



Universitat Autònoma de Barcelona

FACULTAT DE MEDICINA
UNITAT DOCENT DE L'HOSPITAL DE SANT PAU

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

**Modelo predictivo de transfusión sanguínea
en cirugía de revascularización miocárdica sin circulación extracorpórea**

DESARROLLO, VALIDACIÓN Y COMPARACIÓN

TESIS DOCTORAL

Alfonso Martínez López

BARCELONA, 2010

DIRECTORES

Prof. D. Xavier Rius i Cornadó. Catedrático de Cirugía
de la Universidad Autónoma de Barcelona.

Dr. D. Ignasi Gich i Saladich. Consultor de Epidemiología Clínica.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Dr. D. Eduardo Muñoz-Díaz. Director de la División de Immunohematología.
Banc de Sang i Teixits. Barcelona.



Universitat Autònoma de Barcelona

FACULTAT DE MEDICINA
UNITAT DOCENT DE L'HOSPITAL DE SANT PAU
DEPARTAMENT DE CIURGIA

XAVIER RIUS i CORNADÓ, Catedrático del Departamento de Cirugía de la Universidad Autónoma de Barcelona,

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación con título “*Modelo predictivo de transfusión sanguínea, en cirugía de revascularización miocárdica sin circulación extracorpórea: desarrollo, validación y comparación*”, y del que es autor Alfonso Martínez López, ha sido realizado bajo mi dirección y está en condiciones de ser presentado para su lectura y defensa ante el tribunal correspondiente para obtener el Grado de Doctor.

Para que conste a los efectos que convengan, firmo el presente documento en Barcelona, cuatro de noviembre de dos mil diez.

Prof. D. Xavier Rius i Cornadó.



Universitat Autònoma de Barcelona

FACULTAT DE MEDICINA
UNITAT DOCENT DE L'HOSPITAL DE SANT PAU

IGNASI GICH i SALADICH, Consultor de Epidemiologia Clínica,

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación con título “*Modelo predictivo de transfusión sanguínea, en cirugía de revascularización miocárdica sin circulación extracorpórea: desarrollo, validación y comparación*”, y del que es autor Alfonso Martínez López, ha sido realizado bajo mi dirección y está en condiciones de ser presentado para su lectura y defensa ante el tribunal correspondiente para obtener el Grado de Doctor.

Para que conste a los efectos que convengan, firmo el presente documento en Barcelona, cuatro de noviembre de dos mil diez.

Dr. Ignasi Gich Saladich.

Edifici Doctor Frederic Duran i Jordà
Passeig Taulat, 116
08005 Barcelona



DIVISIÓ D'INMMUNOHEMOTOLOGIA
BARCELONA

EDUARDO MUÑIZ-DÍAZ, Director de la Divisió de Immunohematología del Banco de Sangre y Tejidos,

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación con título “*Modelo predictivo de transfusión sanguínea, en cirugía de revascularización miocárdica sin circulación extracorpórea: desarrollo, validación y comparación*”, y del que es autor Alfonso Martínez López, ha sido realizado bajo mi dirección y está en condiciones de ser presentado para su lectura y defensa ante el tribunal correspondiente para obtener el Grado de Doctor.

Para que conste a los efectos que convengan, firmo el presente documento en Barcelona, cuatro de Noviembre de dos mil diez.



Dr. D. Eduardo Muñoz-Díaz.

A mis queridos padres, Alfonso y Ana María, y a mis
hermanos, Ana Isabel, Beatriz y Javier.
A sus pequeños: Marina, Álvaro, Julia y Daniel.

A mi mujer, Amagoia
y a Gorka, que de pronto, ya tiene un año.

*En preguntar lo que sabes el tiempo no has de perder.
Y a preguntas sin respuesta, ¿quién te podrá responder?*
Proverbios y Cantares- VIII
Antonio Machado

AGRADECIMIENTOS

Muchas personas han colaborado, directa o indirectamente, para llevar a cabo este proyecto. A ellos y a ellas, quiero expresarles mi más sincero agradecimiento:

Al **Dr. Eduardo Muñoz-Díaz**, al **Dr. Ignasi Gich i Saladich** y al **Dr. Xavier Rius i Cornadó**, directores de la tesis. Por su confianza, apoyo y conocimientos.

A la **Dra. Victoria Moral**, Directora del Servicio de Anestesiología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona. Por facilitar el comienzo del proyecto y proporcionar los contactos que me han sido imprescindibles para terminarlo.

Al **Dr. Pedro Madoz**, Director del Banco de Sangre del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, por permitirme el acceso a la valiosa información de la base de datos del Banco de Sangre, por sus acertados comentarios y por su disponibilidad sin condiciones.

A todos y cada uno de mis compañeros del Servicio de Anestesiología. A los **Drs. Héctor Litvan, Juan Ignacio Casas, Anna González, Juan Manuel Campos, Josefa Galán, José Antonio Fernández, M. Luz Maestre, Pilar Paniagua y Miren Revuelta** – miembros del equipo de anestesia cardiaca – y especialmente a los **Drs. Adrià Font, Luisa Rivera, Moncef Belaouchi, Marta Giné y Ana María Gómez**, que siendo residentes, invirtieron su tiempo con ilusión y rigor científico, en la difícil tarea de recoger y revisar la información de todos los pacientes de este estudio.

Al equipo de Cirugía Cardiaca del Hospital de Sant Pau: al **Dr. José María Padró**, Director del servicio, y a los **Drs. José Montiel, Antonino Ginel y Christian Muñoz** por su colaboración, sus ideas y su amistad. Agradezco especialmente la ayuda que me prestaron los **Drs. Daniel Padrol, Joaquín Fernández y Eduard Permayer** al implicarse rigurosamente en la tarea del registro de datos.

Al equipo de Perfusionistas del Hospital: a **Rosa Molera, Ana Segovia, Angels Siesto, Cristina Sobré y José Pino**. Sin su ayuda diaria y la información de sus hojas de registro, este trabajo no hubiera sido posible.

Al resto de compañeros de los servicios de Cardiología y Cirugía Cardiaca y a las Enfermeras y Enfermeros del Área de Cuidados Críticos – antes, UCIPO –, que siempre han realizado una excelente labor, en el difícil cuidado de los pacientes intervenidos de cirugía cardiaca.

ÍNDICE

1. Introducción	19
2. Revisión	
2.1 Historia de la terapia transfusional	21
2.2 Indicación transfusional y umbral de transfusión	24
2.3 Riesgos y efectos adversos de la transfusión sanguínea	31
2.3.1 Infección postransfusional	32
2.3.2 Riesgos no infecciosos	35
2.4 Estrategias de ahorro transfusional en la cirugía de revascularización miocárdica	47
2.4.1 Optimizar la indicación	47
2.4.2 Aumentar la masa eritrocitaria	49
2.4.3 Disminuir las pérdidas sanguíneas	51
2.5 Modelos predictivos que evalúan el riesgo de precisar sangre en cirugía cardíaca y factores de variabilidad que limitan su uso	55
2.6 Conceptos relacionados con los modelos predictivos	62
3. Hipótesis	69
4. Objetivos	69
5. Material y método	
5.1 Tipo de estudio y variables. Fuentes de información: base de datos <i>BDDCardiaca</i>	70
5.2 Manejo clínico	73
5.3 Análisis	76
5.3.1 Cálculo del tamaño de la muestra	76
5.3.2 Desarrollo del modelo predictivo por etapas en la <i>cohorte de generación</i>	77
5.3.3 Validación externa del modelo en la <i>cohorte de validación</i> y comparación del rendimiento predictivo con el de otros modelos publicados	78
5.3.4 Construcción de un índice pronóstico para la consulta preoperatoria	79
6. Resultados	
6.1 Incidencia transfusional	80
6.2 Desarrollo y validación del modelo	85
6.3 Comparación del rendimiento predictivo con los modelos de Karkouti et al. y los modelos TRUST y TRACK	90
6.4 Índice pronóstico	92
7. Discusión	
7.1 Variables predictivas	93
7.2 Comparación del modelo <i>SP_SinCEC</i> con los modelos TRACK, TRUST y el modelo de Karkouti et al	98
7.3 Aplicaciones del modelo <i>SP_SinCEC</i>	101
7.4 Limitaciones del estudio y futuro	102
8. Resumen	104
9. Conclusiones	105
9. Bibliografía	105
10. Anexos	
Anexo 1 ‘Hoja_1 de recogida de datos’ <i>BDDcardiaca</i>	118
Anexo 2 ‘Hoja_2 de recogida de datos’ <i>BDDcardiaca</i>	119

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Ensayo clínico TRICC: aleatorización y resultados principales	25
Figura 2: Ensayo clínico TRICC: curvas de supervivencia	25
Figura 3a: Porcentaje de cambio en la cantidad de hemoglobina post transfusional	
Figura 3b: Porcentaje de cambio en el O ₂ ER post transfusional	29
Figura 4: Causas de mortalidad relacionadas con la transfusión sanguínea, documentadas en 2008 por la FDA de los Estados Unidos y el programa de Hemovigilancia SHOT del Reino Unido	35
Figura 5: Causas de mortalidad relacionadas con la transfusión sanguínea, documentadas entre 2006 y 2008 por el programa de Hemovigilancia de España	36
Figura 6: Número de muertes por TRALI, documentadas entre 1996 y 2008 según el programa de Hemovigilancia SHOT del Reino Unido.	38
Figura 7: Proporción de muertes secundarias a reacciones hemolíticas agudas por incompatibilidad ABO frente a incompatibilidad no ABO en dos periodos separados por 20 años	40
Figura 8: Asociación entre transfusión sanguínea e infección postoperatoria	44
Figura 9a y 9b: Desacuerdos clínicamente relevantes entre las medias de hemoglobina y hematocrito proporcionados por diferentes aparatos <i>point of care</i>	48
Figura 10: Variabilidad mundial de la incidencia transfusional en cirugía cardiaca	56
Figura 11: Función logística: transfusión sanguínea en función de las cifras de hemoglobina preoperatorias.....	63
Figura 12: Archivos de BDD_Cardiaca v2.2 (2004-2009)	71
Figura 13: Número y porcentaje de pacientes transfundidos en el total de la muestra	80
Figura 14a: Porcentaje de pacientes transfundidos en función del riesgo pronosticado	90
Figura 14b: N° de concentrados transfundidos en función del riesgo pronosticado	90
Figura 15: Capacidad discriminante de los modelos en la cohorte de validación	91
Figura 16: Diferencias entre la incidencia transfusional observada y las pronosticadas por los modelos <i>SP_SinCEC</i> , modelo de Karkouti et al., modelo TRACK y modelo TRUST	92
Figura 17: Hoja de cálculo para obtener la probabilidad exacta de que un paciente sea transfundido ...	92
Figura 18a: Asociación, estratificada por el sexo, entre la concentración de hemoglobina preoperatoria y el número de concentrados transfundidos	94
Figura 18b: Asociación, estratificada por el sexo, entre la la estimación teórica del volumen sanguíneo preoperatorio y el número de concentrados transfundidos.....	94
Figura 19: Asociación, estratificada por el sexo, entre la concentración de fibrinógeno preoperatorio y la incidencia de transfusión sanguínea	96
Figura 20: Comparación entre la incidencia transfusional observada y las pronosticadas por el modelo <i>SP_SinCEC</i> , el modelo <i>SP_Karkouti</i> , y el modelo original publicado por <i>Karkouti et al</i>	100

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1a : Riesgos infecciosos y no infecciosos relacionados con la transfusión sanguínea	32
Tabla 1b: Riesgos infecciosos y no infecciosos relacionados con la transfusión sanguínea	33
Tabla 2: Aproximación multimodal a la conservación de sangre en cirugía cardíaca	47
Tabla 3a, b y c: Modelos predictivos publicados entre 1989 y 2009, que identifican el riesgo preoperatorio de transfusión en cirugía cardíaca	57-9
Tabla 4: Definición de las variables del estudio	72
Tabla 5: Resumen del análisis estadístico	76
Tabla 6: Características de los pacientes por año de inclusión en el estudio	81
Tabla 7: Características de los pacientes de la cohorte de generación y la cohorte de validación del modelo	82
Tabla 8: Características de los pacientes de la cohorte de generación que fueron y no fueron transfundidos. Variables continuas	83
Tabla 9: Características de los pacientes de la cohorte de generación, que fueron y no fueron transfundidos. Variables categóricas	84
Tabla 10: Criterios de preselección de variables para ser incluidas en el desarrollo del modelo predictivo	86
Tabla 11: Modelos finalistas	87
Tabla 12: Listado de casos excluidos	87
Tabla 13: Modelo predictivo finalista: Modelo A o <i>modelo SP_SinCEC</i>	88
Tabla 14 a: Validación <i>interna</i> del modelo <i>SP_SinCEC</i>	89
Tabla 14 b: Rendimiento del modelo <i>SP_SinCEC</i> en la cohorte de validación	89
Tabla 14 c: Validación <i>externa</i> del modelo <i>SP_SinCEC</i>	89
Tabla 15: Capacidad predictiva del modelo <i>SP_SinCEC</i> en función del punto de corte	90
Tabla 16: Discriminación y calibración de los modelos en la cohorte de validación	91
Tabla 17: Distribución del número de concentrados transfundidos en función del riesgo pronosticado	101

1. INTRODUCCIÓN

Casi la mitad de los pacientes que son intervenidos de cirugía de revascularización miocárdica sin circulación extracorpórea en nuestro centro, reciben al menos un concentrado de hemáties.

La transfusión de componentes sanguíneos está indicada para tratar la falta de aporte de oxígeno en los pacientes que sufren hemorragias, y para reponer los factores de la coagulación en los que presentan alteraciones graves de la hemostasia. Sin embargo, y aunque todavía no ha podido demostrarse hasta qué punto la administración de sangre mejora realmente la oxigenación, sí se ha demostrado que puede vectorizar agentes infecciosos y producir alteraciones inmunitarias. Para prevenir estas complicaciones, asociadas a incrementos en el riesgo de mortalidad [1-3], utilizamos técnicas que aumentan la seguridad de los componentes y recursos que disminuyen su demanda. En este sentido – según las guías recientes –, uno de los primeros pasos en la asignación correcta de recursos, es cuantificar el riesgo de que un paciente pueda ser transfundido [1], para lo cual, podríamos aplicar alguno de los modelos predictivos que ya han sido publicados [4-7]. Sin embargo, como Stover et al. [8] y Snyder-Ramos et al. [9] describieron a raíz de sus respectivos estudios de 1998 y 2008, los centros hospitalarios de todo el mundo tienen una marcada variabilidad en su práctica transfusional, e instituciones y médicos pueden comportarse como factores independientes sobre el riesgo de que un paciente sea transfundido. Dicha variabilidad limita el uso universal de los modelos y refleja que a nivel global, todavía existe cierto grado de desconocimiento sobre los beneficios atribuibles a la transfusión [9].

De tal manera, si queremos disponer de una herramienta preoperatoria predictiva eficaz, podemos plantearnos tres alternativas: (i) utilizar alguno de los modelos que ya han sido desarrollados, entendiendo que los factores identificados y el peso atribuido a cada uno de ellos, pueden no ser un fiel reflejo de nuestro perfil de actuación; (ii) ajustar las odds ratio de los factores identificados en dichos estudios, con la información contenida en nuestras bases de datos; (iii) desarrollar un nuevo modelo, desde nuestros propios datos, y validarlo en nuestra propia población de pacientes. Esta última opción es – al menos teóricamente –, la que debería ofrecer el mejor rendimiento [10].

Según las guías sobre transfusión sanguínea perioperatoria y conservación de sangre en cirugía cardíaca, publicadas en mayo de 2007 por la STS (Society of Thoracic Surgeons) y la SCA (Society of Cardiovascular Anesthesiologists) [1], es aconsejable que cada centro formule sus propios modelos predictivos.

Disponer de un modelo fiable tiene ventajas clínicas importantes: permite (i) valorar el impacto que ciertos predictores específicos ejercen sobre el riesgo; (ii) optimizar la asignación de medidas para el ahorro transfusional; (iii) informar objetivamente a los pacientes sobre el riesgo que presentan; (iv) apoyar posteriores ensayos clínicos como elemento de cribado, y en definitiva (v) facilitar el desarrollo continuado de actividades que mejoren la asistencia en el terreno de la medicina transfusional.

En este trabajo, se revisa inicialmente y de forma breve, la historia de la terapia transfusional y la información reciente sobre las indicaciones, complicaciones y estrategias de ahorro, relacionadas con la misma. Posteriormente, se presenta el desarrollo y la validación de un modelo, que permite cuantificar – en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona –, la probabilidad que tendrá un paciente, de precisar sangre alogénica en el curso de su ingreso por cirugía de revascularización miocárdica, sin circulación extracorpórea. Finalmente, se discute el rendimiento pronóstico de dicho modelo y se compara con el de otros que ya han sido publicados.

2. REVISIÓN

2.1 HISTORIA DE LA TERAPIA TRANSFUSIONAL

La transfusión sanguínea fue aceptada o denegada mucho antes de que sus efectos beneficiosos y sus complicaciones fueran descritas. Según Stefano Infessura, la primera administración de sangre pudo ocurrir entre 1490 y 1492. El Papa Inocencio VIII, Giovanni Cibo, estaba gravemente enfermo, probablemente a causa de una insuficiencia renal en fase terminal. De acuerdo con la leyenda [11], un médico llamado Abraham Meyre llegó a Roma y prometió sanarlo administrándole la sangre de tres niños de diez años. Cada niño recibió un ducado y se inició el procedimiento. Por lo visto, poco tiempo después los niños fallecieron sin que la enfermedad del Papa alterase su curso.

Hacia 1613, el inglés William Harvey describió la circulación de la sangre y el funcionamiento del corazón, lo cual publicó en su libro *Exercitatio Anatomica de Motu Cordis et Sanguinis in Animalibus* en 1628. La conexión capilar de las arterias con las venas, fue descrita por el italiano Marcello Malphigi. Estos dos principios, constituyeron las bases de los primeros ensayos en transfusión, y hacia 1639, el inglés Francis Potter pudo haber sido el primero en concebir la metodología práctica necesaria [11]. Basándose en un pasaje del libro *Metamorfosis* de Ovidio de Medeas (43 a. C.), Potter diseñó algunos artilugios, agujas y tubos para el propósito, pero fue el inglés Richard Lower, quien en febrero de 1665, documentó la primera transfusión experimental realizada entre dos perros, extrayendo sangre de la arteria carótida de uno e introduciéndola a través de la vena yugular del otro [12]. Dos años después, el 15 de junio de 1667, el médico francés Jean Baptiste Denis comenzó los ensayos entre personas y animales, transfundiendo sangre de un carnero a un joven de 15 años. Lógicamente, semejantes intervenciones presentaron desenlaces fatales, de manera que en 1668 la Iglesia Católica y el gobierno de París, prohibieron realizar dichos procedimientos, que cayeron en el descrédito durante más de 100 años. Sin embargo, con el tiempo la tendencia transfusional fue cobrando un renovado protagonismo, fundamentalmente en casos desesperados, contribuyendo en este sentido los trabajos del escocés Leacock, publicados a principios del s. XIX.

El 22 de diciembre de 1818, el fisiólogo y cirujano inglés James Blundell realizó la primera transfusión entre seres humanos. Se trataba de un hombre de 35 años que se encontraba en estado terminal, probablemente por un carcinoma gástrico. Se le administraron 14 onzas (1 onza \approx 30mL) de sangre de distintos donantes, en intervalos de 5-6 minutos. Inicialmente mejoró, pero murió a las 56 horas. En los años siguientes, Blundell realizó al menos 10 transfusiones más en mujeres que sufrían hemorragias durante el parto, y fue en 1829 cuando

practicó por primera vez con éxito, una transfusión entre una partera y su asistente (Lancet, 1829). Durante los años siguientes, actuaciones bizarras tuvieron lugar. Hubo quien transfundió leche apuntando que podía prolongar la vida de los pacientes [11]. Afortunadamente, el desarrollo de los sueros salinos entre 1875 y 1880, facilitó el declive de la transfusión de sangre y otras sustancias peligrosas por aquella época.

Los primeros análisis microscópicos de la sangre se atribuyen al alemán Paul Ehrlich, pero fue el bacteriólogo austriaco Karl Landsteiner, quien dedujo y pudo demostrar que la intolerancia a la transfusión sanguínea en los animales, se debía a la “aglutinación de los eritrocitos en forma de grumos visibles” y que este fenómeno también ocurría en los humanos. En 1901, Landsteiner analizó la sangre de 22 personas – incluyendo la suya y la de 5 colaboradores – y presentó un hecho muy revelador: la incompatibilidad de los eritrocitos entre individuos, estaba condicionada genéticamente. Clasificó tres grupos (A,B,C) en función de la aglutinación que experimentaban al exponerse unos con otros. Dos de sus colaboradores, Alfred von Decastello y Adriano Sturli, identificaron en 1902 un grupo menos frecuente, al que llamaron “grupo de los sueros sin identificar”. La denominación cambió en 1910 a propuesta de Emil Freiherr von Dungern y Ludwik Hiersfeld. El grupo C, fue clasificado como grupo O ó grupo de los donantes universales, y el “grupo de los sueros sin identificar” recibió el nombre AB. Dungern y Hiersfeld demostraron también que la transmisión hereditaria de los grupos sanguíneos quedaba explicada por las leyes de Mendel, con un patrón dominante para los tipos A y B. En 1927, Landsteiner y Philip Levine descubrieron los antígenos M, N y P. Posteriormente, los estadounidenses Kell, Duffy, Lewis, Cellano y Lutheran descubrieron varios grupos más. Fue en 1940, cuando Alexander Salomon Wiener, Levine, Stetson y Landsteiner tipificaron el factor Rhesus (Rh), – fundamental responsable de las reacciones de incompatibilidad que seguían produciéndose a pesar de la clasificación ABO – y resolvieron finalmente, o al menos en gran parte, los problemas de incompatibilidad sanguínea entre individuos. Hoy conocemos que la membrana de los hematíes humanos contiene unos 300 determinantes antigénicos diferentes, reunidos en 30 sistemas de grupos sanguíneos. Afortunadamente, sólo los sistemas ABO y Rh son importantes en la mayoría de las transfusiones.

Otro problema relacionado con la terapia transfusional desde sus comienzos, y sobre todo durante las grandes guerras, fue el del almacenamiento de la sangre. En 1890, Nicole M. Arthur comenzó a utilizar citrato sódico para prevenir la coagulación de la sangre extraída. Sin embargo, no fue hasta 1915 que el norteamericano Richard Lewishon formuló la concentración

de citrato adecuada (0,2%). Antes, Rous y Tuner habían demostrado que la administración de glucosa reducía la lisis de los hematíes almacenados.

El primer banco de sangre de Barcelona – con refrigeración eléctrica – fue instalado por Frederic Duran i Jordà, en 1936.

Louit y Mollison idearon el ACD (solución anticoagulante de citrato y dextrosa) para la conservación de la sangre en 1943. Actualmente, la solución más utilizada es el CPDA-1. Contiene citrato, que al unirse al calcio evita la coagulación, fosfato como tampón, dextrosa como fuente de energía y adenosina como precursora para la síntesis de adenosin-trifosfato (ATP). De esta manera, la sangre almacenada puede ser conservada durante aproximadamente 35 días, transcurridos los cuales, los hematíes disminuyen rápidamente su viabilidad. De manera alternativa, el uso de AS-1 (Adsol) o AS-3 (Nutrice) extiende la vida de almacenamiento a 6 semanas. Cuando una unidad de sangre entera (450 mL) es centrifugada, produce aproximadamente 250 mL de hematíes con un hematocrito del 70%. Tras la adición del conservante, el volumen total es de unos 350 mL. Los concentrados de hematíes se conservan a una temperatura entre 1-6°C, aunque pueden ser congelados en soluciones hipertónicas de glicerol, y mantenerse así hasta 10 años.

2.2 INDICACIÓN Y UMBRAL TRANSFUSIONAL

Las tres indicaciones para la transfusión de componentes sanguíneos son el incremento de la oxigenación tisular, la reposición de volumen y el restablecimiento de la homeostasia [1].

La principal indicación de la transfusión de hematíes es corregir o prevenir la hipoxia tisular secundaria a la anemia. Sin embargo, no existe actualmente una clara evidencia que demuestre los beneficios de la transfusión en este sentido.

En 1942, Adams y Lundy [13,14] definieron el concepto de *umbral transfusional* basado en la concentración de hemoglobina y establecieron la regla de los “10/30”, regla que ha permanecido prácticamente inalterada durante casi 60 años, y que indica que una concentración de hemoglobina de 10g/dL – o un hematocrito aproximado del 30% –, son los niveles necesarios para garantizar la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre. Sin embargo, la concentración de hemoglobina, en realidad no informa sobre el estado de oxigenación de los tejidos, el cual depende de la interacción de otros factores [15]. Las múltiples observaciones realizadas sobre los riesgos y costes asociados a la transfusión, junto con la falta de evidencia objetiva que demuestre sus beneficios reales en la oxigenación, son los factores que han contribuido a una sustitución progresiva de esta regla fija, por una indicación más flexible – aunque reduccionista – basada en la valoración global de cada paciente.

Uno de los trabajos que favoreció esta tendencia en el entorno del paciente crítico, fue el ensayo clínico TRICC (*Transfusion Requirements In Critical Care Trial*) [16], publicado por Hébert en febrero de 1999. Los autores querían comprobar si una estrategia restrictiva – mantener una hemoglobina entre 7 y 9 g/dL, transfundiendo con hemoglobina ≤ 7 g/dL –, frente a una liberal – mantener una hemoglobina entre 10 y 12 g/dL, transfundiendo con hemoglobina ≤ 10 g/dL –, repercutía de alguna manera sobre la incidencia en la mortalidad y/o en la disfunción orgánica de los pacientes normovolémicos, ingresados en la unidad de cuidados intensivos. 418 pacientes fueron asignados al protocolo restrictivo y 420 al protocolo liberal (*figuras 1 y 2*). La mortalidad observada a los 30 días del ingreso, no fue estadísticamente diferente entre los dos grupos (18,7% vs. 23,3% $p=0,10$). Sin embargo, un análisis estratificado, mostró que en los pacientes con mejor pronóstico inicial (APACHE II ≤ 20), y en el subgrupo de los pacientes más jóvenes (< 55 años), la estrategia liberal se asociaba a una menor probabilidad de supervivencia. Así mismo, la mortalidad durante el periodo total de hospitalización fue significativamente mayor en el grupo liberal (28,1% vs. 22,2%, $p=0,05$), cuyos pacientes presentaron más eventos isquémicos miocárdicos (2,9% vs. 0,7%, $p=0,02$) y más eventos de edema agudo de pulmón (10,7% vs. 5,3%, $p < 0,01$).

En promedio, el grupo liberal recibió 3 concentrados más de hematíes (5,6 vs. 2,6).

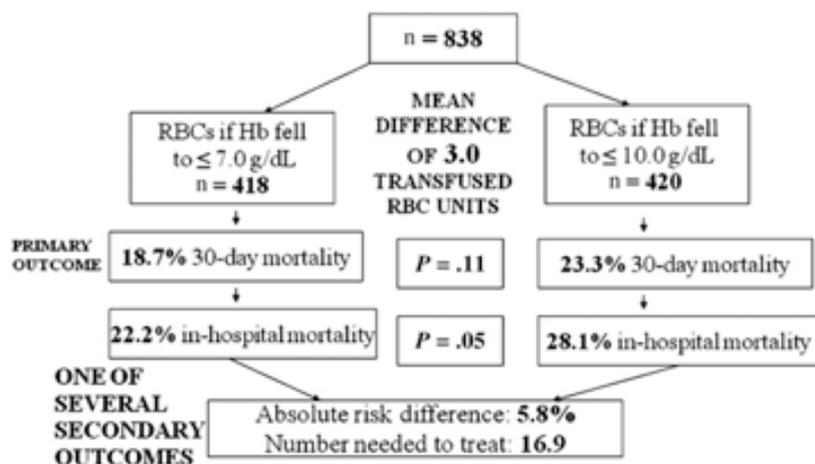


Figura 1. Distribución de pacientes y resultados principales del ensayo clínico TRICC. Figura obtenida del artículo de revisión de Vamvakas et al. [2]

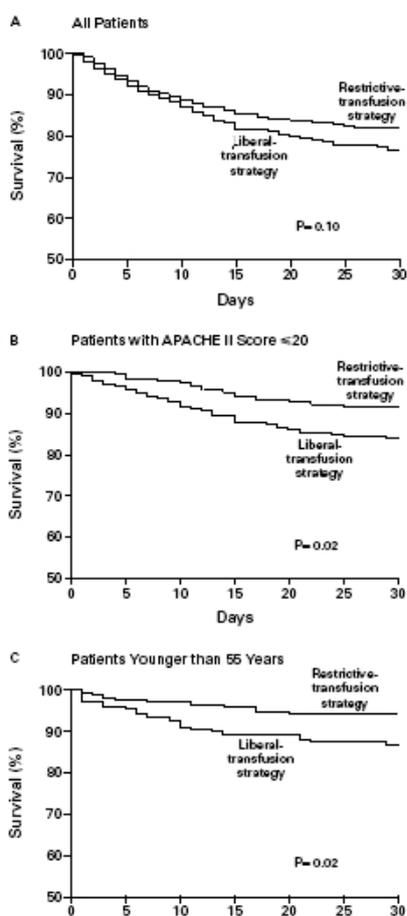


Figura 2. Curvas de Supervivencia de Kaplan-Meier a los 30 días del ingreso en la unidad de cuidados intensivos, para el grupo liberal y el restrictivo. La curva A muestra la supervivencia para todos los pacientes. La curva B muestra la supervivencia en el subgrupo de pacientes con APACHE II menor o igual a 20. La curva C, muestra la supervivencia en el grupo de pacientes menores de 55 años. [16]

Otro ensayo clínico, publicado por Bracey en octubre de 1999 [17], mostró que en el entorno postoperatorio de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca de revascularización miocárdica electiva que no habían presentado complicaciones, mantener un umbral restrictivo con cifras de hemoglobina < 8 g/dL (n= 212), no producía desventajas con respecto a otro más liberal, con cifras de hemoglobina < 9 g/dL (n=216). El 64% de los pacientes fueron transfundidos en el grupo liberal ($1,4 \pm 1,8$ concentrados de hematíes), frente al 60% en el grupo restrictivo ($0,9 \pm 1,5$ concentrados, $p=0,005$).

A raíz de la experiencia adquirida con el tratamiento de los testigos de Jehová, sabemos que en el paciente estable la anemia postoperatoria se tolera aceptablemente con cifras de hemoglobina en torno a **7 g/dL**, pero por debajo de **5 g/dL**, el riesgo de mortalidad aumenta [18]. En el paciente crítico, sin embargo, los resultados del estudio multicéntrico estadounidense CRIT, de Corwin et al. [19], publicados en 2004 (n= 4892), indicaron que el riesgo de mortalidad se incrementa cuando las cifras de hemoglobina están por debajo de **8 g/dL** (OR=1,54). Por lo tanto, en este contexto, la administración de sangre tendría un efecto beneficioso para la supervivencia. No obstante, el estudio CRIT también mostró que la cantidad de concentrados de hematíes recibidos, parecía comportarse a su vez, como un factor de riesgo de mortalidad independiente, siguiendo un patrón dosis-respuesta: la transfusión de 1-2, 3-4, ó >4 concentrados de hematíes, multiplicó el riesgo por 1,48, 2,62, y 4,01, respectivamente.

De la combinación de varios ensayos clínicos, diversos estudios observacionales, series de casos y de la opinión de los expertos, surgieron las recomendaciones publicadas en 2006 por la ASA [20], y en 2007 por la STS y la SCA [1]. Según estas guías, la transfusión de sangre alogénica en el postoperatorio de cirugía cardíaca, debe administrarse cuando las cifras de hemoglobina son inferiores a **6 g/dL**, y es “normalmente innecesaria” con niveles superiores a **10 g/dL**. Transfundir con cifras de **7 g/dL** es razonable, pero no hay un alto nivel de evidencia que avale este aspecto (Clase IIa, nivel de evidencia C). La decisión de transfundir o no, en las situaciones intermedias, depende de la evaluación global del paciente e implica diversos factores, entre ellos (i) la concentración de hemoglobina, (ii) la saturación arterial de oxígeno, (iii) los requerimientos de oxígeno de los distintos órganos y (iv) la capacidad de cada paciente para poner en marcha sus mecanismos fisiológicos de adaptación a la hipoxia y a la anemia, lo cual incluye el gasto cardiaco, la existencia de enfermedad en los vasos sanguíneos y la presencia de patología asociada que incremente el consumo de oxígeno – sepsis, dolor, fiebre –, o que limite la extracción del mismo por parte de los tejidos – distrés respiratorio, respuesta inflamatoria sistémica o enfermedad pulmonar crónica, entre otros.

Un estudio publicado en 2009 por Foss et al. [21], mostró que en pacientes ancianos intervenidos de fractura de cadera (n= 120), un umbral restrictivo (hemoglobina \leq 8g/dL) frente a otro liberal (hemoglobina \leq 10g/dL), presentó un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares (10% vs. 2%, $p = 0,05$) y una mayor mortalidad a los 30 días de la intervención (8% vs. 0%, $p = 0,02$). Es posible por lo tanto, que en los casos de enfermedad cardiovascular, la transfusión – en pequeñas cantidades – pueda revertir cambios isquémicos y restaurar la función miocárdica, pero todavía no queda claro que exista un umbral óptimo que mejore la supervivencia de los pacientes [22].

En octubre de 2010, Hajjar et al [175], publicaron los resultados del ensayo clínico randomizado TRACS (*Transfusion Requirements After Cardiac Surgery*) llevado a cabo con pacientes intervenidos de cirugía de revascularización miocárdica con CEC (n=512). Un grupo de pacientes (n=253), fue asignado a una estrategia transfusional restrictiva a partir de un hematocrito $< 24\%$ (hemoglobina \approx 8g/dL), y otro (n=249), fue asignado a un estrategia liberal con hematocrito $< 30\%$ (hemoglobina \approx 10g/dL). Según los autores, la incidencia transfusional fue para cada grupo del 47% y 78%, respectivamente. El grupo restrictivo no mostró evidencias de una mayor aparición de eventos isquémicos o signos de disminución del aporte de oxígeno tisular. Sin embargo, el riesgo de aparición de complicaciones graves postoperatorias y de mortalidad a los 30 días de la intervención, se multiplicó por cada unidad de hematíes administrada (OR=1,2, IC95% de 1,1 a 1,4; $p=0,002$).

A la vista de que el umbral universal de hemoglobina no parece suficiente para guiar la transfusión [23], algunos investigadores han valorado la capacidad de otros *indicadores fisiológicos* relacionados con la oxigenación tisular. A principios de los años 90, se comprobó en primates, que los límites de compensación hipóxica en una situación de anemia normovolémica aguda, se alcanzaban con niveles de hemoglobina de 3g.dL [24,25]. Posteriormente, se constató en perros anestesiados, que el oxígeno disuelto en la sangre procuraba hasta el 74% de las necesidades tisulares (VO_2) [26] y podía reducir la mortalidad de manera significativa [27].

En 2001, Rivers [28] et al. publicaron los resultados de un ensayo clínico sobre el manejo inmediato de pacientes sépticos con una terapia estándar frente a una terapia precoz dirigida para mantener una saturación venosa central ($SvcO_2$) mínima del 70%. A raíz de los resultados de este ensayo, los autores concluyeron que la $SvcO_2 < 70\%$, era útil como un indicador fisiológico para optimizar el tratamiento transfusional.

Poco después, un estudio publicado en 2002 por Weiskopf et al. [29], mostró que una reducción isovolémica aguda de las cifras de hemoglobina (5,7g/dL) en adultos jóvenes voluntarios, producía déficits de la función cognitiva y retardos en las respuestas a un test de reacción digital (DSST o Digital-Symbol Substitution Test). Según Weiskopf et al., un tratamiento hiperóxico ($PO_2 = 406 \pm 47$ mmHg) revertía estos efectos. Más tarde, en 2004, otro ensayo clínico llevado a cabo en pacientes postoperados de revascularización miocárdica, mostró que la transfusión de 1 ó 2 concentrados de hematíes no mejoraba la entrega de oxígeno tisular, y sin embargo, incrementar la fracción inspiratoria de oxígeno (FiO_2) del 50% al 100%, sí lo conseguía [27]. A propósito de estos y otros estudios, algunos autores plantearon que la ventilación hiperóxica es un método válido para reducir las necesidades transfusionales. Otros trabajos de experimentación animal realizados entre 2001 y 2004, han mostrado también que la transfusión eleva rápidamente las cifras de hemoglobina, pero puede en realidad disminuir la entrega de oxígeno a los tejidos. En 2005, Weiskopf et al. [30] observaron que la oxigenación cerebral inadecuada puede enlentecer la función cognitiva, lo cual puede registrarse mediante el parámetro latencia-P300. Según los autores, este parámetro fisiológico específico, podría servir de marcador para la indicación transfusional, en un futuro próximo.

Leal-Noval et al., publicaron en 2006 un estudio observacional [31], cuyo objetivo fue evaluar la influencia de los hematíes transfundidos sobre la oxigenación tisular cerebral ($PtiO_2$). El estudio, realizado con 60 pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos por traumatismo craneoencefálico grave, mostró que en el 78% de los casos la $PtiO_2$ aumentó durante las 6 horas siguientes a una transfusión, con un incremento máximo del 26,2% a las 3h ($p=0,001$). Este incremento se correlacionó significativamente con la $PtiO_2$ basal ($r^2= 0,166$, $p=0,001$), aunque no con las cifras de hemoglobina. De tal manera, todos los pacientes con valores basales de $PtiO_2 < 15$ mmHg aumentaron su $PtiO_2$ post-transfusional, pero esto sólo ocurrió en el 75% de los pacientes con $PtiO_2 \geq 15$, favoreciendo la hipótesis de que un nivel de $PtiO_2 < 15$ mmHg podría identificar los casos que realmente se beneficiaran de una transfusión sanguínea alogénica. En trabajos posteriores, Leal-Noval et al. comprobaron que los incrementos en la $PtiO_2$, sólo aparecían en aquellos pacientes que recibían concentrados de hematíes que habían estado almacenados durante menos de 19 días [32,33].

Finalmente, Orlov et al. [34] publicaron en 2009 un estudio descriptivo, cuyo objetivo fue explorar la utilidad del ratio de extracción de oxígeno (O_2ER) asociado a los valores de hemoglobina, como guía para la indicación transfusional fisiológica en el postoperatorio de cirugía cardíaca. El O_2ER refleja el balance entre el consumo (VO_2) y la entrega (DO_2) de oxígeno en los tejidos. Cuando la entrega disminuye, el consumo se mantiene mediante el

incremento de la extracción. La ecuación que relaciona estos factores es: $O_2ER \approx (SaO_2 - SvO_2)/SaO_2$, o más sencillamente: $O_2ER \approx 1 - SvO_2$. Una importante limitación de este parámetro es que es necesario colocar un catéter en la arteria pulmonar (CAP). Orlov et al. [34] analizaron en 176 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca electiva, los cambios que se producían en la hemoglobina y en el O_2ER tras un episodio transfusional. Independientemente de los valores de la hemoglobina, el O_2ER sólo disminuyó significativamente a los 15 y 120 minutos postransfusionales (figuras 3a y 3b), en los episodios en los que las cifras de O_2ER estaban previamente elevadas ($O_2ER > 30\%$). Según los autores – asumiendo que un valor normal de O_2ER en un paciente anémico sin evidencias de disfunción orgánica, indique que la entrega de oxígeno tisular es correcta –, hasta un 43% de las transfusiones en esos pacientes, podrían evitarse si se tuvieran en cuenta los valores de la O_2ER y no sólo las cifras de hemoglobina. Por lo tanto, incorporar este parámetro fisiológico en el protocolo asistencial, podría – teóricamente –, reducir los episodios transfusionales de manera significativa. Antes, en 2001, Shegal [35] había evaluado la utilidad del ratio de extracción de oxígeno con un umbral superior ($O_2ER \geq 45\%$), llegando a conclusiones similares.

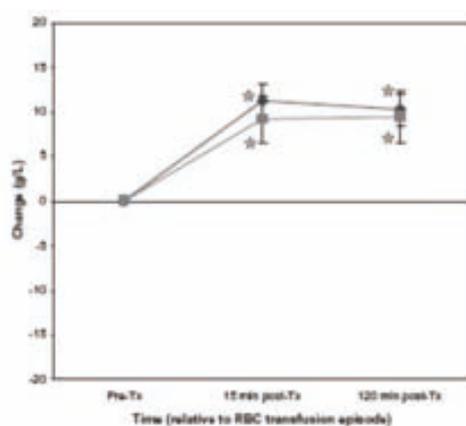


Figura 3a. Porcentaje del cambio en la cantidad de hemoglobina tras la transfusión sanguínea (Tx). * $p < 0,05$ comparado con la línea basal (pre-Tx); las barras representan errores estándar. (▲) Pre-tx $\leq 30\%$; (■) Pre-tx $> 30\%$. [34]

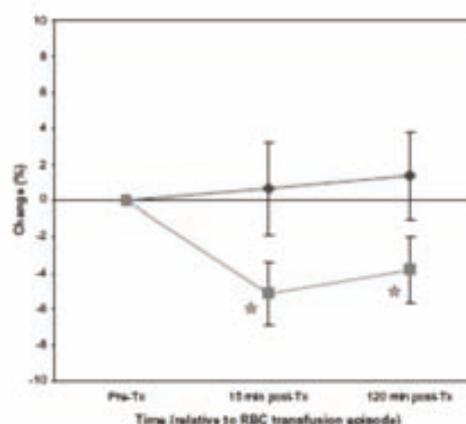


Figura 3b. Porcentaje del cambio en O_2ER tras la transfusión sanguínea (Tx). * $p < 0,05$ comparado con la línea basal (pre-Tx); las barras representan errores estándar. (▲) Pre-tx $\leq 30\%$; (■) Pre-tx $> 30\%$. [34]

Los *indicadores fisiológicos* de umbral transfusional pueden ser signos o síntomas de una oxigenación global disminuida (lactato, SvO₂, SvcO₂, O₂ER), o de una oxigenación tisular regional disminuida (PtiO₂, cambios en el electrocardiograma, DSST o cambios en la latencia-P300). La tendencia actual es que estos indicadores *fisiológicos* – junto con las cifras de hemoglobina – replacen progresivamente a los umbrales exclusivamente basados en las cifras de hemoglobina [34-36].

2.3 RIESGOS Y EFECTOS ADVERSOS DE LA TRANSFUSIÓN SANGUÍNEA

La EHN (European Haemovigilance Network) denomina “efectos adversos de la transfusión” a cualquier suceso indeseable e inesperado que ocurre antes, durante o después de la transfusión y que está relacionado con la administración de la misma [37]. Un efecto adverso puede ser el resultado de un incidente o error y puede o no, producir una reacción adversa. Una reacción adversa es una respuesta indeseable, asociada temporalmente con la administración de un componente sanguíneo.

Los incidentes ocurren cuando el paciente es transfundido un componente que no cumple con los requerimientos previstos o que estaba destinado a otro paciente, y pueden producir o no, reacciones adversas.

Las reacciones adversas se clasifican en infecciosas y no infecciosas [2,22]. En lugares del mundo con indicadores bajos de desarrollo, la reacción adversa predominante, sigue siendo la transmisión de enfermedades infecciosas, virales y parasitarias. Sin embargo, en países con indicadores altos de desarrollo – donde se utilizan técnicas modernas de cribado – las reacciones adversas son fundamentalmente de índole no infeccioso [37].

El listado de complicaciones es extenso. Además de las infecciones vectorizadas por los componentes sanguíneos y las contaminaciones bacterianas de los mismos, también pueden ocurrir reacciones inmunológicas (hemolíticas agudas o tardías, reacciones alérgicas, reacciones anafilácticas, alteraciones de la inmuno-modulación) y lesiones pulmonares agudas. En el apartado infeccioso, nuevos agentes patógenos van surgiendo, lo cual exige un control continuado por parte de los programas sanitarios de hemovigilancia [40-42,173]. En julio de 2009, la AABB (American Association of Blood Banks) redactó un listado de 68 agentes patógenos con probable transmisión vectorizada a través de la transfusión de componentes sanguíneos [43].

El programa de Hemovigilancia español [40] controla anualmente la actividad derivada de 1,700.000 donaciones de sangre, la transfusión de 2,000.000 de componentes sanguíneos, y el envío de 326.000 litros de plasma para la producción posterior de hemoderivados. En Catalunya 333.929 componentes sanguíneos fueron administrados en 2009 [41].

RIESGOS INFECCIOSOS	Incidencia estimada por unidad transfundida		
		Países con índices de desarrollo elevado	Países con índices de desarrollo bajos
Virus			
VIH 1-2	1:1,468.000 [44] 1:4,700.000 [45]	El periodo ventana es de 9,1 días. Los antígenos del VIH pueden estar presentes en la sangre del donante sin la existencia de anticuerpos.	1:50 -1:2.578
VHB	1:31.000 [45] 1:250.000 [44]	El periodo ventana es de 38 días. Un 5% se convierten en portadores crónicos. De ellos, del 15 al 25% desarrollarán algún tipo de enfermedad hepática varios décadas después.	1:74-1:1.000
VHC	1:1,935.000 [44] 1:3,100.000 [45]	El periodo ventana es de 7,4 días. El 75% de los casos son anictéricos. Al menos el 50%, desarrollan una hepatitis crónica y de ellos, entre 10-20% desarrollan cirrosis.	1:2.578
VHLT I-II	1:2,993.000	Producen respectivamente leucemia y linfoma.	¿?

2.3.1 Infección postransfusional

A principios de los años 40, ya se conocía que la administración de sangre podía ser un vehículo transmisor de agentes infecciosos. De tal manera, antes de que las técnicas de cribado estuvieran disponibles de forma rutinaria, la hepatitis afectaba a 7 de cada 100 pacientes transfundidos [1]. En Estados Unidos, entre 1970 y 1990, aproximadamente 4,8 millones de personas fueron infectadas por el virus de la hepatitis C a consecuencia de las transfusiones. Si el 3% de los infectados hubieran desarrollado una cirrosis terminal o un hepatocarcinoma, unas 43.200 muertes pudieron haber estado relacionadas con dichas transfusiones [2]. Sin embargo, la problemática de la sangre como vehículo transmisor de enfermedades, no fue considerada en toda su extensión hasta la aparición de la pandemia del virus del síndrome de la inmunodeficiencia humana adquirida (VIH-1/SIDA) [1]. En 1982, la transfusión sanguínea fue reconocida como un vehículo transmisor del VIH. En 1984, la prevalencia de infección era de 1 por cada 1.000 donantes asintomáticos. La implementación de los test de donantes para el VIH-1 ocurrió en 1985. Durante esos 3 años en Estados Unidos, aproximadamente 12.000 personas adquirieron el VIH por transfusión sanguínea. De manera que fue a raíz de esta pandemia, que el uso controlado de la sangre cobró una importancia real en el terreno de la salud pública [1].

Tabla 1b. Riesgos relacionados con la transfusión		
RIESGOS INFECCIOSOS	Incidencia estimada por unidad transfundida	
	Países con índices de desarrollo elevado	Países con índices de desarrollo bajo
Virus		
CMV y VEB		En pacientes inmuno-comprometidos y en neonatos pueden ser potencialmente mortales. ¿?
Herpes Virus		¿?
Coronavirus SARS		¿?
Virus del Oeste del Nilo		En 2002, se comunicaron 23 casos de infección por transfusión sanguínea en Estados Unidos. Hubo 7 muertes. El vector responsable fue un mosquito endémico. En el verano de 2002, el riesgo de transmisión pudo alcanzar a 1 de cada 1000 transfusiones en las zonas más severamente afectadas el país. ¿?
Virus de Chickungunya		En 2007, 205 casos ocurrieron en Italia (importados por 1 visitante procedente de India). ¿?
Parásitos		
Malaria	1:4.000.000 [45]	¿?
Babebiosis	1:600	En zonas endémica de Estados Unidos. 1:3
Chagas	?	¿?
Priones		
vECJ	5 casos probables en el Reino Unido	¿?
Bacterias (contaminación de componentes)	Plaquetas: 1:2.000-1:8.000 Hemáties: 1:28.000-1:430.000 [45]	¿?
RIESGOS NO INFECCIOSOS		
Reacciones Agudas		
<i>Reacciones Inmunológicas</i>		
Reacción hemolítica aguda	1:13.000 [45]	¿?
Reacción febril no hemolítica	1:100 [46]	Solo se consideran las graves: fiebre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ o un incremento $\geq 2^{\circ}\text{C}$, respecto al valor pretransfusional, y escalofríos o temblores hasta 4 h después de la transfusión. ¿?
Urticaria	1:100 [46]	Es una reacción alérgica menor, con signos y síntomas mucocutáneos antes de 4h. ¿?
Anafilaxis	1:20.000-50.000 [47,48]	Se acompañan de manifestaciones respiratorias (laringeas y pulmonares) y/o cardiovasculares, poco después de la transfusión. ¿?
Lesión pulmonar aguda	1:70.000 [45]	¿?
Alloimmunización	1:1.600 [45]	¿?
<i>Reacciones No-Immunológicas</i>		
Sobrecarga por volumen	1:3.200-25:50 [49,50]	¿?
Disnea posttransfusional	?	En las primeras 24h. No puede ser atribuida a sobrecarga, o a lesión pulmonar o reacción anafiláctica. ¿?
Hipotensión	?	A veces se acompaña de rubor facial, disnea o dolor abdominal. ¿?
Hemólisis no-inmunológica		¿?
Otras		hipocalcemia, hiperpotasemia, hipotermia, trombocitopenia dilucional, alcalosis metabólica. ¿?
Reacciones tardías		
<i>Reacciones Inmunológicas</i>		
Reacción hemolítica tardía	1:9.000 [45]	¿?
Alloimmunización contra antígenos sanguíneos	1:1.600 [45]	¿?
Enfermedad de huésped contra injerto	? [50]	¿?
Púrpura trombocitopénica post-transfusional	?	¿?
<i>Reacciones No-Immunológicas</i>		
Sobrecarga de citrato, hierro, hemosiderosis	?	La hemosiderosis se caracteriza por niveles de ferritina elevados, en pacientes con regimen de transfusión crónica. ¿?
<i>Errores en la administración de componentes</i>	1:18.000 [45]	¿?

En países con índices bajos de desarrollo, sólo el 57% de las donaciones de sangre, se someten a detección de agentes patógenos [38].

En los últimos 30 años, además del VIH, se han identificado otros nuevos agentes vectorizados por transfusión (*tabla 1a y 1b*) [40]: el prión causante de la variante de la enfermedad de Creutzfeld-Jacob (vECJ), el virus del Nilo Occidental, el virus de Chikungunya, la enfermedad de Chagas en países no endémicos y la gripe A (H1N1). Parece lógico que nuevos patógenos puedan aparecer en el futuro. La peor circunstancia sería – como ocurrió con el VIH –, que un agente infeccioso permaneciera sin dar señales de su existencia, debido a un periodo de incubación largo, y se acantonara en una gran población de donantes antes de presentar manifestaciones clínicas. No obstante, según Vamvakas et al. [2], un agente similar al VIH podría alcanzar en la actualidad una prevalencia limitada a 1 por cada 10.000 donantes, antes de que se establecieran medidas para interrumpir su transmisión.

En el Reino Unido, los casos de probable enfermedad de Creutzfeld-Jacob (vECJ) vectorizados por transfusión, levantaron una importante alarma socio-sanitaria. En el primer caso documentado, el periodo hipotético de incubación de la enfermedad fue de 6,5 años [52]. En el segundo caso, la transmisión del prión pudo haber sucedido en 1999. Ambos pacientes recibieron sangre no leuco-reducida de donantes que desarrollaron síntomas de la enfermedad tras la donación. Como el periodo de incubación puede ser de hasta 50 años, se calcula que aproximadamente 3.800 personas entre 10 y 30 años (1:11.000 en el Reino Unido) podrían estar incubando una encefalopatía espongiforme, con partículas del prion en la sangre, en la fase pre-sintomática de la enfermedad [2]. En el Reino Unido, se han establecido medidas protectoras contra este patógeno (filtros retenedores de priones y estudios de detección de proteínas específicas).

En España, un total de 22 pacientes con sospecha de infecciones virales de distintos tipos, relacionadas con episodios transfusionales, fueron notificadas durante 2008 –15 de ellas fueron notificadas en Catalunya [42]. De estos 15 casos, en 9 casos finalmente se descartó la relación entre infección y transfusión. Los 6 casos restantes se encontraban en estudio al finalizar el informe de 2008. Un caso diagnosticado de hepatitis C, que fue transfundido en 1989, mostró una relación altamente probable con la transfusión sanguínea.

Otro tipo de complicación infecciosa es la que se produce al administrar componentes sanguíneos contaminados en el momento de la fleboextracción, por la inoculación de agentes bacterianos de la piel del donante (menos frecuentemente por bacteriemia asintomática del donante, y más rara vez durante el procesamiento de la sangre). Esta complicación supone la tercera causa de mortalidad relacionada con la transfusión. La temperatura de conservación de las plaquetas (20-24°C), favorece la proliferación bacteriana. Los hematíes, conservados a 4°C,

tienen un riesgo significativamente menor. Tanto los gram positivos como los gram negativos, pueden ser agentes contaminantes.

En Estados Unidos, antes de la instauración de medidas para la detección de la contaminación de plaquetas de donante único en 2004, la transfusión de plaquetas era responsable del 70% de las muertes por sepsis asociada a la transfusión o TAS (*Transfusion Associated Sepsis*) y la sangre alogénica era responsable del 30% restante. En marzo de 2004, se pusieron en marcha medidas para la detección bacteriana en las plaquetas de donantes y el número de casos notificados se redujo a la mitad [2].

En España, al menos 17 casos – con un caso de muerte – fueron notificados a los programas de Hemovigilancia durante 2007 [40,41]. Otros 17 casos fueron notificados en 2008 – 4 de ellos ocurrieron en Catalunya [42]. Sólo en un caso se confirmó la presencia de *Staphylococcus Aureus* y no hubo muertes relacionadas.

2.3.2 Riesgos no infecciosos

Aunque la causa más frecuente de mortalidad asociada a la transfusión es la reacción hemolítica aguda por incompatibilidad ABO, en la última década se han identificado otros fenómenos de origen no infeccioso (*tabla 1b*), que también se relacionan con una aumento en la incidencia de morbi-mortalidad de los pacientes transfundidos (*figura 4*).

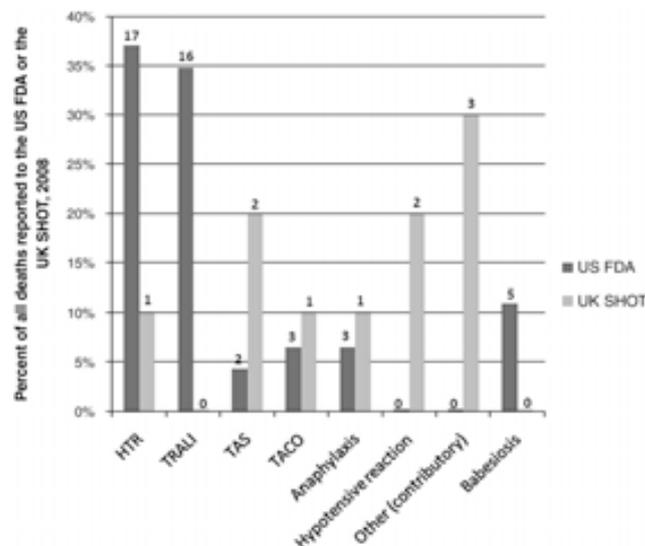


Figura 4. Causas de mortalidad relacionadas con la transfusión sanguínea, documentadas en 2008 por la FDA de los Estados Unidos y el programa de Hemovigilancia SHOT del Reino Unido. Encima de las columnas, se muestra el número de muertes relacionadas con la transfusión (US FDA) o el número de casos en los que la transfusión se relacionó causalmente, o contribuyó a la muerte de los pacientes (SHOT). Según el programa SHOT del Reino Unido, sólo 1 muerte fue específicamente causada por la transfusión sanguínea en 2008 (una sepsis post transfusión de plaquetas). En el resto de los casos de mortalidad (incluidos 2 casos de transfusión inapropiada y 1 caso de reacción febril no hemolítica) a la transfusión se le achacó sólo un papel coadyuvante. HTR (hemolytic transfusion reaction). TRALI (Transfusional Related Acute Lung Injury). TAS (Transfusional Acute Septicemia). TACO (Transfusional Associated Circulatory Overload). Esta figura procede del artículo de revisión de Vamvakas y Blajchman [2].

Por su parte, entre 2006 y 2008, el programa de Hemovigilancia español [40] documentó un total de 15 casos de mortalidad, relacionados con la transfusión de componentes sanguíneos (figura 5).

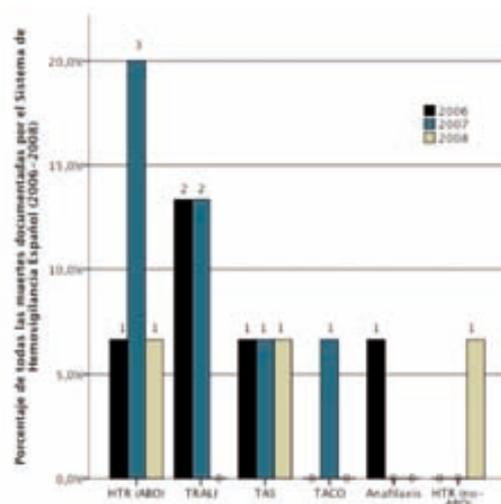


Figura 5. Causas de mortalidad relacionadas con la transfusión sanguínea documentadas por el programa de Hemovigilancia español entre 2006 y 2008. Encima de las columnas, se muestra el número de casos en los que la transfusión se relacionó causalmente o contribuyó a la muerte de los pacientes. HTR (Hemolytic transfusion reaction). TRALI (Transfusional Related Acute Lung Injury). TAS (Transfusional Acute Septicemia), TACO (Transfusional Associated Circulatory Overload), HTR no ABO (Hemolytic transfusion reaction no ABO). Esta figura se ha construido a partir de los datos del documento de Hemovigilancia español de 2008 [40].

Lesión pulmonar aguda asociada a la transfusión, LPA-AT o TRALI.

El término LPA-AT o TRALI (*Transfusional Related Acute Lung Injury*), fue definido por primera vez por Popovsky en 1985 [53]. El TRALI es la lesión pulmonar aguda que sucede en las primeras 6 horas tras la administración de cualquier componente sanguíneo (sobre todo plasma fresco congelado [54]) en pacientes sin otros factores de riesgo asociados. La denominación de posible-TRALI se refiere a aquellos casos en los que la lesión pulmonar aparece relacionada temporalmente con la transfusión, pero además, coexiste con otros factores previos que son habituales en los pacientes críticos: sepsis, neumonía, contusión pulmonar, etcétera.

En el TRALI, las presiones endocavitarias son normales, al contrario de lo que sucede en los pacientes con lesión pulmonar por sobrecarga de volumen secundaria a la transfusión. El TRALI y el posible-TRALI se manifiestan como el síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) [55,56], con un patrón de ocupación alveolo-intersticial bilateral e hipoxia grave (PAFI < 300 mm Hg), requiriendo ventilación mecánica, sin embargo, tienen al menos dos diferencias importantes: (i) la mortalidad del TRALI oscila entre el 5-10% de los casos y por lo tanto es muy inferior al 40-70% que produce el SDRA; (ii) el paciente con TRALI, generalmente

recupera los niveles de oxígeno pre-transfusionales en 48-96h, mientras que los pacientes que sobreviven al SDRA habitualmente presentan secuelas permanentes.

El diagnóstico de TRALI fue estandarizado en abril de 2004 a raíz de la conferencia de consenso celebrada en Toronto, Canadá, [57] y su incidencia real se desconoce. Se ha estimado que 1 de cada 5.000 pacientes transfundidos [53], o 1 de cada 432 pacientes receptores de plaquetas [58] o 1 de cada 557.000 receptores de hematíes, pueden presentar esta complicación [59]. El mecanismo patogénico no está aclarado, aunque se relaciona con la aparición de un secuestro leucocitario en la micro-circulación pulmonar, que provoca alteraciones transitorias en las membranas alveolo-capilares, favoreciendo el edema pulmonar [18].

En la etiología del TRALI pueden estar implicados (i) anticuerpos anti-HLA (*human leucocyte antigen*) y anti-HNA (*human neutrophil antigen*) presentes en el plasma del donante; (ii) mediadores biológicos lipídicos acumulados en los componentes sanguíneos durante el tiempo de almacenamiento; (iii) otros factores aún no identificados [60]. Los anticuerpos contra el HNA-3a, parecen tener una relevancia destacada [61]. Así mismo, se han encontrado otras especificidades (anti-HNA-1b, anti-HNA-2a) en el plasma de donantes, siendo estos más frecuentes en mujeres multíparas [18]. No obstante, la presencia de anticuerpos anti-leucocitarios en la sangre del donante, no ha demostrado ser un predictor independiente de TRALI y aunque la mayoría de pacientes con TRALI presentan anticuerpos, no todos los pacientes con anticuerpos desarrollan un TRALI [54,62]. Por ejemplo, teniendo en cuenta que los anticuerpos anti-HLA aparecen en el 24,4% de las mujeres que han estado embarazadas [63], un paciente politransfundido que haya recibido sangre de alguna donante con estas características, podría presentar anticuerpos anti-leucocitarios aunque no tuviera TRALI. De ahí, que según el consenso canadiense de 2004, el diagnóstico de TRALI debe estar basado en la clínica del paciente, independientemente de los resultados de laboratorio sobre incompatibilidad leucocitaria. Sin embargo, los test de laboratorio reafirman el diagnóstico. Estos test incluyen la demostración de anticuerpos anti-HLA tipo I y II o anti-HNA en el plasma del donante y la presencia del correspondiente antígeno en los linfocitos y/o en los neutrófilos del receptor.

Alternativamente o adicionalmente al modelo de los anticuerpos anti-leucocitarios, Silliman [58,61,65] propuso una etiopatogenia de TRALI basada en dos eventos: un primer evento, en el que la patología pretransfusional del paciente provoca la adhesión de neutrófilos a la microcirculación pulmonar, y un segundo evento, en el que los leucocitos presentes en los componentes sanguíneos, liberan citocinas y moléculas lipídicas que se acumulan en el plasma, siguiendo un patrón dependiente del tiempo de almacenamiento. Estas moléculas estimularían la liberación de oxidasas y proteasas de los neutrófilos del receptor, lesionando el parénquima

pulmonar por mecanismos de inflamación e hiper-permeabilidad capilar. Varios estudios han mostrado resultados consistentes con esta teoría [49,66-68].

En la reunión de consenso de 2004 [57], se plantearon dos estrategias para reducir la incidencia de TRALI. La hipótesis de los anticuerpos, dio soporte a la exclusión de plasma de donantes femeninos con antecedentes de embarazo, mientras que la hipótesis de las moléculas lipídicas dio soporte a la reducción del tiempo de almacenaje, o al lavado de los componentes, independientemente del tiempo que llevarán almacenados. Ambas alternativas tenderían a reducir el “stock” disponible de productos sanguíneos y, de momento, la única resolución aceptada ha sido la exclusión de donantes de sexo femenino. Aunque todavía no se ha alcanzado un consenso definitivo sobre los beneficios de esta estrategia y parece menos eficaz de lo que inicialmente preveía el programa SHOT británico [69], actualmente se apoya la hipótesis de que esta medida aumenta la seguridad de la transfusión de componentes, previniendo hasta un 25% de los casos de TRALI y evitando un 30% de las muertes relacionadas [71].

Un estudio pre-post de 2008, realizado por Wright et al. en el Reino Unido [72], tras la conversión a la administración de plasma fresco congelado de donante varón, mostró una reducción del riesgo para la aparición de eventos hipóxicos en los pacientes transfundidos. Varios estudios, sugieren que el plasma fresco congelado de donante varón – frente al de mujeres con historia previa de embarazos – tiende a dañar en menor medida la función pulmonar postransfusional, aunque otros factores relacionados con el paciente, como la sepsis, el balance de líquidos, etcétera, en contraposición a los anticuerpos procedentes del donante, parecen tener también, un papel primordial en el desarrollo del TRALI.

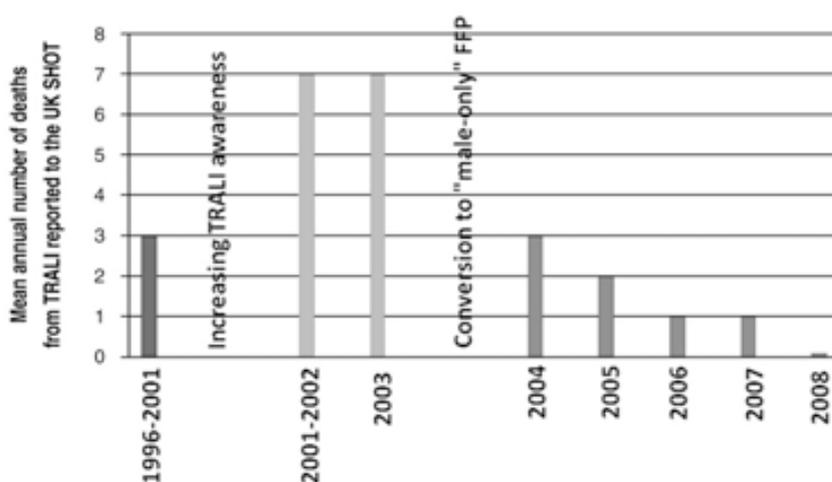


Figura 6. Número medio de muertes por TRALI documentadas en 12 años (1996-2008). El número medio de muertes relacionadas con TRALI, se obtuvo en cada periodo, de los informes de mortalidad relacionada con la transfusión sanguínea del programa SHOT del Reino Unido. No hubo muertes por TRALI en 2008. Esta figura procede del artículo de revisión de Vamvakas y Blajchman [2]

En España, el programa de Hemovigilancia [40] documentó en 2007, un total de 32 casos de sospecha de TRALI con al menos dos muertes relacionadas. En 19 casos, la relación con la transfusión fue probable o segura. Otros 30 casos con sospecha de TRALI fueron notificados durante 2008, de los cuales 9, fueron documentados por el programa d'Hemovigilància a Catalunya [42], donde la incidencia estimada de TRALI ese año fue de 1:32.000.

En el informe de Catalunya de 2009 [173], se ha observado una disminución del número de casos de TRALI, con una incidencia estimada de 1:111.000, lo cual podría atribuirse a la medida de no transfundir plasma procedente de donante de sexo femenino.

Reacciones hemolíticas postransfusionales o HTR (*Haemolytic Transfusion Reactions*)

Las reacciones hemolíticas se consideran *agudas*, si ocurren en las primeras 24 horas post-transfusionales – en la incompatibilidad ABO suelen ocurrir durante la propia transfusión – o *tardías*, cuando aparecen entre los 2 y 20 días después del episodio transfusional.

En las situaciones *agudas*, se produce una rápida destrucción de los hematíes transfundidos. Los anticuerpos naturales del receptor reaccionan con los antígenos ABO de los hematíes del donante, o bien, otros alo-anticuerpos – originados por alo-inmunización secundaria a una transfusión previa o a un embarazo – reaccionan con otra serie de antígenos también presentes en los hematíes del donante.

Las reacciones *tardías* suelen ser moderadas y están causadas por anticuerpos contra antígenos del sistema Rh, o contra los antígenos de los sistemas Kell, Duffy o Kidd.

Después de una transfusión ABO y Rh compatible, hasta un 6% de los receptores formarán anticuerpos contra estos antígenos. La re-exposición al mismo antígeno desencadena una respuesta inmune tardía, que se caracteriza por un descenso en el hematocrito y un aumento de bilirrubina conjugada. Es muy raro que una respuesta tardía produzca una muerte, pero se ha descrito algún caso [48,73].

Las reacciones hemolíticas agudas representan una de las tres primeras causas de mortalidad asociadas a la transfusión alogénica [2,40] y se producen fundamentalmente por errores humanos a la hora de identificar al paciente en el momento de la transfusión y/o en el de la extracción de las muestras necesarias para realizar las pruebas de compatibilidad. La gravedad de la reacciones depende de la cantidad de sangre administrada, aunque la velocidad de infusión también parece ser un factor determinante. En la mayor parte de los casos documentados, el volumen de transfusión fue al menos de 200 mL, pero 10-15 mL han demostrado ser suficientes para desencadenar una reacción [73]. Las manifestaciones clínicas son: fiebre, escalofríos, dolor lumbar e hipotensión persistente. En el paciente anestesiado, el aumento de la temperatura, la

taquicardia, la hipotensión, la hemoglobinuria y el sangrado difuso en el campo quirúrgico, deben ser signos de alarma.

Según un estudio publicado por Linden [74], en el estado de Nueva York, entre 1990 y 1999, se producía una asignación incorrecta de componentes sanguíneos por cada 19.000 concentrados de hematíes, 1 de cada 38.000 transfusiones programadas fue ABO incompatible y 1 de cada 76.000 pacientes transfundidos desarrolló una reacción hemolítica. La mortalidad atribuible a las reacciones hemolíticas fue de 1 por cada 1,8 millones de unidades, la misma que publicó el programa de Hemovigilancia francés en 2002 [75], y similar a la que publicaron Stainsby et al. del programa SHOT británico en 2006 [59] (1 por cada 1,4 millones de componentes sanguíneos).

La *figura 7*, procedente del artículo de revisión de Vamvakas y Blajchman [2], muestra que en los últimos 20 años, la mortalidad asociada a las reacciones hemolíticas agudas por incompatibilidad ABO, se redujo en Estados Unidos gracias al establecimiento de mejoras en la identificación de los pacientes. Sin embargo, las notificaciones de mortalidad por reacciones hemolíticas asociadas a procesos de incompatibilidad no-ABO, aumentaron.

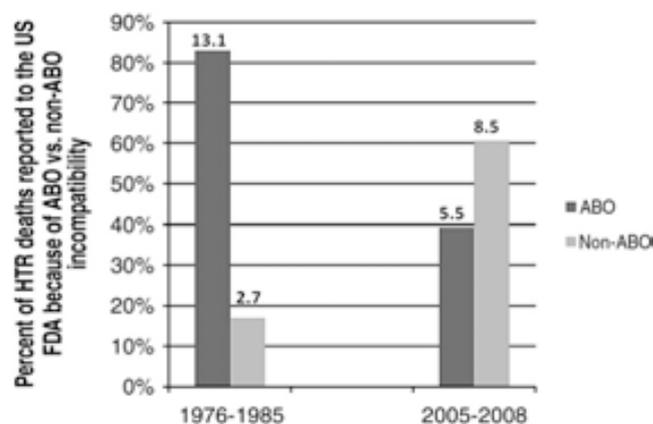


Figura 7. Proporción de muertes secundarias a reacciones hemolíticas agudas por incompatibilidad ABO frente a incompatibilidad no-ABO en dos periodos de tiempo separados por 20 años. El número medio de muertes registradas en cada periodo se muestra encima de cada columna. Figura obtenida del artículo de revisión de Vamvakas et al. [2].

De tal manera, el número medio de muertes por reacciones agudas se ha mantenido estable: entre 1976 y 1985, fue de 15,8 casos por año y entre 2005 y 2008, fue de 14,0 casos por año. Entre 2005 y 2008, el 60,7% de todos los casos de mortalidad relacionados con las reacciones hemolíticas, fueron debidos a problemas de incompatibilidad no-ABO. En el programa de Hemovigilancia del Reino Unido (SHOT) también se ha observado una tendencia similar [69].

El 1% de los pacientes que reciben transfusiones de hematíes compatibles con su sistema ABO y D, formarán alo-anticuerpos contra antígenos incompatibles (Jk^a , Jk^b , Kell, Fy^a , Fy^b , E) y

aunque no existe forma de saber qué pacientes reaccionarán así, una vez han respondido produciendo aloanticuerpos, la probabilidad de que formen otros en futuras transfusiones, es del 20 -25% [76].

La prevención de las reacciones hemolíticas se basa en la correcta identificación y asignación de los componentes. De manera habitual se realiza un estudio de compatibilidad ABO y D, pero los pacientes que han presentado alo-anticuerpos por inmunización previa, requieren que las unidades transfundidas sean compatibles con todos los alo-anticuerpos. Esto no siempre es posible, ya que no todos son detectables.

En ocasiones, la lisis de los hematíes transfundidos no se produce por causas inmunes. Por ejemplo, la administración de los hematíes junto con soluciones hipotónicas, puede producir lisis osmóticas y los excesos de presión ejercidas por los manguitos, pueden producir lisis mecánicas.

En 2008, el programa de Hemovigilancia español [40] registró 165 errores en la administración de componentes. Se comunicaron 61 casos de reacciones hemolíticas. En 16 casos, hubo incompatibilidad ABO, y en 41 casos estuvo implicado otro alo-anticuerpo. Dos casos con incompatibilidad ABO – relacionados con un error en la administración – presentaron un desenlace fatal. En Catalunya [41] se notificaron 51 errores de administración de componentes y se comunicaron 4 casos de HTRs de los cuales 3, fueron por incompatibilidad ABO por errores en la administración. Afortunadamente no hubo desenlaces fatales.

Enfermedad injerto contra huésped o *GVHD* (*Graft versus hospedage disease*)

Esta complicación puede aparecer en pacientes inmunocomprometidos, o en pacientes cuyos donantes comparten con ellos haplotipos HLA (por ejemplo, familiares o grupos sociales cerrados). La sangre transfundida contiene linfocitos-T que proliferan y desencadenan una respuesta inmune contra del huésped. El contenido y la actividad de los linfocitos transfundidos depende entre otras cosas, del tiempo de almacenaje. La enfermedad aparece de 3 a 30 días después de la transfusión y es mortal en el 90% de los casos. Un estudio realizado en Japón – donde la población es genéticamente muy homogénea –, mostró que 4 de cada 847 pacientes [77] que habían recibido sangre almacenada durante menos de 7 días, desarrollaron un *GVHD*. En Estados Unidos, 1 de cada 2.000 habitantes transfundidos podría compartir haplotipos con el donante, sin embargo la enfermedad injerto contra huésped es mucho menos frecuente, quizás porque la sangre se conserva durante más de 7 días, y por lo tanto no contiene linfocitos viables. Una población con riesgo elevado de presentar *GVHD* debe recibir componentes sanguíneos irradiados. La irradiación de los hematíes y plaquetas, [78] inactiva a los linfocitos y previene la

enfermedad en casi la totalidad de los casos [69]. No existe un consenso universal sobre qué pacientes precisan que sus componentes sanguíneos sean irradiados, de manera que algunos centros – oncológicos y pediátricos fundamentalmente – irradian toda la sangre antes de ser transfundida.

Edema pulmonar por sobrecarga de volumen o TACO (*Transfusion associated circulatory overload*)

En pacientes anémicos, especialmente en los que tienen una función miocárdica global disminuida, la administración rápida de componentes sanguíneos – pequeños volúmenes incluidos – pueden desencadenar un edema pulmonar por sobrecarga circulatoria o TACO. En Estados Unidos, 17 casos de mortalidad fueron atribuidos a esta causa durante el periodo de 2005 a 2008 [2], representando la cuarta causa de mortalidad relacionada con la transfusión. La distinción clínica entre TACO – alteración hidrostática por volumen – y TRALI – hiperpermeabilidad capilar por inflamación – es compleja y las dos circunstancias pueden coexistir [63], lo cual explica que la incidencia atribuible a esta entidad clínica sea muy variable [50].

En España, 29 casos fueron notificados durante 2008, 7 de ellos en Catalunya. En 13 casos la relación transfusional fue probable o segura. Afortunadamente no hubo mortalidad relacionada con esta causa. En 2007 se notificaron 39 casos en España, uno de los cuales falleció [40].

Anafilaxis

Es una reacción potencialmente mortal. Ocurre en 1 de cada 20.000 – 50.000 unidades [47,48]. Al entrar en contacto con la transfusión, el paciente desarrolla una reacción anafiláctica similar a las reacciones hemolíticas agudas, aunque característicamente no presentan fiebre. La respuesta está desencadenada por proteínas presentes en el plasma del donante y la causa más frecuente es el déficit congénito de IgA en el receptor (1 de cada 700 habitantes tienen esta alteración en Europa).

Los pacientes formaron alo-anticuerpos tipo IgG, IgM, IgE (fundamentalmente) o anti-IgA en un exposición previa con sangre de donante o durante un embarazo, y al contactar de nuevo con el antígeno, desarrollan la respuesta anafiláctica. Los pacientes con déficit de IgA deben recibir concentrados de hematíes lavados, o unidades libres de IgA.

Púrpura trombocitopénica postransfusional

La transfusión sanguínea a pacientes previamente sensibilizados (por embarazo, o por la transfusión de cualquier componente sanguíneo), se acompaña de una trombocitopenia grave, secundaria a la producción de anticuerpos antiplaquetarios, habitualmente anti-HPA-1a. Por razones desconocidas, el paciente forma un potente anticuerpo que destruye las plaquetas del receptor (HPA-1a negativo) y las propias plaquetas del donante (HPA-1a positivo). La mortalidad de esta entidad es del 8% [79], aunque según el programa SHOT, parece haber disminuido [69].

Sobrecarga de citrato

Cada concentrado de hematíes contiene aproximadamente 3 gramos de citrato, que se administra como anticoagulante. Excepto en las situaciones de insuficiencia hepática o en los casos de transfusión masiva, el citrato es absorbido rápidamente por el hígado. Las manifestaciones de la toxicidad por citrato son las propias de la hipocalcemia: temblor, prolongación del ST, fibrilación ventricular, insuficiencia cardiaca. La hipotermia, y la hiperpotasemia inducida por la sangre almacenada aumentan la toxicidad del citrato. La administración de calcio intravenoso corrige estas alteraciones [18].

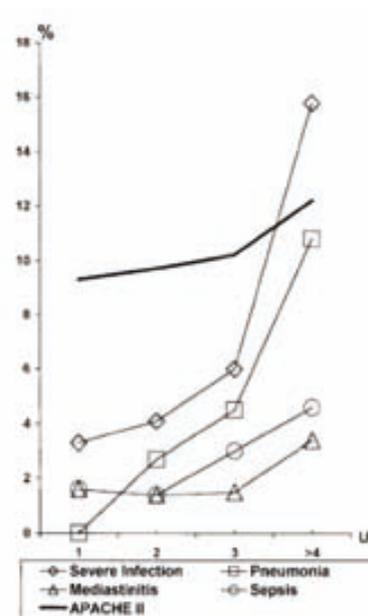
Sobrecarga de hierro

Una unidad de eritrocitos contiene aproximadamente 250 mg de hierro. La excreción habitual diaria de hierro es de 1-2mg por día. Por lo tanto, la transfusión de hematíes puede producir una sobrecarga de hierro que con el tiempo tiende a dañar el miocardio, el sistema endocrino y el hígado, sobre todo en los pacientes que se transfunden regularmente, como es el caso de aquellos con talasemia, hemopatías malignas o dismielopoyesis.

Transfusión sanguínea y mortalidad mediada por mecanismos fisiopatológicos poco conocidos. Alteraciones de la inmuno-modulación secundarias a la transfusión

El ensayo clínico randomizado TRICC realizado por Hébert et al. [16] y publicado en 1999, mostró que un protocolo liberal de transfusión sanguínea – comparado con un protocolo restrictivo – se asociaba a una mayor incidencia de complicaciones postoperatorias y a una mayor incidencia de mortalidad. Otro estudio realizado entre 1996 y 2003 por Murphy et al. en el Reino Unido, [80] sobre una serie retrospectiva de 8516 pacientes intervenidos de cirugía cardiaca, indicó también que los pacientes transfundidos presentaban un mayor riesgo de mortalidad precoz (a los 30 días de la intervención), y tardía (1 año después de la intervención).

En 2001, Leal-Noval et al. [81] publicaron los resultados de un estudio prospectivo realizado con 738 pacientes intervenidos de cirugía cardiaca. El objetivo fue observar si existía alguna relación entre la administración de componentes sanguíneos y el desarrollo de infecciones postoperatorias. Según sus conclusiones, la aparición de neumonía, mediastinitis o sepsis postoperatoria secundaria a la transfusión leuco-reducida, siguió un patrón dosis dependiente (≥ 1 unidad en el caso de las plaquetas, ≥ 2 unidades para el plasma, ≥ 4 unidades para los concentrados de hematíes) independientemente del sangrado posquirúrgico o del estado del paciente en las primeras 24 horas de su ingreso. La *figura 8* obtenida del artículo de Leal-Noval, muestra la relación entre las unidades de sangre transfundidas y el porcentaje de infección.



En un estudio observacional de 248 pacientes con lesión pulmonar aguda, Netzer et al. [82] hallaron en 2007, una asociación entre la transfusión sanguínea y la mortalidad intrahospitalaria. Aunque dicha asociación también estaba presente con la utilización de sangre leuco-reducida, la magnitud del riesgo de mortalidad fue mayor en los pacientes que recibieron sangre no leuco-reducida.

Varios trabajos dan soporte a la hipótesis de que la transfusión de sangre alogénica – en particular la no leuco-reducida, pero también la leuco-reducida – se asocia con la aparición de fallo multiorgánico o MOF (*Muliple Organ Failure*). Los mecanismos etiopatogénicos son poco conocidos, pero los componentes sanguíneos podrían inducir alteraciones en la inmunomodulación del receptor, activando la susceptibilidad de los neutrófilos para producir enzimas proteolíticos, desencadenando el fallo multiórganico y favoreciendo la aparición de infecciones [83]. Por lo tanto, en realidad, la asociación entre transfusión y mortalidad a corto-medio plazo, podría ser el reflejo de un efecto pro-inflamatorio provocado por la transfusión, de manera similar al efecto postulado para la patogénesis del TRALI. Silliman en 1994 [68] y posteriormente Zallen en 2000 [67], observaron que el plasma obtenido de concentrados de hematíes activaba la producción de radicales libres por parte de los neutrófilos, inducía citotoxicidad y lesionaba el endotelio pulmonar, y que esta respuesta dependía de la dosis y del tiempo de almacenamiento de los componentes sanguíneos. En 1998, Chin-Yee et al. [84] mostraron que si el tiempo de almacenaje de los concentrados de hematíes era suficientemente

corto, no se producía una activación de los neutrófilos que contenían, de manera que la reducción de este tiempo o en su defecto la reducción leucocitaria, debería eliminar el mecanismo pro-inflamatorio. Previamente, los estudios de Hachida et al., de 1995 [85], sobre los posibles beneficios de la reducción leucocitaria en los circuitos de circulación extracorpórea en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, sugirieron que la transfusión de sangre no leuco-reducida podía producir fallo cardíaco o edema pulmonar. En el estudio de Johnson et al. de 2001 [86], se comprobó que la administración de un tipo de hemoglobina polimerizada, presentaba un riesgo de fallo multiorgánico significativamente menor que la administración de sangre alogénica. El grupo que recibió sangre, presentó signos de activación de neutrófilos mostrando una mayor producción de superóxidos y liberación de elastasas, lo cual no ocurría con el grupo que recibió hemoglobina polimerizada.

De forma paralela, Forceville et al. [87] sugirieron en 2002, que el hierro que la hemoglobina transfundida transporta, podría actuar como un potenciador del estrés oxidativo, especialmente en los pacientes con fallo multiorgánico. La transfusión sanguínea se utiliza con objeto de incrementar la entrega de oxígeno tisular (Do_2). Sin embargo, según Forceville et al. un incremento en la Do_2 en los pacientes con respuesta inflamatoria sistémica, podría aumentar la producción de radicales hidroxilo (OH), mostrando un efecto tóxico. En este sentido, los sujetos de la rama liberal del ensayo clínico TRICC [16] que en promedio recibieron un 3 unidades de sangre *extra*, también recibieron aproximadamente un *extra* de 750 mg de hierro, lo cual pudo empeorar una posible situación previa de estrés oxidativo [2,86]. Una unidad de sangre contiene más de 100 veces la cantidad de hierro que es absorbida diariamente por la dieta, y la transfusión sanguínea múltiple puede dar lugar a una sobrecarga de hierro [15]. En una situación de respuesta inflamatoria generalizada, donde los sistemas antioxidantes están disminuidos y los transportadores de hierro (haptoglobina/tranferrina/ferritina) están sobresaturados, la sobrecarga férrica puede resultar nociva [88].

Según Vamvakas y Blajchman [2], 11 ensayos clínicos randomizados han presentado resultados sobre la mortalidad postransfusional a corto plazo en pacientes receptores de sangre leuco-reducida frente a no leuco-reducida. En el conjunto de 5 de estos estudios, realizados en cirugía cardíaca [89-93], la transfusión no leuco-reducida se asoció con un incremento en el riesgo de mortalidad (OR 1,72, IC95%: 1,05 a 2,81). Por el contrario, en otros 6 ensayos clínicos que se llevaron a cabo en otros tipos de cirugía [89,94-98], la transfusión de sangre alogénica no leuco-reducida no se asoció a un incremento de mortalidad. Es posible que en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, aparezcan mecanismos compensadores a una respuesta

inflamatoria generalizada que se produce por la exposición a la circulación extracorpórea, la hipotermia, o el síndrome de isquemia-reperusión [2]. En estos pacientes, según Biling y Brand [99], los mediadores biológicos de los concentrados de hematíes podrían dificultar la actuación de dichos mecanismos y facilitar la aparición de una respuesta inflamatoria general. Sin embargo, según la revisión mencionada [2], hasta la fecha ningún ensayo clínico randomizado ha podido demostrar una asociación entre la transfusión y el fallo multiorgánico. De tal manera y por el momento, la etiología por la que la transfusión se asocia con un incremento en el riesgo de mortalidad en cirugía cardíaca, se desconoce. Aunque en el conjunto de estos 11 ensayos clínicos, la mortalidad global fue mayor en el grupo de pacientes con transfusión no leuco-reducida, la transfusión, en realidad, no se asoció con ninguna causa concreta que pudiera conducir a la muerte.

En abril de 2010, Moskowitz et al. [100] publicaron los resultados de un estudio prospectivo realizado en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, para comprobar si una estrategia de ahorro transfusional, (n=586) era igualmente segura que un programa liberal de transfusión (n=586). Según sus resultados, un programa conservador, basado en un concepto de anemia permisiva, es seguro y efectivo, y reduce la incidencia de complicaciones y muerte.

Teniendo en cuenta los riesgos asociados a la administración de los componentes sanguíneos y siguiendo las recomendaciones de 2007 de la STC [1], estratificar cuidadosamente las probabilidades de que un paciente necesite ser transfundido, sigue teniendo una importancia relevante a la hora de establecer las estrategias más adecuadas para lograr el máximo ahorro transfusional.

2.4 ESTRATEGIAS DE AHORRO TRANSFUSIONAL

La conservación de la sangre es un concepto global que versa sobre la utilización de todas las posibles alternativas disponibles para reducir la exposición de los pacientes a los derivados sanguíneos. Para encontrar las mejores opciones, cada centro debería seleccionar sus recursos de la forma más apropiada, lo cual implica necesariamente establecer un sistema de recogida de datos fiable [1, 101].

En una aproximación multimodal a una estrategia de ahorro transfusional, la aplicación de un modelo predictivo permite asignar eficientemente medidas específicas en los pacientes de mayor riesgo.

Tres pilares soportan el concepto global de ahorro de sangre en cirugía cardíaca (*tabla 2*) [101]: (i) aumentar la masa eritrocitaria preoperatoria, (ii) disminuir las pérdidas sanguíneas y (iii) optimizar la indicación transfusional.

Tabla 2. Aproximación multimodal a la conservación de sangre en cirugía cardíaca
<p>Valoración de los factores de riesgo (modelos predictivos)</p> <p>Aumentar la masa eritrocítica preoperatoria</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) Tratamiento con eritropoyetina (EPO) (2) Tratamiento con hierro oral o endovenoso (3) Donación autóloga de sangre <p>Disminuir las pérdidas sanguíneas perioperatorias</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) Antiagregación plaquetaria preoperatoria (2) Cirugía sin circulación extracorpórea (CEC) (3) Recuperadores de células sanguíneas (4) Pérdidas innecesarias de sangre (5) Revisión quirúrgica precoz (6) Administración de sangre procedente del mediastino (6) Presión positiva al final de la espiración (PEEP) <p>Optimizar la indicación transfusional</p> <ul style="list-style-type: none"> (1) Indicación basada en la hemoglobina y en otros indicadores fisiológicos de tolerancia a la anemia (2) Test de coagulación a la cabecera del paciente (3) Análisis de resultados de los protocolos asistenciales

2.4.1 Optimizar la indicación transfusional

(1) *Indicación basada en la hemoglobina.* Según Van der Linden et al. [101], considerar las cifras de hemoglobina como criterio transfusional exclusivo tiene limitaciones importantes, ya que la fluidoterapia puede afectar significativamente a la interpretación de los umbrales de hemoglobina. Así, en pacientes con aportes de sueroterapia, una adherencia a un umbral fijo de hemoglobina puede incrementar paradójicamente la indicación transfusional, a no ser que dicho

umbral sea realmente bajo, lo cual aumentaría el riesgo de complicaciones en pacientes especialmente sensibles a la anemia.

Por otro lado, los resultados que algunas máquinas ofrecen sobre las cifras de hemoglobina, no siempre son suficientemente precisos. Una posible e importante limitación para una estrategia transfusional restrictiva de un centro que base la indicación en las cifras de hemoglobina, es la que se deriva de los sesgos que pueden presentar las máquinas y/o los técnicos que efectúan los análisis de las muestras [102].

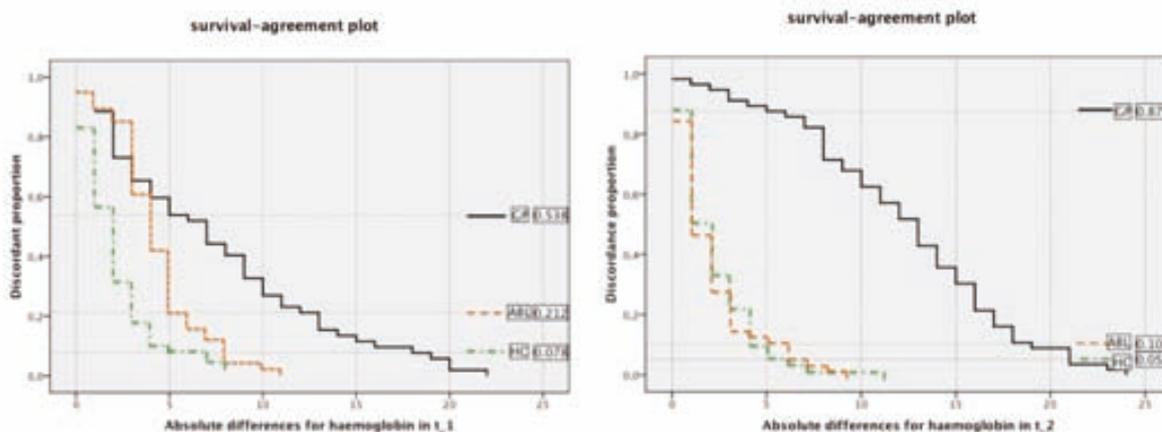


Figura 9a. Proporción de desacuerdos clínicamente relevantes entre los niveles de hemoglobina calculados por tres aparatos POC (GP: GEMPremier3000. ABL: ABL800. HC: HemoCue) y la máquina de referencia del Hospital (Beckman Coulter). Las diferencias $\geq 5\text{g/L}$ entre las máquinas, se consideraron clínicamente relevantes. t_1 (tiempo_1): justo después de canalizar la arteria radial, antes de la administración de cualquier líquido al paciente. t_2 (tiempo_2): justo antes del cierre del tórax, en cirugía con circulación extracorpórea [103].

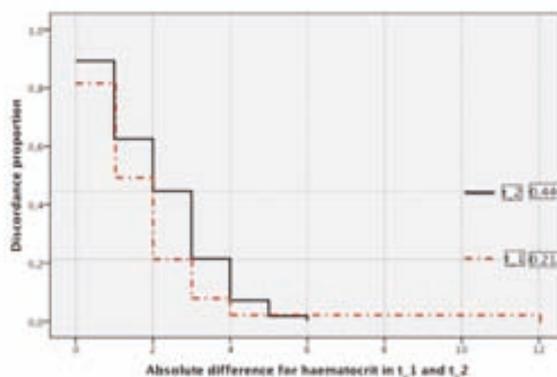


Figure 9b. Proporción de desacuerdos clínicamente relevantes entre los niveles de Hematocrito del GEMPremier 3000 y la máquina de referencia (Beckman Coulter) en t_1 y t_2 . Un valor $\geq 2\%$ fue considerado clínicamente relevante t_1 (tiempo_1): justo después de canalizar la arteria radial, antes de la administración de cualquier líquido al paciente. t_2 (tiempo_2): justo antes del cierre del tórax en cirugía con circulación extracorpórea [103].

En 2009 realizamos un estudio prospectivo en nuestro centro, [103] para observar el grado de acuerdo entre las mediciones de los valores de hemoglobina y hematocrito de las diferentes máquinas a la cabecera del paciente o point of care (POC) disponibles en el área de cirugía cardiaca, con respecto a un sistema de medición – considerado de referencia –, ubicado en el

laboratorio central del Hospital. Algunas de las máquinas POC implicadas en el proceso de medición, mostraron sistemáticamente desacuerdos clínicamente relevantes con el procedimiento de referencia (*figuras 9a y 9b*). De tal manera, la observación de los resultados de dichas máquinas, inducía sistemáticamente a un exceso de indicación transfusional dentro y fuera del quirófano.

Como resultado, hasta un 39,6% de los pacientes podrían haber sido transfundidos innecesariamente en base a la lectura de un determinado POC. Previamente Gehring et al. [104] y Steinfeld-Visscher et al. [105] habían obtenido conclusiones similares en 2002 y 2006, respectivamente.

A raíz de los resultados de diversos estudios, la tendencia general actual para optimizar la indicación transfusional, es utilizar *indicadores fisiológicos* de oxigenación tisular que complementen las cifras de hemoglobina [36].

(2) *Test de coagulación a la cabecera del paciente.* En 2004 Avidan et al. [106] mostraron que la utilización de algoritmos basados en los resultados de los test de coagulación mediante dispositivos (POC) o la valoración de los test rutinarios de coagulación, reducía por igual el número de concentrados de hematíes transfundidos y otros componentes sanguíneos. Sin embargo, la interpretación clínica aislada, producía un exceso de transfusión. El uso de dispositivos POC (tromboelastograma) puede además agilizar significativamente el diagnóstico diferencial de un paciente con un sangrado activo, reduciendo la demanda.

(3) *Análisis de resultados de protocolos asistenciales.* Mallet et al. [107] demostraron en 2000, que instaurar y revisar periódicamente los resultados de un protocolo transfusional en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca electiva, consiguió reducir hasta en un 43% el número total de transfusiones. Estudios previos realizados por Helm et al. [108] y Ovrum et al. [109] mostraron conclusiones similares. Un protocolo transfusional, ajustado a la actividad de cada unidad asistencial, que se revisa y actualiza periódicamente, unifica los criterios de los profesionales implicados y permite reducir eficazmente el número de transfusiones innecesarias.

2.4.2 Aumentar la masa eritrocitaria preoperatoria

Es frecuente que los pacientes que se intervienen de cirugía cardíaca, tengan déficits de hierro y presenten anemia asociada a procesos inflamatorios crónicos o a enfermedades degenerativas. Según las guías de la STS y la SCA [1], la anemia debe ser diagnosticada y tratada de acuerdo con su etiología, antes de la cirugía.

(1) Tratamiento con eritropoyetina (EPO)

La EPO es una glicoproteína endógena sintetizada por el riñón en respuesta a la hipoxia tisular y a la anemia, que facilita la diferenciación de las células pluripotenciales de la médula ósea y produce un aumento la síntesis de los gupos hemo. Los pacientes con deterioro de la función renal, suelen tener una producción inadecuada de EPO. El uso de β -bloqueantes, la presencia de citokinas – cuya producción está aumentada en los procesos inflamatorios – y la isquemia renal perioperatoria, limitan la producción de EPO. También el manejo de los pacientes, incrementando la entrega de oxígeno a los tejidos puede suprimir la producción de EPO. Todos estos argumentos, favorecen la hipótesis de que la administración de esta glicoproteína, debe resultar beneficiosa para prevenir una reducción crítica de la masa eritrocitaria, en los pacientes intervenidos de cirugía cardiaca.

La EPO humana recombinante fue desarrollada hacia 1980. Su administración asociada con hierro, está indicada en el tratamiento de la anemia (hemoglobina \leq 13g/dL), en la insuficiencia renal y como profilaxis de la transfusión sanguínea en un amplio abanico de cirugías. Es un recurso caro, pero eficaz si el paciente tiene disponibilidad de hierro, vitamina B12 y ácido fólico [101]. La respuesta clínica es el aumento de reticulocitos en sangre periférica a los 4 -10 días, y el de hematíes entre 1 y 2 semanas [110]. Según una revisión sistemática y un meta-análisis sobre 11 ensayos clínicos realizado en 2006 por Alghmandi et al., la administración de EPO reduce significativamente la transfusión sanguínea (RR = 0,53, IC95%: 0,32 a 0,88) [111]. Un típico tratamiento preoperatorio es de 600 UI/kg, dos veces por semana, durante tres semanas previas a la cirugía. No obstante, aunque el principal efecto secundario es la hipertensión arterial, también puede observarse aplasia pura de la serie roja, aumento del número de plaquetas relacionado con la dosis y trombosis de fístulas arteriovenosas. A pesar de sus posibles beneficios en la reducción del riesgo transfusional, no hay estudios a gran escala sobre la seguridad de la EPO en pacientes intervenidos de cirugía cardiaca en general, y menos, sobre la seguridad de la EPO en pacientes con angor inestable o con cardiopatía isquémica crónica. Por lo tanto, su uso para incrementar la masa eritrocitaria en los pacientes que vayan a ser intervenidos de cirugía de revascularización miocárdica con o sin CEC, no ha sido avalado [1].

(2) Tratamiento con hierro. El hierro es imprescindible para el desarrollo eficaz de la eritropoyesis. La ferropenia es el déficit nutricional más frecuente en la población y da lugar a una anemia hipocrómica y microcítica. El tratamiento es de 50 a 100mg /día en forma de sulfato o gluconato ferroso. La admistración de hierro oral es eficaz para corregir la anemia ferropénica preoperatoria y disminuye la transfusión sanguínea, sin embargo no ha demostrado ser eficaz en

el periodo postoperatorio inicial o en los pacientes críticos [18,110].

(3) La Donación preoperatoria de sangre autóloga (DPSA) o PAD, (Patient autologous donation) es una modalidad de autotransfusión que consiste en la extracción y almacenamiento de la sangre del paciente, varios días o semanas antes de la cirugía, para su posterior administración [110]. Sin embargo, en cirugía cardiaca de revascularización miocárdica no es una práctica habitual, debido a la opinión generalizada de que la extracción de sangre puede aumentar el riesgo de eventos isquémicos o de inestabilidad hemodinámica en los pacientes cardíopatas [1]. La DPSA, requiere una organización asistencial compleja pero además, que la respuesta de la médula ósea del paciente sea adecuada, ya que si no se asocia con un incremento real de las cifras de hemoglobina posteriores a la donación, puede producir en realidad, un aumento de las necesidades transfusionales. Además, con la DPSA no se elimina el riesgo de contaminación bacteriana del concentrado de hematíes, ni el riesgo del error administrativo, ni el envejecimiento de los concentrados, y suele ser necesario utilizar EPO. La falta de informes de seguridad sobre la utilización de la EPO en el paciente con cardiopatía isquémica, añade una importante limitación para la DPSA en los pacientes programados para revascularización miocárdica, con o sin CEC.

2.4.3 Disminuir las pérdidas sanguíneas

(1) Ajustar la antiagregación plaquetaria preoperatoria. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), el dipiridamol, la aspirina (AAS) y el clopidogrel son antiagregantes plaquetarios que incrementan las pérdidas sanguíneas [1]. Los AINES provocan una inhibición reversible de la ciclooxigenasa y deben ser suspendidos entre 12 y 24 horas antes de la cirugía.

La AAS y las Tienopiridinas – clopidogrel y ticlopidina – producen una inhibición irreversible de la agregación. Suspender estos fármacos de 7 a 10 días previos a la cirugía, permite una regeneración plaquetaria del 70 al 100%. Sin embargo, debido al riesgo de complicaciones trombóticas asociado a la suspensión de estos fármacos, es necesario mantener dosis bajas de AAS (100mg/día) antes de la cirugía [1].

Habitualmente, siempre que las condiciones de los pacientes lo permiten, se retrasa la cirugía hasta que han transcurrido 7 días de la suspensión del clopidogrel. En caso de que no pueda retrasarse la cirugía por un riesgo trombótico elevado o por inestabilidad del paciente, hay que tener en cuenta que: (i) el 50% de las plaquetas se regeneran en 5 días, lo cual se considera suficiente para una correcta hemostasia y (ii) el metabolito activo del clopidogrel permanece en sangre hasta 18 horas después de la última dosis, e inhibe la función plaquetaria durante ese

tiempo, sea esta endógena o procedente de una transfusión. Por lo tanto, es aconsejable retrasar la cirugía al menos 24 horas después de la última dosis.

Los inhibidores de los receptores plaquetarios GPIIb/IIIa son los antiagregantes más potentes.

El tiempo de seguridad para el Abciximab es de 24 a 48h. y de 4 a 8h. para el Tirofiban.

El tratamiento anticoagulante oral (Sintrom® o Warfarina®) inhibe la regeneración de la vitamina K, encargada de modular la carboxilación de los factores hepato-dependientes II, VII, IX, X y las proteínas inhibitoras C y S. La vitamina K limita la función de estos factores y produce un déficit en la formación de trombina. El tratamiento anticoagulante se suspende 3 días antes de la cirugía y se sustituye con heparina. En pacientes en los que la cirugía no puede retrasarse, debe administrarse vitamina K.

El complejo protrombínico (CP) contiene los factores II, VII, IX y X, las proteínas C, S y antitrombina III y heparina. Está indicado para conseguir una mejoría en la actividad de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, cuando dicha actividad está reducida y se produce un sangrado importante, o si el paciente va a ser intervenido de una cirugía de alto riesgo de sangrado. La principal ventaja – respecto al plasma –, es que la concentración de factores es 25 veces mayor, lo cual reduce el volumen de líquido administrado – evitando sobrecargas que pueden favorecer el edema – y permite administrarlo en menos tiempo. El principal inconveniente es el riesgo de trombosis.

(2) Cirugía sin circulación extracorpórea. Según los resultados de varios ensayos clínicos y al menos dos meta análisis, la cirugía de revascularización sin circulación extracorpórea (CEC) tiene un menor riesgo de sangrado y transfusión que la cirugía con CEC [112,113]. La revascularización miocárdica mediante injertos arteriales y/o venosos utilizando circulación extracorpórea es la técnica quirúrgica estándar para restablecer el flujo sanguíneo en el tejido miocárdico isquémico. Sin embargo, para evitar ciertos efectos nocivos de la CEC – como el síndrome de respuesta inflamatoria, los problemas relacionados con la hemodilución, las alteraciones en la coagulación, los problemas derivados de la hipotermia o el déficit de perfusión tisular – la revascularización miocárdica sin CEC, comenzó a realizarse en la década de los años 80. Buffolo [114], probó que la incidencia de mortalidad era equivalente a la obtenida con la técnica convencional. Posteriormente, diversos estudios han mostrado que los pacientes intervenidos sin CEC, presentan niveles más bajos de marcadores biológicos de la inflamación, como la elastasa plasmática, el factor de complemento activado 3a (C3a), la IL-8, el TNF- α y la IL-6, lo que se relaciona con una menor aparición de complicaciones postoperatorias [115,116].

Con esta técnica, se accede al corazón mediante esternotomía media, de la misma manera que en la cirugía con CEC. No obstante, el procedimiento se desarrolla sin la administración de cardioplejia, con el corazón lleno y latiendo. El miocardio sobre el que se opera, se encuentra suspendido y estabilizado mediante sistemas de fijación. No tener que parar el corazón, evita la isquemia global miocárdica y el fenómeno de isquemia-reperusión que se produce al restablecer el funcionamiento del corazón con la entrada de sangre caliente oxigenada en el sistema vascular coronario. Se ha comprobado que la liberación de marcadores de lesión miocárdica (pico de troponina-t y creatínquinasa-MB) es significativamente inferior en los operados sin CEC, a pesar de que con esta técnica, la correcta perfusión miocárdica también puede verse comprometida por momentos de inestabilidad hemodinámica y/o episodios de isquemia, sobre todo cuando se coloca el corazón para exponer la zona a revascularizar, y al ocluir momentáneamente la arteria sobre la que se va a realizar la anastomosis.

En la última década, ha existido un importante desarrollo tecnológico en el campo de los estabilizadores para fijar las zonas de miocardio donde se encuentran las arterias enfermas, lo cual permite una mejor tolerancia hemodinámica, y una disminución de eventos isquémicos durante la intervención. Esto posibilita a los cirujanos realizar anastomosis en zonas laterales e inferiores del corazón, antes no accesibles [117]. Por otro lado, los episodios de inestabilidad hemodinámica que pueden ocurrir durante la realización de las anastomosis, suelen ser bien controlados optimizando la volemia y aumentando el retorno venoso, aunque en ocasiones hace falta además, un tratamiento farmacológico inotrópico.

En 1960, Ott y Cooley comenzaron el uso de cristaloides para el purgado de la CEC, y los requerimientos de transfusión sanguínea dejaron de ser una absoluta necesidad en los casos de revascularización miocárdica. Actualmente, la cirugía sin CEC se asocia con una reducción en los requerimientos transfusionales [117-119]. En un estudio de casos y controles realizado en 2005, Frankel et al. [120] observaron que la cirugía sin CEC se asociaba con una reducción de la incidencia transfusional (OR=0,3, IC95% de 0,24 a 0,31), y una reducción de en la incidencia de transfusión múltiple (OR=0,4, IC95% de 0,36 a 0,51).

En el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, esta técnica es de elección aunque hoy en día existe cierta controversia, ya que diversos autores señalan una menor durabilidad de los injertos a largo plazo, si se compara con la revascularización con CEC [117,120,121].

(3) *El uso de los recuperadores* de células sanguíneas persigue disminuir las pérdidas hemáticas y reducir las necesidades transfusionales. Algunos estudios han relacionado el uso de los recuperadores con la aparición de coagulopatías y diátesis hemorrágica [122], sin embargo otros

más recientes [123], parecen confirmar la eficacia de estos sistemas en la reducción de las necesidades transfusionales. Con los recuperadores de células sanguíneas, aproximadamente la mitad del volumen aspirado, se reinfunde a los pacientes. Si bien una adecuada hemostasia intraoperatoria, podría evitar el uso de estos aparatos en los pacientes con riesgo bajo de sangrado [1], hoy en día, la mayor parte de los estudios avalan el uso de esta tecnología [124]. Su indicación en la cirugía de revascularización sin CEC se realiza en situaciones en las que se prevean pérdidas importantes de sangre, como ocurre en las reintervenciones, la realización de más de 2 injertos coronarios, el tratamiento previo con Clopidrogel en los 5 a 7 días previos, el uso de los antagonistas GP IIb/IIIa (24 horas si es abciximab y en las últimas 8 horas si es tirofiban) y en la plaquetopenia (< 150.000 plaquetas). También está indicado en los casos que presentan alteraciones de la coagulación y en los casos en que los pacientes presentan anticuerpos específicos que dificulten o limiten la disponibilidad de componentes sanguíneos.

(4) Pérdidas innecesarias de sangre. Los pacientes ingresados en las unidades de cuidados posquirúrgicos sufren multitud de actuaciones médicas que les producen pérdidas hemáticas. Según un estudio realizado por Corwin et al. [125], con 142 pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos, la flebotomía fue un factor clínicamente relevante implicado en las necesidades transfusionales. Las medidas adecuadas para reducir las pérdidas innecesarias de sangre, incluyen utilizar tubos de pequeño volumen, no eliminar la sangre remanente de las líneas arteriales o venosas y reducir el número de analíticas. Estas medidas pueden reducir las pérdidas sanguíneas hasta en un 47%. El estudio ABC publicado en 2002 por Vincent et al. [126], constató también que los pacientes ingresados en las unidades de cuidados críticos, sufren una extracción media diaria de 40 a 70 mL de sangre. Optimizar estas prácticas disminuye significativamente las pérdidas sanguíneas y las transfusiones sanguíneas innecesarias.

(5) En el postoperatorio, *la revisión quirúrgica precoz* es necesaria en los casos de sangrado no justificado, ya que reduce el número de transfusiones y mejora el pronóstico de los pacientes [127].

(6) La *administración de sangre procesada* procedente del mediastino, puede ser beneficiosa [1].

(7) La *PEEP* produce una presión mecánica en el corazón y en la vascularización torácica. El uso profiláctico de la *PEEP* para prevenir el sangrado durante el postoperatorio no está indicado, sin embargo y aunque los resultados en general son contradictorios, algunos estudios no controlados [128] han mostrado efectos positivos, por lo tanto los incrementos de la *PEEP* podrían resultar útiles, frenando en ciertos casos el sangrado activo.

2.5 MODELOS PREDICTIVOS QUE EVALÚAN EL RIESGO DE PRECISAR SANGRE EN CIRUGÍA CARDIACA y FACTORES DE VARIABILIDAD QUE LIMITAN SU USO.

En 2007, Shehata et al. [129] revisaron en HealthSTAR y MEDLINE los estudios realizados para identificar factores clínicos asociados a un incremento del riesgo transfusional, en adultos intervenidos de cirugía de revascularización miocárdica. Como resultado de la búsqueda – de los 2461 abstracts publicados entre 1966 y diciembre de 2005 – sólo 21 estudios que presentaban modelos predictivos de riesgo de recibir sangre perioperatoria fueron seleccionados. El rango de incidencia transfusional en estos 21 estudios osciló entre el 7% y el 97% (tabla 3a,b,c).

A partir de 2005, al menos tres grupos de trabajo han desarrollado nuevos modelos que evalúan el riesgo de precisar sangre en cirugía cardiaca. Entre ellos, los modelos TRACK [4] y TRUST [5] destacan porque: (i) fueron desarrollados a partir de los datos de pacientes intervenidos de todo tipo de cirugía cardiaca; (ii) su funcionamiento fue validado en cohortes diferentes a las que sirvieron para generarlos; y (iii) sus respectivos autores publicaron las características completas de las ecuaciones de regresión, facilitando su uso a otros centros. De los 21 estudios previos, tan solo el modelo publicado por Karkouti en 2001 [7] y el publicado por Moskowitz en 2004 [6], presentan también estas características. El modelo de Karkouti et al. [7] se diferencia de los otros tres mencionados, en que fue exclusivamente desarrollado con los datos de pacientes que fueron intervenidos de cirugía de revascularización miocárdica primaria electiva con circulación extracorpórea.

Uno de los factores que limita el uso universal de los modelos predictivos publicados, es la presencia de una marcada variabilidad institucional a la hora de establecer la indicación de transfundir. En 1991, Goodnought et al.[130] observaron que el porcentaje de pacientes transfundidos para un mismo tipo de cirugía, en 18 hospitales norteamericanos, osciló entre el 0% y el 97%. Posteriormente, Stover et al. [8] mostraron en 1998, que a pesar de las publicaciones previas, los hospitales norteamericanos seguían comportándose como factores independientes en el riesgo de que un paciente fuera transfundido, de manera que en cirugía de revascularización miocárdica, las odds ratio en los centros con protocolos *liberales*, fueron hasta 6,5 veces mayores (IC95%: 3,8 a 10,8) que en los centros que protocolos *conservadores*. Incluso en el subgrupo de pacientes con un riesgo bajo de precisar sangre (riesgo < 20%), la indicación transfusional mostró una variabilidad que osciló entre 27 y el 92%. Hutton et al. [131] presentaron en 2005, las diferencias en la incidencia y los umbrales transfusionales de 11 hospitales canadienses: particularmente en la cirugía cardiaca, la proporción de pacientes

transfundidos varió entre el 28,1% y el 60,5%. Tras ajustar por distintos factores de confusión, las odds ratio de transfusión de los hospitales, con respecto al de referencia, se multiplicaban entre 0,72 y 3,17.

En Europa, Ranucci et al. documentaron en 2007 una variabilidad que osciló entre el 8% y el 90% [132], y finalmente, el estudio publicado por Snyder-Ramos et al. [9] en 2008, sobre un total de 5.065 pacientes de cirugía de revascularización miocárdica, seleccionados a partir del estudio MCSPI EPI II (Multicenter Study of Perioperative Ischemia Epidemiology II), mostró que la variabilidad transfusional en el ámbito de la cirugía cardíaca era una constante a nivel mundial. Snyder-Ramos et al. [9], analizaron 70 centros de 16 países, incluyendo América del Norte, América del Sur, Europa, Asia y Oriente Medio (*figura 10*). En un centro de Tailandia, la incidencia transfusional en la cirugía de revascularización fue del 100%, pero un amplio rango de variabilidad se observó también en los cuatro países que reclutaron al mayor número de casos (Estados Unidos, Alemania, Reino Unido y Canadá), de manera que el porcentaje de pacientes transfundidos para un mismo tipo de intervención, osciló entre el 24,7% y el 87,3%. Según Snyder-Ramos et al. [9], dicha variabilidad reflejaba, probablemente, que durante el periodo del estudio y a nivel global, se realizaba un mal uso de los recursos sanguíneos y que la indicación estaba más frecuentemente basada en criterios de subjetividad, que en criterios de evidencia científica.

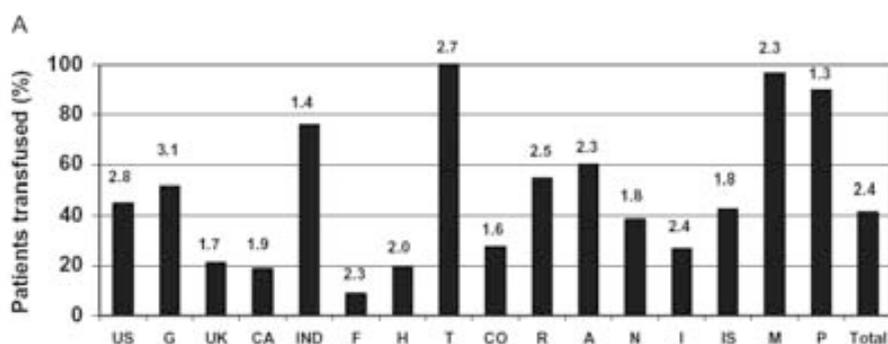


Figura 10. Frecuencia y cantidad de concentrados de hematíes transfundidos durante el periodo postoperatorio. Porcentaje de pacientes transfundidos y número medio de unidades por paciente transfundido (encima de las columnas) de cada país y del total. US=Estados Unidos; G=Alemania; UK=Reino Unido; CA=Canadá; IND=India; F: Francia; H=Hungria; T=Tailandia; CO=Colombia; R=Rumania; A=Austria; N=Netherlands; I=Italia; IS=Israel; M=Mexico; P=Polonia. Esta figura procede del artículo de Snyder-Ramos et al [8].

Tabla 3a. Modelos predictivos sobre el riesgo de precisar transfusión sanguínea en cirugía cardíaca

Autor, año de publicación y país	Características del desarrollo del modelo	Características de la validación del modelo	% de casos urgentes	Umbral transfusional	Tiempo de seguimiento transfusional	Incidencia transfusional	Número y tipo de variables en el modelo finalista	Discriminación del modelo	Ecuación de regresión
Elmestekawy, [157] 2009 Arabia Saudí	Prospectivo CABG primaria n=57 sin CEC n=48 con CEC 1 hospital (2003-2005)	No se realiza	21,9%	En CEC: <20% ó <7g/dL Post CEC <25% ó <8g/dL según los pacientes	No informa	67,6% Sin CEC: 53% Con CEC: 85%	4: hematocrito, peso, creatinina, CEC	No informa	No
Ranucci [4] (TRACK) 2009 Italia	Retrospectivo. Todo tipo de c. cardíaca con CEC. n=8,989 1 hospital (2001-2007)	Retrospectiva. Todo tipo de c. cardíaca con CEC. n=2371 (2003-2007)	No informa	En CEC: <18% Fuera de CEC <24% según los pacientes	No informa	Desarrollo: 55,4% Validación: 59%	5: hematocrito, edad > 67, peso < 60kg (mujeres) < 85kg (hombres), sexo femenino y cirugía compleja	ROC=0,71	Disponible
Alghamdi [5] (TRUST) 2006 Canadá	Retrospectivo. Todo tipo de c. cardíaca con CEC. n=7446 n1=3667 1 hospital (1999-2004)	Retrospectiva. Todo tipo de c. cardíaca con CEC. n2=5,316 1 hospital (1999-2004)	41,2%	No informa	Intra y hasta las 48 horas del postoperatorio	Desarrollo: 51,5% Validación: 52,4%	8: hemoglobina, edad, peso, sexo femenino, creatinina, urgencia, reintervención cirugía compleja.	ROC=0,79 ROC=0,81	Disponible
Frankel [120] 2005 Estados Unidos	Retrospectivo CABG aislada n=3646 sin CEC n=5197 con CEC 1 hospital (1995-1998)	No se realiza	37,3%	No informa	Postoperatorio	No informa	19: hematocrito, edad > 60, peso sexo femenino, creatinina ≥ 2 mg/dL, urgencia, reintervención, diabetes, fecha quirúrgica, estenosis principal izquierda, balón de contrapulsación, IAM reciente, vasculopatía periférica, fallo de angioplastia, CEC, ≥ 3 vasos	ROC=0,83	No
Al-Shammari [158] 2005 Kuwait,	Retrospectivo CABG primaria n=159 1 hospital	No se realiza	33,9%	En CEC: 8g/dL Post CEC: 10 g/dL	Intra y hasta 2 semanas del postoperatorio	70%	4: hemoglobina ≤ 12 g/dL, edad > 60, sexo femenino, > 3 injertos	No informa	No
Arora [159] 2004 Canadá	Retrospectivo GABG aislada n=3046 con CEC 83 casos sin CEC 1 hospital (1995-1998)	Prospectiva n=2117, 145 sin CEC.	20%	En CEC: 6g/dL Post CEC: 7g/dL	Intra y postoperatorio	Desarrollo: 23,1% Validación: 23,6%	8: hemoglobina ≤ 12 g/dL, edad ≥ 70 , ASC $\leq 1,8$, sexo femenino, insuficiencia renal, urgencia, reintervención FE $\leq 40\%$.	ROC=0,84	No
Moskowitz [6] 2004 Estados Unidos	Prospectivo. Todo tipo de c. cardíaca con CEC. n=307 1 hospital	Prospectiva n=246	52,8%	No informa	Intra y hasta 28 días postoperatorios	11%	4: masa eritrocitaria, tipo de cirugía, urgencia, número de vasos enfermos, tiempo de protrombina. Creatinina $\geq 1,3$ mg/dL.	ROC=0,88	Disponible
Parr [160] 2003 Estados Unidos	Prospectivo Cirugía cardíaca con CEC n=600 1 hospital	No se realiza	20,9%	En CEC: no informa Post CEC: 8g/dL	Intra y postoperatorio	No informa	7: hematocrito, edad, ASC, creatinina > 1,5mg/dL, urgencia, temperatura en la CEC, tiempo de la CEC.	ROC=0,80	No

CABG: Coronary artery bypass graft (cirugía de revascularización coronaria). CEC: Circulación extracorpórea. FE: Fracción de eyección. NYHA: Clasificación del estado funcional cardíológico según la New York Heart Association. IAM: Infarto Agudo de miocardio. ROC: Receiver Operating Characteristics Curve. AAS: Acido acetil salicílico. ASC: Área de superficie corporal.

Tabla 3b. Modelos predictivos publicados sobre el riesgo de precisar transfusión sanguínea en cirugía cardíaca

Autor, año de publicación y ubicación del centro	Características del desarrollo del modelo	% de casos urgentes	Umbral transfusional	Tiempo de seguimiento transfusional	Incidencia transfusional	Número y tipo de variables en el modelo finalista	Discriminación del modelo	Ecuación de regresión
Limathe [134] 2003 Alemania	Retrospectivo n=400 1 hospital	4%	En CEC: 7g/dL Postoperatorio: 8-10 g/dL	No informa	33%	15: hemoglobina, edad > 70a, creatinina > 1,6g/dL, urgencia, emergencia reintervención, shock cardiogénico, FE < 35%, diabetes, sangrado gastrointestinal, bajo gasto cardíaco, insuficiencia respiratoria, sepsis, fibrilación auricular, infección de herida quirúrgica.	No disponible	No
Scott [161] 2003 Estados Unidos	Retrospectivo 1235 sin CEC 1 hospital (1999-2000)	80%	En quirófano: 7g/dL Postoperatorio: 8-10 g/dL	No informa	Sin CEC: 46% Con CEC: 73%	5: hematocrito, edad ≥ 65, sexo, peso, CEC.	79% de clasificaciones correctas	No
Covin [162] 2003 Estados Unidos	Retrospectivo CABG aislada y electiva n=3034 Multicéntrico	0%	No informa	Intraoperatorio	34,3%	11: hemoglobina, edad, JMC, sexo, creatinina > 3 mg/dL, reintervención, FE < 40%, no fumadores, vasculopatía, historia de sangrado gastro-intestinal, NYHA ≥ II, ,	ROC = 0,75	No
Engstrom [163] 2002 Suecia	Retrospectivo CABG con CEC n=89 1 hospital	No informa	No informa	Intraoperatorio	7%	4: edad, peso, sexo, tiempo de CEC.	No informa	No
Isomatsu [164] 2001 Japón	Retrospectivo CABG aislada, con CEC n=89 1 hospital (1997-1999)	31%	En CEC: 6,5g/dL Post CEC: 8g/dL	No informa	74%	5: hematocrito, urgencia, edad, vasculopatía periférica.	No informa	No
Karkouti [7] 2001 Canadá	Retrospectivo GABG con CEC n=1007 1 hospital (1997-1998)	0%	En CEC: 6g/dL Post CEC: 8-8,5g/dL	Sólo hasta las 24 horas postoperatorio	29,4%	4: hemoglobina, edad, peso sexo.	ROC = 0,86	Si
García [165] 2000 España	Retrospectivo n=288 cirugía cardíaca con CEC 1 hospital	No informa	No informa	No informa	39,6%	2: enfermedad valvular mitral, sexo	No informa	No
Renton [166] 1997 Reino Unido	Retrospectivo cirugía cardíaca electiva con CEC n=74 1 hospital	0%	En CEC: 7g/dL Post CEC: 10 g/dL	No informa	97%	4: edad, hemoglobina, sexo masa eritrocitaria	P < 0,001	No
Surgenor [167] 1996 Estados Unidos	CABG n=2511 5 hospitales (1992-93)	No informa	No informa	Intra y postoperatorio	68%	12: hematocrito, edad, sexo femenino, reintervención, fumadores, alteraciones de la coagulación, diabetes con insuficiencia renal o vasculopatía asociada, IAM reciente, shock cardiogénico, fallo renal, hospital.	87% sensibilidad 45% especificidad	No

CABG: Coronary artery bypass graft (cirugía de revascularización coronaria). CEC: Circulación extracorpórea. FE: Fracción de eyección. NYHA: Clasificación del estado funcional cardiológico según la New York Heart Association. IAM: Infarto agudo de miocardio. ROC: Receiver operating characteristics curve.

Tabla 3c. Modelos predictivos publicados sobre el riesgo de precisar transfusión sanguínea en cirugía cardíaca									
Autor, año de publicación y ubicación del centro	Características del desarrollo del modelo	Características de la validación del modelo	% de casos urgentes	Umbral transfusional	Tiempo de seguimiento transfusional	Incidencia transfusional	Número y tipo de variables en el modelo finalista	Discriminación del modelo	Ecuación de regresión
Liu [168] 1996 Suecia	Retrospectivo Cirugía cardíaca n=343; 1 hospital	No informa	16,9%	En CEC: 6,5 g/dL Post CEC: 8-10 g/dL	Intra y postoperatorio	59%	5: sexo, Score Higgins, hemoglobina, tiempo de cirugía, sangrado	R ² = 0,437 R ² = 0,761	No
Magovern [152] 1996 Estados Unidos	Retrospectivo CABG con CEC n=2033 1 hospital (1992-1994)	Prospectiva n=422	13%	En CEC: 7g/dL Post CEC: 7,5g/dL	Intra y postoperatorio	61%	14: masa eritrocitaria, edad >74 años, sexo femenino, IMC, creatinina >1,8 mg/dl, urgencia, FE < 30%, reintervención, shock cardiogénico, oclusión coronaria provocada por cateterismo, vasculopatía periférica, diabetes, albumina, complicaciones postoperatorias. 4: pérdidas de sangre, tiempo de CEC, hemoglobina, AAS	ROC = 0,78	No
Bracey [169] 1995 Estados Unidos	Retrospectivo CABG con CEC n= 196 primarios n= 65 reintervenciones	No informa	No informa	En CEC: 6g/dL Post CEC: 9g/dL	Intra y postoperatorio	65% 77%	7: hematocrito, edad, sexo, peso, insuficiencia renal, angina inestable, uso de arteria mamaria interna.	R ² = 0,78	No
Biffinger [170] 1989 Estados Unidos	Retrospectivo CABG primaria con CEC n=467 1 hospital (1985-88)	Cruzada	No informa	En CEC: 6g/dL Post CEC: 8-9/dL	Intra y postoperatorio	44%	2: volumen eritrocitario, tiempo de sangría.	No informa	No
Ferraris [171] 1989 Estados Unidos	Retrospectivo CABG primaria con CEC n=159 1 hospital	No se realiza	No informa	En CEC: no informa Post CEC: 8 g/dL	Postoperatorio	No informa	2: volumen eritrocitario, tiempo de sangría.	No informa	No
Cosgrove [172] 1989 Estados Unidos	Retrospectivo CABG primaria con CEC n=441 1 hospital, 1 cirujano	No se realiza	0%	En CEC: no informa Post CEC: 7,5/dL	Intra y postoperatorio	10%	2: volumen eritrocitario, edad	P < 0,01	No
Goodnough [155] 1989 Estados Unidos	Prospectivo Cirugía cardíaca electiva n=76 2 hospitales	No se realiza	0%	No informa	Intra y postoperatorio	73% en hospital 1 52% en hospital 2	6: edad, duración de la cirugía, plaquetas, ahorro de sangre autóloga, albúmina, cristaloitodes	No informa	No

CABG: Coronary artery bypass graft (cirugía de revascularización coronaria). CEC: Circulación extracorpórea. FE: Fracción de eyección. NYHA: Clasificación del estado funcional cardíológico según la New York Heart Association. IAM: Infarto agudo de miocardio. ROC: Receiver Operating characteristics curve. AAS: Acido acetil salicílico.

En un estudio publicado en octubre de 2010, Benett-Guerrero et al. [174] han mostrado nuevamente el importante grado de variabilidad transfusional, que afecta a los pacientes intervenidos de cirugía de revascularización miocárdica en los Estados Unidos: durante 2008, el porcentaje de pacientes transfundidos, ajustado por el riesgo de mortalidad, osciló – en los 798 centros estudiados – entre el 7,8% y el 92,8%. Según los autores, ciertas características de los centros como la localización geográfica ($p= 0,007$), el nivel académico ($p= 0,03$) y el volumen de pacientes atendidos ($p< 0,001$), fueron características determinantes. Sin embargo, estas tres variables combinadas sólo explicaron el 11,1% de dicha variabilidad.

A parte de la variabilidad institucional que afecta a la indicación, otras causas limitan la aplicación externa de los modelos predictivos. Entre ellas se encuentran: (i) las características antropométricas de los pacientes, que difieren entre los distintos países; (ii) la pericia de los cirujanos; (iii) los métodos quirúrgicos y los tratamientos farmacológicos utilizados. En este sentido, la retirada de la aprotinina en octubre de 2007, pudo ejercer un efecto periodo en la incidencia transfusional de algunos centros. Este inhibidor de las serin-proteasas, se asoció en algunas series con un descenso de hasta el 90% en las necesidades transfusionales, pero dejó de utilizarse a raíz de los hallazgos intermedios del estudio BART, que relacionaba su uso con incrementos de comorbilidad y mortalidad: según Fergusson et al. [133] el riesgo relativo de muerte en el grupo de la aprotinina, al compararlo con los grupos que recibieron analogos de la lisina – ac. tranexámico o caproico – fue 1,53 veces superior (IC95% de 1,06 a 2,22). Los modelos predictivos publicados por Karkouti et al. en 2001 [7], Litmathe et al. en 2003 [134], y Moskowitz et al. en 2004 [6] entre otros, se encontraban ubicados en escenarios *aprotinina-dependientes*.

Por otro lado, la terapéutica antiplaquetaria se ha relacionado clásicamente con mejoras en el pronóstico vital de los pacientes, pero al mismo tiempo con incrementos en el riesgo transfusional. La mayoría de los casos estables, llegan a quirófano bajo el efecto de una pauta de AAS, sin embargo, los que sufren coronariopatías agudas precisan antiagregantes más potentes, como el clopidogrel o el tirofiban. El estándar de cuidados con respecto a los antiagregantes, también ha cambiado en los últimos 10 años y al igual que la aprotinina, puede ser una causa de variabilidad que limite la aplicación externa de algunos modelos.

Por último, (iv) otro factor importante de variabilidad es el que afecta al tiempo de seguimiento en que se recoge la variable transfusión. En algunos modelos, como el publicado por Karkouti et al. [7] o el modelo TRUST, publicado por Alghmandi et al. [5], se estudió la incidencia transfusional hasta las primeras 48 horas del postoperatorio, mientras que en otros, o bien se

recogieron todos los episodios transfusionales ocurridos desde la intervención hasta el alta hospitalaria, o bien sus autores, sencillamente no informaron sobre dicho periodo (*tabla 3a,b,c*). De tal manera, el seguimiento transfusional de los pacientes no es equivalente en todos los estudios y las transfusiones más alejadas del momento de la cirugía, pueden reflejar complicaciones que no están relacionadas con la misma, como sería el caso de un sangrado digestivo secundario a un úlcus gastroduodenal.

Por lo tanto, de cara a tener un indicador predictivo eficaz, el conjunto de estos factores de variabilidad nos obliga a plantearnos tres opciones: en primer lugar, podemos utilizar índices pronósticos que hayan sido desarrollados en otros centros, conociendo que los factores de riesgo identificados y el peso atribuido a cada uno de ellos, puede no ser un fiel reflejo de nuestra población de pacientes; en segundo lugar, podemos ajustar el peso de los factores de riesgo identificados en estudios previos, con nuestra base de datos. En tercer y último lugar, podemos desarrollar un modelo predictivo completamente nuevo desde nuestros propios datos y validarlo en nuestra población de pacientes. Esta última opción – según los estudios de Ivanov y Naylor [9] –, debería ofrecer el mejor rendimiento predictivo. Así mismo Ferraris et al. [1] aconsejan la formulación de modelos predictivos individualizados por centro, en base a la evidencia actual existente.

2.6 CONCEPTOS RELACIONADOS CON LOS MODELOS PREDICTIVOS

Definición de las variables

Ningún modelo predictivo es mejor que los datos en los que está basado. Las variables incluidas en un modelo pueden ser *explicativas*, si la presencia de la variable produce un cambio en el pronóstico (por ejemplo, la hemoglobina sobre el riesgo de precisar ser transfundido), o pueden ser *predictivas*, si la presencia de la variable no tiene una relación causal con el efecto, pero indica un cambio en el pronóstico [135] (por ejemplo, una puntuación alta en el EuroSCORE). El funcionamiento correcto de un modelo depende de que las variables predictivas y la variable resultado estén perfectamente definidas. En el caso de una variable resultado como la *transfusión sanguínea*, es preferible limitar la temporalidad del seguimiento a un periodo de tiempo concreto (24 ó 48 horas del postoperatorio), ya que a medida que el paciente se aleja del momento de la intervención, las transfusiones que puede recibir se asocian con mayor probabilidad a causas que no se relacionan directamente con la cirugía.

Calidad de la información

La recomendación general es que siempre que sea posible es preferible utilizar variables continuas, porque se evita la pérdida de información que se produce cuando una variable continua se categoriza (si convertimos una variable continua como *edad en años* en una variable categórica como *edad >70 años*, se limita la información que proporciona esta variable). Sin embargo, si el objetivo de la variable es identificar *casos* (como por ejemplo pacientes con angor inestable), las variables categóricas son útiles, siempre y cuando la definición del caso sea concreta y esté ampliamente aceptada [135,136].

Construcción de los modelos predictivos

Al menos tres técnicas estadísticas se utilizan para la construcción de modelos predictivos [136]. Los primeros modelos se desarrollaron con técnicas de probabilidad Bayesiana. Esta metodología demostró ser la más robusta en presencia de datos perdidos, lo cual ocurría con frecuencia hacia los años 90, cuando las bases de información clínica empezaron a desarrollarse. A medida que la implementación de las bases de datos fue realizándose de forma comprometida, y el desarrollo de los programas informáticos lo permitió, empezaron a utilizarse los modelos de predicción basados en técnicas de regresión logística. Esta función matemática, relaciona una variable dependiente categórica ‘Y’, con otras variables independientes cuantitativas ‘X’ y/o binarias ‘Xj’. Los valores de la función logística, siempre están comprendidos entre 0 y 1 (*figura 11*) y resulta especialmente adecuada para predecir la

ocurrencia de un suceso en el entorno de las ciencias de la Salud [136]. Por ejemplo ser transfundido=1 o no ser transfundido=0, lo cual puede interpretarse en términos de probabilidad.

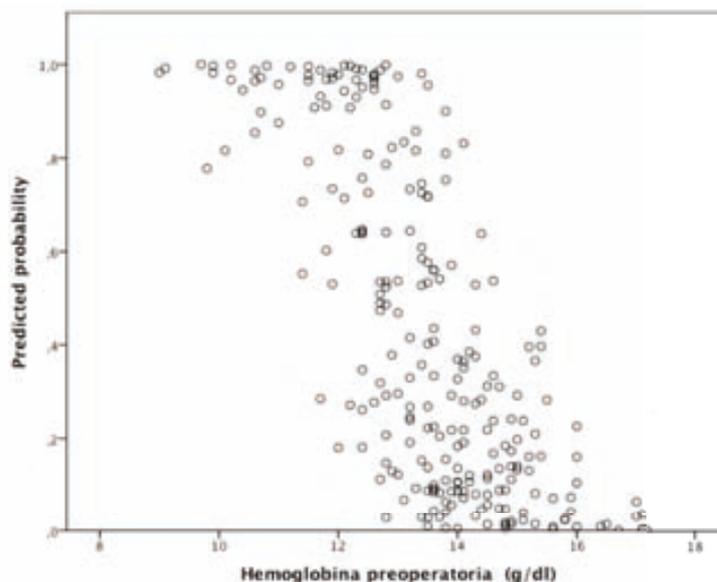


Figura 11. El gráfico representa la proporción de pacientes transfundidos en función de los niveles de hemoglobina preoperatoria. Los valores de la función logística siempre se encuentran entre 0 y 1 y la ecuación que lo representa es $p(x) = 1 / 1 + e^{-(B_0 + B_1x)}$ o bien, $p(x) = 1 / 1 + e^z$, siendo z la combinación lineal de las variables, indicadora de la contribución del conjunto de los factores al riesgo de ocurrencia del suceso. La forma de la función logística indica que el efecto combinado de varios factores (Z) sobre el riesgo individual del suceso (en este caso ser transfundido), es mínimo para valores de z bajos hasta que alcanza un determinado umbral. Luego se eleva rápidamente y una vez z ha crecido lo suficiente, la función permanece prácticamente constante con valores muy altos (próximos a 1) [136]. En el caso del riesgo transfusional, el modelo puede clasificar a los sujetos que serán transfundidos $Y=1$ y los que no lo serán $Y=0$, a partir de los valores de las variables predictivas X_j . Un modelo de regresión logística se comporta de forma parecida a una prueba diagnóstica (la clasificación produce falsos positivos y falsos negativos), y la teoría desarrollada para las pruebas diagnósticas (sensibilidad, especificidad, valores predictivos, curva ROC) también es útil para evaluar la validez del modelo.

La regresión logística ha sido el método de elección en los estudios de estimación de riesgo de mortalidad (EuroSCORE [137], APACHE, SAPS, SOFA, Parsonet) y en la estimación del riesgo transfusional (Karkouti [7], TRACK [4], TRUST [5]) en cirugía cardíaca. Sin embargo, algunos autores señalan que es posible conseguir modelos pronósticos más exactos utilizando sistemas algorítmicos – *Machine Learning Techniques* –, entre los cuales se encuentran las *redes neuronales*. Estos modelos procesan la información de forma no lineal, evitando algunas de las limitaciones relacionadas con las condiciones de aplicación de la regresión logística. No obstante, algunos estudios no han podido demostrar que dichos sistemas de análisis mejoren significativamente los resultados obtenidos con los sistemas de regresión, o con los sistemas bayesianos [138]. Entre las desventajas de los modelos basados en *redes neuronales*, figuran entre otras, que requieren una enorme cantidad de datos y que tienden a realizar estimaciones excesivamente conservadoras.

Para el desarrollo de los modelos predictivos con regresión logística, se utilizan técnicas de selección de variables, técnicas de regresión para la imputación de datos perdidos, inclusión de términos de interacción jerárquicos, y técnicas de transformación de variables que pretenden optimizar la relación lineal con el resultado. Finalmente, es necesario validar el funcionamiento de los modelos generados [135].

Una cuestión fundamental y todavía controvertida, es el número de variables que deben ser incluidas en un modelo de regresión. Un exceso de variables puede provocar que ciertos predictores sean incluidos en el modelo por su significación estadística, pero no tengan importancia biológica o relevancia clínica, además de generar inestabilidad numérica, imprecisión en los resultados y dificultad para recoger la información necesaria. La tendencia actual en investigación [135,136], es utilizar las supuestas ventajas de los modelos parsimoniosos que incluyen el menor número de variables, frente a los que utilizan el mayor número posible. Según Wells [139] “menos es más en el análisis multivariable”, de manera que un análisis puede resultar más consistente y efectivo si se realiza con un número pequeño de variables, preseleccionadas por su capacidad predictiva.

Validación de los modelos predictivos

Los estudios de factores pronósticos suelen tener como objetivo la predicción de un resultado. No obstante, todo modelo de predicción debe ser validado para asegurar que los resultados están libres de sesgos. Esto implica realizar un análisis que permita conocer si el modelo funciona realmente para lo que fue construido. La validación puede hacerse de manera *interna* o *externa*. Según Delgado et al. [135] una validación interna no es una validación en sí misma, porque se realiza sobre la misma muestra que dio origen a los resultados. Sin embargo, en una validación externa, la comprobación del funcionamiento del modelo se realiza sobre una muestra de pacientes que no participaron en el desarrollo de dicho modelo. El término validación externa, no implica necesariamente que la cohorte que se utiliza para la validación, deba pertenecer a un centro hospitalario diferente al que sirvió para desarrollar el modelo predictivo, sino más bien, que los datos que se utilicen, no hayan tomado parte en la generación del modelo.

Independientemente de que la validación sea interna o externa, deben realizarse algunos test cuya finalidad sea comprobar cómo funcionan los modelos. Dos de los más comunes son la *calibración* y la *discriminación*.

La *calibración* indica hasta qué punto un modelo predictivo asigna un riesgo apropiado en los pacientes en los que se aplica. Por ejemplo, respondería a la pregunta: ¿el porcentaje pronosticado de pacientes transfundidos coincide con el porcentaje observado de pacientes transfundidos? Para medir la calibración se utilizan diversas técnicas estadísticas, sin embargo la más utilizada es el test de Hosmer – Lemeshow, que estudia el grado de acuerdo entre los porcentajes de casos observados y los pronosticados, estratificados por deciles de riesgo: se comparan las distribuciones predichas y las observadas en los deciles de riesgo con el estadístico Chi-cuadrado de bondad de ajuste, y si el modelo es adecuado, los porcentajes no presentarán diferencias significativas.

La *discriminación*, mide la relación entre la sensibilidad y la especificidad del modelo predictivo en diferentes puntos de corte de probabilidad y responde a la pregunta: ¿qué tal identifica el modelo a los pacientes que son transfundidos de los que no lo son? Una técnica estadística muy empleada para medir la discriminación – en conjunto, sin supeditarse a un punto de corte concreto – es el cálculo del área bajo la curva ROC (*Under the Receiver Operating Characteristics Curve*), o también denominado *c-index* o *estadístico-r*.

La curva ROC permite comparar modelos predictivos entre sí e identificar cuál es el que tiene mayor capacidad discriminante.

Según Steen [140], el hecho de que la mayor parte de los modelos predictivos tengan una discriminación limitada, sugiere que las técnicas de modelado deben seguir evolucionando para reducir el porcentaje de variabilidad que no puede ser explicada. Sin embargo, una discriminación limitada también puede reflejar la existencia de posibles variables todavía desconocidas, o la aparición de circunstancias o accidentes que afectan al suceso en estudio y que no pueden preverse – como ocurre en cirugía, si accidentalmente se lesiona un vaso.

Utilidades

Una de las ventajas de los modelos predictivos es que son adecuados para estimar directamente el impacto que ciertas variables ejercen sobre el riesgo – en forma de odds ratio – y por lo tanto, pueden servir para valorar el efecto que una terapia determinada, pueda ejercer sobre un resultado (por ejemplo, valorar el impacto de la ferroterapia preoperatoria sobre la hemoglobina y el riesgo transfusional).

Una segunda aplicación de los modelos predictivos, es que son válidos para desarrollar algoritmos de protocolos terapéuticos ajustados según el riesgo (por ejemplo, planificar en qué casos deberían reservarse más o menos concentrados de hematíes, o utilizarse ahorradores de células sanguíneas durante la intervención). También sirven para informar a los pacientes sobre

la cantidad de riesgo a que se exponen cuando reciben un tratamiento. En este sentido, Shahian [141] recomienda, que debido a las limitaciones de los modelos predictivos, los pacientes deberían ser informados, preferiblemente, con datos en forma de intervalos de confianza, antes que con datos en términos de probabilidades exactas. Para finalizar, otra utilidad es que permiten observar la calidad asistencial de un mismo centro en distintos momentos, por ejemplo comparando los ratios entre incidencia transfusional observada y pronosticada a lo largo de los años.

**Modelo predictivo de transfusión sanguínea
en cirugía de revascularización miocárdica sin circulación extracorpórea**

DESARROLLO, VALIDACIÓN y COMPARACIÓN

Γ

3. HIPÓTESIS

Los pacientes que son intervenidos de revascularización miocárdica primaria sin circulación extracorpórea, tienen una incidencia transfusional elevada. El riesgo de que estos pacientes precisen sangre alogénica, desde el inicio de la cirugía hasta las 48 horas postquirúrgicas, puede estimarse eficazmente con un modelo de regresión logística binaria.

4. OBJETIVOS

Objetivos principales:

- (i) Describir la incidencia transfusional.
- (ii) Elaborar un modelo predictivo que cuantifique para cada sujeto, el riesgo de precisar al menos un concentrado de hematíes en función de un determinado patrón de valores en sus variables preoperatorias.
- (iii) Validar el funcionamiento del modelo en una cohorte cronológicamente posterior.

Objetivos secundarios:

- (i) Comparar el modelo resultante, con otros que ya han sido publicados: modelo TRACK [4], modelo TRUST [5] y modelo de Karkouti et al. [7].
- (ii) Desarrollar un indicador pronóstico que pueda ser utilizado en la consulta preoperatoria de este tipo de pacientes.

5. MATERIAL Y MÉTODO

5.1 Tipo de estudio y variables

Se ha realizado un estudio observacional *retrospectivo* de factores pronósticos para generar un modelo predictivo de riesgo transfusional, y posteriormente, se ha evaluado su validez en una cohorte *prospectiva*.

El conjunto de datos utilizado, corresponde al de los pacientes que fueron intervenidos de revascularización miocárdica sin circulación extracorpórea en el Hospital de Sant Pau, entre enero de 2004 y junio de 2009. En este tiempo, el hospital sirvió de referencia a una población de unos 400.000 habitantes procedentes del área urbana de Barcelona, y a una población de unos 500.000 habitantes procedentes del Hospital del Mar de Barcelona, del Centre Hospitalari de Manresa, del Hospital San Joan de Reus, del Hospital de Capdevanol, del Hospital de Valls, del Hospital de Berga y del Hospital de Puigcerdá.

La fuente principal de información (*figura 12*), fue una base de datos específicamente diseñada para el control de la actividad de la unidad de anestesiología y cuidados postquirúrgicos, en el área de la cirugía cardíaca del centro. Esta base de datos se desarrolló con el programa FileMaker 4 (FileMaker, Inc, CA, Estados Unidos), y quedó instalada en el sistema informático del Hospital con el nombre *BDDCardiaca* [142]. Se registraron las características de los pacientes, desde el momento previo a la intervención hasta el momento del alta de la unidad de cuidados intensivos. En diciembre de 2003, terminó el desarrollo de *BDDCardica* y en enero de 2004 se inició la recogida de datos.

La información acumulada en *BDDCardiaca* sobre un total de 1720 pacientes, ha permitido realizar diversos análisis sobre la validez predictiva de los indicadores pronósticos de mortalidad en cirugía cardíaca: EuroSCORE [143-145], APACHE II y SAPS II [146].

El equipo asistencial del servicio de anestesiología, recopilaba la información de manera prospectiva, en un formulario adjunto a la historia clínica (ver anexos). Posteriormente, esta información era introducida en *BDDCardiaca*, para lo cual y con objeto de evitar errores en la inclusión de datos, se habían habilitado pruebas lógicas y de rango. Así mismo, el formulario de recogida de datos disponía de un sistema de casillas de cumplimentación obligatoria, para minimizar las pérdidas de información. Antes de desarrollar el modelo de riesgo transfusional, se comprobó la fiabilidad de la información de *BDDCardiaca* sobre la variable *número de concentrados de hematíes administrados durante la intervención quirúrgica y/o durante las primeras 48h postoperatorias*, – principal variable dependiente – contrastándola con la información del banco de sangre del hospital. Los casos no coincidentes fueron revisados en la historia clínica, la hoja de registro de anestesia y la hoja de registro de perfusión. El primer paciente estudiado, fue operado el 12 de enero de 2004 y el último, el 2 de julio de 2009. Se *excluyeron* los pacientes testigos de Jehová, los que presentaron una situación preoperatoria crítica cuando llegaron a quirófano, los que presentaron un sangrado incoercible y tuvieron que ser reintervenidos, y los que excepcionalmente habían recibido tratamiento intraoperatorio con antifibrinolíticos, ya que se considera que este conjunto de pacientes tienen características específicas que modifican su riesgo transfusional.

La variable dependiente o efecto *número de concentrados de hematíes administrados...* fue categorizada en la variable binaria *transfusión sanguínea*.



Figura 12. Archivos de *BDD_cardiaca v2.2 (2004-2009)* [142]. Base de datos relacional sobre las características clínicas de los pacientes intervenidos de cirugía cardiaca. El archivo **Pacientes.FP3** es el portal de entrada, acumula los datos de filiación y presenta todos los sucesos y resultados de un mismo paciente con sus respectivos indicadores de riesgo. **Nombres2.FP3** acumula información – no modificable – sobre el primer suceso de un paciente y vuelca dicha información en el resto de archivos relacionados, para que pueda ser modificada en sucesos posteriores. **Preoperatorio.FP3** acumula la información de las variables clínicas preoperatorias del paciente, permite calcular el riesgo de mortalidad con el indicador pronóstico EuroSCORE (aditivo y logístico), y genera un informe sobre la visita preoperatoria, para que pueda ser incluido – en papel – en la historia clínica. **Intraoperatorio.FP3** acumula la información de las variables relacionadas con la inducción anestésica y la cirugía, y permite realizar una estimación teórica de las pérdidas de volumen plasmático. **Postoperatorio.FP3** recopila la información por aparatos sobre las posibles complicaciones, los fármacos utilizados y los procedimientos realizados. Además permite calcular el riesgo de mortalidad postquirúrgica con los indicadores pronósticos APACHE II y SAPS II (aditivos y logísticos) y elabora un informe diario que sintetiza las características de los pacientes presentes en la unidad de cuidados intensivos postquirúrgicos, a cargo del servicio de anestesiología.

La *tabla 4* muestra el listado detallado de las variables independientes, utilizadas para el desarrollo del modelo.

Tabla 4. Variables predictivas

Variables	Definición y unidades de medida
Demográficas	
Edad *	Variable continua (años); edad en el momento de la cirugía (<i>fecha de intervención - fecha de nacimiento</i>) /365,25
Sexo *	Variable binaria: <i>masculino (1); femenino (0)</i>
Peso	Variable continua (<i>kg</i>)
Talla	Variable continua (<i>cm</i>)
Índice de masa corporal (IMC)	Variable continua compuesta (kg/m^2): $IMC = peso (kgs) / talla (cm)^2$
Área de superficie corporal (ASC)	Variable continua compuesta: $ASC (m^2) = 0,007184 * talla ^ 0,725 * peso ^ 0,425$.
Estimación de volumen sanguíneo (EVS)	Variable continua compuesta (<i>L</i>): Hombres: $EVS = 0,3669 * (Talla/100)^3 + 0,03219 * peso + 0,6041$. Mujeres: $EVS = 0,3561 * (Talla/100)^3 + 0,03308 * peso + 0,1833$.
Determinaciones analíticas	
Hemoglobina	Variable continua (<i>g/L</i>)
Hematocrito	Variable continua (%). <i>Los datos perdidos se imputaron mediante regresión lineal con la ecuación:</i> $HcrtoTRACK = 3,3636 + 0,271999 * (hemoglobina * 10)$.
Plaquetas	Variable continua (<i>u/L</i>)
Creatinina *	Variable continua ($\mu mol/mL$)
Aclaramiento de creatinina	Variable continua compuesta (<i>mL/min</i>). <i>Obtenida según la ecuación de Cockcroft-Gault [147]:</i> $Aclaramiento de creatinina = (140 - edad) * peso / (Creatinina * 72) * (0,85 \text{ si mujer})$.
Comorbilidad	
EuroSCORE *	Variable continua compuesta que estima la <i>probabilidad de mortalidad a los 30 días de la intervención</i> . Es un indicador pronóstico compuesto por las siguientes variables: edad, sexo, reintervención, enfermedad pulmonar crónica, arteriopatía extracardíaca, disfunción neurológica, fracción de eyección preoperatoria (%), presión arterial pulmonar (mmHg), creatinina preoperatoria ($\mu mol/L$), angina inestable e infarto reciente, cirugía de urgencia, cirugía sobre aorta torácica y situación preoperatoria crítica. $Mortalidad pronosticada = e^{(\beta_0 + \sum \beta_i X_i)} / 1 + e^{(\beta_0 + \sum \beta_i X_i)}$
Enfermedad pulmonar crónica*	Variable binaria (si/no): <i>paciente que requiere tratamiento prolongado con broncodilatadores o esteroides</i>
Arteriopatía extracardíaca *	Variable binaria (si/no): <i>Una o más de las siguientes:</i> <i>Claudicación de miembros inferiores.</i> <i>Oclusión carotídea o estenosis > 50 %.</i> <i>Cirugía vascular previa o prevista, sobre la aorta abdominal, carótidas o arterias periféricas</i>
Disfunción neurológica *	Variable binaria (si/no): <i>Daño neurológico que afecta severamente a la deambulación o a la actividad cotidiana</i>
Angina inestable *	Variable binaria (si/no): <i>Angina de reposo que requiere nitratos intravenosos hasta la llegada a quirófano</i>
Infarto reciente *	Variable binaria (si/no): <i>Infarto de miocardio previo en los últimos 90 días</i>
FE *	Variable continua (%): <i>fracción de eyección de ventrículo izquierdo, obtenida por ecografía, coronariografía o resonancia nuclear antes de la cirugía.</i>
PAP *	Variable continua (<i>mmHg</i>): <i>presión arterial pulmonar preoperatoria, obtenida por ecografía</i>
Fármacos preoperatorios	
Antiagregantes	Variable binaria (si/no): <i>utilización de antiagregantes en el preoperatorio inmediato.</i>
Tipo de antiagregación plaquetaria preoperatoria	
Procedimiento Quirúrgico	
Cirugía cardíaca previa *	Variable binaria (si/no): <i>Cirugía cardíaca previa que haya requerido apertura del pericardio</i>
Coronariografía	Variable categórica: (0=TC) (1=AEC 1 vaso) (2=AEC 2 vasos) (3=AEC 3 vasos) (4=AEC 1 vaso y TC) (5= AEC 2 vasos y TC) (6=AEC 3 vasos y TC). TC: tronco común. AEC: Arterioesclerosis coronaria.
Número de puentes previstos (mediana)	Variable continua: <i>estimación mediana del número de puentes que se realizarán, según los resultados de la coronariografía preoperatoria</i> (0=2) (1=1) (2=2) (3=3) (4=2) (5=2) (6=3) Por ejemplo, si la coronariografía indica lesión de tronco común (lesión tipo '0') el número mediano de puentes que se realizan es = 2.
Número de puentes previstos (media)	Variable continua: <i>estimación media del número de puentes que se realizarán, según los resultados de la coronariografía preoperatoria</i> (0=2,14) (1=1,13) (2=2,07) (3=2,91) (4=2,94) (5=2,24) (6=2,89) Por ejemplo, si la coronariografía indica lesión de tronco común (lesión tipo '0') el número medio de puentes que se realizan es = 2,14.
Utilización de ahorrador de células sanguíneas (cell saver)	
Cell saver	Variable binaria (si/no): <i>Utilización o no del ahorrador de células sanguíneas durante el intraoperatorio</i>
Cell saver aspirado	Variable continua (mL): <i>volumen de sangre acumulado en el aparato por aspiración directa del campo quirúrgico.</i>
Cell saver administrado	Variable continua (mL): <i>volumen de sangre administrado tras ser procesada en el aparato.</i>
Cell saver hematocrito %	Variable continua (%): <i>hematocrito del concentrado de hemáties que se administra al paciente.</i>

(*) Son variables que forman el indicador pronóstico de mortalidad EuroSCORE [137].

5.2 Manejo clínico

La cirugía de revascularización miocárdica se realizó bajo anestesia general balanceada con sevoflurane 1-1,5 MAC, aunque excepcionalmente se realizó con perfusión de propofol. No se utilizó N₂O. La noche anterior y dos horas antes de la cirugía, los pacientes eran medicados con 150 mg de ranitidina, 1 mg de loracepam y 5 mg de cloracepato potásico. A su llegada al área quirúrgica, antes de entrar en el quirófano, se les administraba de 1,5 a 3 mg de midazolam endovenoso.

Tras un período de desnitrogenación de 5 minutos, la inducción anestésica se realizó con sevoforane inhalado al 8% – y posteriormente al 0,5-2% – , o con propofol (*dosis cardiaca*) según criterio del anesthesiologo. La relajación muscular se estableció con besilato de atracurio (0,5 mg.Kg) o rocuronio (0,8 mg.Kg) según el anesthesiologo y la analgesia habitual se realizó con remifentanilo en perfusión continua, (inducción: 0,5µcg.kg.min en 2 minutos; mantenimiento: 0,2-0,4 µcg.kg.min) o con bolus de fentanilo, en función de las necesidades del paciente.

La intubación oro-traqueal se realizó con laringoscopio de luz fría, en la mayoría de los casos. Los casos de intubación difícil se manejaron con dispositivos supraglóticos o fibro-broncoscopia, según el protocolo y el criterio del anesthesiologo.

Para evitar la hipotermia en la inducción, se utilizaron mantas de aire caliente (Bair Hugger 505, Arizant Health care, MN, Estados Unidos). La temperatura central, se monitorizó rutinariamente con un termómetro incorporado a la sonda vesical (Level 1® catéter Foley, Smiths Medical ASD, Inc. Rockland, MA, Estados Unidos) y otro termómetro a nivel faríngeo. Para evitar la hipotermia durante la cirugía, se utilizó un calentador de sueros (HotLine 1,4L Level 1® catéter Foley, Smiths Medical Inc. Rockland, MA, Estados Unidos).

La ventilación mecánica se realizó con el respirador Temel Supra-cm (Valencia, España).

Después de las técnicas de asepsia y antisepsia con solución de povidona iodada (10g/100mL), los accesos venosos utilizados fueron: (i) un catéter periférico (14 ó 18G, Vasofix® Safety, Braun, Melsungen, Alemania) colocado preferiblemente en una vena de la extremidad superior derecha; (ii) un catéter de tres luces (7Fr. 20 cm Arrow®International, Reading PA, Estados Unidos) colocado preferiblemente en la vena subclavia derecha – cuya luz distal permitía monitorizar la presión venosa central – y (iii) un introductor de catéter de termodilución (8,5 Fr.10cm, Arrow®International, Reading PA, Estados Unidos) colocado preferiblemente en la vena yugular interna derecha.

La monitorización continua de presión cruenta se realizó, mediante la inserción de un catéter arterial (4Fr. 10cm Vygon, Ecovern, Francia) preferiblemente en la arteria radial derecha o en

cualquiera de las arterias femorales (4Fr. 18cm Vygon, Ecoven, Francia). La inserción de un catéter de termodilución, sólo se realizó en los casos que presentaron inestabilidad hemodinámica persistente, sin embargo la monitorización con ecocardiografía transesofágica (Agilent Sonos Technologies 4500, Andover, MS, Estados Unidos) se realizó rutinariamente.

El nivel de profundidad anestésica se midió mediante potenciales evocados auditivos con el índice AAI, utilizando el monitor A-Line® (Danmeter, Odense, Dinamarca).

La medicación habitual se mantenía hasta el día de la intervención. En los pacientes electivos, el clopidogrel y los dicumarínicos se sustituían sistemáticamente por un tratamiento antiagregante plaquetario con 100mg de AAS/día – al menos 5 días antes de la intervención. La última dosis de heparina de bajo peso molecular, se administraba igualmente hasta la noche previa a la cirugía. En los pacientes con riesgo elevado de presentar eventos isquémicos, se mantuvo una pauta de doble antiagregación plaquetaria o se administró tirofiban.

El abordaje quirúrgico fue la esternotomía media. Después de seccionar el pericardio, se establecía la anticoagulación con 1mg.Kg de heparina sódica y las dosis suplementarias necesarias hasta alcanzar y mantener un valor diana de tiempo de coagulación activado (TCA) de 250 a 300 segundos. Para facilitar las maniobras de exposición de los territorios isquémicos miocárdicos, los cirujanos utilizaron el posicionador Octopus Starfish™, el estabilizador Octopus IV™ (Minneapolis, MN, Estados Unidos), el hilo elástico de silicona para compresión extrínseca de la arteria coronaria (Sertilac™, PetersSurgical, Les Vignes, Francia) y los shunts intracoronarios (Axius Coronary Shunt™, Boston Scientific, Santa Clara, CA, Estados Unidos). El injerto de elección para reestablecer la perfusión de la arteria coronaria descendente anterior, fue la arteria mamaria interna izquierda esqueletonizada o pediculada. Otros conductos arteriales – como la arteria radial no dominante y menos frecuentemente, la arteria mamaria interna derecha – se utilizaron siempre que fue posible, según las características de los pacientes. Si era necesario complementar la revascularización, también se utilizó como conducto accesorio un segmento de vena safena, preferiblemente derecha. Al finalizar las anastomosis, la dosis total de heparina se revertía sistemáticamente con sulfato de protamina (ratio 1:1).

En la mayoría de los casos, la sangre procedente del mediastino fue recogida y reinfundida al paciente mediante un ahorrador de células sanguíneas o cell saver (Brat 2 Autologous Blood Recovery System, Cobe Cardiovascular, INC. Arvada, CO, Estados Unidos). Sin embargo, después de la intervención la sangre mediastínica acumulada en los colectores, (Pleur-Evac, Teleflex Medical, High Wycombe, Reino Unido) no era reinfundida.

La decisión de transfundir dependió del criterio individual del anestesiólogo encargado de cada

caso, y aunque no se estableció un protocolo rígido, el umbral transfusional durante la intervención fue hematocrito < **24%** – medido por conductividad – utilizando el aparato point-of-care (POC) GEM®Premier (Instrumentation Laboratory, Lexington, MA, Estados Unidos) o hemoglobina < **8g/dL** – medida por co-oximetría – utilizando el sistema POC HemoCue® Hb201+ (HemoCue AB, Ängelholm, Suecia). Ambos sistemas de medición se encontraban en el quirófano. El umbral transfusional durante el postoperatorio se basó en un nivel de hemoglobina < **8g/dL**. Para la medición de la hemoglobina en el postoperatorio, se utilizó el sistema POC, ABL800 Flex (Radiometer, Copenhague, Dinamarca), basado en *co-oximetría*. Estos umbrales se establecieron como guía para la transfusión, pero la indicación final dependió de la evaluación de la situación global del paciente. De tal manera, la indicación siempre estaba condicionada por la cifra de hemoglobina, pero también por los antecedentes patológicos, la situación hemodinámica, los indicadores de oxigenación (SatO₂, EO₂, SvO₂ ó SvcO₂) y la existencia de un sangrado activo. El plasma fresco congelado se administró si el paciente presentaba sangrado postoperatorio y afectación de los factores de coagulación. La utilización de concentrados de plaquetas se realizó con cifras <80.000 /μL preoperatorias o con cifras postoperatorias <50.000 /μL y signos de sangrado activo.

Una vez terminada la cirugía, los pacientes se mantenían intubados y eran trasladados a la unidad de cuidados postquirúrgicos, donde quedaban conectados a la ventilación mecánica hasta que podían ser extubados. El manejo postoperatorio hasta el momento del alta de la unidad de cuidados críticos, se realizó en función de los protocolos establecidos a cargo del servicio de anestesiología y con la colaboración de los servicios de cirugía cardíaca, cardiología y cuidados intensivos.

5.3 Análisis

El *análisis estadístico* (tabla 5) se realizó con el programa informático SPSS (v.18.0, SPSS, Inc, Chicago, IL, Estados Unidos) y las macros para SPSS !CIP[148], !ROC[149], !ExaReg[150].

Tabla 5. Resumen del análisis estadístico			
Primera parte Preparación de los datos	Cálculo del tamaño de la muestra. Identificación y retirada de casos con datos duplicados y casos con valores desconocidos en las variables predictivas. Exploración de las variables de cada cohorte y en cada año del estudio.		
Segunda parte Preselección de variables y desarrollo del modelo	Desarrollo del modelo por etapas	Primera etapa	Estimación de los modelos con los métodos de inclusión secuencial (FSTEP) y de exclusión secuencial (BSTEP) por pasos
		Segunda etapa	Comprobación del efecto de la introducción forzosa de variables y la introducción de términos de interacción con posible justificación teórica.
		Tercera etapa	Diagnóstico del modelo o revisión de los supuestos de aplicación de la regresión logística; (i) ausencia de colinealidad ; (ii) ausencia de valores alejados y de valores influyentes (iii) linealidad en la relación entre la exposición y el logit de respuesta.
		Cuarta etapa	Selección del modelo final valorado los indicadores de bondad de ajuste, calibración y discriminación.
Tercera parte	Obtención del punto de corte óptimo de clasificación en la muestra de generación.		
Cuarta parte Validación externa y comparación	Comparación del rendimiento diagnóstico entre las muestras de generación y validación. Comparación con los modelos TRACK [4], TRUST [5] y el publicado por Karkouti et al. [7].		
Quinta parte	Construcción del índice pronóstico final, a partir de la información precedente.		

5.3.1 El *tamaño de la muestra* se justificó según la regla empírica de Peduzzi [151] que propone 10 casos por variable predictora. Teniendo en cuenta (i) que el conjunto de pacientes incluidos en *BDDCardiaca* para la muestra de generación del modelo, presentó una incidencia transfusional del 46,5%, y (ii) que el modelo resultante debía tener un máximo de 10 variables predictivas, eran necesarios un total de $10/0,465$ (nº de variables/incidencia) ≈ 22 sujetos por predictor. De manera que una muestra de 220 sujetos (22 sujetos x 10 variables= 220 sujetos) , era teóricamente suficiente para el desarrollo. En total, 348 pacientes ya habían sido incluidos en *BDDcardiaca* cuando se decidió poner en marcha el proyecto. Tras retirar los casos que incumplieron los criterios de inclusión, se aplicó la macro !ExaReg [150] para detectar los casos *duplicados* y los que presentaban *valores perdidos* en alguna de las variables principales del estudio. Para que el número de sujetos no variase de un análisis a otro, estos casos también se retiraron. De tal manera, los coeficientes de correlación entre pares de variables y los modelos predictivos se calcularon con una muestra de igual tamaño, independientemente de las variables incluidas.

Para comprobar el funcionamiento y la vigencia del modelo – asumiendo un posible efecto periodo –, se consideró que la validación debía realizarse con una muestra diferente y cronológicamente posterior a la utilizada para la generación del mismo. Según la metodología recomendada por Delgado et al [135], se consideró que la cohorte de validación debía representar como mínimo un 20% del total de la muestra, de manera que los datos de 80 pacientes consecutivos fueron recogidos de manera prospectiva. Dos de estos casos fueron retirados por no reunir criterios de inclusión.

En total, **428** pacientes fueron evaluados, pero **388** formaron la muestra definitiva con información válida en todas las variables principales. El 80% inicial – **310** pacientes (15 de enero de 2004 a 13 de octubre de 2008) –, formó la *cohorte retrospectiva de generación* y el 20% restante – **78** pacientes (13 de octubre de 2008 a 2 de julio de 2009) – la *cohorte prospectiva de validación*.

Las variables de ambas cohortes y las variables en función del año de la intervención quirúrgica, se compararon para observar si presentaban diferencias significativas. Las características de los pacientes que fueron transfundidos frente a los que no lo fueron, se compararon en la cohorte de generación. Se utilizó un t-test, en el caso de las variables continuas que seguían una distribución normal, – test de Shapiro-Wilk con p-valor > 0,05. Las variables continuas que no seguían una distribución normal se analizaron con un test no paramétrico de Mann-Whitney. Las variables categóricas se compararon con un test de Chi-cuadrado o un test exacto de Fisher. La comparación por años, se realizó con un test no paramétrico de Kruskal-Wallis. En los resultados relevantes se calcularon los intervalos de confianza del 95%.

4.3.2 El desarrollo del modelo se realizó por etapas con *la cohorte de generación*, según describen Doménech y Navarro [136]. En primer lugar se analizó la relación de cada una de las posibles variables con la respuesta *transfusión sanguínea (si/no)* mediante regresión logística binaria, de manera que todas aquellas que mostraron un p-valor $\leq 0,25$ en el coeficiente de razón de verosimilitud o aquellas con importancia clínica relevante, quedaron pre-seleccionadas como candidatas a formar parte del modelo definitivo. Posteriormente, el conjunto de dichas variables (*modelo máximo*) fue analizado mediante un método de regresión logística en 4 etapas. (1) En una primera etapa se estimaron los posibles modelos con métodos de inclusión (FSTEP) y de exclusión (BSTEP) secuencial. Los p-valores de significación para la inclusión (PIN=0,05) y la exclusión de las variables (POUT=0,10) fueron los que presentan los procedimientos por defecto, con la prueba de razón de verosimilitud. (2) En una segunda etapa, se comprobó si los índices de ajuste del modelo inicialmente elegido, mejoraban con la

inclusión de términos de interacción entre variables y/o la inclusión *forzosa* de variables con justificación teórica. Sólo se comprobaron las interacciones de primer orden – aquellas en que la influencia conjunta de ambas podría ser diferente a la suma de sus influencias individuales. Se obligó así mismo a que el modelo fuera jerárquico. (3) En una tercera etapa se realizaron los *diagnósticos del modelo finalista*, revisando los supuestos de aplicación del método de regresión: (i) la ausencia de *colinealidad* entre los predictores se comprobó mediante la estimación de los coeficientes de correlación, tolerancia ($> 0,1$) e incremento de la varianza (< 10); (ii) se exploró la existencia de *valores extremos o influyentes* que pudieran afectar enormemente a los resultados y los casos con residuales elevados ($Sresid > 2$) se apartaron del estudio; (iii) el supuesto de *linealidad*, se comprobó graficando la probabilidad de respuesta (*logit*) para cada patrón de valores diferentes en las variables predictivas, contra cada uno de los predictores cuantitativos seleccionados. (4) En la cuarta etapa se realizó la evaluación de los indicadores de ajuste del *modelo final* mediante la prueba de razón de verosimilitud (-2LL), la prueba R^2 de Nagelkerke, la prueba de calibración de Hosmer y Lemeshow en deciles y la valoración de la discriminación mediante la estimación de la curva ROC. Finalmente, se procedió a una valoración práctica teniendo en cuenta la facilidad de obtención, la fiabilidad y la importancia clínica de las variables predictivas.

Una vez obtenido el modelo final, se calculó la probabilidad de precisar al menos un concentrado de hematíes para cada paciente, y se obtuvo la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo, el complementario del valor predictivo negativo, y el porcentaje de clasificaciones correctas en distintos puntos de corte de probabilidades.

La elección del *punto de corte* óptimo de clasificación, se realizó dando preferencia al que obtuviera el mayor porcentaje de clasificaciones correctas, de manera que los pacientes con un valor de probabilidad pronosticada por encima del punto de corte seleccionado, teóricamente precisarán al menos un concentrado de hematíes, y aquellos pacientes con valores de probabilidad pronosticada inferiores a dicho punto de corte, teóricamente no precisarán ser transfundidos.

5.3.3 Según las recomendaciones de Delgado et al.[135] la *validación externa* se realizó en la *cohorte de validación*, comparando los índices de calibración y calculando el coeficiente de correlación intraclase de acuerdo entre las probabilidades de transfusión obtenidas para cada paciente con las variables seleccionadas en la cohorte de generación por un lado, y con el modelo finalista – desarrollado en la muestra de generación–, por otro lado.

Los modelos publicados en la literatura (TRACK [4], TRUST [5] y Karkouti et al [7]) se validaron también en la cohorte de *validación* y se compararon en términos de calibración y discriminación, con el modelo desarrollado y validado en la población de pacientes del Hospital.

5.3.4 Por último, se construyó el *índice pronóstico* con el programa informático Excel (Microsoft Office). Este índice permite calcular, para cada paciente, su riesgo de ser transfundido en función de los valores en las variables predictivas.

6. RESULTADOS

Aproximadamente 600 pacientes fueron intervenidos de cirugía de revascularización miocárdica primaria sin circulación extracorpórea entre enero de 2004 y junio de 2009. Un total de 428 pacientes incluidos en la base de datos *BDDcardica* ($\approx 70\%$) fueron evaluados.

En la *cohorte de generación*, 38 casos fueron retirados del análisis por una o más de las siguientes razones: 8 casos (2,3%, IC95%: 1,2 a 4,5) presentaron un sangrado postoperatorio incoercible y tuvieron que ser reintervenidos; 8 casos, habían recibido tratamiento antifibrinolítico intraoperatorio con aprotinina (7) o con ac. tranexámico (1); 14 casos (4%, IC95%: 2,4 a 6,6) fueron retirados porque se encontraban en estado crítico a su llegada a quirófano; 24 casos (6,9%) tenían datos perdidos – que no pudieron ser recuperados – en alguna de las variables principales: los valores de la variable *plaquetas* se perdieron en 24 casos y los de la variable *creatinina* en 5. A 34 casos con datos perdidos en la variable *hematocrito*, se les imputó – mediante regresión lineal – un valor basado en sus niveles preoperatorios de hemoglobina, de manera que pudieran permanecer en el análisis (*tabla 4*).

En la *cohorte de validación*, 2 casos no fueron incluidos porque se encontraban en estado crítico.

6.1 Incidencia transfusional

En total (*figura 13*), 181 pacientes (46,6%, IC95%: 41,7 a 52,6) fueron transfundidos al menos un concentrado de hematíes y 20 (5,2%, IC95%: 3,4 a 7,8) fueron poli-transfundidos – más de 4 concentrados – en las primeras 48h perioperatorias.

Nº de concentrados		%
0	207	53,4
1	65	16,8
2	50	12,9
3	32	8,2
4	14	3,6
5	6	1,5
6	7	1,8
7	4	1,0
8	1	0,3
9	1	0,3
11	1	0,3

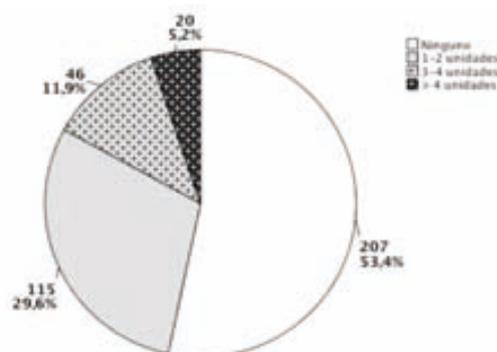


Figura 13. Número y porcentaje de pacientes transfundidos en el total de la muestra.

La *tabla 6* muestra las características de los pacientes por año de inclusión en el estudio.

Tabla 6. Características de los pacientes por año de inclusión en el estudio

Variables **	Muestra total (n=388)	2004 n=74 de ?	2005 n=52 de 109	2006 n=59 de 88	2007 n=55 de 95	2008 n=90 de 105	2009 n=58 de 60	p valor §
TSA	181 (46,6%)	30 (40,5%)	16 (30,8%)	25 (42,4%)	27 (49,1%)	57 (63,3%)	26 (44,8%)	0,004
TSA intraoperatoria	22 (5,7%)	1 (1,4%)	1 (1,9%)	2 (3,4%)	5 (9,1%)	10 (11,1%)	3 (5,2%)	0,049
Número de CH	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-1)	0 (0-2,5)	1 (0-1)	1 (0-2)	0 (0-2)	0,009
Número de CH (rango)	0-11	0-6	0-6	0-6	0-7	0-8	0-9	ns(0,53)
Politransfusión (> 4CH)	20 (5,4%)	3 (4,1%)	1 (1,9%)	3 (5,1%)	3 (5,5%)	8 (8,9%)	2 (3,4%)	ns(0,53)
Demográficas								
Edad (años)	68,4 (59,7-74,6)	69,0 (59,7-73,7)	64,2 (58,6-72,3)	69,5 (64,4-74,0)	70,2 (58,4-76,2)	66,6 (59,9-74,8)	68,6 (61,0-76,0)	ns (0,68)
Sexo (femenino)	64 (16,5%)	17 (23,0%)	9 (17,3%)	10 (16,9%)	9 (16,4%)	16 (17,8%)	3 (5,2%)	ns (0,10)
Talla (cm)	167 (160-172)	165 (160-171,0)	166,5 (160-171,5)	167 (161-170)	167 (160,5-172,5)	166 (160-171)	168 (164-172)	ns (0,56)
Peso (kg)	76 (69-84)	74,5 (67-85)	80 (66-86)	74 (70-81)	76 (70-85)	76 (70-85)	76 (70-81)	ns (0,52)
IMC (kg/m ²)	27,6 (25,1-29,9)	27,1 (25,30,0)	27,7 (25,0-31,0)	27,2 (25,1-29,0)	27,7 (25,3-30,2)	27,4 (25,3-29,3)	27,9 (25,6-30,1)	ns (0,97)
ASC	1,8 (1,7-1,9)	1,8 (1,7-1,9)	1,9 (1,7-2)	1,8 (1,7-2)	1,8 (1,7-2)	1,8 (1,7-1,9)	1,9 (1,8-1,9)	ns (0,38)
EVS	4,7 (4,3-5,1)	4,7 (4,3-5)	4,9 (4,2-5,2)	4,7 (4,4-5,0)	4,7 (4,3-5,2)	4,7 (4,2-5)	4,8 (4,5-5,1)	ns (0,26)
Analítica								
Hemoglobina (g/dL)	13,5 ± 1,5	13,7 ± 1,6	13,6 ± 1,5	13,3 ± 1,8	13,5 ± 1,5	13,5 ± 1,3	13,3 ± 1,3	ns (0,74)
Hematocrito (%)	40,4 ± 4,3	40,5 ± 4,4	40,4 ± 4,1	40,0 ± 4,9	40,8 ± 4,7	40,4 ± 3,8	40,1 ± 3,8	ns (0,94)
Plaquetas	223 (186-267)	204 (174-258)	227 (189-266)	205 (184-241)	240 (196-280)	221 (188-268)	234 (188-290)	0,045
Creatinina (mmol/L)	95 (81-113)	95 (85-115)	95,5 (83-114,5)	98 (85,5-121,5)	97,0 (79-115,5)	93,0 (81-111)	89,5 (76-103)	ns (0,15)
Cl renal (mL/min)	55 (43,1-72,5)	51,3 (45,2-65,1)	56,7 (42,9-73,9)	50,9 (41,2-63)	54 (38,7-78,7)	58,4 (44,5-73,1)	63,5 (50,6-82)	ns (0,06)
Comorbilidad								
EuroSCORE	2,5 (1,5-4,1)	2,83 (1,60-4,39)	2,18 (1,13-3,1)	2,63 (1,75-3,61)	2,75 (1,43-5,19)	2,35 (1,40-4,16)	2,18 (1,40-3,96)	ns (0,51)
EPOC	24 (6,2%)	7 (9,5%)	5 (9,6%)	5 (8,5%)	2 (3,6%)	4 (4,4%)	1 (1,7%)	ns (0,26)
Enfermedad neurológica	11 (2,8%)	3 (4,1%)	0 (0%)	1 (1,7%)	3 (5,5%)	3 (3,3%)	1 (1,7%)	ns (0,40)
Vasculopatía periférica	60 (15,5%)	11 (14,9%)	5 (9,6%)	7 (11,9%)	13 (23,6%)	16 (17,8%)	8 (13,8%)	ns (0,39)
IAM < 90 días	89 (22,9%)	22 (29,7%)	8 (15,4)	14 (23,7)	10 (18,2)	21 (23,3)	14 (24,1)	ns (0,48)
Fracción de eyección (%)	60 (51-65)	60 (52-65)	60 (50-65,5)	60 (47-70)	60 (55-60)	60 (52-65)	60 (56-65)	ns (0,91)
Fracción de eyección <=30%	12 (3,1%)	1 (1,4%)	2 (3,8%)	4 (6,8%)	1 (1,8%)	4 (4,4%)	0 (0%)	ns (0,18)
Angor inestable	12 (3,1%)	2 (2,7%)	1 (1,9%)	4 (6,8%)	2 (3,6%)	3 (3,3%)	0 (0%)	ns (0,30)
Cirugía cardíaca previa	4 (1%)	0 (0,0%)	1 (1,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (3,3%)	0 (0%)	ns (0,14)
Antiagregantes (n=315)								
No	28 (8,9%)	1 (3,8%)	2 (4,1%)	6 (10,3%)	4 (7,5%)	11 (13,4%)	4 (8,5%)	ns (0,44)
Única	237 (75,2%)	24 (92,3%)	41 (83,7%)	43 (74,1%)	39 (73,6%)	60 (73,2%)	30 (63,8%)	ns (0,001)
Doble	50 (15,9%)	1 (3,8%)	6 (12,2%)	9 (15,5%)	10 (18,9%)	11 (13,4%)	13 (27,7%)	ns (0,001)
Otras								
Número de puentes realizados	3 (2-3)	3 (2-3)	2 (2-3)	3 (2-3)	3 (2-3)	2 (2-3)	3 (2-3)	0,04
Cell-saver (n=236)	203 (236 (86%))	-	-	42/42 (100%)	47/49 (95,9%)	69/89 (77,5%)	45/56 (80,4%)	0,001
Cell-saver aspirado (mL)	705 (350-1095)	-	-	800 (400-1300)	800 (550-1000)	700 (150-1080)	600 (150-971)	ns (0,10)
Cell-saver administrado (mL)	249 (0-397)	-	-	250 (0-494)	251 (240-322)	253 (0-480)	250 (0-380)	ns (0,06)
Cell-saver hematocrito (%)	18 (0-43)	-	-	38,5 (31-45,5)	41 (32,0-45)	37 (0-46)	35 (0-47)	<0,001
Drenaje en el pleuro (mL)	1235 (966-1607)	1190 (920-1470)	1210 (1020-1540)	1270 (940-1567)	1300 (930-1720)	1315 (980-1710)	1310 (985-1722)	ns (0,75)
Tiempo de intubación (horas)	5 (4-6)	8 (7,5-10)	5 (4-6)	3,5 (4,5-6,0)	5 (4-8,5)	5 (4-6)	5 (4-6)	ns (0,10)
Estancia en críticos (días)	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-3)	2,5 (2-4)	<0,001
Estancia hospitalaria (días)	6 (5-7)	6 (5-8)	5 (5-6)	6 (5-6)	6 (5-6)	6 (5-7)	5,5 (5-8)	0,05
Mortalidad	5 (1,7%)	3 (9,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (2,2%)	0 (0%)	ns (0,10)

En variables continuas que siguen una distribución normal, se muestra el valor de la media y la desviación estándar. En variables continuas que no siguen una distribución normal, se muestran las bisagras de Tukey (25, 50, 75). El valor n muestra (para cada año) el número de casos recogidos en la base de datos *BDDCardiaca* sobre el total de casos intervenidos. Los porcentajes se han calculado con respecto a los casos recogidos. § Para variables continuas, se ha aplicado el test no paramétrico de Kruskal-Wallis. Para las variables categóricas, se ha aplicado la prueba de razón de verosimilitud. ** TSA: transfusión sanguínea alométrica. CH: concentrados de hemátites. IMC: índice de masa corporal. ASC: Área de superficie corporal. EVS: Estimación del volumen sanguíneo. Cl creatinina: Aclaramiento de creatinina. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. IAM: infarto agudo de miocardio. Cell-saver: ahorrador de células sanguíneas.

La mediana del tiempo de estancia en la unidad de cuidados críticos fue de 2 días (tabla 7). La mediana del tiempo de estancia hospitalaria, desde el día de la intervención hasta el día del alta fue de 6 días. La mortalidad intrahospitalaria fue de 1,3% (IC95%: 0,6 a 3,0).

Tabla 7. Características de los pacientes de la cohorte de generación y la cohorte de validación del modelo				
Variables **	Muestra total (n=388)	Cohorte de generación (n= 310)	Cohorte de validación (n= 78)	p valor §
TSA	181/388 (46,6 %)	144/310 (46,5%)	37/78 (47,4%)	ns (0,88)
TSA intraoperatoria	22 (5,7%)	17 (5,5%)	5 (6,4%)	ns (0,75)
Número CH	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-2)	ns (0,90)
Número de CH (rango)	0-11	0-11	0-9	
Politransfusión (>4 CH)	20 (5,2%)	18 (5,2%)	2 (2,6%)	ns (0,39)
Demográficas				
Edad (años)	68,4 (59,7-74,6)	68,8 (59,6-74,2)	68,2 (58,9-76,0)	ns (0,93)
Sexo (femenino)	64 (16,5%)	59 (19,0%)	5 (6,4%)	0,007
Talla (cms)	167 (160-172)	166,5 (160-172)	168 (163-172)	ns (0,44)
Peso (kgs)	76 (69-84)	75 (69-83)	77 (72-84)	ns (0,20)
IMC (kg/m ²)	27,6 (25,1-29,9)	27,5 (25,1-30)	27,9 (25,9-30,1)	ns (0,41)
ASC (m ²)	1,8 (1,7-1,9)	1,8 (1,7-1,9)	1,9 (1,7-1,9)	ns (0,25)
EVS (L)	4,7 (4,3-5,1)	4,7 (4,3-5,1)	4,8 (4,4-5,0)	ns (0,13)
Analíticas				
Hemoglobina (g/dL)	13,5 ± 1,5	13,5 ± 1,55	13,5 ± 1,34	ns (0,96)
Hematocrito (%)	40,4 ± 4,3	40,5 ± 4,5	40,5 ± 3,8	ns (0,80)
Plaquetas (u/L)	223 (186-267)	217 (186-266)	228 (190-270)	ns (0,19)
Creatinina (µmol/mL)	95 (81-113)	95 (84-114)	90 (75-105)	0,006
Cl creatinina (mL/min)	67,5 (52,8-89,0)	66 (51,9-84,8)	77,3 (56,8-103,3)	0,004
Comorbilidad				
EuroSCORE (logístico)	2,5 (1,5-4,1)	2,6 (1,5-4,3)	2,0 (1,3-3,8)	ns (0,06)
EPOC (si/no)	24 (6,2%)	23 (7,4%)	1 (1,3%)	0,044
Enfermedad neurológica (si/no)	11 (2,8%)	10 (3,2%)	1 (1,3%)	ns (0,71)
Vasculopatía periférica (si/no)	60(15,5 %)	52 (16,5%)	9 (11,5%)	ns (0,28)
IAM < 90 días (si/no)	89 (22,9%)	74 (23,9%)	15 (19,2)	ns (0,38)
Fracción de eyección (%)	60 (51-65)	60 (50-65)	60 (55-65)	ns (0,51)
Fracción de eyección ≤30% (si/no)	12 (3,1%)	11 (3,5%)	1 (1,3%)	ns (0,47)
Angor inestable (si/no)	12 (3,1%)	12 (3,9%)	0 (0%)	ns (0,14)
Cirugía cardíaca previa (si/no)	4 (1%)	4 (1,3%)	0 (0%)	ns (0,59)
Antiagregantes (n=315)				
Antiagregantes (si/no)	287/315 (91,1%)	229/251 (91,2%)	58/64 (90,6%)	ns (0,87)
No	28 (8,9%)	22 (8,8%)	6 (9,4%)	
Un antiagregante	237 (75,2%)	194 (77,3%)	43 (67,2%)	
Dos antiagregantes	50 (15,9%)	35 (13,9%)	15 (23,4%)	ns (0,17)
Otras				
Nº de puentes realizados	3 (2-3)	3 (2-3)	3 (2-3)	ns (0,14)
Cell-saver (n=236)	203/236 (86,0%)	145/160 (90,6%)	58/76 (76,3%)	0,003
Cell saver aspirado (mL)	705 (350-1095)	800 (400-1200)	600 (100-925)	0,025
Cell saver administrado (mL)	249 (0-397)	250 (0-470)	240 (0-304)	ns (0,20)
Cell saver hematocrito (%)	18 (0-43)	15 (0-41)	35 (0-48)	0,05
Drenaje en el pleuro (mL)	1235 (966-1607)	1230 (965-1600)	1580 (975-1695)	ns (0,52)
Tiempo de intubación (horas)	5 (4-6)	5 (4-6)	5 (4,5-8)	ns (0,54)
Estancia en críticos (días)	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (2-4)	0,001
Estancia hospitalaria (días)	6 (5-7)	6 (5-7)	6 (5-7,5)	ns (0,16)
Mortalidad	5 (1,3%)	5 (1,6%)	0 (0%)	ns (0,59)

En variables continuas que siguen una distribución normal, se muestra el valor de la media y la desviación estándar. En variables continuas que no siguen una distribución normal, se muestra las bisagras de Tukey (50, 25,75). En variables categóricas se muestra el número de casos y porcentaje. § Las pruebas estadísticas utilizadas fueron: t-test, Chi-cuadrado o test exacto de Fisher. Para variables continuas que no siguen una distribución normal (test de Shapiro-Wilk con p valor < 0,05) se ha aplicado el test no paramétrico de Mann-Whitney. **TSA: transfusión sanguínea alogénica. CH: concentrados de hemáties. IMC: Índice de masa corporal. ASC: Área de superficie corporal. EVS: Estimación del volumen sanguíneo. Cl creatinina: Aclaramiento de creatinina. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. IAM: infarto agudo de miocardio. Cell saver: ahorrador de células sanguíneas.

En la *cohorte de validación* – con respecto a la de *generación* –, hubo un menor número de mujeres (6,4% vs. 19%), unos niveles inferiores de creatinina, un menor porcentaje de pacientes con enfermedad pulmonar crónica y un menor porcentaje de pacientes en los que el ahorrador de células sanguíneas fue utilizado. La mediana del volumen de sangre aspirado del campo quirúrgico mediante el ahorrador de células sanguíneas (*cell-saver*) fue también significativamente menor. Dos variables mostraron valores mayores en la muestra de validación: los niveles del aclaramiento de creatinina y el hematocrito resultante del procesado de la sangre obtenida del campo quirúrgico mediante *cell-saver*. No hubo diferencias en el recuento plaquetario, ni en la antiagregación plaquetaria preoperatoria entre las dos cohortes.

Variables continuas **	Transfundidos (46,5%, n=144)	No transfundidos (53,5%, n=166)	Odds ratio IC95%	p valor §
Demográficas				
Edad (años)	72,0 (64,3-75,9)	65,1 (57,1-72,6)	1,06 (1,04-1,09)	<0,001
Talla (cms)	164 (157-170)	168 (163-173)	0,97 (0,91-1,03)	<0,001
Peso (kgs)	72 (65-79)	78,5 (70-85)	0,96 (0,94-0,98)	<0,001
IMC (kg/m ²)	27,2 (24,7-29,2)	27,7 (25,4-30,3)	0,93 (0,91-0,96)	ns (0,11)
ASC (m ²)	1,8 (1,7-1,9)	1,9 (1,8-2,0)	0,02 (0,01-0,11)	<0,001
EVS (L)	4,5 (3,9-4,9)	4,9 (4,5-5,2)	0,32 (0,21-0,48)	<0,001
Determinaciones Analíticas				
Hemoglobina (g/dL)	12,8 ± 1,6	14,1 ± 1,3	0,54 (0,44-0,65)	<0,001
Hematocrito (%)	38,6 ± 4,3	41,9 ± 3,8	0,81 (0,76-0,87)	<0,001
Plaquetas (u/L)	217 (187-276)	218 (185-258)	1,002 (1,0-1,005)	ns (0,39)
Creatinina (mmol/mL)	95 (81-118)	96 (86-111)	1,002 (1,0-1,005)	ns (0,99)
Cl creatinina (mL/min)	61,7 (47,6-77,4)	74,3 (59,7-96,2)	0,98 (0,97-0,99)	<0,001
Comorbilidad				
EuroSCORE (logístico)	3,2 (1,9-5,4)	2,2 (1,3-3,5)	1,28 (1,12-1,35)	<0,001
Fración de eyección (%)	60 (50- 65)	60 (52-65)	0,99 (0,97-1,01)	ns (0,43)
Procedimiento quirúrgico				
Nº de puentes realizados	3 (2-3)	3 (2-3)	1,26 (0,97-1,63)	0,018
Nº de puentes previstos (mediana)	3 (2-3)	3 (2-3)	1,56 (0,98-2,49)	0,046
Cell saver aspirado (mL)	850 (450-1200)	600 (275-1000)	1,001 (1,000-1,001)	ns (0,07)
Cell saver administrado (mL)	255 (0-497)	240 (0- 300)	1,001(1,000-1,003)	0,020
Cell saver hematocrito (%)	30 (0-44)	0 (0-36)	1,017 (1,004-1,030)	0,006
Drenaje en los colectores (mL)	1510 (1155-1850)	1080 (885-1320)	1,002 (1,001-1,002)	<0,001
Estancia en críticos (días)	2 (2-3)	2 (2-2)	1,12 (0,99-1,24)	<0,001
Estancia hospitalaria (días)	6 (5-7)	5 (5-6)	1,04 (0,99-1,08)	<0,001
Tiempo de intubación (horas)	5,3 (4-8)	4 (4-6)	1,02 (0,95-1,1)	0,033

Media ± DE si los datos siguen una distribución normal; mediana y (bisagras de Tukey 25-75) si los datos no siguen una distribución normal. § Las pruebas estadísticas son el t-test para variables continuas que siguen una distribución normal o el test de Mann-Whitney si no siguen una distribución normal (test de Shapiro-Wilk con p valor > 0,05). Las odds ratio se han obtenido con regresión logística binaria. **IMC: índice de masa corporal. ASC: área de superficie corporal. EVS: Estimación del volumen sanguíneo. Cl creatinina: aclaramiento de creatinina.

En la *cohorte de generación*, al comparar las características de los pacientes que fueron transfundidos frente a los que no, (*tablas 8 y 9*) las siguientes variables presentaron una *asociación positiva (OR >1) significativa* con la transfusión: la edad, el sexo femenino, el riesgo de mortalidad en los 30 días siguientes a la intervención (EuroSCORE), el número de puentes realizados y el número de puentes previstos en función de la coronariografía. Utilizar o no el ahorrador de células sanguíneas no se relacionó estadísticamente con la incidencia transfusional ($p=0,72$), sin embargo el volumen de sangre aspirado en el ahorrador, el volumen de sangre administrado tras ser procesado por el ahorrador, y el hematocrito del mismo, fueron mayores en los pacientes transfundidos.

Tabla 9. Características de los pacientes que fueron transfundidos frente a los que no fueron transfundidos en la cohorte de generación del modelo (n=310)				
Variables categóricas**	Transfundidos (46,5%, n=144)	No transfundidos (53,5%, n=166)	Odds ratio IC95%	p valor §
Sexo				
Mujer	49 (83,1%)	10 (16,9%)	8,1 (3,89-16,7)	<0,001
Hombre	95 (37,8%)	156 (62,2%)		
EPOC				
Si	10 (43,5%)	13 (56,5%)	0,88 (0,37-2,07)	ns (0,77)
No	134 (46,7%)	153 (56,5%)		
Alt. Neurológicas				
Si	7 (70%)	3 (30%)	2,78 (0,70-10,9)	ns (0,19)
No	137 (45,7%)	163 (54,3%)		
Vasculopatía periférica				
Si	28 (54,9%)	23 (45,1%)	1,50 (0,82-2,74)	ns (0,19)
No	116 (44,8%)	143 (55,2%)		
IAM < 90 días				
Si	41 (55,4%)	33 (44,6%)	1,60 (0,95-2,71)	ns (0,08)
No	103 (43,6%)	133 (56,4%)		
Fracción de eyección <=30%				
Si	7 (63,6%)	4 (36,4%)	2,06 (0,59-7,21)	ns(0,25)
No	137 (45,8%)	162 (54,2%)		
Angor inestable				
Si	8 (66,7%)	4 (33,3%)	2,38 (0,70-8,08)	ns (0,15)
No	136 (45,6%)	162 (54,4%)		
Cirugía cardíaca previa				
Si	1 (25%)	3 (75%)	-	ns (0,63)
No	143 (46,7%)	163 (53,3%)		
Antiagregantes (n=251)				
Si	99 (43,2%)	130 (56,8%)	0,64 (0,26-1,53)	ns (0,31)
No	12 (54,5%)	10 (45,5%)		
Cell-saver (n=160)				
Si	80 (55,2%)	65 (44,8%)	0,82 (0,28-2,43)	ns (0,72)
No	9 (60,0%)	6 (40,0%)		
Mortalidad				
Si	4 (80%)	1(20%)	4,71 (0,52-42,7)	ns (0,19)
No	165 (54,1%)	140 (45,9%)		

Número de casos y porcentaje. § los estadísticas utilizadas son Chi-cuadrado o test exacto de Fisher (si no cumple condiciones de aplicación de Chi-cuadrado). ** EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. IAM: infarto agudo de miocardio. Cell-saver: ahorrador de células sanguíneas.

En la cohorte de generación, las variables que presentaron una *asociación negativa* ($OR < 1$) *significativa* con la transfusión fueron: la talla, el peso, el área de superficie corporal (ASC), el volumen sanguíneo estimado (VSE), la concentración de hemoglobina en el preoperatorio inmediato (diferencia media entre transfundidos y no transfundidos de 1,25g/dL, IC95%: 0,92 a 1,57), el hematocrito y el aclaramiento de creatinina (diferencia mediana de 12,6 mL/min). Un 37,5% (IC95%: 32,7 a 44,3) de los pacientes electivos, tuvieron cifras de hemoglobina preoperatoria ≤ 13 g/dL. El drenaje de sangre acumulado en los colectores durante las primeras 48h. del postoperatorio, fue mayor en los pacientes transfundidos (diferencia mediana de 430 mL). Así mismo, la estancia clínica en la unidad de críticos y la estancia hospitalaria, fueron también superiores en los pacientes transfundidos (mediana: 6 días vs. 5; 25%: 5 días; 75%: 7 días vs. 6).

Las siguientes variables *no mostraron una asociación significativa* con la transfusión: los niveles de creatinina, la fracción de eyección, el recuento plaquetario, la antiagregación plaquetaria farmacológica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, las alteraciones neurológicas preoperatorias, la vasculopatía periférica, haber sufrido un infarto agudo de miocardio (IAM < 90 d.) en los 90 días previos a la intervención, el angor inestable preoperatorio y la utilización de ahorrador de células sanguíneas durante la intervención.

6.2 Desarrollo y validación del modelo

A las variables preoperatorias, se les aplicó un cribado de selección con la prueba de razón de verosimilitud, y las que obtuvieron un p-valor $\leq 0,25$, fueron pre-seleccionadas para desarrollar el modelo predictivo (*tabla 10*).

La matriz de correlaciones mostró colinealidad significativa entre el aclaramiento de creatinina, la estimación del volumen sanguíneo (EVS), el área de superficie corporal (ASC), el índice de masa corporal (IMC), el EuroSCORE y las variables sexo, peso y talla. Las variables que estaban correlacionadas entre sí, no fueron incluidas en el mismo modelo.

Tabla 10. Criterios de preselección de variables para ser incluidas en el desarrollo del modelo predictivo N=310			
VARIABLES **	p-valor de razón de verosimilitud	-2LL §	ROC §§
Hemoglobina (g/dL)	<0,001	373,8	0,732
Hematocrito (%)	<0,001	378,3	0,721
Sexo (femenino)	<0,001	386,7	0,640
EVS (L)	<0,001	393,7	0,696
Cl creatinina (mL/min)	<0,001	400,2	0,663
ASC (m ²)	<0,001	402,9	0,675
Edad (años)	<0,001	404,4	0,658
Talla (cm)	<0,001	405,1	0,651
EuroSCORE logístico (%)	<0,001	402,5	0,664
Peso (Kg)	<0,001	412,3	0,653
IAM <90 días (si/no)	0,077	425,1	0,543
Creatinina (μmol/mL)	0,088	424,0	0,500
Nº de puentes previstos (mediana)	0,103	425,5	0,475
Nº de puentes previstos (media)	0,122	425,7	0,493
Disfunción neurológica (si/no)	0,126	425,8	0,515
Vasculopatía periférica (si/no)	0,186	426,4	0,528
Angor inestable (si/no)	0,150	426,1	0,516
Plaquetas (u/L)	0,244	426,8	0,472
IMC (kg/m ²)	0,270	427,0	0,553
Fracción de eyección (%)	0,375	427,4	0,526
Cirugía cardíaca previa (si/no)	0,373	427,4	0,494
EPOC (si/no)	0,766	428,1	0,496

Los estadísticos utilizados son (§) el p-valor del logaritmo neperiano de la razón de verosimilitud -2LL y (§§) el valor de área bajo la curva ROC. El valor -2LL representa la probabilidad de que un modelo reproduzca los datos de una muestra; cuanto más pequeño es el valor, mejor es el ajuste.[135]. **EVS: Estimación del volumen sanguíneo. Cl creatinina: Aclaramiento de creatinina. ASC: Área de superficie corporal. IAM: infarto agudo de miocardio. IMC: Índice de masa corporal. EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

De los distintos modelos finalistas (tabla 11) el **modelo A o modelo SP_SinCEC** quedó formado por las 7 variables siguientes: *hemoglobina preoperatoria, edad, sexo, peso, creatinina preoperatoria, angor inestable y número de puentes previstos en función de la coronariografía*. Este modelo obtenido con el método de exclusión secuencial, reunió los mejores indicadores de calidad [-2LL=324,2; R² =0,378; H_L: 12,3 p=0,139] y rendimiento [porcentaje de clasificaciones correctas para un punto de corte del 0,5= 76,1% y ROC=0,803]. Con el método de inclusión secuencial, se obtuvo un modelo más parsimonioso de 6 predictores, que excluía la variable creatinina, sin embargo el rendimiento predictivo disminuyó [-2LL=331,1; R² =0,359; H_L: 11,9 p=0,157, clasificaciones correctas 74,8%, ROC=0,794] y por lo tanto, se decidió conservar esta variable en el modelo finalista. La variables *plaquetas, talla e infarto agudo en los 90 días previos a la intervención (IAM<90días)* no aportaron información significativa, ni mejoraron el rendimiento, de manera que fueron excluidas.

	-2LL[§]	ROC^{§§}
Hemoglobina, Edad, Sexo, Peso, Creatinina, Angor, NPp (modelo A o Sin_CEC)	324,225	,803
Hemoglobina, Talla, Cl_creatinina, Angor, NPp	339,495	,788
Hemoglobina, Peso, EuroSCORE, NPp	352,048	,774
EuroSCORE, EVS, NPp	374,888	,736
Hemoglobina, Edad, Sexo, Peso, Creatinina (TRUST)	338,164	,778
Hemoglobina, Edad, Sexo, Peso (Karkouti)	343,200	,774
Hematocrito, Edad, Sexo, Peso, Cirugía compleja (TRACK)	345,111	,770

(§)-2LL (logaritmo neperiano del valor de verosimilitud; representa las probabilidades de que un modelo reproduzca los datos de una muestra a partir de dicho modelo; cuanto más pequeño es el valor, mejor es el ajuste) . (§§) Valor del área bajo la curva ROC.
*NPp: Número de puentes previstos en función de la coronariografía; Cl_creatinina: Aclaramiento de creatinina.

En la *segunda etapa* del desarrollo, la inclusión de términos de interacción de primer orden (*peso*hemoglobina, edad*número de puentes previstos, creatinina*edad*) y otras variables con posible justificación teórica relacionada con la transfusión – por ejemplo el EuroSCORE – no mejoró el ajuste final, de manera que no se tomaron en cuenta para el modelo definitivo. En la *etapa de diagnósticos*, las variables seleccionadas no mostraron colinealidad significativa. La evaluación de *valores respuesta influyentes* (tabla 12), permitió detectar 9 casos en la cohorte de generación y 2 casos en la de validación con valores extremos, muy alejados de los resultados observados. Estos casos fueron retirados del estudio y los parámetros de validez y los indicadores de rendimiento predictivo, mejoraron sensiblemente [-2LL=284,1; $R^2 = 0,473$, porcentaje de clasificaciones correctas para un punto de corte de 0,5=78,7% y ROC=0,839].

Número de caso	Observado		Probabilidad pronosticada	Variables temporales	
	Estado ^a	TSA (si/no)		Cook	SResid
11	S	N**	,877	,131	-2,066
26	S	N**	,860	,161	-2,009
74	S	S**	,129	,070	2,035
110	S	S**	,079	,209	2,273
151	S	N**	,932	,204	-2,335
281	S	S**	,138	,141	2,013
296	S	S**	,128	,068	2,039
298	S	S**	,091	0,98	2,201
323	S	S**	,099	,300	2,185
329	S	S**	,090	,541	2,252

a. S = Seleccionado, ** = Casos mal clasificados.
b. El listado corresponde a los casos con residuales estudentizados, Sresid > |2,000| .

En el modelo finalista (*tabla 13*) formado por 7 variables – *modelo A o SP_SinCEC* -, el riesgo de precisar al menos un concentrado de hematíes se asoció negativamente con la hemoglobina preoperatoria, (OR= 0,505; IC95% de 0,398 a 0,642) y con el peso (OR=0,967), de manera que los incrementos en estas variables disminuyen las probabilidades de ser transfundido.

Por el contrario, el riesgo se asoció positivamente con la edad (OR =1,047), el sexo femenino (OR=8,066), la concentración de creatinina (OR=1,004), el angor inestable preoperatorio (OR=6,326) y el número de puentes previstos en función de la coronariografía (OR=1,899).

Variables	Coefficiente β	p-valor	Odds ratio	IC95%	
Hemoglobina (g/dL)	-,683	,000	0,505	,398	,642
Edad (años)	,046	,007	1,047	1,012	1,083
Sexo (femenino)	2,088	,000	8,066	3,015	21,581
Peso (Kg)	-,033	,010	0,967	,943	,992
Creatinina ($\mu\text{mol/mL}$)	,004	,215	1,004	,997	1,011
Angor inestable (si)	1,845	,016	6,326	1,406	28,472
N° de puentes previstos	,641	,000	1,899	1,347	2,677

Cada unidad de incremento en estas variables, multiplica el riesgo por los valores de sus odds ratio. Las mujeres recibieron una mediana de 2 concentrados de hematíes más que los hombres ($p < 0,001$) y los pacientes con angor inestable recibieron una mediana de 1,5 concentrados más ($p = 0,228$).

La *validación interna* se realizó en la cohorte de *generación* con regresión logística binaria (*tabla 14a*). La *validación externa* se realizó en la cohorte de *validación* de la siguiente manera: en primer lugar, se calcularon las probabilidades de transfusión de los pacientes aplicando las variables seleccionadas en la cohorte de *generación* (*tabla 14b*). Este procedimiento produjo el *modelo B* que presentó un rendimiento global bueno, aunque discretamente inferior al obtenido en la cohorte de *generación*.

Tabla 14a. Validación interna del modelo en la muestra de generación					
-modelo A o SP SinCEC-					
	B	Sig.	odds ratio	IC95%	
modelo A	,053	,000	1,054	1,042	1,066
Constante	-2,564	,000	,077		

-2LL 204, R² 0,594 Hosmer-Lemeshow X2: 7,0 p=0,533.

ROC: 0,899 (IC95% 0,863-0,935).

Rendimiento predictivo para el punto de corte 0,50:

Sensibilidad 69,8. Especificidad 86,4. Clasificaciones correctas 78,7.

Tabla 14b. Funcionamiento del modelo en la muestra de validación					
- modelo B-					
	B	Sig.	odds ratio	IC95%	
modelo B	,055	,000	1,056	1,033	1,079
Constante	-2,761	,000			

-2LL: 60,7 R²: 0,589 Hosmer-Lemeshow X2: 6,6 p=0,580.

ROC: 0,898 (IC95% 0,831 -0,965).

Rendimiento predictivo para el punto de corte 0,50:

Sensibilidad 77,1. Especificidad 78,0. Clasificaciones correctas 77,6.

Tabla 14c. Validación externa del modelo					
- modelo C-					
	B	Sig.	odds ratio	IC95%	
modelo C	,077	,000	1,080	1,044	1,116
constante	-3,168	,000	,042		

-2LL: 64,6 R²: 0,55 Hosmer-Lemeshow X2: 9,542, p=0,299.

ROC: 0,890 (IC95% 0,820-0,960).

Rendimiento predictivo para el punto de corte 0,50:

Sensibilidad 71,4. Especificidad 80,5. Clasificaciones correctas: 76,3.

Coefficiente de correlación intraclase de acuerdo entre los modelos B y C : 0,936.

En segundo lugar, se calcularon las probabilidades de transfusión de los pacientes de la cohorte de *validación*, pero aplicando el *modelo A* estimado en la cohorte de *generación*. Este procedimiento produjo el *modelo C*, con indicadores ligeramente inferiores a los del *modelo B* (tabla 14c). Finalmente, en tercer lugar, la validación se realizó comparando los indicadores de rendimiento predictivo de ambos modelos – *B* y *C* – calculando el coeficiente de correlación intraclase de acuerdo entre sus probabilidades. Los intervalos de confianza de las odds ratio y de las curvas ROC no mostraron diferencias significativas. La sensibilidad, la especificidad y el porcentaje de clasificaciones correctas fueron similares para el mismo punto de corte y el coeficiente de correlación intraclase de acuerdo fue del **0,936**. Un coeficiente de acuerdo menor de 0,4 se considera *malo*; entre 0,4 y 0,75 se considera *regular/bueno* y se considera *muy bueno* si está por encima de 0,75 [135].

El pronóstico de transfusión obtenido con el modelo, se correlacionó significativamente con el porcentaje de pacientes transfundidos (figura 14a), y con el número de concentrados administrados (figura 14b), en la cohorte de *generación* y en la cohorte de *validación*.

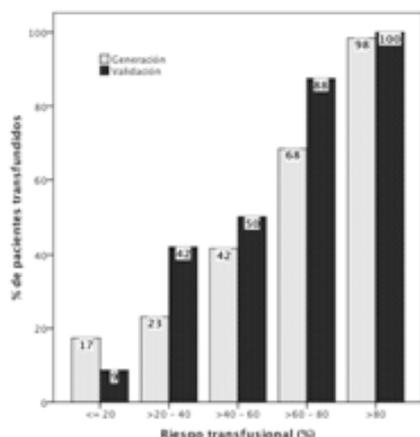


Figura 14a. Porcentaje de pacientes transfundidos en función del riesgo pronosticado.

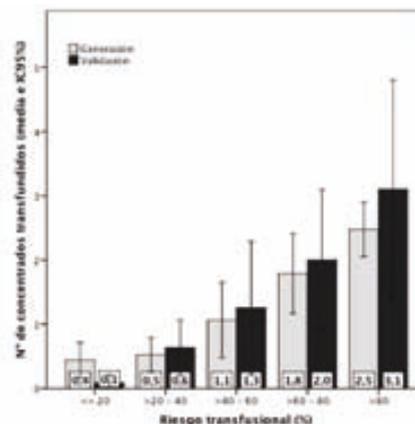


Figura 14b. Concentrados de hematies transfundidos en función del riesgo pronosticado.

El mayor porcentaje de *clasificaciones correctas*, para el total de la muestra, se obtuvo en el punto de corte 0,56 (tabla 15).

Punto de corte	% de clasificaciones correctas	Sensibilidad	Especificidad	VPP	1-VPN
,50	76	69,5	82,3	77,1	24,1
,56	79	66,7	89,7	84,7	24,2
,60	78	62,6	90,6	85,2	26,1

Sensibilidad: porcentaje de transfundidos correctamente clasificados como transfundidos. *Especificidad*: porcentaje de no transfundidos correctamente clasificados como no transfundidos. *Vpp* (Valor predictivo positivo) : probabilidad de que un paciente clasificado como positivo sea realmente transfundido. *1-VPN* (1-valor predictivo negativo) : probabilidad de que un paciente clasificado como negativo sea realmente transfundido.

6.3 Comparación del rendimiento predictivo del Modelo SP_SinCEC con los modelos de Karkouti et al. [7], TRUST [5] y TRACK [4].

En la *cohorte de validación* (figura15) el modelo SP_SinCEC obtuvo la mayor capacidad discriminante (ROC 0,890) seguido del modelo publicado por Karkouti et al.[7] en 2001 (ROC: 0,851), el modelo TRACK [4], publicado en 2009 por Ranucci et al. (ROC: 0,844) y en último lugar, el modelo TRUST [5], publicado por Alghmandi et al. en 2006 (ROC: 0,792).

Todos los modelos presentaron una calibración adecuada con p-valores en la prueba de H-L > 0,05 (tabla 16).

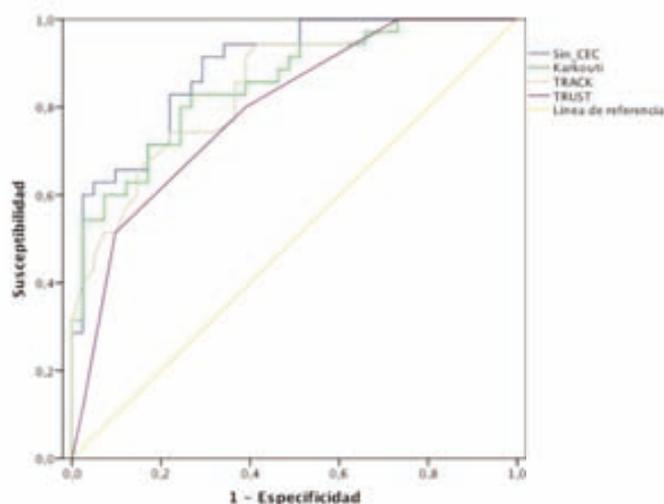


Figura 15. Capacidad discriminante de los modelos en la cohorte de validación.

Modelo	Área bajo la curva ROC		Hosmer Lemeshow		-2LL	R ²
	Valor	IC95%	Coef	p_valor		
SP_SinCEC	0,890	0,820 a 0,960	9,54	0,299	64,6	,55
Karkouti	0,851	0,766 a 0,936	7,39	0,496	71,3	,48
TRACK	0,844	0,758 a 0,929	12,74	0,08	74,2	,44
TRUST	0,792	0,692 a 0,892	3,72	0,29	82,8	,34

IC95%: intervalo de confianza 95%, -2LL: prueba de razón de verosimilitud. R²: R² de Nagelkerke.

Tras la validación, las diferencias entre la incidencia transfusional observada y las pronosticadas para toda la muestra de pacientes (figura 16) se graficaron en función de la distribución del riesgo en terciles (bajo, moderado y alto). La incidencia de transfusión observada fue del 46,6%. La estimada por el modelo SP_SinCEC fue del 46,2% (ratio observado-esperado = 1,0) El modelo de Karkouti estimó una incidencia del 38% (ratio=1,2), el modelo TRUST del 43,3% (1,07) y el modelo TRACK del 42,3% (1,1).

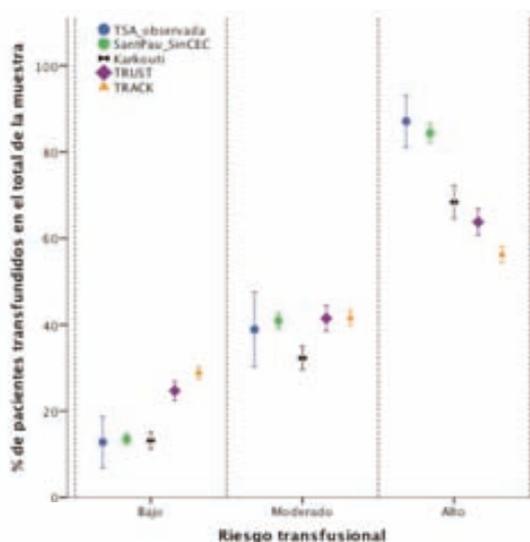


Figura 16. Los modelos TRACK y TRUST sobrestiman la incidencia transfusional pronosticada en el tercil de riesgo bajo (valores pronosticados fuera del IC95% de la incidencia transfusional observada). En el grupo de riesgo elevado, todos los modelos excepto el modelo SP_SinCEC, infraestimaron el riesgo transfusional.

5.4. Índice pronóstico. Por último, se introdujo la fórmula de regresión del modelo SP_Sin CEC en una hoja de cálculo del programa Excel (figura 17), de manera que la probabilidad exacta y el riesgo relativo de que un paciente reciba al menos un concentrado de hematíes – comparado con la tendencia central del grupo – pueda valorarse en la consulta preoperatoria.

	Modelo A	valor B	beta C
1	Cirugía de revascularización Sin_CEC		
2		valor	beta
3	Edad (años)	68,4	0,046
4	Sexo (femenino= 1)	0	2,088
5	Peso (Kg)	76	-0,033
6	Hemoglobina (g/dL)	13,5	-0,683
7	Creatinina (µmol/L)	95	0,004
8	Angor inestable (si=1)	0	1,845
9	N° puentes previstos según coronariografía	3	0,641
10	Riesgo TSA	41,5%	
11	Riesgo relativo		
12			
13	Coronariografía		N° puentes previstos
14	Lesión de tronco común		2
15	AEC 1 vaso		1
16	AEC 2 vasos		2
17	AEC 3 vasos		3
18	TC + AEC 1 vaso		2
19	TC + AEC 2 vasos		2
20	TC+ AEC 3 vasos		3

Figura 17. Hoja de cálculo para obtener la probabilidad exacta (Riesgo TSA) de que un paciente requiera al menos un concentrado de hematíes durante su ingreso. Se ha utilizado la fórmula de la función logística: $Pr(Y=1|X) = 1 / 1 + e^{-\beta(0+\beta1x)}$. El punto de corte que más clasificaciones correctas obtiene es 0,56. El Riesgo Relativo (RR) se ha calculado en la figura, en función del estimado para un paciente cuyas características representan la tendencia central del grupo.

7. DISCUSIÓN

Los datos del estudio indican que la transfusión de sangre en este tipo de pacientes, es un fenómeno frecuente (46,6%) que ha presentado cierta variabilidad a lo largo de estos últimos años (*tabla 6*). De acuerdo con los objetivos principales, hemos construido y validado un modelo – o indicador pronóstico para nuestro centro– , que permite calcular la probabilidad de que un paciente sea transfundido durante su ingreso por cirugía de revascularización sin CEC. El funcionamiento del modelo en la población de pacientes del estudio, demuestra un rendimiento superior al que se obtiene cuando se aplican otros modelos publicados.

Teóricamente, conocer el riesgo individualizado de cada caso en la consulta preoperatoria, debería permitirnos informar a los pacientes de forma más fiable y asignar con más eficiencia, los recursos dirigidos al ahorro transfusional.

7.1 Variables predictivas

La *hemoglobina preoperatoria*, el *sexo femenino*, la *edad*, el *peso*, el *angor inestable*, la *creatinina preoperatoria* y el *número de puentes previstos en función de la coronariografía*, son los factores que componen el modelo *SP_SinCEC*. Todas estas variables – que pueden conocerse antes de la cirugía – son factores clínicamente sensibles para cuantificar el riesgo de que un paciente vaya a ser transfundido y pueden ser clasificadas en tres categorías generales: (i) factores relacionados con un volumen sanguíneo bajo (hemoglobina, sexo, peso); (ii) factores relacionados con una mayor comorbilidad (edad, creatinina y angor inestable); y (iii) factores relacionados con una mayor complejidad del procedimiento quirúrgico (número de puentes previstos).

Los factores asociados a un volumen sanguíneo bajo (hemoglobina, sexo, peso) se han correlacionado clásicamente con las necesidades transfusionales (*tablas 3a,b,c*). Nuestro trabajo, confirma de nuevo que el *nivel preoperatorio de hemoglobina* es un potente predictor, inversamente relacionado con el riesgo transfusional. Como describieron Magovern et al. [152], la hemodilución y las pérdidas hemáticas tienen un impacto proporcionalmente mayor en los pacientes con una masa eritrocitaria pequeña. La anemia preoperatoria es un fenómeno frecuente en la patología crónica avanzada, y en los pacientes que acuden a quirófano tras intentos fallidos de revascularización miocárdica mediante angioplastia percutánea [153]. Es previsible, por lo tanto, que dado que la complejidad de los pacientes está aumentando (mayor edad y/o mayor comorbilidad asociada), la necesidad de transfundir sea más prevalente en el futuro.

En esta serie de 388 pacientes, 141 de los 376 casos electivos (37,5% IC95%: 32,7 a 44,3), tuvieron cifras preoperatorias de hemoglobina ≤ 13 g/dL. De ellos, 99 (70,2%) fueron transfundidos. Según las guías de la STC [1], aumentar la masa eritrocitaria en este tipo de pacientes, puede reducir significativamente sus necesidades transfusionales.

El *sexo femenino* es otro factor que ha sido clásicamente relacionado con el pronóstico transfusional. En 2002, Shevde et al. [154] calcularon el volumen sanguíneo de una muestra de 57 pacientes (21 mujeres) intervenidos de cirugía cardiaca, mediante la inyección intravenosa de una trazador radioactivo asociado a la albúmina. En el estudio de Shevde et al. [154], las mujeres presentaron un volumen sanguíneo medio inferior al de los hombres, lo cual justificaría la mayor asociación entre el sexo femenino y la transfusión. Sin embargo, otros autores han concluido que otros posibles factores asociados al sexo femenino pueden ser también, determinantes en su relación con la transfusión sanguínea [152]. En la cohorte de pacientes que hemos estudiado, el *sexo femenino* predice consistentemente la necesidad de transfusión (OR= 8,066, *tabla 13*) y aunque el objetivo de nuestro estudio fue conocer la capacidad predictiva de las variables – y no la explicativa –, se realizó un análisis descriptivo mediante regresión logística para comprobar si la hemoglobina, el peso, la edad y/o la *estimación teórica del volumen sanguíneo* confundían y/o modificaban dicha asociación.

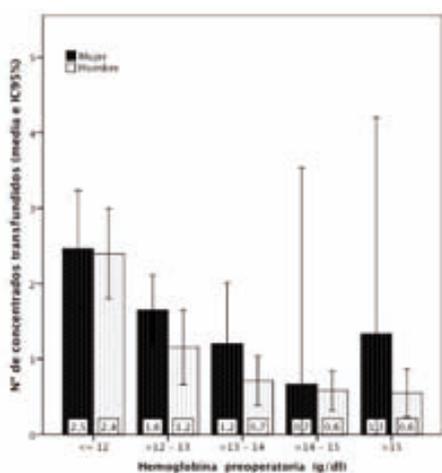


Figura 18a.

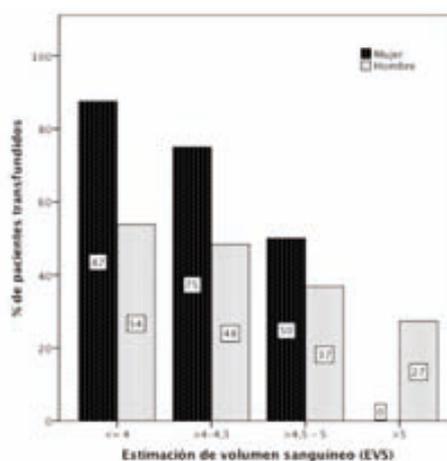


Figura 18b.

De tal manera, el análisis mostró que en los 388 pacientes del estudio, 16,5% mujeres (*tabla 13*), aunque la hemoglobina, la edad y la *estimación teórica del volumen sanguíneo* – pero no el peso – amortiguan la asociación, el sexo femenino *parece* ser un factor independiente de riesgo transfusional (*figuras 18a y 18b*). Por lo tanto, podríamos deducir que otras posibles

circunstancias, tal vez presentes en el momento de la indicación – mayor inestabilidad hemodinámica, mayor frecuencia de alteraciones en el ritmo cardíaco, mayor frecuencia de alteraciones de la hemostasia etc. – puedan justificar las diferencias encontradas. No obstante, las características retrospectivas del estudio restringen la obtención de conclusiones en este sentido.

El *angor inestable* antes de la intervención, fue el factor de comorbilidad que presentó el mayor poder predictivo transfusional. El peso de esta variable en la predicción (OR= 6,326, *tabla 13*), puede estar justificado por múltiples razones: la anticoagulación preoperatoria con heparina, la falta de tiempo para sustituir la antiagregación plaquetaria preoperatoria, la necesidad de mantener una antiagregación agresiva, los episodios de angioplastias previas a la cirugía y las dificultades técnicas que pueden prolongar la misma, entre otras. La situación de urgencia que impone el *angor* no suele permitir optimizar la hemoglobina preoperatoria con feroterapia. Además, la gravedad de esta situación clínica flexibiliza el umbral transfusional dentro y fuera del quirófano, ya que se considera que estos pacientes no toleran bien la anemia [129]. Debido a la inmediatez de mejorar la supervivencia, el ajuste transfusional queda relegado a un segundo plano, el umbral se hace más laxo y como resultado se transfunde más.

La variable *edad* es otro factor comúnmente asociado con las necesidades transfusionales. Desde el punto de vista fisiológico, consideramos que la cantidad mínima de hemoglobina necesaria para mantener un transporte adecuado de oxígeno aumenta en el paciente mayor [29] y por lo tanto tendemos a transfundir más a los pacientes ancianos. En esta serie, la *edad* (OR=1,047 por año, *tabla 13*) se correlacionó significativamente con una mayor comorbilidad preoperatoria (EuroSCORE, $r=0,4$, $p < 0,01$) y con unas cifras inferiores de hemoglobina preoperatoria ($r= -0,2$, $p=0,05$), sin embargo, no se correlacionó con el número de puentes realizados ($r= 0,01$, $p=0,82$).

Otros factores de comorbilidad, como la fracción de eyección baja, la patología pulmonar crónica obstructiva, las alteraciones neurológicas limitantes, la vasculopatía periférica, el infarto agudo de miocardio en los 90 días previos a la intervención, o la reintervención quirúrgica, no demostraron tener capacidad predictiva suficiente para justificar su inclusión en el modelo. Probablemente, un mayor número de pacientes en la cohorte de generación hubiera puesto de manifiesto su importancia, ya que una mayor comorbilidad suele acompañarse de un peor pronóstico transfusional. En este sentido, otra variable que demostró ser clínicamente sensible en la predicción del riesgo transfusional fue el EuroSCORE [137], sin embargo, no fue incluido

en el modelo debido a que este indicador de riesgo de mortalidad es poco parsimonioso – está compuesto por 17 predictores – y exigiría retirar del modelo algunas variables con alto poder predictivo, (*edad, sexo y angor inestable*) para respetar una de las premisas de aplicación de la regresión logística: que las variables no estén correlacionadas entre sí.

A pesar de que los resultados no son consistentes en todos los estudios, algunos autores [152,155] han identificado que un nivel bajo de *albúmina* sérica preoperatoria (< 4,0 g/dL) es un buen predictor transfusional. La albúmina, considerada como un indicador del estado nutricional del paciente, no ha sido analizada en nuestro estudio debido a que en la cohorte retrospectiva de generación, este parámetro no se solicitaba de manera sistemática en la visita preoperatoria. Entendemos por lo tanto, que ésta podría ser una limitación del estudio.

En 2008, Karlsson et al. [156] publicaron los resultados de un trabajo prospectivo en el que mostraron que el *fibrinógeno* es un factor inversamente relacionado con el riesgo transfusional en cirugía cardíaca (1/OR= 2, IC95% 1,1-3,7). Esta proteína – clave para el funcionamiento de la coagulación –, presenta un rango de normalidad que oscila entre 2,0 y 4,5 g/L. Según Karlsson et al. (*figura 19*), los valores bajos de *fibrinógeno* tienen un impacto variable sobre el riesgo transfusional: para una misma concentración preoperatoria, el riesgo en mujeres es proporcionalmente mucho mayor.

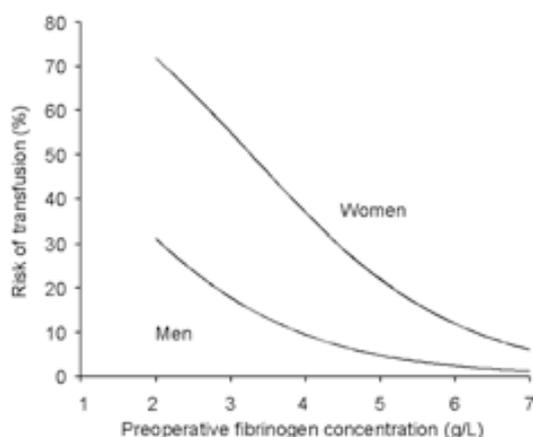


Figura.19. Riesgo absoluto de transfusión sanguínea en hombres y mujeres en función de la concentración plasmática de fibrinógeno [156].

La utilidad real de este factor, que también tiene resultados contradictorios en la bibliografía, no fue considerada en nuestro centro hasta finales de 2009 y por lo tanto, no ha podido ser analizada en este estudio. Actualmente, el fibrinógeno se solicita de manera rutinaria en la analítica preoperatoria de los pacientes que van a ser intervenidos de cirugía cardíaca y sería interesante evaluar si aporta información significativa en un modelo predictor de riesgo.

El *recuento plaquetario* es otro parámetro que ha demostrado resultados contradictorios en la bibliografía. Karkouti y otros autores han propuesto que los pacientes con alto riesgo de transfusión pueden beneficiarse de la administración de plaquetas si el recuento preoperatorio es inferior a $100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$. En la muestra que hemos analizado, sólo 4 pacientes presentaron esta característica preoperatoria y 3 de ellos no fueron transfundidos.

Karlsson et al. [156] encontraron una correlación significativa ($r = -0,26$, $p = 0,001$) entre el recuento plaquetario preoperatorio y la cantidad de sangrado en las primeras 12 horas del postoperatorio, en cirugía con CEC. En nuestro estudio, – realizado sin CEC – el recuento plaquetario no ha mostrado ser un factor suficientemente sensible para la predicción de riesgo transfusional, aunque se correlaciona significativamente con el drenaje en las primeras 48h postoperatorias ($r = -0,13$, $p = 0,05$).

El *aclaramiento de creatinina* (tabla 4) demostró ser sensible en la predicción del riesgo transfusional. Sin embargo, las probabilidades de que el modelo reprodujera los datos de la muestra (valores de $-2LL$, tabla 11) mejoraban cuando las variables *edad*, *sexo*, *peso* y *creatinina* plasmática preoperatoria, eran incluidas en el modelo por separado. Este hecho, junto con las implicaciones teóricas de la insuficiencia renal como factor de comorbilidad, justificó que en el modelo finalista, incluyéramos la *creatinina* “de manera forzosa”.

El *número de puentes coronarios* que se realizan durante la intervención, es una variable relacionada con el riesgo transfusional, sin embargo se desconoce en el preoperatorio. No obstante, la estimación de la *mediana del número de puentes previstos en función de la coronariografía* (tabla 4), demostró ser una aproximación sensible para la predicción del riesgo y con esta lógica fue incluida en el modelo. Hay que tener en cuenta que esta variable es específica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, y por lo tanto, aunque mejora el rendimiento global de la predicción, también puede limitar su aplicación externa, ya que depende del criterio del equipo de cirujanos de cada centro.

7.2 Comparación del modelo SP_SinCEC con los modelos TRACK, TRUST, y el modelo publicado por Karkouti et al .

De todos los modelos revisados en este estudio (*tablas 3a,b,c*), sólo Karkouti et al. en 2001 [7], Moskowitz et al. en 2004 [6], Alghamndi et al. (TRUST) en 2006 [5] y Rannucci et al. (TRACK) en 2009 [4], publicaron las características completas de las ecuaciones de regresión de sus respectivos modelos sobre factores pronósticos de riesgo transfusional en cirugía cardíaca, facilitando su aplicación externa en otros centros. Estos autores, también excepcionalmente, validaron dichos modelos para comprobar que sus resultados estuvieran libres de sesgos. Mientras que los modelos de Rannucci et al. [4], Alghmandi et al. [5] y Moskowitz et al. [6] fueron contruidos y validados con los datos de pacientes que habían sido intervenidos de todo tipo de cirugía cardíaca, el modelo publicado por Karkouti et al. [7] fue desarrollado exclusivamente con los datos de pacientes que fueron intervenidos de cirugía de revascularización miocárdica primaria electiva con CEC.

En el modelo publicado por Moskowitz et al. [6], una de las variables predictoras seleccionadas fue el tiempo de protrombina preoperatorio. Nosotros no recogimos esta variable en nuestra base de datos, y por lo tanto no ha sido posible realizar comparaciones con este modelo.

La *figura 16*, muestra cómo los modelos TRACK [4] y TRUST [5] – que fueron desarrollados con pacientes intervenidos de todo tipo de cirugía cardíaca, en un entorno libre de aprotinina – calculan adecuadamente la probabilidad transfusional de los pacientes de nuestra serie que presentan un riesgo moderado, sin embargo, sobrevaloran las probabilidades de los pacientes con riesgo bajo, e infravaloran las de aquellos que tienen un riesgo elevado.

Por su parte, el modelo de Karkouti et al. [7] – que fue desarrollado exclusivamente con pacientes intevendios de revascularización miocárdica electiva primaria con CEC – aplicado a nuestra población, presenta una calibración adecuada para los grupos de riesgos bajo y moderado, pero infraestima significativamente la probabilidad transfusional en los de riesgo elevado. Por lo tanto, aunque este modelo se ajusta mejor que los otros dos a nuestra práctica habitual (tanto por el tipo de intervención, como por sus resultados), no identifica correctamente a los pacientes con mayores probabilidades transfusionales.

¿A qué se debe este sesgo? En la cohorte de generación del modelo desarrollado por Karkouti et al. [7] en el Toronto General Hospital de Canadá (n=717), los pacientes fueron intervenidos de cirugía de revascularización miocárdica con CEC primaria y electiva, y la incidencia transfusional de esta serie fue del 26,5%. En nuestro centro, para un periodo similar de seguimiento, los pacientes electivos primarios intervenidos sin CEC mostraron una incidencia del 46,5%. Teóricamente, la CEC favorece el sangrado porque induce trombocitopenia,

disfunción plaquetaria, reducción de los factores de coagulación, hemodilución, fibrinólisis y en ocasiones, defectos en la coagulación secundarios a una administración insuficiente de protamina [117]. ¿Cuál es el motivo del exceso transfusional observado? Independientemente de los protocolos asistenciales – por ejemplo, en el Hospital General de Toronto, durante el desarrollo del modelo se utilizó aprotinina en mayor o menor grado y la sangre acumulada en los reservorios era reinfundida en el postoperatorio [7] –, otros factores, entre ellos las características antropométricas de los pacientes, podrían justificar, al menos en parte, dichas diferencias: en la serie de Karkouti et al., la hemoglobina media preoperatoria fue más elevada (14 vs. 13,5 g/dL.), la mediana de edad fue menor (64 vs. 69 años) y el peso medio fue mayor (80,3 vs. 75 kg.). Si, basándonos en estas características, aplicamos el modelo *Sp_SinCEC* a un paciente electivo representante de la tendencia central de nuestro centro, su probabilidad transfusional es de **0,435**. Si nuevamente aplicamos nuestro modelo a un paciente que represente la media de la población del Hospital General de Toronto, su probabilidad transfusional es de **0,265** (la misma que la observada en la muestra de generación del modelo de Karkouti et al.). Por lo tanto, en líneas generales podríamos considerar que – con independencia de los protocolos asistenciales de cada centro – el modelo de Karkouti et al. [7] y el modelo *SP_SinCEC*, atribuyen pesos *similares* a los coeficientes de las variables que comparten (*hemoglobina, edad, peso y sexo*) y ambos pronostican correctamente la probabilidad observada, en los pacientes *normales* que se intervienen de forma electiva. No obstante, las estimaciones obtenidas con el modelo *SP_SinCEC* mejoran con respecto a las de Karkouti et al. [7], a medida que empeoran los valores en las variables predictivas, y sobre todo, en presencia de valores que añaden información sobre el estado de gravedad y la dificultad de la cirugía (*presencia de angor inestable, cifras de creatinina y número de puentes previstos*).

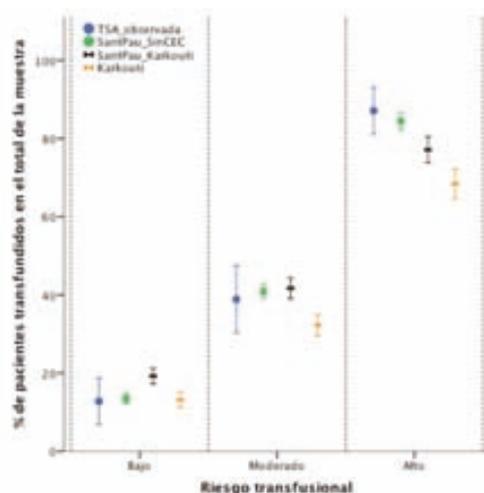


Figura 20. Las incidencias transfusionales pronosticadas por el modelo *SP_sinCEC* están incluidas en el interior de los intervalos de confianza de las incidencia observadas. TSA: Transfusión sanguínea alogénica.

Como indicábamos en la introducción, para disponer de un modelo predictivo podíamos plantearnos tres alternativas. La *figura 20*, muestra la comparación de los resultados de dichas alternativas, presentando las diferencias entre la incidencia transfusional observada y (i) las pronosticadas por un modelo desarrollado en nuestro centro (*SP_SinCEC*); (ii) las pronosticadas por un modelo resultante de ajustar las odds ratio de los factores identificados por Karkouti et al. con la información contenida en nuestra base de datos (*SP_Karkouti*), y (iii) las pronosticadas por el modelo original que fue desarrollado por Karkouti et al. (*Karkouti*). Aunque en los pacientes de alto riesgo, la calibración de *SP_Karkouti* supera a la del modelo original publicado por Karkouti et al. en 2001 [7], sólo la incorporación de las variables que aportan información sobre la gravedad del paciente y la dificultad del procedimiento quirúrgico en el modelo *SP_SinCEC*, mejoran realmente dicha calibración. Por lo tanto, podemos decir que tal y como Ivanov et al. plantearan en 1999 [10], y apoyando las propuestas de las STS y la SCA [1], un modelo construido de forma individualizada en nuestro centro, es el que obtiene el mejor rendimiento predictivo para nuestros pacientes. No obstante, habrá que comprobar si este modelo mantiene su validez en el futuro.

7.3 Aplicaciones del modelo *SP_SinCEC*

Disponer de un modelo fiable presenta ventajas clínicas importantes.

(1) Puede servir para valorar el impacto que una estrategia de ahorro establecida, ejerce sobre el riesgo transfusional. ¿Hasta qué punto el tratamiento con hierro endovenoso aislado, con eritropoyetina aislada, o el tratamiento con ambos fármacos – si se diera el caso –, puede reducir las probabilidades de que un paciente sea transfundido?

(2) Puede servir para optimizar los recursos del servicio de transfusión y el tiempo que habrá que dedicar a la preparación de componentes sanguíneos para este tipo de pacientes. El servicio de transfusión podría centrarse exclusiva, o preferentemente, en aquellos pacientes que el modelo muestre como firmes candidatos a ser transfundidos, ajustando el número de concentrados de hematíes reservados, en función del riesgo preoperatorio de cada caso.

Tan sólo 11 de los 388 pacientes analizados, (*tabla 12*) mostraron resultados transfusionales observados muy alejados de los esperados según el modelo. Los episodios transfusionales de los 377 pacientes restantes fueron coherentes con su pronóstico. Suponiendo que 1508 concentrados de hematíes fueran reservados (4 unidades por paciente), sólo 445 fueron finalmente utilizados (29,5%).

Sólo el 13% de los pacientes (*tabla 17*) con un riesgo bajo preoperatorio necesitaron ser transfundidos, y la media de concentrados administrados por paciente fue de $0,29 \pm 0,89$ unidades.

Por lo tanto, y aunque sabemos que el pronóstico no siempre es acertado, es posible individualizar el número de concentrados de hematíes en reserva, en función del riesgo de cada paciente, optimizando así la asignación de recursos.

Riesgo pronosticado	N	TSA	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
Bajo (<0,25)	126	13%	0,29	0,89	0	0	6
Moderado (>0,26-0,60)	126	39%	0,79	1,34	0	0	7
Alto (>0,60)	125	86%	2,35	2,01	2	0	11
Total	377	46%	1,14	1,72	0	0	11

N= número de pacientes. TSA: transfusión de sangre alogénica. DE: desviación estandar. Del total de la muestra, se han retirado 11 casos que presentaron resultados transfusionales muy alejados de los pronosticados.

(3) Los pacientes muestran un creciente preocupación ante la sangre alogénica y algunos rechazan este tratamiento. Sin olvidar sus limitaciones, un modelo predictivo disponible en la consulta preoperatoria, puede permitirnos informar a los pacientes, de forma más clara y objetiva.

(4) Puede servir como elemento de cribado en ensayos clínicos posteriores, facilitando la asignación de alternativas de ahorro transfusional en función del riesgo preoperatorio calculado. En definitiva, puede facilitar el desarrollo continuado de actividades que persigan mejorar la asistencia en el terreno de la medicina transfusional.

7.4 Limitaciones y futuro

Este estudio muestra que ha existido una marcada variabilidad en la incidencia transfusional de nuestros pacientes. Es posible que dicha variabilidad se deba a un efecto periodo justificado por cambios en los diagnósticos, cambios en el personal asistencial o cambios en las pautas de tratamiento. Dichos cambios pudieron afectar al pronóstico transfusional de la serie durante el tiempo de estudio, pero no han podido ser evaluados dado el carácter retrospectivo de la cohorte de generación. Por ejemplo, en el postoperatorio no se recogió el umbral de hemoglobina o los factores de oxigenación o de inestabilidad hemodinámica que condujeron a la transfusión sanguínea, y en el preoperatorio de la muestra de generación, no se recogió prospectivamente el tipo de tratamiento antiagregante.

No ha podido obtenerse un indicador con una capacidad discriminante del 100% porque las complicaciones accidentales que surgen durante la anestesia, la cirugía y los cuidados postoperatorios, son imprevisibles. Tal vez aplicando un sistema de análisis basado en *machine learning techniques* consiguiéramos obtener un rendimiento predictivo superior. Esta podría ser una interesante línea de trabajo en un futuro próximo.

El modelo predictivo de este estudio no se desarrolló con pacientes que por motivaciones personales rechazaron la transfusión, ya que su tratamiento difiere del grupo general. Es muy posible que la aplicación del modelo *SP_SinCEC* sobrestime la probabilidad transfusional en estos pacientes. Este modelo tampoco se realizó con pacientes intervenidos de cirugía valvular o cirugía compleja. Por lo tanto, es probable que de ser aplicado en su consulta preoperatoria, los resultados no se ajusten a su realidad.

El modelo *SP_SinCEC* podría aplicarse en otros centros si los criterios de selección de pacientes (diagnósticos y tratamientos previos a la cirugía) y los criterios de aplicación de intervenciones – protocolos de administración de antiagregantes, umbrales transfusionales, protocolos de hemostasia quirúrgica y postquirúrgica –, fueran homogéneos con los que se realizan en nuestro centro.

El modelo no predice si un paciente necesitará ser transfundido, sino más bien si será o no transfundido según la sistemática general del Hospital. Dicha sistemática puede verse modificada en el tiempo por la incorporación de nuevas alternativas de monitorización y tratamiento, pero también está influenciada por la incorporación de nuevos profesionales y por los cambios en la complejidad de los enfermos.

De cara el futuro, será imprescindible mantener bases de datos clínicas actualizadas, que permitan revisar sistemáticamente los indicadores pronósticos y controlar la calidad de las intervenciones.

8. RESUMEN. La anemia y el sangrado son frecuentes en la cirugía de revascularización miocárdica. La transfusión sanguínea es necesaria para evitar complicaciones por falta de aporte de oxígeno tisular, pero su eficacia como transportadora de oxígeno disminuye con el tiempo de almacenaje. Varios estudios han mostrado una asociación entre morbi-mortalidad y transfusión en los pacientes críticos, y por lo tanto se han propuesto estrategias para reducir sus necesidades transfusionales. Valorar eficazmente el riesgo preoperatorio supone el primer paso. En investigaciones previas se han diseñado modelos predictivos, pero no están globalmente aceptados debido a la variabilidad institucional en la utilización de recursos, la falta de acuerdo en los umbrales y la heterogeneidad de las variables analizadas. Actualmente, se aconseja la formulación de modelos individualizados por centro. Objetivos del estudio fueron (1) describir la incidencia transfusional en nuestra población de pacientes; (2) construir y validar un modelo parsimonioso que cuantificara el riesgo transfusional en la cirugía de revascularización miocárdica electiva sin circulación extracorpórea (CEC) y (3) obtener un indicador pronóstico de fácil aplicación en la consulta preoperatoria. El modelo *SP_SinCEC*, compuesto por 7 variables (*edad, sexo, peso, hemoglobina, creatinina, angor inestable y n° de puentes previstos*) fue desarrollado mediante regresión logística con una cohorte retrospectiva (n=310). Su funcionamiento (c-index=0,89) se validó posteriormente, en una cohorte prospectiva (n=78) y se comparó con el rendimiento de otros modelos: Karkouti et al. (c-index=0,85), TRUST (c-index=0,79) y TRACK (c-index=0,84). Esta herramienta puede servir para (1) asignar técnicas multi-modales de ahorro transfusional; (2) informar objetivamente a los pacientes y (3) seleccionar a los que vayan a ser incluidos en ensayos clínicos posteriores.

ABSTRACT: Anaemia and postoperative blood loss are frequent in cardiac surgery. The efficacy of allogenic blood transfusion as an oxygen carrier, diminishes the longer it is stored and some immunomodulation effects have been described. Several recent studies show an increased mortality risk associated with transfusions. Accurate anticipation of blood needs is the first step toward a saving protocol and diverse independent predictive variables associated with transfusion needs have been described, but no universal model exists due to institutional facility differences, lack of agreement in thresholds, and heterogeneity of studied variables. Based on evidence from recent studies, individualized predictive models are advised. Objectives of study: (1) to describe transfusional incidence; (2) to develop and validate a predictive rule to quantify the transfusional risk of off-pump cardiac surgery patients and (3) to obtain a prognostic index, easily applicable in the pre-operative setting. Method: Logistic regression methodology was applied on a retrospective cohort (n=310). Seven variables formed *Sp_SinCEC* predictive model: *age, sex, weight, haemoglobin, creatinine, unstable angina and number of predicted bypasses*. *Sp_SinCEC* was externally validated (ICC=0,94) on a prospective cohort (n=78). C-index was 0,89. The model was then compared with others that have already been published: Karkouti et al (c-index= 0,85), TRUST (c-index=0,79) and TRACK (c-index=0,84) This tool (1) provides objective information about patients likelihood of needing blood transfusion; (2) should allow a more cost-efficient multimodal blood-saving resource assignation (3) and could be useful as a classifying tool to assign patients on experimental clinical trials.

9. CONCLUSIONES

(1) La incidencia transfusional en esta serie de pacientes fue elevada (46,6%; IC95% de 41,7 a 52,6) y variable durante el periodo de estudio (30,8% en 2005 y 63,3% en 2008).

(2) Hemos desarrollado retrospectivamente, y validado en una cohorte prospectiva y cronológicamente posterior, el modelo predictivo *SP_SinCEC* compuesto por 7 factores. Dicho modelo permite calcular la probabilidad exacta de que un paciente reciba al menos un concentrado de hematíes – hasta las primeras 48 horas postoperatorias de su ingreso en el Hospital de Sant Pau –, por motivo de una intervención de cirugía de revascularización miocárdica sin circulación extracorpórea

(3) El modelo *SP_SinCEC*, comparado con otros indicadores de riesgo transfusional que ya han sido publicados (TRACK, TRUST y el modelo de Karkouti et al.), demuestra un rendimiento predictivo superior.

(4) El modelo *SP_SinCEC*, aplicado en la consulta preoperatoria mediante un archivo informatizado (i) permite conocer el riesgo individualizado de cada paciente y su riesgo relativo comparado con la tendencia central del grupo; (ii) permite informar a los pacientes de forma objetiva sobre el riesgo transfusional que presentan; (iii) puede ser útil para asignar los recursos dirigidos al ahorro transfusional, en función del riesgo pronosticado; (iv) podría ser útil como indicador de calidad asistencial, comparando los ratios de incidencia transfusional observada vs. esperada a lo largo de los años, o en periodos de tiempo definidos y (v) puede ser útil como herramienta de cribado, en ensayos clínicos posteriores.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. **Ferraris VA**, Ferraris SP, Saha SP, Hessel EA, 2nd, Haan CK, Royston BD, et al. 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: S27-86.
2. **Vamvakas EC**, Blajchman MA. Blood still kills: six strategies to further reduce allogeneic blood transfusion-related mortality. *Transfusion medicine reviews.* **2010** Apr; 24(2): 77-124.
3. **LLau, JV**, Basora M, Gómez A, Moral V. Tratado de medicina transfusional perioperatoria. Barcelona: Elsevier España, S.L; **2010**.
4. **Ranucci M**, S. Castelvechchio, A. Frigiola Scolletta S, Giomarelli P, Biagioli B. Predicting transfusions in cardiac surgery: the easier, the better: the Transfusion Risk and Clinical Knowledge score. *Vox sanguinis.* **2009** Jan 29.
5. **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**; 46:1120-112.
6. **Moskowitz DM**, Klein JJ, Shander A, Cousineau KM, Goldweit RS, Bodian C, et al. Predictors of transfusion requirements for cardiac surgical procedures at a blood conservation center. *The Annals of thoracic surgery.* **2004** Feb;77(2):626-34.
7. **Karkouti K**, Cohen MM, McClustkey SA, Sher GD. A multivariable model for predicting the need for blood transfusion in patients undergoing first-time elective coronary bypass graft surgery. *Transfusion* **2001**; 41:1193-203.
8. **Stover EP**, Siegel LC, Parks R, Levin J, Body SC, Maddi R, et al. 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** Feb;88 (2):327-33.
9. **Snyder-Ramos SA**, Mohnle P, Weng YS, Bottiger BW, Kulier A, Levin J, et al. The ongoing variability in blood transfusion practices in cardiac surgery. *Transfusion.* **2008** Jul; 48 (7):1284-99.
10. **Ivanov J**, Naylor D. Ready-made, recalibrated, or remodeled? Issues in the use of risk indexes for assessing mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation.* **1999**; 99:2098 – 2104.
11. **Phéal Leroyd**. A short history of blood transfusion. Scientific & technical training manager-Lead DDR. Leeds Blood Center. Disponible en: [http:// hospital.blood.co.uk/ library/ pdf/ training_education/ history_of_transfusion. pdf](http://hospital.blood.co.uk/library/pdf/training_education/history_of_transfusion.pdf)
12. **Red Gold. The epic story of blood.** Chiron|Blood testing. Ortho-Clinical Diagnostics, a Johnson –Johnson company. [citado el 11 de noviembre de **2010**] Disponible en: <http://www.pbs.org/wnet/redgold/history/index.html>.
13. **Lundy JS**: Clinical anesthesia – a manual of clinical anesthesiology. Philadelphia. WB. Saunders Co, **1942**, pg 381.

14. **Adams RC**, Lundy JS: Anesthesia in cases of poor surgical risk. Some suggestions for decreasing risk. *Surg Gynecol Obstet* **1942**, 74:1011-1019.
15. **Marino P L**. El libro de la UCI, The ICU Book. 2ª edición. Barcelona: Masson, S.A.; **2002**.
16. **Hebert PC**, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *The New England journal of medicine*. **1999** Feb 11; 340 (6): 409-17.
17. **Bracey AW**, Radovancevic R, Riggs SA, Houston S, Cozart H, Vaughn WK, et al. Lowering the hemoglobin threshold for transfusion in coronary artery bypass procedures: effect on patient outcome. *Transfusion*. **1999** Oct; 39(10): 1070-7.
18. **Hardy JF**, Bélisle S. The benefits of allogeneic blood transfusion. What evidence do we have? In: **NATA** Textbook. Transfusion Medicine and alternatives to blood transfusion. Paris: R & J Éditions Médicales. **2000**. Disponible en <http://www.nataonline.com/index.php3>.
19. **Corwin HL**, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, et al. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill--current clinical practice in the United States. *Critical care medicine*. **2004** Jan;32(1):39-52.
20. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology*. **2006** jul;105(1): 198-208.
21. **Foss NB**, Kristnesen MT, Jensen PS, Palm H, Krashennnikoff M, Khelet H. The effects of liberal versus restrictive transfusion thresholds on ambulation after hip fracture surgery. *Transfusion*. **2009** Feb; 49(2):227-34.
22. **García-Erce JA**, Gomollon F, Munoz M. Blood transfusion for the treatment of acute anaemia in inflammatory bowel disease and other digestive diseases. *World J Gastroenterol*. **2009** Oct 7;15(37):4686-94.
23. **Valeri CR**, Dennis RC, Ragno G, Macgregor H, Menzoian JO, Khuri SF. Limitations of the hematocrit level to assess the need for red blood cell transfusion in hypovolemic anemic patients. *Transfusion*. **2006** Mar;46(3):365-71.
24. **Levine E**, Rosen AL, Sehgal L, et al. Physiologic effects of acute anemia. Implications for a reduced transfusion trigger. *Transfusion*. **1990**;30:11-14.
25. **Rosen AL**, Gould SA, Sehgal LR, et al. Effect of hemoglobina solution on compensation to anemia in the erythrocyte free primate. *J Appl Physiol*. **1990**; 68:938-43.
26. **Habler OP**, Kleen MS, Hutter JW, Podtschaske AH, Tiede M, Kemming GI, et al. Hemodilution and intravenous perflubron emulsion as an alternative to blood transfusion: effects on tissue oxygenation during profound hemodilution in anesthetized dogs. *Transfusion*. **1998**; 38:145-55.
27. **Meier J**, Kemming GI, Kisch-Wedel H, Wolkhammer S Habler O. Hyperoxic ventilation reduces 6-hour mortality at the critical hemoglobin concentration. *Anesthesiology*. **2004**;100:70-6.
28. **Rivers E**, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, et. Alt. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *New England Journal of Medicine*. **2001**; 345 (19):1368-1377.

29. **Weiskopf RB**, Feiner J, Hopf HW, Viele MK, Watson JJ, Kramer JH, et al. Oxygen reverses deficits of cognitive function and memory and increased heart rate induced by acute severe isovolemic anemia. *Anesthesiology*. **2002** Apr;96(4):871-7.
30. **Weiskopf RB**, Toy P, Hopf HW, Feiner J, Finlay HE, Takahashi M, et al. Acute isovolemic anemia impairs central processing as determined by P300 latency. *Clin Neurophysiol*. **2005** May;116(5):1028-32.
31. **Leal-Noval SR**, Rincon-Ferrari MD, Marin-Niebla A, Cayuela A, Arellano-Orden V, Marin-Caballos A, et al. Transfusion of erythrocyte concentrates produces a variable increment on cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury: a preliminary study. *Intensive care medicine*. **2006** Nov;32(11):1733-40.
32. **Leal-Noval SR**, et al. Influence of erythrocyte concentrate storage time on postsurgical morbidity in cardiac surgery patients. *Anesthesiology*. **2003**;98:815-22.
33. **Leal-Noval SR**, Muñoz-Gómez M, Arellano-Orden V,Marín-Caballos A, Amaya-Villar R, Marín A, Puppo-Moreno A, Ferrándiz-Millón C, Flores-Cordero JM, Murillo-Cabezas F. Impact of age of transfused blood on cerebral oxygenation in male patients with severe traumatic braininjury. *Crit Care Med*. **2008**; 36: 1290-96.
34. **Orlov D**, O'Farrell R, McCluskey SA, Carroll J, Poonawala H, Hozhabri S, et al. The clinical utility of an index of global oxygenation for guiding red blood cell transfusion in cardiac surgery. *Transfusion*. **2009** Apr;49(4):682-8.
35. **Sehgal LR**, Zebala LP, Takagi I, Curran RD, Votapka TV, Caprini JA. Evaluation of oxygen extraction ratio as a physiologic transfusion trigger in coronary artery bypass graft surgery patients. *Transfusion*. **2001** May;41(5):591-5.
36. **Vallet B**, Robin E, Lebuffe G. Venous oxygen saturation as a physiologic transfusion trigger. *Critical Care*. **2010**;14(2):213.
37. **Muñiz-Díaz E**. Definiciones Europeas de incidentes/complicaciones relacionados con la Donación y elaboración de Componentes. En: II Foro debate de Hemovigilancia. Madrid: 20 de mayo de 2009. Disponible en: www.msps.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/congresos/docs/Definiciones_Europa_ForoHV_2009.pdf
38. **Marcucci C**, Madjdpour C, Spahn DR. Allogeneic blood transfusions: benefit, risks and clinical indications in countries with a low or high human development index. *British medical bulletin* **2004**;70:15-28.
39. **Murphy W**: Managing threats rather than risks in blood transfusion: Robust design for a complex system. *Transfusion*. **2006**;46:2011-2013.
40. **Unidad de Hemovigilancia**. Área de Hemoterapia. Informe de Hemovigilancia 2008. Octubre **2009**. Disponible en: http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/hemovigilancia/docs/informe_2008.pdf
41. **Muñiz-Díaz E**. L'a hemovigilància a Catalunya. Informe 2007. Banc de Sang i Teixits. Barcelona Disponible en: [http:// www.bancsang.net/media/pdf/Hemovigilancia_2007.pdf](http://www.bancsang.net/media/pdf/Hemovigilancia_2007.pdf)
42. **Muñiz-Díaz E**. L'a hemovigilància a Catalunya. Informe 2008. Banc de Sang i Teixits. Barcelona Disponible en: http://www.bancsang.net/media/pdf/Informe_v8.pdf

43. **Stramer SL**, Hollinger FB, Katz LM, Kleinman S, Metzler PS, Gregory KR, et al. Emerging infectious disease agents and their potential threat to transfusion safety. *Transfusion*. **2009** Aug;49 Suppl 2:1S-29S.
44. **Dodd RY**, Notari IV EP, Stramer SL: Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window-period risk in the American Red Cross blood donor population. *Transfusion*. **2002**;42:975-979.
45. **Kleinman S**, Chan P, Robillard P. Risk associated with transfusion of cellular blood components in Canada. *Transfus Med Rev*. **2003**;17:120-62.
46. **King KE**, Shirey RS, Thoman SK, Bensen-Kennedy D, Tanz WS, Ness PM. Universal leukoreduction decreases the incidence of febrile nonhemolytic transfusion reactions to RBCs. *Transfusion*. **2004**; 44: 25–9.
47. **Pineda AA**, Taswell HF. Transfusion reactions associated with anti-IgA antibodies: report of four cases and review of the literature. *Transfusion*. **1975**;15:10–5.
48. **Pineda AA**, Taswell HF, Brzica SJ: Delayed hemolytic transfusion reaction: An immunologic hazard of blood transfusion. *Transfusion*. **1978**; 18:1-7.
49. **Gajic O**, Rana R, Winters JL, Yilmaz M, Mendez JL, Rickman OB, et al. Transfusion-related acute lung injury in the critically ill: prospective nested case-control study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. **2007**; Nov 1;176(9):886-91.
50. **Gajic O**, Gropper MA, Hubmayr RD. Pulmonary edema after transfusion: how to differentiate transfusion-associated circulatory overload from transfusion-related acute lung injury. *Critical care medicine*. **2006** May;34(5 Suppl):S109-13.
51. **Young P**, Uzieblo A, Trulock E, et al: Autoantibody formation after alloimmunization: Are blood transfusions a risk for autoimmune hemolytic anemia? *Transfusion*. **2004**;44:67-72.
52. **Llewelyn CA**, Hewitt PE, Knight RS, et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet*. **2004**; 364:417-21.
53. **Popovsky MA**, Moore SB: Diagnostic and pathogenetic considerations in transfusion-related acute lung injury. *Transfusion*. **1985**; 25:573-577.
54. **Darrel J**, Triulzi DJ. Transfusion-related acute lung injury: current concepts for the clinician. *Anesthesia and analgesia*. **2009** Mar;108(3):770-6.
55. **Meade MO**, Guyatt GH, Cook RJ, et al: Agreement between alternative classifications of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. **2001**;163:490-493.
56. **Bernard GR**, Artigas A, Brigham KL, et al: The American-European Consensus Conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. **1994**;149:818-824.
57. **Kleinman S**, Caulfield T, Chan P, Davenport R, McFarland J, McPhedran S, et al. Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: statement of a consensus panel. *Transfusion* **2004** Dec;44(12):1774-89.
58. **Silliman CC**, McLaughlin NJ. Transfusion-related acute lung injury. *Blood reviews*. **2006** May;20(3):139-59.

59. **Stainsby D**, Jones H, Asher D, et al: Serious hazards of transfusion: A decade of hemovigilance in the UK. *Transfus MedRev.* **2006**, 20:237-282.
60. **Toy P**, Popovsky MA, Abraham E, et al: Transfusion related acute lung injury: Definition and review. *Crit Care Med.* **2005**; 33:721-726.
61. **Silliman CC**, Curtis BR, Kopko PM, et al: Donor antibodies to HNA-3a implicated in TRALI reactions prime neutrophils and cause PMN-mediated damage to human pulmonary microvascular endothelial cells in a two-event in vivo model. *Blood.* **2007**; 109:1752-1755.
62. **Fadeyi EA**, Adams S, Sheldon S, Leitman SF, Wesley R, Klein HG, et al. A preliminary comparison of the prevalence of transfusion reactions in recipients of platelet components from donors with and without human leucocyte antigen antibodies. *Vox sanguinis.* **2008** May;94(4):324-8.
63. **Triulzi DJ**, Kleinman S, Kakaiya RM, et al: The effect of previous pregnancy and transfusion on HLA alloimmunization in blood donors: Implications for a transfusion-related acute lung injury risk reduction strategy. *Transfusion.* **2009**, 49:1825-1835.
64. **Corral M**. Recomendaciones para la prevención de LPART (TRALI). En: II Foro debate de Hemovigilancia . Madrid: 20 de mayo de 2009. Disponible en: http://www.msps.es/en/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/congresos/docs/TRALI_ForoHV_2009.pdf.
65. **Silliman CC**, Boshkov LK, Mehdizadehkashi Z, et al: Transfusion-related acute lung injury: Epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. *Blood.* **2003**; 101:454-462.
66. **Nakazawa H**, Ohnishi H, Okazaki H, et al: Impact of fresh-frozen plasma from male-only donors versus mixed-sex donors on postoperative respiratory function in surgical patients: A prospective case-control study. *Transfusion.* **2009**; 49:2434-2441.
67. **Zallen G**, Moore EE, Ciesla DJ, et al: Stored red blood cells selectively activate human neutrophils to release IL-8 and secretory PLA2. *Shock.* **2000**;13:29-33.
68. **Silliman CC**, Clay KL, Thurman GW, et al: Partial characterization of lipids that develop during the routine storage of blood and prime the neutrophil NADPH oxidase. *J Lab Clin Med.* **1994**; 124:684-694.
69. Serious hazards of transfusion (**SHOT**) Annual Reports **2009**. Disponible en:<http://www.shot-uk.org>.
70. **Stainsby D**, Jones H, Asher D, et al: Serious hazards of transfusion: A decade of hemovigilance in the UK. *Transfus MedRev.* **2006**; 20:237-282.
71. **Van Stein D**, Beckers EA, Sintnicolaas K, Porcelijn L, Danovic F, Wollersheim JA, et al. Transfusion-related acute lung injury reports in the Netherlands: an observational study. *Transfusion.* **2010**; Jan;50(1):213-20.
72. **Wright SE**, Snowden CP, Athey SC: Acute lung injury after abdominal aortic aneurysm repair: The effect of excluding donations from females from the production of fresh frozen plasma. *Crit Care Med.* **2008**; 36:1796-1802.
73. **Sazama K**: Reports of 355 transfusion-associated deaths:1976 through 1985. *Transfusion.* **1990**; 30:583-590.

74. **Linden JV**, Wagner K, Voytovich AE, et al: Transfusion errors in New York State. *Transfusion*. **2000**; 40:1207-1213.
75. **Andreu G**, Morel P, Forester F, et al: Hemovigilance network in France: Organization and analysis of immediate transfusion incident reports from 1994 to 1998. *Transfusion*. **2002**; 42:1356-1364.
76. **Schonewille H**, van de Watering LM, Loomans DS, et al: Red blood cell alloantibodies after transfusion: Factors influencing incidence and specificity. *Transfusion*. **2006**; 46:250-256.
77. **Yasuura K**, Okamoto H, Matsuura A. Transfusion-associated graft-versus-host disease with transfusion practice in cardiac surgery. *The Journal of cardiovascular surgery*. **2000**; Jun;41(3):377-80.
78. **Williamson LM**, Stainsby D, Jones H, et al: The impact of universal leukodepletion of the blood supply on hemovigilance reports of post-transfusion purpura and transfusion-associated graft-versus-host disease. *Transfusion*. **2007**; 47:1455-1467.
79. **McFarland JG**: Post-transfusion purpura. In: Popovsky MA, editor. *Transfusion reactions*, ed 3, Bethesda, MD: AABB Press. **2007**: 275-299.
80. **Murphy GJ**, Reeves BC, Rogers CA, et al: Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red-blood-cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation*. **2007**; 116:2544-2552.
81. **Leal-Noval SR**, Rincon-Ferrari MD, Garcia-Curiel A, et al. Transfusion of blood components and postoperative infection in patients undergoing cardiac surgery. *Chest*. **2001** May;119(5):1461-8.
82. **Netzer G**, Shah CV, Iwashyna TJ, et al: Association of RBC transfusion with mortality in patients with acute lung injury. *Chest* **2007**; 132:1116-1123.
83. **Vamvakas E**, Blajchman MA: Transfusion-related immunomodulation (TRIM): An update. *Blood Rev*. **2007**;21:327-348.
84. **Chin-Yee I**, Keeney M, Krueger L, et al: Supernatant from stored red cells activates neutrophils. *Transfus Med*.**1998**; 8:49-56.
85. **Hachida M**, Hanayama N, Okamura T, et al. The role of leukocyte depletion in reducing injury to myocardium and lung during cardiopulmonary bypass. *Asaio J*. **1995**; Jul-Sep;41(3):M291-4. Disponible en: <http://www.cjd.ed.ac.uk/figures.htm>
86. **Johnson JL**, Moore EE, Offner PJ, et al. Resuscitation with a blood substitute abrogates pathologic postinjury neutrophil cytotoxic function. *The Journal of trauma*. **2001** Mar;50(3):449-55.
87. **Forceville X**, Plouvier E, Claise C. The deleterious effect of heminic iron in transfused intensive care unit patients. *Critical care medicine*. **2002** May;30(5):1182-3.
88. **Shander A**, Cappelini MD, Goodnough LT: Iron overload and toxicity: The hidden risk of multiple transfusions. *Vox Sang*. **2009**; 97:185-197.
89. **Bracey AW**, Radovancevick R, Nussimeier NA, et al: Leukocyte-reduced blood in open-heart surgery patients: Effects on outcome. *Transfusion* 42(Suppl):5S
90. **Wallis JP**, Chapman CE, Orr KE, et al: Effect of WBC reduction of transfused RBCs on postoperative infection rates in cardiac surgery. *Transfusion*. **2002**; 42:1127-1134.

91. **Van de Watering LM**, Hermans J, Houbiers JG, et al: Beneficial effects of leukocyte depletion of transfused blood on postoperative complications in patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. *Circulation*. **1998**; 97: 562-8.
92. **Boshkov LK**, Furnary A, Morris C, et al: Pre-storage leukoreduction of red cells in elective cardiac surgery: Results of a double-blind randomized controlled trial. *Blood*. 104:112
93. **Bilgin YM**, van de Watering LMG, Eijnsman L, et al: Double-blind, randomized controlled trial on the effect of leukocyte-depleted erythrocyte transfusions in cardiac-valve surgery. *Circulation*. **2004**; 109:2755-2760.
94. **Van Hilten JA**, van de Watering LMG, van Bockel JH, et al: Effects of transfusion with red cells filtered to remove leukocytes: Randomized controlled trial in patients undergoing major surgery. *BMJ*. **2004**; 328:1281-1284.
95. **Titlestad IL**, Ebbesen LS, Ainsworth AP, et al: Leukocyte- depletion of blood components does not significantly reduce the risk of infectious complications: Results of a double-blind, randomized study. *Int J Colorectal Dis*. **2001**;16:147-153.
96. **Dzik WH**, Anderson JK, O'Neill EM, et al: prospective, randomized clinical trial of universal WBC reduction. *Transfusion*. **2002**; 42:1114-1122.
97. **Jensen LS**, Kissmeyer-Nielsen P, Wolff B, et al: Randomized comparison of leukocyte-depleted versus buffycoat- poor blood transfusion and complications after colorectal surgery. *Lancet*. **1996**; 348:841-845.
98. **Nielsen HJ**, Hammer JH, Kraup AL, et al: Pre-storage leukocyte filtration may reduce leukocyte-derived bioactive substance accumulation in patients operated for burn trauma. *Burns*. **1999**; 25:162-170.
99. **Bilgin YM**, Brand A: Transfusion-related immunomodulation. A second hit in an inflammatory cascade? *Vox Sang*. **2008**; 95:261-271.
100. **Moskowitz DM**, McCullough JN, Shander A, et al. The impact of blood conservation on outcomes in cardiac surgery: is it safe and effective? *The Annals of thoracic surgery*. **2010**; Aug;90(2):451-8.
101. **Van der Linden P**, Dierick A. Blood conservation strategies in cardiac surgery. *Vox sanguinis*. **2007** Feb;92(2):103-12.
102. **Myers GJ**, Browne J. Point of care hematocrit and hemoglobin in cardiac surgery: a review. *Perfusion*. **2007**; 22(3): 179-83.
103. **Martínez A**, V. Cegarra, M. Revuelta, M. L. Maestre, P. Paniagua. Comparison of haemoglobin and haematocrit values from three point-of care-testing devices and the laboratory blood gas analyser. *Eur J Anaesthesiol*. **2009**; 26 (Suppl 45): 3AP1-9.
104. **Gehring H**, Hornberger C, Dibbelt L, *et al*. Accuracy of point-of-care-testing (POCT) for determining hemoglobin concentrations. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. **2002**; 46(8): 980-6.
105. **Steinfeldt-Visscher J**, Weerwind PW, Teerenstra S, Brouwer MH. Reliability of point-of-care hematocrit, blood gas, electrolyte, lactate and glucose measurement during cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. **2006**; 21(1): 33-7.

106. **Avidan MS**, Alcock EL, Da Fonseca J, Ponte J, Desai JB, Despotis GJ, et al. Comparison of structured use of routine laboratory tests or near-patient assessment with clinical judgement in the management of bleeding after cardiac surgery. *British journal of anaesthesia*. **2004** Feb;92(2):178-86.
107. **Mallett SV**, Peachey TD, Sanehi O, Hazlehurst G, Mehta A: Reducing red blood cell transfusion in elective surgical patients: the role of audit and practice guidelines. *Anaesthesia*. **2000**; 55:1013–1019.
108. **Helm RE**, Rosengart TK, Gomez M, Klemperer JD, DeBois WJ, Velasco F, Gold JP, Altorki NK, Lang S, Thomas S, Isom DW, Krieger KH: Comprehensive multimodality blood conservation: 100 consecutive CABG operations without transfusion. *Ann Thorac Surg*. **1998**; 65:125–136.
109. **Ovrum E**, Holen EA, Abdelnoor M, Oystese R: Conventional blood conservation techniques in 500 consecutive coronary artery bypass operations. *Ann Thorac Surg*. **1991**; 52:500–505.
110. **Leal R**, Alberca I, Asurero MS, Bóveda JL, Carpio N, Contreras E, et al. Documento «Sevilla» de Consenso sobre Alternativas a la Transfusión de Sangre Alogénica. Disponible en: <http://www.aehh.org/documentos/sevilla2007.pdf>
111. **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. *Journal of cardiac surgery*. **2006** May-Jun;21(3):320-6.
112. **Wijesundera DN**, Beattie WS, Djaiani G, Rao V, Borger MA, Karkouti K, et al. Off-pump coronary artery surgery for reducing mortality and morbidity: meta-analysis of randomized and observational studies. *Journal of the American College of Cardiology*. **2005** Sep 6;46(5):872-82.
113. **Cheng DC**, Bainbridge D, Martin JE, Novick RJ. Does off-pump coronary artery bypass reduce mortality, morbidity, and resource utilization when compared with conventional coronary artery bypass? A meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology*. **2005**;102:188–203.
114. **Buffolo E**, de Andrade CS, Branco JN, Teles CA, Aguiar LF, Gomes WJ. Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. **1996**; 61:63-6.
115. **Cleveland JC, Jr.**, Shroyer AL, Chen AY, Peterson E, Grover FL. Off-pump coronary artery bypass grafting decreases risk-adjusted mortality and morbidity. *Ann Thorac Surg*. **2001**; 72:1282-8; discussion 1288-9.
116. **Sawa Y**, Shimazaki Y, Kadoba K, Masai T, Fukuda H, Ohata T, et al. Attenuation of cardiopulmonary bypass-derived inflammatory reactions reduces myocardial reperfusion injury in cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. **1996**; 111:29-35.
117. **Muñoz Guijosa C**. Cirugía coronaria sin circulación extracorpórea versus cirugía coronaria con mini-circulación extracorpórea. Comparación de parámetros hematológicos y evolución postoperatoria.[Tesis Doctoral]. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona; **2009**. Disponible en: http://www.tesisenxarxa.net/TESIS_UAB/AVAILABLE/TDX-0324110-123754//cmg1de1.pdf
118. **Khan NE**, De Souza A, Mister R, et al. A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary- artery bypass surgery. *N Engl J Med*. **2004**;350:21– 8.
119. **Nuttall GA**, Erchul DT, Haight TJ, Ringhofer SN, Miller TL, Oliver WC, Jr., et al. A comparison of bleeding and transfusion in patients who undergo coronary artery bypass grafting via sternotomy with and without cardiopulmonary bypass. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. **2003** Aug;17(4):447-51.

120. **Frankel TL**, Stamou SC, Lowery RC, Kapetanakis EI, Hill PC, Haile E, et al. Risk factors for hemorrhage-related reexploration and blood transfusion after conventional versus coronary revascularization without cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg.* **2005** Mar; 27(3):494-500.
121. **Angelini GD**, Culliford L, Smith DK, Hamilton MC, Murphy GJ, Ascione R, et al. Effects of on- and off-pump coronary artery surgery on graft patency, survival, and health-related quality of life: long-term follow-up of 2 randomized controlled trials. *J Thorac Cardiovasc Surg.* **2009**; 137:295-303.
122. **Despotis GJ**, Filos KS, Zoys TN, Hogue CW Jr, Spitznagel E, Lappas DG. Factors associated with excessive postoperative blood loss and hemostatic transfusion requirements: a multivariate analysis in cardiac surgical patients. *Anesth Analg.* **1996**;82:13-21.
123. **Goel P**, Pannu H, Mohan D, Arora R. Efficacy of cell saver in reducing homologous blood transfusions during OPCAB surgery: a prospective randomized trial. *Transfus Med.* **2007**;17:285-9.
124. **Wang G**, Bainbridge D, Martin J, Cheng D. The efficacy of an intraoperative cell saver during cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Anesthesia and analgesia.* **2009** Aug;109(2):320-30.
125. **Corwin H**, Parsonnet K, Gettinger A. RBC transfusion in the ICU. Is there a reason? *Chest.* **1995**;108:767-71.
126. **Vincent JL**, Baron JF, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *Jama.* **2002** Sep 25;288(12):1499-507.
127. **Karthik S**, Grayson AD, McCarron EE, Pullan DM, Desmond MJ. Reexploration for bleeding after coronary artery bypass surgery: risk factors, outcomes, and the effect of time delay. *The Annals of thoracic surgery.* **2004** Aug;78(2):527-34.
128. **Hoffman WS**, Tomasello DN, MacVaugh H. Control of postcardiotomy bleeding with PEEP. *The Annals of thoracic surgery.* **1982** Jul;34(1):71-3.
129. **Shehata N**, Naglie G, Alghamdi AA, Callum J, Mazer CD, Hebert P, et al. Risk factors for red cell transfusion in adults undergoing coronary artery bypass surgery: a systematic review. *Vox sanguinis.* **2007** Jul;93(1):1-11.
130. **Goodnought LT**, Johnston MF, Toy PT. The variability of transfusion practice in coronary artery bypass surgery. Transfusion Medicine Academic Award Group. *JAMA.* **1991** Jan 2;265(1):86-90.
131. **Hutton B**, Fergusson D, Tinmouth A, McIntyre L, Kmetz A, Hebert PC. Transfusion rates vary significantly amongst Canadian medical centres. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie.* **2005** Jun-Jul;52(6):581-90.
132. **Ranucci M**: Perioperative haemostasis and coagulation management in cardiac surgery: a European survey. *Eur J Anaesth.* **2007**; 24:1-13.
133. **Fergusson DA**, Hebert PC, Mazer CD, Fremes S, MacAdams C, Murkin JM, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *The New England journal of medicine.* **2008** May 29;358(22):2319-31.

134. **Litmathe J**, Boeken U, Feindt P, Gams E. Predictors of homologous blood transfusion for patients undergoing open heart surgery. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. **2003** Feb;51(1):17-21.
135. **Delgado M**, Llorca J, Doménech JM. Estudios para pruebas diagnósticas y factores pronósticos. (3ªed.) Barcelona. Signo; **2008**.
136. **Domenech JM**, Navarro JB. Regresión logística binaria, multimodal, de Poisson y binomial negativa. Barcelona:Signo; **2006**.
137. **Michel P**, Roques F, Nashef SA. Logistic or additive EuroSCORE for high-risk patients? *Eur J Cardiothorac Surg*. **2003** May;23(5):684-7.
138. **Lippmann RP**, Shahian DM. Coronary artery bypass risk prediction using neural networks. *Ann Thorac Surg*. **1997**;63:1635–43.
139. **Wells CK**, Feinstein AR, Walter SD: A comparison of multivariable mathematical methods for predicting survival – III. Accuracy of predictions in generating and challenge sets. *J Clin Epidemiol*. **1990**; 43:361–372.
140. **Steen PM**. Approaches to predictive modeling. *Ann Thorac Surg* **1994**;58:1836–40.
141. **Shahian DM**, Blackstone EH, Edwards FH, Grover FL, Grunkemeier GL, Naftel DC, et al. Cardiac surgery risk models: a position article. *The Annals of thoracic surgery*. **2004** Nov;78(5):1868-77.
142. **Martínez A**. *BDDCardiaca 2004-2009*. [Base de datos cerrada]. En: Departamento de Anestesiología y Reanimación, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.
143. **Belaouchi M**, Martínez A, García M, Rodríguez M, Litvan H. Evolution of cardiac surgery implies a reform of EuroSCORE. *Eur J Anaesthesiol* **2008**; 25 (Suppl 44): [4AP3-8]. ISSN 0265-0215.
144. **Padrol D**, Cobiella J, Muñoz-Guijosa C, Ginel A, Montiel J, Padró JM, Martínez A. ¿Predice el EuroSCORE la mortalidad en cirugía coronaria sin CEC?. En: Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Cardíaca. Valencia, Junio **2006**.
145. **García I**, Martínez A, Martín B, Rivilla M, Litvan H, Moral V. Medidas de asociación entre EuroSCORE y transfusión sanguínea alógena en el postoperatorio de cirugía cardíaca. Comunicación oral. En: Congreso de la S.E.D.A.R. Valencia Abril **2007**.
146. **Belaouchi M**, Martínez A, Unzueta MC. Modelos predictivos de mortalidad en cirugía cardíaca: usos y limitaciones [Trabajo de suficiencia investigadora]. Barcelona: Departamento de Cirugía. Universitat Autònoma de Barcelona; **2009**.
147. **Cockcroft DW**, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. **1976**;16(1):31-41.
148. **Doménech JM**, Granero R. SPSS Macro **!CIP**. Confidence Intervals for Proportions [computer program]. V2009.05.18. Bellaterra: Universitat Autònoma de Barcelona; **2009**. Disponible en: <http://www.metodo.uab.cat/macros.htm>.
149. **Doménech JM**, Granero R. SPSS Macro **!ROC**. ROC Analysis [computer program]. V2009.04.29. Bellaterra: Universitat Autònoma de Barcelona; **2009**. Disponible en: <http://www.metodo.uab.cat/macros.htm>.

150. **Doménech JM**, Granero R. SPSS Macro **!ExaReg**. Confidence Intervals for Proportions [computer program]. V2009.05.18. Bellaterra: Universitat Autònoma de Barcelona; **2009**. Disponible en: <http://www.metodo.uab.cat/macros.htm>.
151. **Peduzzi P**, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. **1996**; 49:1373–1379.
152. **Magovern JA**, Sakert T, Benckart DH, Burkholder JA, Liebler GA, Magovern GJ, Sr., et al. A model for predicting transfusion after coronary artery bypass grafting. *The Annals of thoracic surgery*. **1996** Jan;61(1):27-32.
153. **Baele P**, Van der Linden P: Developing a blood conservation strategy in the surgical setting. *Acta Anaesthesiol Belg*. **2002**; **53**:129–136.
154. **Shevde K**, Pagala M, Tyagaraj C, Udeh C, Punjala M, Arora S, et al. Preoperative blood volume deficit influences blood transfusion requirements in females and males undergoing coronary bypass graft surgery. *Journal of clinical anaesthesia*. **2002** Nov;14(7):512-7.
155. **Goodnough LT**, Johnston MF, Shah T, Chernosky A: A two institution study of transfusion practice in 78 consecutive adult Red cell transfusion in coronary artery bypass graft patients elective open-heart procedures. *Am J Clin Pathol*. **1989**; 91:468–472.
156. **Karlsson M**, Ternstrom L, Hyllner M, Baghaei F, Nilsson S, Jeppsson A. Plasma fibrinogen level, bleeding, and transfusion after on-pump coronary artery bypass grafting surgery: a prospective observational study. *Transfusion*. **2008** Oct;48(10):2152-8.
157. **Elmistekawy EM**, Errett L, Fawzy HF. Predictors of packed red cell transfusion after isolated primary coronary artery bypass grafting--the experience of a single cardiac center: a prospective observational study. *Journal of cardiothoracic surgery*. **2009**;4:20.
158. **Al-Shammari F**, Al-Duaij A, Al-Fadhli J, et al. Blood component transfusion in primary coronary artery bypass surgery in Kuwait. *Med Princ Pract*. **2005** Mar-Apr;14(2):83-6.
159. **Arora RC**, Legare JF, Buth KJ, Sullivan JA, Hirsch GM. Identifying patients at risk of intraoperative and postoperative transfusion in isolated CABG: toward selective conservation strategies. *The Annals of thoracic surgery*. **2004** Nov;78(5):1547-54.
160. **Parr KG**, Patel MA, et al. Multivariate predictors of blood product use in cardiac surgery. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. **2003** Apr;17(2):176-81.
161. **Scott BH**, Seifert FC, Glass PS, Grimson R. Blood use in patients undergoing coronary artery bypass surgery: impact of cardiopulmonary bypass pump, hematocrit, gender, age, and body weight. *Anesthesia and analgesia*. **2003** Oct;97(4):958-63.
162. **Covin R**, O'Brien M, Grunwald G, Brimhall B, Sethi G, Walczak S, et al. Factors affecting transfusion of fresh frozen plasma, platelets, and red blood cells during elective coronary artery bypass graft surgery. *Archives of pathology & laboratory medicine*. **2003** Apr;127(4):415-23.
163. **Engstrom KG**, Appelblad M, Brorsson B. Mechanisms behind operating room blood transfusions in coronary artery bypass graft surgery patients with insignificant bleeding. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. **2002** Oct;16(5):539-44.
164. **Isomatsu Y**, Tsukui H, Hoshino S, Nishiya Y. Predicting blood transfusion factors in coronary artery bypass surgery. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg*. **2001** Jul;49(7):438-42.
165. **Pinto Garcia V**. Assessment of perioperative blood transfusion in cardiac surgery using administrative data. *Transfusion science*. **2000** Aug;23(1):75-81.

166. **Renton MC**, McClelland DB, Sinclair CJ. Use of blood products in cardiac surgery. *Perfusion*. **1997** May;12(3):157-62.
167. **Surgenor DM**, Churchill WH, Wallace EL, Rizzo RJ, Chapman RH, McGurk S, et al. Determinants of red cell, platelet, plasma, and cryoprecipitate transfusions during coronary artery bypass graft surgery: the Collaborative Hospital Transfusion Study. *Transfusion*. **1996** Jun;36(6):521-32.
168. **Liu B**, Belboul A, Larsson S, Roberts B: Factors influencing haemostatis and blood transfusion in cardiac surgery. *Perfusion*. **1996**; 11:131–143.
169. **Bracey AW**, Radovancevic R, Radovancevic B, et al. Blood use in patients undergoing repeat coronary artery bypass graft procedures: multivariate analysis. *Transfusion*. **1995**; 35:850–854.
170. **Bilfinger TV**, Conti VR. Blood conservation in coronary artery bypass surgery: prediction with assistance of a computer model. *The Thoracic and cardiovascular surgeon*. **1989** Dec;37(6):365-8.
171. **Ferraris VA**, Gildendorin V. Predictors of excessive blood use alter coronary artery bypass grafting. A multivariate analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. **1989**; 98:492–497.
172. **Cosgrove DM**, Loop FD, Lytle BW, et al. Determinants of blood utilization during myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg*. **1985**; 40:380–384.
173. **Muñiz-Díaz E**. L'Hemovigilància a Catalunya. Informe 2009. Banc de Sang I Teixits. Barcelona 15 de junio, **2010**. Disponible en: www.bancsang.net/media/pdf/jornades/Eduardo_Muñiz.pdf
174. **Bennett-Guerrero E**, Zhao Y, O'Brien SM, Ferguson TB, Jr., Peterson ED, Gammie JS, et al. Variation in use of blood transfusion in coronary artery bypass graft surgery. *Jama*. **2010** Oct 13;304(14):1568-75.
175. **Hajjar LA**, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH, et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. *Jama*. **2010** Oct 13;304(14):1559-67.

POSTOPERATORIO de CIRUGÍA CARDIACA

DIAGNÓSTICO
INTERVENCIÓN REALIZADA con sin Mini CEC el día _____
 Tipo de Intervención: _____
(Número y tipo de bypass, Tipo y número de válvulas)
 Anestesiólogo _____ Cirujano _____ Electiva Urgente Emergente
 Anestesiólogo _____ Cirujano _____ Perfusionista _____ Riq _____

ASA I II III IV V Peso _____ Talla _____

ETIQUETA

historia _____

Box

sexo Mujer Varón edad _____

PROCEDENCIA

Quirófano 9 Sala UCIPU
 Quirófano 10 Coronaria Otro hospital
 Intensivos hemodinámica
 Urgencias

INCIDENCIAS /COMPLICACIONES POSTOP

CARDIOCIRCULATORIAS <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no				RESPIRATORIOS <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no									
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	hipotensión (sistólica <80 mmHg o <30% basal)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	disfonia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	HTA (sistólica >180 mmHg o > 30%)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	secretiones	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	HTPulmonar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	tos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	bradicardia sinusal (< 60 lat/min)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	obsva	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	taquicardia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	laringoespasmo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	otras arritmias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	broncoespasmo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ACxFA (nueva aparición) _____ horas desde iq	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	fallo circuito ventilatorio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	bloqueo AV	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	extubación accidental/ autotubación <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	arritmias ventriculares	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	hiposemia (SaO2 < 90% o PaO2 < 60mmHg)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	isquemia periférica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	hipercapnia (PCO2 > 45 mmHg)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	angor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	depresión resp	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	cv_ST	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	fuga aire por drenajes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	IAM / CK máx: _____ troponinas _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	derrame pleural	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	insuficiencia cardíaca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	hemotorax	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	fallo ventrículo derecho	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	atelectasia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	fallo ventrículo izquierdo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	neumonía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	hipovolemia balance Intraop _____ mL	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	neumotorax	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	EAP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	hemoptisis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	TEP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	aspiración pulmonar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	shock	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	SDRA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	taponamiento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Paro respiratorio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	paro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	METABÓLICOS <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	RENALES <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	¿Antecedentes de diabetes? No <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	hematuria /hemoglobinuria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	acidosis metabólica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Infección tracto urinario	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	alcalosis metabólica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	proteinuria (> 1,5mL/kg/h)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	hipoglicemia (< 3,9 mmol/l)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
				crea ó GFR ó diuresis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	hiperglicemia (> 126 mg/l)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
				R x 1.5 <25% <0.5 ml/kg/h (0h)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	hipopotasemia (<3,6 mmol/l)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
				I x 2 <50% <0.5 ml/kg/h (12h)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	hiperpotasemia (>5,6 mmol/l)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
				F x 3 <75% <0.3 ml/kg/h (24h)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	hiponatremia (< 130 mmol/l)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
				E ó 4mg/dl ó anuria (12h)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	hipernatremia (> 150 mmol/l)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
				>4 semanas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	hipocalcemia (<1,9 mmol/l)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
				>3 meses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	hipotermia (< 35 °C)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	hipertermia (> 38°C)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MISCELÁNEA <input type="checkbox"/> sí <input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	epistaxis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	dolor persistente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	flebitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	relajación muscular residual	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	lesión ocular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	alteraciones de coagulación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	anemia aguda	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	plaquetopenia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	hemorragia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	reacción transfusional	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	reacción alérgica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	edema periférico / anasarca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	úlceras cutáneas/necrosis cutánea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	sepsis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	infección herida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	infección esternal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	dehiscencia esternal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
					<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	rechazo a injerto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Risk Injury Failure
 R O I F L E
 Loss / Ead stage

NEUROLÓGICAS sí no

| | |
 ansiedad

| | |
 cefalea

| | |
 delirio

| | |
 letargia

| | |
 AVC

| | |
 convulsiones

| | |
 coma

| | |
 desorientación

| | |
 miopatía

| | |
 meningitis

GASTROINTESTINALES/HEPÁTICOS sí no

| | |
 náuseas y vómitos

| | |
 ictericia

| | |
 íleo paralítico

| | |
 hemorragia

| | |
 isquemia mesentérica

| | |
 pancreatitis

| | |
 colecistitis

| | |
 gastroenteritis

| | |
 elevación enzimas hepáticas

Escala de gravedad

1. Complicación transitoria. Sin necesidad de tratamiento. Recuperación completa. 2. Complicación menor. Algún tratamiento o maniobra. Recuperación completa.

3. Complicación mayor. Tratamiento significativo. Prolonga la estancia en la unidad. Recuperación completa 4. Complicación mayor. Recuperación con secuelas.

(Incluye tratamiento paro cardio-respiratorio con o sin secuelas).

MEDICACIÓN POSTOPERATORIO

<p>ANALGESIA</p> <input type="checkbox"/> morfina <input type="checkbox"/> metamizol <input type="checkbox"/> paracetamol <input type="checkbox"/> remifentanilo <input type="checkbox"/> dexketoprofeno <input type="checkbox"/> inh. Cox 2	<p>ANTIARRÍTMICOS</p> <input type="checkbox"/> atropina <input type="checkbox"/> amiodarona <input type="checkbox"/> digoxina <input type="checkbox"/> esmolol <input type="checkbox"/> labetalol <input type="checkbox"/> lidocaina <input type="checkbox"/> procainamida <input type="checkbox"/> sulfato magnesico <input type="checkbox"/> verapamilo	<p>ANTIHIPERTENSIVOS/ VASODILATADORES</p> <input type="checkbox"/> aitas II <input type="checkbox"/> calcioant <input type="checkbox"/> clonidina <input type="checkbox"/> esmolol <input type="checkbox"/> labetalol <input type="checkbox"/> hidralarina <input type="checkbox"/> IECAS <input type="checkbox"/> solinitrina <input type="checkbox"/> nitroglicerato <input type="checkbox"/> óxido nítrico <input type="checkbox"/> prostaglandinas <input type="checkbox"/> urapidilo <input type="checkbox"/> Nidénafil	<p>ANTIBIÓTICO</p> <input type="checkbox"/> antibiótico profiláctico <input type="checkbox"/> antibiótico terapéutico	<p>BRONCODILATADORES</p> <input type="checkbox"/> bromuro de ipratropio <input type="checkbox"/> salbutamol <input type="checkbox"/> pulmicort	<p>COAGULACIÓN</p> <input type="checkbox"/> AAS <input type="checkbox"/> csc <input type="checkbox"/> apotimina <input type="checkbox"/> complejo protombina <input type="checkbox"/> desmopresina <input type="checkbox"/> heparina sodica <input type="checkbox"/> protamina <input type="checkbox"/> VK <input type="checkbox"/> sintrom <input type="checkbox"/> warfarina <input type="checkbox"/> factor VII recomb	<p>DIURÉTICOS</p> <input type="checkbox"/> furosemida <input type="checkbox"/> manitol <input type="checkbox"/> furosemida bic <input type="checkbox"/> dopamina	<p>HORMONAS/ CORTICOIDES</p> <input type="checkbox"/> dexametasona <input type="checkbox"/> hidrocortisona <input type="checkbox"/> insulina bic <input type="checkbox"/> insulina sc <input type="checkbox"/> glucocorton <input type="checkbox"/> tiroxina <input type="checkbox"/> prednisona	<p>INOTRÓPICOS</p> <input type="checkbox"/> adrenalina <input type="checkbox"/> dobutamina <input type="checkbox"/> dopamina <input type="checkbox"/> isoproterenol <input type="checkbox"/> milrinona <input type="checkbox"/> levosimendan	<p>VASOCONSTRICTORES</p> <input type="checkbox"/> azul de metileno <input type="checkbox"/> fenilefrina <input type="checkbox"/> noradrenalina	<p>SEDACIÓN</p> <input type="checkbox"/> propofol <input type="checkbox"/> midazolam <input type="checkbox"/> etiocepatol dipotásico <input type="checkbox"/> haloperidol <input type="checkbox"/> olanzapina <input type="checkbox"/> clonidina <input type="checkbox"/> valproato <input type="checkbox"/> clonacepam <input type="checkbox"/> loracepam	<p>MISCELÁNEA</p> <input type="checkbox"/> bicarbonato <input type="checkbox"/> cloruro potásico <input type="checkbox"/> cloruro sódico <input type="checkbox"/> difenhidramina <input type="checkbox"/> pantoprazol <input type="checkbox"/> ranitidina <input type="checkbox"/> primperan <input type="checkbox"/> ondansetron <input type="checkbox"/> fluoxetina <input type="checkbox"/> sulfadiacina <input type="checkbox"/> micofenolato <input type="checkbox"/> tacrolimus <input type="checkbox"/> micostatin <input type="checkbox"/> folico <input type="checkbox"/> B12 <input type="checkbox"/> Fe ++ IV
--	--	---	---	---	--	--	---	--	---	---	--

PROCEDIMIENTOS ¿Ha marcado todos los fármacos utilizados? sí no

<input type="checkbox"/> VMNI <input type="checkbox"/> Reintubacion <input type="checkbox"/> Traqueostomía <input type="checkbox"/> TC <input type="checkbox"/> RNM <input type="checkbox"/> ECO cardío	<p>Horas de intubación _____ Drenajes (mL) _____</p> <input type="checkbox"/> Cambio de vías <input type="checkbox"/> BARLET <input type="checkbox"/> Hemocultivo <input type="checkbox"/> Sto. orina <input type="checkbox"/> NT parateral <input type="checkbox"/> NT enteral	<p>U. Transfundidas: Hematíes _____ Plaquetas _____ Plasma _____ U.T. primeras 48h : Hematíes _____ Plaquetas _____ Plasma _____</p> <input type="checkbox"/> Drenaje torácico (por neumotórax) <input type="checkbox"/> Toracocentesis <input type="checkbox"/> Apertura torax intrabos <input type="checkbox"/> Reintervención por sangrado <input type="checkbox"/> Reintervención por taponamiento <input type="checkbox"/> Recerclaje esternal	<input type="checkbox"/> F. HDEFVV <input type="checkbox"/> Hemodiálisis <input type="checkbox"/> MCP AV <input type="checkbox"/> Swan <input type="checkbox"/> MCP V <input type="checkbox"/> Cardioversión <input type="checkbox"/> BCLAO <input type="checkbox"/> Asistencia ventricular
--	--	---	---

<p>APACHE II/SAPS II</p> Frec. Cardíaca..... Temperatura (°C)..... Presión Arterial Sistólica..... Presión Arterial Diastólica..... Ph.....	<p>(el peor valor de las primeras 24 horas)</p> CO3H (mmol/L)..... PAO2..... FIO2..... PACO2..... Frecuencia respiratoria.....	Diuresis (mL/24h)..... Creatinina (mmol/L)..... Urea (mmol/L)..... Leucos 10 ³ /ml..... K (mEq/L).....	Na (mEq/L)..... Bilirrubina (µmol/L)..... Hemoglobina..... GLASGOW.....
--	--	---	--

DESTINO cardíaca cardiología cecostoma intensivos generales quirófano quirófano UCIAS domicilio otro hospital exitus Necropsia = =

Permanece en la unidad por falta de cama FECHA DE ALTA _____ FECHA DE TRASLADO _____

