciente revisión<sup>139</sup> sobre varios meta-análisis que valoran la eficacia de los tratamientos con hierro oral, endovenoso o placebo, se extrae que son necesarias más revisiones sistemáticas y meta-análisis para llegar a una adecuada conclusión sobre la

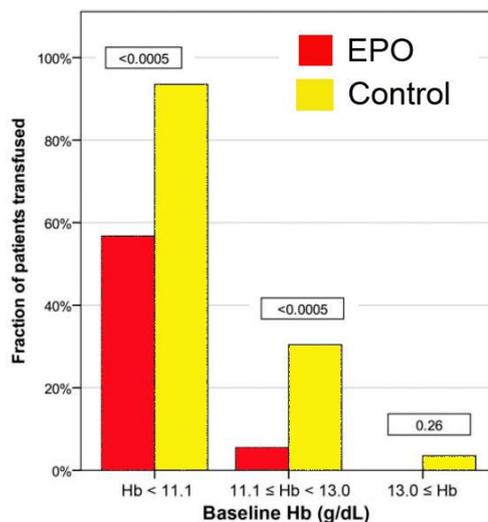
eficacia de alguno de estos tratamientos tanto en cirugía cardíaca como en otros tipos de cirugía mayor.

### **Eritropoyetina**

El tratamiento con eritropoyetina (EPO) ha sido una de las estrategias empleadas para intentar evitar la transfusión en los pacientes tratados con cirugía cardíaca.

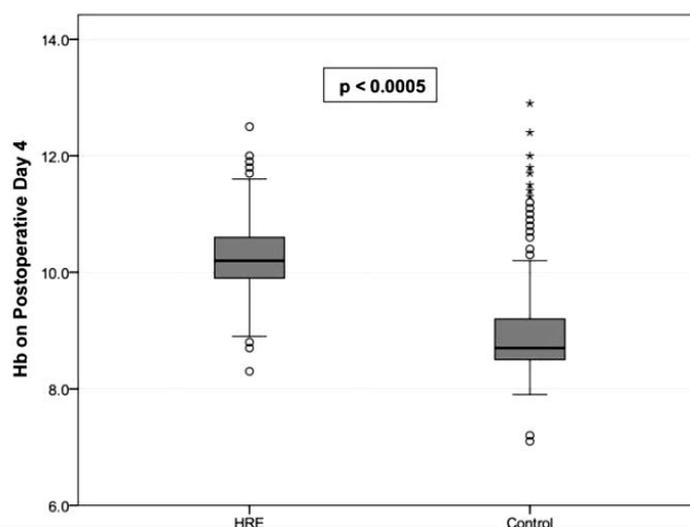
Alghamdi y cols<sup>140</sup> llevaron a cabo un metanálisis a partir de los datos publicados en la literatura. Los autores analizaron un total de once estudios que incluían 708 pacientes, 471 de los cuales recibieron tratamiento preoperatorio con EPO. En ocho de los estudios los pacientes, además de recibir tratamiento con EPO, se incluyeron en un protocolo de autotransfusión. De acuerdo con los resultados del meta-análisis, el tratamiento con EPO redujo de forma significativa el riesgo de exposición ante una transfusión de sangre alogénica. Esta reducción en el uso de transfusión alogénica apareció tanto al analizar los estudios que incluyeron un programa de autotransfusión (RR=0,28, IC 95%: 0,18-0,44,  $P<0,001$ ), como los que no incluyeron dicho programa (RR=0,53, IC 95%: 0,32-0,88,  $P<0,01$ ).

Recientemente, Welter y cols<sup>141</sup> publicaron los resultados de un ensayo clínico realizado a lo largo del año 2012 en un centro hospitalario de Roma. Los autores asignaron de forma aleatoria un tratamiento con un bolus subcutáneo de 80.000 UI de EPO a pacientes candidatos a cirugía cardíaca dos días previos a la intervención, recibiendo además todos los pacientes suplementos férricos orales. Se valoraron los requerimientos transfusionales considerando un umbral transfusional de 80 g/L. Se incluyeron en el estudio 600 pacientes. El porcentaje de pacientes transfundidos en el grupo de EPO fue del 17%, frente a un 39% en el grupo control ( $P<0,0005$ ). Existieron diferencias en los requerimientos transfusionales en función de los niveles basales de hemoglobina. Para los pacientes con una hemoglobina basal superior a 130 gr/L no existieron diferencias significativas en la incidencia transfusional en función del grupo EPO o control (porcentaje de pacientes transfundidos de 0% y 3,5%, respectivamente). Para los niveles de hemoglobina basal intermedios (110-130 g/L) o bajos (<110g/L), existieron diferencias en el porcentaje de pacientes transfundidos, tal como se aprecia en la siguiente figura.



Porcentaje de pacientes transfundidos en función de la Hb basal y el tratamiento con EPO (tomado de Welter y cols<sup>141</sup>)

En el grupo de EPO, 10% de los pacientes requirieron sólo un concentrado, un 4% dos concentrados, y un 3% tres o más, en tanto que los porcentajes para los pacientes del grupo control fueron del 12%, 20% y 7% respectivamente. La media (rango) de Hb al 4º día postoperatorio para el grupo EPO fue de 102 (83-125) g/L, en tanto que para el grupo control disminuyó a 87 (71-129 g/L) ( $P < 0,0005$ ).

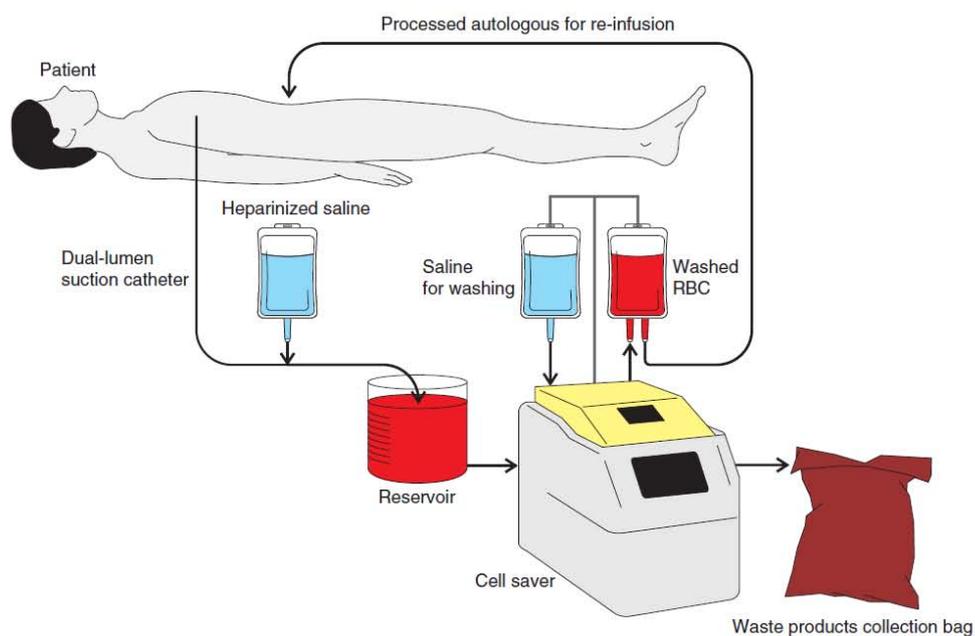


Nivel de Hb al 4º día postoperatorio en función del tratamiento con EPO (tomado de Welter y cols<sup>141</sup>)

Sin embargo, debe considerarse el riesgo de enfermedad tromboembólica inducida con el uso de eritropoyetina, de especial relevancia en los pacientes candidatos a una cirugía cardíaca.

### Recuperadores celulares

Otro elemento utilizado con la finalidad de disminuir las pérdidas hemáticas son los sistemas de recuperación de sangre o "cell savers". El propósito de estos aparatos es recuperar las pérdidas hemáticas intra o postoperatorias con la finalidad de reducir las necesidades de transfusión autóloga.



*Esquema de funcionamiento de los sistemas de recuperación celular (tomado de Ashworth y cols)*

Varios estudios han demostrado una reducción en los requerimientos de transfusión en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en aquellos casos en los que se utilizan los sistemas de recuperación de sangre<sup>142,143,144</sup>.

En las guías de la Sociedad Americana de Anestesia Cardio-Torácica se recomienda el uso de los sistemas de recuperación de sangre para la totalidad de pacientes tratados con una cirugía cardíaca, con la excepción de los pacientes con una infección o tumor (recomendación clase I)<sup>3</sup>.

Vermeijden y cols<sup>145</sup> han evaluado la eficacia de este tipo de estrategias en relación a los requerimientos transfusionales. Los autores realizaron un ensayo clínico multicéntrico incluyendo 716 pacientes tratados con cirugía cardíaca, analizando las transfusiones en función del uso de un sistema de recuperación de sangre. Las principales conclusiones de su estudio fueron que la aplicación de estos sistemas consiguió una reducción significativa en el porcentaje de pacientes transfundidos (*odds ratio* 0,6, IC 95%: 0,49-0,91), si bien no modificó de forma significativa el número total de derivados hemáticos transfundidos (*odds ratio* 0,96, IC 95%: 0,79-1,18). El uso de sistemas de recuperación disminuyó el número de concentrados transfundidos durante las primeras 24 horas (*odds ratio* 0,75, IC 95%: 0,61-0,92), pero no durante el total del ingreso hospitalario (*odds ratio* 0,86, IC 95%: 0,71-1,05).

#### **Monitorización de la coagulación a la cabecera del paciente (*point of care*)**

Un control del proceso de coagulación mediante tromboelastografía (TEG®) o la tromboelastometría (ROTEM®) permite distinguir entre las hemorragias de causa quirúrgica y las derivadas de alteraciones de la coagulación, y en consecuencia optimizar el uso de hemoderivados, especialmente de plasma fresco y plaquetas.

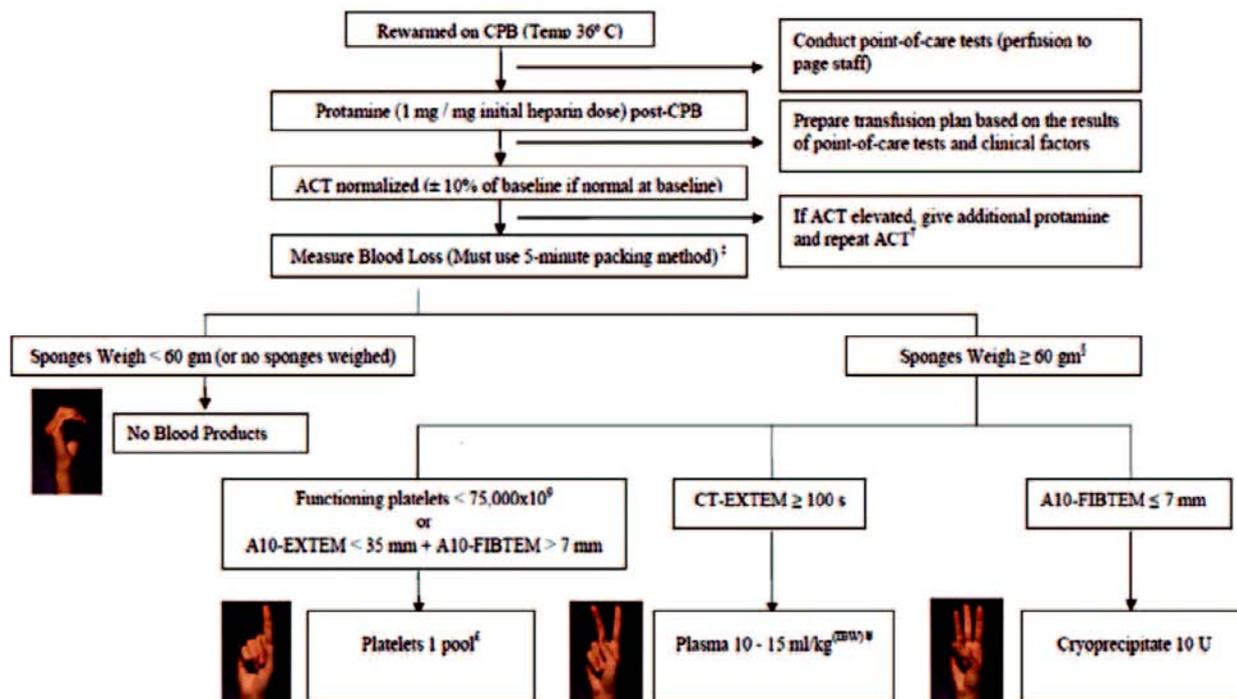
Wikkelse y cols<sup>146</sup> realizaron un metanálisis de ensayos clínicos realizados en pacientes en riesgo de transfusión masiva en los que se evaluaba la repercusión de la monitorización mediante TEG o ROTEM en las pérdidas hemáticas y los requerimientos transfusionales. Se incluyeron en el meta-análisis un total de nueve estudios, ocho de los cuales se realizaron en pacientes de cirugía cardíaca. De acuerdo con los resultados obtenidos, los pacientes en los cuales se llevó a cabo una monitorización de la coagulación mediante tromboelastografía-elastometría contaron con una reducción significativa en el porcentaje de pacientes que requirió la transfusión de plasma y plaquetas (RR 0,39, IC 95%: 0,27-0,57), en tanto que el porcentaje de pacientes tributario de una transfusión de hematíes no se modificó de forma sustancial.

Recientemente, Orlov y cols<sup>147</sup> realizaron un estudio para relacionar la disfunción plaquetar medida mediante monitorización con el PlateletWorks® y la pérdida hemática y requerimientos transfusionales en 97 pacientes de cirugía cardíaca en el Toronto General Hospital (Canadá) durante 2011-2012. Las indicaciones de transfusión

fueron: para los concentrados de hematíes la existencia de un hematocrito inferior al 20% durante el *bypass* cardiopulmonar o del 24% con posterioridad; para la de plaquetas la existencia de una hemorragia activa y una trombocitopenia significativa ( $<80 \times 10^9/\text{dl}$ ) o empíricamente cuando se sospechó clínicamente una disfunción plaquetar; y para la de plasma (10-15 ml/kg) la hemorragia asociada a un INR superior a 1,5. Se administraron crioprecipitados a pacientes con hemorragia y cuyo nivel de fibrinógeno era  $< 1\text{g/L}$ . La determinación de la función plaquetar se llevó a cabo de forma rutinaria antes de la inducción anestésica (medición basal), durante el recalentamiento tras el *bypass* cardiopulmonar, e inmediatamente después de la administración de protamina. Se midieron las pérdidas hemáticas durante las 24 horas posteriores a la cirugía. El volumen medio de pérdidas fue de  $1.454 \pm 1.820$  cc (mediana 798 cc). Se definió como hemorragia elevada la pérdida de más de 1.700 cc, criterio que cumplieron 25 de los pacientes evaluados. Los pacientes con hemorragias elevadas tenían mayor edad y valores de creatinina más elevados. Como es natural, estos pacientes recibieron un mayor volumen transfusional. Existió un elevado nivel de correlación entre los resultados obtenidos con el PlateletWorks® y los resultados del laboratorio (coeficiente de correlación  $r > 0,9$ ,  $P < 0,00001$ ). El conteo funcional de plaquetas en el momento del recalentamiento y tras la administración de protamina se relacionó de forma inversa y significativa con las pérdidas hemáticas. Tras un ajuste por el riesgo de sangrado, por cada incremento en  $10 \times 10^9/\text{L}$  en el conteo funcional de plaquetas durante el recalentamiento y tras la protamina, el riesgo relativo de hemorragia elevada fue de 0,89 (IC 95%: 0,82-0,97,  $P = 0,006$ ) y 0,87 (IC 95%: 0,78-0,98,  $P = 0,02$ ), respectivamente.

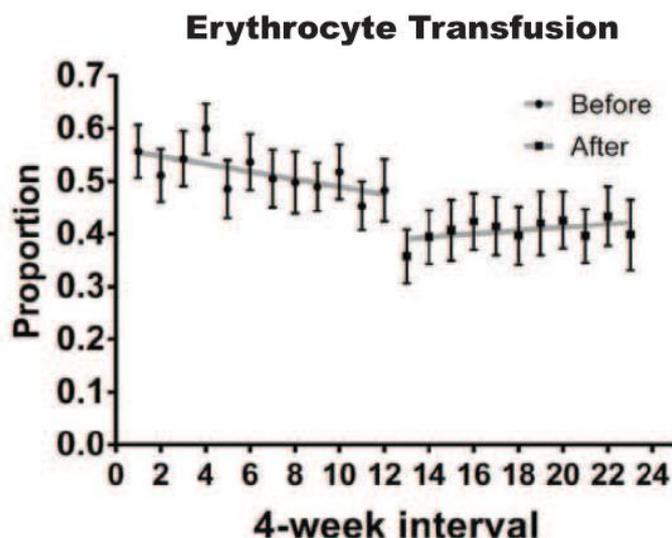
Karkouti y cols<sup>148</sup> han publicado recientemente los resultados de un estudio retrospectivo en el que se evalúa la utilidad de varios tests *point-of-care* para la valoración de la coagulación en cirugía cardíaca. Los autores analizaron la incidencia transfusional de los pacientes tratados con una cirugía cardíaca en el Toronto General Hospital en el periodo 2012-2013 a partir de la implantación de un algoritmo transfusional que incluía una valoración de proceso de coagulación mediante ROTEM® y PlateletWorks®.

### Blood Transfusion Algorithm\*



Algoritmo de manejo de la transfusión en cirugía cardíaca del Toronto General Hospital (tomado de Karkouti y cols<sup>148</sup>)

Los umbrales transfusionales considerados fueron una concentración de hemoglobina de aproximadamente 70 g/L durante el periodo de CEC, de aproximadamente 80 g/L tras el periodo de CEC, y de 90 g/L en pacientes inestables o con hemorragia. Se compararon los requerimientos transfusionales de 1.170 pacientes tratados desde el momento de implantación del algoritmo con los de 1.311 intervenidos previamente. En un análisis multivariante pudo comprobarse como desde el momento de implantación del algoritmo se produjo una disminución significativa en el uso de derivados hemáticos.



*Porcentaje de pacientes transfundidos en función de la implantación del algoritmo transfusional (tomado de Karkouti y cols<sup>248</sup>)*

El porcentaje de pacientes transfundidos en el periodo previo a la implementación del algoritmo fue del 52% y tras su aplicación del 41% ( $P > 0,001$ ). La mediana de concentrados transfundidos durante el periodo inicial fue de 3 (rango intercuartil 2-5), reduciéndose a 2 (1-4) tras la implementación del algoritmo.

## 2.7. Rechazo a la transfusión

El grupo de pacientes que de forma más habitual rechaza la realización de transfusiones es el de los Testigos de Jehová. La cantidad total de Testigos de Jehová en el mundo se cifra alrededor de los 8 millones, de los cuales unos 125.000 residirían en España. En base a la interpretación de determinados pasajes de la Biblia (Génesis 9:2-4; Deuteronomio 12:23-25, Hechos de los Apóstoles 15:28-29 y 21:25), este colectivo no acepta la realización de transfusiones, y ha proporcionado la base del conocimiento existente en relación con la cirugía sin transfusión.

Existen diferentes estudios que han analizado los resultados obtenidos en pacientes Testigos de Jehová intervenidos de cirugía cardíaca, sin que la mayoría de ellos hayan encontrado diferencias notables en relación a la aparición de complicaciones o mortalidad en comparación con los pacientes que aceptan la posibilidad de llevar a cabo

una transfusión en función de las necesidades<sup>149,150,151,152</sup>. En la mayoría de centros en los que se desarrolla un programa de cirugía sin transfusión, la evaluación de los pacientes incluye una monitorización de los niveles de hemoglobina preoperatoria y, en el caso en que se considere necesario, una corrección de sus valores mediante un tratamiento apropiado, que en muchas ocasiones incluirá el uso de derivados hematopoyéticos<sup>150,151,152</sup>.

En un estudio en el que se recoge la experiencia con el mayor número de pacientes Testigos de Jehová tratados con una cirugía cardíaca hasta la fecha, Vaislic y cols<sup>153</sup> revisaron los resultados obtenidos en 500 pacientes tratados con una cirugía cardíaca en un centro de referencia en París durante el periodo 1991-2012. Los autores utilizaron EPO en el tratamiento de los pacientes con unos niveles de hemoglobina preoperatoria inferiores a 140 g/L, y a partir del 2003 introdujeron una técnica de mini-circulación extracorpórea con *retropriming*. Ninguno de los pacientes recibió transfusiones. Comunicaron una mortalidad dentro de los 30 primeros días de la cirugía del 0,8%. Las causas de muerte fueron una hemorragia gastroduodenal que no pudo ser esclerosada, un fallo renal, y dos hemorragias masivas en el lecho quirúrgico.

Por su parte, en una comunicación realizada por Bernal y cols<sup>154</sup> en el que se analizaron los resultados correspondientes a 10 pacientes Testigos de Jehová tratados con una cirugía cardíaca en un centro de Cantabria, los autores señalan la validez de las medidas para disminuir y recuperar las pérdidas hemáticas en este tipo de pacientes. Ninguno de los 10 pacientes analizados recibió sangre heteróloga, reinfundiéndose sangre recuperada en tres de las ocasiones. No aparecieron casos de mortalidad asociada al procedimiento quirúrgico, requiriendo una reintervención un paciente como consecuencia de una hemorragia importante a nivel esternal.

Una de las conclusiones que puede extraerse de las series que analizan los resultados obtenidos en pacientes Testigos de Jehová tratados con una cirugía cardíaca es que la normalización de los niveles preoperatorios de hemoglobina y el uso de estrategias destinadas a minimizar las pérdidas hemáticas permiten la realización de cirugías de

elevado riesgo hemorrágico sin un incremento en las complicaciones ni un menoscabo de los resultados.

## 2.8. Modelos predictivos de riesgo transfusional

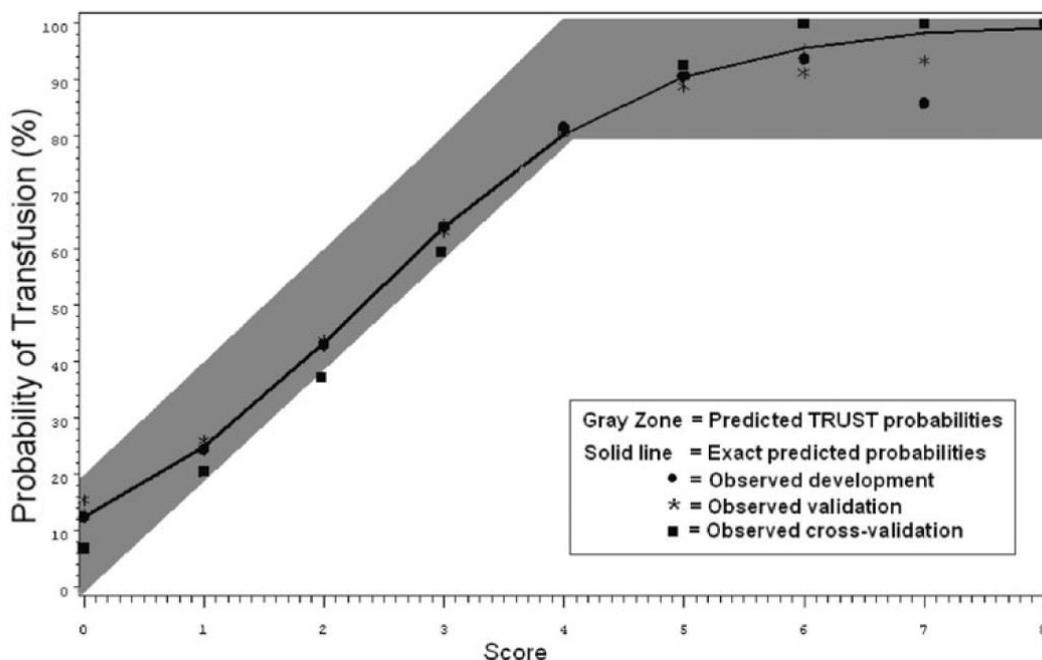
Diferentes autores han elaborado modelos predictivos con la finalidad de estratificar los pacientes candidatos a cirugía cardíaca en función de las necesidades transfusionales<sup>155,156,157</sup>. Uno de los modelos de mayor sensibilidad es el propuesto por Alghamndi y cols<sup>158</sup>, denominado TRUST (Transfusion Risk Understanding Scoring Tool). El modelo se obtuvo y validó a partir de la información obtenida de 11.113 pacientes consecutivos tratados con cirugía cardíaca en el Toronto General Hospital (Toronto, Canadá) entre 1999 y 2004. Los autores proponen asignar a cada paciente una puntuación en función de las variables contenidas en la siguiente tabla:

Variable	Score
Hb <135 g/L	1
Peso < 77 Kg	1
Sexo femenino	1
Edad > 65 años	1
Cirugía no electiva	1
Nivel de creatinina sérica > 120 µmol/L	1
Cirugía cardíaca previa	1
Cirugía combinada	1

Los pacientes con una puntuación o contaron con el riesgo más bajo de transfusión (0-19%). A partir de aquí el riesgo se incrementa a medida que aumenta la puntuación: 1= bajo riesgo (20-39%); 2= riesgo intermedio (40-59%); 3= riesgo elevado (60-79%); 4-8= riesgo muy elevado (80-100%). Es posible un cálculo del riesgo correspondiente a cada una de las puntuaciones mediante la aplicación de la siguiente fórmula:

$$P = \frac{e^{-1.9503+(0.8377 \times \text{Total score})}}{1 + e^{-1.9503+(0.8377 \times \text{Total score})}}$$

Los autores llevaron a cabo un estudio de validación externa aplicando el modelo a un grupo de 5.316 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en otro centro, obteniendo un valor de AUC (Area Bajo la Curva) de 0,81, con una correspondencia muy ajustada entre los riesgos predichos por el modelo y los valores reales de la población estudiada, tal como se aprecia en la siguiente figura:



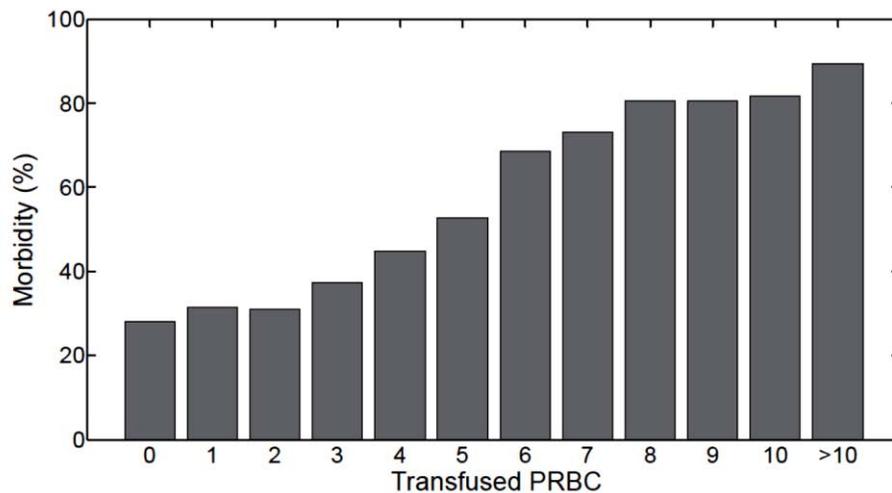
Verificación del modelo TRUST (tomado de Alghamdi y cols<sup>158</sup>)

Por su parte, Simeone y cols<sup>159</sup> elaboraron un modelo clínico para predecir los requerimientos transfusionales en pacientes tratados con una cirugía cardíaca a partir de los datos obtenidos en una cohorte de 3.315 pacientes consecutivos tratados entre los años 2000-2007 en el Santa Maria alle Scotte University Hospital (Siena, Italia). Los pacientes fueron manejados en el ámbito de un protocolo restrictivo de transfusión, considerando los valores de hemoglobina < 70 g/L como umbral transfusional. Un 67%

de los pacientes recibieron transfusiones. A partir de una regresión logística se creó un modelo de los requerimientos transfusionales basado en diez variables, tal como muestra la siguiente tabla:

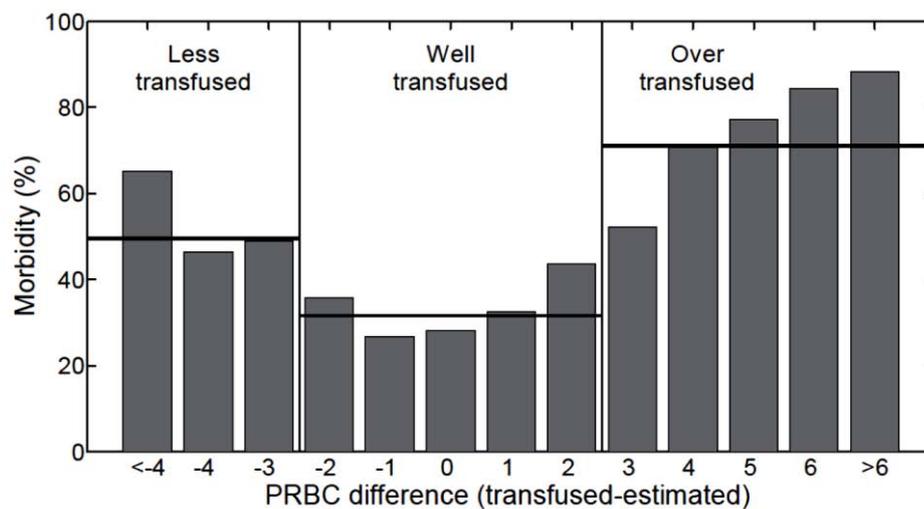
Paso	Variable	Coefficiente	Nº concentrados
1	Hematocrito <4,0%	0,928	1
2	Tiempo CEC > 130 min	0,951	1
3	Hematocrito mínimo < 20%	2,000	2
4	Cirugía diferente a by-pass	0,936	1
5	Edad > 70 años	0,616	0,5
6	Shock cardiogénico	2,627	2,5
7	Diálisis preoperatoria	4,246	4
8	Hipertensión arterial	0,384	0,5
9	Cirugía urgente	0,692	0,5
10	Cirugía emergente	1,390	1,5

A partir del modelo se establecieron tres grupos de pacientes: grupo I, pacientes con menos de dos transfusiones realizadas respecto a las previstas (grupo de pacientes infratransfundidos, n=303, 9,1%); grupo II, no diferencias superiores a dos entre las transfusiones realizadas y las previstas (grupo de pacientes normotransfundidos, n=2.574, 77,7%); grupo III, más de dos transfusiones realizadas sobre las previstas (grupo de pacientes sobretransfundidos, n=438, 13,2%). El número de concentrados de hematíes transfundidos fue de  $0,53 \pm 0,94$ ,  $1,7 \pm 1,7$ , y  $8,3 \pm 4,7$  para los pacientes de los grupos I, II y III respectivamente. La morbilidad se incrementó de forma lineal a medida que aumentaron el número de concentrados transfundidos.



*Morbilidad postoperatoria en función del número de concentrados transfundidos (tomado de Simeone y cols<sup>159</sup>)*

Sin embargo, si se considera la morbilidad en función de la estimación prevista de transfusiones, pudo observarse como la morbilidad aparecía asociada al cumplimiento de los requerimientos transfusionales, tal como muestra la siguiente figura



*Distribución de la morbilidad en relación a la diferencia entre las transfusiones realizadas realmente y las previstas por el modelo (tomado de Simeone y cols<sup>159</sup>)*

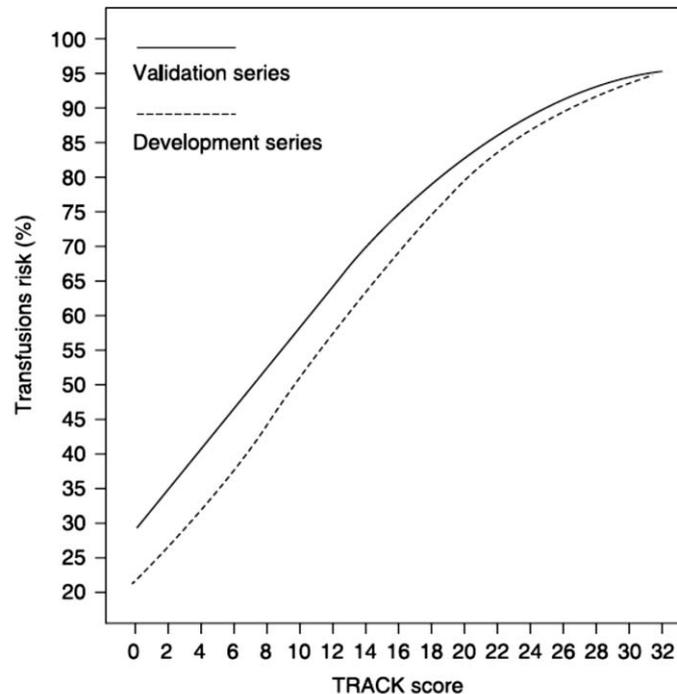
La morbilidad fue de un 28% para los pacientes sin discrepancias sustanciales entre los requerimientos transfusionales calculados y los realmente realizados, aumentando

hasta un 65% de morbilidad en valores absolutos en pacientes infratransfundidos, y hasta un 88% entre los sobretransfundidos.

A partir de los datos obtenidos de 8.989 pacientes consecutivos intervenidos de cirugía cardiaca en el Policlinico San Donato (Milán, Italia) entre 2001-2007, Ranucci y cols<sup>160</sup> propusieron un modelo para predecir la necesidad de transfusión denominado TRACK (*Transfusion Risk and Clinical Knowledge*). El modelo consiste en una puntuación entre 0-32 en función de una serie de variables clínicas que se obtuvieron a partir de un análisis multivariante. La siguiente tabla muestra las variables incluidas en el modelo y la puntuación correspondiente:

Factor	Coficiente	P	Odds ratio	TRACK
Edad > 67 años	0,643	0,001	1,903	6
Peso < 60/85 Kg (♀/ ♂)	0,40	0,001	1,272	2
Sexo femenino	0,59	0,001	1,418	4
Cirugía compleja	0,724	0,001	2,063	7
Hematocrito	-0,109	0,001	0,895	1 (max 13)
Constante	3,484	0,001	32,600	

El hematocrito fue considerado como una variable continua para valores <40%, aumentando un punto para cada disminución del valor de hematocrito por debajo de dicha cifra hasta un máximo de 13 puntos. Se procedió a un estudio de validación externa aplicando el modelo TRACK a una serie de 2.371 pacientes pertenecientes a otro centro, obteniéndose un valor predictivo aceptable, con un área bajo la curva en una curva ROC de 0.71.



*Porcentaje de pacientes transfundidos de acuerdo con el modelo TRACK en las series de desarrollo y de validación (tomado de Ranucci y cols<sup>160</sup>)*

Los autores compararon sus resultados con los obtenidos con el modelo TRUST propuesto por Alghamndi y cols<sup>158</sup> encontrando unos valores de sensibilidad y especificidad prácticamente idénticos entre ambos modelos, contando el modelo TRACK con una mayor simplicidad.

Una de las limitaciones de estos *scores* es la dificultad en generalizar su aplicación en poblaciones con pacientes con características clínicas diferentes a las de los pacientes a partir de los cuales se obtuvieron. En este sentido, Al-Khabori y cols<sup>161</sup> han desarrollado y validado un sistema de clasificación de los pacientes en función de los requerimientos transfusionales a partir del análisis de 413 pacientes consecutivos intervenidos de cirugía cardíaca en el Sultan Qaboos University Hospital (Omán) durante 2008-2012. La siguiente tabla muestra las variables y los valores obtenidos con el método de clasificación propuesto por los autores.

Variable predictora	Coefficiente $\beta$	Score
Edad >60 años	0,3884	1
Sexo masculino	-0,7437	-2
Diabetes mellitus	0,3698	1
Enfermedad cerebrovascular	1,4740	4
Déficit de glucosa-6P-deshidrogenasa	0,7186	2
ASS o clopidogrel en 1 semana	0,9390	3
Cirugía no electiva	0,6429	2
Hematocrito < 35%	0,6643	2
By-pass cardiopulmonar	0,5933	2

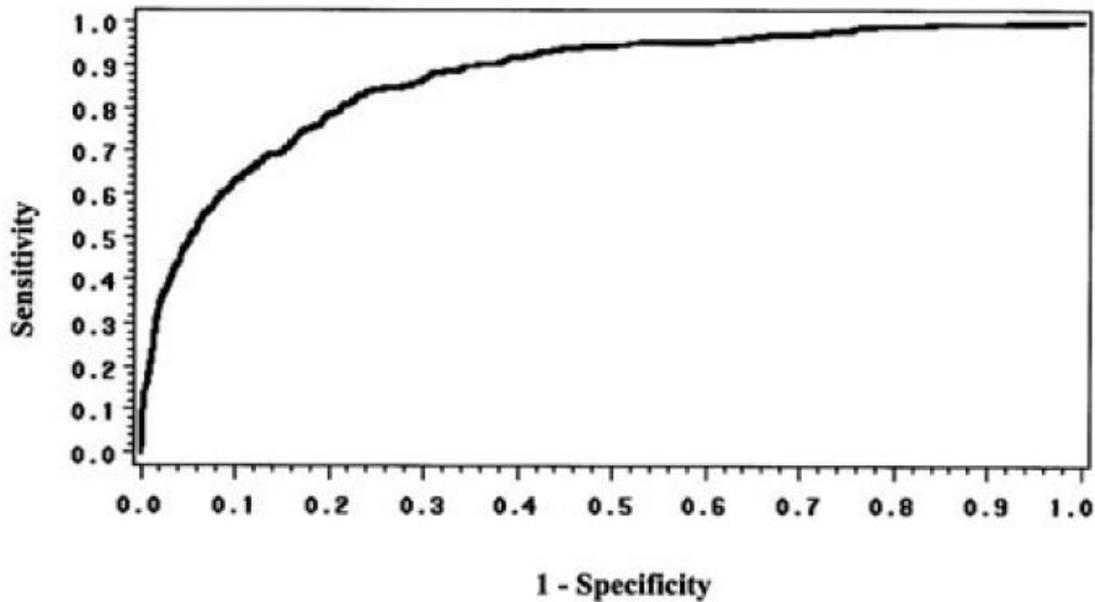
La proporción de pacientes transfundidos con un *score* <2 fue del 42%, para los pacientes con un *score* 2-5 del 63%, y para los pacientes con *score* >5 del 91%. Los resultados obtenidos en un estudio de validación (test Hosmer-Lemeshow) señalaron que la probabilidad de que un paciente transfundido contase con un *score* superior al de uno no transfundido era del 75%, indicando que la potencia de discriminación del modelo era moderada.

Karkouti y cols<sup>162</sup> analizaron el riesgo de los pacientes tratados con cirugía cardíaca de ser tributarios de una transfusión masiva, definida como la transfusión de cinco o más unidades de sangre dentro de las primeras 24 horas de la cirugía. Los autores analizaron un total de 10.667 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea en el Toronto General Hospital (Toronto, Canadá) en el periodo 2000-2005. Un 8,7% de los pacientes recibieron una transfusión masiva. Las variables que en un estudio multivariante se relacionaron de forma significativa con la realización de una transfusión masiva fueron, en orden de su capacidad predictiva: la duración del tiempo en bomba, la concentración de hemoglobina, el área de superficie corporal, hematocrito nadir en bomba, antecedente de esternotomía previa, *shock* preoperatorio, cifra de plaquetas, tipo de cirugía urgente o programada, edad, cirujano,

hipotermia y tipo de cirugía realizado. A partir de estas variables, los autores definieron un score de riesgo de 0 a 14 puntos a partir de la siguiente regla:

Variable	Score
Edad $\geq$ 80 años	1,0
Edad 70-80 años	0,5
Superficie corporal $\leq$ 1.5 m <sup>2</sup>	1,0
Superficie corporal 1.5-1.9 m <sup>2</sup>	0,5
Shock preoperatorio	1,0
Plaquetas preop. $\leq$ 100x10 <sup>9</sup> /L	2,0
Plaquetas preop. 100-150x10 <sup>9</sup> /L	0,5
Hb preop. $\leq$ 110 g/L	1,0
Hb preop. 110-130 g/L	0,5
Cirugía compleja	0,5
Cirujano con elevadas pérdidas	0,5
Reintervención	1,0
Cirugía no electiva	0,5
Paro circulatorio $>$ 30 min	2,0
Paro circulatorio 0-30 min	0,5
Duración de bypass cardiopulmonar $>$ 180 min	2,5
Duración de bypass cardiopulmonar 120-180 min	1,0
Hematocrito nadir en bomba $\leq$ 18%	1,0
Hematocrito nadir en bomba 18-22%	0,5

Una puntuación  $\leq$ 2,5 entrañaba un riesgo bajo de transfusión masiva, entre 2,5-4,5 un riesgo moderado, y  $\geq$ 4,5 un riesgo elevado de transfusión masiva. Un estudio de validación comprobó la sensibilidad y especificidad del método de clasificación, con un valor en la curva ROC de área bajo la curva de 0,88.



*Curva ROC correspondiente al modelo de transfusión masiva (tomado de Karkouti y cols<sup>162</sup>)*

En el estudio de validación, los pacientes clasificados como de riesgo bajo, moderado o elevado contaron con una frecuencia de realización de una transfusión masiva del 5%, 27% y 58% respectivamente.

A partir de los datos obtenidos de forma prospectiva en 26 centros del Reino Unido y un centro italiano de pacientes intervenidos con una cirugía cardíaca (University Hospitals Bristol NHS Trust, Bristol, Reino Unido; New Cross Hospital, Wolverhampton, Reino Unido; IRCCS Policlinico, S. Donato, Milan, Italia; y UK Cardiac Surgery National Transfusion Audit, Reino Unido), Goudie y cols<sup>163</sup> han desarrollado un *score* de riesgo de transfusión y de transfusión masiva (transfusión de 4 ó más concentrados de hematíes). Se incluyó información de 39.970 pacientes, un 45,1% de los cuales recibió alguna transfusión, y un 15,0% una transfusión masiva.

La siguiente tabla muestra los *scores* correspondientes a las variables incluidas en el modelo que define el riesgo de transfusión.

Variable	Odds ratio (95% confidence interval)	Variable	Odds ratio (95% confidence interval)
Age per 10 yr	1.29 (1.25–1.32)	Preoperative haemoglobin by CPB status:	
Age per 10 yr <sup>2</sup>	1.03 (1.02–1.04)	Preoperative haemoglobin in grams per litre if CPB	0.71 (0.70–0.73)
Height per 10 cm	0.96 (0.92–1.00)	Preoperative haemoglobin in grams per litre if no CPB	0.60 (0.57–0.63)
Weight per 10 kg	0.85 (0.83–0.87)	Female vs male	1.76 (1.60–1.94)
Cardiogenic shock (yes vs no)	2.38 (1.26–4.49)	Operation type by sex:	
IABP used preoperatively (yes vs no)	1.82 (1.31–2.54)	Female and CABG only	1
Previous neurological accident (yes vs no)	1.28 (1.16–1.41)	Female and valve only	0.85 (0.76–0.95)
Diabetic on medication (yes vs no)	1.13 (1.05–1.21)	Female and other only	0.59 (0.48–0.72)
(Preoperative serum creatinine in micromoles per litre)/100	2.12 (1.94–2.31)	Female and CABG+valve	1.66 (1.41–1.95)
((Preoperative serum creatinine in micromoles per litre)/100) <sup>2</sup>	0.89 (0.88–0.91)	Female and CABG+other	1.05 (0.74–1.49)
Previous cardiac surgery (yes vs no)	1.74 (1.56–1.95)	Female and valve+other	0.83 (0.70–0.99)
MI at or in 30 days before operation (yes vs no)	1.37 (1.28–1.48)	Female and CABG+valve+other	1.16 (0.80–1.68)
Major aortic procedure (yes vs no)	2.02 (1.73–2.36)	Male and CABG only	1
Ejection fraction category:		Male and valve only	1.05 (0.97–1.15)
Good (>50%)	1	Male and other only	1.14 (0.93–1.40)
Fine (30–49%)	1.09 (1.02–1.15)	Male and CABG+valve	2.38 (2.16–2.62)
Poor (<30%)	1.40 (1.25–1.57)	Male and CABG+other	1.70 (1.44–2.00)
CPB used at any point (yes vs no)	2.33 (2.15–2.52)	Male and valve+other	1.22 (1.03–1.44)
		Male and CABG+valve+other	2.16 (1.70–2.75)
		Constant	0.22 (0.20–0.23)

Igualmente, se definió un modelo predictivo de riesgo de transfusión masiva.

Variable	Odds ratio (95% confidence interval)	Variable	Odds ratio (95% confidence interval)
Female vs male	1.12 (1.00–1.24)	Operation type:	
Age per 10 yr	1.22 (1.17–1.28)	CABG only	1
Weight per 10 kg	0.86 (0.83–0.89)	Valve only	1.17 (1.03–1.34)
IABP used preoperatively (yes vs no)	1.94 (1.37–2.74)	Other only	1.66 (1.25–2.20)
Chronic dialysis (yes vs no)	0.29 (0.15–0.59)	CABG+valve	2.73 (2.41–3.09)
Previous neurological accident (yes vs no)	1.13 (0.98–1.31)	CABG+other	2.07 (1.57–2.72)
Diabetic on medication (yes vs no)	1.22 (1.09–1.37)	Valve+other	1.52 (1.21–1.92)
(Preoperative serum creatinine in micromoles per litre)/100	1.97 (1.74–2.23)	CABG+valve+other	2.43 (1.75–3.38)
Preoperative haemoglobin in grams per decilitre	0.71 (0.69–0.73)	Urgency status × MI at or in 30 days before operation:	
Previous cardiac surgery (yes vs no)	2.25 (1.91–2.65)	No MI and not urgent operation	1
Major aortic procedure (yes vs no)	2.61 (2.05–3.33)	MI and urgent operation	1.84 (1.59–2.12)
CPB used at any point (yes vs no)	3.37 (2.90–3.93)	MI and not urgent operation	1.90 (1.34–2.70)
Ejection fraction category:		No MI and urgent operation	1.69 (1.53–1.87)
Good (>50%)	1	Constant	0.02 (0.02–0.03)
Fine (30–49%)	1.18 (1.06–1.31)		
Poor (<30%)	1.05 (0.89–1.25)		

Se comparó la capacidad pronóstica del *score* de riesgo transfusional con la de otros modelos propuestos como TRUST y TRACK mediante curvas ROC. El valor del área bajo la curva del *score* propuesto fue de 0,77, frente a valores de 0,71 y 0,71 correspondientes a los *scores* TRUST y TRACK. El área bajo la curva correspondiente al modelo de transfusión masiva fue de 0,81.

## 2.9. Análisis de partición recursiva

Los métodos de partición recursiva (RPA - *Recursive Partitioning Analysis*) se han convertido en una de las herramientas más usadas como método de creación de modelos de regresión no paramétrica y de clasificación en una gran cantidad de campos científicos, incluyendo la investigación biomédica. Son especialmente útiles en aquellas situaciones en las que aparecen un gran número de variables predictoras implicadas, incluso en presencia de interacciones complejas entre las mismas.

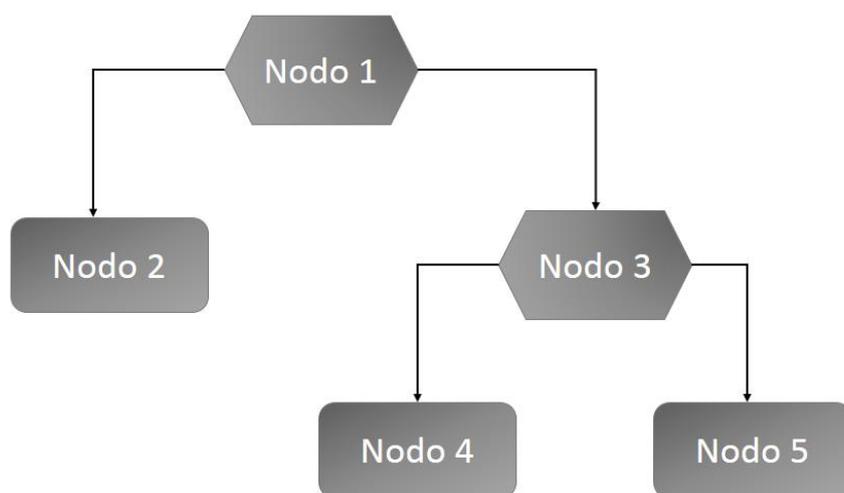
Los orígenes de los métodos de RPA se encuentran en la búsqueda de sistemas que permiten una estratificación en grupos homogéneos, de interés tanto para la evaluación de factores pronósticos, métodos de tratamiento o factores de riesgo<sup>164,165</sup>. Los algoritmos de clasificación más populares, CART y C4.5, fueron introducidos de forma independiente por Breiman y cols<sup>166</sup> y Quinlan<sup>167</sup>. Su aproximación no paramétrica y la interpretabilidad de los resultados conseguida justifican que estos algoritmos y sus derivados sean los utilizados de forma más habitual.

Los modelos de árbol de decisión se desarrollan a partir de la división recurrente de los datos. Esta división de la población tiene el objetivo de agrupar a los pacientes en subpoblaciones cada vez más homogéneas en relación a un resultado que nos es conocido, que se correspondería con el concepto de variable dependiente de los métodos estadísticos bayesianos. Estas particiones se repiten de forma sucesiva hasta que el grado de homogeneidad ya no se puede incrementar mediante una nueva partición.

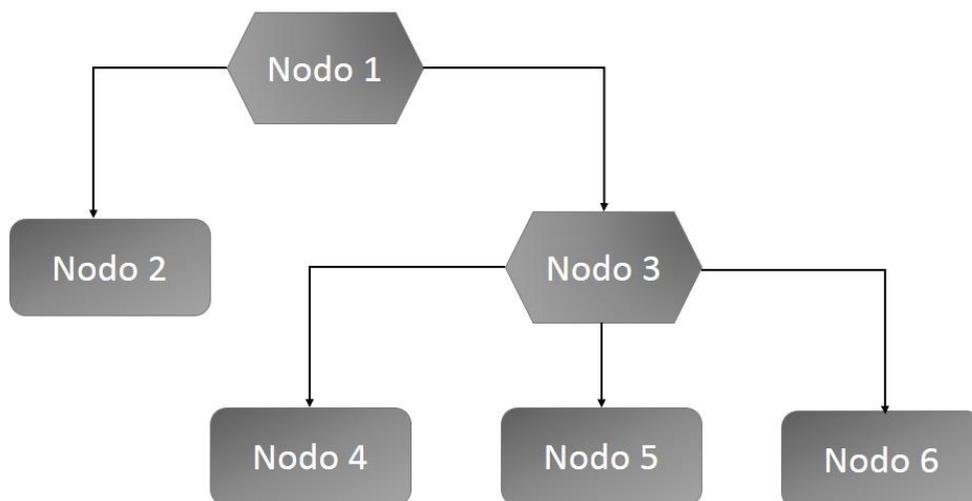
Los análisis estructurados en forma de árbol de clasificación están apareciendo como una alternativa a los modelos multivariantes tradicionales tales como la regresión lineal o logística en la valoración de variables dependientes cualitativas, o como los modelos

de riesgos proporcionales de Cox en casos en que la variable dependiente incluya un componente de seguimiento cronológico como la supervivencia.

Uno de los métodos más habituales para la creación de árboles de clasificación se basa en la técnica de partición recursiva binaria. El término binario implica que cada grupo de pacientes, representado por un **nodo** en un **árbol de decisión**, puede ser dividido en dos grupos, denominándose el nodo inicial como nodo parenteral, y las divisiones nodos hijos. El término recursivo hace referencia al hecho de que el proceso de partición se aplica de forma reiterada, de manera que cada uno de los nodos hijos se puede constituir como un nodo parenteral y dar lugar a nodos hijos adicionales.



Existen métodos de clasificación RPA que no limitan la división de los nodos a una partición binaria de la variable, sino que evalúan la posibilidad de llevar a cabo una división múltiple de la misma, siempre que esta división de un nodo parenteral en más de dos nodos hijos aporte una mejor capacidad de clasificación (modelo CHAID).



### 2.9.1. Creación de un árbol de clasificación

La técnica de clasificación o de decisión de acuerdo con la metodología RPA requiere de una serie de etapas. El primer paso consiste en la **creación de un árbol de clasificación** a partir de la división de los nodos. El segundo paso, en **detener las divisiones** cuando se ha alcanzado la capacidad máxima de clasificar de forma adecuada los datos, punto en el que se ha conseguido un árbol con la máxima ramificación, posiblemente con un uso redundante de la información. Finalmente, el tercer paso consiste en la **poda** del árbol, consiguiendo un árbol más sencillo sin pérdida de capacidad pronóstica.

#### Creación del árbol de clasificación

El árbol de clasificación se inicia con el nodo raíz, que podemos asimilar al tronco del árbol, que incluye a la totalidad de los pacientes. A partir del conjunto de pacientes, el programa estadístico que elabora el árbol de decisión busca la variable con una mejor capacidad de dividir el nodo parenteral en nodos hijos en función de la variable dependiente. Con la finalidad de encontrar la variable con una mejor capacidad pronóstica, el *software* evalúa cada una de las variables independientes incluidas inicialmente en el modelo, así como cada uno de los valores de estas variables. Para la elección de la variable de división, el programa busca la obtención de unos nodos hijos de la máxima homogeneidad en relación al resultado que se está evaluando. Una vez

realizada esta primera división, el programa actúa de forma similar con cada uno de los nodos hijos, considerándolos como nodos parenterales.

El sistema RPA procede seleccionando una a una cada variable recogida. Se evalúa el valor de cada una maximizando el criterio de selección a través de todas las variables y su influencia en el pronóstico. Para cada nodo, se van creando tablas de contingencia de 2x2 una y otra vez hasta que arroja un resultado estadísticamente significativo o una de las divisiones crea un grupo con muy pocos pacientes<sup>168</sup>.

El análisis de una ramificación dentro de una variable nominal evalúa  $2^{m-1}-1$  ramificaciones posibles, donde  $m$  es el número de categorías. Las variables de orden tienen  $m-1$  divisiones posibles. La división óptima de una variable se define como la que está asociada con el valor mayor de Chi-cuadrado. Este punto de corte se convierte la primera rama de un árbol RPA. Esta rama se va dividiendo mientras el test de Wilcoxon sea significativo para cada una de las variables. Cada división forma dos subgrupos nuevos de pacientes (es decir, forma un punto de ramificación), y las divisiones continúan hasta que la siguiente división deja de crear valores que sobrepasan en nivel de relevancia.

El principal objetivo a plantear cuándo queremos dividir un nodo es seleccionar el punto de corte óptimo que divida este nodo en unos subnodos homogéneos<sup>169</sup>. Una homogeneidad completa de los nodos es un objetivo que raramente se consigue. Una medida cuantitativa de la homogeneidad del nodo es la noción de la "impureza" del nodo. La operación más simple que podemos formular de esta idea vendría dada por el cociente:

**Nº de pacientes que presentan  
la característica a estudio**

---

**Total de pacientes en el nodo**

La relación óptima sería de 0 ó 1, lo que indicaría la pureza completa del nodo. En la práctica un nodo siempre será parcialmente homogéneo, por lo que debemos medir la pureza del nodo. Supongamos que "x<sub>1</sub>" es el número de cigarrillos consumidos al día y "c" es el punto de corte que divide el factor cigarrillos/día en dos subnodos homogéneos. Se plantea la siguiente tabla:

	Vivo	Muerto	
<20 cig/día (τ <sub>i</sub> ), x <sub>1</sub> ≤c	n <sub>11</sub>	n <sub>12</sub>	n <sub>1*</sub>
>20 cig/día (τ <sub>d</sub> ), x <sub>1</sub> >c	n <sub>21</sub>	n <sub>22</sub>	n <sub>2*</sub>
	n* <sub>1</sub>	n* <sub>2</sub>	

*Tabla de contingencia para la medición de la pureza de un nodo*

Donde (τ<sub>d</sub>)= nodo derecho y (τ<sub>i</sub>)= nodo izquierdo

Tomemos Y=1 si el paciente ha muerto e Y=0 si no lo está. Estimaremos P{Y=1|τ<sub>i</sub>} y P{Y=1|τ<sub>d</sub>} con n<sub>12</sub>/n<sub>1\*</sub> y n<sub>22</sub>/n<sub>2\*</sub> respectivamente.

Introducimos la noción de la impureza (i) del nodo izquierdo como:

$$i(\tau_i) = n_{11}/n_{1*} \log(n_{11}/n_{1*}) - n_{12}/n_{1*} \log(n_{12}/n_{1*})$$

De la misma forma, la impureza del nodo derecho vendría definida por:

$$i(\tau_d) = n_{21}/n_{2*} \log(n_{21}/n_{2*}) - n_{22}/n_{2*} \log(n_{22}/n_{2*}).$$

Entonces, la bondad del corte (s) se mide como:

$$\Delta I(s, \tau) = i(\tau) - P\{\tau_i\}i(\tau_i) - P\{\tau_d\}i(\tau_d)$$

Donde τ es el nodo parenteral de (τ<sub>d</sub>) y (τ<sub>i</sub>), y P{τ<sub>i</sub>} y P{τ<sub>d</sub>} son respectivamente las probabilidades de entrar dentro de los nodos τ<sub>d</sub> y τ<sub>i</sub>. Se puede reemplazar P{τ<sub>i</sub>} por n<sub>1</sub>/(n<sub>1</sub>+n<sub>2</sub>) y P{τ<sub>d</sub>} por n<sub>2</sub>/(n<sub>1</sub>+n<sub>2</sub>)<sup>29</sup>. Ésta fórmula mide el grado en que se reduce la impureza del nodo parenteral a sus nodos derivados.

Este es un ejemplo de una iteración. El programa realiza reiteraciones hasta que da con el valor "p" más significativo, tomando éste como punto de corte, haciendo crecer de ésta manera el árbol.

Como se dan comparaciones múltiples en cada posible división, el nivel de relevancia se ajusta para el número de comparaciones realizadas.

Un punto de corte óptimo (subdivisión) se selecciona bajo tres criterios:

1. Crea la mejor separación de dos grupos;
2. El nivel asociado de significación excede el valor requerido para comparaciones múltiples;
3. Suficiente número de pacientes pertenecen a cada grupo. Cualquier rama que no difiera significativamente con respecto al resultado de interés es recombinada. De esta manera, las ramas finales del árbol representan agrupaciones homogéneas<sup>170</sup>.

El método RPA sólo se utiliza con pacientes con grupos de datos completos para cualquier variable. Sólo se pueden crear divisiones de grupos de pacientes cuyos registros contienen información completa. Todos los pacientes pertenecen a un solo grupo basado en diferentes combinaciones de las variables examinadas.

Cuando los grupos son indivisibles, se convierten en nodos terminales, que serán subgrupos homogéneos con respecto a un resultado. Aunque los subgrupos izquierdo y derecho de cada división siempre son significativamente diferentes entre ellos, no necesariamente todos los nodos terminales son diferentes. De esta manera, nodos terminales que poseen pronóstico similar se reagrupan a fin de obtener clases RPA homogéneas y con diferencias significativas entre ellas. Por tanto, el RPA también comprueba si se pueden agrupar nodos terminales similares<sup>171</sup>.

### **Detención en la creación del árbol de clasificación**

Como se ha mencionado anteriormente, el proceso de construcción del árbol se mantiene hasta que es imposible su continuación. El proceso se detiene cuando:

- queda sólo un caso en un nodo, o todos los casos incluidos en el nodo cuentan con un idéntico resultado de acuerdo con la variable predictiva, lo que hace imposible la partición de nodo

- existe una limitación impuesta sobre la construcción del árbol, ya sea en base a un mínimo de casos para cada nodo terminal, o por la existencia de una limitación externa en el número de ramas.

El árbol "máximo" así creado tiende a contar con un exceso de ramas que no aportan información relevante. Este árbol máximo tiende a seguir cada idiosincrasia existente en el grupo de sujetos incluidos en el estudio, si bien la capacidad discriminativa de alguna de las ramas es posible que sea escasa. Las ramas terminales del árbol es posible que no aporten una discriminación relevante de cara a establecer un pronóstico o clasificar el conjunto de pacientes de acuerdo con una característica determinada, definida por la variable predictiva. Una de las ventajas del método RPA es que la profundidad del árbol de clasificación no debe ser uniforme para la totalidad árbol, de manera que diferentes partes de árbol pueden requerir de diferentes profundidades.

### **Poda del árbol de clasificación**

A partir del árbol máximo, se procede a la eliminación de las ramas que no aportan una información relevante para la clasificación del conjunto de pacientes de acuerdo con unos parámetros estadísticos que pueden ser modificados por el usuario de los programas de elaboración de árboles de clasificación, considerando un valor denominado  $\alpha$  que evalúa la complejidad del árbol, y el coste del error definido a partir de la trascendencia clínica de una clasificación errónea.

### **2.9.2. Ventajas de las técnicas de clasificación RPA**

Los métodos de clasificación RPA cuentan con una serie de ventajas respecto a otros métodos de clasificación, incluyendo los métodos multivariantes<sup>172</sup>. En primer lugar se trata de un método inherentemente no paramétrico, por lo que no se realizan asunciones referentes a la distribución de los valores de las variables incluidas en el modelo. En consecuencia, se trata de una metodología que mantiene su validez incluso en casos en que la distribución de las variables incluidas es marcadamente asimétrica.

Dependiendo solamente de la prueba modificada de Wilcoxon, no paramétrica, el RPA no requiere un conocimiento previo del comportamiento biológico de una enfermedad o situación.

Se pueden citar algunas ventajas del método RPA con respecto a los análisis realizados con estadística bayesiana:

- Provee una clara descripción de interacciones complejas entre factores de riesgo y no depende de asunciones tales como linealidad de efectos para variables continuas
- Facilidad en el manejo de los datos
- Gráficamente es un algoritmo de toma de decisiones muy parecido a los procesos de decisión habituales
- Interpretación más directa
- La creación de subgrupos imitando una estructura de árbol (recursión binaria) simplifica la toma de decisiones

Finalmente, una ventaja fundamental del método RPA respecto a la estadística bayesiana convencional reside en la facilidad con que cuenta este método de identificar grupos singulares de pacientes con un comportamiento determinado en referencia a la variable dependiente. Se trata habitualmente de grupos de pacientes con un perfil poco habitual en el contexto general de la población estudiada. La estadística bayesiana considera las variables independientes de forma global, de manera que si este grupo singular cuenta con una escasa representación dentro de la variable, es posible que quede enmascarado dentro del global de la población.

## **3. JUSTIFICACIÓN**



### 3. JUSTIFICACIÓN

Un elevado número de estudios, alguno de ellos realizados en nuestro mismo entorno hospitalario<sup>173</sup>, han analizado las variables relacionadas con la realización de transfusiones en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca mediante técnicas estadísticas multivariantes. Sin embargo, en nuestro conocimiento, no existen estudios que hayan abordado dicho análisis utilizando técnicas de partición recursiva.

Pensamos que las técnicas de partición recursiva pueden ayudar en la valoración de los factores de riesgo relacionados con la práctica de transfusiones en cuanto permiten la identificación de variables y subpoblaciones que no son identificadas a partir de las técnicas de análisis estadístico bayesiano. Además, las técnicas de partición recursiva cuentan con la posibilidad de ofrecer los puntos de corte óptimos en la valoración de variables continuas asociadas a la realización de transfusiones, permitiendo una categorización de los pacientes en función de dichas variables continuas con la mejor capacidad pronóstica



## 4. HIPÓTESIS



## 4. HIPÓTESIS

*Las técnicas de partición recursiva permiten la identificación de factores de riesgo asociados a la práctica transfusional en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca.*



## **5. OBJETIVOS**



## 5. OBJETIVOS

El objetivo global del presente estudio es analizar las variables relacionadas con la realización de transfusiones durante el periodo perioperatorio de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en el Hospital de Sant Pau durante un periodo de 5 años (2009-2013) mediante un método de partición recursiva, así como de las repercusiones en la morbilidad y mortalidad asociadas a la realización de transfusiones en este grupo de pacientes.

Como objetivos concretos se plantean:

1. Analizar la **frecuencia en el uso de hemoderivados** durante el periodo perioperatorio en nuestra población de pacientes intervenidos de cirugía cardíaca.
2. Evaluar mediante un **análisis de partición recursiva** las **variables relacionadas con la realización de transfusiones** durante el periodo perioperatorio en dichos pacientes
3. Evaluar mediante un análisis de partición recursiva las variables relacionadas con la realización de transfusiones durante el periodo perioperatorio en estos pacientes **en función del sexo**.
4. Analizar la **relación existente entre la mortalidad hospitalaria y la transfusión** durante el periodo perioperatorio
5. Cuantificar el impacto en la **duración del ingreso hospitalario** de la práctica de las transfusiones.
6. Definir los grupos de con **riesgo de requerir una transfusión masiva** en los pacientes candidatos a cirugía cardíaca.



## **6. MATERIAL Y MÉTODOS**



## 6. MATERIAL Y MÉTODOS

### 6.1. Características de los pacientes y variables evaluadas

El presente estudio se ha realizado de forma retrospectiva a partir de la información recogida de forma prospectiva (estudio ambispectivo) e incluida en una base de datos que recoge las características epidemiológicas, antecedentes, tipo de cirugía realizado y seguimiento de los pacientes intervenidos de cirugía cardiaca en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona.

Se recogieron y analizaron los datos de los procedimientos realizados de forma consecutiva durante el periodo de 2009 a 2013. Se incluyeron todos los tipos de procedimientos a excepción de los que consistían exclusivamente en la implantación de marcapasos o de desfibriladores automáticos.

A efectos de cálculo, a los pacientes a los que durante el periodo de estudio se les realizó dos o más procedimientos quirúrgicos diferentes, cada uno de ellos fue considerado de forma diferenciada.

La información correspondiente a las transfusiones se obtuvo de datos proporcionados por el Banco de Sangre, incluyendo la totalidad de las transfusiones de hemoderivados realizadas durante el periodo perioperatorio (incluyendo un día previo a la cirugía y hasta 7 días con posterioridad a la misma).

Las siguientes tablas enumeran las variables consideradas en la realización del presente estudio.

Demográficas	
Año de la cirugía	Variable categórica: 2009-2013
Sexo	Binaria: masculino / femenino
Edad	Variable continua: edad (años)
Peso	Variable continua (kg)
Talla	Variable continua (cm)
Índice de masa corporal	Variable continua: peso / talla <sup>2</sup>
Determinaciones analíticas preoperatorias	
Hb preoperatoria	Variable continua (g/L)
Creatinina preoperatoria	Variable continua (µmol/ml)
Aclaramiento de creatinina	Variable continua (mL/min)
Hombres: Aclaramiento = $(140 - \text{edad}) * \text{peso} / (\text{creatinina} * 72)$	
Mujeres: Aclaramiento = $(140 - \text{edad}) * \text{peso} / (\text{creatinina} * 72) * 0,85$	
Comorbilidades	
Euroscore	Variable continua
Euroscore II (logístico)	Variable continua
Fracción de eyección del VI	Variable continua
Grado NYHA	Variable continua
<i>Diabetes mellitus</i>	Binaria: sí / no
Hipertensión pulmonar	Binaria: sí / no
Insuficiencia renal crónica	Binaria: sí / no
EPOC	Binaria: sí / no
Arteriopatía extracardiaca	Binaria: sí / no
Hepatopatía	Binaria: sí / no
AVC	Binaria: sí / no
Insuficiencia cardiaca derecha	Binaria: sí / no
Angina	Binaria: sí / no
IAM	Binaria: sí / no
Estado preoperatorio crítico	Binaria: sí / no

Angioplastia	Binaria: sí / no
Endocarditis	Binaria: sí / no
<b>Tratamiento previo</b>	
AAS	Binaria: sí / no
Clopidogrel	Binaria: sí / no
Dicumarínicos	Binaria: sí / no
<b>Procedimiento quirúrgico</b>	
Motivo de ingreso	Binaria: programado / urgente
Prioridad de la cirugía	Variable categórica <ul style="list-style-type: none"> <li>• Programado</li> <li>• Preferente</li> <li>• Urgente</li> <li>• Emergente</li> </ul>
Cirugía cardíaca previa	Binaria: sí / no
Tipo de cirugía	Variable categórica <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valvular + coronaria</li> <li>• Coronaria</li> <li>• Valvular</li> <li>• Aorta</li> <li>• Trasplante</li> <li>• Asistencia</li> <li>• Otros</li> </ul>
Circulación extracorpórea (CEC)	Binaria: sí / no
Tiempo de CEC	Variable continua (min)
Tiempo de clampaje aórtico	Variable continua (min)
<b>Transfusiones perioperatorias</b>	
Transfusión	Binaria: sí / no
Transfusión de hematíes	Nº concentrados hematíes
Transfusión de plasma	Nº unidades de plasma
Transfusión de plaquetas	Nº unidades de plaquetas
Suma de transfusiones	Total de hemoderivados transfundidos

Variables de control postoperatorio	
<b>Tipo de alta</b>	Binaria: alta / exitus hospitalario
<b>Duración del ingreso hospitalario</b>	Variable continua: días de ingreso desde la realización de la cirugía

La función renal fue calculada para todos los pacientes utilizando la cifra de aclaramiento de creatinina según la fórmula de Cockcroft y Gault<sup>174</sup>, indexada para una superficie corporal de 1,73m<sup>2</sup> (Anexo 4). La superficie corporal fue calculada según la fórmula de Mosteller<sup>175</sup> (Anexo 4).

## 6.2. Manejo clínico

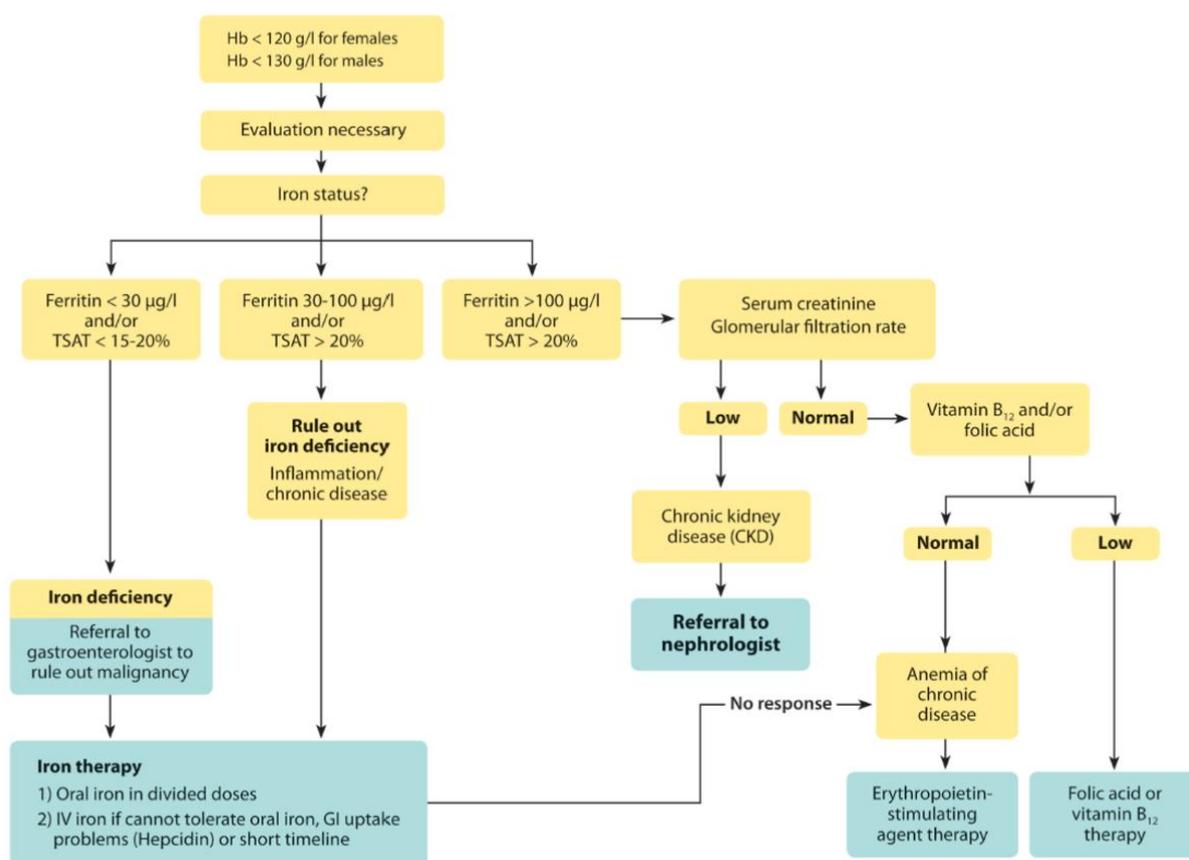
El manejo clínico de los pacientes tanto en el periodo preoperatorio como en el intra y postoperatorio se realizó siguiendo los protocolos de nuestra institución.

### 6.2.1. Valoración preoperatoria

Todos los pacientes que se operaron de forma programada electiva y preferente fueron intervenidos tras discutir el caso en sesión médico-quirúrgica multidisciplinar, con tiempo de antelación suficiente para optimizar su estado:

- Pacientes intervenidos **electivamente**: tras ser aceptados en sesión médico-quirúrgica y con al menos un mes de antelación, fueron visitados en un dispensario específico, donde se detectan e intentan optimizar los estados de anemia, de insuficiencia renal aguda o crónica reagudizada u otras patologías susceptibles de ser mejoradas.
- Pacientes intervenidos de forma **preferente** (estando hospitalizados): la valoración preoperatoria también se realizó con la misma finalidad, aunque en ocasiones la premura de la indicación quirúrgica no permitió disponer del tiempo aconsejado de 4 semanas para la corrección de la anemia y de la reagudización de la insuficiencia renal.
- Los pacientes intervenidos de forma **urgente y emergente**, por razones obvias, se valoraron y trataron con la limitación de tiempo que impone este tipo de cirugía.

El **manejo de la anemia preoperatoria** (definida como Hb < 120 g/L en mujeres no embarazadas y < 130 g/L en hombres) se llevó a cabo de acuerdo con el protocolo estandarizado para estos pacientes en nuestra institución, similar al reflejado en el siguiente esquema:



Algoritmo de manejo de anemia preoperatoria (tomado de Goodnough LT<sup>196</sup>).

SF= Ferritina sérica. TSAT=saturación de transferrina.

En caso de detección de un estado de **insuficiencia renal aguda o crónica reagudizada**, se valoraron los posibles factores desencadenantes y/o agravantes para intentar optimizar la función renal del paciente antes de la cirugía (tratamiento agresivo con diuréticos, tratamiento con AINEs,...)

**Manejo preoperatorio del tratamiento con antiagregantes:**

- Clopidogrel: suspensión del tratamiento los 5 días previos a la cirugía
- AAS a dosis > 300 mg: paso a dosis de 100 mg/d los 5 días previos a la cirugía
- AAS a dosis bajas (100 mg/d): mantenimiento del tratamiento
- Tirofiban: suspensión del tratamiento entre 4-8h previas a la cirugía

**Manejo preoperatorio del tratamiento con anticoagulantes orales:**

- Los pacientes intervenidos de forma electiva o preferente se manejaron según las indicaciones realizadas por la Unidad de Hemostasia y Coagulación del Servicio de Hematología (paso de dicumarínicos a heparinas de bajo peso molecular o heparina sódica)
- En los pacientes intervenidos de forma urgente o emergente en tratamiento con estos fármacos se antagonizó su efecto mediante administración de 10 mg de vitamina K y de complejo protrombínico, ajustando la dosis de éste al nivel de INR, siguiendo el protocolo institucional. Se administró una dosis de 15UI/Kg si el INR era superior a 1,5 e inferior a 3, y de 25-30 UI/Kg si el INR era superior a 3 ó no era conocido. El objetivo es tener un INR inferior a 1,5.

**6.2.2. Manejo intraoperatorio**

Se siguieron los protocolos estandarizados por el Servicio de Anestesiología desarrollados específicamente para estos pacientes.

**Fluidoterapia intraoperatoria**

**a. Compensación del ayuno.** Hasta el año 2012 la compensación inicial parcial de la pérdida de volemia secundaria al ayuno se realizaba con 500 ml de solución coloide (Voluven™ 6% Hidroxietilalmidón 130/0.4). No se realizó esta compensación en pacientes diabéticos, que ya fueron tratados preoperatoriamente con suero glucosado 10%. Posteriormente, y siguiendo las recomendaciones generales vigentes de fluidoterapia restrictiva, no se realizó este aporte de líquidos si la situación hemodinámica del paciente no lo requería.

**b. Cirugías coronarias sin circulación extracorpórea:** el objetivo fue el mantenimiento de la normovolemia (monitorizada por ecocardiografía) de forma balanceada, con coloides (Voluven™ 6%), compensando pérdidas insensibles (calculadas entre 3-5 ml/kg/h) y pérdidas hemáticas no recuperadas.

**c. En cirugías con circulación extracorpórea:**

- El cebado del circuito de circulación extracorpórea se realizó con 1000 ml, correspondientes a 400 ml de solución cristaloides (Plasmalyte<sup>R</sup>), 400 ml de solución coloidal (durante el periodo de estudio se realizó con Voluven™ 6%) y 200 ml de manitol 20%.
- El volumen correspondiente a la administración de soluciones de cardioplegia varió según la duración de la CEC (se administró una cardioplegia de inducción, una o varias de mantenimiento y otra final de reperfusión) y las preferencias del equipo quirúrgico (cardioplegia tipo Buckberg o de Calafiori, suponiendo esta última menor aporte de volumen), asumiendo un promedio de 1000 ml.
- Durante el periodo de CEC se contempló la posibilidad de disminuir el balance positivo mediante técnicas de filtración si éste era superior a 1500-2000 ml, y siempre que clínicamente se considerase un beneficio para el paciente (excesiva hemodilución con consiguiente bajada del hematocrito por debajo de 18%, pacientes con fallo renal en anuria/oligoanuria, pacientes en anasarca previa,...).
- Fuera del periodo de CEC, se compensaron de forma balanceada con coloides y cristaloides (contando con el balance de CEC) las pérdidas insensibles y las hemáticas no recuperadas a fin de mantener la euvolemia.

#### **Utilización intraoperatoria de sistemas de recuperación celular (*cell saver*)**

En nuestro centro se utiliza de forma sistemática el sistema de recuperador celular siempre que el sangrado previsto sea superior a 1000 cc. Esto incluye su uso rutinario en las siguientes cirugías:

- Reintervención de cirugía cardíaca
- Intervención previa por esternotomía para cirugía no cardíaca

- Irradiación mediastínica previa
- Cirugía combinada (valvular más coronaria)
- Realización de  $\geq 3$  injertos coronarios
- Tratamiento previo con fármacos del tipo:
  - Clopidrogel en los 5 – 7 días previos
  - Fibrinólisis en las últimas 24 horas
  - Antagonistas receptores GP IIb/IIIa
- Plaquetopenia ( $< 150.000$  plaquetas /mm<sup>3</sup>)
- Alteración de la coagulación
- Anticuerpos específicos que dificulten o limiten la disponibilidad de hemoderivados.
- Sustitución valvular múltiple
- Cirugía de la aorta ascendente y/o arco aórtico
- Trasplante cardiaco

Se estima una recuperación promedio del 50% del volumen de sangrado recogido por el dispositivo, dentro de unos márgenes de hematocrito entre el 20 y el 30% (la rentabilidad de la recuperación disminuye drásticamente con hematocritos bajos).

### **Protocolo de manejo de la heparinización**

En todos los pacientes intervenidos con circulación extracorpórea (incluidos los mini-circuitos, MECC) se empleó el mismo protocolo de heparinización: heparina sódica en dosis de 3mg por kilogramo de peso del paciente, con el objetivo de mantener un tiempo de coagulación activado (TCA)  $> 400$  seg, siendo revertida tras la desconexión de la CEC mediante el uso de protamina, en relación 1:1 respecto a la heparina administrada.

En los pacientes coronarios intervenidos sin circulación extracorpórea la dosis de heparina se redujo a 1-1,5 mg/kg, con TCA objetivo entre 200 y 400 seg, siendo igualmente revertido su efecto con protamina 1:1 al finalizar la realización de los injertos.

### **Tratamiento antifibrinolítico intraoperatorio**

Dado el conocido efecto de la activación de la fibrinólisis en el contexto de la derivación cardiopulmonar, en todos los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, se les administró profilácticamente en quirófano (antes y después de entrar en CEC) ácido tranexámico, siguiendo el protocolo específico para estos pacientes establecido en nuestro centro.

El ácido tranexámico es un derivado sintético de la lisina e inhibe la fibrinólisis bloqueando el punto de unión de la lisina al proenzima plasminógeno y evitando así el enlace de la plasmina a la fibrina. De este modo se bloquea el efecto normal de la plasmina que es la disolución de coágulos o fibrinólisis.

Dado que el ácido tranexámico se elimina en un 95% por el riñón, en casos de insuficiencia renal existe el riesgo de acumulación del fármaco por lo que se redujo la dosis según el grado de afectación de la filtración glomerular.

### **6.2.3. Criterios de transfusión de hemoderivados, manejo de fármacos procoagulantes y de la hemorragia**

En el Hospital de Sant Pau hay protocolos específicos de transfusión y manejo del sangrado y la coagulopatía desarrollados específicamente para los pacientes de cirugía cardíaca.

#### **Criterios de transfusión de concentrados de hematíes**

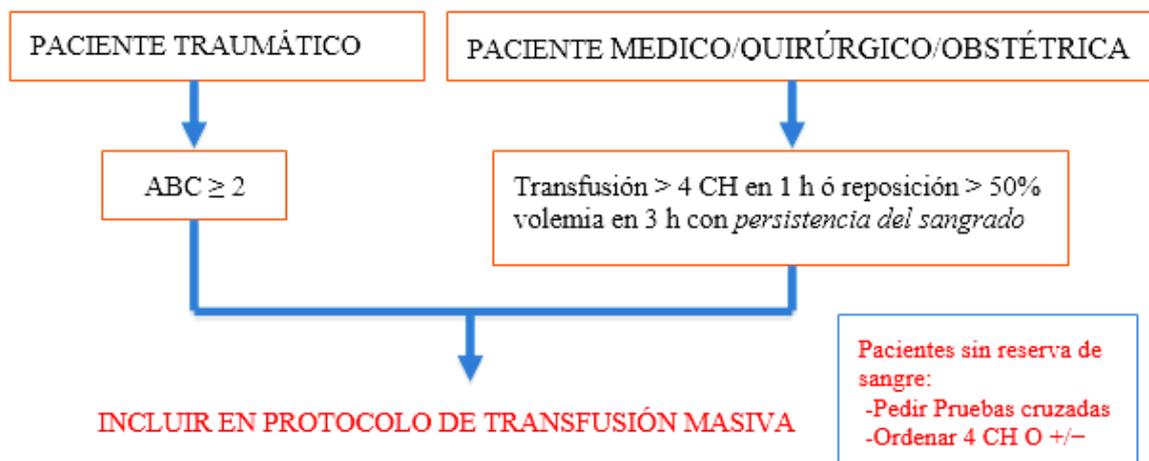
##### **a. Preoperatorio**

No se contempla la transfusión preoperatoria siempre y cuando los niveles de hemoglobina no desciendan por debajo de una cifra absoluta de 70 g/L o existan signos / síntomas de hipoperfusión secundaria a la anemia, dejando este último punto a criterio del médico responsable.

##### **b. Intraoperatorio**

- Período previo a la instauración del *bypass* cardiopulmonar (CPB). No se contempla la transfusión a no ser que:

- 1) los niveles de Hb desciendan por debajo de 70 g/L,
  - 2) existan signos de hipoperfusión tisular periférica (saturación venosa central <70%, venosa mixta <65%) o cerebral (saturación regional de oxígeno monitorizada por INVOS® <40% en cualquiera de los dos hemisferios) en la que la anemia pueda ser (co)responsable
  - 3) exista una situación de sangrado activo importante y no controlado, pudiendo activarse si cumple criterios el Protocolo de Transfusión Masiva (PTM) implantado en nuestro centro desde el año 2011 (ver algoritmo posterior)
- Durante la circulación extracorpórea. Se procede a transfusión si:
    - 1) desciende el hematocrito por debajo de 18% ( o la cifra de Hb por debajo de 60 g/L), o si
    - 2) existen signos de hipoperfusión tisular periférica (saturación medida en la línea venosa <65-70%, acidosis metabólica sin otra causa que la justifique, oligoanuria,...) o cerebral (saturación regional de oxígeno monitorizada por INVOS® <40% sostenida en cualquiera de los dos hemisferios) en la que la anemia pueda ser un factor determinante
  - Posteriormente al CPB. Se procede a transfusión si:
    - 1) desciende la cifra de Hb por debajo de 75 g/L, o si
    - 2) existen signos de hipoperfusión tisular periférica (saturación venosa central <70% o venosa mixta <65-70%), cerebral (saturación regional de oxígeno monitorizada por INVOS® <40% sostenida en cualquiera de los dos hemisferios) o miocárdica en las que la anemia pueda ser un factor determinante, siempre y cuando se haya asegurado un correcto estado de la volemia y descartado otras causas que puedan estar condicionando esos estados de hipoperfusión.
    - 3) exista una situación de sangrado activo importante y no controlado, pudiendo activarse si cumple criterios el Protocolo de Transfusión Masiva (PTM) vigente en nuestra institución desde el año 2011 y que se refleja en la siguiente figura:



+

Objetivo	Monitorización	Parámetro objetivo	Procedimiento/Tto
Mantener Oxigenación tisular	-Presión arterial -Hb basal y post-transfusión CH -Déficit bases y lactatos cada 30'	-PAM:55-65mmHg; >65mmHg si HTA - ≥ 8g/L - <-6mEq/l; ≤4mmol/L	-Cristaloides y coloides, restringir según PAM -CH:PFC:PLQ=1:1±1 -NA si PAM<55mmHg a pesar de volumen.
Detener la hemorragia	-ECO (FAST) -TAC -Revisión quirúrgica	-Estabilidad HMD. -Estabilidad Hb	- Cirugía. - Embolización - "Damage Control"
Controlar coagulopatía (Monitorizar 10' después de cada Tto)	-Temperatura -Calcio iónico. -Ph	- T: ≥35° C - Ca <sup>++</sup> 1,1-1,13mmol/L - Ph: ≥7,2	-Mantas aire y calentadores de suero -Cloruro calcio 1gr -Bicarbonato 10mEq/def base.
	-TP/TTPa -Rotem CT Extem y CT Intem	- < 1,5 - < 80; y < 240	PFC 15-20ml/kg
	-Fibrinógeno(Clauss) -Rotem MCF Extem o Intem y MCF Fibtem	- ≥1,5g/L. - ≥ 45 y ≥ 9	Concentrado de fibrinógeno Si MCF Ex o In<45 yMCF Fibtem< 9 (Dosis ver anexo)
	-Plaquetas -Rotem MCF Extem y Fibtem	- ≥ 50x10 <sup>9</sup> /l; ≥ 80x10 <sup>9</sup> /l si CC o TCE. - ≥ 45 y ≥ 9	Plaquetas 1 Pool Si MCFEx<45 y Fibtem ≥9 o MCF Ex o In< 30 y Fibtem<9
	-TCA -Rotem CT Heptem y CT Intem.	- No > 20% basal - CT Heptem ≤ CT Intem	Sulfato de Protamina Dosis 1/l de Heparina
	Rotem ML Extem	≥ 15% y Corregido en APTM	Acido Tranexámico. Bolus 20mg/Kg hasta corrección .
	Hemorragia difusa persistente y refractaria a todos los tratamientos.	Ph≥7,2; Ca <sup>++</sup> >1,1;T≥ 34°C;PLQ≥50x10 <sup>9</sup> /l;Hb≥ 8g/L;Fibrinógeno>1gr/L; PT y TTPa<2	-90ug/Kg rFVIIa, repetir a las 2h si es necesario. -Off-label use: Pedir consentimiento!!!
Pacientes en tratamiento con antivitaminicos K	INR < 1,5	CCP-INR>1,5<3 15UI/Kg; INR>3 o no conocido 25-30UI/Kg.	

ABC: Assessment of blood consumption; TCE: traumatismo craneoencefálico; HTA: Hipertensión arterial crónica. PFC: Plasma fresco congelado; CH: Concentrados de hematies; PLQ: Plaquetas; NA: Noradrenalina; FAST: Focused abdominal sonography for trauma; TAC: tomografía computadorizada; HMD: Hemodinámica; Hb: Hemoglobina; TP: Tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado; Parámetros ROTEM: CT: Clotting time; EX: test EXTEM; IN: test INTEM; MCF: Maximum clot firmness. ML: Maximum Lysis; CCP: Concentrado de complejo protrombínico.

### c. Postoperatorio

- Durante su estancia en la Unidad de Críticos. Se indica la transfusión de concentrados de hematíes si:
  - 1) desciende la cifra de hemoglobina por debajo de 70-75 g/L (en función de la tolerancia clínica), o si
  - 2) existen signos de hipoperfusión tisular periférica (saturación venosa central < 70% o venosa mixta < 65-70%), miocárdica o renal en la que la anemia pueda ser un factor determinante y habiéndose optimizado otras posibles causas
  - 3) exista una situación de sangrado activo importante y no controlado, pudiendo activarse si cumple criterios el Protocolo de Transfusión Masiva (PTM)
- Durante su estancia en sala de estancia convencional: se mantienen vigentes los mismos criterios de transfusión que los explicitados en el apartado anterior

### Criterios de transfusión de plaquetas

La disminución del número de plaquetas tras una circulación extracorpórea suele ser del 30-50%, como consecuencia de la hemodilución, destrucción y adhesión de las mismas al circuito. Además, hay una disfunción plaquetar inducida por la CEC (especialmente si ha sido prolongada, de > 150 min), secundaria a excesiva activación plaquetar, defectos en los receptores GPIb y GPIIb/IIIa, hipotermia, y uso excesivo de almidones y protamina. La trombocitopenia y la disfunción plaquetar se consideran la principal anomalía responsable del sangrado tras cirugía cardíaca de causa no quirúrgica.

La transfusión de plaquetas puede estar indicada si:

- La cifra absoluta de plaquetas es inferior a 80.000/mm<sup>3</sup>
- Si el paciente presenta una hemorragia excesiva, el recuento no es inferior a 80.000/mm<sup>3</sup>, pero se sospecha clínicamente una trombocitopatía y se descartan otras causas de sangrado

- Los datos aportados por las pruebas de coagulación del laboratorio y/o por la tromboelastografía (ROTEM, a partir del año 2011) sugieren coagulopatía por alteración del número o función plaquetar

### **Desmopresina**

En este contexto, se valora la existencia de antecedentes patológicos o medicamentosos que puedan contribuir al sangrado por disfunción plaquetar sensible al tratamiento con desmopresina, como son:

- Tratamiento previo con AAS
- Utilización de coloides por encima de la dosis recomendada, por su efecto de disminución del factor von Willebrand. Este efecto podría ser clínicamente más significativo en los pacientes con grupo sanguíneo o.
- Uremia
- Hepatopatía

En estos casos se contempla la administración de desmopresina 0,3-0,4 µg/Kg peso. La desmopresina es un análogo sintético de la hormona antidiurética que actúa aumentando los niveles plasmáticos de factor VIII y de von Willebrand, y se le ha atribuido también un papel antiinflamatorio. Parece que puede ser útil en la disminución del sangrado cuando la sospecha de disfunción plaquetar es alta.

### **Criterios de transfusión de plasma**

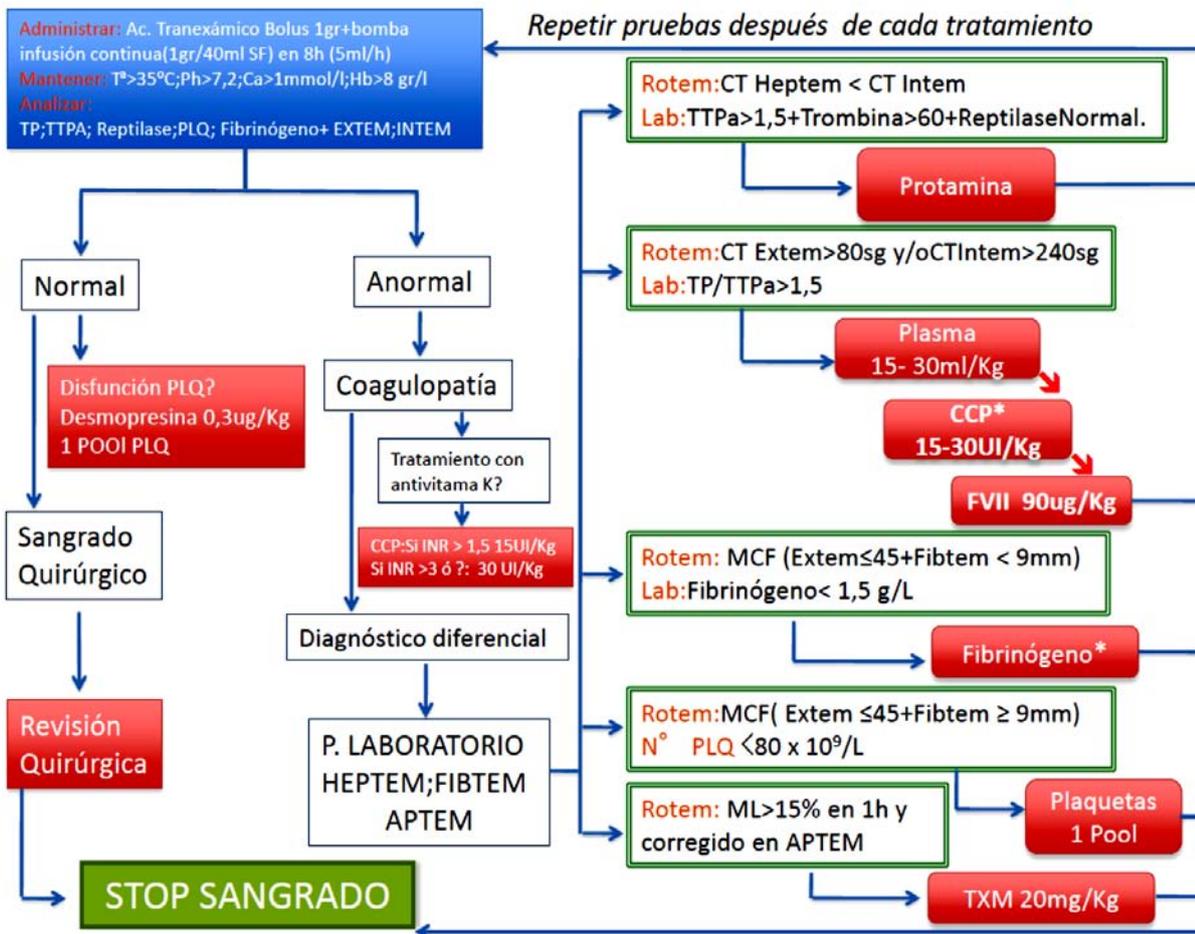
Se considera la transfusión de plasma fresco congelado a dosis inicial de 15-20 ml/kg en caso de existencia de sangrado, descartándose siempre previamente la existencia de efecto de residual de heparina y en el caso de cualquiera de las siguientes situaciones:

- tiempo de protrombina (TP) > 1.6 veces al del control,
- tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) > 1.5 veces al control
- fibrinógeno en suero < 1g/L
- datos aportados por la tromboelastometría (ROTEM, a partir del año 2011) sugieren coagulopatía por alteración de los factores de la coagulación (ver pauta en figura posterior)

### Manejo de la coagulación a la cabecera del paciente

Desde el año 2011 se dispuso de monitorización de la coagulación mediante ROTEM de forma rutinaria en los pacientes de cirugía cardiaca.

Se ha estandarizado un protocolo que guía la corrección de posibles alteraciones de la coagulación en función de los resultados obtenidos por ROTEM, y que queda reflejado en el siguiente algoritmo:



Algoritmo de manejo del sangrado en cirugía cardiaca guiado por ROTEM y pruebas de laboratorio del Hospital de Sant Pau

Su posible incidencia en la transfusión de hemoderivados tiene una doble vertiente:

- por un lado, permite optimizar y racionalizar el uso de plasma y plaquetas, al no administrarse si los resultados del ROTEM no lo apoyan; y
- por otra, al ser un método *point of care* o a la cabecera del paciente, permite obtener resultados fiables en un corto plazo de tiempo (menos de 20 min), estableciéndose el tratamiento adecuado de forma precoz, pudiéndose disminuir la cuantía de las pérdidas hemáticas y por tanto de la necesidad de transfusión de concentrados de hematíes.

### **Utilización de factor VII activado recombinante**

Aunque se trata de un recurso de uso muy limitado debido a la restricción importante de sus indicaciones, en nuestro centro existe la posibilidad de administrar este fármaco en condiciones de uso especial y como último recurso en las situaciones en las que clínicamente se considere que es razonable asumir los riesgos descritos de trombosis en casos de sangrado importante no quirúrgico que no responde al tratamiento convencional.

#### **6.2.4. Tratamiento postoperatorio con hierro**

En pacientes no candidatos a transfusión de concentrados de hematíes, pero con cifras de hemoglobina inferiores a 90 g/l, se indica el tratamiento con hierro. Durante el periodo en estudio, se han utilizado según el criterio del médico responsable suplementos orales con sulfato ferroso o la administración endovenosa de hierro, habitualmente en forma de preparación con sucrosa (Venofer®), 100 mg/d hasta una dosis máxima acumulada de 1000 mg o más puntualmente con hierro con carboximaltosa (Ferinject®) 1g en dosis única.

### 6.3 Análisis estadístico

Los datos correspondientes a las diferentes variables utilizadas en el presente estudio se introdujeron en una plantilla de Excel, desde donde fueron exportados al programa estadístico SPSS. La totalidad de análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS versión 17.0.

Para cada una de las variables consideradas se llevó a cabo un análisis descriptivo (frecuencia en el caso de las variables categóricas y medidas de tendencia central en las variables continuas).

Para el análisis estadístico se utilizaron los siguientes test:

- Test de Chi-cuadrado en el análisis de tablas de contingencia en la valoración de variables categóricas. En el análisis de variables con categorías ordenadas ocasionalmente se utilizó el test de asociación lineal.
- Student-t test en la comparación de medias de variables continuas para dos grupos independientes.
- Test de ANOVA para la comparación de medias de variables continuas para más de dos grupos independientes. Se utilizó el test de Bonferroni para realizar comparaciones múltiples entre los grupos incluidos en el análisis.
- Coeficiente de correlación R de Spearman para el estudio de correlaciones entre dos variables continuas.
- Regresión logística como técnica multivariante en el caso del análisis de variables dependientes binarias.
- Regresión lineal como técnica multivariante en el caso de análisis de variables dependientes continuas.
- Análisis de partición recursiva. Se utilizaron dos técnicas de partición recursiva del módulo de Clasificación del programa SPSS
  - CHAID (detección automática de interacciones mediante chi-cuadrado-Chi-square Automatic Interaction Detection). Permite la partición de nodos en dos o más ramas terminales.

- CRT (árboles de clasificación y regresión - *Classification and Regression Trees*). Lleva a cabo una partición binaria de las ramas de clasificación.

No se consideraron limitaciones en la profundidad del árbol de clasificación. Para cada una de las determinaciones, se consideró como número mínimo de casos correspondientes a cada una de las ramas terminales de los árboles de clasificación un 10% del total de pacientes evaluados. Por ejemplo, al realizar un análisis en el que se incluyera el total de pacientes incluidos en el estudio ( $n=2.122$ ), las ramas terminales de los árboles de clasificación deberían contar con un mínimo de 212 pacientes. En el presente análisis no se efectuaron modificaciones en los parámetros de coste de clasificación errónea.

Uno de los criterios utilizados en la valoración de los métodos de partición recursiva es el porcentaje de clasificación correcta, que será tanto más elevado cuanto mayor sea la capacidad predictiva del modelo.

- Se analizaron los niveles de sensibilidad y especificidad correspondientes a diferentes variables continuas en relación con un resultado mediante curvas ROC.



## 7. RESULTADOS



## 7. RESULTADOS

### 7.1. Características de los pacientes

Se recogieron los datos de un total de 2.122 pacientes consecutivos intervenidos de cirugía cardiaca durante el periodo 2009- 2013.

En un total de 24 pacientes durante el periodo de estudio se realizaron dos procedimientos quirúrgicos diferentes. Como ya se ha comentado en el apartado de material y métodos, a efectos de cálculo cada uno de los procedimientos fue considerado de forma independiente. La siguiente tabla muestra algunas de las características epidemiológicas y de los tipos de cirugía para el conjunto de pacientes incluidos en el estudio.

		n	%
<b>Sexo</b>	Masculino	1398	65,9
	Femenino	724	34,1
<b>Edad (media, rango)</b>		67,6 (17-89)	
	<60 años	504	23,8
	60-70 años	614	28,9
	70-80 años	823	38,8
	>80 años	181	8,5
<b>Año de la cirugía</b>	2009	445	21,0
	2010	469	22,1
	2011	429	20,2
	2012	381	18,0
	2013	398	18,8
<b>Tipo de cirugía</b>	Valvular + coronaria	341	16,1
	Coronaria	740	34,9
	Valvular	903	42,6
	Aorta	43	2,0
	Trasplante	70	3,3
	Asistencia	12	0,6
	Otras	13	0,6

## 7.2. Distribución de las transfusiones

Durante el periodo perioperatorio recibieron una transfusión de algún tipo de hemoderivados un 69,9% de los pacientes. La siguiente tabla muestra la distribución del tipo y el volumen total de hemoderivados transfundidos en la cohorte de pacientes estudiados.

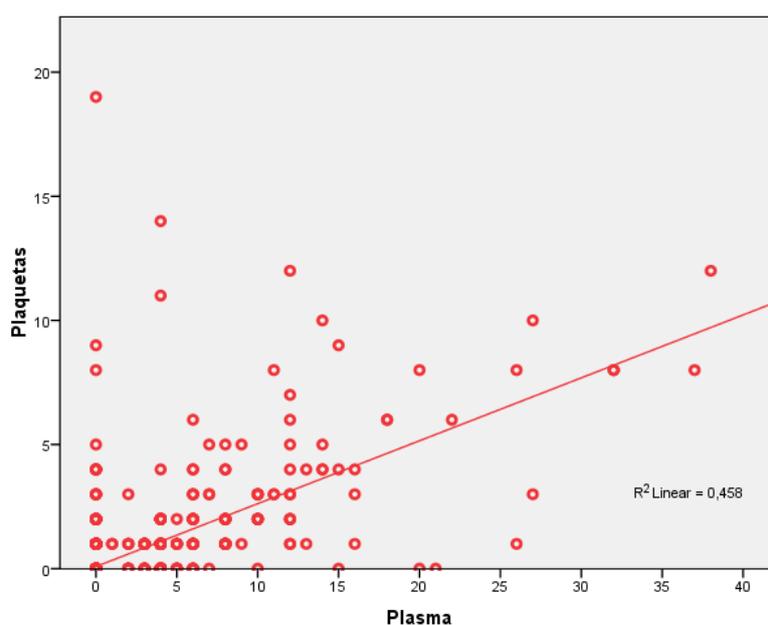
Concentrados de hematíes	Frecuencia	%
0	647	30,5%
1	257	12,1%
2	311	14,7%
3	184	8,7%
4	175	8,2%
5	101	4,8%
6	83	3,9%
7	40	1,9%
8	49	2,3%
9	42	2,0%
10	27	1,3%
11-15	103	4,9%
16-20	41	1,9%
≥21	62	2,9%
Total	2122	100%

Plasma	Frecuencia	%
0	1889	89,0%
1-2	12	0,6%
3-4	104	4,9%
5-6	38	1,8%
7-8	24	1,1%
≥9	55	2,6%
Total	2122	100%

Plaquetas	Frecuencia	%
0	1875	88,4%
1	135	6,4%
2	46	2,2%
3	20	0,9%
4	16	0,8%
≥5	30	1,4%
Total	2122	100%

Con la excepción de 4 pacientes, la totalidad de pacientes que recibieron una transfusión de plasma o de plaquetas recibieron también una transfusión de concentrados de hemáties durante el periodo perioperatorio.

Existió una correlación significativa entre el número de unidades de plasma y plaquetas transfundidas (coeficiente  $r$  de Pearson 0,677,  $P < 0,0001$ ). La siguiente figura muestra la correlación existente entre las unidades de plasma y plaquetas transfundidos durante el periodo perioperatorio de los pacientes incluidos en el estudio.



### 7.2.1. Relación entre las variables demográficas y la realización de transfusiones.

Analizamos en primer lugar la relación entre variables como la edad, el sexo o el índice de masa corporal y la realización de transfusiones.

#### Sexo de los pacientes

La siguiente tabla de contingencia muestra la relación entre el sexo y la realización de transfusión.

		Transfusión_		Total
		No	Sí	
Sexo	Masculino	527 37,7%	871 62,3%	1398 100,0%
	Femenino	111 15,3%	613 84,7%	724 100,0%
Total		638 30,1%	1484 69,9%	2122 100,0%

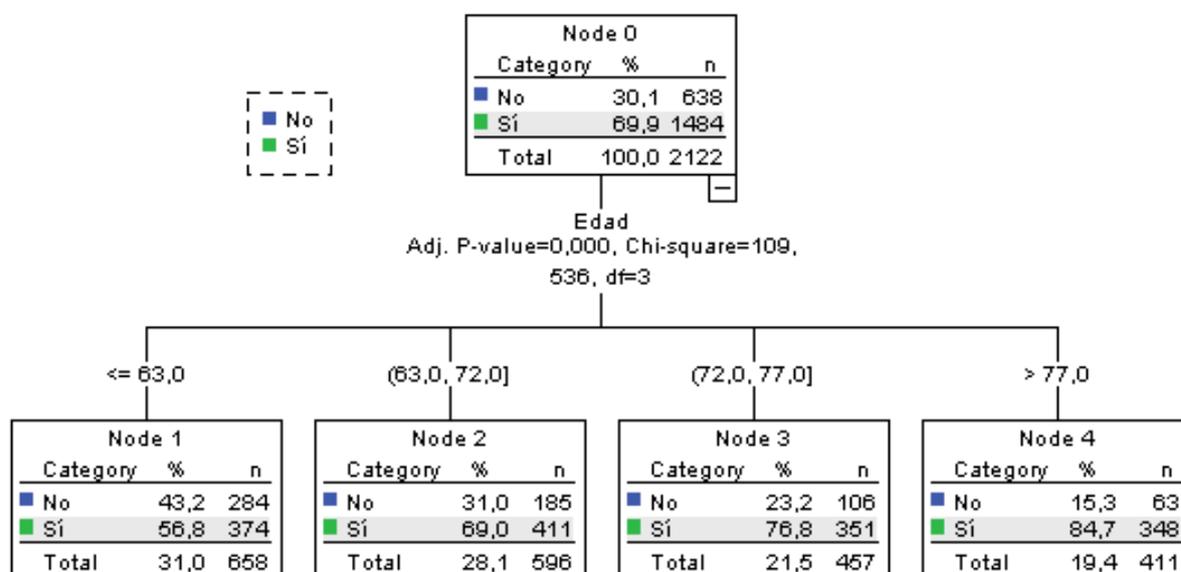
Existió una relación significativa entre el sexo y la práctica transfusional (Chi cuadrado,  $P=0,0001$ ). Las pacientes del sexo femenino recibieron con una mayor frecuencia transfusiones que los pacientes del sexo masculino. Considerando sólo los pacientes transfundidos, no aparecieron diferencias significativas en el promedio de unidades transfundidas en función del sexo de los pacientes. La media de concentrados de hematíes transfundidos en pacientes varones fue de 6,32 (desviación estándar 9,74), y para las pacientes del sexo femenino fue de 5,44 (desviación estándar de 7,46) ( $t$  de Student,  $P=0,061$ ). Igualmente, no aparecieron diferencias significativas en el promedio de unidades de plasma o plaquetas transfundidos en función del sexo ( $P=0,509$  y  $P=0,756$ , respectivamente).

#### Edad

Apareció una relación significativa entre el porcentaje de pacientes transfundidos y la edad ( $P<0,0001$ ). A mayor edad, mayor fue el porcentaje de pacientes que recibieron algún tipo de transfusión.

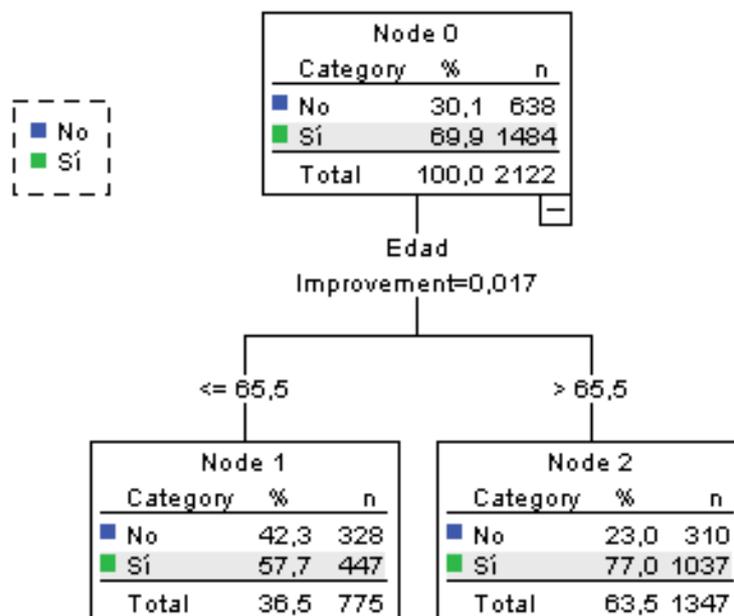
		Transfusión_		Total
		No	Sí	
<b>Edad</b>	<60 años	223 44,2%	281 55,8%	504 100,0%
	60-70 años	206 33,6%	408 66,4%	614 100,0%
	70-80 años	180 21,9%	643 78,1%	823 100,0%
	>80 años	29 16,0%	152 84,0%	181 100,0%
<b>Total</b>		638 30,1%	1484 69,9%	2122 100,0%

Un estudio de partición recursiva (CHAID) mostró las edades de 63, 72 y 77 años como los puntos de corte que consiguieron una mayor discriminación en el porcentaje de pacientes transfundidos (porcentaje de clasificación correcta 69,9%).



Considerando tan sólo los pacientes que recibieron transfusiones, el promedio de concentrados de hematíes transfundidos en el grupo de pacientes más jóvenes ( $\leq 63$  años) contó con una tendencia a ser superior al promedio transfundido en los pacientes de mayor edad. El promedio de concentrados transfundidos para los pacientes de  $\leq 63$  años fue de 6,95 unidades, para los pacientes de 63-72 años de 5,70 , para los pacientes de 72-77 años de 5,94 , y finalmente para los pacientes mayores a 77 años fue de 5,24 concentrados (test ANOVA,  $P=0,066$ ).

Al analizar la relación de la edad de los pacientes con los requerimientos transfusionales mediante un modelo RPA binario (CRT), el punto de corte que ofreció una mayor capacidad pronóstica fue la edad de 65,5 años. El porcentaje de pacientes transfundidos por debajo de dicha edad fue del 57,7%, en tanto que los pacientes con edades superiores contaron con una incidencia transfusional del 77%.



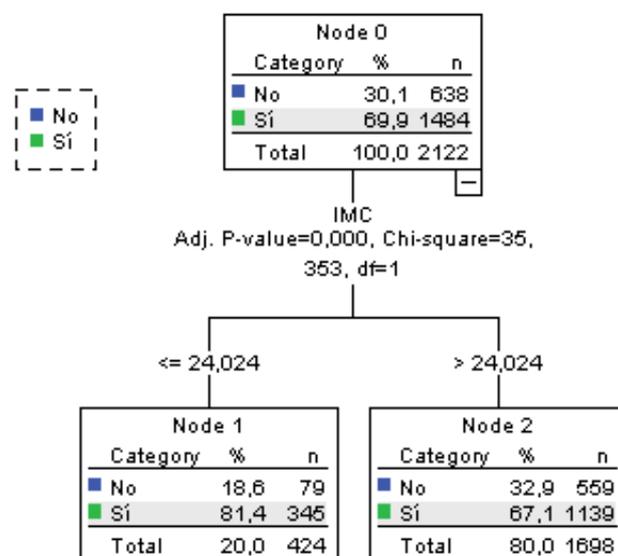
### Índice de masa corporal (IMC)

Igualmente, existieron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes transfundidos en relación con el IMC. La siguiente tabla muestra la relación entre transfusión y el IMC de los pacientes, clasificados en función de la distribución cuartil.

		Transfusión		Total
		No	Sí	
<b>IMC</b>	1 <sup>er</sup> cuartil	105 20,5%	407 79,5%	512 100,0%
	2 <sup>o</sup> cuartil	179 32,7%	368 67,3%	547 100,0%
	3 <sup>er</sup> cuartil	164 32,7%	338 67,3%	502 100,0%
	4 <sup>o</sup> cuartil	190 33,9%	371 66,1%	561 100,0%
<b>Total</b>		638 30,1%	1484 69,9%	2122 100,0%

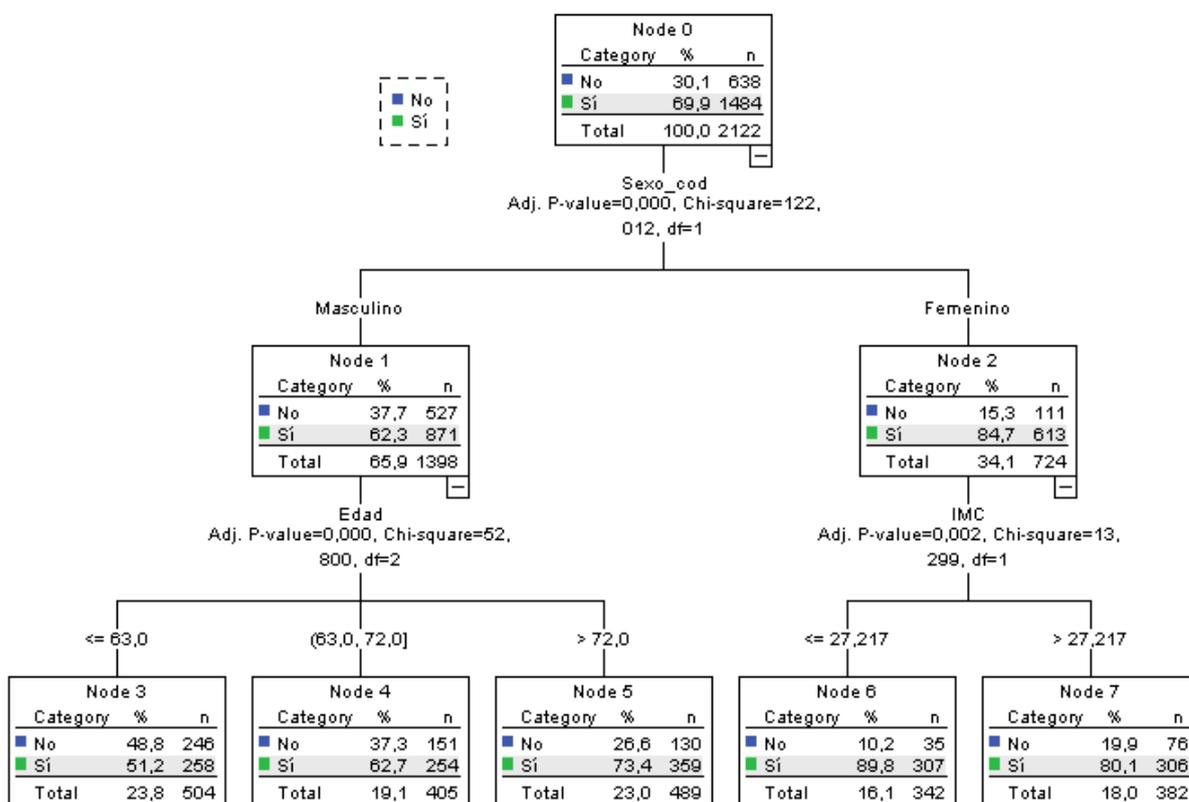
Los pacientes con un IMC en el primer cuartil ( $IMC < 24,6$ ) contaron con un porcentaje de transfusiones superior al resto de pacientes.

El estudio RPA (CHAID) clasificó a los pacientes en función de un único punto de corte situado en un valor de IMC de 24,02 (porcentaje de clasificación correcta 69,9%).



Considerando tan sólo los pacientes que recibieron transfusiones, no existieron diferencias significativas en el número de concentrados de hematíes transfundidos en función de la clasificación obtenida con el modelo RPA. El promedio de concentrados transfundidos en los pacientes con  $IMC \leq 24,02$  fue de 6,61 y el de los pacientes con  $IMC > 24,02$  fue de 5,76 (Student *t*-test,  $P=0,121$ ).

Al incluir las tres variables demográficas analizadas hasta el momento en un modelo RPA, se obtuvo un árbol de clasificación en el que el primer nivel de división dependió del sexo del paciente. Para los pacientes del sexo masculino el segundo nivel de división dependía de la edad de los pacientes, en tanto que para el sexo femenino lo hacía del IMC.



### 7.2.2. Relación entre las determinaciones analíticas preoperatorias y la realización de transfusiones.

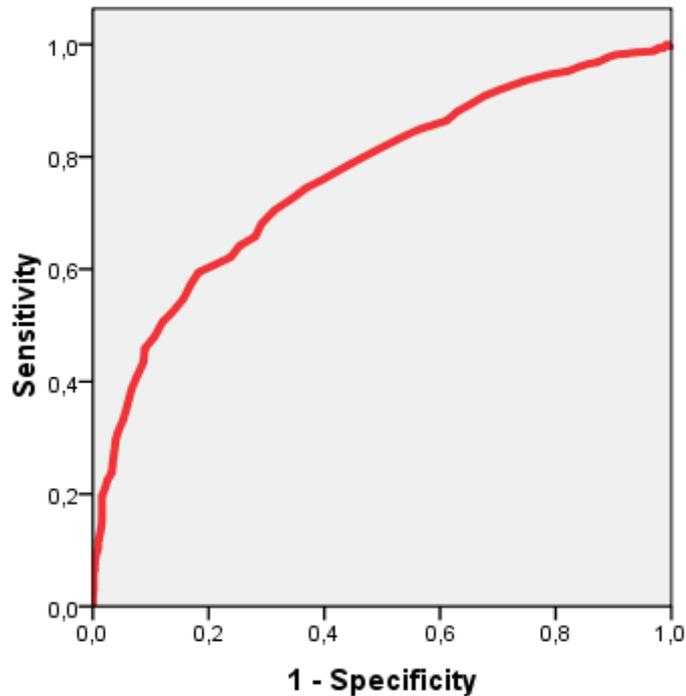
#### Hemoglobina preoperatoria

Apareció una relación significativa entre el nivel de hemoglobina preoperatoria y la realización de transfusiones. La siguiente tabla muestra la incidencia transfusional en función de la Hb preoperatoria de acuerdo con su distribución cuartil.

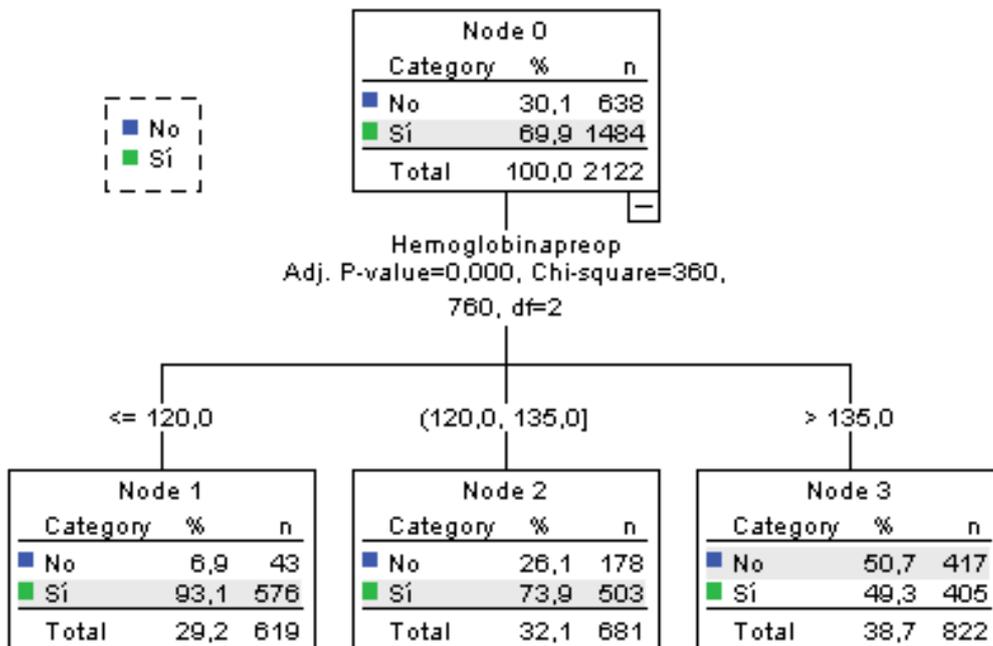
		Transfusión		Total
		No	Sí	
<b>Hb preop</b>	1 <sup>er</sup> cuartil (<119 g/L)	37 6,6%	521 93,4%	558 100,0%
	2 <sup>o</sup> cuartil (119-130 g/L)	115 22,3%	401 77,7%	516 100,0%
	3 <sup>er</sup> cuartil (130-142 g/L)	209 38,1%	339 61,9%	548 100,0%
	4 <sup>o</sup> cuartil (>142 g/L)	277 55,4%	223 44,6%	500 100,0%
<b>Total</b>		638 30,1%	1484 69,9%	2122 100,0%

El porcentaje de pacientes transfundidos se incrementó a medida que disminuía el valor de la Hb preoperatoria (test de asociación lineal,  $P=0,0001$ ).

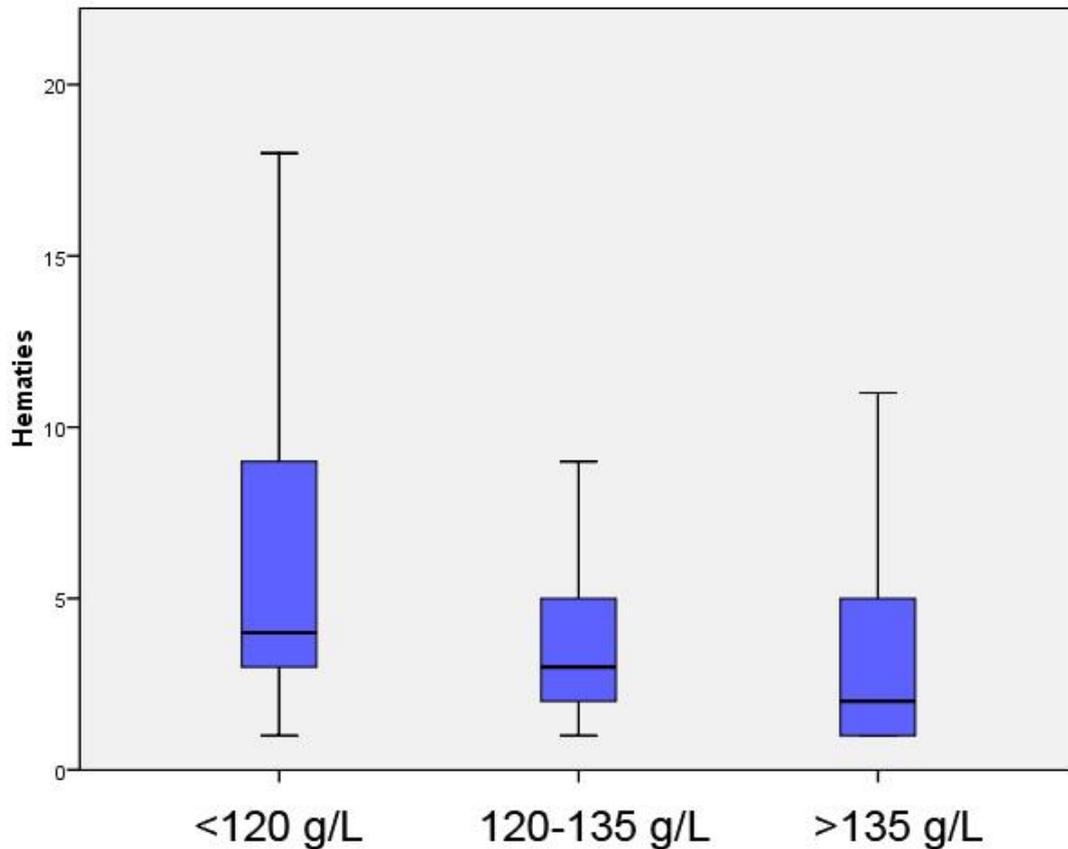
El estudio mediante curvas ROC de la capacidad pronóstica del valor de la Hb preoperatoria mostró una nivel de especificidad y sensibilidad elevados, con un área bajo la curva de 0,762 (IC 95%: 0,741-0,783).



Al analizar la relación entre Hb preoperatoria y transfusión mediante partición recursiva, el modelo obtuvo un total de 3 nodos terminales correspondientes a unos puntos de corte en los valores de hemoglobina preoperatoria de 120 y 135 g/L (porcentaje de clasificación correcta 70,5%), con unas frecuencias en el uso de transfusiones que se distribuyeron entre el 49,3% y el 93,1% correspondientes a los nodos extremos.

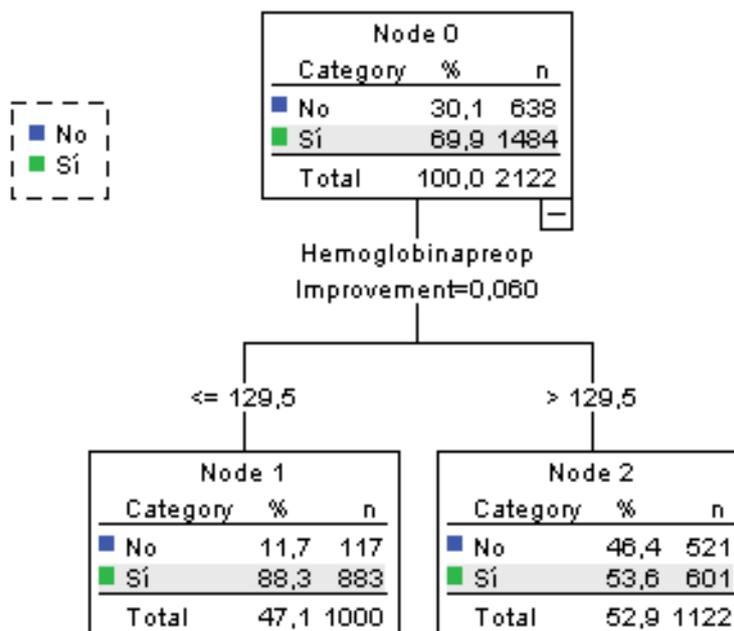


La siguiente figura muestra la distribución de la cantidad de concentrados de hematíes transfundidos en función del nodo terminal obtenido con el modelo RPA, considerando tan sólo los pacientes que recibieron transfusiones.



El promedio de concentrados transfundidos para los pacientes con una hemoglobina preoperatoria <120 g/L fue de 7,54 unidades; para los pacientes con unos niveles de hemoglobina de 120-135 g/L fue de 5,10 unidades, y para los pacientes con hemoglobina >135 g/L de 4,76 unidades. Existieron diferencias significativas en el número de concentrados transfundidos en función del nivel de hemoglobina preoperatoria (test ANOVA,  $P=0,0001$ ). Las diferencias fueron atribuibles al incremento en el promedio de concentrados transfundidos en el grupo de pacientes con unos niveles de hemoglobina preoperatoria inferiores a 120 g/L (test de Bonferroni).

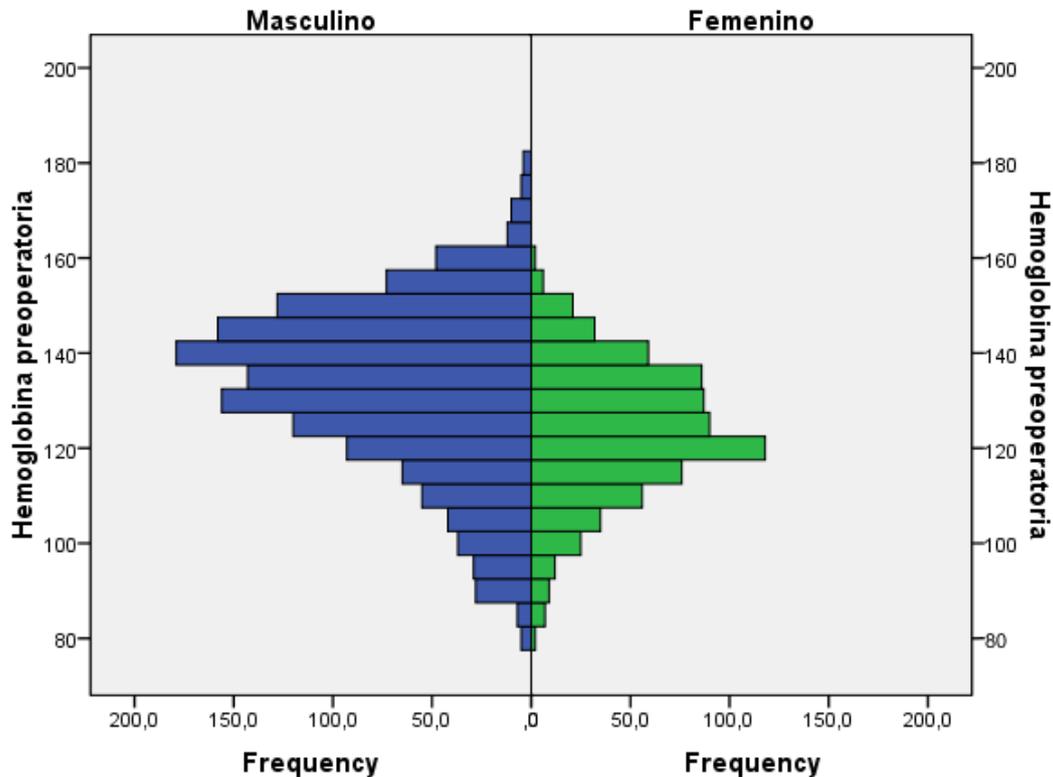
Al analizar la relación de los niveles de Hb preoperatoria mediante un método RPA binario (CRT), el nivel de hemoglobina que consiguió una discriminación máxima en la evaluación de las necesidades transfusionales fue de 129,5 g/L.



Los pacientes con unos niveles de Hb preoperatoria por encima de los 129,5 g/L fueron transfundidos en el 53,6% de las ocasiones, en tanto que los pacientes con unos niveles inferiores recibieron algún tipo de transfusión perioperatoria en el 88,3% de las ocasiones.

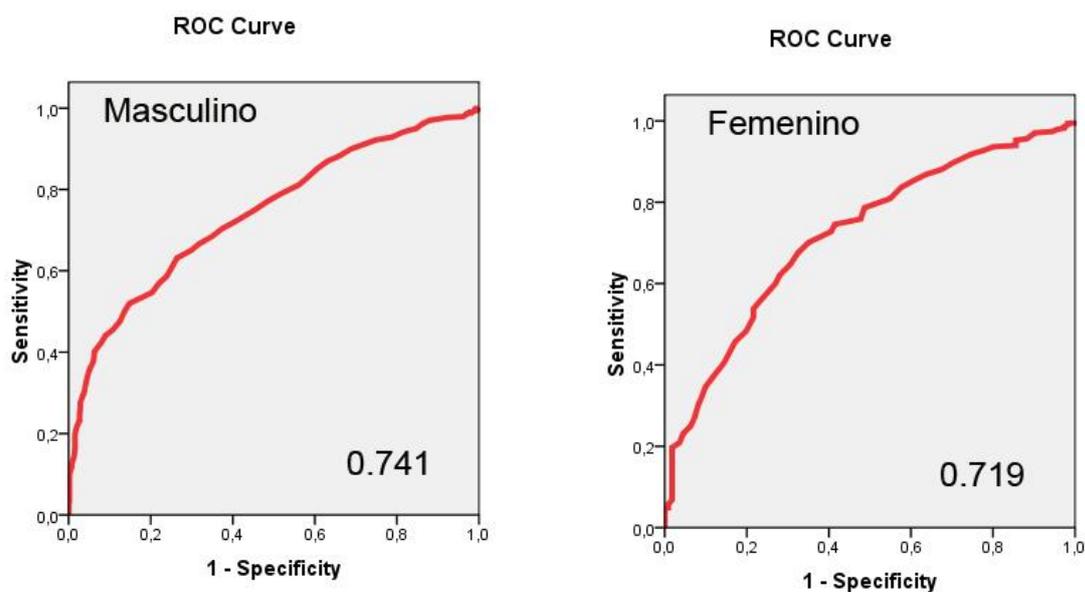
### Niveles de Hb preoperatoria y sexo de los pacientes

Tal como se pudo apreciar en el apartado anterior, existieron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes transfundidos en función del sexo. Una de las variables que podrían justificar estas diferencias era el nivel de hemoglobina preoperatoria en función del sexo del paciente. La siguiente figura muestra la distribución de los niveles de hemoglobina preoperatoria de acuerdo con el sexo de los pacientes.



La media de los niveles de hemoglobina preoperatoria para los pacientes del sexo masculino fue de 132,57 g/L (desviación estándar 18,11 g/L), y para las pacientes del sexo femenino de 123,58 g/L (desviación estándar 14,28 g/L). Existieron diferencias significativas en los valores de hemoglobina preoperatoria en función del sexo del paciente (student-*t* test,  $P < 0,0001$ ).

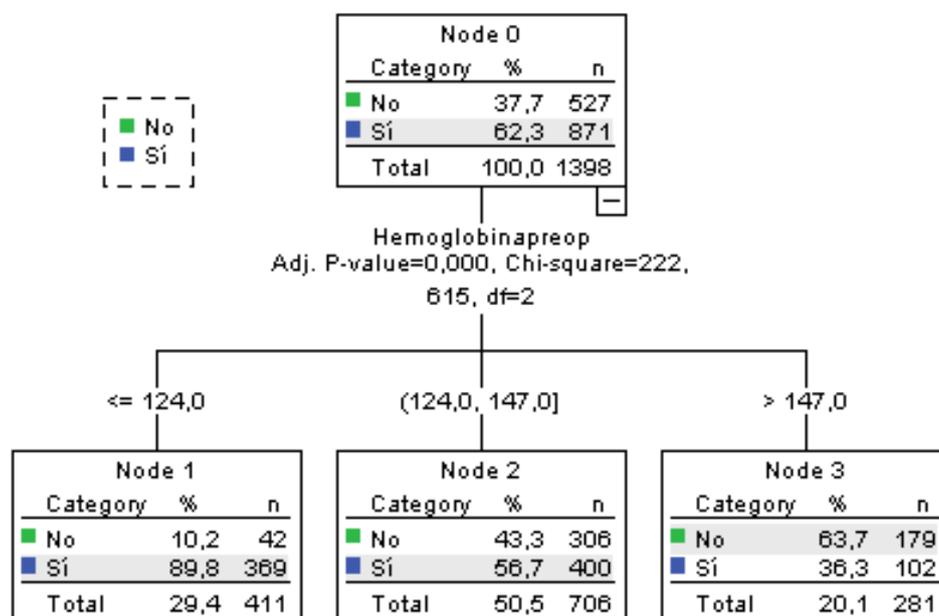
La capacidad pronóstica del nivel de hemoglobina preoperatorio fue superior para el grupo de pacientes del sexo masculino, tal como puede evidenciarse al explorar la sensibilidad y especificidad del valor de la Hb mediante curvas ROC en función del sexo de los pacientes.



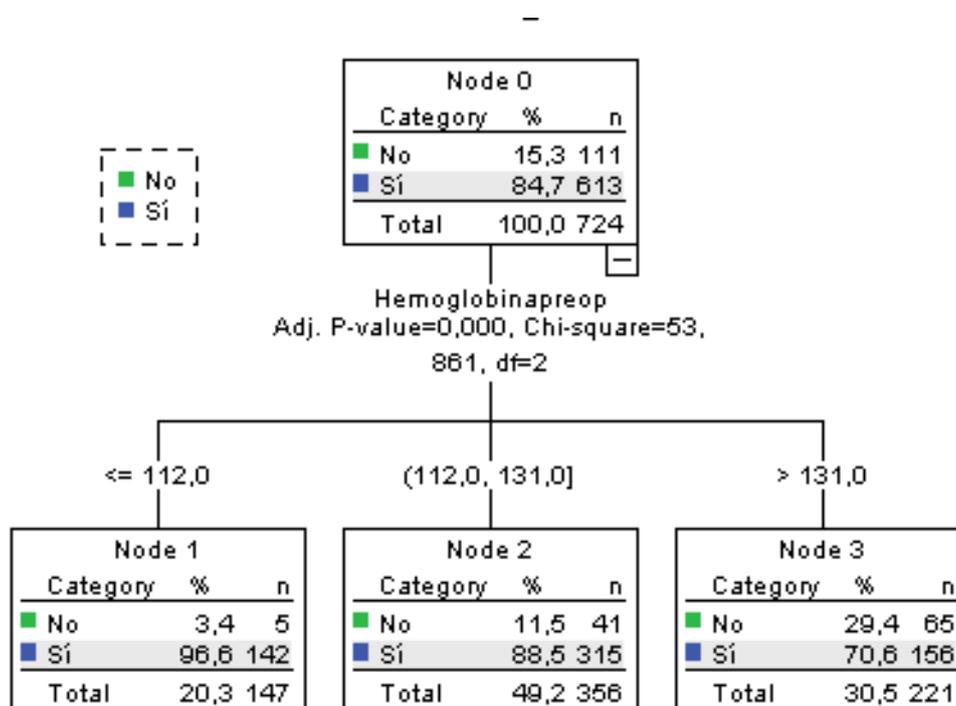
El valor del área bajo la curva para los pacientes del sexo masculino fue de 0,741 (IC 95%: 0,715-0,767) y para las pacientes del sexo femenino fue de 0,719 (IC 95%: 0,670-0,769).

Dada la diferencia en cuanto a la definición de anemia en función del sexo del paciente (definición de la OMS: < 130 g/dL en hombres, < 120 g/dL en mujeres no embarazadas), se procedió a realizar una valoración de la influencia de los niveles de hemoglobina preoperatoria en función de dicha variable.

La siguiente figura muestra el resultado del análisis de partición recursiva (método CHAID) al analizar de forma exclusiva a los pacientes del sexo masculino.



Igualmente, se presentan los resultados correspondientes al analizar a las pacientes del sexo femenino.



Tal como puede observarse, el método de partición recursiva obtuvo 3 nodos terminales en cada uno de los grupos de pacientes analizados, con unos puntos de corte que fueron unos 12 g/L inferiores para las pacientes del sexo femenino.

### Creatinina y *clearance* de creatinina preoperatorias

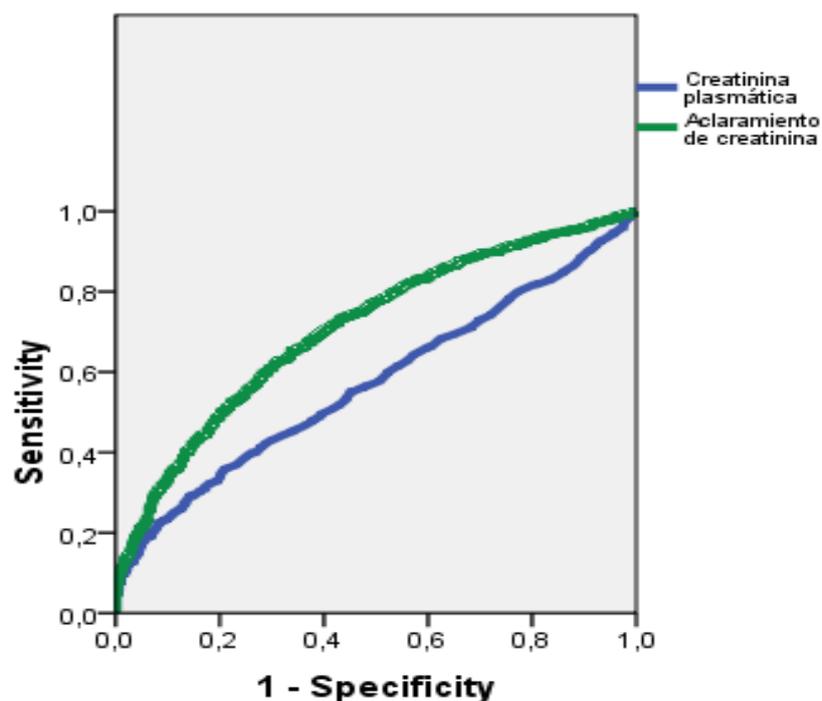
Se dispuso de una determinación de los niveles plasmáticos de creatinina preoperatoria de un total de 2.119 pacientes. Al analizar la relación entre las cifras de creatinina preoperatoria y la práctica de transfusiones, aparecieron diferencias significativas, si bien no apareció una tendencia uniforme en la relación entre ambas variables (Chi cuadrado,  $P < 0,0001$ ).

	Transfusión		Total
	No	Sí	
<b>Creatinina</b> 1 <sup>er</sup> cuartil (<81.8 $\mu\text{mol/mL}$ )	167 32,0%	353 68,0%	520 100,0%
2 <sup>o</sup> cuartil (81.8-97.7 $\mu\text{mol/mL}$ )	187 35,6%	339 64,4%	526 100,0%
3 <sup>er</sup> cuartil (97.7-122.7 $\mu\text{mol/mL}$ )	188 34,4%	358 65,6%	546 100,0%
4 <sup>o</sup> cuartil (>122.7 $\mu\text{mol/mL}$ )	95 17,9%	432 82,1%	527 100,0%
Total	637 30,0%	1482 70,0%	2119 100,0%

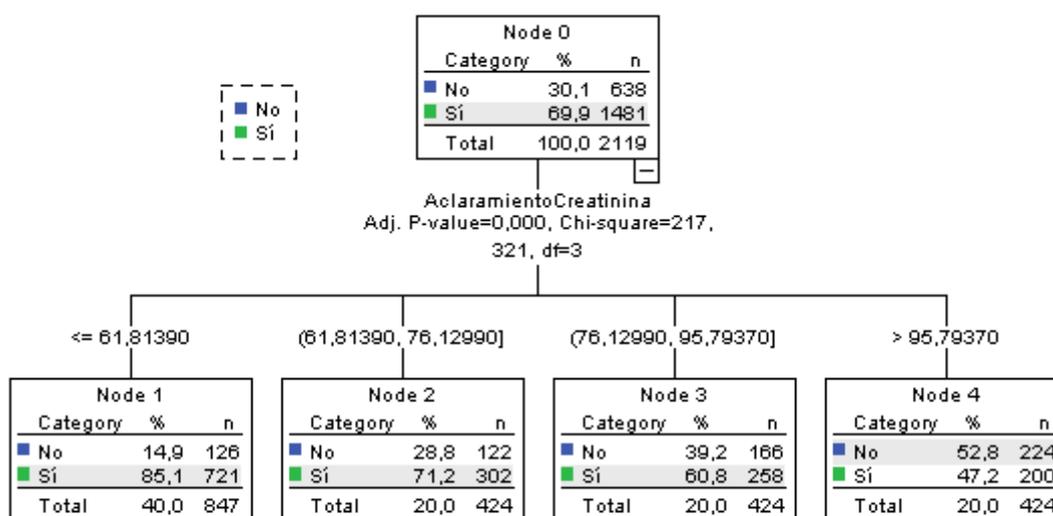
En cuanto a los valores calculados del *clearance* de creatinina, aparecieron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes transfundidos en función de estos valores (Chi cuadrado,  $P < 0,0001$ ). En este caso sí que apareció una gradación ordenada entre los porcentajes de pacientes transfundidos y la distribución cuartil de los valores de *clearance* (test de asociación lineal,  $P < 0,00001$ ), tal como aparece en la siguiente tabla. La frecuencia de pacientes que recibieron algún tipo de transfusión se incrementó de forma progresiva a medida que disminuía el aclaramiento de creatinina.

	Transfusión		Total
	No	Sí	
<b>Aclaramiento</b> 1 <sup>er</sup> cuartil (<52.43 mL/min)	58 11,0%	471 89,0%	529 100,0%
2 <sup>o</sup> cuartil (52.43-88.43 mL/min)	123 23,2%	407 76,8%	530 100,0%
3 <sup>er</sup> cuartil (68.43-89.62 mL/min)	185 35,0%	344 65,0%	529 100,0%
4 <sup>o</sup> cuartil (>89.62 mL/min)	272 51,2%	259 48,8%	531 100,0%
	638 30,1%	1481 69,9%	2119 100,0%

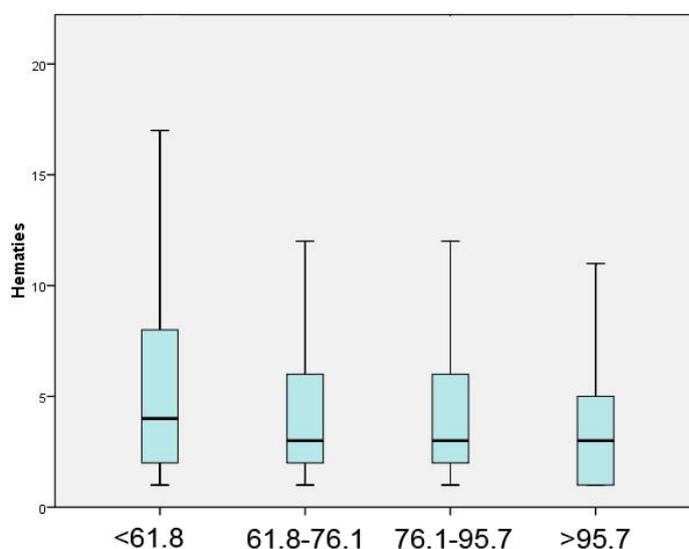
Al analizar la capacidad pronóstica mediante curvas ROC, pudo verificarse como los valores del aclaramiento de creatinina mostraron una tendencia a relacionarse con la práctica transfusiones (área bajo la curva de 0,709, IC 95%: 0,685-0,732), en tanto que el valor directo de la creatinina plasmática contaba con una escasa capacidad pronóstica (área bajo la curva 0,642, IC 95%: 0,547-0,597).



En el análisis de la relación entre la función renal y la frecuencia en el uso de transfusiones mediante la técnica RPA se incluyeron en la determinación tanto los valores de creatinina sérica como del aclaramiento de creatinina. El modelo CHAID ofreció como resultado un árbol de clasificación con cuatro nodos terminales en función de los valores del aclaramiento de creatinina, en tanto que los valores de creatinina sérica no fueron incluidos en el modelo (porcentaje de clasificación correcta 71,0%).

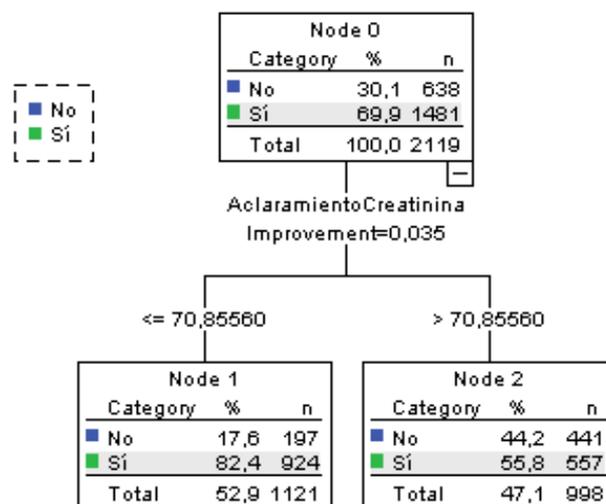


Considerando sólo los pacientes transfundidos, aparecieron diferencias significativas en el número de concentrados transfundidos en función del aclaramiento de creatinina (test ANOVA,  $P=0,0001$ ).

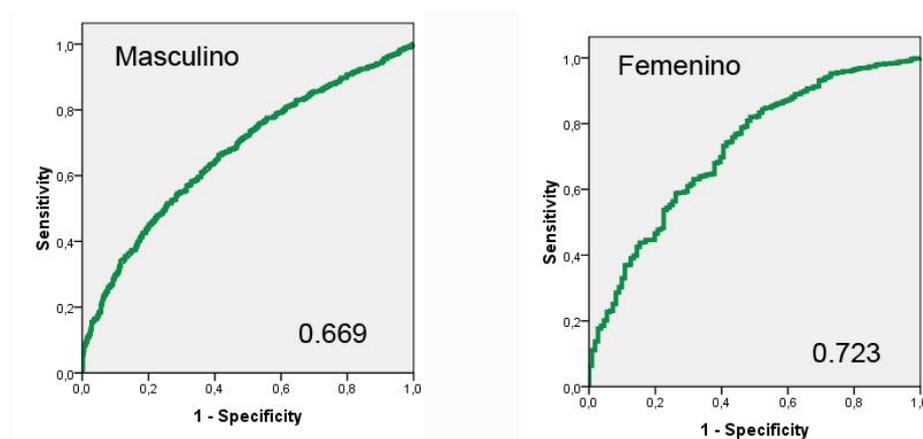


El promedio de concentrados transfundidos para los pacientes con unos niveles más reducidos de aclaramiento de creatinina (nodo 1) fue de 6,82 unidades, significativamente superior al correspondiente a los pacientes con unos valores de aclaramiento superiores, que oscilaron entre los 4,90 y 5,41 unidades (test de Bonferroni).

El punto de corte que definió con una mayor sensibilidad la realización de transfusión al analizar los datos mediante una técnica RPA binaria (CRT) fue el de un valor de aclaramiento de creatinina de 70,8 mL/min.

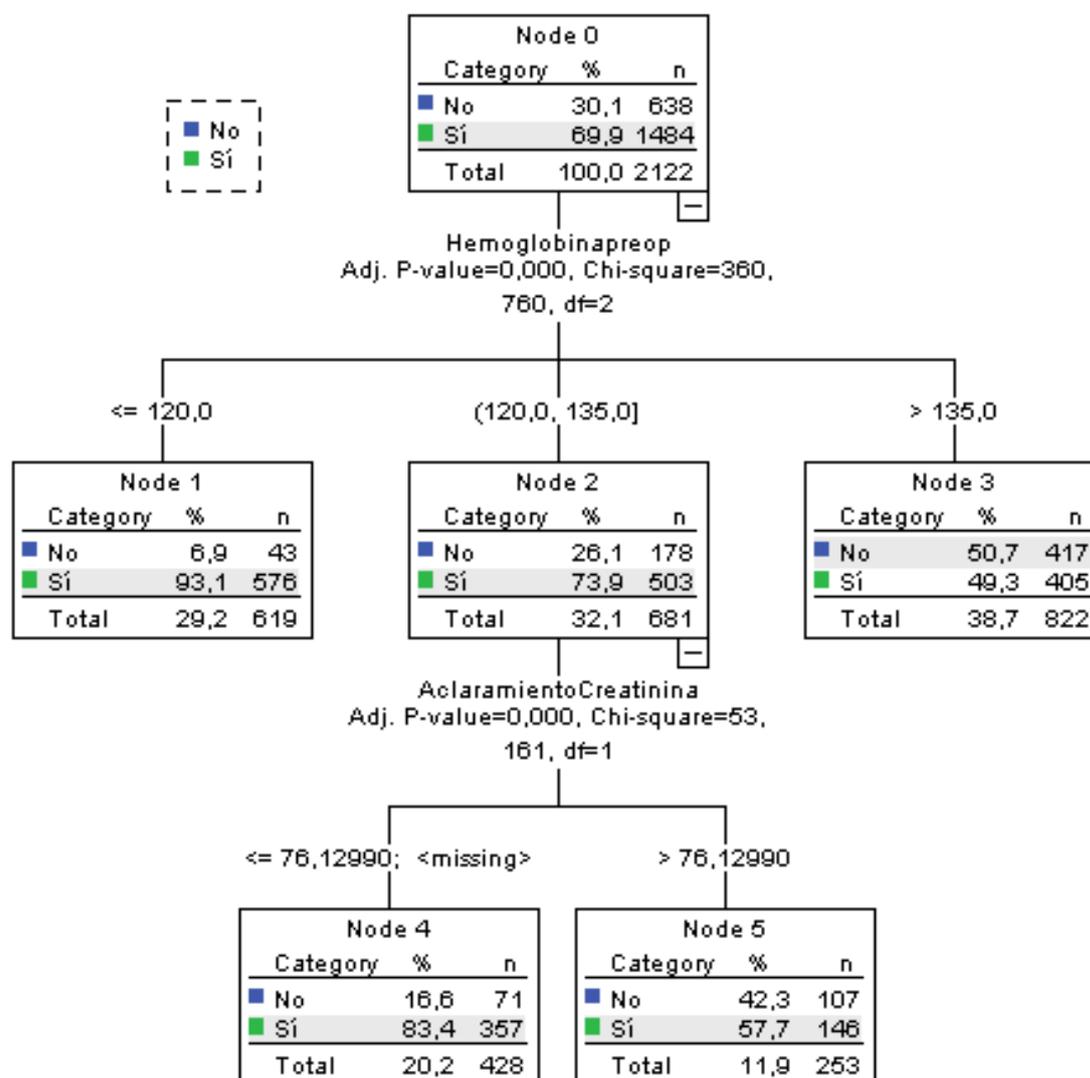


A diferencia de lo que sucedió en el caso de la hemoglobina preoperatoria, el valor del aclaramiento de creatinina contó con una potencia diagnóstica superior en el caso de las pacientes del sexo femenino.



El área bajo la curva en el estudio mediante curvas ROC de la capacidad pronóstica de los valores preoperatorios del aclaramiento de creatinina para los pacientes del sexo masculino fue de 0,669 (IC 95%: 0,641-0,698), en tanto que para las pacientes del sexo femenino alcanzó un valor de 0,723 (IC 95%: 0,672-0,775).

El resultado de un análisis RPA (CHAID) en el que se incluyeron tanto los valores de hemoglobina como de aclaramiento de creatinina preoperatoria fue un árbol de clasificación con cuatro nodos terminales (porcentaje de clasificación correcta 70,5%). El primer nivel de división se correspondió con el valor de hemoglobina preoperatoria. Para los pacientes con unos niveles de hemoglobina intermedios (120-135 g/L), el modelo incluyó una nueva división en función de los valores de aclaramiento de creatinina.



### 7.2.3. Tratamiento preoperatorio con antiagregantes y anticoagulantes

Se dispuso de información referente a la utilización preoperatoria de tratamiento antiagregante o anticoagulante de 2.047 de los pacientes. Un 75,5% de los pacientes (n=1.546) contaron con el antecedente de tratamiento con antiagregantes y/o anticoagulantes. La siguiente tabla muestra la distribución de los pacientes en función del uso de AAS, clopidogrel o heparina.

	N	%
<b>AAS</b>	1090	53,2%
<b>Clopidogrel</b>	329	16,1%
<b>Heparina</b>	550	26,9%

De los pacientes tratados con antiagregantes (n=1.153) un total de 266 (23,1%) mantenían un tratamiento con doble antiagregación.

Existió una relación significativa entre el tipo de cirugía realizado y el uso de antiagregación o anticoagulación. La siguiente tabla muestra la distribución en el uso de antiagregantes en función del tipo de tratamiento quirúrgico.

		Antiagregación		Total
		No	Sí	
<b>Tipo de cirugía</b>	Coronario + valvular	118 35,1%	218 64,9%	336 100,0%
	Coronario	72 10,0%	646 90,0%	718 100,0%
	Valvular	635 72,9%	236 27,1%	871 100,0%
	Otros	69 56,6%	53 43,4%	122 100,0%
<b>Total</b>		894 43,7%	1153 56,3%	2047 100,0%

Los pacientes sometidos a una revascularización coronaria tuvieron una frecuencia superior de contar con el antecedente en el uso de tratamiento antiagregante ( $P < 0,0001$ ).

La siguiente tabla muestra la distribución en el uso de anticoagulantes en función del tipo de tratamiento quirúrgico.

		Anticoagulantes		Total
		No	Sí	
<b>Tipo de cirugía</b>	Coronario + valvular	268 79,8%	68 20,2%	336 100,0%
	Coronario	626 87,2%	92 12,8%	718 100,0%
	Valvular	535 61,4%	336 38,6%	871 100,0%
	Otros	68 55,7%	54 44,3%	122 100,0%
<b>Total</b>		1497 73,1%	550 26,9%	2047 100,0%

En este caso, los pacientes con un incremento en el uso de anticoagulante correspondió principalmente al de los pacientes sometidos a un procedimiento valvular (Chi cuadrado,  $P < 0,0001$ ).

Existieron diferencias significativas en la frecuencia de transfusión de hematíes en relación con el antecedente del tratamiento antiagregante (Chi cuadrado,  $P < 0,0001$ ). La siguiente tabla muestra la distribución en el uso de transfusiones en relación con el tratamiento antiagregante.

		Transfusión		Total
		No	Sí	
Antiagregación	No	235 26,3%	659 73,7%	894 100,0%
	Sí	384 33,3%	769 66,7%	1153 100,0%
Total		619 30,2%	1428 69,8%	2047 100,0%

Los pacientes tratados con antiagregantes contaron con una frecuencia en el uso de transfusiones significativamente inferior (66,7%) que los no antiagregados (73,7%) ( $P < 0,001$ ).

Dada la existencia de una relación significativa entre el uso de antiagregantes y el tipo de cirugía realizado, se analizó la relación entre el tratamiento antiagregante y la transfusión para cada uno de los tipos de cirugía realizado.

Aparecieron diferencias en el uso de transfusiones y el antecedente de antiagregación en función del tipo de cirugía analizado, tal como puede apreciarse en la siguiente tabla:

Tipo de cirugía			Transfusión		Total
			No	Sí	
Coronario + valvular	Antiagregación	No	27 22,9%	91 77,1%	118 100,0%
		Sí	22 10,1%	196 89,9%	218 100,0%
	Total	49 14,6%	287 85,4%	336 100,0%	
Coronario	Antiagregación	No	22 30,6%	50 69,4%	72 100,0%
		Sí	311 48,1%	335 51,9%	646 100,0%
	Total	333 46,4%	385 53,6%	718 100,0%	
Valvular	Antiagregación	No	181 28,5%	454 71,5%	635 100,0%
		Sí	47 19,9%	189 80,1%	236 100,0%
	Total	228 26,2%	643 73,8%	871 100,0%	
Otros	Antiagregación	No	5 7,2%	64 92,8%	69 100,0%
		Sí	4 7,5%	49 92,5%	53 100,0%
	Total	9 7,4%	113 92,6%	122 100,0%	

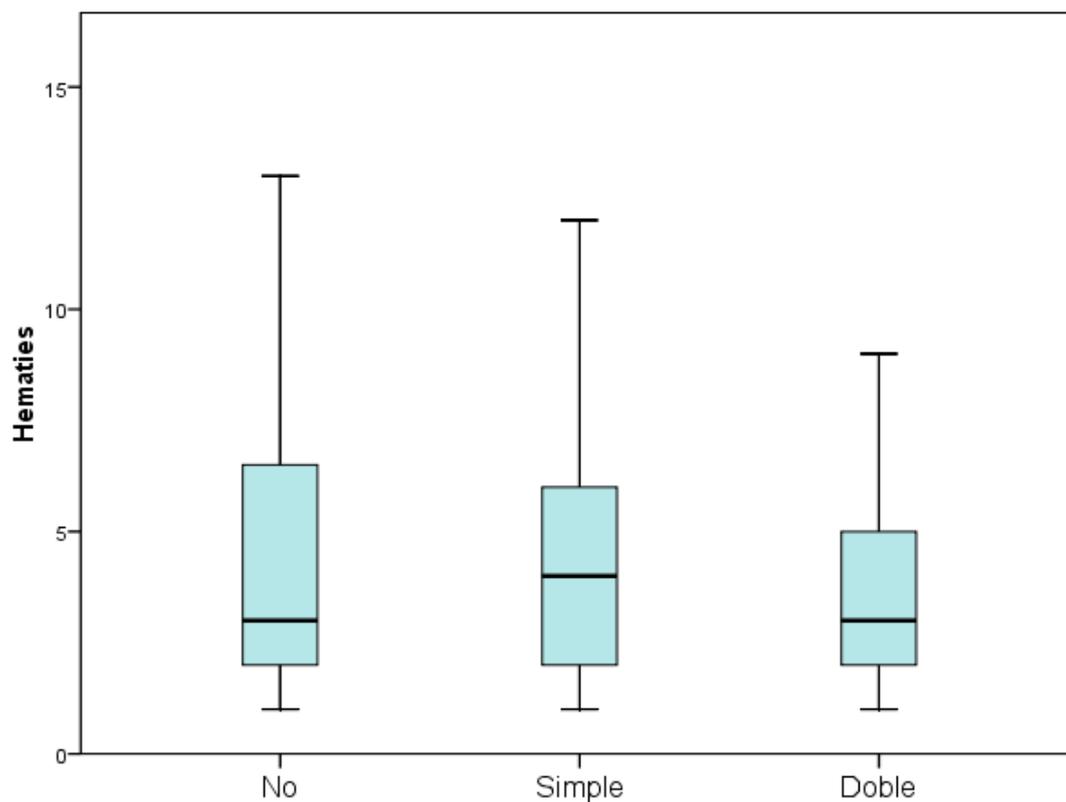
Para los pacientes tratados con una revascularización coronaria exclusiva el tratamiento antiagregante no incrementó el riesgo de necesidad de transfusión. De hecho se relacionó de forma significativa con una disminución en el porcentaje de pacientes transfundidos (Chi cuadrado,  $P=0,005$ ).

Por el contrario, para los pacientes tratados con una cirugía valvular, con o sin revascularización coronaria, el tratamiento con antiagregantes sí que se relacionó de forma significativa con las necesidades de transfusión (Chi cuadrado,  $P=0,002$  y  $P=0,01$ , respectivamente).

No aparecieron diferencias significativas en el uso de transfusiones en función del antecedente del tratamiento con anticoagulantes (Chi cuadrado  $P=0,719$ ).

		Transfusión		Total
		No	Sí	
<b>Anticoagulantes</b>	No	456 30,5%	1041 69,5%	1497 100,0%
	Sí	163 29,6%	387 70,4%	550 100,0%
Total		619 30,2%	1428 69,8%	2047 100,0%

Considerando sólo el grupo de pacientes que recibieron alguna transfusión de hematíes, no aparecieron diferencias significativas en el promedio de concentrados transfundidos en función de que el paciente no contase con el antecedente en el uso de antiagregantes ( $n=659$ ), o hubiese seguido tratamiento con antiagregación simple ( $n=596$ ) o doble ( $n=173$ ) (ANOVA  $P=0,157$ ). La siguiente figura representa la distribución en el número de concentrados de hematíes transfundidos en función del uso de antiagregantes.



Se analizó de forma más detallada el uso y tipo de antiagregantes para el grupo de pacientes tratados con una cirugía de revascularización coronaria. Se dispuso de datos del tratamiento antiagregante para un total de 722 pacientes. La siguiente tabla muestra la distribución en función del tipo de tratamiento antiagregante utilizado para los pacientes tratados con una cirugía de revascularización coronaria.

	N	%
No	76	10,5%
AAS	416	57,6%
Clopidogrel	30	4,2%
AAS + clopidogrel	200	27,7%
Total	722	100,0%

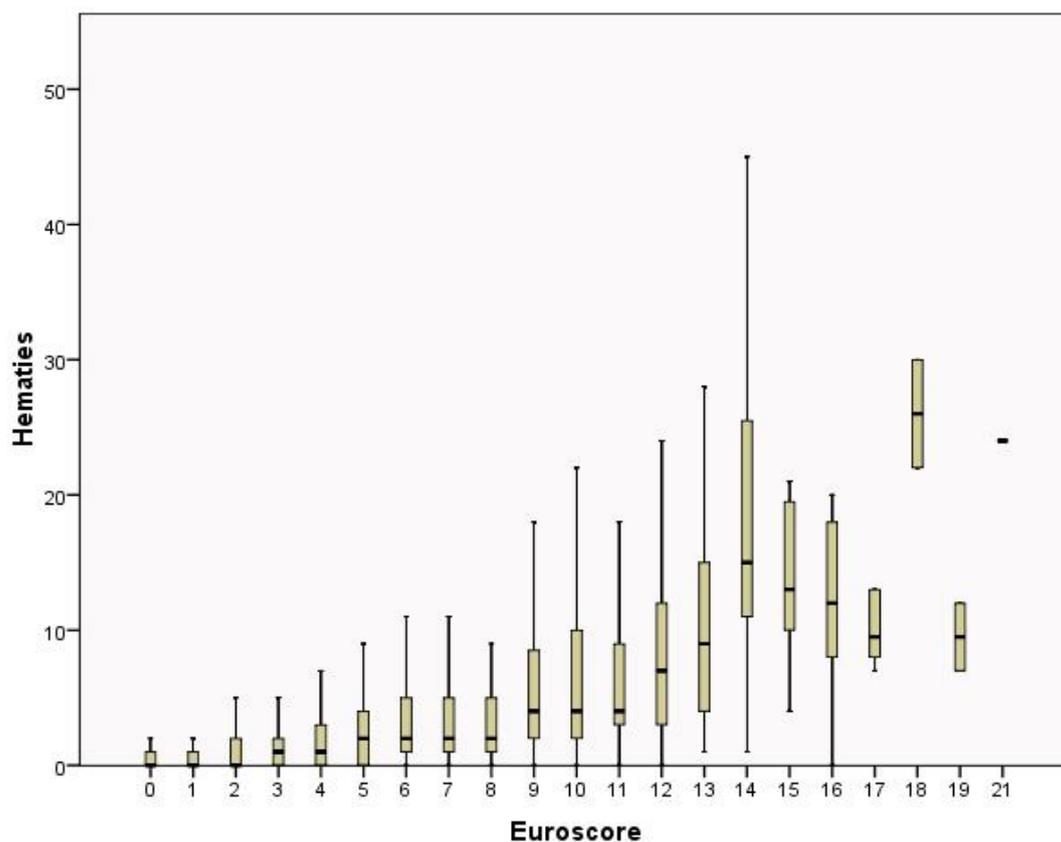
Para este grupo de pacientes, existieron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes transfundidos en función del tipo de tratamiento antiagregante, tal como aparece en la siguiente tabla de contingencia (Chi cuadrado,  $P=0,008$ ).

		Transfusión		Total
		No	Sí	
<b>Antiagregante</b>	<b>No</b>	24 31,6%	52 68,4%	76 100,0%
	<b>AAS</b>	204 49,0%	212 51,0%	416 100,0%
	<b>Clopidogrel</b>	19 63,3%	11 36,7%	30 100,0%
	<b>AAS + clopidogrel</b>	88 44,0%	112 56,0%	200 100,0%
<b>Total</b>		335 46,4%	387 53,6%	722 100,0%

Los pacientes que no contaban con el antecedente de tratamiento antiagregante tuvieron una frecuencia en el uso de transfusiones superior al de los pacientes antiagregados.

#### 7.2.4. Relación entre la comorbilidad y la realización de transfusiones.

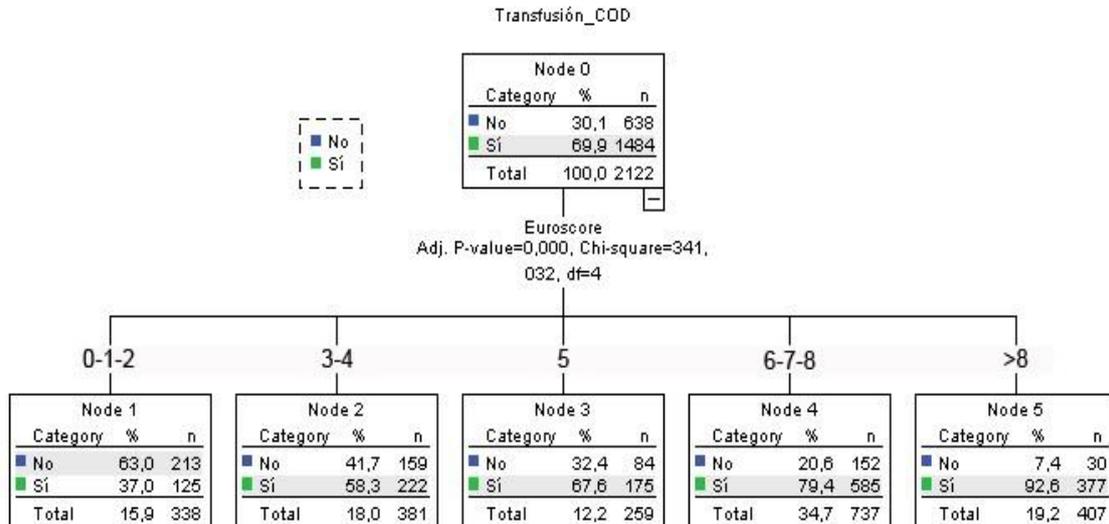
La siguiente figura muestra la distribución en el número de concentrados de hematíes transfundidos en función del valor de Euroscore:



Tal como puede apreciarse, apareció una tendencia hacia el incremento de los requerimientos transfusionales a medida que se incrementaba el valor del Euroscore.

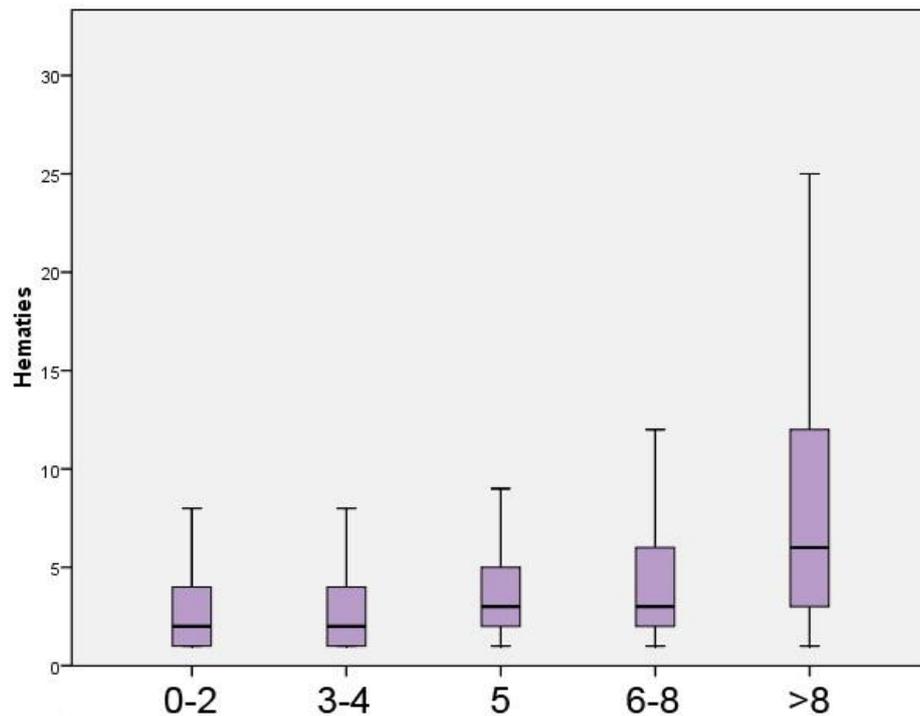
El resultado de un estudio de regresión logística mostró una relación significativa entre el valor del Euroscore y la realización de transfusiones ( $P=0,0001$ ). Por cada punto de incremento del valor de Euroscore, el riesgo relativo de requerir una transfusión se incrementó 1,37 veces (IC 95%: 1,32-1,47).

Un estudio RPA (CHAID) obtuvo un árbol de clasificación con cinco nodos terminales (porcentaje de clasificación correcta 74,1%).

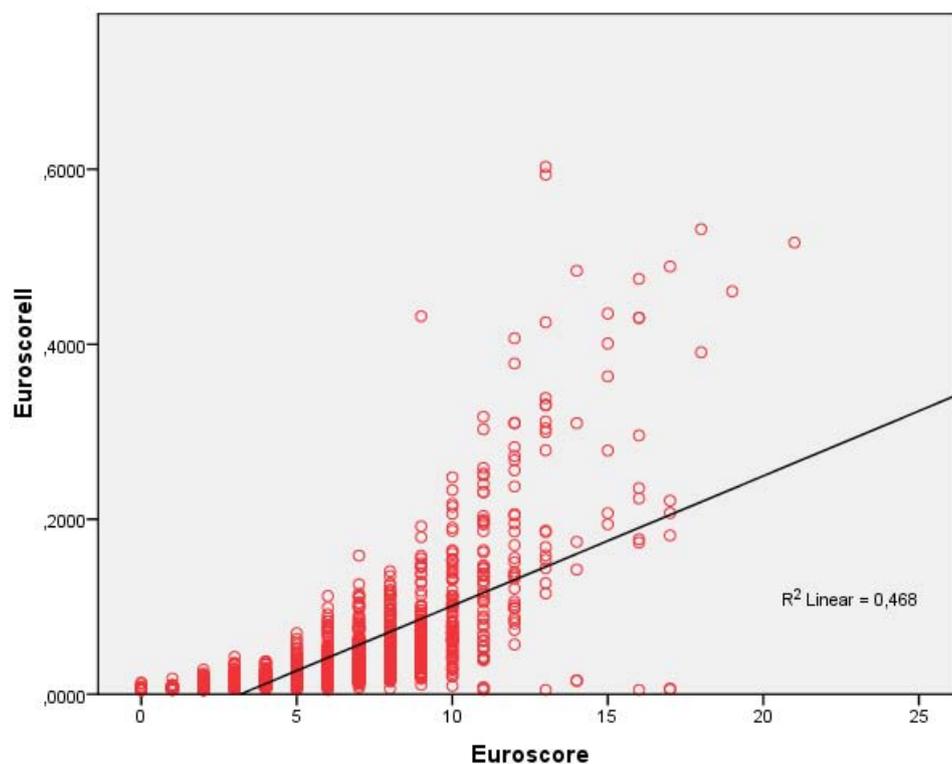


Existió una gradación ordenada en el porcentaje de pacientes que recibieron transfusiones en función del valor del Euroscore, oscilando entre el 37% para los pacientes con Euroscores más bajos ( $\leq 2$ ) y el 92,6% para los pacientes con valores más elevados ( $> 8$ ).

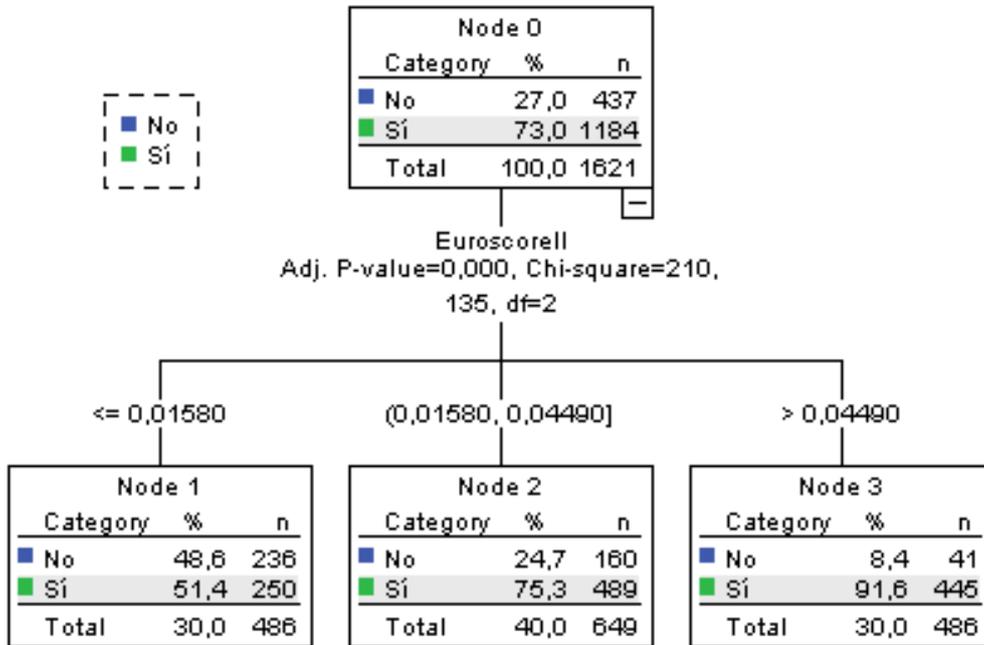
Considerando sólo los pacientes que recibieron transfusiones, existieron diferencias significativas en el número de concentrados transfundidos en función de la categoría de clasificación (test ANOVA,  $P=0,0001$ ). El promedio de concentrados para los pacientes incluidos en las cuatro primeras categorías (Euroscore  $\leq 8$ ) osciló entre las 3,57 y las 4,96 unidades, sin que existieran diferencias significativas entre ellos. Los pacientes con Euroscore  $> 8$  contaron con un promedio de transfusión de 9,89 concentrados, que fue significativamente superior al resto de los pacientes (Test de Bonferroni).



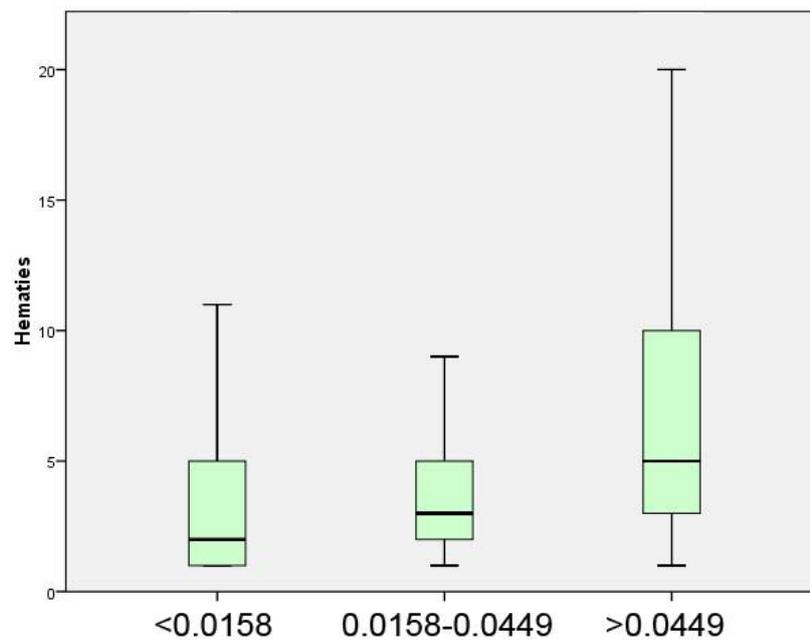
Para un total de 1.621 pacientes se dispuso de una medida alternativa de la morbilidad, el Euroscore-II. Los valores de Euroscore y Euroscore-II mostraron un valor de correlación elevado (coeficiente de correlación lineal de Pearson 0,684,  $P=0,0001$ ). La siguiente figura muestra la correlación existente entre ambas variables.



El estudio RPA (CHAID) incluyendo como variable dependiente el valor de Euroscore-II ofreció como resultado un árbol de clasificación con tres nodos terminales (porcentaje de clasificación correcta 73,0%).



Al analizar a los pacientes transfundidos, aparecieron diferencias en el promedio de unidades transfundidas en función de la categoría obtenida con el modelo RPA.



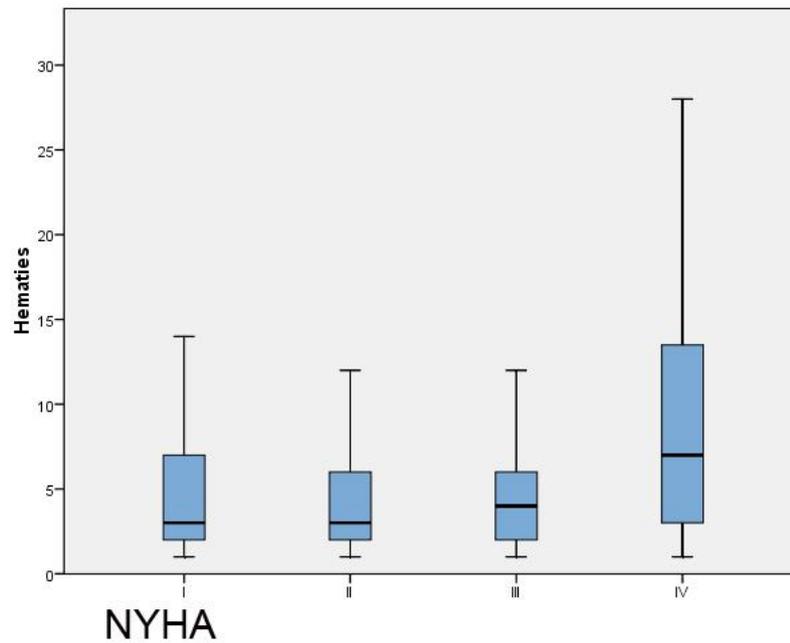
Los pacientes con unos valores de Euroscore-II más elevados ( $>0,0449$ ) contaron con unos promedios en el número de unidades transfundidas superiores al resto de pacientes (test ANOVA,  $P=0,0001$ ; test de Bonferroni).

Dada la interacción existente entre Euroscore y Euroscore-II, se realizó un estudio RPA (CHAID) en el que se incluyeron ambos métodos de valoración de la comorbilidad. El modelo llevó a cabo una clasificación considerando tan sólo los valores del Euroscore-II.

Otro de los índices de riesgo utilizados en la valoración de los pacientes intervenidos de cirugía cardiaca es el de la New York Heart Association (NYHA). Se dispuso de una valoración preoperatoria de la categoría NYHA para un total de 1.699 pacientes. Aparecieron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que recibieron algún tipo de transfusión en función de la categoría NYHA.

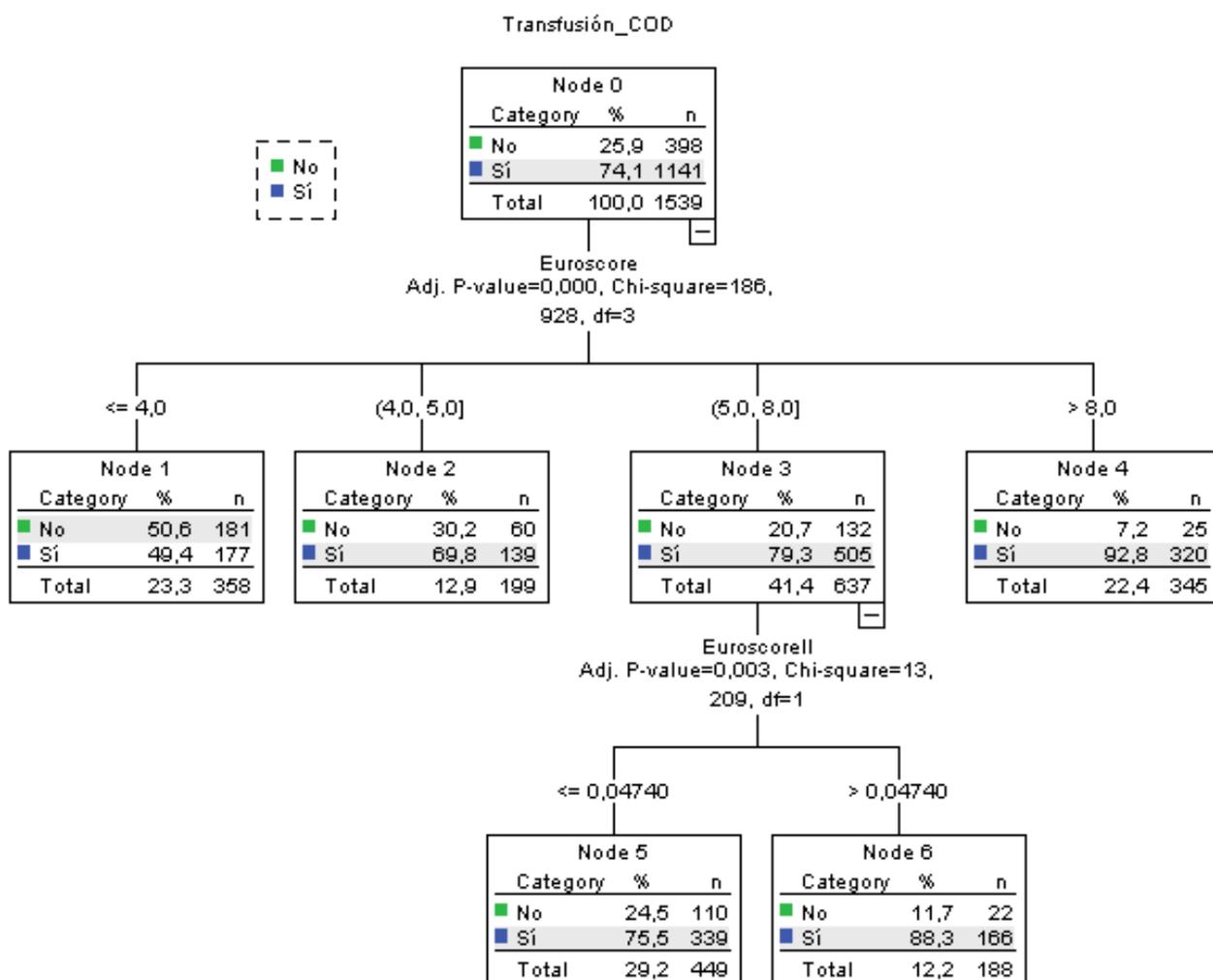
		Transfusión		Total
		No	Sí	
Grado NYHA	I	124 40,8%	180 59,2%	304 100,0%
	II	187 30,0%	437 70,0%	624 100,0%
	III	133 20,8%	505 79,2%	638 100,0%
	IV	13 9,8%	120 90,2%	133 100,0%
Total		457 26,9%	1,242 73,1%	1699 100,0%

Además, considerando sólo los pacientes que recibieron transfusiones, existieron diferencias significativas en el número de concentrados de hematíes transfundidos en función de la categoría de la NYHA.



El promedio de concentrados transfundidos para los pacientes con categorías NYHA I, II y III (5,26, 5,50 y 5,90 concentrados, respectivamente) fue significativamente inferior al promedio de concentrados transfundidos en los pacientes con una categoría NYHA IV (promedio de 14,7) ( $P=0,0001$ , test de Bonferroni).

Se dispuso de una valoración tanto del valor de Euroscore, EuroscoreII y de la categoría NYHA para un total de 1.141 pacientes. Al incluir en el análisis de partición recursiva las tres variables, se obtuvo un árbol de clasificación con 5 nodos terminales, con una primera ramificación dependiente del valor del Euroscore.



Una valoración de la función cardíaca es la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Se dispuso de una medida de la fracción de eyección en 1.905 pacientes. De acuerdo con los resultados de un estudio de regresión logística, no apareció una relación significativa entre el valor de la fracción de eyección y la frecuencia con la que los pacientes recibieron una transfusión. Al analizar la frecuencia de transfusión en función de la distribución cuartil de la fracción de eyección, pudo comprobarse una ausencia de diferencias significativas, si bien los pacientes incluidos en los cuartiles 2º y 3º mostraron una tendencia a contar con una frecuencia menor de transfusiones (test Chi-cuadrado,  $P=0,118$ ).

		Transfusión		Total
		No	Sí	
<b>Fracción de eyección</b>	1 <sup>er</sup> cuartil (<50%)	137 26,4%	382 73,6%	519 100,0%
	2 <sup>o</sup> cuartil (50-60%)	153 32,8%	314 67,2%	467 100,0%
	3 <sup>er</sup> cuartil (60-70%)	156 29,5%	372 70,5%	528 100,0%
	4 <sup>o</sup> cuartil (>70%)	105 26,9%	286 73,1%	391 100,0%
<b>Total</b>		551 28,9%	1354 71,1%	1905 100,0%

Al analizar la relación de la fracción de eyección con la realización de transfusiones mediante un análisis RPA (CHAID, CRT), el modelo no encontró relación significativa entre el valor correspondiente a la fracción de eyección y la realización de transfusiones.

Se analizó a continuación la relación entre la práctica de transfusión y la existencia de antecedentes de comorbilidad previa al tratamiento con cirugía a partir de un análisis univariante.

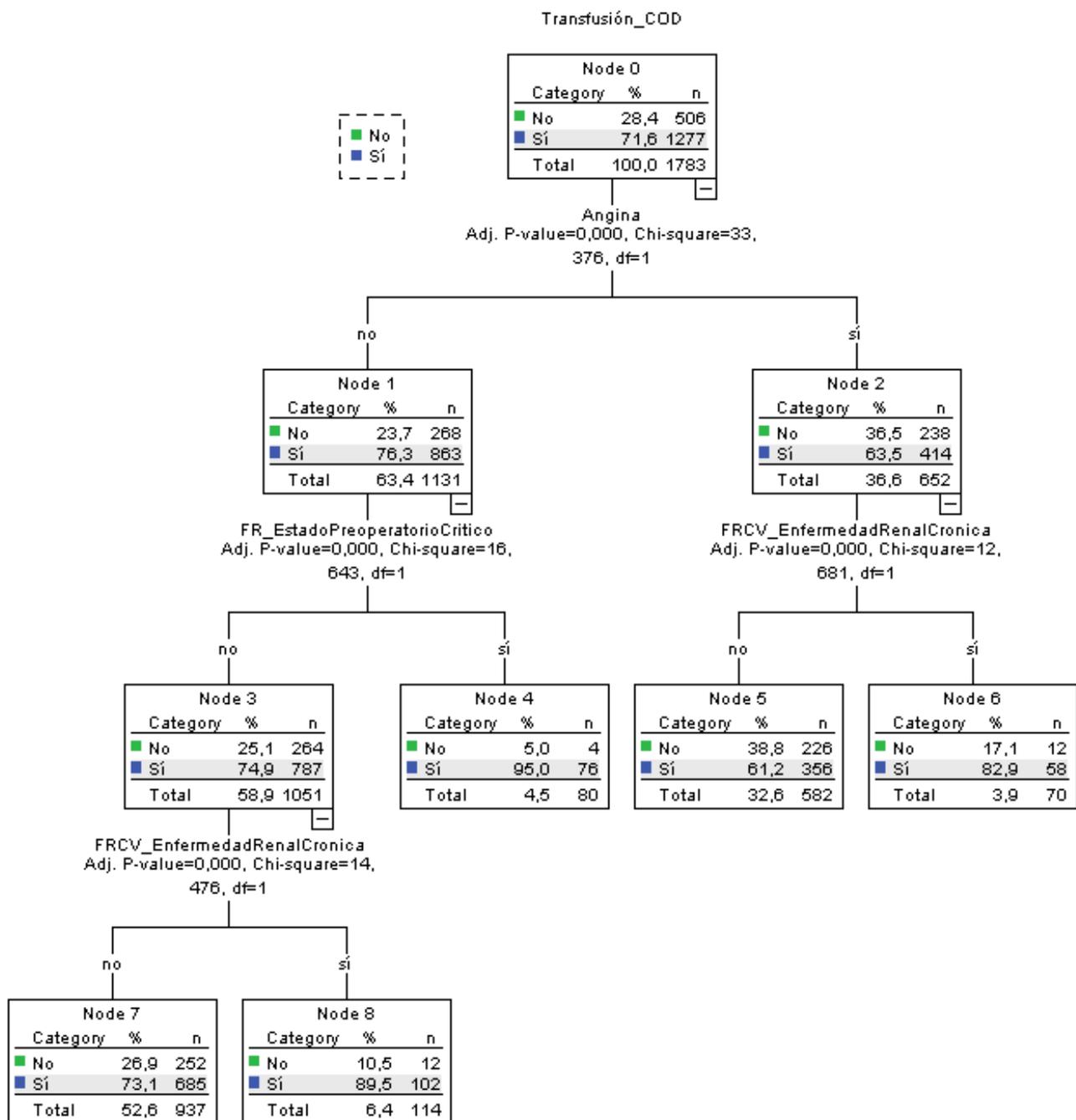
		N	% transfundidos	P
Diabetes	No	1.431	69,3%	0,324
	Sí	691	71,3%	
Hipertensión pulmonar	No	1.975	68,8%	0,0001
	Sí	147	85,0%	
Insuficiencia renal crónica	No	1.910	67,9%	0,0001
	Sí	212	88,2%	
EPOC	No	1.858	68,7%	0,001
	Sí	264	78,4%	
Arteriopatía extracardiaca	No	1.823	69,1%	0,043
	Sí	299	74,9%	
Hepatopatía	No	2.012	69,6%	0,195
	Sí	110	75,5%	
AVC	No	1.952	69,0%	0,002
	Sí	170	80,6%	
Insuf. cardiaca derecha <sup>a</sup>	No	1.748	68,6%	0,0001
	Sí	227	81,9%	
Angina	No	1.251	76,0%	0,0001
	Sí	871	61,2%	
IAM	No	1.692	70,3%	0,429
	Sí	460	68,4%	
Angioplastia	No	1,927	70,5%	0,089
	Sí	195	64,6%	
Endocarditis	No	2.060	69,5%	0,007
	Sí	62	85,5%	
Fibrilación auricular <sup>b</sup>	No	1.447	70,9%	0,534
	Sí	341	72,4%	
Estado preop. crítico	No	1.988	68,3%	0,0001
	Sí	134	94,0%	

<sup>a</sup> datos de 1.975 pacientes; <sup>b</sup> datos de 1.918 pacientes

De acuerdo con los resultados del estudio univariante, la hipertensión pulmonar, la insuficiencia renal crónica, la enfermedad pulmonar crónica, la arteriopatía extracardiaca, el antecedente de accidente cerebrovascular (AVC), la insuficiencia cardiaca derecha, el antecedente de angina o endocarditis, y el estado preoperatorio crítico fueron variables que se relacionaron de forma significativa con la realización de transfusiones.

Al incluir la totalidad de estas variables en un estudio multivariante (regresión logística), algunas de ellas perdieron su capacidad predictiva. Los resultados de un estudio multivariante mostraron que las variables que mantuvieron una relación con la realización de transfusión fueron, por orden de importancia, la situación crítica del paciente (OR 7,01, IC95%: 2,79-17,59,  $P=0,0001$ ), el antecedente de insuficiencia renal (OR 2,77, IC95%: 1,76-4,35,  $P=0,0001$ ), el que el paciente no contase con un antecedente de angina (OR 0,56, IC95%: 0,44-0,71,  $P=0,001$ ), la enfermedad pulmonar crónica (OR 1,43, IC95%: 1,01-2,01,  $P=0,040$ ), y el antecedente de AVC (OR 1.60, IC95%: 1,02-2,51,  $P=0,041$ ).

Al incluir todas las variables en un modelo de partición recursiva (CHAID) para los 1.783 paciente en los cuales se dispuso de información de todas las variables de comorbilidad preoperatoria, se obtuvo un árbol de clasificación con cinco nodos terminales, clasificándose los pacientes en función de la existencia de antecedentes de angina, el estado preoperatorio crítico y la insuficiencia renal crónica (porcentaje de clasificación correcta 71,6%).

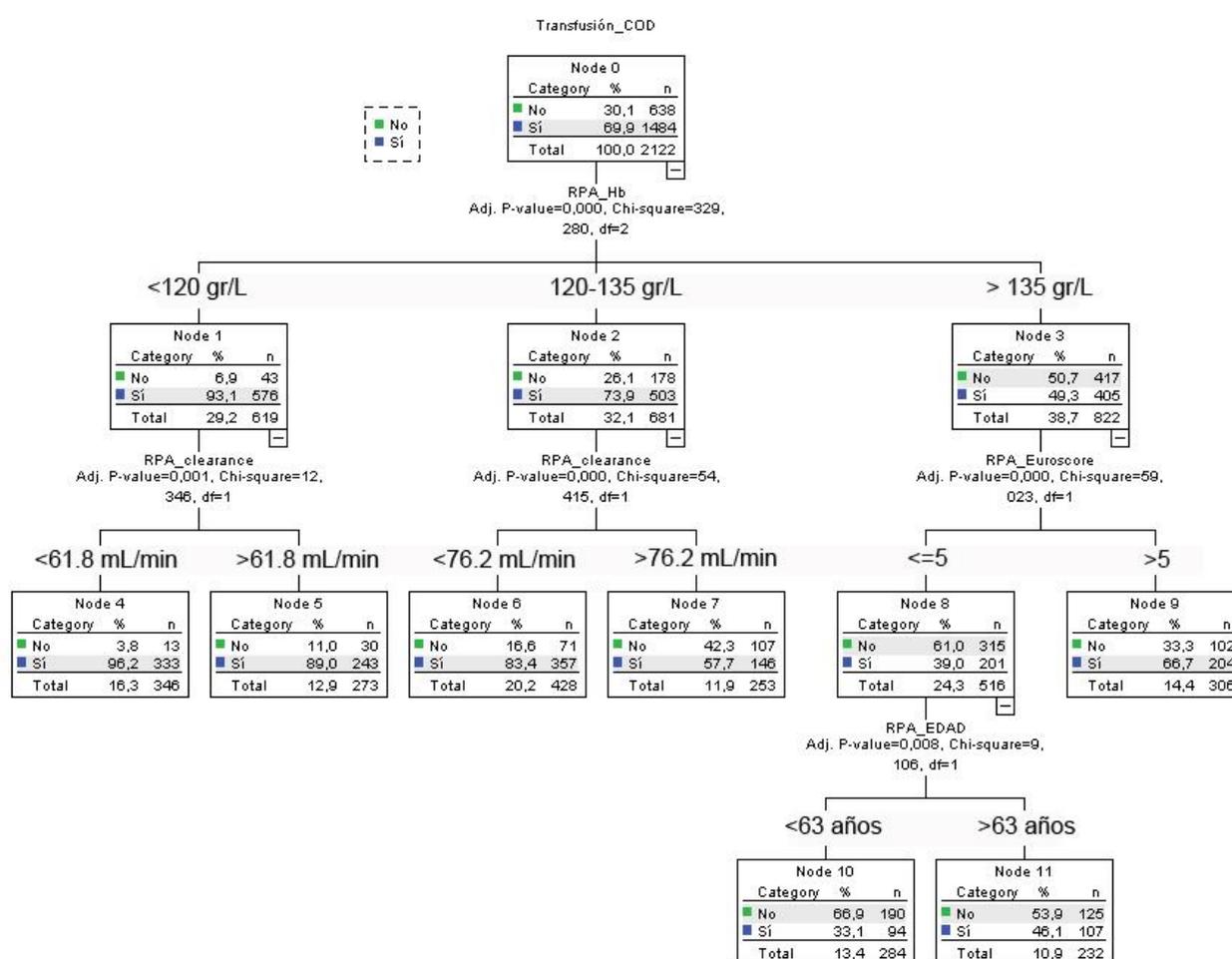


Se realizó un estudio de regresión logística en el que se introdujeron como factores de riesgo aquellos que aparecieron como significativos en el estudio univariante. Se incluyeron en el modelo el sexo y los valores categorizados de acuerdo con los resultados del estudio RPA de la edad, el índice de masa corporal (IMC), el valor de hemoglobina preoperatoria, el aclaramiento de creatinina y la categoría del Euroscore.

		Sig.	Exp(B)	95% CI for EXP(B)	
				Lower	Upper
<b>Sexo</b>	Masculino		1		
	Femenino	0,002	1,535	1,176	2,003
<b>Edad</b>	<63		1		
	63-72	0,707	0,943	0,696	1,279
	72-77	0,298	0,817	0,559	1,195
	>77	0,491	0,857	0,552	1,330
<b>IMC</b>	>24		1		
	<24	0,002	1,635	1,198	2,232
<b>Hb preop</b>	>135 g/L	0,000	1		
	120-135 g/L	0,000	2,092	1,645	2,660
	<120 g/L	0,000	7,617	5,319	10,907
<b>Clearance</b>	>97.8 mL/min	0,000	1		
	76.2-97.8 mL/min	0,000	1,268	0,916	1,755
	61.8-76.2 mL/min	0,007	1,646	1,150	2,356
	<61.8 mL/min	0,153	2,335	1,608	3,391
<b>Euroscore</b>	≤2		1		
	3-4	0,000	2,083	1,476	2,938
	5	0,000	2,385	1,593	3,570
	6-8	0,000	3,333	2,271	4,891
	≥9	0,000	8,242	4,992	13,607

De acuerdo con los resultados del estudio multivariante, las variables que se relacionaron de forma independiente con la realización de transfusiones fueron el sexo, el IMC, el nivel de hemoglobina preoperatoria, el aclaramiento de creatinina y el valor del Euroscore. La edad de los pacientes perdió capacidad pronóstica en el estudio multivariante.

Al incluir en un modelo de partición recursiva estas mismas variables (sexo, edad, IMC, hemoglobina preoperatoria, aclaramiento de creatinina, Euroscore), se obtuvo un árbol de clasificación con 7 nodos terminales que incluyó como factor predictivo en un primer nivel el nivel de hemoglobina preoperatoria, y en un segundo nivel la categoría de Euroscore o el valor de aclaramiento de creatinina en función del valor de la hemoglobina. Finalmente, en un grupo específico de pacientes la edad apareció como un factor con capacidad pronóstica en relación a la práctica de transfusiones (porcentaje de clasificación correcta del 75,3%).

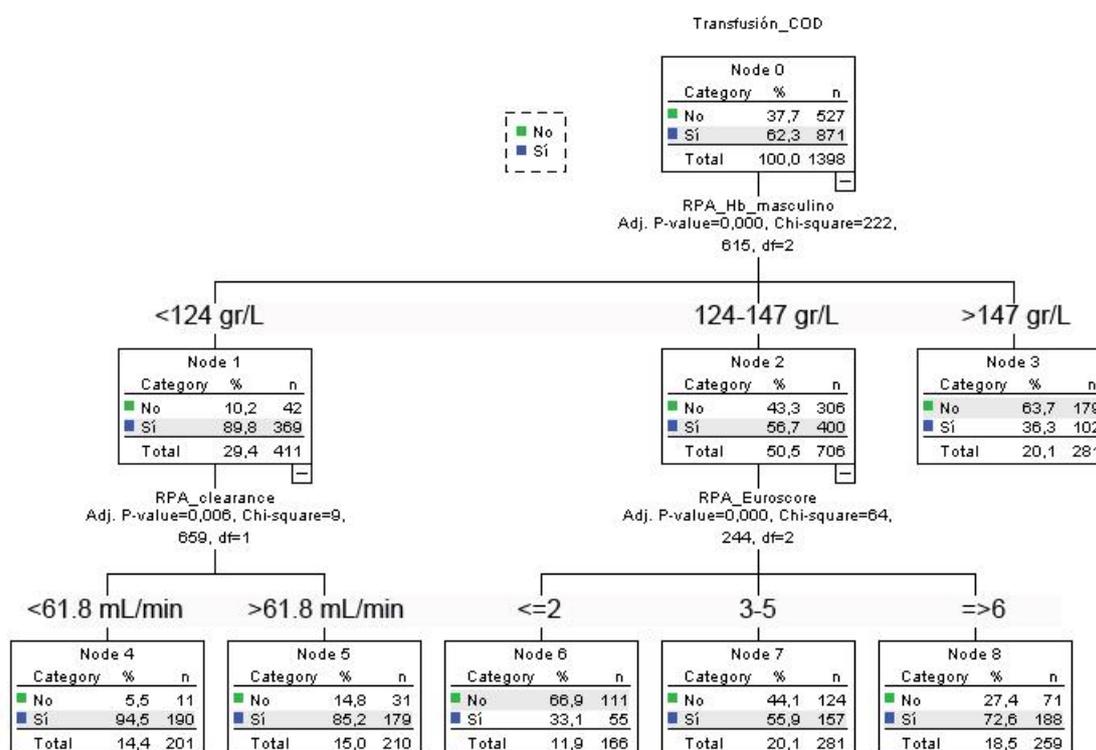


Dado que el parámetro de discriminación más relevante en el análisis de partición recursiva fue el nivel de hemoglobina preoperatoria, y tal como vimos anteriormente los puntos de corte correspondientes a cada uno de los sexos diferían de forma notable, se procedió a realizar un análisis similar en función del sexo de los pacientes. En primer lugar se realizó un estudio de regresión logística incluyendo tan sólo a los pacientes del sexo masculino. Se consideró la categorización de la hemoglobina preoperatoria de acuerdo con los puntos de corte obtenidos al analizar de forma exclusiva a los pacientes del sexo masculino.

		Sig.	Exp(B)	95% CI for EXP(B)	
				Lower	Upper
<b>Edad</b>	<63		1		
	63-72	0,910	1,020	0,724	1,438
	72-77	0,398	0,827	0,533	1,284
	>77	0,499	0,837	0,499	1,403
<b>IMC</b>	>24		1		
	<24	0,006	1,644	1,154	2,342
<b>Hb preop</b>	>147 g/L		1		
	124-147 g/L	0,000	2,124	1,567	2,880
	<124 g/L	0,000	9,811	6,423	14,985
<b>Clearance</b>	>97.8 mL/min		1		
	76.2-97.8 mL/min	0,738	1,064	0,739	1,532
	61.8-76.2 mL/min	0,358	1,208	0,807	1,809
	<61.8 mL/min	0,008	1,781	1,166	2,721
<b>Euroscore</b>	≤2		1		
	3-4	0,000	2,099	1,448	3,043
	5	0,000	2,362	1,515	3,682
	6-8	0,000	3,800	2,467	5,854
	≥9	0,000	9,119	5,162	16,111

Las variables que se relacionaron de forma significativa con la transfusión fueron el índice de masa corporal, la hemoglobina preoperatoria, el aclaramiento de creatinina y la categoría de Euroscore.

Al analizar las mismas variables mediante un análisis de partición recursiva pudo verificarse cómo la variable que contó con una mayor capacidad de discriminación en relación con la práctica de transfusiones fue el nivel de hemoglobina preoperatorio. Para los pacientes con un menor nivel de hemoglobina influyó el aclaramiento de creatinina, en tanto que para los pacientes con unos niveles de hemoglobina intermedios influyó la categoría del Euroscore (porcentaje de clasificación correcta del 71,8%).

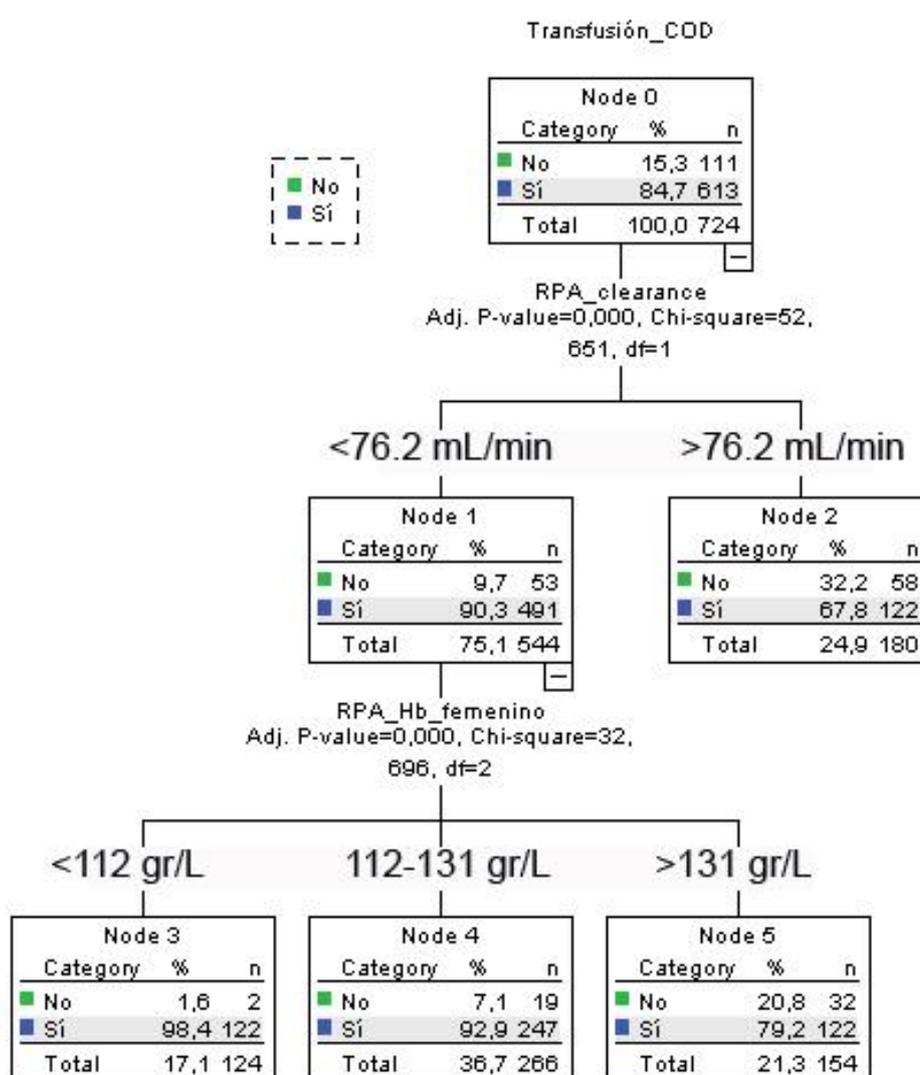


La siguiente tabla muestra los resultados obtenidos con una regresión logística para la población femenina, considerando la categorización de los niveles de hemoglobina obtenidos de forma específica para las pacientes del sexo femenino.

		Sig.	Exp(B)	95% CI for EXP(B)	
				Lower	Upper
<b>Edad</b>	<63		1		
	63-72	0,387	0,730	0,358	1,489
	72-77	0,257	0,613	0,263	1,428
	>77	0,381	0,656	0,255	1,686
<b>IMC</b>	>24		1		
	<24	0,227	1,529	0,768	3,047
<b>Hb preop</b>	>131 g/L		1		
	112-131 g/L	0,000	3,600	2,226	5,822
	<112 g/L	0,000	9,063	3,385	24,262
<b>Clearance</b>	>97.8 mL/min		1		
	76.2-97.8 mL/min	0,004	2,963	1,418	6,194
	61.8-76.2 mL/min	0,000	5,789	2,526	13,265
	<61.8 mL/min	0,000	7,990	3,512	18,181
<b>Euroscore</b>	≤2		1		
	3-4	0,032	3,154	1,105	9,005
	5	0,027	3,679	1,163	11,645
	6-8	0,028	3,226	1,135	9,173
	≥9	0,001	8,329	2,452	28,295

Para la población femenina las variables relacionadas con la transfusión fueron los niveles de hemoglobina preoperatoria, el aclaramiento de creatinina y el Euroscore.

Al analizar las variables relacionadas con la práctica transfusional en el grupo de pacientes del sexo femenino se obtuvo un árbol de clasificación con 4 nodos terminales, con una primera ramificación en función del aclaramiento de creatinina, que apareció como el factor más influyente para las pacientes del sexo femenino. Para los casos con un aclaramiento inferior a 76 mL/min, el valor de la hemoglobina preoperatoria apareció como una variable relacionada con la transfusión (porcentaje de clasificación correcta del 84,7%).

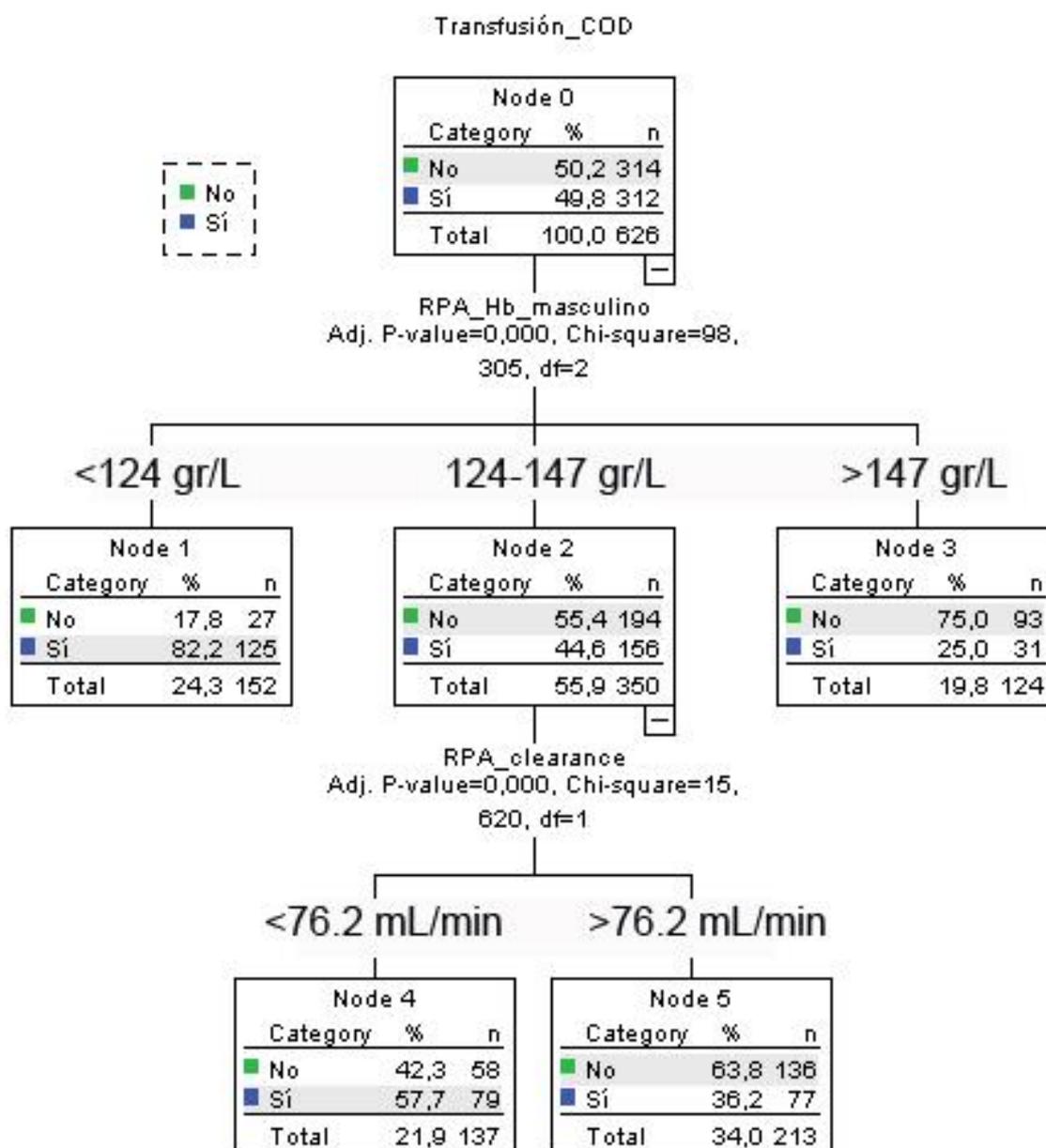


Se procedió a continuación a valorar de forma similar las variables preoperatorias relacionadas con la práctica de transfusiones para cada uno de los principales tipos de cirugía realizado (coronaria, valvular y coronaria + valvular) teniendo en consideración el sexo de los pacientes. Se analizaron en primer lugar las cirugías de revascularización realizadas en pacientes del sexo masculino.

		Sig.	Exp(B)	95% CI for EXP(B)	
				Lower	Upper
<b>Edad</b>	<63		1		
	63-72	0,271	1,312	0,809	2,129
	72-77	0,274	1,452	0,744	2,832
	>77	0,047	2,309	1,010	5,278
<b>IMC</b>	>24		1		
	<24	0,002	2,325	1,368	3,952
<b>Hb preop</b>	>147 g/L		1		
	124-147 g/L	0,003	2,080	1,286	3,363
	<124 g/L	0,000	9,223	4,985	17,062
<b>Clearance</b>	>97.8 mL/min		1		
	76.2-97.8 mL/min	0,728	0,915	0,553	1,511
	61.8-76.2 mL/min	0,579	1,175	0,664	2,077
	<61.8 mL/min	0,162	1,553	0,838	2,878
<b>Euroscore</b>	≤2		1		
	3-4	0,127	1,465	0,897	2,392
	5	0,850	1,070	0,529	2,163
	6-8	0,079	1,778	0,936	3,380
	≥9	0,084	2,493	,885	7,025

Las variables relacionadas con la práctica de transfusiones fueron el índice de masa corporal (IMC) y el nivel de hemoglobina preoperatoria.

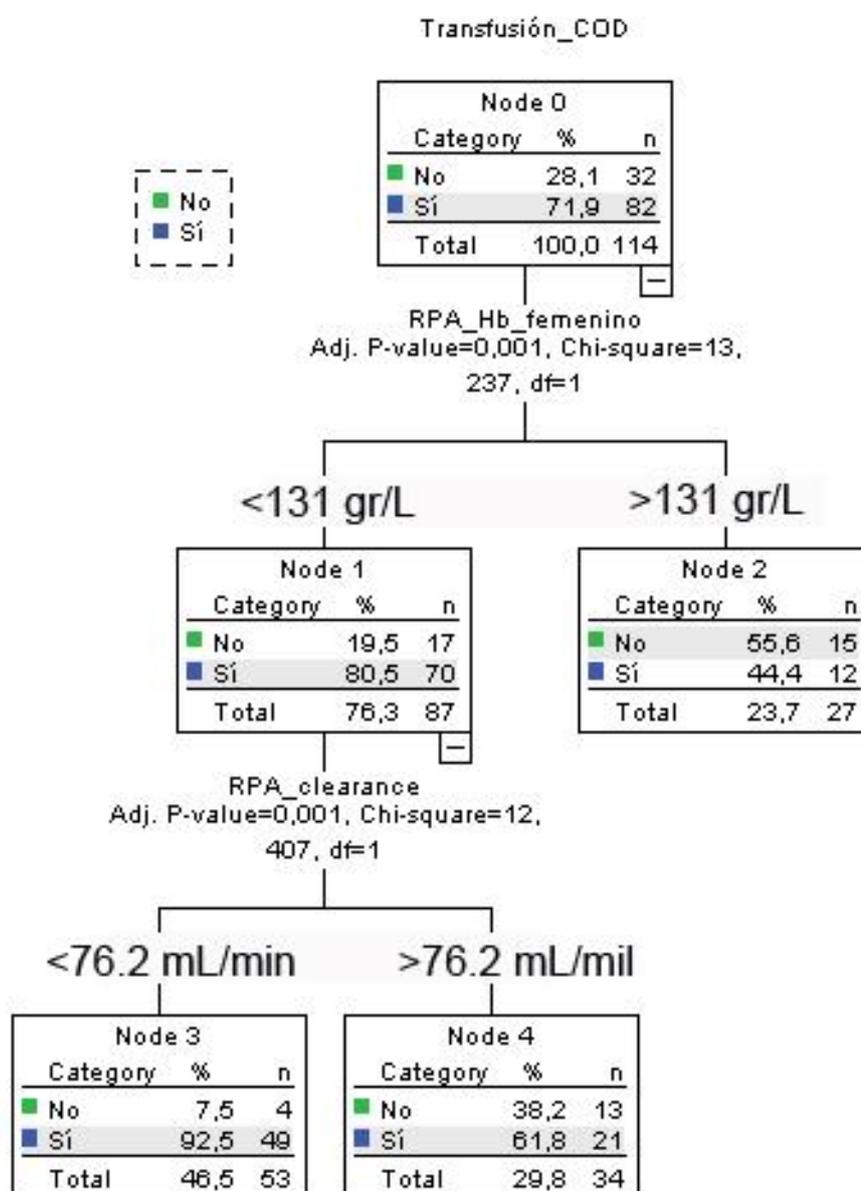
En el caso del análisis de partición recursiva se obtuvo un árbol de clasificación basado en primer lugar en el nivel de hemoglobina preoperatorio, y en el aclaramiento de creatinina para los pacientes con unos niveles de hemoglobina intermedio (porcentaje de clasificación correcta del 69,2%).



En el caso de las pacientes del sexo femenino tratadas con una cirugía de revascularización, las variables relacionadas con la transfusión fueron la hemoglobina preoperatoria y el aclaramiento de creatinina. Destaca la escasa capacidad pronóstica demostrada por el IMC y el Euroscore en este grupo de pacientes.

		Sig.	Exp(B)	95% CI for EXP(B)	
				Lower	Upper
<b>Edad</b>	<63		1		
	63-72	0,360	2,832	0,305	26,284
	72-77	0,972	1,047	0,079	13,923
	>77	0,266	0,185	0,009	3,612
<b>IMC</b>	>24		1		
	<24	0,879	1,197	0,118	12,115
<b>Hb preop</b>	>131 g/L		1		
	112-131 g/L	0,002	7,596	2,082	27,719
	<112 g/L	0,011	12,696	1,795	89,793
<b>Clearance</b>	>97.8 mL/min		1		
	76.2-97.8 mL/min	0,586	1,601	0,294	8,711
	61.8-76.2 mL/min	0,018	14,875	1,577	140,35
	<61.8 mL/min	0,007	19,009	2,218	162,93
<b>Euroscore</b>	≤2		1		
	3-4	0,576	0,556	0,071	4,339
	5	0,629	0,579	0,063	5,303
	6-8	0,396	2,907	0,247	34,209
	≥9	0,999	4,65E8	0,000	.

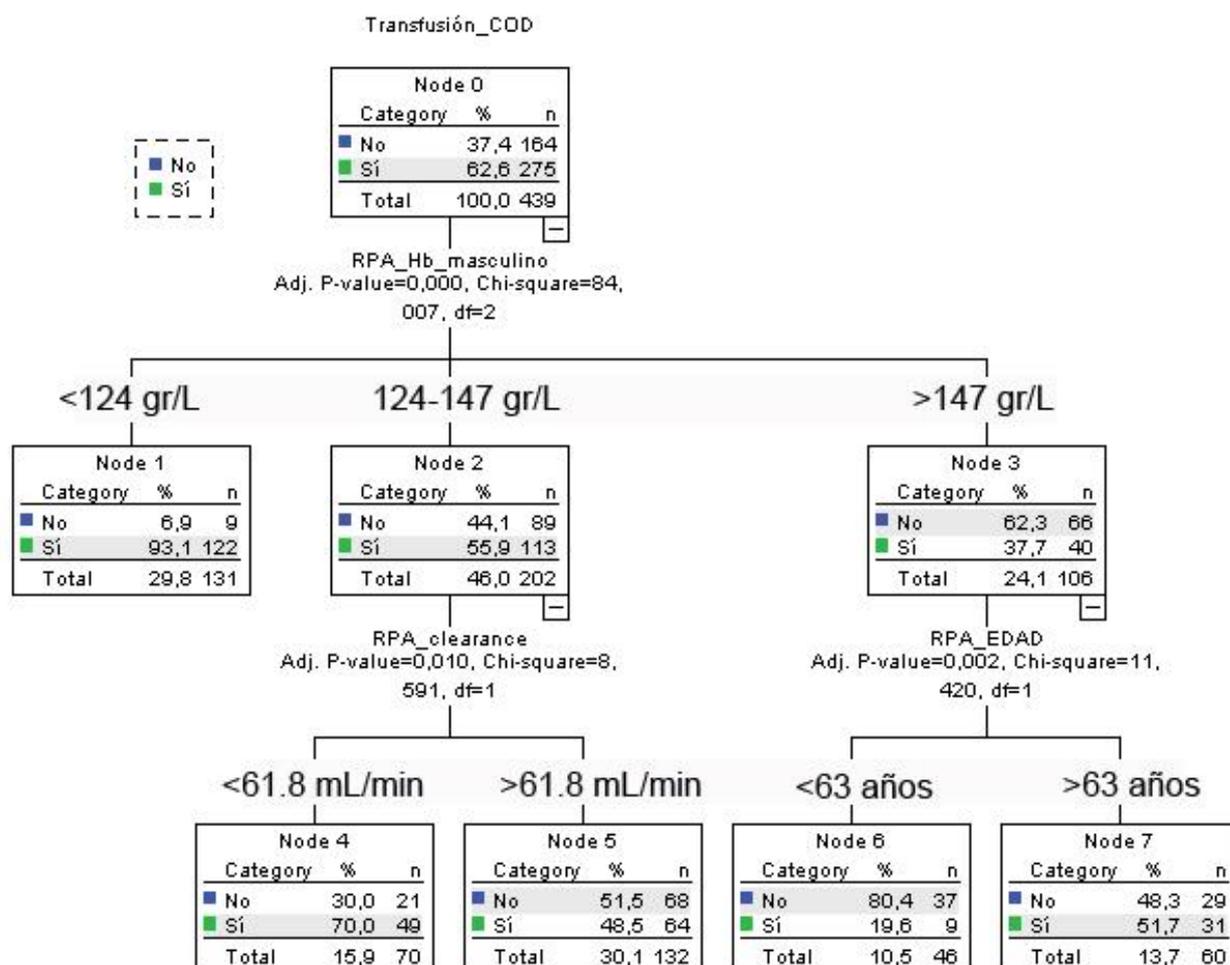
Al analizar el grupo de pacientes del sexo femenino tratadas con una cirugía coronaria, el método de partición recursiva clasificó a las pacientes en 3 nodos terminales en función del nivel de hemoglobina preoperatoria, y del aclaramiento de creatinina para las pacientes con unos niveles de hemoglobina más bajos (porcentaje de clasificación correcta del 74,6%).



Para los pacientes varones tratados con una cirugía valvular, las variables relacionadas con la transfusión en el estudio multivariante fueron la hemoglobina preoperatoria y una categoría de Euroscore elevada.

		Sig.	Exp(B)	95% CI for EXP(B)	
				Lower	Upper
<b>Edad</b>	<63		1		
	63-72	0,145	1,661	0,839	3,287
	72-77	0,960	1,022	0,433	2,411
	>77	0,910	1,057	0,400	2,792
<b>IMC</b>	>24		1		
	<24	0,164	1,517	0,843	2,729
<b>Hb preop</b>	>147 g/L		1		
	124-147 g/L	0,018	1,855	1,111	3,097
	<124 g/L	0,000	15,084	6,573	34,614
<b>Clearance</b>	>97.8 mL/min		1		
	76.2-97.8 mL/min	0,609	1,201	0,594	2,429
	61.8-76.2 mL/min	0,939	0,970	0,448	2,102
	<61.8 mL/min	0,134	1,828	0,830	4,027
<b>Euroscore</b>	≤2		1		
	3-4	0,144	1,873	0,808	4,340
	5	0,267	1,707	0,664	4,388
	6-8	0,060	2,557	0,962	6,794
	≥9	0,008	4,787	1,513	15,147

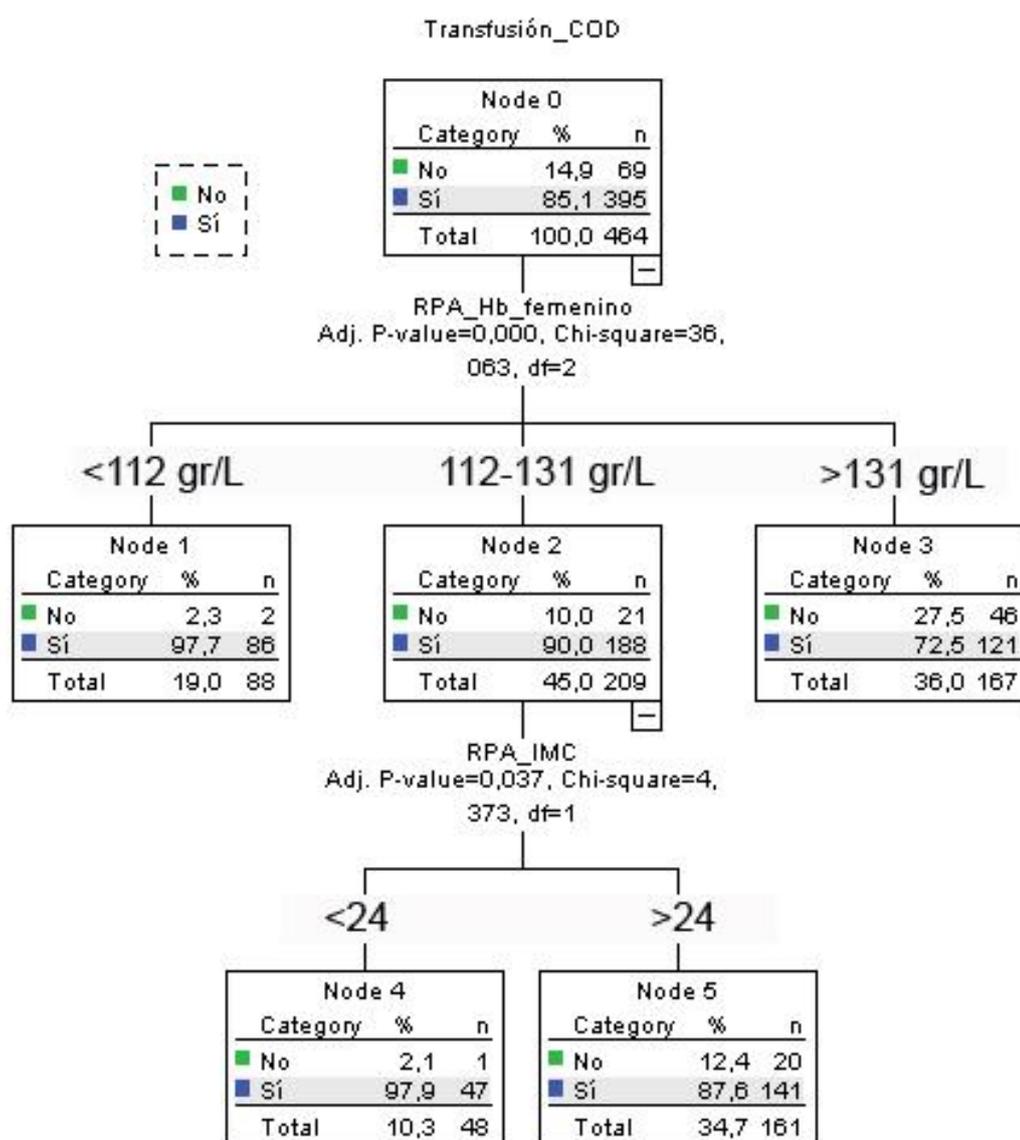
En el análisis de partición recursiva, las variables con capacidad significativa fueron el nivel de hemoglobina preoperatorio como primer criterio de clasificación, y el aclaramiento de creatinina o la edad en función de los niveles de hemoglobina preoperatoria (porcentaje de clasificación correcta del 69,9%).



Para las pacientes de sexo femenino tratadas con una cirugía valvular, en el estudio multivariante pudo comprobarse como, además del valor de la hemoglobina preoperatoria, el aclaramiento de creatinina apareció como una variable asociada de forma significativa con la realización de transfusiones.

		Sig.	Exp(B)	95% CI for EXP(B)	
				Lower	Upper
<b>Edad</b>	<63		1		
	63-72	0,961	0,978	0,400	2,388
	72-77	0,980	1,014	0,352	2,921
	>77	0,630	1,334	0,414	4,299
<b>IMC</b>	>24		1		
	<24	0,172	1,760	0,782	3,959
<b>Hb preop</b>	>131 g/L		1		
	112-131 g/L	0,000	3,876	2,075	7,240
	<112 g/L	0,001	13,276	3,025	58,264
<b>Clearance</b>	>97.8 mL/min		1		
	76.2-97.8 mL/min	0,007	3,711	1,433	9,611
	61.8-76.2 mL/min	0,000	6,653	2,335	18,955
	<61.8 mL/min	0,000	8,484	3,011	23,905
<b>Euroscore</b>	≤2		1		
	3-4	0,779	1,207	0,324	4,498
	5	0,181	0,489	0,171	1,396
	6-8	0,742	0,797	0,207	3,071
	≥9	0,088	4,165	0,513	41,824

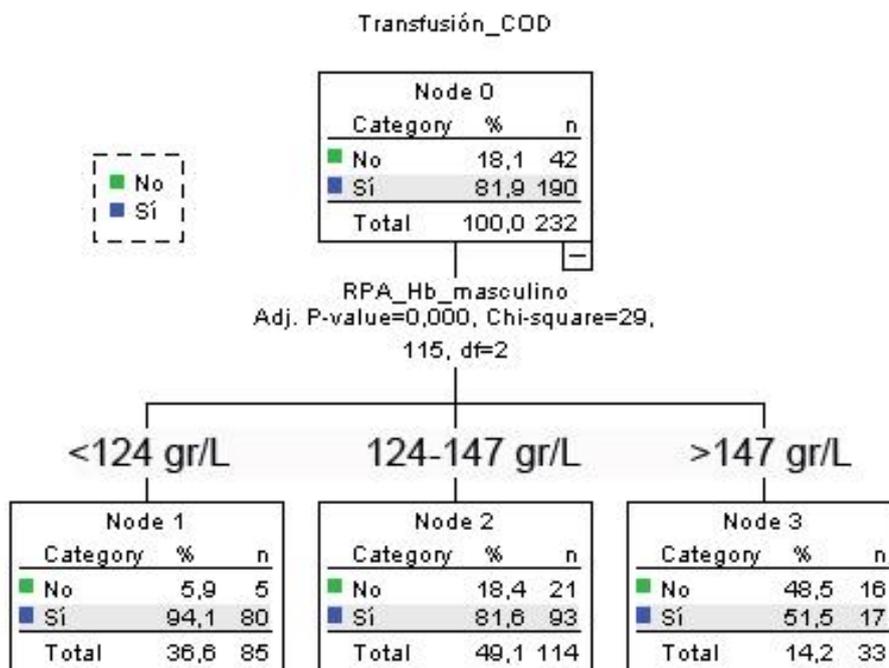
En este caso, en el estudio con partición recursiva las variables que se relacionaron con la transfusión fueron el nivel preoperatorio de hemoglobina y el índice de masa corporal (IMC) para el grupo de pacientes con unos niveles de Hb intermedios (porcentaje de clasificación correcta del 85,1%)



En el caso de los pacientes del sexo masculino tratados con una cirugía combinada de revascularización + valvular, la única variable que se relacionó con la práctica transfusional en el estudio multivariante fue el nivel de hemoglobina preoperatorio.

		Sig.	Exp(B)	95% CI for EXP(B)	
				Lower	Upper
<b>Edad</b>	<63		1		
	63-72	0,653	0,772	0,250	2,386
	72-77	0,813	1,191	0,280	5,061
	>77	0,950	0,951	0,202	4,480
<b>IMC</b>	>24		1		
	<24	0,859	1,116	0,332	3,751
<b>Hb preop</b>	>147 g/L		1		
	124-147 g/L	0,001	4,627	1,893	11,312
	<124 g/L	0,000	13,291	3,912	45,157
<b>Clearance</b>	>97.8 mL/min		1		
	76.2-97.8 mL/min	0,158	2,382	0,713	7,952
	61.8-76.2 mL/min	0,095	2,823	0,834	9,552
	<61.8 mL/min	0,077	3,226	0,883	11,788
<b>Euroscore</b>	≤2		1		
	3-4	0,209	3,292	0,513	21,105
	5	0,195	3,592	0,520	24,795
	6-8	0,254	3,031	0,451	20,378
	≥9	0,098	6,195	0,713	53,814

El nivel de hemoglobina preoperatoria apareció también como la única variable relacionada con la práctica de transfusión al aplicar el modelo de partición recursiva (porcentaje de clasificación correcta del 81,9%)



Finalmente, al considerar las pacientes del sexo femenino tratadas con una cirugía combinada de revascularización + valvular, el estudio multivariante no encontró ninguna variable relacionada con la realización de transfusiones.

		Sig.	Exp(B)	95% CI for EXP(B)	
				Lower	Upper
<b>Edad</b>	<63		1		
	63-72	0,999	0,000	0,000	.
	72-77	0,999	0,000	0,000	.
	>77	0,999	0,000	0,000	.
<b>IMC</b>	>24		1		
	<24	0,999	0,000	0,000	.
<b>Hb preop</b>	>131 g/L		1		
	112-131 g/L	0,305	2,979	0,370	23,984
	<112 g/L	0,652	1,917	0,113	32,465
<b>Clearance</b>	>97.8 mL/min		1		
	76.2-97.8 mL/min	1,000	0,136	0,000	.
	61.8-76.2 mL/min	1,000	0,321	0,000	.
	<61.8 mL/min	1,000	0,679	0,000	.
<b>Euroscore</b>	≤2		1		
	3-4	1,000	0,398	0,000	.
	5	1,000	0,254	0,000	.
	6-8	1,000	1,89E7	0,000	.
	≥9	.	.	.	.

Igualmente, al realizar un análisis mediante el método de partición recursiva ninguna de las variables introducidas en el modelo se relacionó de forma significativa con la realización de transfusiones.

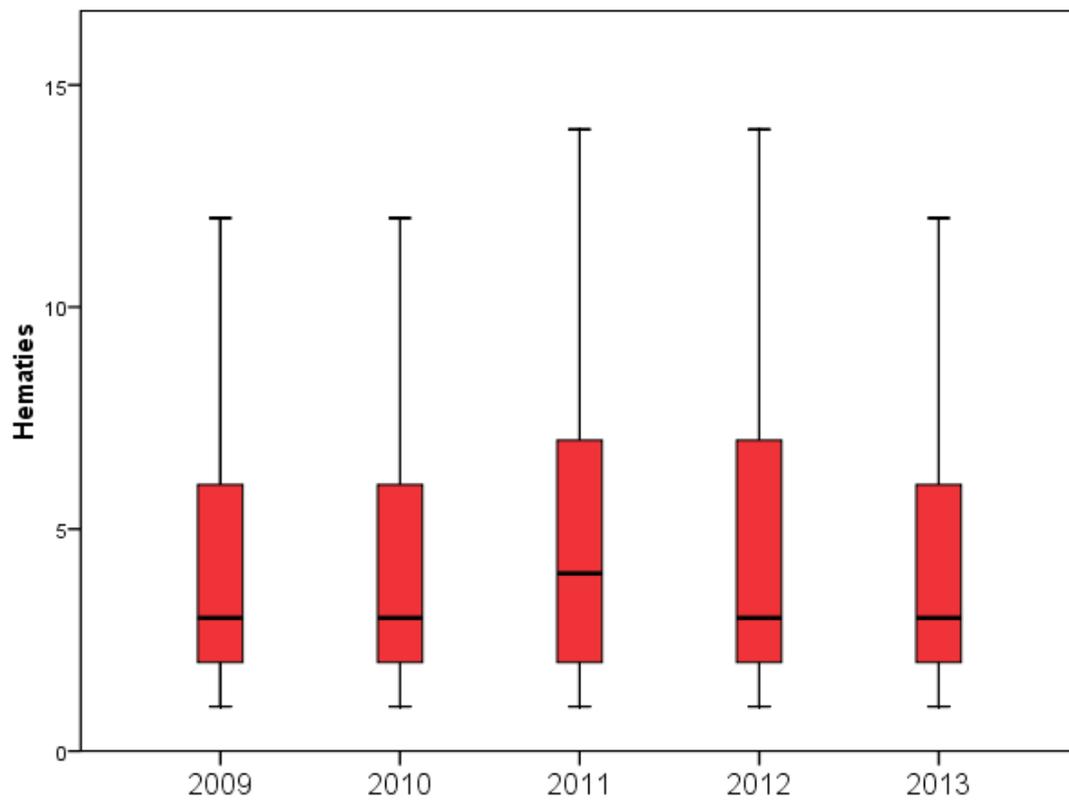
### 7.2.5. Relación entre las variables quirúrgicas y la realización de transfusiones

Aparecieron diferencias significativas en el uso de transfusiones a lo largo del periodo de estudio ( $P=0,01$ ), si bien no apareció una tendencia definida a lo largo de dicho periodo (test de asociación lineal,  $P=0,9$ ).

	Transfusión		Total
	No	Sí	
año 2009	148 33,3%	297 66,7%	445 100,0%
2010	135 28,8%	334 71,2%	469 100,0%
2011	116 27,0%	313 73,0%	429 100,0%
2012	98 25,7%	283 74,3%	381 100,0%
2013	141 35,4%	257 64,6%	398 100,0%
Total	638 30,1%	1484 69,9%	2122 100,0%

La frecuencia en el uso de transfusiones fue superior durante el periodo central del estudio, contando los pacientes intervenidos durante el año 2013 con la incidencia transfusional más baja.

Considerando sólo los pacientes que recibieron transfusiones, no aparecieron diferencias significativas en el promedio de concentrados transfundidos en función del año de realización de la cirugía (ANOVA  $P=0,374$ ).



El tipo de cirugía realizado influyó de forma significativa en el uso de las transfusiones perioperatorias ( $P=0,0001$ ), tal como aparece en la siguiente tabla.

		Transfusión		Total
		No	Sí	
<b>Tipo cirugía</b>	Coronario + valvular	48 14,1%	293 85,9%	341 100,0%
	Coronario	346 46,8%	394 53,2%	740 100,0%
	Valvular	233 25,8%	670 74,2%	903 100,0%
	Aorta	2 4,7%	41 95,3%	43 100,0%
	Trasplante	4 5,7%	66 94,3%	70 100,0%
	Asistencia	0 0,0%	12 100,0%	12 100,0%
	Otros	5 38,5%	8 61,5%	13 100,0%
	<b>Total</b>	638 30.1%	1484 69,9%	2122 100,0%

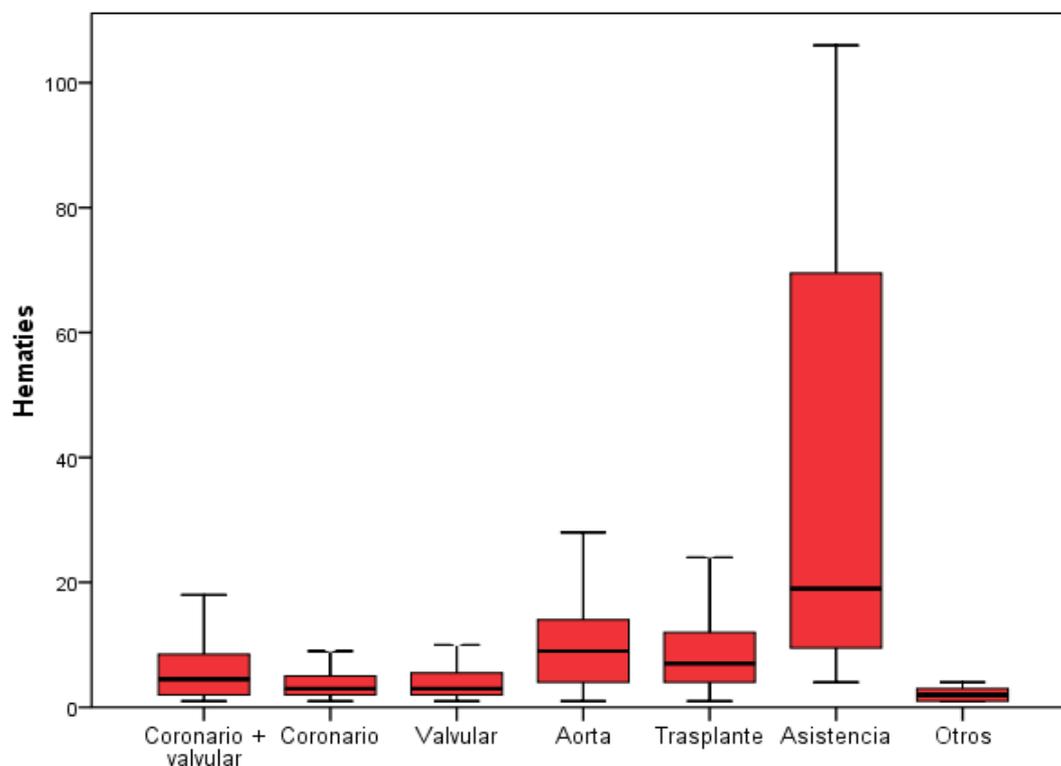
Los pacientes que contaron con una incidencia transfusional más baja fueron aquellos tratados con una cirugía de revascularización (53,2%), seguidos por los pacientes con una cirugía valvular simple (74,2%), o una cirugía combinada coronaria-valvular (85,9%). La frecuencia en el uso de transfusiones para los pacientes tratados con una cirugía aórtica, un trasplante cardíaco, o una asistencia ventricular superó el 90%.

Al analizar sólo los pacientes transfundidos, se apreciaron diferencias significativas en el promedio de concentrados transfundidos en función del tipo de cirugía realizado (ANOVA  $P < 0,0001$ ). La siguiente tabla muestra el promedio de concentrados en función del tipo de cirugía para los pacientes transfundidos.

	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desv. estándar</b>
Coronario + valvular	292	6,84	7,242
Coronario	394	4,22	4,858
Valvular	663	5,18	7,199
Aorta	41	10,17	8,509
Trasplante	65	12,63	19,090
Asistencia	12	36,58	36,193
Otros	8	2,63	2,387
Total	1475	5,96	8,882

El promedio de concentrados transfundidos reprodujo la distribución en cuanto al porcentaje de pacientes transfundidos en función del tipo de cirugía. Para los pacientes transfundidos, el número promedio de concentrados transfundidos fue inferior para los pacientes tratados con una cirugía coronaria exclusiva, incrementándose de forma progresiva en el caso de cirugía valvular o cirugía asociada coronaria y vascular. Para el resto de cirugía, destaca el número de concentrados utilizados en el caso de las asistencias ventriculares, con un promedio superior a los 35 concentrados de hematíes.

La siguiente gráfica representa la distribución en el número de concentrados transfundidos en función del tipo de cirugía.



Para los pacientes tratados con una cirugía de revascularización coronaria se llevó a cabo un análisis de los requerimientos transfusionales en función del tipo de circuito utilizado. La siguiente tabla detalla el tipo de circuito para este grupo de pacientes.

	<b>N</b>	<b>%</b>
No CEC	499	67,4%
MECC	112	15,1%
CEC	129	17,4%
Total	740	100,0%

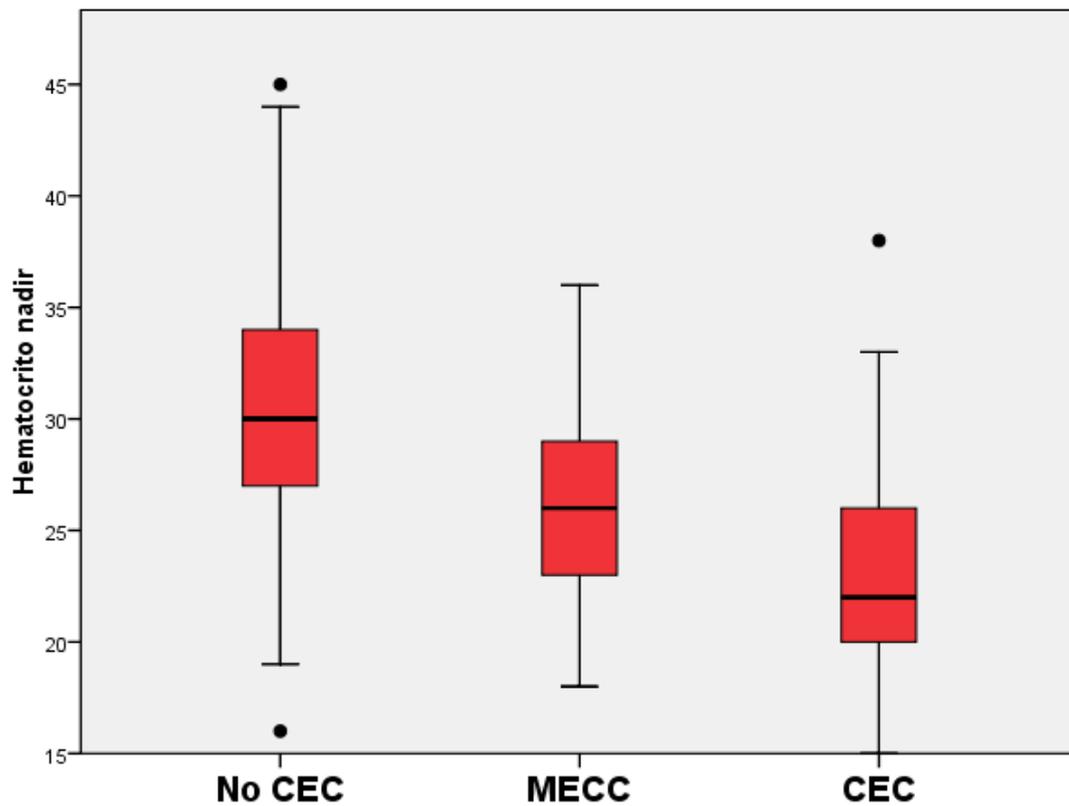
En un 15,1% de las ocasiones se utilizó una técnica de *Mini Extra-Corporeal Circulation* (MECC), modificación del circuito clásico y que cuenta como principales ventajas teóricas condicionar una menor hemodilución y una menor activación de la inflamación.

Se analizaron la edad, el nivel de Hb preoperatorio, el aclaramiento de creatinina y la categoría de Euroscore en función del tipo de cirugía realizado.

		N	Media	Desv. St	P
Edad	No CEC	499	66,25	9,900	0,056
	MECC	112	64,54	10,955	
	CEC	129	67,66	9,879	
	Total	740	66,23	10,088	
Hb preop	No CEC	499	132,48	16,517	0,143
	MECC	112	134,30	15,332	
	CEC	129	130,13	17,832	
	Total	740	132,35	16,603	
Aclaramiento	No CEC	499	80,5	28,6	0,707
	MECC	112	82,5	29,1	
	CEC	129	79,4	30,1	
	Total	740	80,6	28,9	
Euroscore	No CEC	499	3,63	2,663	0,0001
	MECC	112	3,30	2,606	
	CEC	129	5,19	3,482	
	Total	740	3,85	2,879	

De acuerdo con los resultados, los pacientes tratados con CEC contaron con una categoría de Euroscore significativamente superior a la de los pacientes tratados sin CEC con MECC (test de Bonferroni,  $P > 0,0001$ ).

Se dispuso del valor del hematocrito nadir de 624 de los pacientes tratados con una cirugía coronaria. Se analizaron los niveles del hematocrito nadir en función del tipo de circuito utilizado. La siguiente figura representa los valores del hematocrito nadir en función del tipo de circuito.



Existieron diferencias significativas en los valores del hematocrito nadir en función del tipo de circuito (ANOVA,  $P=0,0001$ ). La siguiente tabla muestra los valores medios del hematocrito nadir en función del tipo de circuito utilizado.

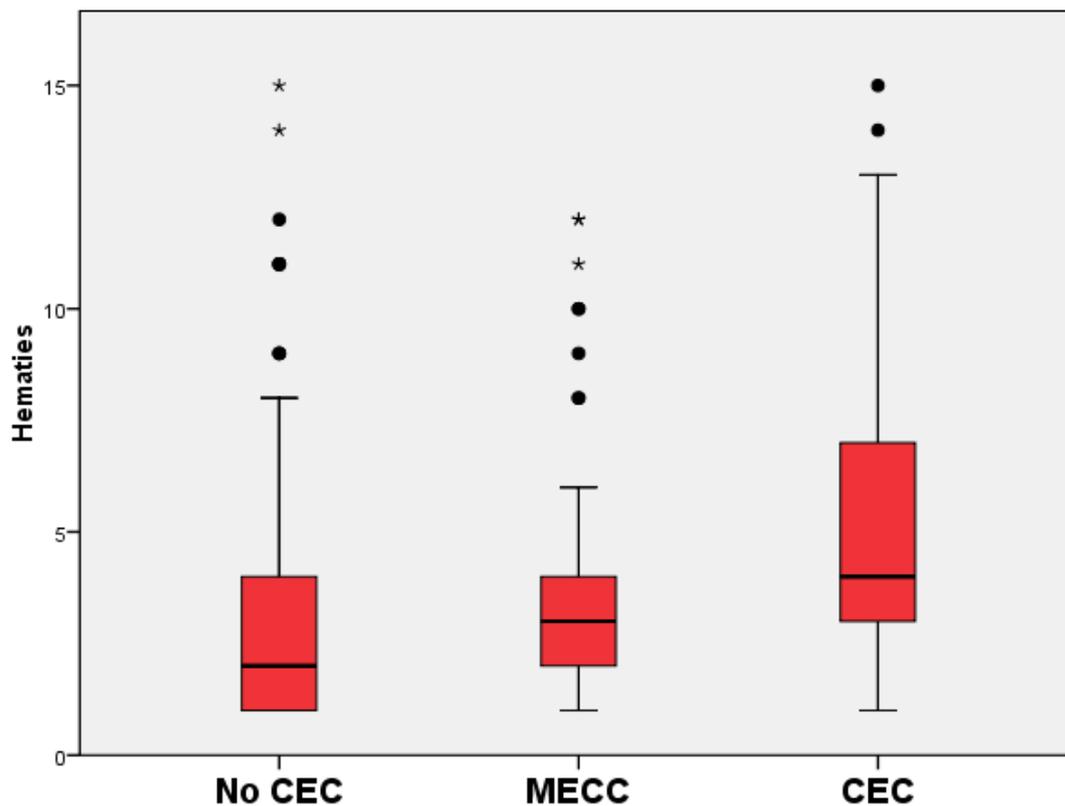
	N	Media	Desviación Stand.
No CEC	386	30,28	5,164
MECC	110	26,39	4,297
CEC	128	22,74	4,128
Total	624	28,05	5,706

Aparecieron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes transfundidos en función del tipo de circuito.

		Transfusión		Total
		No	Sí	
Tipo de circuito	No CEC	294 58,9%	205 41,1%	499 100,0%
	MECC	26 23,2%	86 76,8%	112 100,0%
	CEC	26 20,2%	103 79,8%	129 100,0%
Total		346 46,8%	394 53,2%	740 100,0%

Los pacientes sin CEC contaron con un porcentaje de transfusiones significativamente inferior al correspondiente a los pacientes tratados con MECC o CEC. No existieron diferencias significativas en el porcentaje de transfusión entre los pacientes tratados con MECC o CECC.

Al analizar el número de concentrados transfundidos, considerando sólo los pacientes que recibieron algún tipo de transfusión, se pudieron observar diferencias en función del tipo de circuito utilizado ( $P=0,0002$ ). La siguiente figura muestra la distribución en el número de concentrados de hematíes transfundidos en función del tipo de circuito.

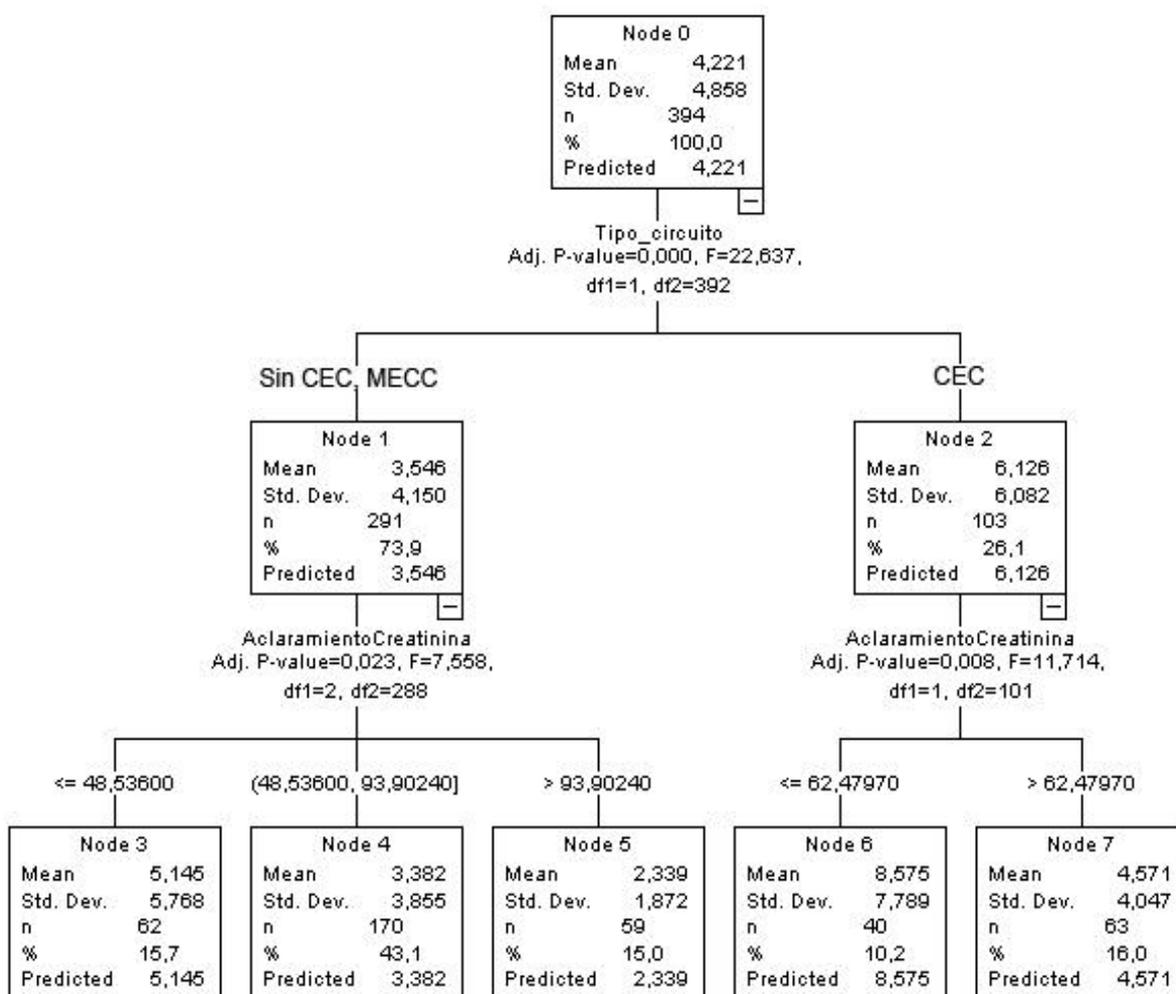


La siguiente tabla muestra los valores promedio de concentrados transfundidos en función del tipo de circuito.

	N	Media	Desviación Stand.
No CEC	205	3,40	4,267
MECC	86	3,91	3,855
CEC	103	6,13	6,082
Total	394	4,22	4,858

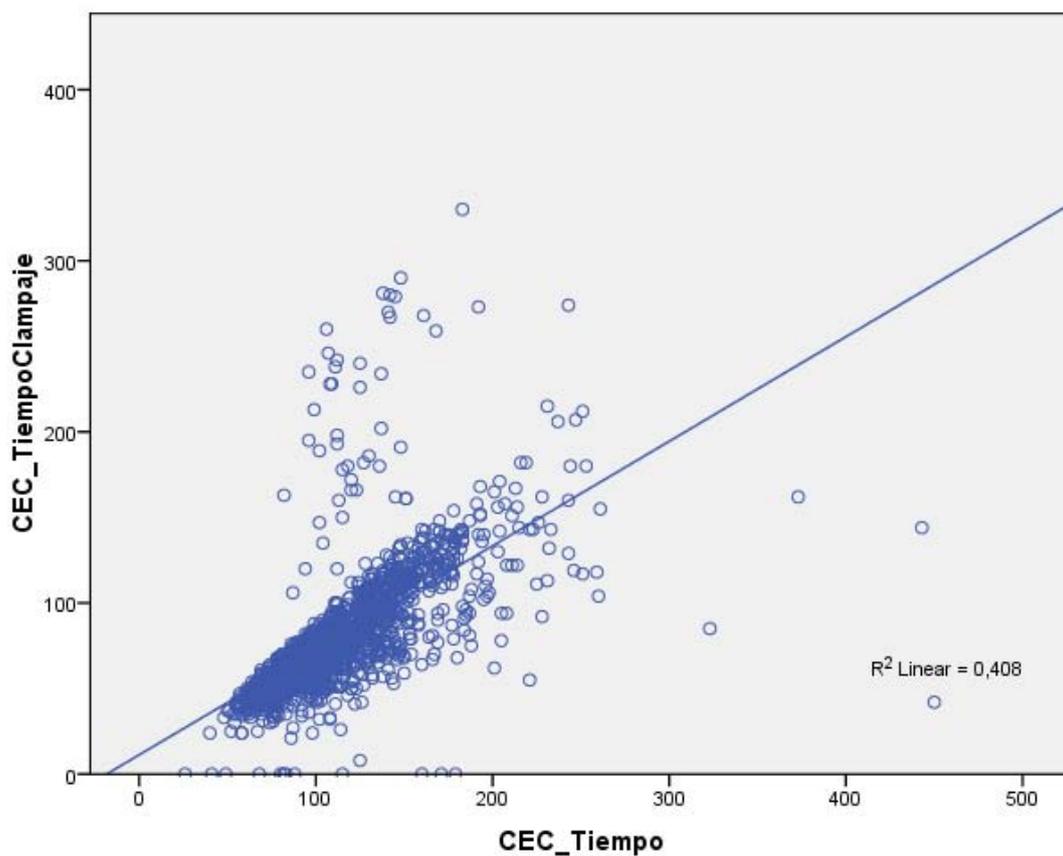
De acuerdo con el test de Bonferroni, existieron diferencias significativas en el número de concentrados transfundidos entre los pacientes tratados con CEC y los tratados sin CEC y con MECC, en tanto que no aparecieron tales diferencias entre los pacientes tratados sin CEC y con MECC.

Al analizar los pacientes que recibieron algún tipo de transfusión en un modelo de partición recursiva, incluyendo como variable dependiente el número de concentrados transfundidos y como variables independientes la edad, los niveles de hemoglobina y el aclaramiento de creatinina preoperatorios, el Euroscore y el tipo de circuito, se consiguió una clasificación de los pacientes de acuerdo con el siguiente árbol.

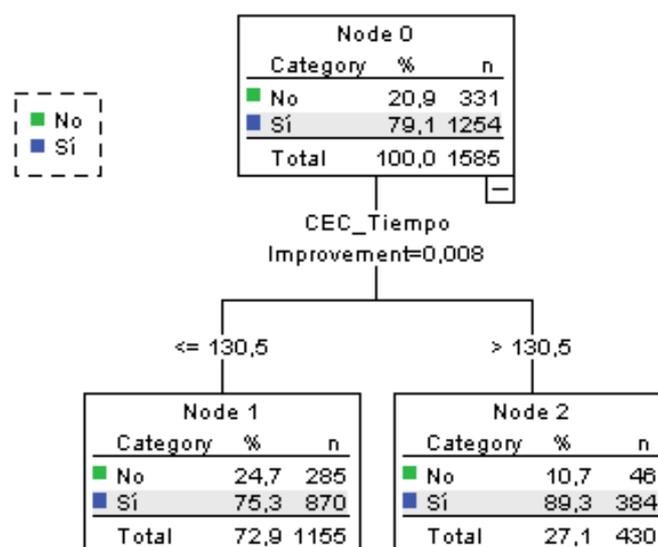


El primer nivel de clasificación correspondió al tipo de circuito utilizado, contando los pacientes tratados con CEC con un promedio de unidades transfundidas significativamente superior, con un segundo nivel de clasificación que dependió del valor del aclaramiento de creatinina.

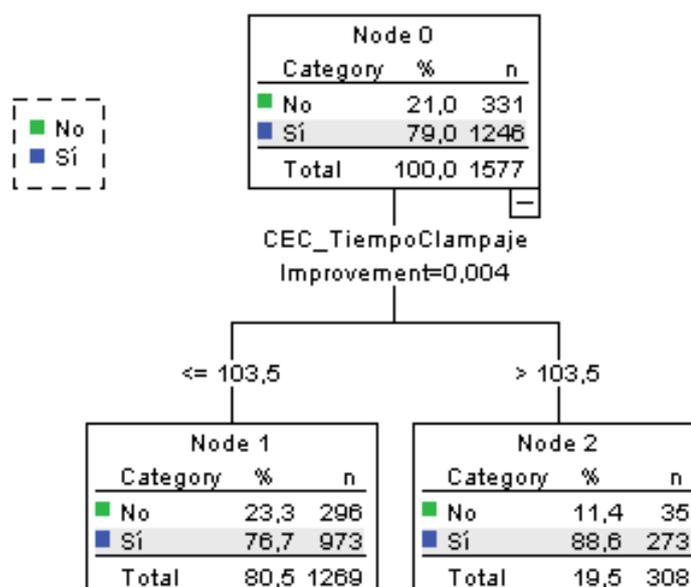
Para los pacientes tratados con CEC (n=1.596), se dispuso de información referente al tiempo de CEC para el 99,3% de los pacientes (n=1.585), y del tiempo de clampaje para el 98,8% (n=1.577). El periodo promedio de CEC fue de 113,69 minutos (rango 26-450 minutos, desviación estándar 38,80 minutos), y del tiempo de clampaje de 80,74 minutos (rango 0-330 minutos, desviación estándar 37,09 minutos). Existió una elevada correlación entre la duración de CEC y la del tiempo de clampaje ( $r=0,639$ ,  $P<0,0001$ ).



Apareció una relación significativa entre la duración de la CEC y los requerimientos transfusionales. La siguiente figura muestra la clasificación obtenida mediante un método de partición recursiva (CRT), que clasificó a los pacientes en función de una duración del tiempo de CEC superior o inferior a los 130,5 minutos.



Igualmente, apareció una relación significativa entre la duración del tiempo de clampaje y los requerimientos transfusionales, con un punto de corte en este caso de 103,5 minutos.



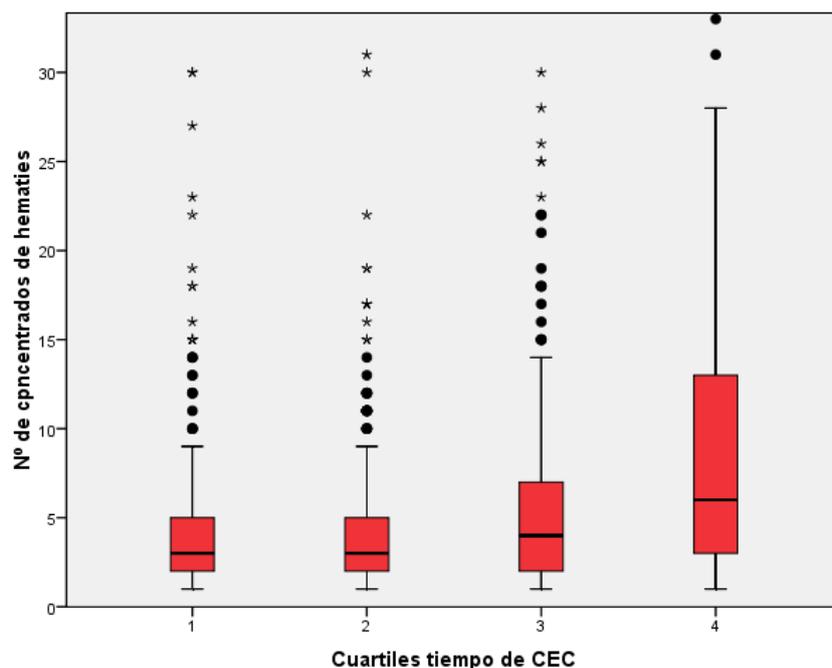
Al incluir en un análisis de partición recursiva el tiempo de CEC y el de clampaje, el modelo realizó la clasificación a partir del tiempo de CEC, por lo que el resto del análisis lo realizamos a partir de dicha variable.

Para los pacientes que recibieron transfusiones, pudo apreciarse una relación entre la cantidad de concentrados transfundidos y la duración del tiempo de CEC. La siguiente tabla muestra el resultado de un modelo de regresión lineal en el se incluyó el número de concentrados de hematíes transfundidos como variable dependiente, y el tiempo de CEC como variable independiente.

	B	Sig.	IC 95% B	
			Inferior	Superior
Constante	0,484	0,529	-1,026	1,994
Tiempo de CEC	0,050	0,000	0,037	0,062

De acuerdo con el resultado obtenido con el modelo, por cada minuto de duración de CEC se incrementó en 0,05 el número de concentrados de hematíes transfundidos (IC 95%: 0,037-0,062).

La siguiente figura muestra la distribución en el número de concentrados transfundidos en función de la distribución cuartil de los valores de tiempo de CEC para los pacientes que recibieron transfusiones:



Existieron diferencias significativas en el número de concentrados transfundidos en función de la distribución cuartil (test de Anova,  $P=0,0001$ ). Al analizar las diferencias intergrupos mediante el test de Bonferroni se pudo apreciar como la significación estadística era dependiente del 4º cuartil, que mostró un incremento significativo en el promedio de concentrados transfundidos en relación al resto de grupos.

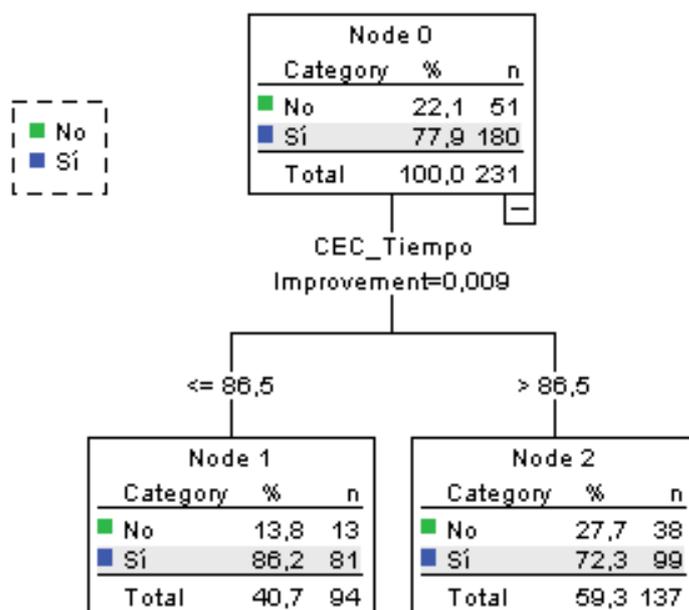
La siguiente tabla muestra los valores correspondientes al promedio en el número de concentrados transfundidos en función de la distribución cuartil del valor del tiempo de CEC para los pacientes que recibieron como mínimo una transfusión.

	N	Media	Desviación Std.
1er cuartil (<88 minutos)	311	4,38	5,452
2o cuartil (88-110 minutos)	313	4,67	5,458
3er cuartil (110-137 minutos)	297	5,88	6,873
4o cuartil (>137 minutos)	304	9,58	12,739
Total	1225	6,11	8,426

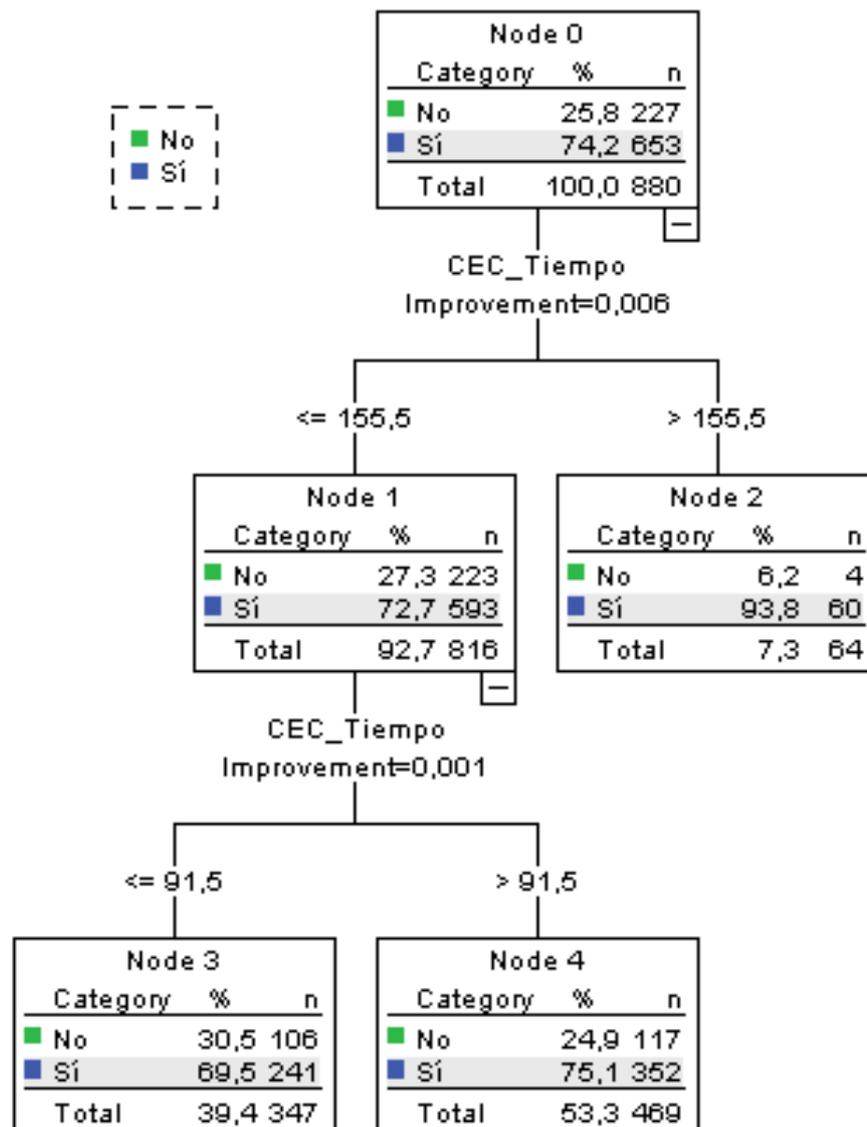
Existieron diferencias significativas en los periodos de duración de CEC en función del tipo de cirugía (test de Anova,  $P=0,0001$ ). La siguiente tabla muestra los promedios en los tiempos de CEC en función del tipo de cirugía.

	N	Media	Desviación Std	Mínimo	Máximo
Coronario	231	94,68	27,385	40	323
Valvular	880	105,92	32,924	50	261
Coronario + valvular	341	137,76	38,553	77	443
Otros	113	142,88	49,926	65	450
Total	1565	113,87	38,682	40	450

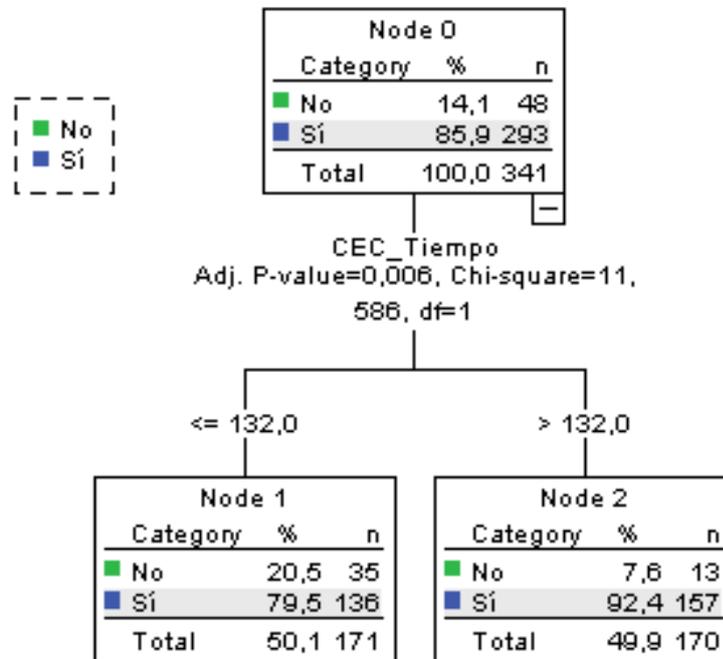
Pudo apreciarse como el punto de corte con mejor capacidad pronóstica en relación a la realización de transfusión fue diferentes para cada uno de los tipos de cirugía. En el caso de los pacientes tratados con una cirugía de revascularización coronaria, el punto de corte se definió a los 86,5 minutos, contando paradójicamente los pacientes en los que el tiempo de CEC era inferior a dicho valor una incidencia en la realización de transfusiones superior.



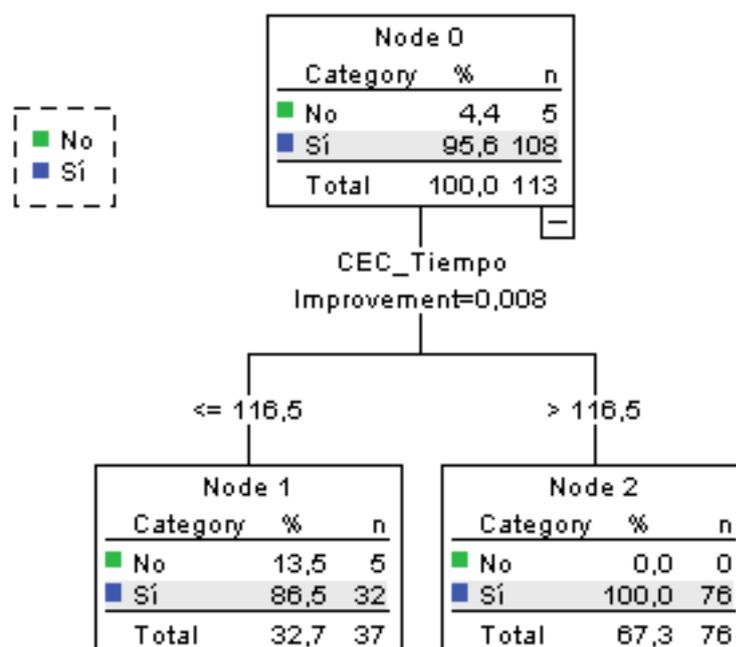
En el caso de los pacientes tratados con una cirugía valvular, el modelo definió puntos de corte a los 91,5 y los 155,5 minutos, incrementándose el porcentaje de pacientes transfundidos a medida que se incrementó el tiempo de CEC.



Para los pacientes tratados con cirugía combinada coronaria y valvular se definió un modelo con un punto de corte en los 132 minutos.



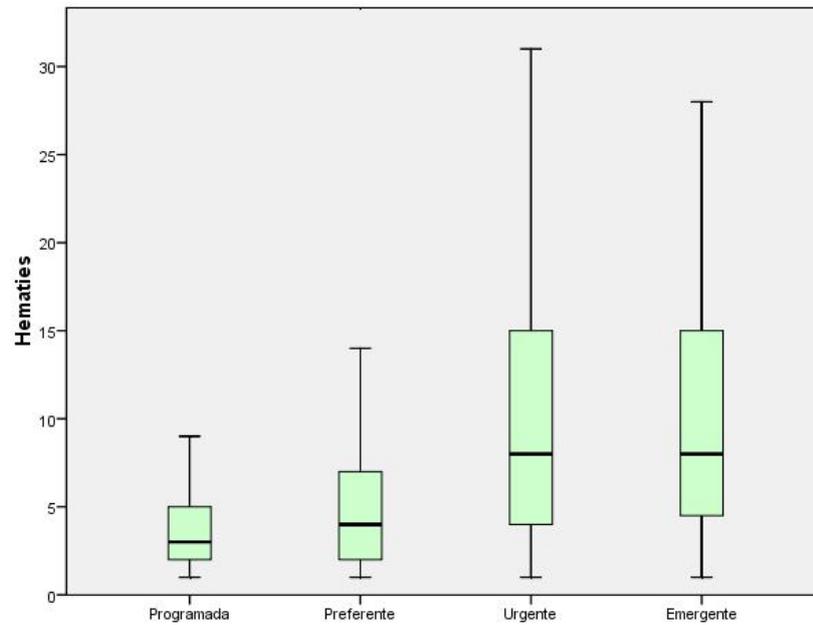
Finalmente, en el caso del resto de las cirugías, el punto de corte se definió en los 116,5 minutos.



Apareció un incremento gradual en los requerimientos transfusionales a medida que se incrementaba el grado de prioridad de la cirugía ( $P=0,0001$ ).

		Transfusión		Total
		No	Sí	
<b>Prioridad</b>	Emergente	1 2,8%	35 97,2%	36 100,0%
	Urgente	14 10,8%	116 89,2%	130 100,0%
	Preferente	161 28,1%	411 71,9%	572 100,0%
	Programado	462 33,4%	922 66,6%	1384 100,0%
<b>Total</b>		638 30,1%	1484 69,9%	2122 100,0%

Además, considerando sólo los pacientes transfundidos, existieron diferencias significativas en el volumen transfundido en función de la prioridad de la cirugía (ANOVA test  $P=0,0001$ ). El promedio de concentrados transfundidos en los pacientes sometidos a una cirugía programada fue de 4,8 unidades, significativamente inferior al correspondiente a los pacientes tratados con una cirugía preferente, que fue de 6,28 unidades, y a su vez significativamente inferior al de los pacientes tratados con una cirugía urgente (11,76 unidades) o emergente (13,57 unidades) (test de Bonferroni).



La siguiente tabla muestra los valores correspondientes a la media y desviación estándar de los niveles de hemoglobina en función del año de realización de la cirugía.

Año	N	Media	Desviación Stand.
2009	445	131,18	16,761
2010	469	129,29	17,218
2011	429	129,04	17,996
2012	381	128,79	17,094
2013	398	129,08	18,048
Total	2122	129,50	17,426

No existieron diferencias significativas en los niveles de hemoglobina en función del año de realización de la cirugía (ANOVA,  $P=0,250$ ).

Por el contrario, sí que aparecieron diferencias significativas en los niveles de hemoglobina previos a la cirugía en función del tipo de tratamiento realizado (ANOVA,  $P > 0,0001$ ). La siguiente tabla muestra los valores promedio de hemoglobina en función del tipo de cirugía.

	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación Stand.</b>
Coronario	740	132,35	16,603
Valvular	903	128,94	17,236
Coronario + valvular	341	126,42	16,604
Otros	138	125,59	22,116
Total	2122	129,50	17,426

De acuerdo con el test de Bonferroni, las diferencias en los valores de hemoglobina preoperatoria aparecieron a expensas de los pacientes coronarios, que contaron con unos niveles de hemoglobina significativamente superiores al resto de los pacientes.

Igualmente, aparecieron diferencias significativas en los niveles preoperatorios de hemoglobina en función del tipo de prioridad de la cirugía realizada, (ANOVA,  $P < 0,0001$ ), tal como puede apreciarse en la siguiente tabla.

	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación Stand.</b>
Programada	1384	131,87	15,490
Preferente	572	126,52	18,709
Urgente	130	118,92	21,046
Emergente	36	124,28	27,695
Total	2122	129,50	17,426

Los pacientes tratados con una cirugía preferente o urgente contaron con unos niveles de hemoglobina preoperatoria significativamente inferiores a los de los pacientes que fueron tratados de forma programada o con una cirugía urgente.

Aparecieron diferencias significativas en la prioridad con que se realizaron las cirugías a lo largo del periodo de estudio (test Chi-cuadrado,  $P < 0,0001$ ), tal como aparece en la siguiente tabla de contingencia.

		Prioridad de la cirugía				Total
		Programada	Preferente	Urgente	Emergente	
año	2009	324 72,8%	80 18,0%	30 6,7%	11 2,5%	445 100,0%
	2010	323 68,9%	113 24,1%	29 6,2%	4 0,9%	469 100,0%
	2011	271 63,2%	118 27,5%	32 7,5%	8 1,9%	429 100,0%
	2012	249 65,4%	107 28,1%	17 4,5%	8 2,1%	381 100,0%
	2013	217 54,5%	154 38,7%	22 5,5%	5 1,3%	398 100,0%
Total		1384 65,2%	572 27,0%	130 6,1%	36 1,7%	2122 100,0%

Pudo apreciarse una tendencia significativa hacia la disminución en el porcentaje de pacientes que fueron tratados de forma electiva a lo largo del periodo de estudio, en tanto que se incrementó el porcentaje de pacientes en los que la indicación de la cirugía se realizó de forma preferente.

Durante los años del estudio se modificaron de forma significativa las indicaciones de la cirugía realizada, con una tendencia hacia la disminución de las cirugías de revascularización coronaria y un incremento en el porcentaje de procedimientos valvulares (Chi-cuadrado,  $P = 0,004$ ).

	Tipo de cirugía				Total
	Coronario	Valvular	Coronario + valvular	Otros	
año 2009	191	171	56	27	445
	42,9%	38,4%	12,6%	6,1%	100,0%
2010	179	190	76	24	469
	38,2%	40,5%	16,2%	5,1%	100,0%
2011	136	188	75	30	429
	31,7%	43,8%	17,5%	7,0%	100,0%
2012	113	169	72	27	381
	29,7%	44,4%	18,9%	7,1%	100,0%
2013	121	185	62	30	398
	30,4%	46,5%	15,6%	7,5%	100,0%
Total	740	903	341	138	2122
	34,9%	42,6%	16,1%	6,5%	100,0%

Además, apareció una tendencia significativa a lo largo del periodo de estudio de acuerdo con la cual se incrementaba el nivel de Euroscore de forma progresiva, tal como aparece en la siguiente tabla.

	N	Media	Desviación Stand.
2009	445	5,42	3,231
2010	469	5,65	3,180
2011	429	6,46	3,586
2012	381	5,97	3,049
2013	398	6,10	3,091
Total	2122	5,91	3,256

Dada relación con los porcentajes de pacientes que recibieron algún tipo de transfusión con los niveles de aclaramiento de creatinina, se evaluó la existencia de cambios en este parámetro de la función renal a lo largo del periodo de estudio. Al analizar el conjunto de pacientes, se apreciaron diferencias significativas en los valores de aclaramiento en

función del año de realización de la cirugía (ANOVA,  $P=0,005$ ), pero sin que existiese ninguna tendencia bien definida, tal como muestran los valores de la siguiente tabla.

	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación Stand.</b>
2009	444	75,17	28,97
2010	469	69,06	27,74
2011	429	70,34	30,45
2012	381	74,75	30,35
2013	396	72,86	28,09
Total	2119	72,33	29,18

La relación entre el valor de aclaramiento de creatinina y los requerimientos transfusionales fue especialmente relevante en el caso de las pacientes del sexo femenino. No aparecieron diferencias en los valores de aclaramiento de creatinina a lo largo del periodo de estudio al analizar de forma exclusiva a las pacientes del sexo femenino (ANOVA,  $P=0,702$ ).

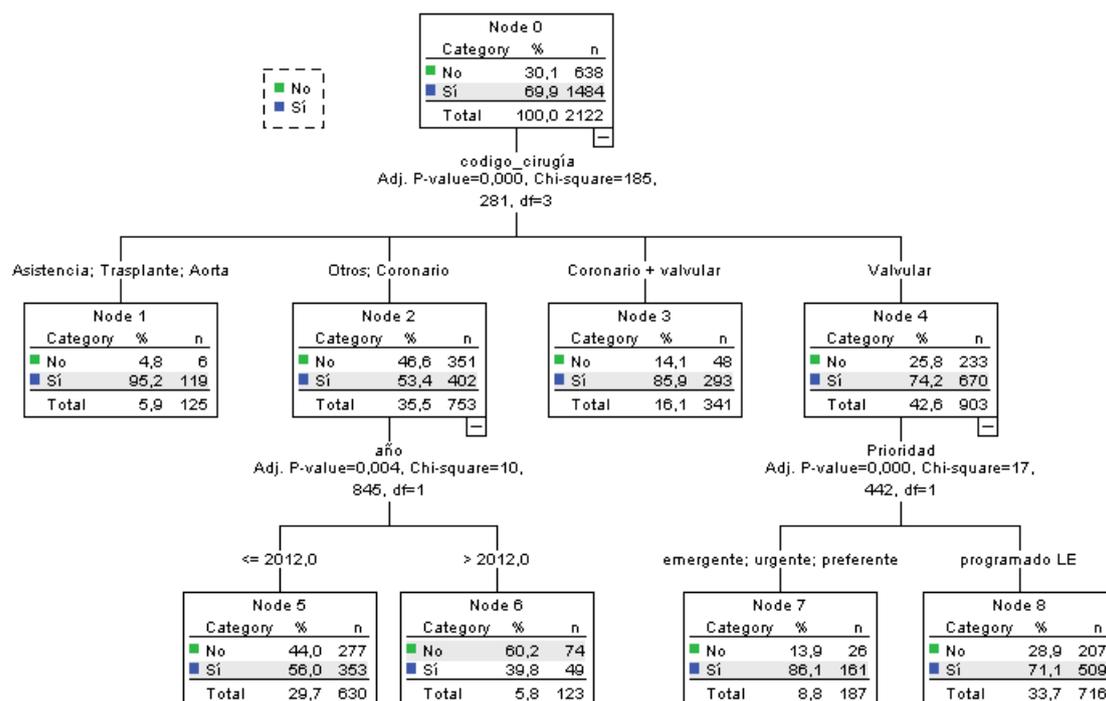
	<b>N</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación Stand.</b>
2009	141	64,81	26,14
2010	152	62,14	25,26
2011	151	61,87	24,16
2012	135	60,43	24,36
2013	144	62,31	26,27
Total	723	62,32	25,22

Un total de 154 pacientes (7,3%) contaban con el antecedente de una cirugía cardiaca previa. El porcentaje de pacientes que recibieron una transfusión fue significativamente superior en aquellos pacientes con el antecedente de una cirugía previa ( $P=0,0001$ ).

		Transfusión		Total
		No	Sí	
Cirugía cardíaca previa	no	615 31,3%	1353 68,8%	1968 100,0%
	sí	23 14,9%	131 85,1%	154 100,0%
Total		638 30,1%	1484 69,9%	2122 100,0%

Considerado sólo los pacientes transfundidos, el promedio de unidades transfundidas en los pacientes sin antecedente de cirugía fue de 5,5 unidades, en tanto que en caso de una cirugía previa el número de concentrados se incrementó a 10,6 unidades. Aparecieron diferencias significativas en el número de concentrados de hematíes transfundidos en función de que el paciente contase con el antecedente de una cirugía cardíaca previa (Student *t*-test  $P=0,0001$ ).

Se llevó a cabo un análisis de partición recursiva incluyendo las variables relacionadas con la cirugía efectuada (CHAID). Se obtuvo un árbol de clasificación en el que el primer nivel de división se correspondió con el tipo de cirugía efectuado (porcentaje de clasificación correcta 71,1%). Para los pacientes tratados con una cirugía valvular, el modelo encontró diferencias significativas en función de la prioridad del procedimiento, en tanto que para los pacientes tratados con una cirugía de revascularización coronaria, aparecieron diferencias significativas en función del año en el que se realizó la cirugía.

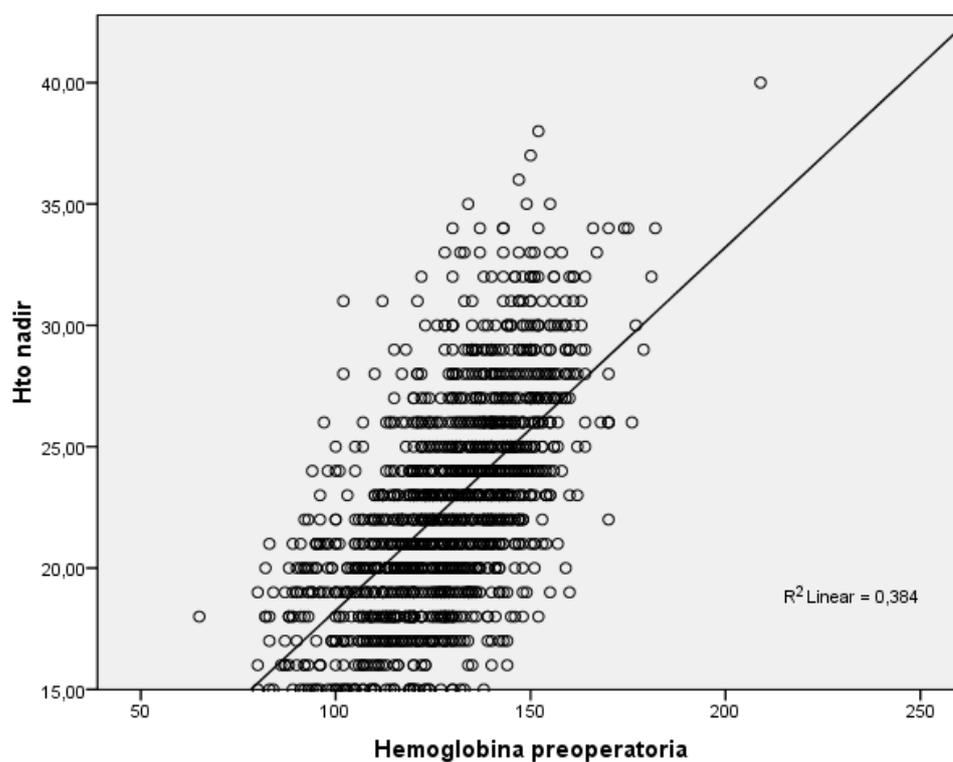


Un 75,2% de los procedimientos quirúrgicos (n=1.596) se realizaron con CEC. Existieron diferencias significativas en la proporción de pacientes transfundidos en función del uso de CEC. De los pacientes intervenidos con CEC, un 79,1% recibieron algún tipo de transfusión, en tanto que los tratados sin CEC el porcentaje de pacientes transfundidos se redujo al 42,2% (Chi cuadrado,  $P < 0,0001$ ).

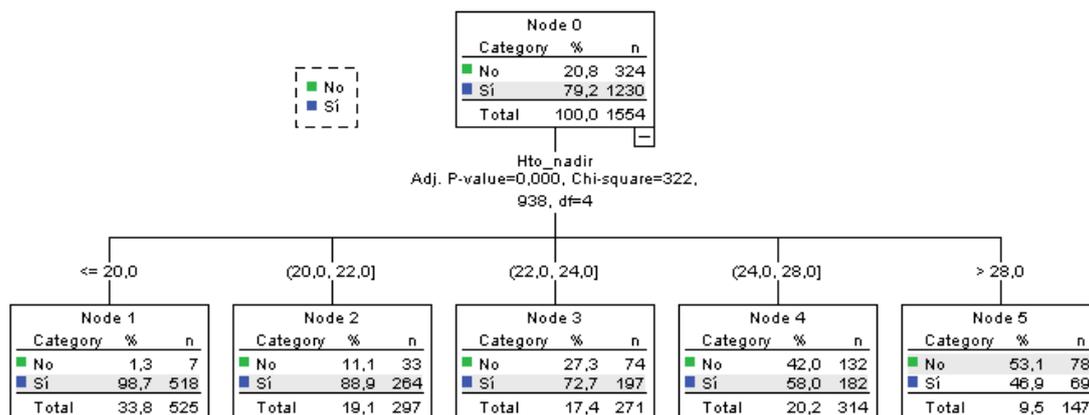
La técnica sin CEC se utiliza de forma exclusiva en el grupo de pacientes intervenidos de cirugía de revascularización coronaria aislada. Considerando tan sólo a los pacientes que recibieron este tipo de tratamiento (sólo revascularización coronaria, n=740), el porcentaje de pacientes con CEC (n=240) que recibieron algún tipo de transfusión fue del 78,3%, en tanto que para los pacientes tratados con una cirugía sin CEC (n=500) fue del 41,2% (Chi cuadrado  $P < 0,0001$ ).

Al considerar sólo los pacientes que recibieron algún tipo de transfusión, el promedio de concentrados transfundidos para los pacientes con CEC fue de 5,11 unidades, y para los pacientes sin CEC de 3,41. Existieron diferencias significativas en el promedio de concentrados transfundidos en función del uso de CEC (Student t-test,  $P < 0,0001$ ).

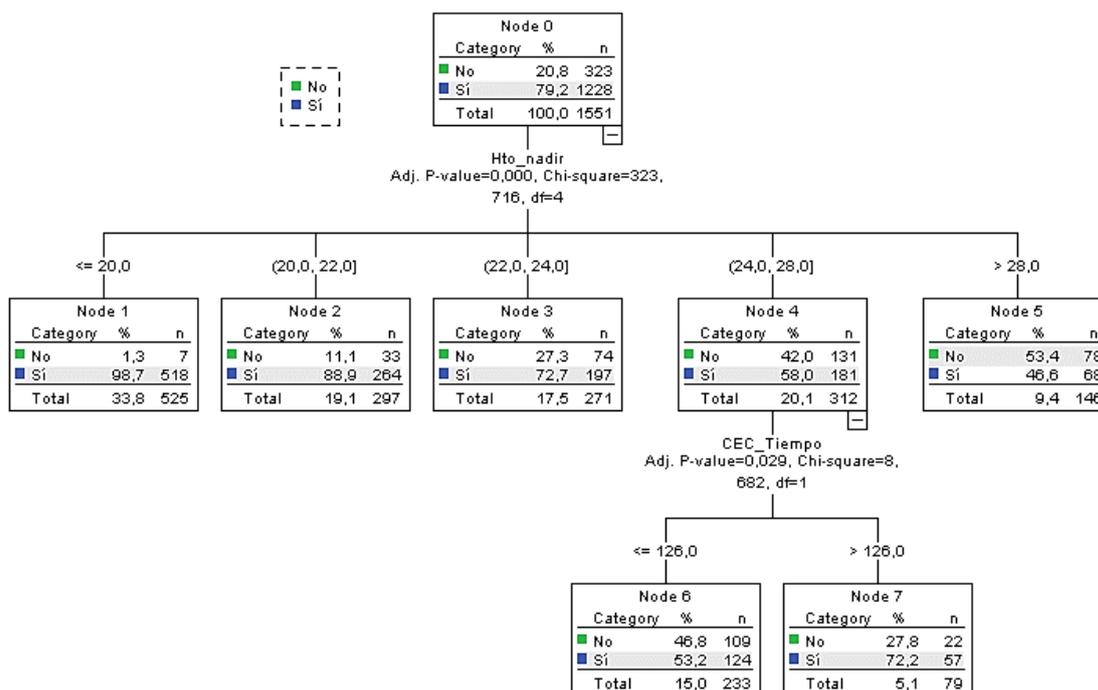
Para los pacientes tratados con una cirugía cardíaca con CEC se dispuso de información referente al valor del hematocrito nadir en bomba para un total de 1.554 casos. El coeficiente de correlación de Pearson existente entre el valor de hemoglobina preoperatoria y el hematocrito nadir fue de 0,62 ( $P < 0,0001$ ). La siguiente gráfica muestra la correlación existente entre los valores de hemoglobina preoperatoria y el hematocrito nadir.



Un estudio de partición recursiva (CHAID) mostró la existencia de una relación lineal entre los valores del hematocrito nadir y las necesidades transfusionales para los pacientes tratados con una cirugía con CEC, tal como muestra la siguiente gráfica (porcentaje de clasificación correcta 79,7%).

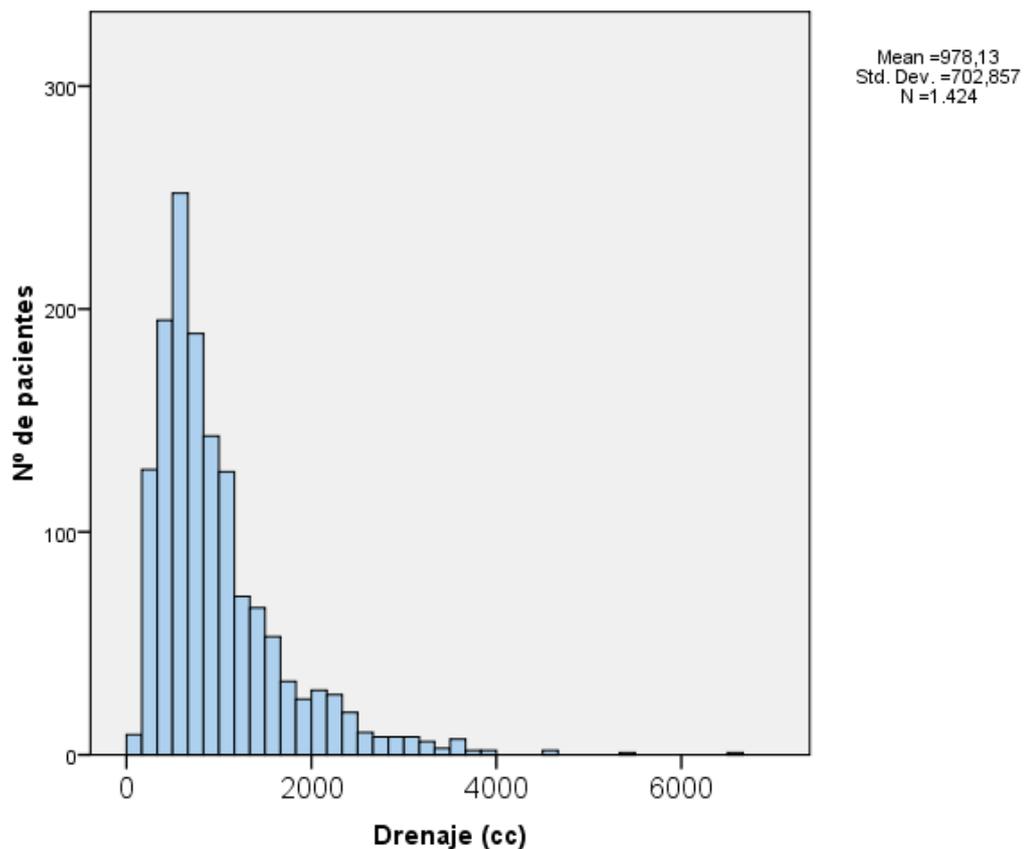


Al realizar un estudio de partición recursiva (CHAID) incluyendo como variables independientes el hematocrito nadir y el tiempo de CEC, el tiempo de CEC sólo apareció relacionado con la realización de transfusiones para el grupo de pacientes con unos niveles de hematocrito nadir entre el 24-28%.



### 7.2.6. Relación entre las variables postquirúrgicas y la realización de transfusiones

Se dispuso de información relativa a la cuantificación de la recolección por los drenajes durante el periodo postoperatorio para un total de 1.424 pacientes. El promedio de pérdidas hemáticas recogidas en los drenajes durante el periodo postoperatorio fue de 978 cc (desviación estándar 702 cc). El siguiente histograma muestra la distribución de las pérdidas hemáticas correspondientes a los pacientes incluidos en el estudio para los cuales se dispuso de información adecuada.



No se apreció una relación significativa entre el volumen de drenaje postoperatorio y los niveles de hemoglobina previos a la cirugía (coeficiente de correlación de Pearson - 0.003,  $P=0.902$ ).

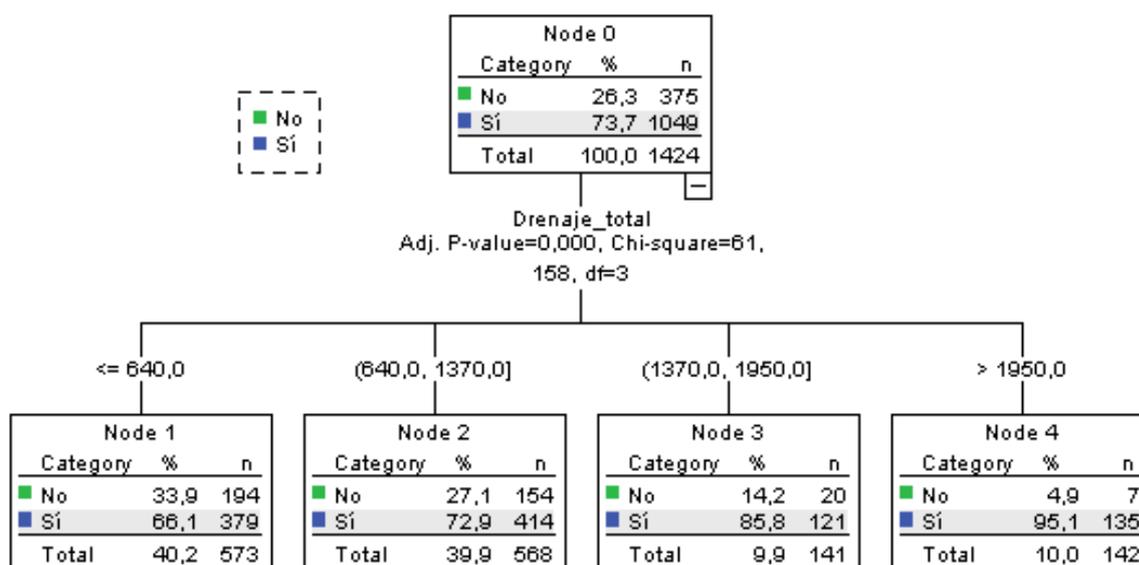
Por el contrario, sí se apreciaron diferencias significativas en los volúmenes de drenaje postoperatorio y variables como el sexo del paciente, su edad, el tipo de cirugía realizado, el antecedente en el uso de antiagregantes, o el año en el que se realizó la

cirugía. La siguiente tabla muestra los promedios en los volúmenes de drenaje durante el periodo postoperatorio en función de las variables analizadas.

	N	Drenaje (cc)	Desviación Std	P
<b>Sexo</b>				
Masculino	909	1.039,83	714,06	P=0,0001
Femenino	515	869,23	669,55	
<b>Edad</b>				
<60	322	896,40	585,85	P=0,014
60-70	397	994,53	690,37	
70-80	579	1.033,64	784,02	
>80	126	880,24	589,98	
<b>Tipo de cirugía</b>				
Coronario	433	1.092,67	644,59	P<0,0001
Valvular	661	810,64	667,67	
Coronario + valvular	250	1.045,03	699,293	
Otros	80	1.533,04	853,27	
<b>Antiagregantes</b>				
No	633	911,36	731,71	P=0,002
Sí	746	1.026,82	661,51	
<b>Año de la cirugía</b>				
2009	305	1.117,11	746,86	P<0,0001
2010	184	1,043.67	808,77	
2011	359	961,99	662,84	
2012	278	959,54	663,87	
2013	298	832,21	638,56	
<b>Índice de masa corporal</b>				
1 <sup>er</sup> cuartil	345	1.062,94	737,34	P=0,001
2 <sup>o</sup> cuartil	349	1.045,81	734,10	
3 <sup>er</sup> cuartil	335	923,21	629,27	
4 <sup>o</sup> cuartil	395	890,84	690,85	

El drenaje postoperatorio fue menos abundante para los pacientes del sexo femenino, sometidos a una cirugía de revascularización coronaria, que no contaban con el antecedente en el uso de antiagregantes, y disminuyó a medida que se incrementaba el índice de masa corporal. Cabe destacar además que la cantidad total de sangre recogida en los drenajes postoperatorios disminuyó de forma progresiva a lo largo del periodo de estudio, pasando de un promedio de pérdidas de 1.117 cc recogidos el año 2009 a 832 cc recogidos en promedio durante el año 2013.

Un estudio de partición recursiva (CHAID) encontró una relación significativa entre el volumen de drenaje postoperatorio y la realización de transfusiones, con el siguiente árbol de clasificación (porcentaje de clasificación correcta 73,7%)



Apareció un incremento significativo en el porcentaje de pacientes que recibieron algún tipo de transfusión a medida que se incrementaba el volumen de drenaje postoperatorio. Además, considerando sólo los pacientes que recibieron al menos una transfusión de hematíes, aparecieron diferencias significativas en el número de concentrados de hematíes y las categorías establecidas mediante el método de partición recursiva (ANOVA,  $P < 0,0001$ ).

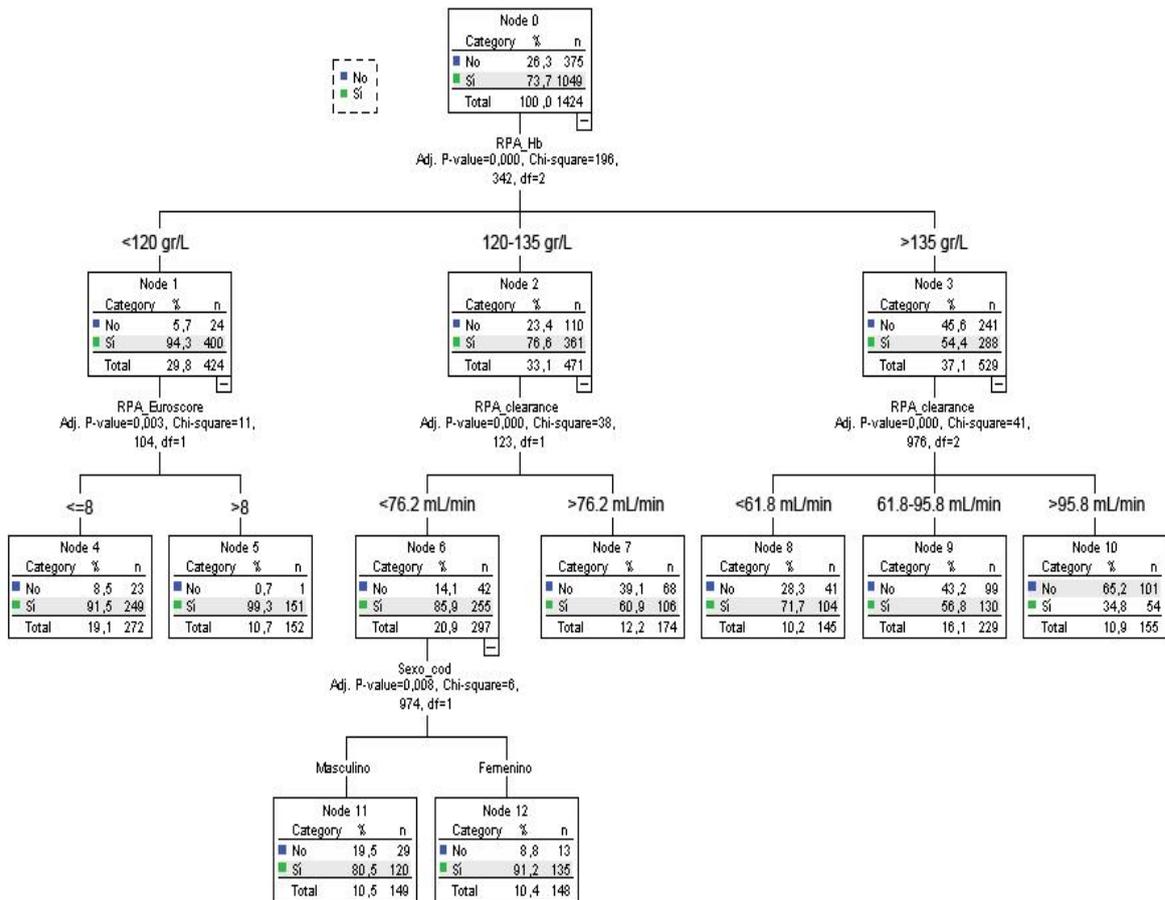
Drenaje postoperatorio	N	Media concentrados	Desv. Stand.
• <640 CC	376	4,07	5,479
• 640-1370 CC	412	4,59	4,876
• 1370-1950 CC	121	7,70	6,877
• >195 CC	135	12,89	15,999
Total	1044	5,84	8,189

Se realizó un estudio multivariante en el que se incluyeron como variable dependiente la práctica de transfusiones, y como variables independientes el sexo, y la edad, el índice de masa corporal, los niveles preoperatorios de hemoglobina y de aclaramiento de creatinina, el tipo de cirugía realizado, y el volumen de drenaje postoperatorio, categorizadas estas últimas variables en base a los resultados obtenidos con el método de partición recursiva.

		Sig.	Exp(B)	IC 95% EXP(B)	
				Inferior	Superior
<b>Sexo</b>	Masculino		1		
	Femenino	0,012	1,584	1,108	2,265
<b>Edad</b>	<63		1		
	63-72	0,321	0,808	0,531	1,230
	72-77	0,528	0,845	0,500	1,427
	>77	0,606	0,854	0,470	1,553
<b>IMC</b>	>24		1		
	<24	0,495	1,154	0,765	1,742
<b>Hb preop</b>	>147 g/L				
	124-147 g/L	0,000	2,214	1,613	3,039
	<124 g/L	0,000	9,986	6,103	16,339
<b>Clearance</b>	>97.8 mL/min		1		
	76.2-97.8 mL/min	0,000	2,187	1,408	3,397
	61.8-76.2 mL/min	0,000	2,441	1,516	3,932
	<61.8 mL/min	0,000	3,638	2,216	5,973
<b>Euroscore</b>	≤2		1		
	3-4	0,038	1,662	1,028	2,685
	5	0,050	1,770	1,001	3,133
	6-8	0,031	1,890	1,060	3,372
	≥9	0,000	5,157	2,398	11,092
<b>Drenaje postop.</b>	<640 cc		1		
	640-1370 cc	0,000	2,287	1,646	3,178
	1370-1950 cc	0,000	4,848	2,622	8,962
	>1950 cc	0,000	14,786	6,358	34,387

Las variables que se relacionaron de una forma más importante con la realización de transfusiones fueron los volúmenes de drenaje postoperatorio y el nivel de hemoglobina preoperatoria, si bien otras variables como el sexo de los pacientes, los valores de aclaramiento de creatinina o la categoría del Euroscore también se relacionaron de forma independiente con la realización de las transfusiones.

Sin embargo, al introducir todas estas variables en un modelo de partición recursiva, se obtuvo un árbol de clasificación complejo basado en la categoría de hemoglobina preoperatoria, el aclaramiento de creatinina, el valor del Euroscore y el sexo, en tanto que no se incluyó como variable con capacidad pronóstica el volumen de drenaje postoperatorio.



### 7.3. Relación entre transfusión perioperatoria y mortalidad

Del total de pacientes incluidos en el estudio con el antecedente de una cirugía cardíaca se produjo la muerte del paciente durante el episodio de ingreso en 138 ocasiones (6,5%). La siguiente tabla muestra la relación existente entre la mortalidad hospitalaria y variables epidemiológicas (edad, sexo e índice de masa corporal), índices de morbilidad asociada (Euroscore I y II, índice NYHA, fracción de eyección), valores analíticos (Hb preoperatoria, aclaramiento de creatinina), y relacionadas con el procedimiento quirúrgicos (año en el que se realizó la cirugía, prioridad de la cirugía, tipo de cirugía realizada).

		<b>Alta</b>	<b>Exitus</b>	<b>P</b>
<b>Edad</b>	<60	482 (95,6%)	22 (4,4%)	0,0001
	60-70	581 (94,6%)	33 (5,4%)	
	70-80	764 (92,8%)	59 (5,4%)	
	>80	157 (86,7%)	24 (13,3%)	
<b>Sexo</b>	Masculino	1320 (94,4%)	78 (5,6%)	0,016
	Femenino	664 (91,7%)	60 (8,3%)	
<b>IMC</b>	1 <sup>er</sup> Q	473 (92,4%)	39 (7,6%)	0,514
	2 <sup>o</sup> Q	516 (94,3%)	31 (5,7%)	
	3 <sup>er</sup> Q	473 (94,2%)	29 (5,8%)	
	4 <sup>o</sup> Q	522 (93,0%)	39 (7,0%)	
<b>Euroscore (media)</b>		5,67	9,26	0,0001
<b>Euroscore II (media)</b>		0,043	0,110	0,0001
<b>Fracción de eyección (media)</b>		60,05	55,04	0,001
<b>NYHA</b>	I	287 (94,4%)	17 (5,6%)	0,0001
	II	598 (95,8%)	26 (4,2%)	
	III	587 (92,0%)	51 (8,0%)	
	IV	106 (79,7%)	27 (20,3%)	

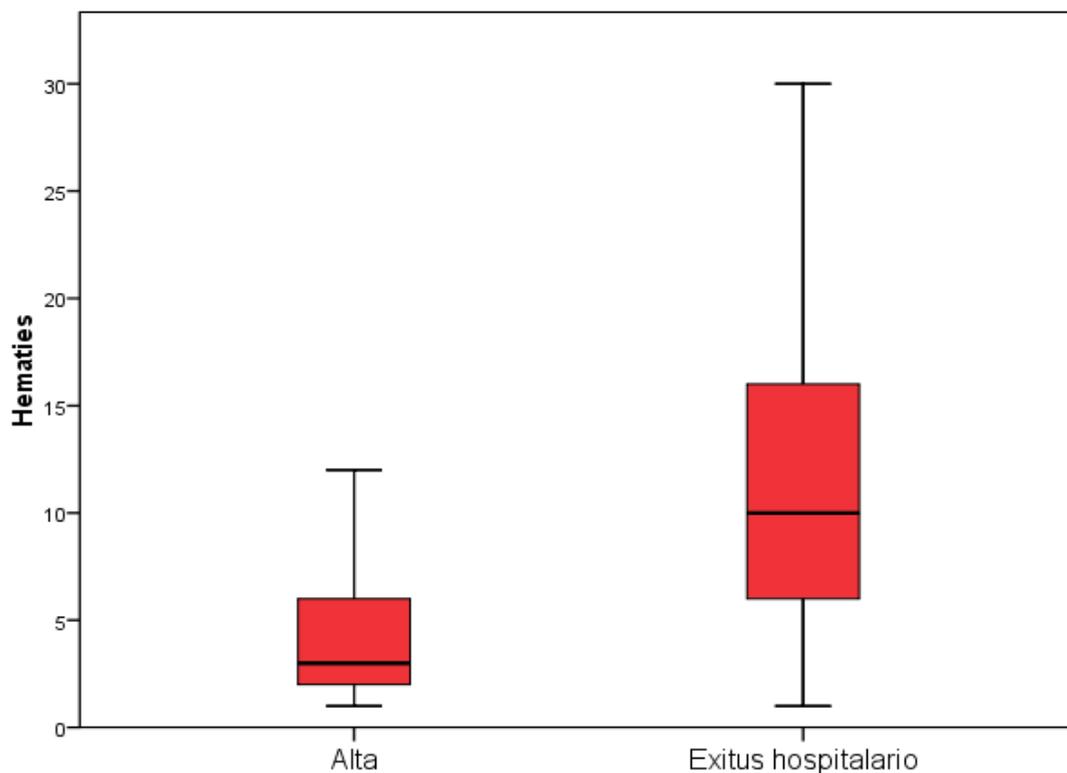
		Alta	Exitus	P
Hb preop (media) g/L		130,08	121,22	0,0001
Creatinina (μmol/mL)		109,89	149,44	0,0001
Aclaramiento de creatinina (mL/min)		73,46	55,98	0,0001
Año	2009	415 (93,3%)	30 (6,7%)	0,586
	2010	445 (94,9%)	24 (5,1%)	
	2011	403 (93,9%)	26 (6,1%)	
	2012	352 (92,4%)	29 (7,6%)	
	2013	369 (92,7%)	29 (7,3%)	
Prioridad	Programada	1323 (95,6%)	61 (4,4%)	0,0001
	Preferente	535 (93,5%)	37 (6,5%)	
	Urgente	107 (82,3%)	23 (17,7%)	
	Emergente	19 (52,8%)	17 (47,2%)	
Tipo cirugía	Coro + valvular	308 (90,3%)	33 (9,7%)	0.0001
	Coronario	717 (96,9%)	23 (3,1%)	
	Valvular	857 (94,9%)	46 (5,1%)	
	Aorta	29 (67,4%)	14 (32,6%)	
	Trasplante	60 (85,7%)	10 (14,3%)	
	Asistencia	2 (16,7%)	10 (83,3%)	
	Otros	11 (84,6%)	2 (15,4%)	

Apareció una relación significativa entre la mortalidad hospitalaria y la edad y el sexo de los pacientes. Las pacientes del sexo femenino contaron con un porcentaje de mortalidad hospitalaria superior a la de los hombres. También apareció una relación entre la morbilidad preoperatoria medida mediante diferentes escales como el Euroscore o NYHA y la mortalidad. Los niveles de hemoglobina preoperatoria, creatinina y aclaramiento de creatinina se relacionaron con la mortalidad. Finalmente, existió una relación significativa entre la prioridad de la cirugía y el tipo de cirugía realizado y la mortalidad hospitalaria.

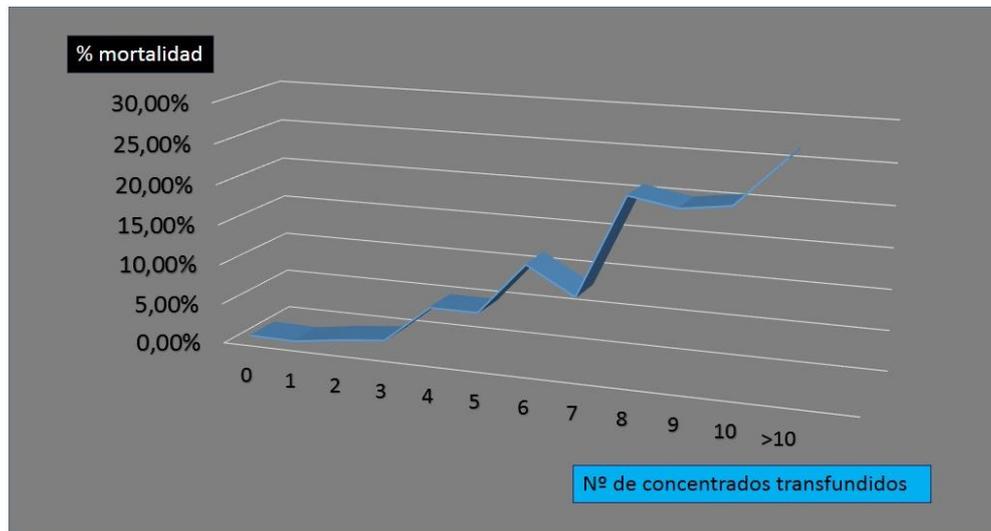
Igualmente, apareció una relación significativa entre el uso de transfusiones y la mortalidad hospitalaria, tal como aparece en la siguiente tabla.

		Alta	Exitus	P
<b>Transfusión</b>	No	632 (99,1%)	6 (0,9%)	0,0001
	Sí	1352 (91,1%)	132 (8,9%)	
<b>Hematíes</b>	No	641 (99,1%)	6 (0,9%)	0,0001
	Sí	1343 (91,1%)	132 (8,9%)	
<b>Plasma</b>	No	1810 (95,9%)	77 (4,1%)	0,0001
	Sí	174 (74,0%)	61 (26,0%)	
<b>Plaquetas</b>	No	1800 (96,0%)	75 (4,0%)	0,0001
	Sí	184 (74,4%)	63 (25,6%)	

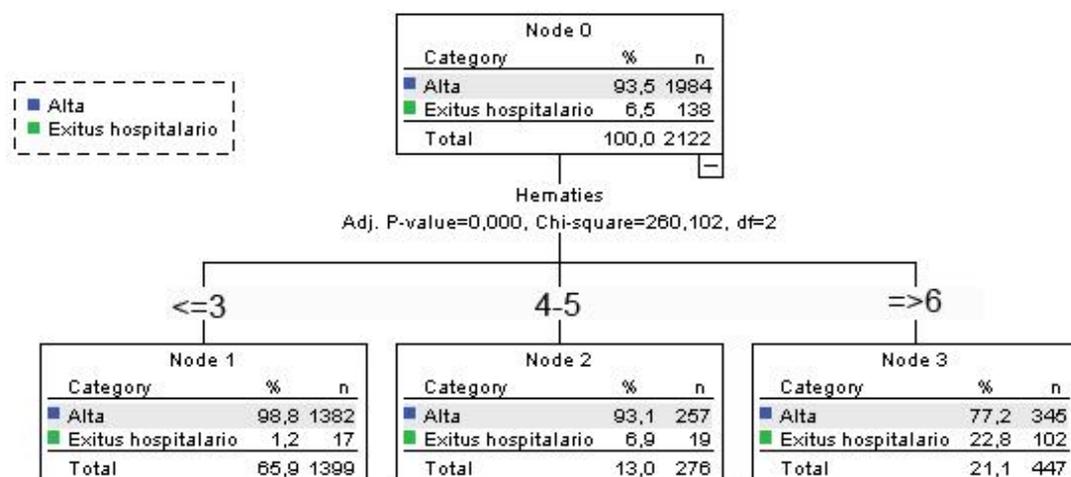
Considerando sólo los pacientes que recibieron transfusiones, apareció una relación elevadamente significativa entre el número de concentrados de hematíes y la mortalidad hospitalaria (Student *t*-test,  $P < 0,0001$ ).



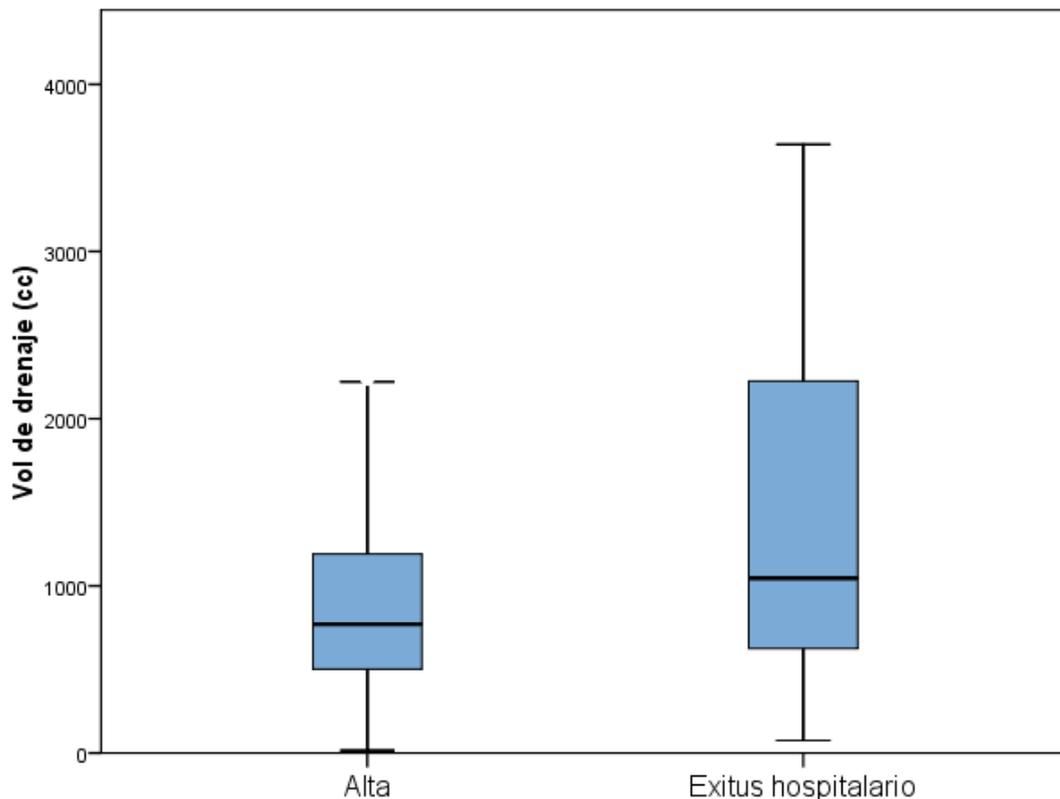
Apareció una relación lineal entre el número de concentrados de sangre transfundidos y la mortalidad hospitalaria, tal como aparece en la siguiente figura, en la que puede observarse un incremento progresivo en el porcentaje de mortalidad hospitalaria en función del número de concentrados de sangre transfundidos (test de asociación lineal,  $P < 0,0001$ ).



Considerando la totalidad de pacientes incluidos en el estudio, el análisis de partición recursiva (CHAID) definió un modelo en base al número de concentrados de hematíes transfundidos, considerando la mortalidad hospitalaria como la variable dependiente (porcentaje de clasificación correcta 93,5%), con unos puntos de corte en los 3 y los 6 concentrados de hematíes.



Otra variable con la cual se encontró una relación significativa con la mortalidad hospitalaria fue el volumen de drenaje postoperatorio. El promedio en el volumen de drenaje para los pacientes que fueron dados de alta del hospital fue de 952 cc (desviación estándar de 674 cc), y para los pacientes que fallecieron durante el ingreso hospitalario de 1.458 cc (desviación estándar 997 cc) (Student *t*-test,  $P > 0,0001$ ).

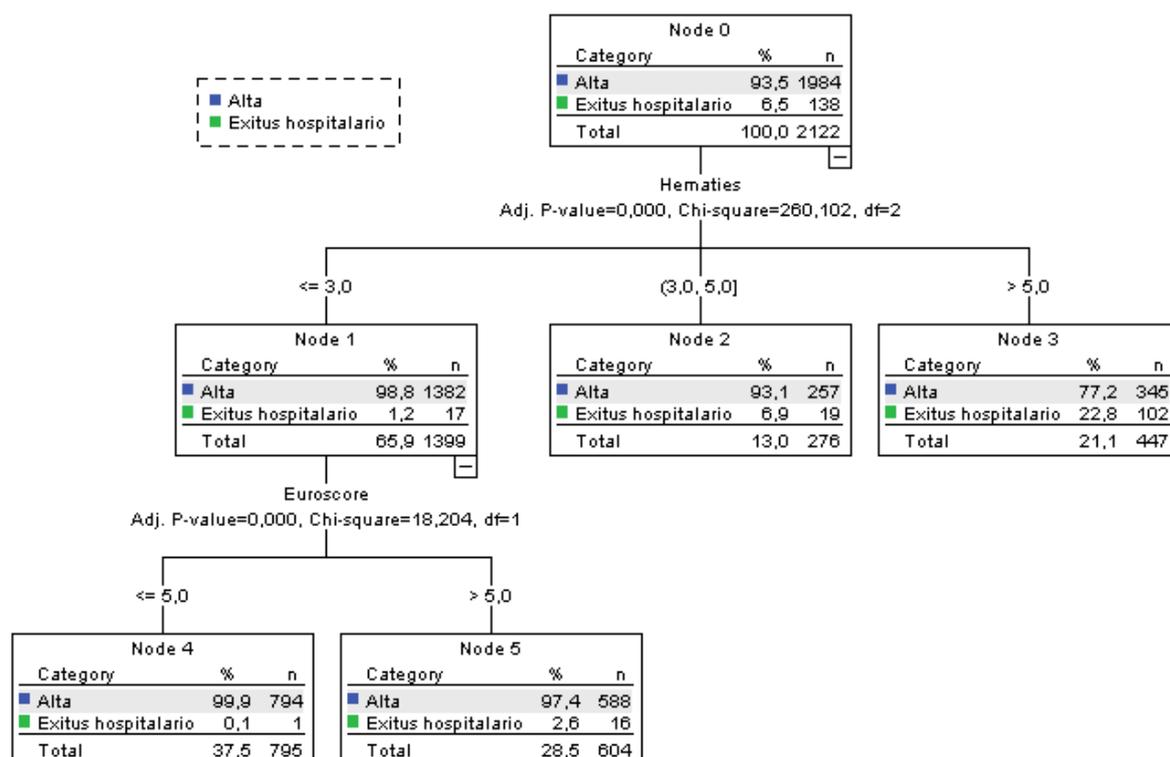


Dada la posibilidad de interacción entre las diferentes variables, se llevó a cabo un estudio multivariante incluyendo como variable dependiente la mortalidad intrahospitalaria, y como variables dependientes las que mostraron una relación significativa con la mortalidad en el estudio univariante. En un primer modelo se consideraron sólo las variables para las cuales se disponía de información en todos los pacientes estudiados.

		<b>P</b>	<b>HR</b>	<b>CI 95%</b>
<b>Sexo</b>	Femenino		1	
	Masculino	0,259	0,789	0,524-1,190
<b>Euroscore</b>		0,000	1,238	1,144-1,340
<b>Hb preoperatoria</b>		0,872	1,001	0,990-1,012
<b>Aclaramiento</b>		0,004	0,987	0,978-0,996
<b>Edad</b>		0,190	1,015	0,993-1,039
<b>Prioridad</b>	Programada		1	
	Preferente	0,577	1,143	0,715-1,829
	Urgente	0,888	0,942	0,412-2,153
	Emergente	0,007	4,427	1,514-12,940
<b>Tipo cirugía</b>	Coro + valv		1	
	Coronario	0,488	0,806	0,437-1,485
	Valvular	0,018	0,548	0,333-0,900
	Otros	0,020	2,444	1,154-5,173
<b>Transfusión</b>	No		1	
	Sí	0,003	3,651	1,536-8,675

De acuerdo con los resultados obtenidos, las variables que se relacionaron de forma más intensa con la mortalidad hospitalaria fueron el nivel de Euroscore, el aclaramiento de creatinina y si el paciente recibió transfusiones. El riesgo de muerte hospitalaria para los pacientes transfundidos fue 3,6 veces superior que para los no transfundidos. Cabe destacar que alguna de las variables relacionadas con la mortalidad hospitalaria en el estudio univariante como el sexo o los niveles de Hb preoperatoria, perdieron su capacidad pronóstica en el estudio multivariante.

Al introducir las mismas variables en un modelo de partición recursiva, considerando en este caso la variable transfusión como continua, el resultado obtenido fue un árbol de clasificación con 4 nodos terminales basado en el número de concentrados de hemáties transfundidos, y para los pacientes no transfundidos o que recibieron 3 ó menos concentrados, el valor del Euroscore (porcentaje de clasificación correcta 93,5%).



Se reprodujo el análisis de regresión logística introduciendo en el modelo la clasificación en función del número de concentrados de hematies transfundidos obtenida mediante el método de partición recursiva.

		P	HR	CI 95%
<b>Sexo</b>	Femenino		1	
	Masculino	0,036	0,628	0,407-0,970
<b>Euroscore</b>		0,000	1,190	1,098-1,290
<b>Hb preoperatoria</b>		0,084	1,010	0,999-1,001
<b>Aclaramiento</b>		0,091	0,992	0,983-1,001
<b>Edad</b>		0,040	1,026	1,001-1,051
<b>Prioridad</b>	Programada		1	
	Preferente	0,948	0,984	0,604-1,603
	Urgente	0,400	0,701	0,306-1,603
	Emergente	0,040	3,261	1,055-10,084
<b>Tipo cirugía</b>	Coro + valv		1	
	Coronario	0,207	0,672	0,363-1,245
	Valvular	0,719	0,891	0,474-1,674
	Otros	0,025	2,474	1,122-5,456
<b>Transfusión</b>	0-3 concentrados		1	
	4-5 concentrados	0,000	3,997	1,990-8,030
	≥ 6 concentrados	0,000	13,549	7,572-24,245

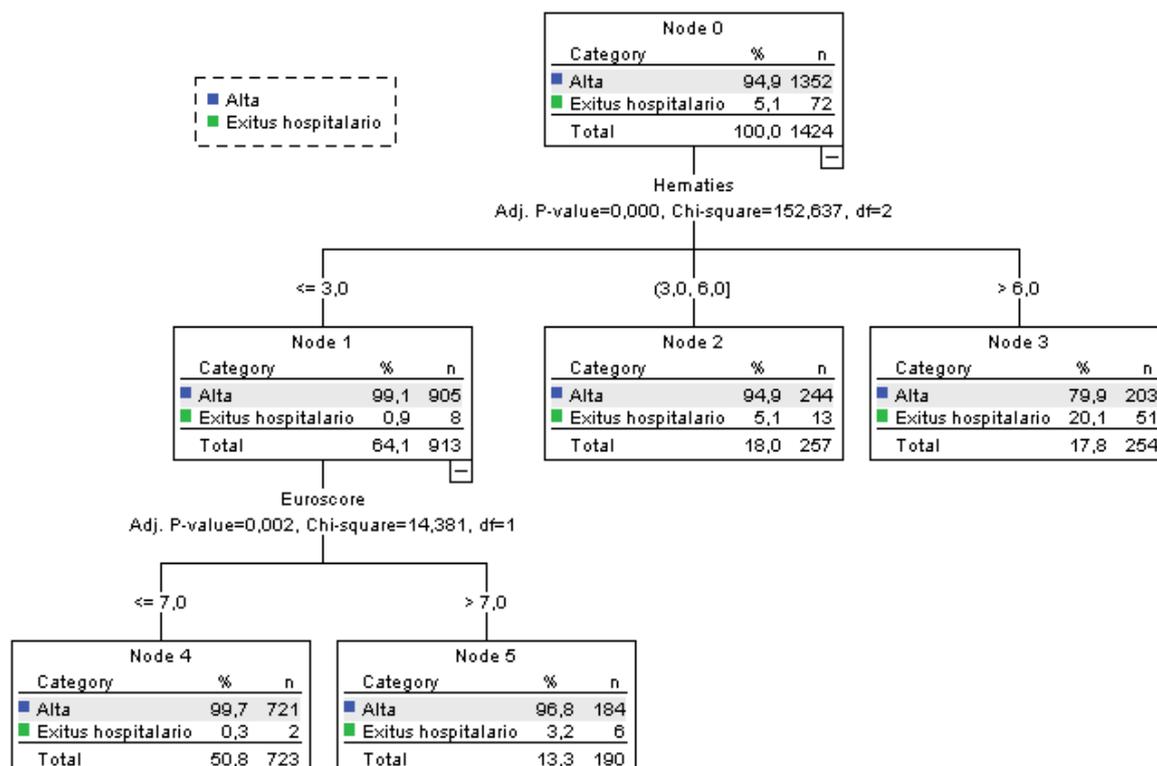
De acuerdo con el resultado de este análisis multivariante, y considerando como categoría de referencia a los pacientes no transfundidos o que recibieron tres concentrados o menos, los pacientes transfundidos con 4 ó 5 concentrados tuvieron un incremento en el riesgo relativo de mortalidad hospitalaria 3,99 veces superior (IC 95%: 1,99-8,03, P=0,0001), y para los pacientes que recibieron más de 5 concentrados 13,54 veces superior (IC 95%: 7,57-24,24, P=0,0001).

En otro modelo multivariante se introdujo como variable el volumen de drenaje en el postoperatorio, analizando tan sólo los pacientes para los cuales se dispuso de dicha información (n=1.424)

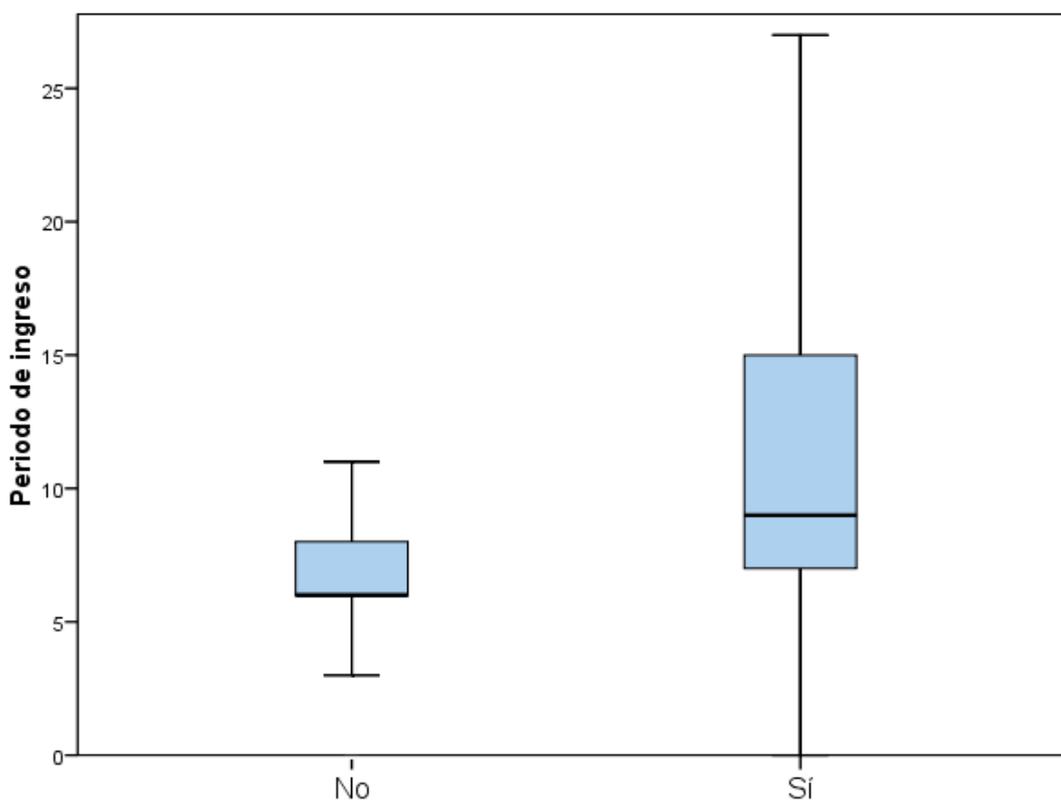
		P	HR	CI 95%
<b>Sexo</b>	Femenino		1	
	Masculino	0,082	0,611	0,350-1,066
<b>Euroscore</b>		0,004	1,166	1,049-1,296
<b>Hb preoperatoria</b>		0,881	1,001	0,986-1,017
<b>Aclaramiento</b>		0,005	0,982	0,969-0,994
<b>Edad</b>		0,582	1,009	0,977-1,042
<b>Drenaje postoperatorio</b>		0,000	1,001	1,000-1,001
<b>Prioridad</b>	Programada		1	
	Preferente	0,210	1,473	0,804-2,698
	Urgente	0,351	1,693	0,560-5,116
	Emergente	0,279	3,080	0,402-23,588
<b>Tipo cirugía</b>	Coro + valv		1	
	Coronario	0,762	1,133	0,505-2,541
	Valvular	0,593	0,831	0,420-1,641
	Otros	0,378	1,644	0,545-4,957
<b>Transfusión</b>	No		1	
	Sí	0,034	8,880	1,185-66,555

En este modelo, la variable que se relacionó de forma más intensa con la mortalidad hospitalaria fue el volumen de drenaje postoperatorio. Aún incluyendo esta variable, la realización de transfusiones continuó relacionándose de forma independiente con la mortalidad intrahospitalaria. Teniendo en cuenta el volumen de drenaje postoperatorio, el riesgo de mortalidad hospitalaria para los pacientes transfundidos fue 8,8 veces superior.

Sin embargo, al introducir el valor del volumen de drenaje postoperatorio en el modelo de partición recursiva, los resultados obtenidos no difirieron de forma notable, manteniéndose el número de concentrados de hematies y el valor del Euroscore como las variable que se relacionaron de forma significativa con la mortalidad, tal como aparece en el siguiente árbol de clasificación (porcentaje de clasificación correcta 94,9%).

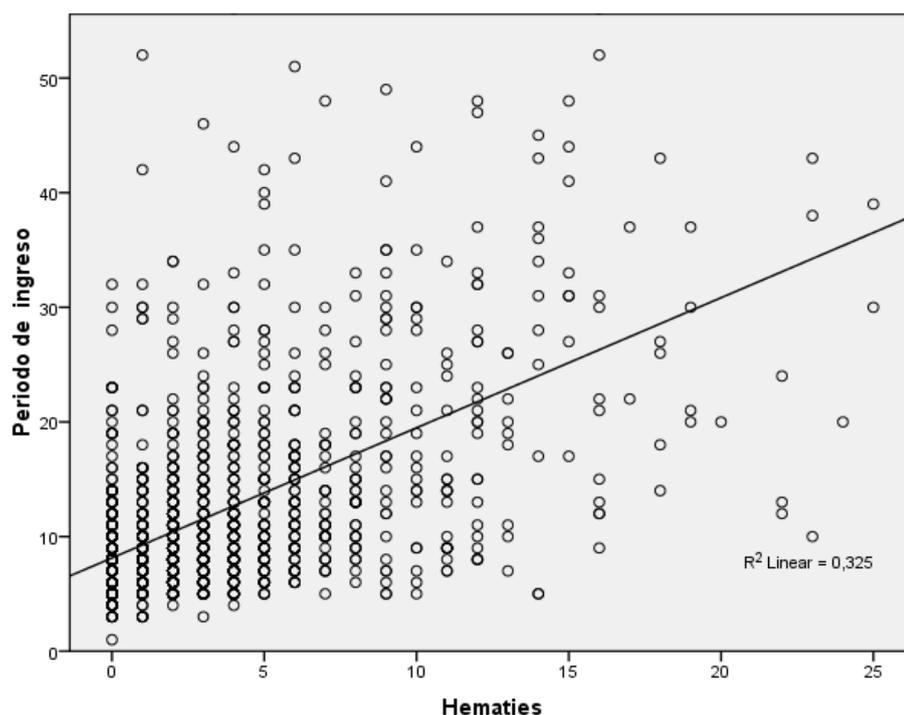


Utilizando los periodos de ingreso hospitalario como un marcador subsidiario de la aparición de complicaciones, pudo comprobarse la existencia de una relación significativa entre la realización de transfusiones y la duración del ingreso.

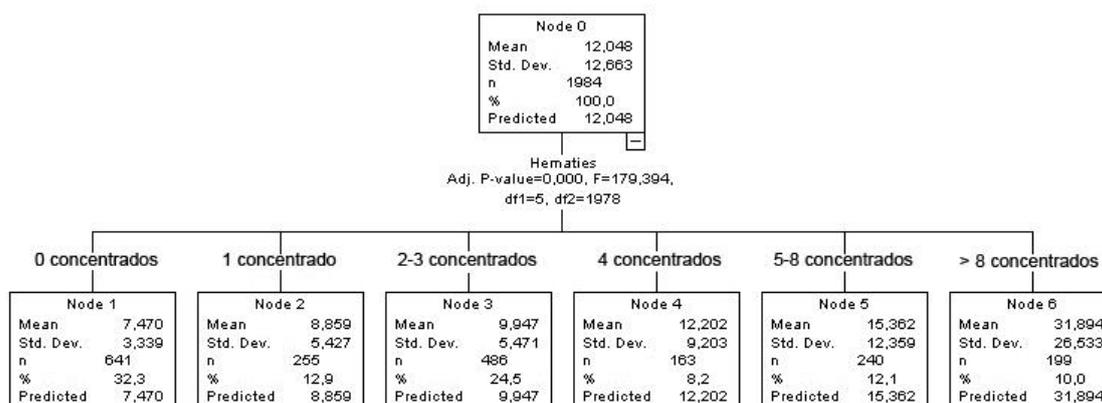


El promedio de días de ingreso para los pacientes no transfundidos fue de 7,4 días, en tanto que para los pacientes transfundidos alcanzó los 14,5 días (Student-t test,  $P=0,0001$ ).

Considerando sólo los pacientes que recibieron el alta hospitalaria ( $n=1.984$ ), existió una relación significativa entre el número de concentrados transfundidos y los periodos de ingreso. La siguiente figura muestra la correlación existente entre el número de concentrados de hematíes transfundidos y la duración del ingreso hospitalario (índice de correlación  $r$  de Pearson 0,570,  $P<0,0001$ ).



Un análisis de partición recursiva (CHAID) considerando como variable dependiente el periodo de ingreso hospitalario, y como variable independiente el número de concentrados de hematies transfundidos obtuvo el siguiente árbol de clasificación.



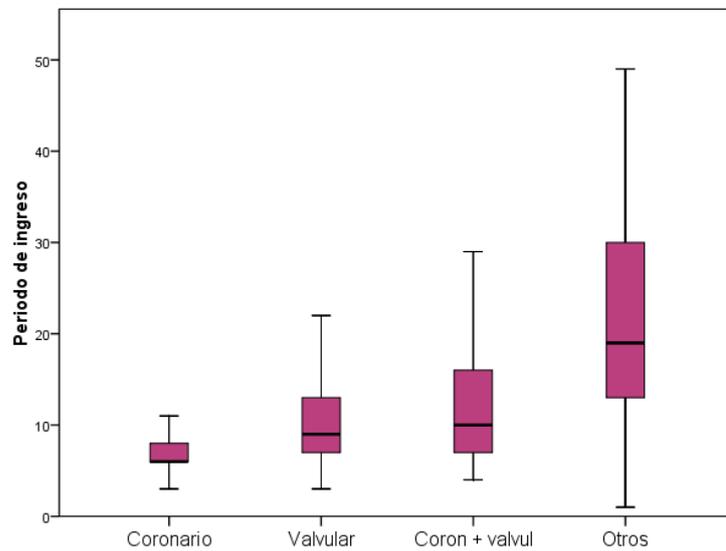
De acuerdo con el modelo, se obtuvieron 6 nodos terminales con un incremento progresivo en el promedio de duración en los periodos de ingreso a medida que aumentaba el número de concentrados de hematíes transfundidos.

Al realizar un estudio multivariante (regresión lineal) considerando la duración del ingreso hospitalario como la variable dependiente, y la edad, los niveles de hemoglobina preoperatoria y aclaramiento de creatinina, la puntuación de Euroscore, el volumen de drenaje postoperatorio, y el número de concentrados de hematíes transfundidos, pudo apreciarse la existencia de una relación significativa entre la transfusión y el periodo de ingreso.

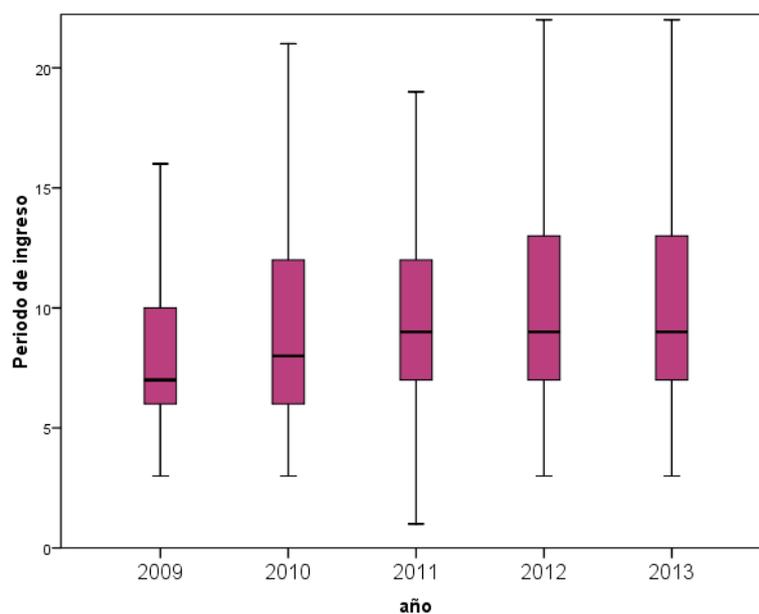
Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados	P
	B	Std. Error	Beta	
Constante	13,666	3,421		0,000
Edad	-0,162	0,031	-0,143	0,000
Concentrados hematíes	1,213	0,054	0,550	0,000
Drenaje total	0,000	0,000	-0,031	0,165
Euroscore	0,862	0,112	0,204	0,000
Hb preop	0,020	0,017	0,027	0,254
Aclaramiento	-0,019	0,012	-0,044	0,107

De acuerdo con los resultados del modelo, por cada concentrado de hematíes transfundido se incrementó en 0,55 días el periodo de ingreso hospitalario. Las otras variables que se relacionaron de forma significativa con la duración del ingreso en el estudio multivariante fueron la edad y la puntuación del Euroscore.

Otra variable que se relacionó de forma significativa con la duración del ingreso hospitalario fue el tipo de cirugía realizado, tal como puede apreciarse en la siguiente figura (ANOVA test,  $P=0,0001$ ).



Por el contrario, no se apreciaron diferencias en los periodos de ingreso hospitalario en función del año en que se realizó la cirugía a lo largo del periodo de estudio (ANOVA test,  $P=0,448$ ).



#### 7.4. Cálculo del riesgo de requerimientos transfusionales masivos ( $\geq 5$ concentrados) para los tipos de cirugía más habituales

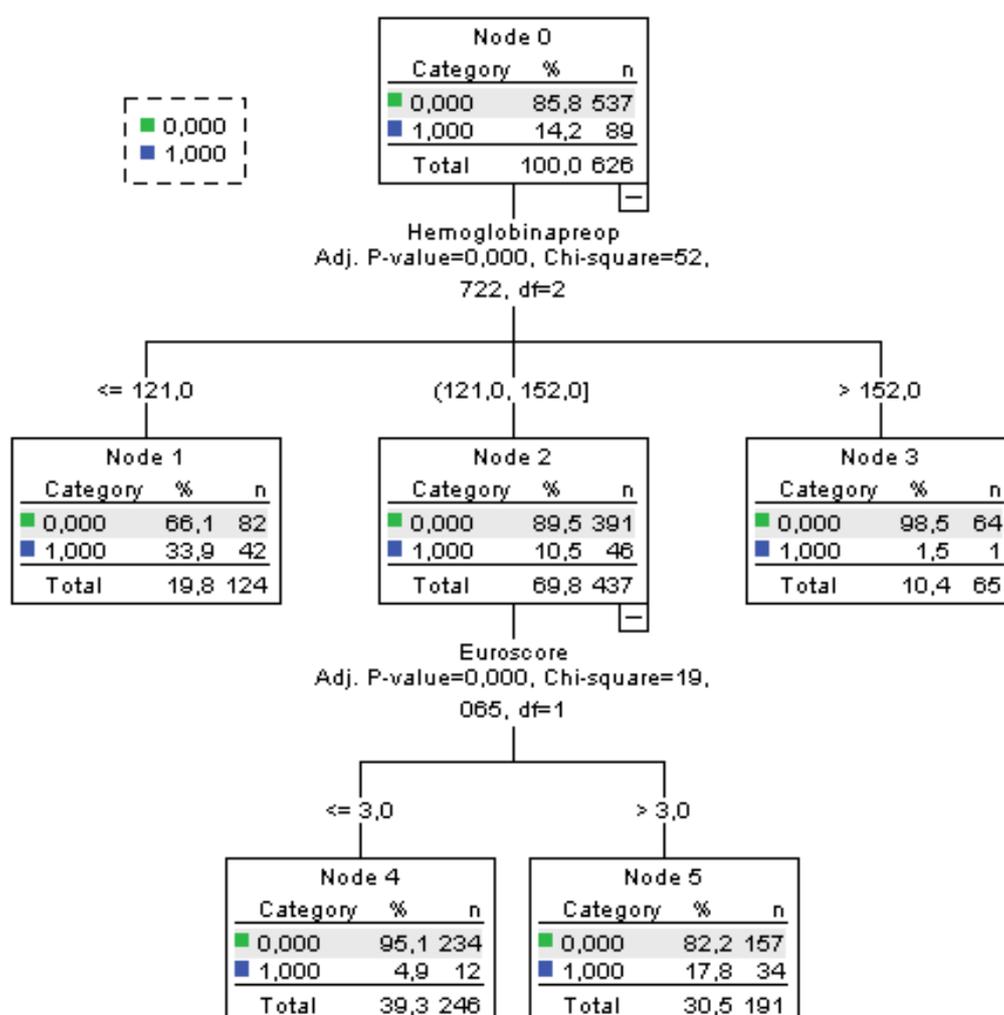
Con la finalidad de contar con datos para informar de los riesgos de la cirugía en pacientes que rechazan la posibilidad de llevar a cabo transfusiones, se realizó una valoración de los factores de riesgo preoperatorios relacionados con la práctica de transfusiones de 5 ó más concentrados de hematíes. La siguiente tabla muestra la distribución del número de pacientes que recibieron la transfusión de un total de 5 ó más concentrados de hematíes en función del sexo del paciente y del tipo de cirugía realizado.

		N (%)	P
Total de pacientes (n=2,122 )		548 (25,8%)	
Sexo	Masculino (n=1,398)	343 (24,5%)	0,059
	Femenino (n=724)	205 (28,3%)	
Tipo de cirugía	Coronario (n=740)	108 (14,6%)	<0,0001
	Valvular (n=903 )	208 (23,0%)	
	Coronario + valvular (n=341 )	146 (42,8%)	
	Otros (n=138 )	86 (62,3%)	

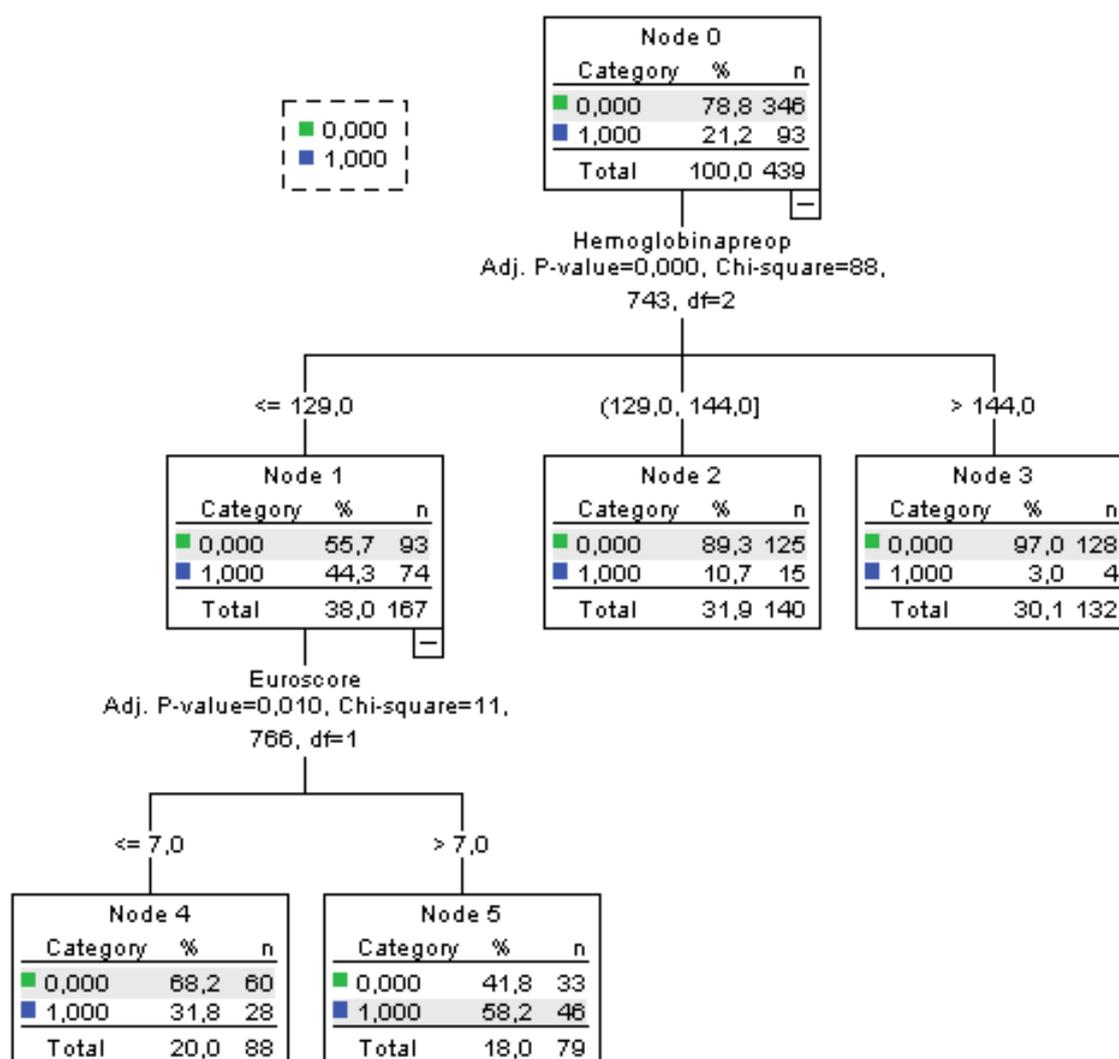
Los pacientes de sexo masculino contaron con una tendencia a requerir con menor frecuencia la transfusión de 5 ó más concentrados de hematíes. Existieron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que requirieron la transfusión de 5 ó más concentrados en función del tipo de cirugía realizado.

Se realizó un cálculo individualizado para cada uno de los tipos principales de tratamientos quirúrgicos realizados, considerando además el sexo del paciente. Para cada una de las categorías se llevó a cabo un estudio de partición recursiva, incluyendo como variables independientes la edad, el índice de masa corporal (IMC), el valor del índice de Euroscore, y los niveles preoperatorios de hemoglobina y de aclaramiento de creatinina.

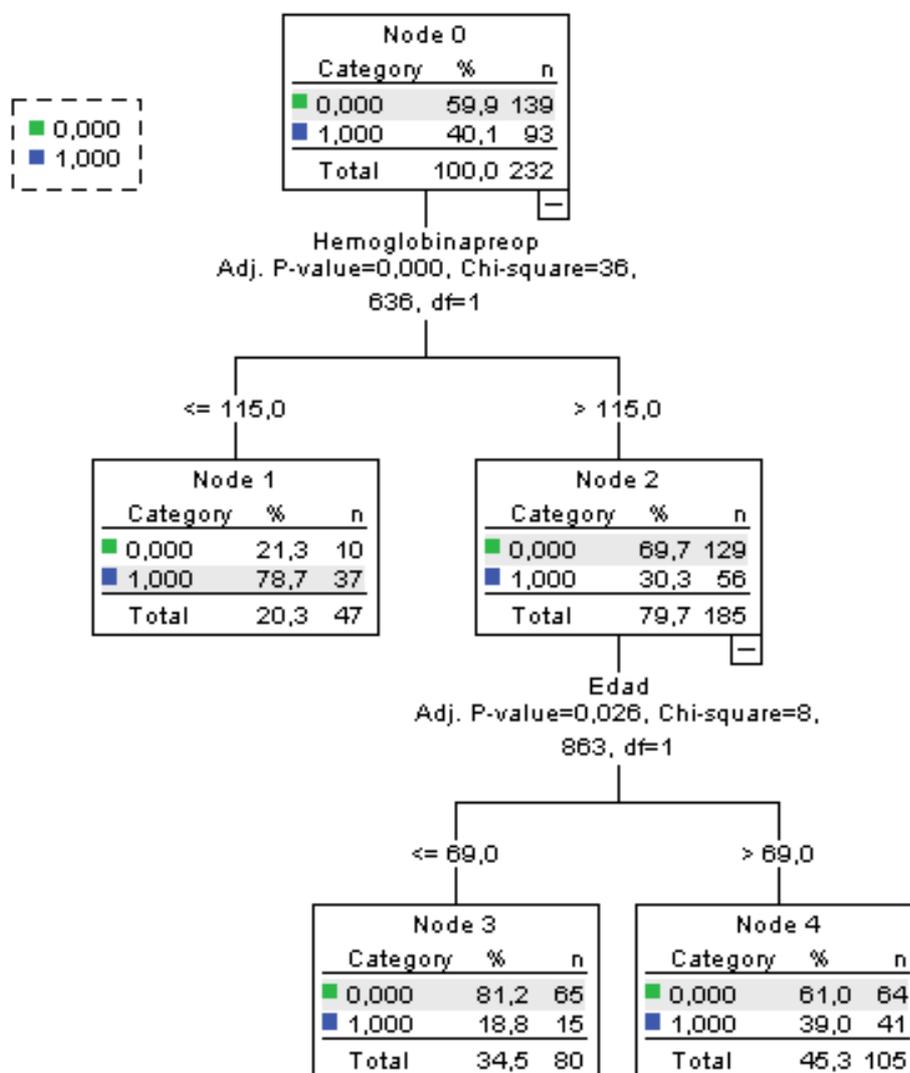
Al analizar al grupo de pacientes de sexo masculino tratados con una cirugía de revascularización coronaria, el estudio de partición recursiva obtuvo un árbol de clasificación con 4 nodos terminales que definían unas frecuencias en el uso de transfusión de 5 ó más concentrados de hematíes que fueron inferiores al 5% para los pacientes con valores de hemoglobina preoperatoria superiores a 152 g/L, con valores de hemoglobina entre 121-152 g/L y con unos niveles de Euroscore inferiores o iguales a 3. Para los pacientes con hemoglobina entre 121-152 g/L y Euroscore superior a 3 el porcentaje de transfundidos fue del 17,8%, y del 33,9% para los pacientes con una hemoglobina preoperatoria inferior a 121 g/L (porcentaje de clasificación correcto 85,8%).



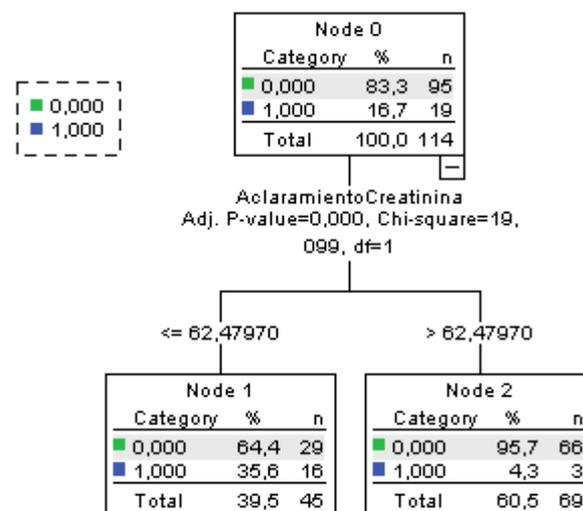
En los pacientes de sexo masculino tratados con una cirugía valvular, la clasificación mediante partición recursiva se realizó en primer lugar en base a los niveles de hemoglobina preoperatoria y, para los pacientes con unos niveles de hemoglobina más bajos, el valor del Euroscore. El porcentaje de pacientes que recibieron la transfusión de 5 ó más concentrados de hematíes fue inferior al 11% para los pacientes con unos niveles de hemoglobina preoperatoria superiores a 129 g/L (porcentaje de clasificación correcto 81,8%).



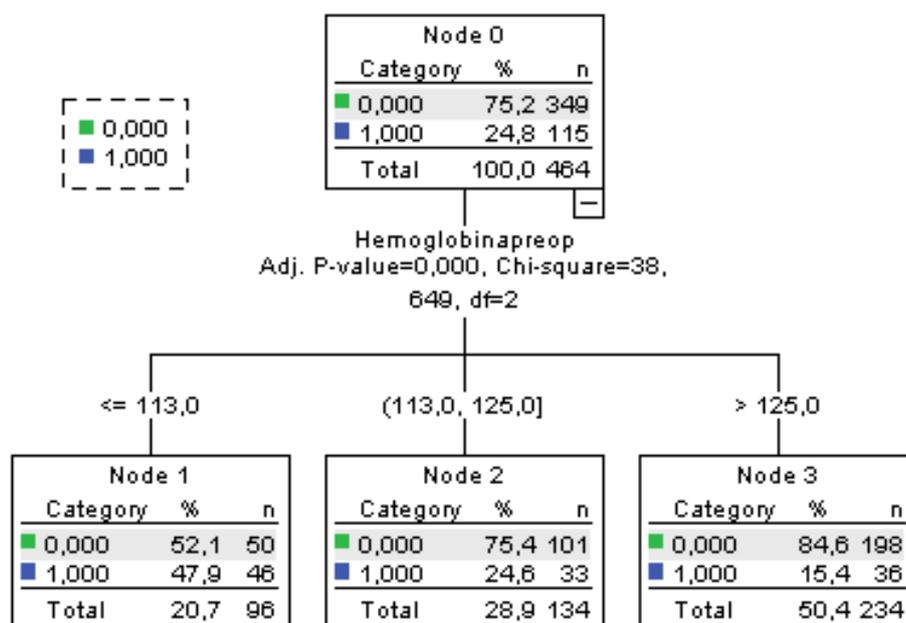
Para los varones tratados con una cirugía combinada coronaria + valvular, la clasificación se realizó en primer lugar en función de la hemoglobina preoperatoria, y para los pacientes con una hemoglobina superior a 115 g/L, en base a la edad. Los pacientes con valores de hemoglobina superior a 115 g/L y edad inferior a los 69 años, que representaban el 34,5% de los pacientes, contaron con una frecuencia en la transfusión de 5 ó más concentrados de hematíes del 18,8%. Para el resto de pacientes fue superior al 39% (porcentaje de clasificación correcto 71,7%).



En el caso de las mujeres tratadas con una cirugía coronaria, la variable que se relacionó de forma significativa con la transfusión de 5 ó más concentrados de hematíes fue el aclaramiento de creatinina, que dividió a los pacientes en dos nodos terminales con una frecuencia muy baja (4,3%) y elevada (35,6%) de pacientes politransfundidos (porcentaje de clasificación correcto 83,3%).



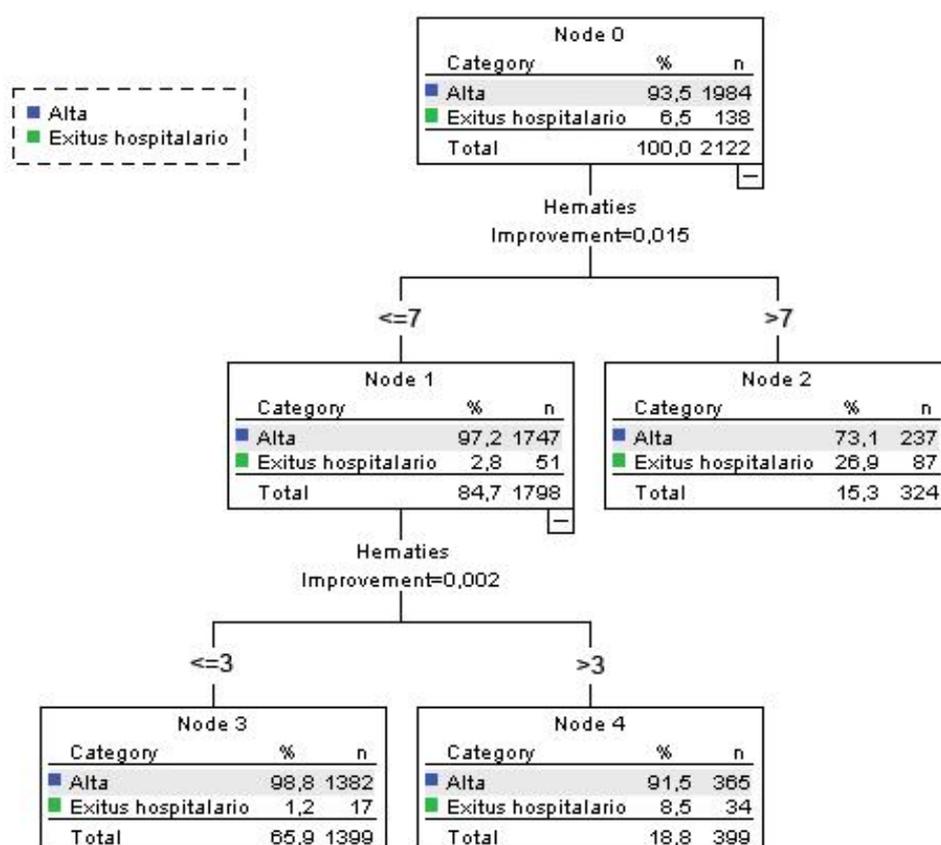
Para las mujeres tratadas con una cirugía valvular, la transfusión de 5 ó más concentrados se relacionó únicamente con el nivel de hemoglobina preoperatoria, discriminándose 3 nodos terminales (porcentaje de clasificación correcto 75,2%).



Finalmente, en el caso de las pacientes del sexo femenino tratadas con una cirugía combinada coronaria + valvular (n=109), el porcentaje de pacientes que recibieron una transfusión de 5 ó más concentrados de hematíes fue del 48,6%, sin que ninguna de las variables incluidas en el modelo de partición recursiva mostrara una relación significativa con la práctica de este volumen de transfusión.

No se llevó a cabo un análisis para el resto de tipos de cirugía dado que el porcentaje de pacientes que recibieron transfusiones de 5 ó más concentrados de hematíes fue muy elevado (superior del 60%).

Al analizar la curva que relaciona el número de concentrados transfundidos con la mortalidad hospitalaria, pudo observarse la existencia de un incremento notable del riesgo a partir de la transfusión de 7 concentrados de hematíes. Al realizar un estudio de partición recursiva binario (modelo CRT) considerando como variable dependiente la mortalidad hospitalaria y como variable independiente en número de concentrados transfundidos, se obtuvo un árbol de clasificación en el que el punto de corte correspondiente a la primera división se correspondió con este volumen de transfusión de 7 concentrados.

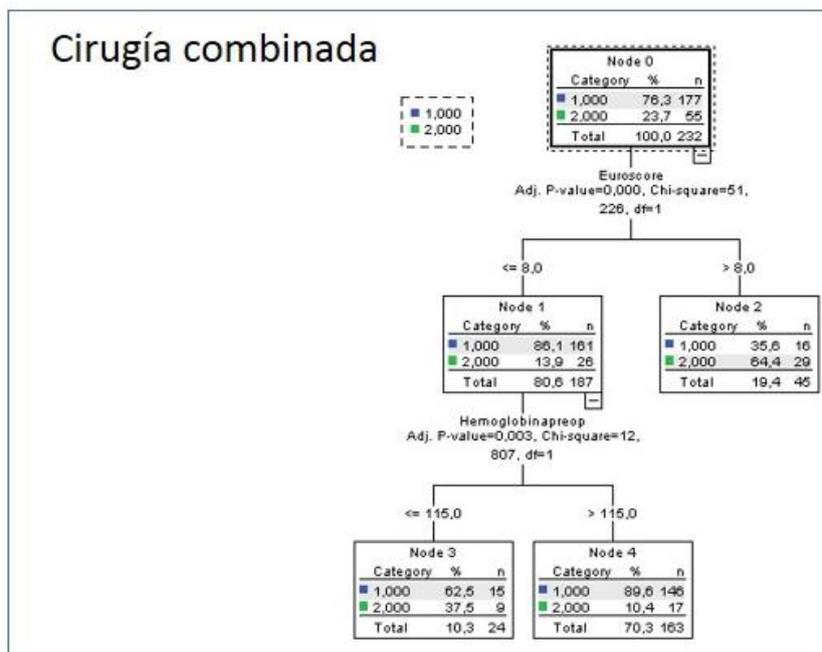
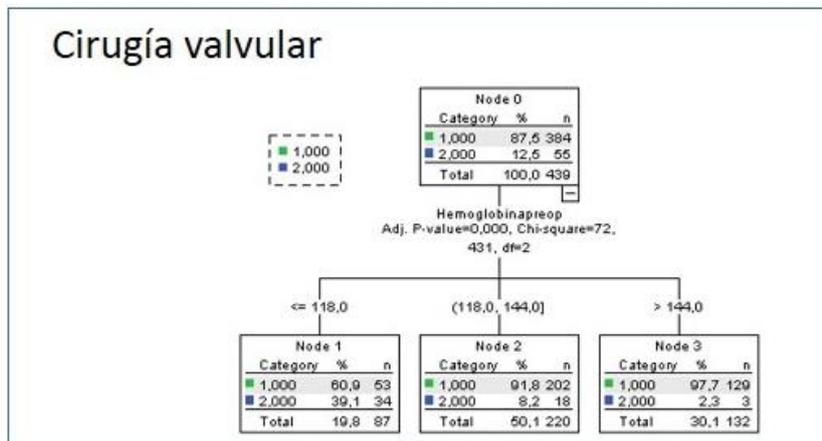
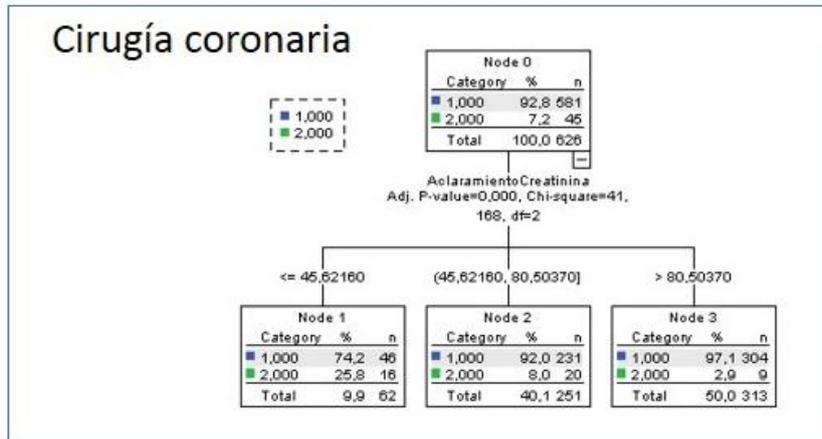


Considerando que este nivel de transfusión de 7 concentrados de hematíes como el umbral en el que se incrementaba de forma significativa el riesgo de mortalidad hospitalaria, se repitió el análisis de los factores de riesgo asociados a los requerimientos de este volumen transfusional en función del sexo del paciente y del tipo de cirugía realizado, incluyendo como variables independientes la edad, el IMC, los niveles preoperatorios de hemoglobina y de aclaramiento de creatinina, y la categoría del Euroscore.

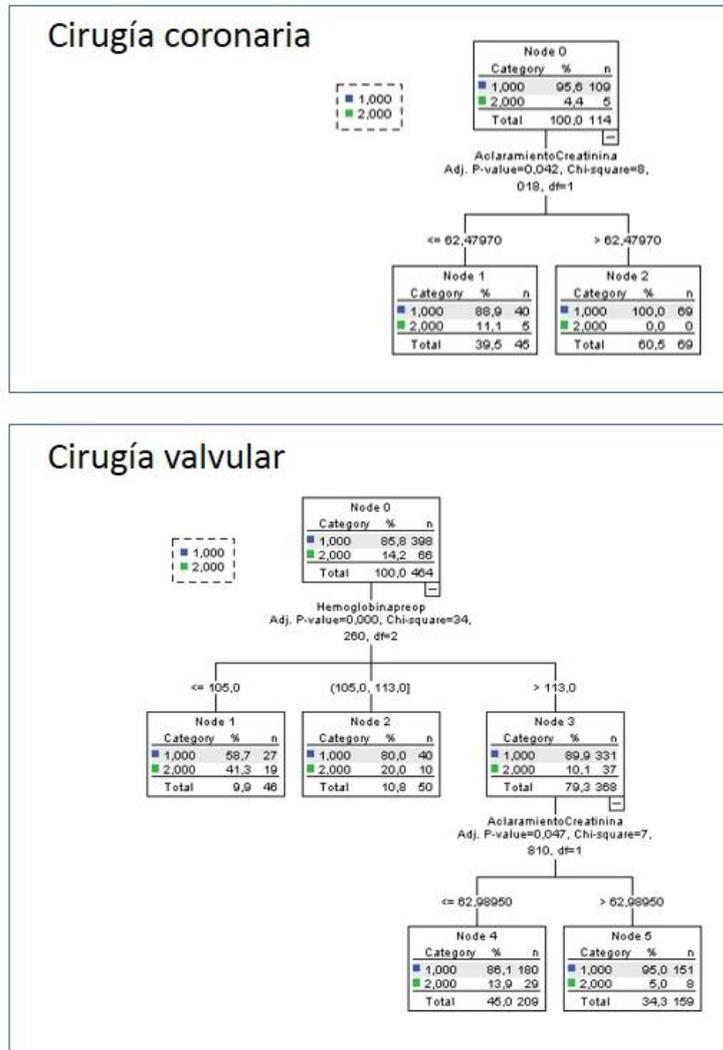
De los pacientes incluidos en el estudio, un total de 324 (15,3%) recibieron la transfusión de 8 ó más concentrados de hematíes. La siguiente tabla muestra la distribución de estos pacientes en función del sexo y del tipo de cirugía realizados.

		<b>N (%)</b>	<b>P</b>
Total de pacientes (n=2,122 )		324 (15,3%)	
Sexo	Masculino (n=1,398)	205 (14,7%)	0,308
	Femenino (n=724)	119 (16,4%)	
Tipo de cirugía	Coronario (n=740)	50 (6,8%)	<0,0001
	Valvular (n=903 )	121 (13,4%)	
	Coronario + valvular (n=341 )	88 (25,8%)	
	Otros (n=138 )	65 (47,1%)	

Las siguientes figuras muestran los árboles de clasificación obtenidos al analizar a los pacientes del sexo masculino que recibieron 8 ó más concentrados en función del tipo de cirugía realizado.



Igualmente, las siguientes figuras muestran los árboles de clasificación obtenidos al analizar a los pacientes del sexo femenino en función del tipo de cirugía realizada.



Ninguna de las variables analizadas se relacionó con la transfusión de 8 ó más concentrados de hematíes en las pacientes del sexo femenino tratadas con una cirugía combinada coronaria + valvular (n=109), un 30,3% de las cuales recibieron la transfusión de 8 o más concentrados.



## 8. DISCUSIÓN



## 8. DISCUSIÓN

### 8.1. Incidencia transfusional

Un primer aspecto considerar es la frecuencia en la práctica de transfusiones en nuestro centro, que alcanza prácticamente al 70% de los pacientes tratados con una cirugía cardíaca. Tal como se puso de manifiesto en la introducción, el porcentaje de pacientes tratados con una cirugía cardíaca entre las diferentes series es muy variable. Estudios realizados en centros norteamericanos mostraron una gran variabilidad en el porcentaje de utilización de transfusiones en pacientes tratados con una cirugía cardíaca, oscilando entre el 27% y el 92%<sup>1</sup>. En un estudio similar realizado en Australia, la frecuencia de pacientes transfundidos en los diferentes centros evaluados fue del 22% al 67%<sup>7</sup>. El porcentaje en el uso de derivados hemáticos en nuestro centro se sitúa en el rango de los comunicados en las diferentes series.

La siguiente tabla muestra los porcentajes de pacientes transfundidos en algunas de las series revisadas.

	N	% transfundidos
Kuduvalli <sup>71</sup>	3.024*	31,1%
Ravn <sup>43</sup>	811	32,0%
Hung <sup>46</sup>	2.688	40,0%
Dixon <sup>72</sup>	2.575	41,6%
Dardshti <sup>96</sup>	5.261*	49,8%
Alghamdi <sup>158</sup>	7.446	51,5%
Alghamdi <sup>158</sup>	3.667	52,4%
Whitson <sup>75</sup>	741	53,7%
Ranucci <sup>160</sup>	8.989	55,4%
Simeone <sup>159</sup>	3.315	67,0%
Oliver <sup>74</sup>	1.216	69,0%
Alameddine <sup>94</sup>	815	69,2%

\* sólo cirugía de revascularización coronaria

Puede apreciarse la marcada variabilidad entre los diferentes estudios, así como que las series que incluyen tan sólo pacientes tratados con una cirugía de revascularización coronaria presentaron una tendencia a contar con una cifra de densidad transfusional más reducida.

Bennett-Guerrero y cols<sup>36</sup> analizaron variables que se pudiesen relacionar con la frecuencia en la práctica de transfusiones tras una cirugía cardíaca en una muestra de hospitales norteamericanos. Pudieron apreciar como aquellas instituciones con carácter docente y académico contaron con un porcentaje de pacientes transfundidos significativamente superior, posiblemente asociada a las características de estos centros, y al hecho de este tipo de instituciones hospitalarias suelen centralizar los casos de mayor complejidad. Hemos de señalar que nuestro centro contaría con estas características de centro docente y académico, lo que podría justificar el porcentaje de pacientes que recibieron algún tipo de transfusión.

Algunas series han demostrado una tendencia a la disminución en el porcentaje de pacientes transfundidos a lo largo del tiempo<sup>41</sup>. Estos cambios se atribuyen en gran medida a las modificaciones en los protocolos de umbral transfusional que cuentan con la tendencia a hacerse progresivamente más restrictivos, así como a la mejora en el manejo quirúrgico y farmacológico de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, con la implementación de una serie de medidas destinadas a minimizar las pérdidas hemáticas y mejorar las condiciones de perfusión de los pacientes.

Dada la limitación cronológica de nuestro estudio, no hemos apreciado diferencias notables en cuanto al porcentaje de pacientes que recibieron algún tipo de transfusión a lo largo del periodo evaluado, ni en los volúmenes transfundidos. Al analizar la densidad transfusional a lo largo del periodo de estudio no pudo observarse una tendencia definida, siendo el porcentaje de pacientes transfundidos superior durante el periodo central del estudio (años 2010-2012) que en los años inicial y final, 2009 y 2013, respectivamente. No apareció tampoco una tendencia en relación a los niveles de hemoglobina preoperatoria a lo largo del periodo estudiado.

Sin embargo, sí que apareció una tendencia definida según la cual disminuyó de forma progresiva el porcentaje de pacientes tratados con una cirugía de revascularización coronaria y de pacientes que tratados con una cirugía programada, incrementándose de forma complementaria los que recibieron una cirugía valvular y con prioridad preferente. Además, se produjo un incremento en el valor del Euroscore, indicando un aumento progresivo en la morbilidad previa. Considerando que los pacientes tratados con cirugía de revascularización coronaria y aquellos en los que la cirugía se realizó de forma programada fueron los que recibieron un menor porcentaje de transfusiones, y que el incremento en la morbilidad se asoció igualmente con un incremento en los requerimientos transfusionales, de forma indirecta nuestros resultados vienen indicar una tendencia hacia la disminución en el porcentaje de pacientes que requirieron una transfusión a lo largo del periodo de estudio. El análisis de partición recursiva detectó una tendencia significativa en el caso de los pacientes tratados con una cirugía de revascularización coronaria según la cual, los pacientes intervenidos a partir del año 2012 contaron con una frecuencia transfusional significativamente inferior.

## **8.2. Factores asociados con la transfusión. Modelos predictivos.**

A partir de nuestros resultados, pudimos apreciar una relación significativa entre una serie de variables relacionadas con las características demográficas y morfológicas de los pacientes y la probabilidad de que recibiesen algún tipo de transfusión en el periodo perioperatorio de la realización de una cirugía cardíaca.

### **Sexo, edad e índice de masa corporal**

Entre las variables que se relacionaron con la densidad transfusional se encontraron el sexo de los pacientes, la edad o el índice de masa corporal. Las pacientes de sexo femenino, de edad más avanzada y con un menor índice de masa corporal contaron con una mayor frecuencia de transfusión. Al analizar los datos mediante el método de partición recursiva, se obtuvo una clasificación de los pacientes en función del sexo, la edad en el caso de los pacientes de sexo masculino, y el índice de masa corporal para las del sexo femenino. A diferencia de los métodos multivariantes "clásicos", en los

cuales las variables que se relacionan con la variable dependiente se analizan en el conjunto de pacientes, una de las ventajas del método de partición recursiva es que permite encontrar grupos específicos de pacientes en los cuales una de las variables analizadas se relaciona con la variable dependiente. Éste es un ejemplo en que puede apreciarse esta característica del análisis de partición recursiva. La edad apareció como relacionada con la práctica transfusional de forma específica para los pacientes del sexo masculino, en tanto que el índice de masa corporal influyó de manera predominante para las pacientes del sexo femenino.

Otros autores han encontrado igualmente la existencia de una relación significativa entre el sexo<sup>47,158,160,161</sup>, la edad<sup>63,158,159,160,161,176</sup> o medidas antropométricas de los pacientes como el peso, la superficie corporal o el índice de masa corporal<sup>41,63,158,160</sup>. Sin embargo, al incluir en modelos multivariantes en los que se incluyeron otros factores con capacidad de relacionarse con la práctica de transfusiones, estas variables perdieron capacidad pronóstica independiente como factor de riesgo relacionado con la práctica de transfusión perioperatoria<sup>47,48</sup>.

### **Hemoglobina preoperatoria**

Un elemento en el que de forma prácticamente unánime todos los autores coinciden es en señalar la existencia de una relación significativa entre el nivel preoperatorio de hemoglobina con la práctica de transfusiones en pacientes tratados con una cirugía cardíaca<sup>41,45,46,63,74,158,159,130,161</sup>. Los diferentes estudios suelen definir a priori unos puntos de corte en las cifras de hemoglobina, analizando la frecuencia en la práctica de transfusiones por encima y por debajo de estos puntos de corte, pero sin analizar cuál sería el nivel de hemoglobina preoperatoria que contaría con una mayor capacidad pronóstica en relación con la práctica de transfusiones.

El análisis de partición recursiva cuenta con la ventaja de ofrecer los puntos de corte de una variable continua, como es el nivel preoperatorio de hemoglobina, que consiguen una mayor capacidad de discriminación en relación con la variable dependiente, en este caso la realización de transfusiones. Considerando el global de los pacientes, el análisis de partición recursiva agrupó a los pacientes en tres grupos en base a dos puntos de corte situados en los niveles de hemoglobina preoperatoria de 120 y 135 g/L. En caso de

requerir una partición de los pacientes en dos grupos a partir de un único punto de corte, el valor que ofreció una mayor capacidad de discriminación en función del uso de transfusiones perioperatorias fue el de los 129,5 g/L. Esta es otra de las ventajas del análisis de partición recursiva: a partir de una variable continua relacionada con la variable dependiente, proporciona de forma directa los puntos de corte de acuerdo con los cuales proceder a la clasificación de los pacientes con una mayor eficacia pronóstica. Además de relacionarse de forma significativa con el porcentaje de pacientes transfundidos, el nivel de hemoglobina preoperatorio influyó de forma notable en el volumen transfundido. De acuerdo con nuestros resultados, la cantidad de concentrados transfundidos en los pacientes con unos niveles de hemoglobina preoperatoria más reducidos fue significativamente superior.

Existieron diferencias significativas en los valores de hemoglobina preoperatoria en función del sexo del paciente. Las pacientes de sexo femenino contaron con unos niveles en promedio unos 10 g/L inferiores a los valores obtenidos en los pacientes del sexo masculino. Estas diferencias en las cifras de hemoglobina preoperatoria se trasladaron en los puntos de corte asociados con la práctica transfusional al analizar los pacientes en función del sexo.

Dada la trascendencia del valor preoperatorio de la hemoglobina en relación a la transfusión, una de las conclusiones obtenidas a partir de nuestros resultados es la de individualizar en función del sexo los valores de hemoglobina preoperatoria al considerarlos como factor de riesgo asociado a la práctica transfusional. De esta manera, los grupos de riesgo transfusional para los pacientes varones quedarían establecidos a partir de unos puntos de corte en los valores de la hemoglobina preoperatoria de 124 g/L y 147 g/L, en tanto que para las pacientes del sexo femenino los puntos de corte se situarían en unos niveles de hemoglobina de 112 g/L y 131 g/L.

Una de las actuaciones a contemplar de cara a disminuir el riesgo transfusional sería el conseguir una normalización de las cifras de hemoglobina preoperatoria en los pacientes anémicos. Tal como hemos podido demostrar en nuestro estudio, el objetivo de hemoglobina a conseguir sería diferente en función del sexo del paciente. Este dato

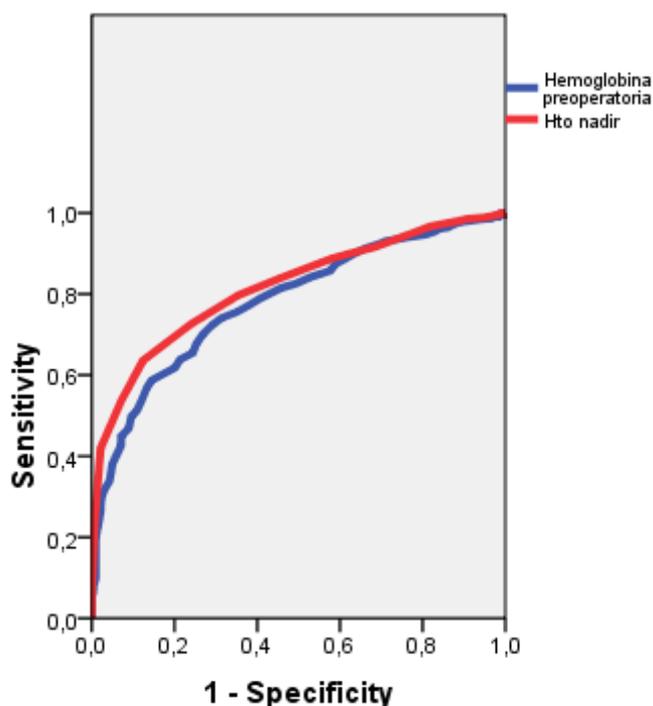
debería tenerse en consideración en el momento de elaborar protocolos de actuación en los pacientes candidatos a una cirugía cardíaca.

### Hematocrito nadir durante la circulación extracorpórea

Otra variable que aparece relacionada con la realización de transfusiones en pacientes tratados con una cirugía cardíaca es el valor del hematocrito nadir durante el periodo de *bypass* cardio-pulmonar<sup>12,13,14,62,162</sup>.

Para una mayoría de nuestros pacientes tratados con una cirugía con CEC se dispuso del valor correspondiente al hematocrito nadir en bomba. Este valor contó con un nivel de correlación elevado con el correspondiente de hemoglobina preoperatoria (coeficiente de correlación  $r=0,62$ ,  $P<0,0001$ ). El hematocrito nadir contó igualmente con capacidad pronóstica, apreciándose una relación lineal entre su valor y el porcentaje de pacientes transfundidos.

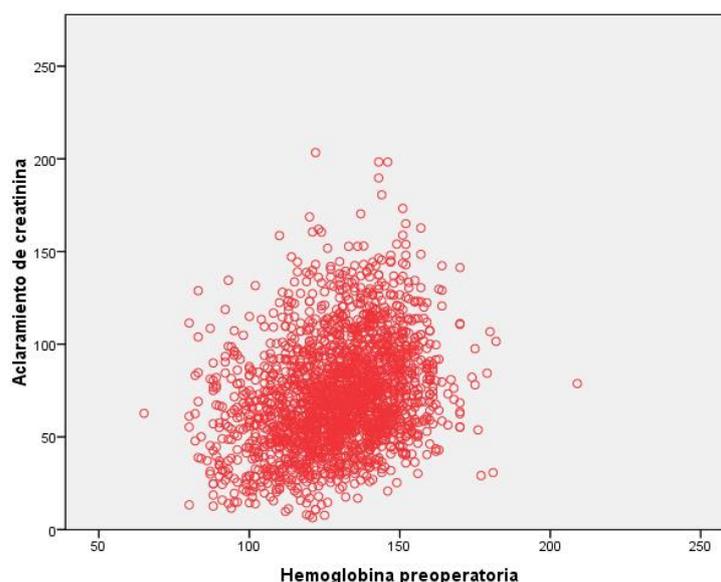
Al comparar la sensibilidad y especificidad de la hemoglobina preoperatoria y el hematocrito nadir en relación con la realización de transfusiones, pudo apreciarse como el hematocrito nadir contó con una capacidad pronóstica superior, tal como aparece en las siguientes curvas ROC.



El área bajo la curva correspondiente al hematocrito nadir fue de 0,816 (IC 95%: 0,793-0,838), en tanto que el de la hemoglobina preoperatoria fue de 0,781 (IC 95%: 0,755-0,807). Esta mejora en la capacidad pronóstica del estaría justificada sobre la base de que el valor del hematocrito nadir depende de diferentes variables, todas ellas relacionadas de forma independiente con la probabilidad de que el paciente requiera la realización de transfusiones, como son los valores previos de hemoglobina y las pérdidas hemáticas durante la intervención quirúrgica. Más difícil de relacionar con la práctica de transfusiones es el de la hemodilución durante la fase de *bypass* cardiopulmonar.

### **Aclaramiento de creatinina preoperatorio**

Otra determinación analítica preoperatoria que se relacionó de forma significativa con el requerimiento transfusional fue el aclaramiento de creatinina, en tanto que el valor de la creatinina plasmática contó con una escasa capacidad pronóstica. Tal como puede apreciarse en la siguiente figura, el nivel de correlación entre los valores de Hb preoperatoria y aclaramiento de creatinina fueron limitados (índice de correlación de Pearson,  $r=0,283$ ).

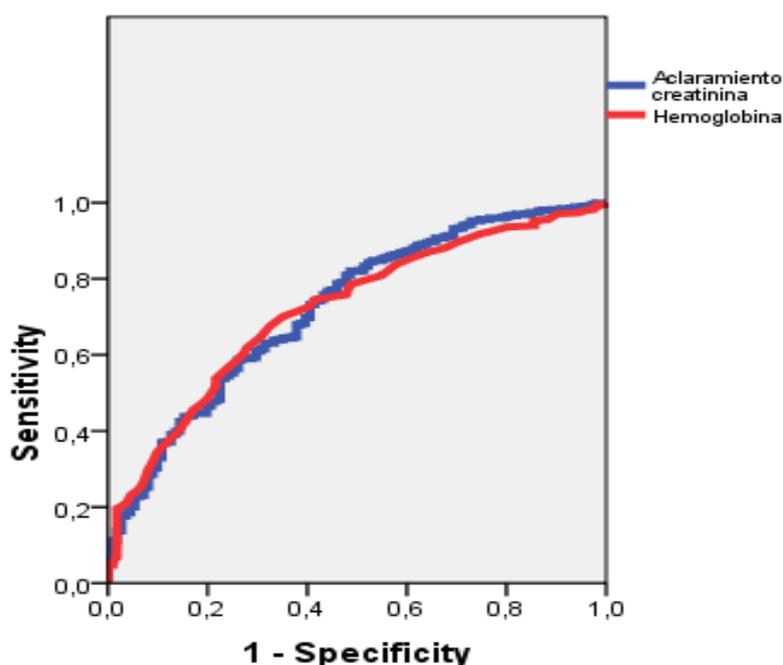


La ausencia de correlación significa que ambas variables cuentan con capacidad pronóstica independiente, tal como aparece en los estudios multivariantes realizados

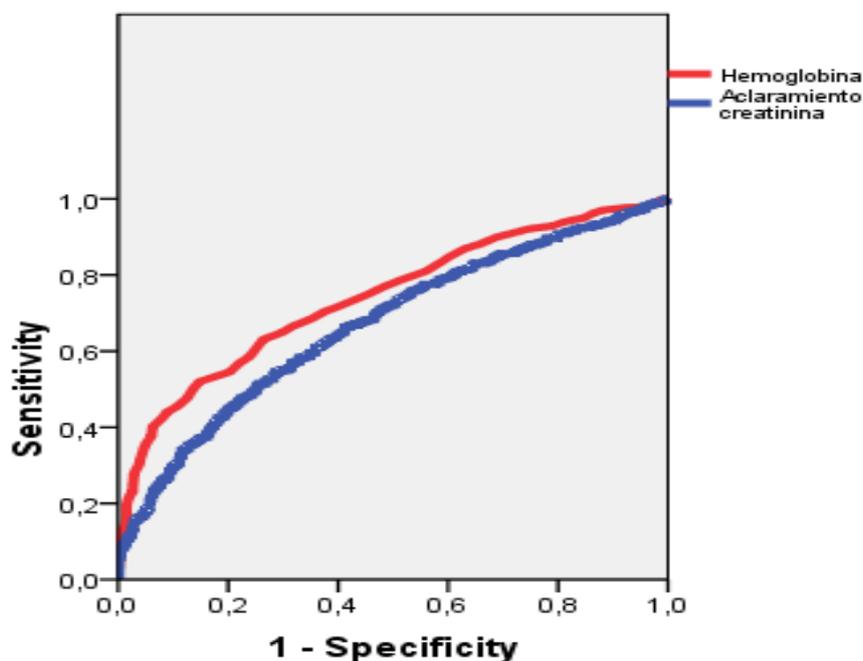
con los datos obtenidos de nuestro grupo de pacientes, en los que tanto el valor de la función renal como la hemoglobina preoperatoria aparecen relacionadas de forma significativa con la realización de transfusiones.

Los resultados obtenidos por otros autores también señalan la influencia de la función renal preoperatoria con los requerimientos transfusionales en pacientes tratados con una cirugía cardíaca. Varios autores han encontrado en estudios multivariantes como unos niveles plasmáticos de creatinina elevados<sup>27,6,163</sup>, o una disminución de los valores del aclaramiento de la misma<sup>162</sup> aparecían como variables con capacidad pronóstica significativa en relación con las transfusiones.

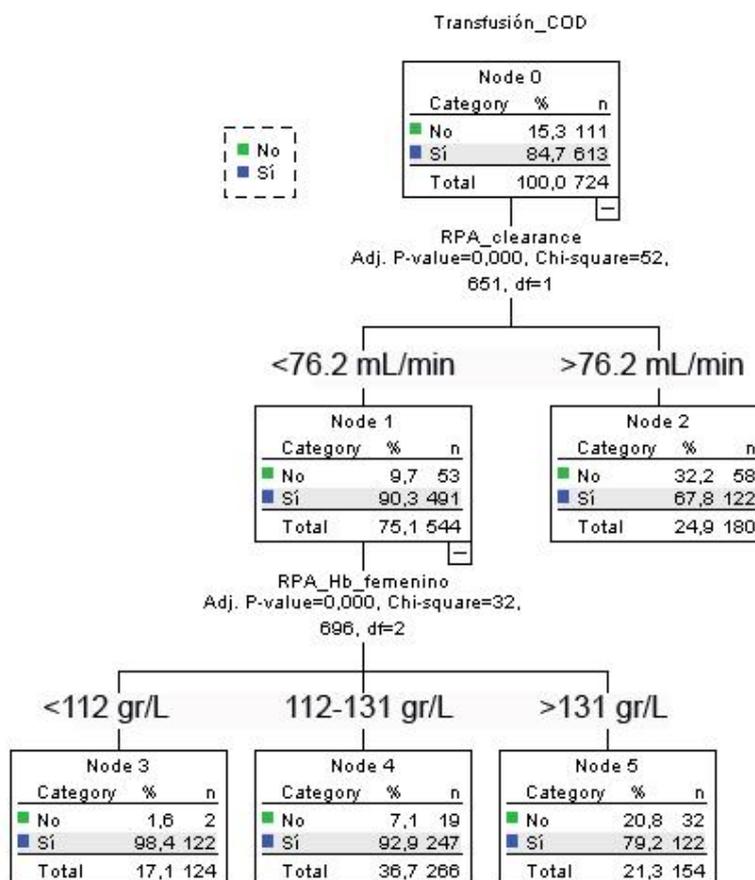
De nuestros resultados destaca la elevada capacidad pronóstica del aclaramiento de creatinina para las pacientes del sexo femenino. Al analizar la sensibilidad y especificidad correspondiente a los valores de hemoglobina y aclaramiento de creatina preoperatorios específicamente para las pacientes del sexo femenino, el área bajo la curva correspondiente al aclaramiento (0,723, IC 95%: 0,672-0,775) superó a la de la hemoglobina preoperatoria (0,719, IC 95%: 0,670-0,768).



Por el contrario, para los pacientes de sexo masculino la hemoglobina preoperatoria se relacionó de forma más significativa con la práctica transfusional que el aclaramiento de creatinina, tal como aparece en la siguiente figura (área bajo la curva para la hemoglobina preoperatoria 0,741, IC 95%: 0,715-0,766, y para el aclaramiento de creatinina 0,669, IC 95%: 0,641-0,698).



De hecho, para las pacientes del sexo femenino, en un estudio de partición recursiva en el cual se introdujeron todas las variables relacionadas de forma significativa con la práctica de transfusiones, la variable a partir de la cual se inició el proceso de clasificación fue el aclaramiento de creatinina. Este hallazgo viene a confirmar la importancia con que cuenta la función renal como elemento predictor de requerimientos transfusionales en las pacientes del sexo femenino, dato que no aparece reflejado en la literatura revisada.

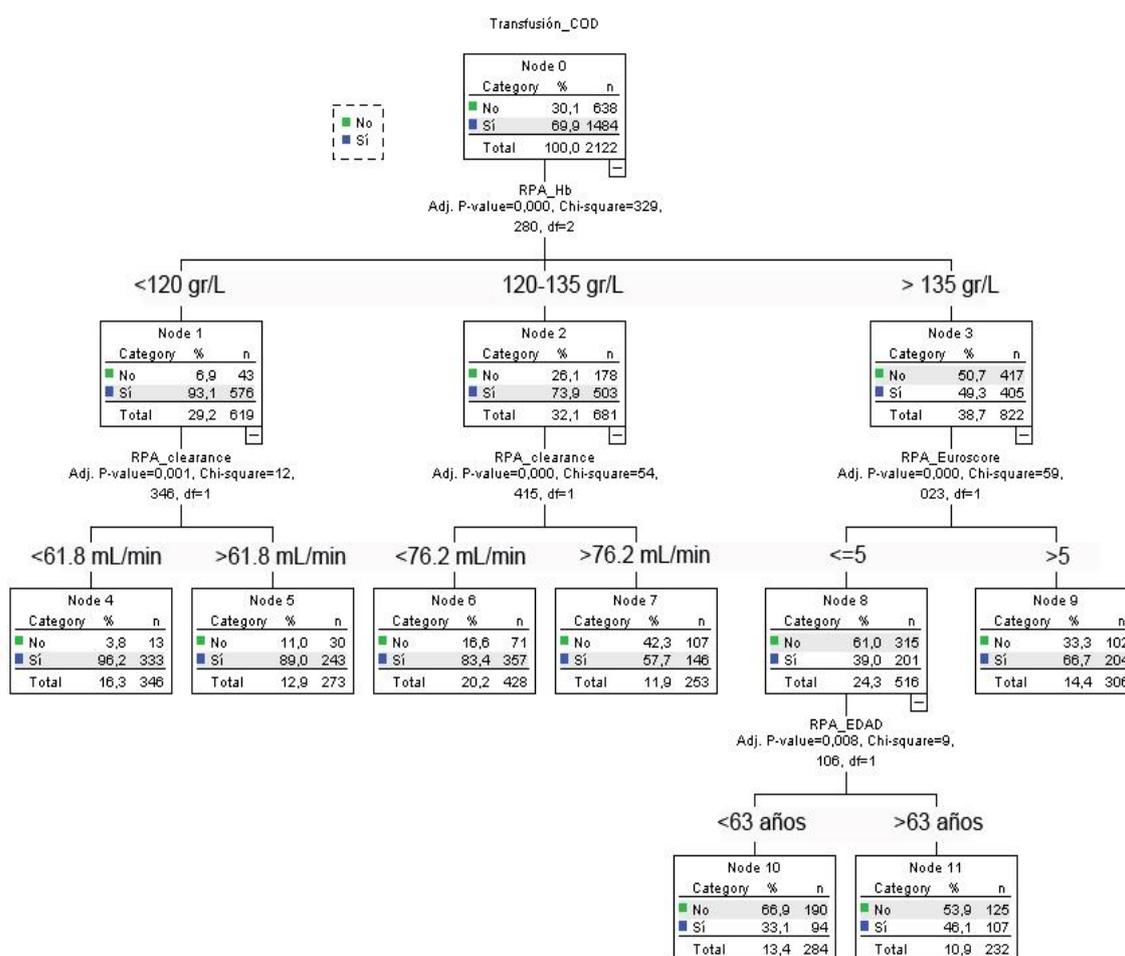


## Comorbilidades

Al igual que lo hallado por otros autores<sup>41,63,70</sup>, apareció una relación lineal entre la morbilidad asociada de los pacientes y la frecuencia en el uso de transfusiones perioperatorias, independientemente de que la valoración de la morbilidad se realizase con las escalas del Euroscore, Euroscore-II o la NYHA. Igualmente se correlacionó la práctica transfusional con morbilidades específicas extracardíacas del paciente, como la insuficiencia renal crónica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o el antecedente de accidente cerebrovascular. Por el contrario, no aparecieron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes transfundidos en base a los antecedentes de diabetes o hepatopatía.

## Modelos predictivos

A partir del análisis de partición recursiva, incluyendo en el modelo la totalidad de variables de la valoración preoperatoria relacionadas de forma significativa con los requerimientos transfusionales, se obtuvo un árbol de clasificación con 7 ramas terminales que se correspondieron con grupos de pacientes con un riesgo diferenciado de requerir una transfusión perioperatoria.



La variable más relacionada con la realización de transfusiones fue el nivel preoperatorio de hemoglobina, y a partir de aquí la clasificación se ramificó dependiendo del aclaramiento de creatinina, el Euroscore o la edad de los pacientes. A partir de estos resultados, se podría proponer una clasificación de los pacientes en función del riesgo de requerir una transfusión perioperatoria.

Grupo		% transfusión
1	Hb >135 g/L, Euroscore ≤5, edad < 63 años	33,1%
2	Hb >135 g/L, Euroscore ≤5, edad > 63 años	46,1%
3	Hb 120-135 g/L, aclaramiento >76,2 mL/min	57,7%
4	Hb >135 g/L, Euroscore >5	66,7%
5	Hb 120-135 g/L, aclaramiento <76,2 mL/min	83,4%
6	Hb <120 g/L, aclaramiento >61,8 mL/min	89,0%
7	Hb <120 g/L, aclaramiento <61,8 mL/min	96,2%

A partir de variables que aparecen relacionadas con la práctica de transfusiones en estudios multivariantes, diferentes autores han propuesto unos *scores* con la finalidad de clasificar a los pacientes candidatos a una cirugía cardíaca en función del riesgo de requerir una transfusión. El método TRACK propuesto por Ranucci y cols<sup>160</sup> se basa en una puntuación ponderada a partir de la edad, el sexo, el peso, la complejidad de la cirugía y el valor del hematocrito preoperatorio. Por su parte, el estudio TRUST elaborado por Alghmandi y cols<sup>158</sup> propone igualmente la obtención de un score de riesgo transfusional basándose en los valores de la hemoglobina y creatinina preoperatorias, el peso, el sexo, la edad, y el tipo de cirugía realizado. Finalmente, Goudie y cols<sup>163</sup> propusieron un *score* complejo basado en 15 variables clínicas, para algunas de las cuales no dispusimos de información, por lo que no nos fue posible aplicarlo a nuestros pacientes.

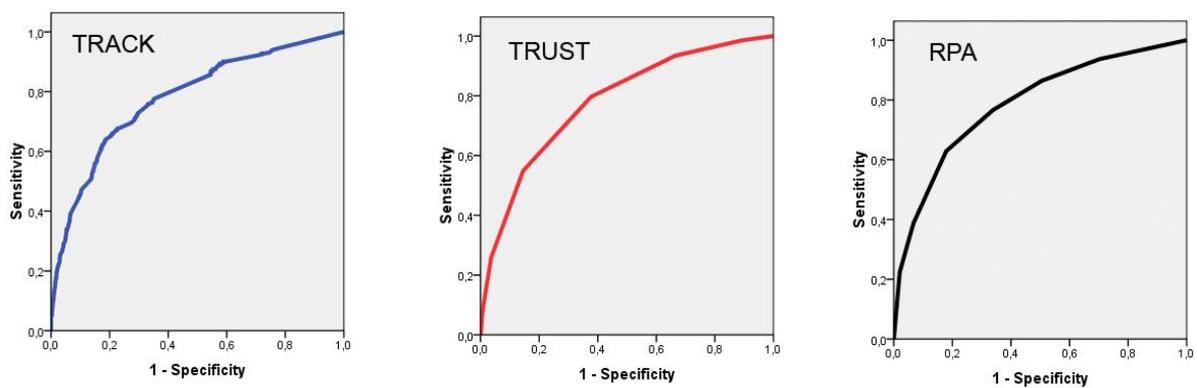
En una primera aproximación, se llevó a cabo una determinación de los valores de *score* obtenidos al aplicar las reglas TRACK y TRUST para cada uno de los grupos obtenidos al aplicar las reglas de clasificación de la partición recursiva en nuestro grupo de pacientes.



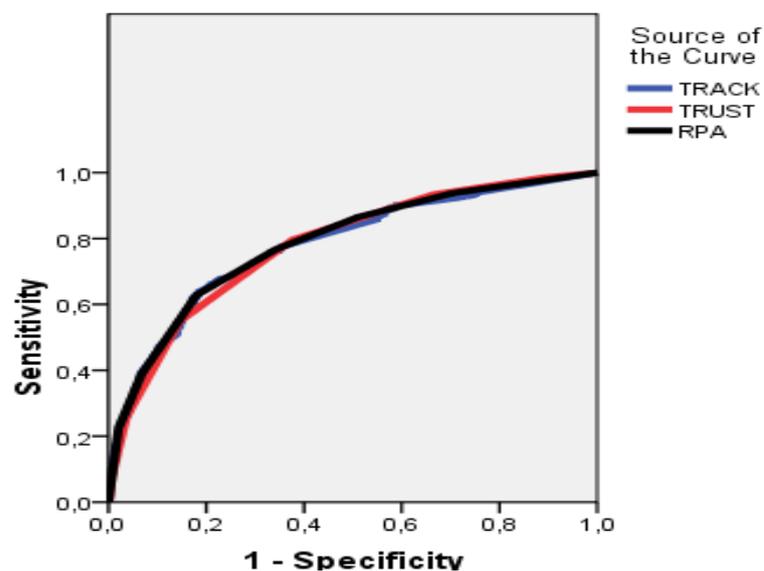
Pudo observarse como el incremento en la categoría de clasificación obtenida con el método de partición recursiva se asociaba con un incremento ordenado de los valores

obtenidos al implementar TRUST y TRACK, lo que significa la existencia de una correlación entre los diferentes métodos de clasificación.

Se analizó la sensibilidad y especificidad de los *scores* de riesgo correspondientes a los métodos TRACK y TRUST, comparándola con la conseguida al aplicar las reglas de clasificación obtenidas con el método de partición recursiva. Las área bajo la curva obtenida al aplicar la clasificación TRACK fue de 0,779 (IC 95%: 0,758-0,799), al aplicar la clasificación TRUST de 0,779 (IC 95%:0,758-0,800), y al utilizar las reglas derivadas del método de partición recursiva fue de 0,786 (IC 95%: 0,765-0,806).



Tal como puede observarse, las curvas ROC correspondientes a los diferentes métodos de clasificación aparecen superpuestas, indicando que los tres métodos evaluados fueron equivalentes en el momento de definir el riesgo en requerir una transfusión perioperatoria en los pacientes tratados con una cirugía cardíaca.



La ventaja de la clasificación RPA residiría en su sencillez y en el hecho de que la clasificación en árbol reproduce en gran medida el mecanismo de asignación de riesgos al que nos encontramos habituados en la práctica clínica, haciendo en consecuencia más comprensible el resultado obtenido.

### **Tipo de cirugía**

Una de las variables que influyó de forma más importante en los requerimientos transfusionales fue el tipo de cirugía realizado. La mayoría de autores revisados han encontrado que el tipo de cirugía, así como el que se tratase de una cirugía electiva o no, fueron variables que se relacionaron de forma significativa con la frecuencia con la que los pacientes tratados con una cirugía cardíaca recibían transfusiones durante el periodo perioperatorio<sup>63,158,159,160,161</sup>.

Analizando nuestros pacientes, existió una relación lineal entre la complejidad de la cirugía realizada y la frecuencia tanto en la realización de transfusiones, como del volumen transfundido. Los pacientes intervenidos exclusivamente con una cirugía de revascularización coronaria contaron con un porcentaje de pacientes transfundidos algo superior al 50%. En el caso de la cirugía valvular el porcentaje ascendió al 75%, y fue de un 85% en aquellos pacientes en los cuales se realizaron de forma combinada una cirugía de revascularización y una valvular.

Finalmente, la práctica totalidad de pacientes tratados con una cirugía aórtica, un trasplante cardíaco o una colocación de asistencia ventricular recibió transfusiones. Cabe destacar la elevada densidad transfusional para los pacientes en los cuales se colocó una asistencia ventricular. La totalidad de pacientes sometidos a este procedimiento recibieron transfusiones, contando con un promedio de 36,6 unidades transfundidas por paciente, el más elevado de todos los procedimientos analizados en el presente estudio.

Igualmente, apareció una relación lineal entre el grado de urgencia con el que se realizó la cirugía y el uso de transfusiones, oscilando entre el 66,6% de transfusiones en el caso de pacientes tratados con una cirugía electiva, y el 89,2% o el 97,2% de los que fueron tratados con una cirugía urgente o emergente, respectivamente.

Para los pacientes tratados con una cirugía de revascularización coronaria, resultó paradójico el hallazgo de que los pacientes que no contaban con el antecedente de antiagregación tuvieron un porcentaje de transfusiones superior al de los pacientes antiagregados. Al analizar las posibles causas que podrían justificar este hallazgo pudimos comprobar como los pacientes no antiagregados presentaron una mayor morbilidad previa de acuerdo con la categoría de Euroscore y una peor función renal, lo que podría justificar un umbral de transfusión más alto para este grupo de pacientes. La siguiente tabla muestra los valores correspondientes al nivel de hemoglobina preoperatoria, edad, Euroscore y aclaramiento de creatinina para este grupo de pacientes en función del antecedente de antiagregación.

Antiagregación	N	Media	Desv. St.	P	
<b>Hb preop (g/L)</b>	<b>No</b>	76	129,57	17,17	0,137
	<b>Sí</b>	646	132,56	16,51	
<b>Edad (años)</b>	<b>No</b>	76	67,80	9,80	0,184
	<b>Sí</b>	646	66,19	10,00	
<b>Euroscore</b>	<b>No</b>	76	4,92	3,31	0,001
	<b>Sí</b>	646	3,74	2,79	
<b>Aclaramiento (mL/min)</b>	<b>No</b>	76	74,12	31,83	0,049
	<b>Sí</b>	646	80,91	28,42	

Al igual que lo comunicado por otros autores, al considerar el global de pacientes, no se apreció un incremento en la incidencia transfusional en relación con el antecedente de tratamiento con anticoagulantes<sup>179</sup>.

Otro hallazgo paradójico en relación con los pacientes sometidos a un procedimiento de revascularización coronaria fue el que para el grupo de pacientes en los que la cirugía se realizó con CEC el porcentaje de pacientes transfundidos fue superior en aquellos casos con una duración menor del tiempo de CEC. Por el contrario, para el resto de tipos

de cirugía se produjo un incremento en el porcentaje de pacientes transfundidos a medida que se incrementaba el tiempo de CEC.

	Tiempo de CEC	N	Media	Desv. St.	P
Hb preop (g/L)	≤86,5	98	129,39	17,3	0,045
	>86,5	142	133,89	16,3	
Edad (años)	≤86,5	98	67,41	11,0	0,125
	>86,5	142	65,30	10,0	
Euroscore	≤86,5	98	4,54	2,96	0,366
	>86,5	142	4,15	3,42	
Aclaramiento (mL/min)	≤86,5	98	74,85	29,31	0,009
	>86,5	142	85,01	29,32	

Pudo observarse una tendencia según la cual los pacientes tratados con un cirugía de revascularización coronaria en los que el tiempo de CEC era inferior contaron con unos niveles inferiores de hemoglobina preoperatoria, mayor edad, peor valor de Euroscore y un promedio en las cifras de aclaramiento de creatinina más bajos, alcanzando las diferencias la significación estadística para los valores de hemoglobina preoperatoria y la función renal. Quizás la justificación de este resultado resida en el hecho de que los tiempos de CEC más reducidos sean consecuencia de la realización de un menor número de injertos, en el contexto de pacientes con un peor estado general.

### Sangrado postoperatorio

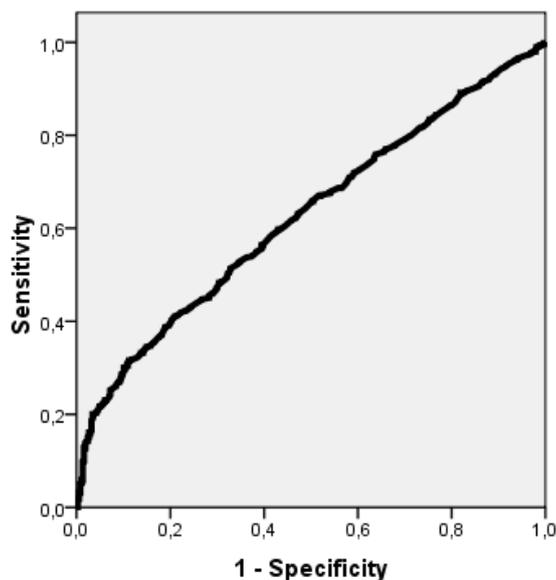
Entre las variables del curso postoperatorio, sin duda una de las que contó con una mayor trascendencia en relación al uso de transfusiones es el volumen de pérdidas hemáticas recogidas por los drenajes<sup>72</sup>. Es lógico pensar que aquellos pacientes con un mayor volumen de pérdidas requiriesen una mayor frecuencia de transfusiones. Cabe destacar que las pérdidas hemáticas se relacionan con variables que, a su vez, aparecen como relacionadas con la realización de transfusiones. Dada la existencia de interacciones entre las diferentes variables, es difícil en ocasiones poder llegar a

discriminar el papel real de cada una de ellas en relación al riesgo del paciente de ser considerado candidato a la realización de una transfusión.

Un primer elemento a tener en cuenta es que no apareció una correlación entre el volumen de drenaje postoperatorio y los valores de hemoglobina preoperatorios, la variable que, tal como hemos podido ver, es la que se relacionó de forma más importante con los requerimientos transfusionales en los estudios de partición recursiva. Por el contrario, existió una relación significativa entre el volumen total de drenaje postoperatorio y variables como el sexo, el tipo de cirugía, el índice de masa corporal o el antecedente en el uso de antiagregantes.

Destaca el hecho de la existencia de una disminución significativa en el volumen del drenaje postoperatorio a lo largo del periodo de estudio, con una reducción de un 25% en los volúmenes de pérdidas hemáticas entre los años 2009 y 2013.

Si bien el drenaje postoperatorio apareció como relacionado de forma significativa con la práctica de transfusiones en un estudio multivariante, al analizar su capacidad pronóstica mediante curvas ROC, el valor predictivo de esta variable contó con un valor de sensibilidad y especificidad limitadas, tal como muestra la siguiente figura (área bajo la curva 0,625, IC 95%: 0,594-0,656):



Esta limitación en la sensibilidad y especificidad del valor del volumen de drenaje justificaría que el volumen de drenaje no apareciera asociado a la práctica de

transfusión en el análisis con el método de partición recursiva, en tanto que sí aparecían otras variables como la hemoglobina preoperatoria, el aclaramiento de creatinina, la categoría del Euroscore o el sexo del paciente.

Es posible que esta discrepancia entre el resultado del estudio multivariante (regresión logística) y la capacidad pronóstica del valor del volumen de drenaje medido mediante curvas ROC sea consecuencia de la existencia de interacciones complejas entre el drenaje postoperatorio y el resto de variables relacionadas con la práctica de transfusiones. Una de las ventajas del método de partición recursiva es que sus resultados no quedan influenciados por la presencia de interacciones entre las variables incluidas en el modelo, ofreciendo un resultado final más coherente.

### **8.3. Relación entre transfusión, morbimortalidad e ingreso hospitalario**

Existe unanimidad en la literatura en que la práctica de transfusiones se asocia a un incremento en la morbilidad y mortalidad postoperatoria de los pacientes tratados con una cirugía cardíaca<sup>24,62,69,72,74,95,96</sup>. No hay duda que este incremento en la morbimortalidad es en gran medida una consecuencia de aquellas circunstancias que comportaron la necesidad de llevar a cabo la transfusión de uno o varios derivados hemáticos: anemia preoperatoria, intervenciones prolongadas, *shock*, pérdidas hemáticas intra o postoperatorias, etc. Sin embargo, a partir de los resultados de estudios multivariantes en los cuales se incluyen estas variables relacionadas con las indicaciones que promueven la práctica de las transfusiones, se ha comprobado como la transfusión aparece como una variable asociada de forma independiente al incremento en el riesgo de aparición de complicaciones<sup>48,63,65,70,71,73,74</sup>.

Son varios los mecanismos fisiopatológicos que justificarían este incremento en la aparición de complicaciones asociado a la realización de transfusiones. Se ha demostrado de forma experimental como la transfusión de sangre almacenada, a pesar de incrementar la capacidad de transporte de oxígeno, no necesariamente contribuye a mejorar la oxigenación a nivel microvascular<sup>180</sup>. Además, un incremento en la viscosidad sanguínea y de la activación plaquetaria<sup>181</sup>, junto con la actividad de

citoquinas y otros mediadores celulares<sup>182</sup> aparecerían como responsables del incremento en la aparición de alguna de las complicaciones asociadas a la práctica de transfusiones. El efecto inmunomodulador ejercido por las transfusiones podría ser considerado como una posible explicación fisiopatológica que justificaría el incremento en el riesgo de aparición de infecciones observado en los pacientes transfundidos<sup>99,183</sup>. Finalmente, aunque poco habitual, existe el riesgo potencial de que la transfusión de hemoderivados contaminados puedan ser el origen de una infección bacteriana o vírica<sup>184,185</sup>.

Diferentes estudios señalan que el uso de transfusiones en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca incrementa el riesgo de complicaciones a nivel renal<sup>62,63,107,111,112,184</sup>, cardíaco<sup>62,73,93,94</sup>, pulmonar<sup>103</sup>, así como de complicaciones infecciosas tanto a nivel sistémico como local<sup>78,79,80,81,86,87,88,90</sup>. Este aumento en la frecuencia de complicaciones supone a su vez que los pacientes que reciben transfusiones cuentan con un incremento de los periodos medios de ingreso tanto en las unidades de críticos<sup>48,63,73</sup> como del ingreso hospitalario<sup>62,63,73,95,123</sup>.

No se dispuso de información específica referente a la aparición de complicaciones en el postoperatorio de los pacientes incluidos en el presente estudio. Utilizando la duración de los periodos de ingreso hospitalario como un marcador subrogado de la existencia de complicaciones, pudo apreciarse una correlación entre la práctica de transfusiones y la duración del ingreso. Igualmente, los resultados de un análisis multivariante en el que se incluyeron variables con influencia en la aparición de complicaciones postoperatorias, pudo constatar de una relación independiente entre la duración del ingreso hospitalario y el número de concentrados de hematíes transfundidos. De acuerdo con los resultados de una regresión lineal, la transfusión de cada concentrado de hematíes comportó un incremento en 0,55 días en el periodo de ingreso hospitalario.

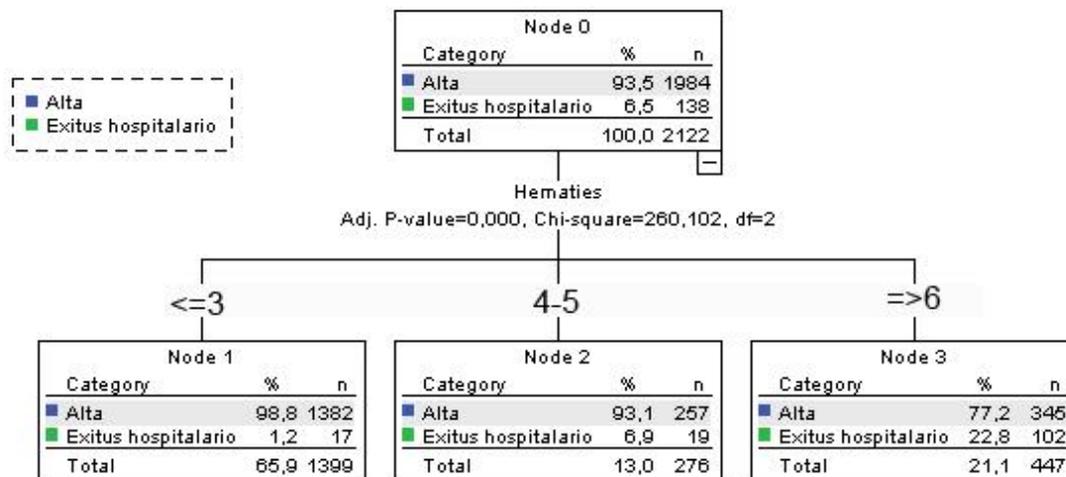
De los pacientes incluidos en nuestro estudio, un 6,5% del total fallecieron durante el episodio de ingreso como consecuencia de complicaciones derivadas del procedimiento quirúrgico. De acuerdo con los resultados obtenidos en nuestro estudio,

apareció una relación significativa entre la mortalidad hospitalaria y variables relacionadas con características epidemiológicas del paciente, su estado general, y el tipo de cirugía realizado. Se encontró una relación significativa entre la edad del paciente y la mortalidad, con un incremento especialmente notable en aquellos pacientes de edad superior a los 80 años. Además, las pacientes del sexo femenino contaron con un incremento significativo en el riesgo de mortalidad hospitalaria.

El estado general del paciente y sus antecedentes, analizados en función de escalas como Euroscore o la de la NYHA también se relacionaron con la mortalidad hospitalaria. Igualmente apareció una relación entre la mortalidad y los niveles preoperatorios de hemoglobina o la función renal preoperatoria. Finalmente, tanto el tipo de cirugía realizado como la prioridad de la cirugía fueron variables relacionadas con la supervivencia. Los pacientes con una tasa de mortalidad hospitalaria más reducida fueron aquellos intervenidos de una cirugía de revascularización coronaria (3,1%), seguidos de las cirugías valvulares (5,1%), las cirugías combinadas (9,7%), y la cirugía aórtica (32,6%). La mortalidad asociada a los trasplantes cardíacos fue del 14,3%, en tanto que para las asistencias ventriculares alcanzó el 83,3%.

Apareció una relación altamente significativa entre la práctica de transfusiones y la mortalidad. La mortalidad hospitalaria para los pacientes transfundidos fue del 8,9%, en tanto que para aquellos pacientes que no recibieron ningún tipo de transfusión se redujo al 0,9%.

Considerando la transfusión de concentrados de hematíes, el análisis de partición recursiva clasificó a los pacientes en 3 categorías en base al riesgo de mortalidad hospitalaria.



De acuerdo con este análisis, los pacientes no transfundidos o que recibieron 3 concentrados de hematíes o menos contaron con el riesgo más bajo de mortalidad (1,2%), incrementándose de forma progresiva dicho riesgo a medida que aumentaba en número de concentrados transfundidos, de manera que para los pacientes que recibieron más de 5 concentrados este riesgo alcanzó el 22,8%.

Al igual que sucedía con otros estudios multivariantes en los cuales se analizaron variables relacionadas con la mortalidad hospitalaria, que observaron una relación entre la transfusión y la supervivencia, los resultados de una regresión logística realizada a partir de los datos de nuestros pacientes demostraron que la transfusión aparecía como una variable con capacidad pronóstica independiente en relación con la mortalidad hospitalaria. De acuerdo con los resultados de este estudio multivariante, y teniendo en cuenta factores asociados con la supervivencia como la edad, el sexo, la categoría de Euroscore, los valores de Hb y de aclaramiento de creatinina preoperatorios, y el tipo de cirugía, los pacientes transfundidos contaron con un riesgo 3,6 veces superior de muerte hospitalaria que los no transfundidos.

Al introducir en el modelo multivariante el volumen de drenaje postoperatorio, la práctica de transfusiones se mantuvo como una variable con capacidad pronóstica independiente.

Al analizar la totalidad de las variables analizadas en el estudio multivariante mediante una técnica de partición recursiva, el factor pronóstico que contó con una mayor relevancia en relación a la mortalidad fue el número de concentrados de hematíes

transfundidos, y sólo en el caso de los pacientes que no recibieron transfusiones o recibieron tres o menos concentrados, influyó la categoría del Euroscore. De acuerdo con esta clasificación, los pacientes que no fueron transfundidos o recibieron tres o menos concentrados de hematíes o menos se clasificaron en una única categoría. En la siguiente tabla de contingencia pudimos comprobar como no aparecieron diferencias significativas en la mortalidad hospitalaria para los pacientes que recibieron menos de cuatro concentrados de hematíes (test exacto de Fisher,  $P=0,432$ ).

Nº de concentrados transfundidos	Tipo de alta		Total
	Alta	Exitus hospitalario	
0	641 (99,1%)	6 (0,9%)	647 (100%)
1	255 (99,2%)	2 (0,8%)	257 (100%)
2	306 (98,4%)	5 (1,6%)	311 (100%)
3	180 (97,8%)	4 (2,2%)	184 (100%)
Total	1,382 (98,8%)	17 (1,2%)	1399 (100%)

De acuerdo con un estudio multivariante, y tomando como referencia al grupo de pacientes sin transfundir o transfundidos con tres concentrados o menos, los pacientes que recibieron 4 ó 5 concentrados contaron con un incremento en el riesgo de mortalidad hospitalaria 3,99 veces superior, y los pacientes que recibieron 6 ó más concentrados un incremento 13,54 veces superior.

Además de un incremento en la morbi-mortalidad hospitalaria, asociada al procedimiento quirúrgico, se ha descrito como el antecedente transfusional asociado a la cirugía cardíaca mantiene una relación significativa con el incremento en la mortalidad a medio y largo plazo<sup>69,70,71</sup>. Existen evidencias que señalan como la realización de transfusiones incrementan a largo plazo el riesgo de mortalidad, y que

sugieren que la transfusión no es simplemente un marcador de complejidad, sino que cuenta con efectos adversos intrínsecos que afectan a largo plazo al pronóstico del paciente, independientemente de los factores de riesgo existentes en el momento de la intervención<sup>187,188</sup>. Estos hallazgos obligan a considerar la necesidad de implementar todas las estrategias disponibles de cara a optimizar la situación del paciente previa a la cirugía y minimizar las pérdidas hemáticas, evitando la realización de transfusiones electivas con la única finalidad de mantener al paciente con unos valores “cómodos” de hemoglobina.

Una de las limitaciones del presente estudio es el no disponer de información referente a la supervivencia a medio y largo plazo de los pacientes, por lo que no pudimos evaluar la posible influencia de las transfusiones una vez los pacientes fueron dados de alta.

#### **8.4. Factores relacionados con alta tasa transfusional**

Finalmente, llevamos a cabo un estudio para evaluar los factores de riesgo implicados en la práctica de transfusiones de cinco o más concentrados de hematíes. La finalidad de esta parte del estudio fue la de poder proporcionar a los pacientes que rechazan la posibilidad de realizar transfusiones de derivados hemáticos una aproximación del riesgo potencial de requerir una reposición con unos volúmenes hemáticos que en caso de no ser utilizados podrían suponer la aparición de complicaciones importantes o incluso la muerte. Se consideró que la no reposición de 5 ó más unidades como la cantidad de concentrados que de no ser repuestos podrían comportar un riesgo vital o un incremento en la posibilidad de complicaciones. Reconocemos que se trata de una cifra empírica, en tanto que por razones éticas obvias, no existen estudios que hayan cuantificado las repercusiones de los niveles de reposición hemática no realizados.

En un estudio previo realizado por Karkouti y cols<sup>162</sup> en que se evaluaban los factores de riesgo asociados a la práctica de transfusión masiva en el postoperatorio de pacientes tratados con una cirugía cardíaca, se utilizó la cifra de 5 concentrados de hematíes en 24h como el umbral a partir del cual se analizaron los pacientes. Los argumentos de los autores para escoger esta cifra de concentrados fueron igualmente empíricos: se trataba de la cifra de concentrados correspondiente al percentil 90 en la distribución de las transfusiones, y existía una relación entre el número de concentrados de hematíes transfundidos y las complicaciones postoperatorias<sup>189</sup>.

De cara a individualizar los factores de riesgo asociados con la transfusión de 5 ó más concentrados de hematíes, se evaluaron mediante un análisis de partición recursiva variables asociadas a la práctica transfusional, estratificando la población de estudio en función de dos de las variables que se han visto relacionadas con la realización de las transfusiones, como son el sexo del paciente y el tipo de cirugía realizado.

La siguiente tabla expone los resultados obtenidos mediante el modelo de partición recursiva de los porcentajes de pacientes que recibieron cinco o más concentrados de hematíes en función de las variables que aparecieron implicadas de forma significativa con este volumen transfusional.

Sexo	Tipo cirugía	Criterio	% ≥5 concentrados
♂	Coronaria	Hb >152 g/L	1,5%
		Hb 121-152 g/L + Euroscore ≤3	4,9%
		Hb 121-152 g/L + Euroscore >3	17,8%
		Hb <121 g/L	33,9%
	Valvular	Hb >144 g/L	3,0%
		Hb 129-144 g/L	10,7%
		Hb <129 g/L + Euroscore ≤7	31,8%
		Hb <129 g/L + Euroscore >7	58,2%
	Combinada	Hb >115 + edad <69 años	18,8%
		Hb >115 + edad >69 años	39,0%
Hb <115		78,7%	
♀	Coronaria	Aclaramiento creat >62 mL/min	4,3%
		Aclaramiento creat <62 mL/min	35,6%
	Valvular	Hb >125 g/L	15,4%
		Hb 113-125 g/L	24,6%
		Hb <113 g/L	47,9%
	Combinada		48,6%

Igualmente, la siguiente tabla muestra la distribución de los pacientes que recibieron 8 o más concentrados de hematíes, volumen transfusional que de acuerdo con nuestros resultados se asoció a un incremento significativo de la mortalidad hospitalaria:

Sexo	Tipo cirugía	Criterio	% ≥8 concentrados
♂	Coronaria	Aclaramiento creat >80 mL/min	2,9%
		Aclaramiento creat 46-80mL/min	8,0%
		Aclaramiento creat <46 mL/min	25,8%
	Valvular	Hb >144 g/L	2,3%
		Hb 118-144 g/L	8,2%
		Hb <118 g/L	39,1%
	Combinada	Euroscore ≤8 + Hb >115	10,4%
		Euroscore ≤8 + Hb <115	37,5%
		Euroscore >8	64,4%
♀	Coronaria	Aclaramiento creat >62 mL/min	0,0%
		Aclaramiento creat <62 mL/min	11,1%
	Valvular	Hb >113 g/L + clear. >63 mL/min	5,0%
		Hb >113 g/L + clear. <63 mL/min	13,9%
		Hb 105-113 g/L	20,0%
		Hb <105 g/L	41,3%
	Combinada		30,3%

A partir de estos los resultados, podemos informar a los pacientes que rechazan la práctica de transfusiones de cuál es el riesgo, en función de sus características preoperatorias, de requerir un volumen de transfusión que se ha visto asociado a un deterioro en la supervivencia. Es evidente que estos datos sólo ofrecen una información muy indirecta de los riesgos vitales a los que se enfrenta el paciente, pero pensamos que proporcionan una base objetiva a partir de la que cada uno de los pacientes puede ponderar los riesgos a los que se somete al optar por una abstención en la realización de transfusiones.



## **9. CONCLUSIONES**



## 9. CONCLUSIONES

1. El porcentaje de pacientes intervenidos de cirugía cardíaca que recibieron una transfusión de hematíes durante el periodo perioperatorio fue del 69,5%, de plasma del 11,0%, y de plaquetas del 15,6%.
2. El análisis de partición recursiva clasificó a los pacientes en relación al uso de transfusiones en función de la hemoglobina preoperatoria, el aclaramiento de creatinina, el índice Euroscore y la edad. La primera partición en el árbol de clasificación se realizó en base a la hemoglobina preoperatoria. Los puntos de corte de los niveles de hemoglobina que clasificaron a los pacientes fueron 120 g/L y 135 g/L.
3. Para los pacientes del sexo masculino, las variables asociadas a la realización de transfusiones fueron la hemoglobina preoperatoria, el aclaramiento de creatinina para los pacientes con hemoglobina baja, y el valor del Euroscore para los pacientes con valores intermedios de hemoglobina. Para las pacientes del sexo femenino, las variables asociadas con la realización de transfusiones fueron el aclaramiento de creatinina, y los niveles de hemoglobina para el grupo de pacientes con un aclaramiento de creatinina inferior a 76,2 mL/min.
4. El análisis de partición recursiva clasificó a los pacientes de acuerdo con la mortalidad hospitalaria en función de la cantidad de concentrados de hematíes transfundidos y la categoría del Euroscore. La mortalidad hospitalaria para los pacientes no transfundidos o que recibieron 3 ó menos concentrados fue del 1,2%, la de los que recibieron 4 ó 5 concentrados fue del 6,9%, y la de los de más de 5 concentrados del 22,8%.
5. De acuerdo con los resultados de un estudio multivariante, la transfusión de cada concentrado de hematíes supuso un incremento de 0,55 días en la duración del ingreso hospitalario.

6. A partir de los valores de hemoglobina preoperatoria, Euroscore, edad y aclaramiento de creatinina, es posible definir grupos con riesgo de requerir una transfusión masiva en pacientes candidatos a cirugía cardíaca.

## **10. BIBLIOGRAFÍA**



## 10. BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Tinegate 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.
3. 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.
4. Goodnough LT, Despotis GJ. Transfusion medicine: support of patients undergoing cardiac surgery. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2001; 1: 337-351.
5. The Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation 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*. 83:S27-S86, 2007.
6. Tinmouth A, Fergusson D, Yee I Ch, Hebert PC. Clinical consequences of red cell storage in the critically ill. *Transfusion* 2006; 46: 2014-2027.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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 O<sub>2</sub> x kg<sup>(-1)</sup> x min<sup>(-1)</sup>. *Anesthesiology*. 2000;92:407-413.
11. Weiskopf RB<sup>1</sup>, 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.
12. 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.
13. 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.
14. Karkouti K, Beattie WS, Wijeyesundera DN, Rao V, Chan C, Dattilo KM, Djajani 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.
15. 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.
  16. 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.
  17. Nalla BP, Freedman J, Hare GM, Mazer CD. Updatge on blood conservation for cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012;26:117-133.
  18. 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.
  19. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation 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.
  20. 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 29;117:478-484.
  21. Zindrou D, Taylor KM, Bagger JP. Preoperative haemoglobin concentration and mortality rate after coronary artery bypass surgery. *Lancet.* 2002;359:1747-1748.
  22. Ranucci M, Conti D, Castelvechio S, Menicanti L, Frigiola A, Ballotta A, Pelissero G. Hematocrit on cardiopulmonary bypass and outcome after coronary surgery in nontransfused patients. *Ann Thorac Surg.* 2010;89:11-17.
  23. Spiess BD, Ley C, Body SC, Siegel LC, Stover EP, Maddi R, D'Ambra M, Jain U, Liu F, Herskowitz A, Mangano DT, Levin J. Hematocrit value on intensive care unit entry influences the frequency of Q-wave myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. The Institutions of the Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116:460-467.
  24. Hajjar LA<sup>1</sup>, 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.
  25. Johnson RG, Thurer RL, Kruskall MS, Sirois C, Gervino EV, Critchlow J, Weintraub RM. Comparison of two transfusion strategies after elective operations for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;104:307-314.
  26. Bracey AW, Radovancevic R, Riggs SA, Houston S, Cozart H, Vaughn WK, Radovancevic B, McAllister HA Jr, Cooley DA. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome. *Transfusion.* 1999;39:1070-1077.

27. Engoren MC, Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ. Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. *Ann Thorac Surg.* 2002;74:1180-1186.
28. Von Heymann C, Sander M, Foer A, Heinemann A, Spiess B, Braun J, Krämer M, Grosse J, Dohmen P, Dushe S, Halle J, Konertz WF, Wernecke KD, Spies C. The impact of an hematocrit of 20% during normothermic cardiopulmonary bypass for elective low risk coronary artery bypass graft surgery on oxygen delivery and clinical outcome—a randomized controlled study [ISRCTN35655335]. *Crit Care.* 2006;10:R58.
29. Slight RD, O'Donohoe P, Fung AK, Alonzi C, McClelland DB, Mankad PS. Rationalizing blood transfusion in cardiac surgery: the impact of a red cell volume-based guideline on blood usage and clinical outcome. *Vox Sang.* 2008;95:205-210.
30. Willems A, Harrington K, Lacroix J, Biarent D, Joffe AR, Wensley D, Ducruet T, Hébert PC, Tucci M; TRIPICU investigators; Canadian Critical Care Trials Group; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Comparison of two red-cell transfusion strategies after pediatric cardiac surgery: a subgroup analysis. *Crit Care Med.* 2010;38:649-656.
31. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, McCluskey SA, Chan CT, Wong PY, Crowther MA, Hozhabri S, Beattie WS. Advance targeted transfusion in anemic cardiac surgical patients for kidney protection: an unblinded randomized pilot clinical trial. *Anesthesiology.* 2012;116:613-621.
32. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, Wordsworth S, Stokes EA, Angelini GD, Reeves BC; TITRe2 Investigators. Liberal or restrictive transfusion after cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2015;372:997-1008.
33. Shehata N, Burns LA, Nathan H, Hebert P, Hare GM, Fergusson D, Mazer CD. A randomized controlled pilot study of adherence to transfusion strategies in cardiac surgery. *Transfusion.* 2012;52:91-99.
34. Slight RD, O'Donohoe P, Fung AK, Alonzi C, McClelland DB, Mankad PS. Rationalizing blood transfusion in cardiac surgery: the impact of a red cell volume-based guideline on blood usage and clinical outcome. *Vox Sang.* 2008;95:205-210.
35. 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.
36. 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.
37. Likosky DS, Al-Attar PM, Malenka DJ, Furnary AP, Lehr EJ, Paone G, Kommareddi M, Helm R, Jin R, Maynard C, Hanson EC, Olmstead EM, Mackenzie TA, Ross CS, Zhang M, Cardiac Surgery Quality Improvement Network. Geographic variability in potentially discretionary red blood cell transfusions after coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148:3084-3089.
38. 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.

39. 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. ([http://hospital.blood.co.uk/media/26859/nca\\_2011\\_use\\_of\\_blood\\_in\\_adult\\_cardiac\\_surgery\\_report.pdf](http://hospital.blood.co.uk/media/26859/nca_2011_use_of_blood_in_adult_cardiac_surgery_report.pdf)).
40. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Beattie WS, Callum JL, Cheng D, Dupuis JY, Kent B, Mazer D, Rubens FD, Sawchuk C, Yau TM; Reducing Bleeding in Cardiac Surgery (RBC) Research Group. Variability and predictability of large-volume red blood cell transfusion in cardiac surgery: a multicenter study. *Transfusion*. 2007;47:2081-2088.
41. 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.
42. Cote C, MacLeod JB, Yip AM, Ouzounian M, Brown CD, Forgie R, Pelletier MP, Hassan A. Variation in transfusion rates within a single institution: exploring the effect of differing practice patterns on the likelihood of blood product transfusion in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149:297-302.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. Hung M, Besser M, Sharples LD, Nair SK, Klein AA. The prevalence and association with transfusion, intensive care unit stay and mortality of pre-operative anaemia in a cohort of cardiac surgery patients. *Anaesthesia*. 2011;66:812-818.
47. 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.
48. 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;85:481-486.
49. 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.
50. Kallis P, Tooze JA, Talbot S, et al: Pre-operative aspirin decreases platelet aggregation and increases post-operative blood loss-a prospective, randomised, placebo controlled, double-blind clinical trial in 100 patients with chronic stable angina. *Eur J Cardio-Thorac Surg*. 1994;8:404-409.

51. 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.
52. Sethi GK, Copeland JG, Goldman S, et al: Implications of preoperative administration of aspirin in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Department of Veterans Affairs Cooperative Study on Antiplatelet Therapy. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15:15-20.
53. Rawitscher RE, Jones JW, McCoy TA, et al: A prospective study of aspirin's effect on red blood cell loss in cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg.* 1991;32:1-7.
54. 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.
55. Vuylsteke A, Oduro A, Cardan E, et al: Effect of aspirin in coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1997;11:831-834.
56. 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.
57. 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.
58. Alghamdi AA, Moussa F, Fremes SE. Does the use of preoperative aspirin increase the risk of bleeding in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery? Systematic review and meta-analysis. *J Card Surg.* 2007;22:247-256.
59. Raghavan M, Marik PE. Anemia, allogeneic blood transfusion, and immunomodulation in the critically ill. *Chest.* 2005;127:295-307.
60. Marik PE, Corwin HL. Acute lung injury following blood transfusion: Expanding the definition. *Crit Care Med.* 2008;36:3080-3084.
61. 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.
62. 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.
63. 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;
64. 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.
65. Ranucci M, Baryshnikova E, Castelvechio S, Pelissero G; Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group. Major bleeding, transfusions, and anemia: the deadly triad of cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2013;96:478-485.
66. 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.

67. Van deWatering LM, Hermans J, Houbiers JG, van den Broek PJ, Bouter H, Boer H, Harvey MS, Huysmans HA, Brand A. Beneficial effects of leukocyte depletion of transfused blood on postoperative complications in patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Circulation*. 1998;97:562-568.
68. Bilgin YM, van deWatering LM, Eijsman L, Versteegh MI, Brand R, van Oers MH, Brand A. Double-blind, randomized controlled trial on the effect of leukoreduced erythrocyte transfusions in cardiac valve surgery. *Circulation*. 2004;109:2755-2760.
69. Shaw RE, Johnson CK, Ferrari G, Brizzio ME, Sayles K, Rioux N, Zapolanski A, Grau JB. Blood transfusion in cardiac surgery does increase the risk of 5-year mortality: results from a contemporary series of 1714 propensity-matched patients. *Transfusion*. 2014;54:1106-1113.
70. 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.
71. Kuduvalli M, Oo AY, Newall N, Grayson AD, Jackson M, Desmond MJ, Fabri BM, Rashid A. Effect of peri-operative red blood cell transfusion on 30-day and 1-year mortality following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;27:592-598.
72. Dixon B, Santamaria JD, Reid D, Collins M, Rechnitzer T, Newcomb AE, Nixon I, Yii M, Rosalion A, Campbell DJ. The association of blood transfusion with mortality after cardiac surgery: cause or confounding? (CME). *Transfusion*. 2013;53:19-27.
73. Möhnle P, Snyder-Ramos SA, Miao Y, Kulier A, Böttiger BW, Levin J, Mangano DT; Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. Postoperative red blood cell transfusion and morbid outcome in uncomplicated cardiac surgery patients. *Intensive Care Med*. 2011;37:97-109.
74. Oliver E, Carrio ML, Rodríguez-Castro D, Javierre C, Farrero E, Torrado H, Castells E, Ventura JL. Relationships among haemoglobin level, packed red cell transfusion and clinical outcomes in patients after cardiac surgery. *Intensive Care Med*. 2009;35:1548-1555.
75. Whitson BA, Huddleston SJ, Savik K, Shumway SJ. Risk of adverse outcomes associated with blood transfusion after cardiac surgery depends on the amount of transfusion. *J Surg Res*. 2010;158:20-27.
76. Veenith T, Sharples L, Gerrard C, Valchanov K, Vuylsteke A. Survival and length of stay following blood transfusion in octogenarians following cardiac surgery. *Anaesthesia*. 2010;65:331-336.
77. 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.
78. Chelemer SB, Prato BS, Cox PM Jr, O'Connor GT, Morton JR. Association of bacterial infection and red blood cell transfusion after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*. 2002;73:138-142.
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. 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.
81. Möhnle P, Snyder-Ramos SA, Miao Y, Kulier A, Böttiger BW, Levin J, Mangano DT; Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group. Postoperative red blood cell transfusion and morbid outcome in uncomplicated cardiac surgery patients. *Intensive Care Med*. 2011;37:97-109.
82. Opelz G, Sengar DP, Mickey MR, Terasaki PI. Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant Proc*. 1973;5:253-259.
83. Franssen E, Maessen J, Dentener M, Senden N, Buurman W. Impact of blood transfusions on inflammatory mediator release in patients undergoing cardiac surgery. *Chest*. 1999;116:1233-1239.
84. Ozment CP, Turi JL. Iron overload following red blood cell transfusion and its impact on disease severity. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1790:694-701.
85. Hod EA, Zhang N, Sokol SA, Wojczyk BS, Francis RO, Ansaldi D, Francis KP, Della-Latta P, Whittier S, Sheth S, Hendrickson JE, Zimring JC, Brittenham GM, Spitalnik SL. Transfusion of red blood cells after prolonged storage produces harmful effects that are mediated by iron and inflammation. *Blood*. 2010;115:4284-4292.
86. 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. Blood transfusion and infection after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2013;95:2194-2201.
87. 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.
88. Falagas ME, Rosmarakis ES, Rellos K, Michalopoulos A, Samonis G, Prapas SN. Microbiologically documented nosocomial infections after coronary artery bypass surgery without cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132:481-490.
89. Leal-Noval SR, Rincón-Ferrari MD, García-Curiel A, Herruzo-Avilés A, Camacho-Laraña P, Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R. Transfusion of blood components and postoperative infection in patients undergoing cardiac surgery. *Chest*. 2001;119:1461-1468.
90. 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.
91. 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 cardiac surgery: Incidence and risk factors according to clinical presentation. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Apr 13 [Epub ahead of print]
92. 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.

93. Koch CG, Li L, van Wagoner DR, Duncan AI, Gillinov AM, Blackstone EH. Red Cell Transfusion is Associated With an Increased Risk for Postoperative Atrial Fibrillation. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:1747-1756.
94. Alameddine AK, Visintainer P, Alimov VK, Rousou JA. Blood Transfusion and the Risk of Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery. *J Card Surg.* 2014;29:593-599.
95. 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.
96. Dardashti A, Ederoth P, Algotsson L, Brondén B, Lühns C, Bjursten H. Blood transfusion after cardiac surgery: is it the patient or the transfusion that carries the risk? *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011;55:952-961.
97. Bjursten H, Dardashti A, Ederoth P, Brondén B, Algotsson L. Increased long-term mortality with plasma transfusion after coronary artery bypass surgery. *Intensive Care Med.* 2013;39:437-444.
98. 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.
99. Vamvakas E, Blajchman MA. Transfusion-related immunomodulation (TRIM): an update. *Blood Rev.* 2007;21:327-348.
100. Koch CG, Li L, Sessler DI, Figueroa P, Hoeltge GA, Mihajlovic T, Blackstone EH. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2008;358:1229-1239.
101. 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.
102. Goldman M, Webert KE, Arnold DM, Freedman J, Hannon J, Blajchman MA; TRALI Consensus Panel. Proceedings of a consensus conference: towards an understanding of TRALI. *Transfus Med Rev.* 2005;19:2-31.
103. Vlaar AP, Hofstra JJ, Determann RM, Veelo DP, Paulus F, Kulik W, Korevaar J, de Mol BA, Koopman MM, Porcelijn L, Binnekade JM, Vroom MB, 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.
104. Tuinman PR<sup>1</sup>, 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.
105. Vlaar AP<sup>1</sup>, 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.
106. Rosner MH<sup>1</sup>, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1:19-32.
  107. Karkouti K. Transfusion and risk of acute kidney injury in cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2012;109 Suppl 1:i29-i38.
  108. 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.
  109. Miceli A, Bruno VD, Capoun R, Romeo F, Angelini GD, Caputo M. Occult renal dysfunction: a mortality and morbidity risk factor in coronary artery bypass grafting surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141:771-776.
  110. Nemeth E, Ganz T. Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Annu Rev Nutr*. 2006;26:323-342.
  111. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, McCluskey SA, Chan CT, Wong PY, Beattie WS. Influence of erythrocyte transfusion on the risk of acute kidney injury after cardiac surgery differs in anemic and nonanemic patients. *Anesthesiology*. 2011;115:523-530.
  112. 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.
  113. Ho J, Lucy M, Krokhin O, Hayglass K, Pascoe E, Darroch G, Rush D, Nickerson P, Rigatto C, Reslerova M. Mass spectrometry-based proteomic analysis of urine in acute kidney injury following cardiopulmonary bypass: a nested case-control study. *Am J Kidney Dis*. 2009;53:584-595.
  114. Almac E, Ince C. The impact of storage on red cell function in blood transfusion. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2007;21:195-208.
  115. Luten M, Roerdinkholder-Stoelwinder B, Schaap NP, de Grip WJ, Bos HJ, Bosman GJ. Survival of red blood cells after transfusion: a comparison between red cells concentrates of different storage periods. *Transfusion*. 2008;48:1478-1485.
  116. Vermeulen Windsant IC, Hanssen SJ, Buurman WA, Jacobs MJ. Cardiovascular surgery and organ damage: time to reconsider the role of hemolysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142:1-11.
  117. Shimmer C, Hamouda K, Ozkur M, Sommer SP, Hain J, Aleksic I, Leyh R. Influence of storage time and amount of red blood cell transfusion on postoperative renal function: an observational cohort study. *Heart Lung Vessel*. 2013;5:148-157.
  118. Lannan KL, Sahler J, Spinelli SL, Phipps RP, Blumberg N. Transfusion immunomodulation—the case for leukoreduced and (perhaps) washed transfusions. *Blood Cells Mol Dis*. 2013;50:61-68.
  119. Baek JH<sup>1</sup>, D'Agnillo F, Vallelian F, Pereira CP, Williams MC, Jia Y, Schaer DJ, Buehler PW. Hemoglobin-driven pathophysiology is an in vivo consequence of the red blood

- cell storage lesion that can be attenuated in guinea pigs by haptoglobin therapy. *J Clin Invest.* 2012;122:1444-1458.
120. Guidelines. Practice Guidelines for blood component therapy: A report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. *Anesthesiology* 1996; 84: 732-747 (amended in 2005 available at <http://www.asahq.org/publicationsAndServices/BCTGuidesFinal.pdf>.)
  121. Cooper HA, Rao SV, Greenberg MD, Rumsey MP, McKenzie M, Alcorn KW, Panza JA. Conservative versus liberal red cell transfusion in acute myocardial infarction (the CRIT Randomized Pilot Study). *Am J Cardiol.* 2011;108: 1108-1111.
  122. Brevig J, McDonald J, Zelinka ES, Gallagher T, Jin R, Grunkemeier GL. Blood transfusion reduction in cardiac surgery: multidisciplinary approach at a community hospital. *Ann Thorac Surg.* 2009;87:532-539.
  123. Galas FR, Almeida JP, Fukushima JT, Osawa EA, Nakamura RE, Silva CM, de Almeida EP, Auler JO, Vincent JL, Hajjar LA. Blood transfusion in cardiac surgery is a risk factor for increased hospital length of stay in adult patients. *J Cardiothorac Surg.* 2013;8:54.
  124. Bilecen S, de Groot JA, Kalkman CJ, Spanjersberg AJ, Moons KG, Nierich AP. Effectiveness of a cardiac surgery-specific transfusion protocol. *Transfusion.* 2014;54:708-716.
  125. Vallet B, Barreau O, Lebuffe G. Physiologic transfusion triggers. *Best Pract Res Clinical Anaesthesiol* 2007; 21:173-181.
  126. Vallet B, Futier E. Perioperative oxygen therapy and oxygen utilization. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16: 359-64.
  127. Vallet B, Robin E, Lebuffe G. Venous oxygen saturation as a physiologic transfusion trigger. *Crit Care* 2010; 14: 213.
  128. S. Kocsi, G. Demeter, J. Fogas, D. Érces, J. Kaszaki and Z. Molnár. Central venous oxygen saturation is a good indicator of altered oxygen balance in isovolemic anaemia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2012; 56: 291-297.
  129. Antonelli M, Levy M, Andrews P et al. Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. *Intensive Care Med* 2007; 33: 575-590
  130. Blasco V, Leone M, Textoris J, Visintini P, Alnanêse J, Martin C. Oxymétrie veineuse : physiologie et implications thérapeutiques. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2008;27:74-82.
  131. Theusinger OM, Felix C, Spahn DR. Strategies to reduce the use of blood products: a European perspective. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2012;25:59-65.
  132. Shander A1, Van Aken H, Colomina MJ, Gombotz H, Hofmann A, Krauspe R, Lasocki S, Richards T, Slappendel R, Spahn DR. Patient blood management in Europe. *Br J Anaesth.* 2012;109:55-68.
  133. Brown JR, Birkmeyer NJ, O'Connor GT. Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. *Circulation.* 2007;115:2801-2813.
  134. Wademan BH1, Galvin SD. Desmopressin for reducing postoperative blood loss and transfusion requirements following cardiac surgery in adults. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;18:360-370.
  135. Vretzakis G, Kleitsaki A, Stamoulis K, Bareka M, Georgopoulou S, Karanikolas M, Giannoukas. A Intra-operative intravenous fluid restriction reduces perioperative red

- blood cell transfusion in elective cardiac surgery, especially in transfusion-prone patients: a prospective, randomized controlled trial. *J Cardiothorac Surg.* 2010;24;5:7.
136. Caramelo C, Justo S, Gil P. Anemia en la insuficiencia cardiaca: fisiopatología, patogenia, tratamiento e incógnitas. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60: 848-860.
  137. Nanas JN, Matsouka C, Karageorgopoulos D, Leonti A. Etiology of anemia in patients with advanced Heart failure. *J Am Coll cardiol.* 2006 19; 48: 2485-2489.
  138. Garrido-Martín P<sup>1</sup>, Nassar-Mansur MI, de la Llana-Ducrós R, Virgos-Aller TM, Rodríguez Fortunez PM, Ávalos-Pinto R, Jimenez-Sosa A, Martínez-Sanz R. The effect of intravenous and oral iron administration on perioperative anaemia and transfusion requirements in patients undergoing elective cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012;15:1013-1018
  139. Abdelsalam M Elhenawy, Steven R Meyer, Sean M Bagshaw, Roderick G MacArthur and Linda J Carroll. Role of preoperative intravenous iron therapy to correct anemia before major surgery: study protocol for systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews (2015) 4:29*
  140. Alghamdi AA, Albanna MJ, Guru V, Brister SJ. Does the use of erythropoietin reduce the risk of exposure to allogeneic blood transfusion in cardiac surgery? A systematic review and meta-analysis. *J Card Surg.* 2006;21:320-326.
  141. Weltert L, Rondinelli B, Bello R, Falco M, Bellisario A, Maselli D, Turani F, De Paulis R, Pierelli L. A single dose of erythropoietin reduces perioperative transfusions in cardiac surgery: results of a prospective single-blind randomized controlled trial. *Transfusion.* 2015 Feb 23. [Epub ahead of print]
  142. Dalrymple-Hay MJ, Dawkins S, Pack L, Deakin CD, Sheppard S, Ohri SK, Haw MP, Livesey SA, Monro JL. Autotransfusion decreases blood usage following cardiac surgery – a prospective randomized trial. *Cardiovasc Surg.* 2001;9:184–187.
  143. Niranjana G, Asimakopoulos G, Karagounis A, Cockerill G, Thompson M, Chandrasekaran V. Effects of cell saver autologous blood transfusion on blood loss and homologous blood transfusion requirements in patients undergoing cardiac surgery on versus off-cardiopulmonary bypass: a randomised trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30:271–277.
  144. McGill N, O’Shaughnessy D, Pickering R, Herbertson M, Gill R. Mechanical methods of reducing blood transfusion in cardiac surgery: randomised controlled trial. *BMJ.* 2002;324:1299.
  145. Vermeijden WJ, van Klarenbosch J, Gu YJ, Mariani MA, Buhre WF, Scheeren TW, Hagens JA, Tan ME, Haenen JS, Bras L, van Oeveren W, van den Heuvel ER, de Vries AJ. Effects of cell-saving devices and filters on transfusion in cardiac surgery: a multicenter randomized study. *Ann Thorac Surg.* 2015;99:26-32.
  146. Wikkelsoe AJ<sup>1</sup>, Afshari A, Wetterslev J, Brok J, Moeller AM. Monitoring patients at risk of massive transfusion with Thrombelastography or Thromboelastometry: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011;55:1174-1189.
  147. Orlov D, McCluskey SA, Selby R, Yip P, Pendergrast J, Karkouti K. Platelet dysfunction as measured by a point-of-care monitor is an independent predictor of high blood loss in cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2014;118:257-263.
  148. Karkouti K, McCluskey SA, Callum J, Freedman J, Selby R, Timoumi T, Roy D, Rao V. Evaluation of a novel transfusion algorithm employing point-of-care coagulation

- assays in cardiac surgery: a retrospective cohort study with interrupted time-series analysis. *Anesthesiology*. 2015;122:560-570.
149. Stamou SC, White T, Barnett S, Boyce SW, Corso PJ, Lefrak EA. Comparisons of cardiac surgery outcomes in Jehovah's versus Non-Jehovah's Witnesses. *Am J Cardiol*. 2006;98:1223-1225.
  150. El Azab SR, Vrakking R, Verhage G, Rosseel PM. Safety of cardiac surgery without blood transfusion: a retrospective study in Jehovah's Witness patients. *Anaesthesia*. 2010;65:348-352.
  151. McCartney S, Guinn N, Roberson R, Broomer B, White W, Hill S. Jehovah's Witnesses and cardiac surgery: a single institution's experience. *Transfusion*. 2014;54:2745-2752.
  152. Frank SM, Wick EC, Dezern AE, Ness PM, Wasey JO, Pippa AC, Dackiw E, Resar LM. Risk-adjusted clinical outcomes in patients enrolled in a bloodless program. *Transfusion*. 2014;54:2668-2677.
  153. Vaislic CD, Dalibon N, Ponzio O, Ba M, Jugan E, Lagneau F, Abbas P, Olliver Y, Gaillard D, Baget F, Sportiche M, Chedid A, Chaoul G, Maribas P, Dupuy C, Robine B, Kasanin N, Michon H, Ruat JM, Habis M, Bouharaoua T. Outcomes in cardiac surgery in 500 consecutive Jehovah's Witness patients: 21 year experience. *J Cardiothorac Surg*. 2012;7:95.
  154. Bernal JM, Naranjo S, Trugeda M, Sarralde A, Diago C, Revuelta JM. Cirugía cardíaca en testigos de Jehová: Experiencia en Santander. *Rev Esp cardiol* 2006;59:507-509.
  155. Litmathe J, Boeken U, Feindt P, Gams E. Predictors of homologous blood transfusion for patients undergoing open heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;51:17-21.
  156. Moskowitz DM, Klein JJ, Shander A, et al. Predictors of transfusion requirements for cardiac surgical procedures at a blood conservation center. *Ann Thoracic Surg*. 2004;77:626-634.
  157. Parr KG, Patel MA, Dekker R, et al. Multivariate predictors of blood product use in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2003;17:176-181.
  158. Alghamdi AA, Davis A, Brister S, Corey P, Logan A. Development and validation of Transfusion Risk Understanding Scoring Tool (TRUST) to stratify cardiac surgery patients according to their blood transfusion needs. *Transfusion*. 2006;46:1120-1129.
  159. Simeone F1, Franchi F, Cevenini G, Marullo A, Fossombroni V, Scolletta S, Biagioli B, Giomarelli P, Barbini P. A simple clinical model for planning transfusion quantities in heart surgery. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2011;11:44.
  160. Ranucci M, Castelvechio S, Frigiola A, Scolletta S, Giomarelli P, Biagioli B. Predicting transfusions in cardiac surgery: the easier, the better: the Transfusion Risk and Clinical Knowledge score. *Vox Sang*. 2009;96:324-332.
  161. Al-Khabori M, Al-Riyami AZ, Mukaddirov M, Al-Sabti H. Transfusion indication predictive score: a proposed risk stratification score for perioperative red blood cell transfusion in cardiac surgery. *Vox Sang*. 2014; 107:269-275.
  162. Karkouti K, O'Farrell R, Yau TM, Beattie WS; Reducing Bleeding in Cardiac Surgery Research Group. Prediction of massive blood transfusion in cardiac surgery. *Can J Anaesth*. 2006 ;53:781-794.
  163. Goudie R, Sterne JA, Verheyden V, Bhabra M, Ranucci M, Murphy GJ. Risk scores to facilitate preoperative prediction of transfusion and large volume blood transfusion associated with adult cardiac surgery†. *Br J Anaesth*. 2015 May;114(5):757-66.

164. Ciampi A, Chang CH, Hogg S, McKinney. Recursive partition: a versatile method for exploratory data analysis in biostatistics. En: *Biostatistics. Advances in the statistical sciences*. Eds Ian McNeill and Gary J. Humphrey. Vol 38. Reidel Publishing Company. 1987. ISBN 90-277-2397-4
165. Ciampi A, Negassa A, Lou Z. Tree-structured prediction for censored survival data and the Cox model. *J Clin Epidemiol*. 1995;48:675-689.
166. Breiman L, Friedman JH, Olshen RA, Stone CJ. *Classification and Regression Trees*. New York: Chapman and Hall; 1984.
167. Quinlan JR. *C4.5: Programs for Machine Learning*. San Francisco: Morgan Kaufmann Publishers Inc; 1993.
168. James KE, White RF, Kraemer HC. Repeated split sample validation to assess logistic regression and recursive partitioning: an application to the prediction of cognitive impairment. *Stat Med*. 2005;24:3019-3035.
169. Zhang H, Singer B. A practical guide to tree construction. En: *Recursive Partitioning in health sciences. Statistics for biology and health*. Springer Verlag. New York 1999.
170. Ciampi A, Hogg SA, McKinney S, Thiffault. RECPAM: a computer program for recursive partition and amalgamation for censored data and other situations frequently occurring in biostatistics. I. Methods and program features. *Comput Methods Programs Biomed*. 1988;26:239-256.
171. Ciampi A, Lawless JF, McKinney SM, Singhal K. Regression and recursive partition strategies in the analysis of medical survival data. *J Clin Epidemiol*. 1988;41:737-748.
172. Lee JW, Um SH, Lee JB, Mun J, Cho H. Scoring and staging using Cox linear regression and recursive partitioning. *Methods Inf Med*. 2006;45:37-43.
173. Martínez, A. Modelo predictivo de transfusión sanguínea en cirugía de revascularización miocárdica sin CEC. Desarrollo, validación y comparación. Tesis doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona, Facultat de Medicina, Unitat Docent de l' Hospital de Sant Pau. Departamento de Cirugía. Barcelona, 2010.
174. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16:31-41.
175. Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987;317:1098.
176. Ad N, Massimiano PS, Burton NA, Halpin L, Pritchard G, Shuman DJ, Holmes SD. Effect of patient age on blood product transfusion after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015 Mar 19 [Epub ahead of print]
177. Moskowitz DM<sup>1</sup>, Klein JJ, Shander A, Cousineau KM, Goldweit RS, Bodian C, Perelman SI, Kang H, Fink DA, Rothman HC, Ergin MA. Predictors of transfusion requirements for cardiac surgical procedures at a blood conservation center. *Ann Thorac Surg*. 2004;77:626-634.
178. Van Straten AH<sup>1</sup>, Kats S, Bekker MW, Verstappen F, ter Woorst JF, van Zundert AJ, Soliman Hamad MA. Risk factors for red blood cell transfusion after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010;24:413-417.
179. Oh CS, Choi JW, Jung E, Kang WS, Kim SH. Warfarin therapy and perioperative transfusion requirement with bleeding amount in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a retrospective study. *Transfus Med*. 2015;25:33-37.

180. Van Bommel J, de Korte D, Lind A, Siegemund M, Trouwborst A, Verhoeven AJ, Ince C, Henny CP. The effect of the transfusion of stored RBCs on intestinal microvascular oxygenation in the rat. *Transfusion*. 2001;41:1515–1523.
181. Reimers R, Sutera S, Joist J. Potentiation by red blood cells of shear-induced platelet aggregation: relative importance of chemical and physical mechanisms. *Blood*. 1984;64:1200–1206.
182. Hensler T, Heinemann B, Sauerland S, Lefering R, Bouillon B, Andermahr J, Neugebauer EA. Immunologic alterations associated with high blood transfusion volume after multiple injury: effects on plasmatic cytokine and cytokine receptor concentrations. *Shock*. 2003;20:497–502.
183. Heiss MM, Fraunberger P, Delanoff C, Stets R, Allgayer H, Strohle MA, Tarabichi A, Faist E, Jauch KW, Schildberg FW. Modulation of immune response by blood transfusion: evidence for a differential effect of allogeneic and autologous blood in colorectal cancer surgery. *Shock*. 1997;8:402–408.
184. Depcik-Smith N, Hay S, Brecher M. Bacterial contamination of blood products: factors, options, and insights. *J Clin Apheresis*. 2001;16:192–201.
185. Gresens C, Holland P. Current risks of viral hepatitis from blood transfusions. *J Gastroenterol Hepatol*. 1998;13:433–449.
186. Parolari A, Pesce LL, Pacini D, Mazzanti V, Salis S, Sciacovelli C, Rossi F, Alamanni F; Monzino Research Group on Cardiac Surgery Outcomes. Risk factors for perioperative acute kidney injury after adult cardiac surgery: role of perioperative management. *Ann Thorac Surg*. 2012;93:584–591.
187. Vamvakas EC, Taswell HF. Long-term survival after blood transfusion. *Transfusion*. 1994;34:471–477.
188. Bhaskar B, Dulhunty J, Mullany DV, Fraser JF. Impact of blood product transfusion on short and long-term survival after cardiac surgery: more evidence. *Ann Thorac Surg*. 2012;94:460–467.
189. Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Beattie WS, Abdelnaem E, McCluskey SA, Ghannam M, Yeo E, Djaiani G, Karski J. The independent association of massive blood loss with mortality in cardiac surgery. *Transfusion*. 2004;44:1453–1462.
190. Roques F, Nashef SA, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, Cortina J, David M, Faichney A, Gabrielle F, Gams E, Harjula A, Jones MT, Pintor PP, Salamon R, Thulin L. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;15:816–822.
191. Roques F, Michel P, Goldstone AR, Nashef SA. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J*. 2003;24:882–883.
192. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 1994 (9th ed.) Boston: Little, Brown & Co. pp. 253–256.

## **11. ANEXOS**



## 11. ANEXOS

### Cálculo del Euroscore<sup>190</sup>

**Para calcular el Euroscore aditivo:** basta sumar de todos los puntos que siguen a continuación, para obtener el porcentaje de mortalidad quirúrgica estimada, es decir, el número de pacientes que fallece durante la cirugía de cada 100 pacientes operados.

- **Edad (por cada 5 años o fracción por encima de 60 años)..... (+1 punto).**
- **Sexo ..... (+1 punto).**
- **Enfermedades previas:**
  - Bronquitis crónica (EPOC) con broncodilatadores o corticoides crónicos. **(+1 punto).**
  - Arteriopatía extracardiaca: 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.
  - Enfermedades neurológicas: que afecten a la marcha o a la vida diaria..**(+2 puntos).**
  - Cirugía cardíaca previa, que haya requerido la apertura del pericardio.. **(+3 puntos).**
  - Creatinina sérica preoperatoria > 2 mgr/dL. .... **(+2 puntos).**
  - Endocarditis activa con tratamiento antibiótico durante la cirugía..... **(+3 puntos).**
  - Estado preoperatorio crítico: Cualquiera de los siguientes: ..... **(+3 puntos).**
    - Fibrilación o taquicardia ventricular o muerte súbita cardíaca resucitada.
    - Masaje cardíaco 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:**
  - Angina inestable de reposo requiriendo nitratos IV hasta el quirófano. ...**(+2 puntos).**
  - Disfunción ventricular izquierda moderada (30-50%) ..... **(+1 puntos).**
    - o severa (<30%).....**(+3 puntos).**
  - Infarto agudo de miocardio reciente (<90 días). .... **(+2 puntos).**
  - Hipertensión pulmonar (presión sistólica arterial pulmonar >60 mm Hg). **(+2 puntos).**
- **Otros factores relacionados con la cirugía:**
  - Emergencia: la cirugía se desarrolla durante el día de la indicación. .... **(+2 puntos).**
  - Cirugía cardíaca distinta o además del bypass aortocoronario aislado... **(+2 puntos).**
  - Cirugía sobre la aorta torácica (ascendente, cayado o descendente) ... **(+3 puntos).**
  - Rotura septal postinfarto agudo de miocárdio..... **(+4 puntos).**

Cálculo del Euroscore logístico<sup>191</sup>**Table 1** Logistic regression model of EuroSCORE in the 1995 pilot study

Variables	$\beta$ Coefficient
Age (continuous)	0.0666354
Female	0.3304052
Serum creatinine >200 $\mu\text{mol/l}$	0.6521653
Extracardiac arteriopathy	0.6558917
Pulmonary disease	0.4931341
Neurological dysfunction	0.841626
Previous cardiac surgery	1.002625
Recent myocardial infarct	0.5460218
LVEF 30–50%	0.4191643
LVEF <30%	1.094443
Systolic pulmonary pressure >60 mmHg	0.7676924
Active endocarditis	1.101265
Unstable angina	0.5677075
Emergency operation	0.7127953
Critical preoperative state	0.9058132
Ventricular septal rupture	1.462009
Other than isolated coronary surgery	0.5420364
Thoracic aortic surgery	1.159787
Constant $\beta_0$	-4.789594

LVEF, left ventricular ejection fraction; full definition of these variables are published<sup>1</sup> and can be seen on-line (<http://www.euroscore.org>).

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

### Clasificación de la New York Heart Association (NYHA)<sup>192</sup>

	CLASIFICACIÓN FUNCIONAL NYHA
Clase <b>I</b>	No limitación de la actividad física. La actividad ordinaria no ocasiona excesiva fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase <b>II</b>	Ligera limitación de la actividad física. Confortables en reposo. La actividad ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase <b>III</b>	Marcada limitación de la actividad física. Confortables en reposo. Actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase <b>IV</b>	Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin discomfort. Los síntomas de insuficiencia cardíaca o de síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física, el discomfort aumenta.