



**Universitat Autònoma
de Barcelona**

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

**Cirugía Coronaria Sin Circulación Extracorpórea
Versus Cirugía Coronaria Con Mini-Circulación
Extracorpórea**

COMPARACIÓN DE PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS
Y EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA

TESIS DOCTORAL

Christian Muñoz Guijosa

BARCELONA, 2009

DIRECTORES:

Dr. D. Josep Maria Padró, Director del Servicio de Cirugía Cardíaca
del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau

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



Universitat Autònoma de Barcelona

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

XAVIER RIUS CORNADÓ, Catedràtic de Cirurgia del Departament de Cirurgia de la Universitat Autònoma de Barcelona,

CERTIFICA:

Que el treball de recerca amb títol "Cirugía coronaria sin circulación extracorpórea vesus cirugía coronaria con mini-circulación extracorpórea. Comparación de parámetros hematológicos y evolución postoperatoria" i del que és autor Christian Muñoz Guijosa, ha estat realitzat sota la meva direcció i està en condicions de ser presentat per la seva lectura i defensa davant del tribunal qualificador per tal d'obtenir el Grau de Doctor.

Perquè consti als efectes que convingui, signo el present document a Barcelona, tres de juny del dos mil nou.

Prof. Xavier Rius Cornadó



Sant Antoni M. Claret, 167 • 08025 Barcelona
Tel. 93 291 90 00 • Fax: 93 291 94 27
E-mail: santpau@hsp.santpau.es
www.santpau.es

JOSE MARIA PADRÓ I FERNÁNDEZ, Doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de Barcelona, Director del Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau,

CERTIFICA:

que el trabajo titulado **“CIRUGÍA CORONARIA SIN CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA VERSUS CIRUGÍA CORONARIA CON MINICIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA. COMPARACIÓN DE PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS Y EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA”**, ha sido realizado por Christian Muñoz Guijosa bajo mi dirección, y reúne las condiciones de originalidad requeridas para su lectura y defensa ante el Tribunal designado, para optar al grado de Doctor en Medicina.

Y para que así conste a todos los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Barcelona, a 3 de junio de 2009.

Dr. Jose Maria Padró i Fernández

A mis padres, José Manuel y María Luisa. Ellos siempre han supuesto para mí, además de una fuente de amor y cariño, un ejemplo a seguir. Su trabajo incansable ha estado siempre destinado a mi y mis hermanos, intentando que recibiéramos no solo la mejor educación posible, sino que nos formásemos como auténticas personas. Ellos nunca han reparado en esfuerzos para ayudarnos a conseguir nuestras metas, y son los que verdaderamente han hecho posible este trabajo.

Esta Tesis Doctoral está especialmente dedicada a mi mujer, Lola. La persona a la que más quiero y la más importante para mí. Con la que he compartido mis últimos once años y con la que pasaré el resto de mi vida.

Está especialmente dedicada a ella por su cariño, su amistad, por haber sido un apoyo constante y por el amor que siempre me ha dado.



AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no hubiera sido posible sin la colaboración de un gran número de personas a las que deseo expresar mi más sincero agradecimiento, en especial:

Al Dr. Jose Maria Padró, Director del Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau, por dirigir esta Tesis Doctoral, haberme animado a su realización y por su apoyo y estímulo constantes durante su desarrollo.

Al Profesor Xavier Rius Cornadó, Catedrático de Cirugía y Profesor de la Universidad Autónoma de Barcelona, codirector de esta Tesis Doctoral, por su contribución y sus adecuados comentarios en la elaboración de este trabajo.

A mis compañeros del Servicio de Cirugía Cardíaca, los Drs. Antonino Ginel y Jose Montiel, por su ayuda y apoyo, la aportación de su visión crítica al estudio y su disposición en todo momento para cumplir con los protocolos del trabajo. Por ser mis maestros en la cirugía coronaria.

A los Drs. M. Luz Maestre y Alfonso Martínez, del Servicio de Anestesiología, por su ayuda en la recogida y el análisis estadístico de los datos. Pero fundamentalmente por su apoyo, dirección y estímulo constantes, que junto a su amistad, tan importante me han resultado en muchos momentos.

A Rosa Molera, Ana Segovia, Angels Siesto, Cristina Sobré y Jose Pino, que conforman el equipo de Perfusionistas del Hospital. Por su inestimable colaboración y esfuerzo en la recogida de muestras y datos. Sin ellos, y su gran dominio de la MECC, este trabajo no hubiera sido posible.

A mis compañeros Residentes, los Drs. Javier Cobiella, Daniel Padrol, Joaquín Fernández, Eduard Permayer, Manel Taurón e Igansi Juliá. Por su ayuda en la recogida de datos y el seguimiento de los pacientes. Por todo el trabajo que hemos realizado juntos. Por todos los momentos, buenos y no tan buenos, que hemos pasado juntos a lo largo de la Residencia, y todos los momentos, estos todos ellos buenos, muy buenos, que hemos compartido fuera del Hospital. También por su paciencia y comprensión!

Al resto de compañeros de los Servicios de Anestesiología y Cardiología, y al personal de Enfermería de la Sala y la UCIPO, que desinteresadamente han colaborado para que este trabajo llegue a su buen fin.



INDICE

| | |
|---|----|
| 1.- INTRODUCCIÓN | 1 |
| 2.- REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN | 5 |
| 2.1. CIRUGÍA CORONARIA | 5 |
| 2.1.1. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO CARDIOPATÍA ISQUÉMICA: INDICACIONES | 7 |
| 2.1.1.1. Cardiopatía Isquémica Estable..... | 9 |
| 2.1.1.2. Cardiopatía Isquémica Inestable..... | 9 |
| 2.1.1.3. Isquemia Silente..... | 11 |
| 2.1.1.4. Muerte Súbita..... | 11 |
| 2.2. CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA | 13 |
| 2.2.1. RESPUESTA INFLAMATORIA | 17 |
| 2.2.1.1. Sistemas de contacto y sistema del complemento..... | 19 |
| 2.2.1.2. Citoquinas..... | 20 |
| 2.2.1.3. Endotoxinas..... | 24 |
| 2.2.1.4. Oxido nítrico | 26 |
| 2.2.1.5. Moléculas de adhesión | 27 |
| 2.2.1.6. Lesión tisular mediada por células..... | 27 |
| 2.2.1.7. Finalización de la respuesta inflamatoria | 31 |
| 2.2.1.8. Estrategias para disminuir la respuesta inflamatoria..... | 31 |
| 2.2.2. HEMODILUCIÓN..... | 35 |
| 2.2.2.1. Fisiopatología de la hemodilución..... | 35 |
| 2.2.2.2. Hemodilución y CEC..... | 36 |
| 2.2.2.3. Hemodilución y fracaso renal..... | 37 |
| 2.2.2.4. Hemodilución y transfusión sanguínea | 39 |
| 2.3. SISTEMAS MECC O DE MINI-CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA | 43 |
| 2.3.1. COMPONENTES DE LOS SISTEMAS MECC..... | 44 |
| 2.3.1.1. Oxigenador de membrana | 44 |
| 2.3.1.2. Bomba centrífuga..... | 45 |
| 2.3.1.3. Circuito biocompatible | 46 |
| 2.3.1.4. Elementos suprimidos respecto a la CEC convencional | 48 |
| 2.3.2. VENTAJAS DE LOS SISTEMAS MECC | 50 |
| 2.3.2.1. Disminución de la respuesta inflamatoria..... | 50 |

| | |
|---|-----------|
| 2.3.2.2. Disminución de la hemodilución | 51 |
| 2.3.2.3. Disminución de la transfusión | 51 |
| 2.4. CIRUGIA CORONARIA SIN CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA | 53 |
| 2.4.1. VENTAJAS DE LA CIRUGÍA SIN CEC | 54 |
| 2.4.1.1. Disminución de la respuesta inflamatoria | 54 |
| 2.4.1.2. Optimización de la preservación miocárdica..... | 59 |
| 2.4.2. ESTABILIDAD HEMODINÁMICA EN CIRUGIA SIN CEC..... | 61 |
| 2.4.3. INDICACIONES EN SUBGRUPOS DE RIESGO..... | 63 |
| 2.4.4. LIMITACIONES DE LA TECNICA..... | 65 |
| 2.4.4.1. Contraindicaciones anatómicas | 66 |
| 2.4.4.2. Contraindicaciones Hemodinámicas | 66 |
| 3. HIPOTESIS DE TRABAJO | 67 |
| 4. OBJETIVO DEL TRABAJO | 68 |
| 5. MATERIAL Y MÉTODOS | 69 |
| 5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO | 69 |
| 5.2. PACIENTES | 69 |
| 5.2.1. GRUPOS DE ESTUDIO | 70 |
| 5.2.2. TECNICA QUIRÚRGICA GENERAL | 70 |
| 5.2.3. TÉCNICA QUIRÚRGICA GRUPO OPCABG | 71 |
| 5.2.4. TÉCNICA QUIRÚRGICA GRUPO MECC..... | 72 |
| 5.3.1. PREMEDICACIÓN, INDUCCIÓN Y MONITORIZACIÓN | 74 |
| 5.3.2. FLUIDOTERAPIA..... | 74 |
| 5.3.3. MANEJO HEMODINÁMICO..... | 74 |
| 5.4. RECOGIDA DE DATOS..... | 76 |
| 5.5. ANALISIS ESTADÍSTICO | 78 |
| 6. RESULTADOS | 79 |
| 6.1. DATOS DEMOGRÁFICOS..... | 79 |
| 6.2. CARACTERÍSTICAS PREOPERATORIAS..... | 79 |
| 6.3. RESULTADOS QUIRÚRGICOS | 81 |
| 6.4. RESULTADOS HEMATOLÓGICOS | 81 |
| 6.5. RESULTADOS BIOQUIMICOS..... | 84 |
| 6.6. RESULTADOS DE MORBI-MORTALIDAD | 84 |

| | |
|--|-----|
| 7. DISCUSIÓN | 87 |
| 7.1. HEMATOCRITO, ANEMIA Y HEMODILUCIÓN | 89 |
| 7.2. MECC, HEMODILUCIÓN E INSUFICIENCIA RENAL | 93 |
| 7.3. ANEMIA Y TRANSFUSIÓN | 96 |
| 7.4. DATOS QUIRÚRGICOS. MARCADORES DE LESIÓN. PROTECCIÓN MIOCÁRDICA. IAM PERIOPERATORIO | 99 |
| 7.5. MORBILIDAD. EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA | 101 |
| 7.6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO | 103 |
| 8. RESUMEN | 104 |
| INTRODUCCIÓN | 104 |
| MATERIAL Y MÉTODOS | 104 |
| RESULTADOS | 105 |
| CONCLUSIONES | 105 |
| 9. CONCLUSIONES | 106 |
| 10. BIBLIOGRAFÍA | 107 |
| 11. ANEXOS | 123 |
| Anexo 1 | 123 |
| Anexo 2 | 124 |
| Anexo 3: Hoja de recogida de datos | 125 |
| Anexo 4: Fórmulas Empleadas | 126 |



INDICE DE FIGURAS

- FIGURA 1:** Permeabilidad de los injertos coronarios
- FIGURA 2:** Permeabilidad de los injertos arteriales
- FIGURA 3:** Representación esquemática de los efectos desencadenados por el empleo de la CEC
- FIGURA 4:** Representación esquemática del desarrollo de la respuesta inflamatoria sistémica como consecuencia de la cirugía cardíaca
- FIGURA 5:** Representación esquemática de la respuesta inflamatoria inducida por la CEC
- FIGURA 6:** Sistema del complemento. Vías clásica y alternativa
- FIGURA 7:** Generación del complejo endotoxina-receptor de lipopolisacáridos
- FIGURA 8:** Síntesis del TNF en los macrófagos
- FIGURA 9:** Inducción de la óxido-nítrico sintetasa
- FIGURA 10:** Activación de los neutrófilos. Relación con el endotelio
- FIGURA 11:** Tratamiento corticoideo y disminución de la respuesta inflamatoria
- FIGURA 12:** Relación entre bajo hematocrito e insuficiencia renal
- FIGURA 13:** Transfusión sanguínea y supervivencia
- FIGURA 14:** Representación esquemática comparativa de un circuito de CEC convencional y un circuito MECC
- FIGURA 15:** Imagen de microscopía electrónica de la configuración capilar y la membrana microporosa que conforman los oxigenadores de fibra hueca
- FIGURA 16:** Diagrama de presión en el interior de un cabezal de bomba centrífugo
- FIGURA 17:** Comparativa respuesta inflamatoria MECC vs. CEC
- FIGURA 18:** Comparación en la evolución de mediadores de la inflamación en cirugía con CEC y sin CEC
- FIGURA 19:** Diferencia en la preservación miocárdica en cirugía con CEC y sin CEC
- FIGURA 20:** Dispositivos para cirugía coronaria sin CEC
- FIGURA 21:** Complicaciones postoperatorias
- FIGURA 22:** Evolución hematocrito y hemoglobina
- FIGURA 23:** Tasa de transfusión y empleo de productos hemoderivados



INDICE DE TABLAS

- TABLA 1:** Estudios sobre cirugía coronaria
- TABLA 2:** Indicaciones de cirugía coronaria en pacientes con cardiopatía isquémica estable
- TABLA 3:** Indicaciones de cirugía coronaria en pacientes con angina inestable
- TABLA 4:** Estudios comparativos de inflamación
- TABLA 5:** Criterios de exclusión del estudio
- TABLA 6:** Definición de complicaciones
- TABLA 7:** Características preoperatorias de los grupos de estudio
- TABLA 8:** Datos quirúrgicos
- TABLA 9:** Datos hematológicos
- TABLA 10:** Parámetros biológicos
- TABLA 11:** Complicaciones postoperatorias



ABREVIATURAS

| | |
|----------------|---|
| AMPc | Adenosin mono-fosfato cíclico |
| ATP | Adenosín trifosfato |
| AVC | Accidente vascular cerebral |
| CEC | Circulación extracorpórea |
| CPK | Creatin-fosfoquinasa |
| CPK-MB | Isoenzima MB de la creatin-fosfoquinasa |
| DO2 | Aporte de oxígeno |
| 2,3-DPG | 2,3-difosfoglicerato |
| EPO | Eritropoyetina |
| EPOC | Enfermedad pulmonar obstructiva crónica |
| FEVI | Fracción de eyección del ventrículo izquierdo |
| HMWK | High mollecular weight kininogen. Kininógeno de alto peso molecular |
| ICAM | Intercellular adhesion molecule. Molécula de adhesión intercelular |
| IL | Interleucina |
| LBP | Lipopolysaccharide binding protein. Proteína ligadora de lipopolisacáridos |
| LDH | Láctico deshidrogenasa |
| LDL | Low density lipoprotein. Lipoproteína de baja densidad |
| MECC | Mini-extracorporeal circuit. Mini circulación extracorpórea |
| NO | Nitric oxide. Oxido nítrico |
| OPCABG | <i>Off-pump coronary artery bypass surgery.</i> Cirugía coronaria sin circulación extracorpórea. |
| PECAM | Platelet-endothelial cell adhesion molecule. Molécula de adhesión plaqueta-célula endotelial. |
| PCR | Proteína C reactiva |
| PVC | Presión venosa central |
| TCA | Tiempo de coagulación activado |
| TNF | Factor de necrosis tisular |
| TnT | Troponina T |
| TnI | Troponina I |
| UCIPO | Unidad de cuidados intensivos postoperatorios |



1.- INTRODUCCIÓN

El interés por el tratamiento quirúrgico de la cardiopatía isquémica se remonta a principios del siglo XX. A lo largo de este siglo se ha producido la evolución de las diferentes técnicas quirúrgicas propuestas, desde la revascularización miocárdica indirecta, hasta el desarrollo en estos últimos 35 años de las técnicas de revascularización miocárdica directa, tal y como se conocen y se practican en la actualidad.

El desarrollo de la circulación extracorpórea (CEC) y de la cardioplegia permitió intervenir quirúrgicamente sobre un corazón exangüe y parado, lo cual supuso el verdadero comienzo de la cirugía cardíaca [1]. Rápidamente, una vez su empleo comenzó a extenderse y popularizarse, se observó que la CEC no era un procedimiento inocuo, y que su uso se relacionaba con toda una serie de efectos adversos o deletéreos, entre los que destacaban la hemodilución, la alteración de la perfusión tisular, las alteraciones de la coagulación, y la aparición de una situación de respuesta inflamatoria sistémica.

Cualquier tipo de intervención quirúrgica mayor produce en el organismo una respuesta inflamatoria que altera, en mayor o menor medida, el funcionamiento de órganos y sistemas. Esta respuesta inflamatoria es más exagerada tras la cirugía cardíaca, siendo la CEC el principal determinante de esta situación[2]. Hay determinados órganos y tejidos que presentan una mayor susceptibilidad ante este proceso inflamatorio, y que suelen verse alterados con mayor frecuencia e importancia que otros, destacando entre ellos los elementos sanguíneos, el parénquima pulmonar, el riñón, el miocardio y el cerebro. Esta afectación puede dar lugar a la aparición de complicaciones quirúrgicas tales como: mayor hemorragia, síndrome de distress respiratorio, síndrome de bajo gasto cardíaco, insuficiencia renal, perturbaciones neurocognitivas, etc. Todas estas alteraciones contribuyen a la morbilidad y mortalidad postoperatoria observada en cirugía cardíaca.

La incidencia y prevalencia de la cardiopatía isquémica es cada día mayor. A su vez, el desarrollo de nuevos fármacos y nuevas técnicas para su tratamiento, conlleva que los pacientes derivados para cirugía de revascularización presenten mayor edad, mayor número de comorbilidades y peores anatomías coronarias. El riesgo quirúrgico de esta población es, consecuentemente, cada vez mayor. La cirugía de revascularización miocárdica supone la intervención más frecuente realizada en todos los Servicios de Cirugía Cardíaca. La técnica más empleada en todo el mundo y que debe ser considerada como el estándar de tratamiento es la revascularización con circulación extracorpórea convencional. La posibilidad de encontrar una nueva técnica que aúne las ventajas de la CEC convencional, con una reducción significativa de sus efectos

negativos, implicaría una importante reducción en la morbi-mortalidad, así como un menor coste sanitario.

Considerando los diferentes efectos adversos asociados al empleo de la CEC, y para llevar a cabo la cirugía de revascularización coronaria, a partir de la década de los 80 se comenzó a desarrollar una nueva técnica, la cirugía coronaria sin circulación extracorpórea (OPCABG, *off-pump coronary artery bypass grafting*), en la que la intervención se lleva a cabo sobre el corazón latiente, sin necesidad de inducir la parada cardíaca para poder trabajar sobre las arterias coronarias. Esta técnica tuvo como factor determinante para su desarrollo la aparición de los estabilizadores miocárdicos mecánicos por succión, ya que estos permiten una excelente visualización de los diferentes territorios coronarios, con una alteración mínima de la estabilidad hemodinámica. Los inconvenientes de la OPCABG, tales como su mayor dificultad técnica, la posibilidad de inestabilización hemodinámica y la isquemia miocárdica que se produce durante la realización de las anastomosis distales, al tener que ocluir la arteria coronaria, han conllevado la búsqueda de nuevas soluciones. Entre estas destacan los nuevos sistemas de mini-circulación extracorpórea (MECC, *mini extracorporeal circulation*), con los que se intentan minimizar los efectos deletéreos de la CEC, manteniendo las ventajas de un campo quirúrgico exangüe y parado[3].

Los sistemas MECC han sido desarrollados recientemente. La experiencia clínica inicial con este tipo de circuitos demuestra su seguridad en la práctica diaria, así como una menor morbilidad perioperatoria, al ser comparados con la circulación extracorpórea convencional[3-5]. La diferente configuración estructural de estos circuitos persigue disminuir fundamentalmente efectos negativos tales como la inflamación y la hemodilución, consiguiendo de esta forma unos resultados superiores a los obtenidos con la CEC convencional.

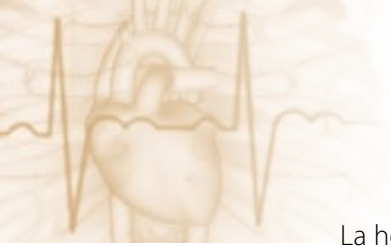
Aunque se han llevado a cabo múltiples estudios comparando los resultados obtenidos en la revascularización miocárdica con CEC y con MECC, son pocos los estudios realizados comparando la cirugía coronaria OPCABG con la cirugía coronaria con MECC. En la OPCABG desaparecen los efectos deletéreos relacionados con el empleo de circuitos de circulación extracorpórea, y en la MECC, manteniendo estos circuitos, se busca, a través de un nuevo diseño, reducir al mínimo los efectos negativos relacionados con ellos. Dada esta situación, la realización de estudios comparativos entre estas dos técnicas resulta de gran interés, ya que mediante estos se podrán determinar las ventajas e inconvenientes de cada una de ellas, cuales son sus elementos comunes y sus diferencias, y como elemento fundamental, cuanto mejoran los resultados (menor morbi-mortalidad) con estas técnicas al evitar el empleo de la CEC convencional.



Dada la importancia de las circunstancias anteriormente expuestas, el Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau decidió realizar un estudio aleatorizado y prospectivo, en el que se compararan ambas técnicas quirúrgicas. La técnica de elección para la revascularización miocárdica en dicho Servicio es la cirugía sin circulación extracorpórea, intervención en la que todos los cirujanos que han participado en el presente estudio tienen amplia y profunda experiencia. La posibilidad de desarrollar una técnica novedosa y con posibles ventajas frente a la cirugía convencional con CEC, e incluso a la cirugía sin circulación extracorpórea, fue uno de los motivos que impulsaron a su realización.

En el siguiente trabajo se comparan ambas técnicas, prestando especial atención a la hemodilución a la que se ve sometido el paciente. Se estudiará la evolución postoperatoria con cada una de las técnicas, y se observará si existe alguna diferencia en el sangrado postoperatorio, la necesidad de empleo de hemoderivados, en la aparición de complicaciones postoperatorias, en la estancia hospitalaria, etc.

La *hemodilución* es un parámetro que se ha demostrado de fundamental importancia en la evolución de los pacientes intervenidos de cirugía coronaria. La hemodilución podría ser definida, de manera simple, como la situación en la que desciende la concentración de hematíes o de los demás elementos sanguíneos. El hematocrito es la medida del volumen del conjunto de hematíes, expresado como un porcentaje sobre el volumen de sangre total. En el presente estudio se emplea el hematocrito como el indicador básico de la hemodilución del paciente. La anemia hemodilucional produce peor aporte de oxígeno a los tejidos, con el consiguiente riesgo de daño isquémico a los mismos. Se ha observado que la mayor hemodilución durante la intervención supone un factor de riesgo directo de mayor mortalidad, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria, sepsis y fracaso multiorgánico[6]. En la actualidad, el uso de la CEC implica, en la mayoría de los casos, el empleo de al menos 1,5 litros de volumen no hemático (fluidos coloides y cristaloides) en el cebado del sistema. Esto da lugar a la aparición de una importante hemodilución del paciente, con descenso del hematocrito hasta cifras incluso inferiores al 20%. Múltiples y recientes estudios han encontrado una relación directa entre la severidad de la hemodilución durante la CEC y la morbilidad y mortalidad observada. La insuficiencia renal postoperatoria es quizá la complicación que aparece más directamente relacionada con el grado de hemodilución al que se ha sometido el paciente durante la intervención. La insuficiencia renal postoperatoria es una grave complicación, fundamentalmente cuando requiere de tratamiento sustitutivo con hemodiálisis, siendo un factor determinante en la aparición de serios efectos adversos, incluida la muerte.



La hemodilución a la que se someten los pacientes intervenidos sin circulación extracorpórea es baja, con lo que se supone que esta técnica quirúrgica previene la aparición de las complicaciones derivadas de la misma. Los sistemas de minicirculación extracorpórea han sido diseñados buscando disminuir los efectos deletéreos de la CEC, caracterizándose por un volumen de cebado muy bajo, con lo que la hemodilución es muy reducida.

La *respuesta inflamatoria* que se produce como consecuencia del empleo de la CEC es el resultado de una compleja red de interacciones entre componentes celulares y humorales del organismo[7]. Los sistemas de activación inflamatoria por contacto, el sistema de complemento, las citoquinas, leucocitos, células endoteliales, y otros múltiples elementos, conforman esta compleja estructura, diseñada por el organismo como un mecanismo de protección destinado a aislar y destruir patógenos. Todo este sistema, como consecuencia de la acción lítica y tóxica de diversas sustancias que son liberadas, fundamentalmente por los neutrófilos, producen una serie de daños en tejidos y parénquimas, de lo que resulta toda una serie de alteraciones en el funcionamiento de diversos órganos. Alteraciones de la función pulmonar, renal y cerebral, alteraciones de la coagulación, fiebre de origen no infeccioso, y otras circunstancias, conforman el denominado "síndrome postperfusión" o "respuesta inflamatoria sistémica" [8]. Todos estos efectos negativos asociados con el empleo de la CEC y la activación inflamatoria, son responsables de una alta morbilidad e incluso de la mortalidad. Dada la existencia de múltiples elementos que desencadenan esta reacción inflamatoria, existen diversas vías sobre las que actuar para atenuar todos estos efectos negativos. Estas estrategias comprenden medidas no solo farmacológicas, sino también deben tenerse en cuenta las variaciones estructurales que se pueden llevar a cabo en los sistemas de CEC que permiten atenuar la inflamación. Entre estos últimos cabe destacar el empleo de circuitos biocompatibles, oxigenadores de membrana, bombas centrífugas, disminución de la superficie de contacto de la sangre con elementos extraños, etc. Muchas de estas medidas estructurales son las que se han tenido en cuenta a la hora de diseñar los nuevos circuitos MECC, en un intento de disminuir todos estos efectos negativos.



2.- REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN

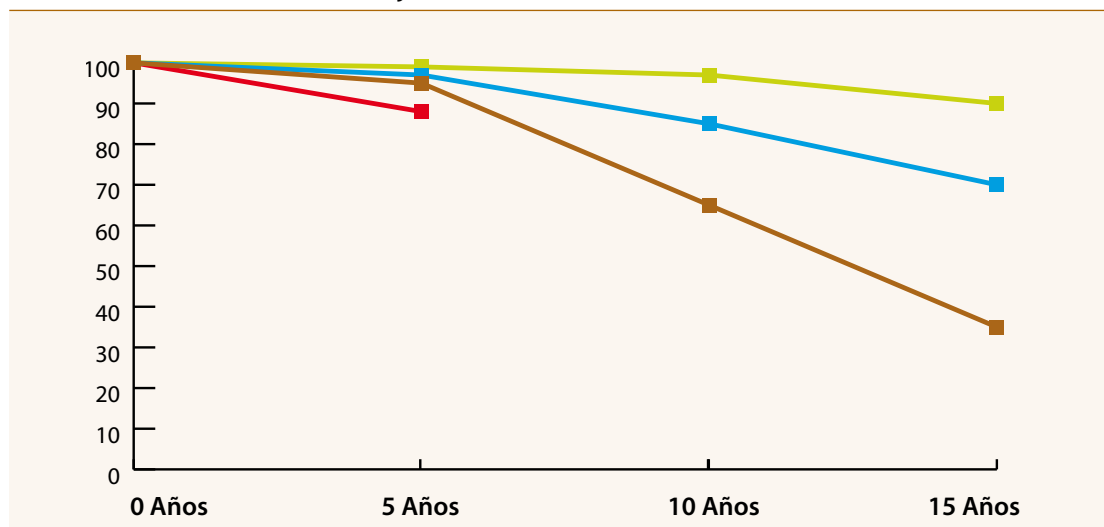
2.1. CIRUGÍA CORONARIA

Los primeros intentos de aumentar el flujo sanguíneo coronario se deben a Carrel, que en 1910 realizó la primera derivación aortocoronaria experimental[9] y a Jonnesco, que en 1916 realizó una simpatectomía torácica, sobre la base teórica de que la interrupción de la innervación sensitiva del corazón ayudaría al control de la angina. En 1933, Blumgart, Levine y Berlin realizaron una tiroidectomía, basándose en la idea de reducir el requerimiento metabólico del corazón. En 1934, Claude Beck intentó aumentar la circulación coronaria mediante la creación de redes de circulación colaterales a través de adherencias pericárdicas, realizadas mediante la irritación mecánica o química (con asbesto o talco) del pericardio[10]. En la década de los 40, Arthur Vineberg demostró que una arteria sistémica pediculizada podía ser implantada en el miocardio sin desarrollar hematoma, ya que la sangre se distribuiría por los capilares miocárdicos[11]. En 1957, Bailey y Longmire realizaron los primeros casos de endarterectomía coronaria, presentando una técnica con diferentes variaciones, ya que el cierre de la arteriotomía podía realizarse con parches de vena safena o pericardio autólogo. En 1962 Sabiston y Garret desarrollaron los fundamentos de la moderna cirugía de revascularización coronaria directa, al realizar las primeras derivaciones aorto-coronarias con autoinjerto venoso[12]. Pero fue en 1967, gracias a los trabajos de Effler y Favaloro, que realizaron derivaciones aortocoronarias con vena safena invertida, los que sentaron las bases de la cirugía tal y como se conoce hoy en día[13]. La anastomosis directa entre la arteria mamaria y las arterias coronarias fue propuesta por Murray y Green en 1968[14].

La derivación aortocoronaria clásica se lleva a cabo mediante la conexión de la aorta con las arterias coronarias, en los segmentos distales a donde estas presentan las lesiones estenóticas, empleando para la misma un conducto vascular (venoso, arterial o protésico). El injerto venoso más empleado es la vena safena interna (dispuesta de manera invertida debido a la presencia de válvulas en su interior), aunque también se ha empleado la vena cefálica y la vena mamaria, cuyo uso prácticamente ha desaparecido. El principal problema de los injertos venosos es la disminución progresiva de su permeabilidad a lo largo del tiempo (Figs. 1 y 2). La permeabilidad de los injertos realizados con vena safena es de aproximadamente el 60% a los 10 años. Actualmente se puede considerar que esta cifra es mayor, gracias al empleo habitual de fármacos inhibidores de la agregación plaquetaria y la reducción agresiva de los niveles de LDL sanguíneo[15].

Los injertos arteriales pueden emplearse pediculizados (conservando uno de sus extremos en su lugar anatómico) y libres (seccionando ambos extremos de su lugar anatómico y realizando posteriormente una anastomosis proximal y una distal). El injerto arterial pediculizado más empleado es la arteria mamaria interna izquierda, que mantiene su origen en la arteria subclavia. Dada su excelente permeabilidad a largo plazo (las cifras de permeabilidad de la arteria mamaria como injerto a la arteria descendente anterior son de aproximadamente el 98% a los 10 años y del 87% a los 18 años) [15] es el conducto de elección para la revascularización de la arteria coronaria descendente anterior (Figs. 1 y 2). Otros injertos arteriales pediculizados empleados son la arteria mamaria interna derecha y la arteria gastroepiplóica. El injerto arterial libre más empleado es la arteria radial, que puede presentar su anastomosis proximal directamente sobre la aorta, o sobre algún otro injerto como la arteria mamaria[16-18]. La arteria mamaria interna derecha también puede ser empleada como injerto arterial libre, realizando su anastomosis proximal, al igual que la arteria radial, sobre otro injerto o directamente sobre la aorta[19].

FIGURA 1. Permeabilidad de los injertos coronarios



Mamaria izquierda (■ n=1345), mamaria derecha (■ n=605), arteria radial (■ n=607), vena safena (■ n=3714). Hay diferencias estadísticamente significativas entre todos los grupos, tanto a 10 como 15 años ($p < 0,001$). Tatoulis. *Ann Thorac Surg* 2004;77:93-101

FIGURA 2. Permeabilidad de los injertos arteriales

| Conduit | Number | Time (monts) | Failed Conduits | Patency | |
|--------------|--------|--------------|-----------------|-----------|---------|
| | | | | Number | Percent |
| LITA | 1,345 | 79.3 | 49 | 1296/1345 | 96.4% |
| RITA | 605 | 81.9 | 71 | 534/605 | 88.3% |
| Ao RA | 177 | 26.6 | 19 | 158/177 | 89.3% |
| All conduits | 2,127 | 76.2 | 139 | 1988/2127 | 93.5% |

LITA: mamaria interna izquierda, RITA: mamaria interna derecha, AoRA: injerto aorto-coronario con arteria radial, Time: media de tiempo, en meses, desde la cirugía hasta la coronariografía de control. *Tatoulis. Ann Thorac Surg 2004;77:93-101*

El injerto de arteria mamaria interna a la descendente anterior es el factor independiente más importante de supervivencia a largo plazo. Su empleo disminuye la mortalidad operatoria y la tasa de infarto perioperatorio. Es un predictor de supervivencia en todas las circunstancias (independientemente de la edad, sexo, función ventricular y número de vasos enfermos), ofrece mayor flujo diastólico en comparación con el injerto venoso, mejora la función ventricular postoperatoria y mejora la tolerancia al ejercicio[20].

Dados los buenos resultados obtenidos con el uso de la arteria mamaria, y la disminución progresiva de la permeabilidad de los injertos venosos, en la cirugía coronaria actual, cada vez se intenta emplear un mayor número de injertos arteriales para la revascularización[18, 21]. Todavía no hay un número suficiente de trabajos que demuestren claramente, y con suficiente potencia estadística, una mayor permeabilidad de estos conductos arteriales en comparación con los injertos venosos. Tampoco se dispone actualmente de estudios que demuestren un mayor beneficio a largo plazo con la revascularización arterial total (realizando todas las derivaciones aortocoronarias con injertos arteriales, ya sean libres o pediculizados). Sin embargo, diversos estudios a medio plazo han demostrado una excelente tasa de permeabilidad, por lo que el empleo de esta técnica puede ser de gran utilidad, fundamentalmente en los pacientes jóvenes[22].

2.1.1. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO CARDIOPATÍA ISQUÉMICA: INDICACIONES.

Cada año aproximadamente 1 de cada 1000 personas es sometida a cirugía de revascularización miocárdica en los EEUU. La población sobre la que hoy en día se realiza este tipo de intervención quirúrgica está cambiando, de tal manera que suelen ser pacientes de mayor edad, con función ventricular alterada, mayor frecuencia de sexo femenino y con gran comorbilidad asociada (enfermedad vascular periférica, diabetes mellitus, etc) [15].



La cirugía de la cardiopatía isquémica tiene como objetivos fundamentales mejorar la sintomatología, la calidad de vida y el pronóstico en determinados grupos de pacientes. Este tipo de cirugía puede dividirse en dos grandes grupos:

- a) Cirugía de revascularización miocárdica: la destinada a mejorar el flujo coronario en los territorios irrigados por arterias con estenosis significativas,
- b) Cirugía de las complicaciones del infarto de miocardio y la miocardiopatía isquémica: la que tiene como objetivo la reparación de las estructuras cardíacas dañadas por los episodios isquémicos.

La cirugía de revascularización miocárdica es solo una parte del amplio espectro de posibilidades terapéuticas disponibles para el tratamiento de la cardiopatía isquémica, que incluye como opciones más importantes el tratamiento médico (trombolisis, betabloqueantes, antiagregantes plaquetarios...), el tratamiento intervencionista (dilatación percutánea, dispositivos intravasculares) y el tratamiento quirúrgico. En España, la cirugía de revascularización miocárdica es el tipo de intervención cardíaca más frecuente y la segunda técnica de revascularización miocárdica en número de procedimientos, únicamente superada por la angioplastia coronaria[20].

La cirugía de revascularización miocárdica presenta como fundamento fisiopatológico el aumento del flujo sanguíneo coronario en los territorios en los que se ha demostrado isquemia. En general, la necesidad de aumento del flujo coronario se ha identificado con todos aquellos territorios en los que se ha documentado una reducción angiográfica de la luz coronaria superior al 75%.

En la década de 1970 se llevaron a cabo tres grandes ensayos clínicos que compararon el tratamiento médico con el tratamiento quirúrgico en los pacientes con cardiopatía isquémica. Estos estudios permitieron sentar las bases de las indicaciones de la cirugía de revascularización miocárdica. Una de las conclusiones más importantes de estos estudios fue la observación de que a mayor gravedad del paciente (basada en la severidad de la isquemia, número de vasos enfermos y alteración de la función ventricular), mayor era el beneficio clínico y la supervivencia obtenida mediante la cirugía frente al tratamiento médico[15].

Estos tres grandes ensayos clínicos fueron el VA (Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study) [23], CASS (Coronary Artery Surgery Study) [24] y el ECSS (European Coronary Surgery Study) [25]. Los datos referentes a cada estudio quedan recogidos en la siguiente tabla:



TABLA 1: Estudios sobre cirugía coronaria

| | VACS | ECSS | CASS |
|---------------------------|------------|-----------|-----------|
| Período de seguimiento | 1972-1974 | 1974-1976 | 1975-1979 |
| Pacientes (n) | 686 | 768 | 780 |
| Edad (años) | Sin límite | <65 | </= 65 |
| Hombres (%) | 100 | 100 | 90 |
| Vasos enfermos (n) | >/= 1 | >/= 2 | >/= 1 |
| FEVI (%) | >/= 25 | >/= 50 | >/= 35 |
| Angina clase III o IV (%) | 58 | 42 | 0 |

CASS: *Coronary Artery Surgery Study*; ECSS: *European Coronary Surgery Study*; VACS: *Veterans Administration Cooperative Study*.

Estos tres estudios, junto con otros de menor entidad, revisaron la información correspondiente a 2649 pacientes con enfermedad coronaria. Se observó que el beneficio de la cirugía era proporcional al número de vasos enfermos, presencia de enfermedad de tronco común o descendente anterior proximal, deterioro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y presencia de isquemia miocárdica inducible.

2.1.1.1. Cardiopatía Isquémica Estable

Gracias a los datos obtenidos a través de estos estudios, se puede establecer que la indicación de la cirugía de revascularización en aquellos pacientes con cardiopatía isquémica estable queda principalmente reservada para los grupos que presenten lesión del tronco común superior al 50%, enfermedad de tres vasos con función ventricular deprimida, enfermedad de tres vasos con isquemia severa y función ventricular normal, enfermedad de 1 o 2 vasos con estenosis severa de la descendente anterior proximal e isquemia moderada o grave o función ventricular deprimida (Tabla 2)[26].

2.1.1.2. Cardiopatía Isquémica Inestable

Tomando como base los datos obtenidos de los ensayos anteriores y las evidencias actuales, la cirugía coronaria no debe considerarse como un tratamiento primario de elección en la angina inestable. La estrategia de tratamiento más extendida es la basada en el tratamiento médico inicial, hasta conseguir la estabilización clínica, y posteriormente, una vez conocida la anatomía coronaria, decidir el tratamiento idóneo del paciente, basándose en los mismos datos que para los pacientes estables. De esta manera, la indicación de la cirugía de revascularización

en el contexto de la angina inestable está justificada en todos los casos en los que no se logra estabilizar la angina mediante un tratamiento médico intensivo. La indicación de la cirugía de revascularización en aquellos pacientes con angina inestable queda reservada a aquellos casos en los que hay inestabilidad clínica en presencia de tratamiento endovenoso con el paciente en reposo. Por tanto, la indicación quirúrgica sería el angor refractario al tratamiento médico adecuado y el angor recurrente tras una estabilización inicial (Tabla3).

TABLA 2

| 2.1. Indicaciones de cirugía coronaria en pacientes con cardiopatía isquémica estable asintomáticos o levemente sintomáticos (clase funcional I) | |
|---|--|
| <i>Indicación en las siguientes situaciones</i> | |
| Tipo I | Enfermedad del tronco común de la arteria coronaria izquierda o equivalente |
| | Enfermedad de tres vasos con función ventricular deprimida |
| | Enfermedad de tres vasos con isquemia severa y función ventricular normal |
| | Enfermedad de 1 o 2 vasos con estenosis severa de la arteria descendente anterior proximal e isquemia moderada o grave o función ventricular deprimida |
| Tipo II | Enfermedad de tres vasos con función ventricular normal e isquemia leve o moderada |
| | Enfermedad de 1 o 2 vasos con estenosis severa de la arteria descendente anterior proximal e isquemia leve |
| | Enfermedad de 1 o 2 vasos sin afectación de la arteria descendente anterior proximal e isquemia extensa sin ser subsidiaria de angioplastia |
| Tipo III | Enfermedad de 1 o 2 vasos sin isquemia o isquemia leve que no afecta a la arteria descendente anterior proximal |

| 2.2. Indicaciones de cirugía coronaria en pacientes con cardiopatía isquémica estable moderada-severamente sintomáticos (clase funcional II-III) | |
|---|---|
| <i>Indicación en las siguientes situaciones</i> | |
| Tipo I | Enfermedad del tronco común de la arteria coronaria izquierda o equivalente |
| | Enfermedad de tres vasos |
| | Enfermedad de 1 o 2 vasos con estenosis severa de la arteria descendente anterior proximal |
| | Enfermedad de 1 o 2 vasos sin afectación de la arteria descendente anterior proximal no subsidiaria de angioplastia |
| Tipo III | Enfermedad de 1 o 2 vasos sin afectación de la arteria descendente anterior proximal con isquemia extensa subsidiaria de angioplastia coronaria transluminal percutánea |
| | Enfermedad de 1 o 2 vasos sin afectación de la arteria descendente anterior proximal en pacientes sin: 1) tratamiento médico adecuado o con síntomas no relacionados probablemente con isquemia, y 2) área isquémica pequeña o sin isquemia demostrable |

TABLA 3

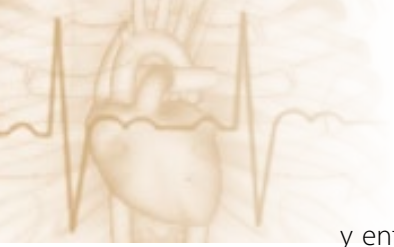
| Indicaciones de evaluar cirugía coronaria en pacientes con angina inestable | |
|---|---|
| Clase I | Angina inestable refractaria a tratamiento médico adecuado |
| | Angina inestable recurrente tras una inicial estabilización |
| | Angina inestable controlada con tratamiento médico y riesgo alto o intermedio de eventos adversos graves en la evaluación inicial o en la estratificación posterior |
| Clase IIb | Angina inestable controlada con tratamiento médico y criterios de bajo riesgo inicial y sin criterios de alto riesgo en la estratificación posterior |
| Clase III | Angina inestable con datos de alto riesgo en pacientes con anatomía coronaria en los que no se considera técnicamente posible la revascularización coronaria |
| | Angina inestable en pacientes no candidatos a revascularización por expectativa de vida limitada |

2.1.1.3. Isquemia Silente

La isquemia puede ser considerada silente en un paciente con historia de angina, cuando se obtiene un resultado negativo clínicamente pero positivo eléctricamente durante la realización de una ergometría. Puede también considerarse silente la observación de alteraciones eléctricas en el Holter o en la ergometría en un paciente sin historia de angina. Las indicaciones para la cirugía en los pacientes con este tipo de angina no están claramente definidas, así como el impacto que la cirugía de revascularización pueda llevar a cabo en el pronóstico. Ante esto, se considera que lo más indicado es la realización de coronariografía en aquellos pacientes con evidencia de isquemia severa detectada por la depresión del segmento ST durante la ergometría, la disminución de la tensión arterial durante el ejercicio o la observación por ecocardiografía de stress o gammagrafía isotópica de un área de isquemia reversible. Si la coronariografía muestra lesiones consideradas revascularizables, la cirugía se convierte en una técnica apropiada para la revascularización, fundamentalmente en pacientes con disfunción ventricular izquierda.

2.1.1.4. Muerte Súbita

La muerte súbita cardíaca es la causa de muerte más frecuente en pacientes con cardiopatía isquémica. En la mayoría de los casos, la muerte es consecuencia de taquiarritmias ventriculares, asociándose la muerte súbita a un infarto de miocardio en una minoría de casos (solo el 17% de los pacientes del estudio de Baum et al). Los factores de riesgo más importantes para la muerte súbita son la historia previa de infarto de miocardio, disfunción ventricular izquierda



y enfermedad de tres vasos. Existen múltiples evidencias de que la isquemia es el sustrato sobre el que se desencadenan arritmias ventriculares con más frecuencia, por reentrada o por hiperexcitabilidad, y que se relacionan con la muerte súbita cardíaca.

La revascularización quirúrgica supone un factor de prevención de la muerte súbita cardíaca. En el estudio CASS se observó una tasa de 5,2% de muertes súbitas dentro del grupo tratado médicamente, frente a un 1,8% obtenido en el grupo tratado quirúrgicamente.

La muerte súbita cardíaca es generalmente el resultado de combinar un sustrato anatómico fijo y una serie de factores precipitantes dinámicos. Parece que la isquemia miocárdica puede ser en determinadas ocasiones un factor precipitante, pero aún no se dispone de pruebas definitivas. La cirugía de revascularización supone un tratamiento de gran importancia y debe emplearse en aquellos pacientes con evidencia de isquemia.

2.2. CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

La obtención de un corazón exangüe y parado, sobre el cual poder trabajar quirúrgicamente, ha sido objeto de investigación desde principios del siglo XIX. LeGallois sugirió en 1812 el concepto de perfusión[27]. En 1907 Rudolf Haecker y Ferdinand Sauerbruch describieron el pinzamiento de las venas cavas y de la ácigos para aislar las cámaras cardíacas[28]. En las primeras fases del desarrollo de la CEC se comprobó que era posible añadir oxígeno a la sangre, al mismo tiempo que podía extraerse el dióxido de carbono de la misma. El desafío fundamental observado durante esta primera época fue el diseño de dispositivos que permitiesen llevar a cabo dichas acciones sin destruir la ultraestructura de los elementos formes de la sangre. Durante la década de 1930, De Bakey y Gibbon desarrollaron las bombas de rodillo y el oxigenador rotatorio[29]. Desde 1953, año en el que Gibbon utilizó con éxito por primera vez la CEC para reparar un defecto del tabique interauricular[30, 31], se produjo un segundo período del desarrollo de la CEC gracias a que su empleo clínico permitió conocer de manera mucho más profunda la fisiopatología de la extracción de la sangre del organismo, su oxigenación extracorpórea y la patología derivada del contacto de la misma con superficies extrañas[1]. A partir de ese momento se empezaron a desarrollar nuevos diseños y productos encaminados a mejorar la CEC, a disminuir sus efectos deletéreos y a convertirla en un sistema lo más fisiológico posible, resultando en la actualidad un procedimiento rutinario, e indispensable, en la cirugía cardíaca[32].

La derivación cardiopulmonar o circulación extracorpórea es un sistema capaz de mantener las constantes de los pacientes sometidos a diversas intervenciones quirúrgicas que precisan mantener parado el corazón, los pulmones, o ambos, durante un determinado tiempo, y que a su vez permite llevar a cabo la transferencia de oxígeno a la sangre fuera del paciente, para posteriormente impulsarla mediante un sistema de bombeo mecánico, además de otra serie de funciones tales como la modificación de su temperatura, filtrado, etc[33].

Desde el inicio del empleo de la CEC en la práctica clínica, se comenzaron a correlacionar los datos experimentales con los clínicos, observando que no siempre coincidían las determinaciones realizadas en animales de experimentación, fundamentalmente perros, con lo que se observaba en el humano. Progresivamente se ha ido conociendo el mecanismo de las alteraciones fisiopatológicas derivadas del uso de la circulación extracorpórea, su control y tratamiento, hasta lograr que su utilización no se siga de grandes perturbaciones en el organismo perfundido. Aunque su aplicación en la clínica sea rutinaria, esto no implica la ausencia de alteraciones fisiopatológicas de mayor o menor repercusión sobre el paciente[34].

La CEC siempre ha estado acompañada de una nada despreciable tasa de morbilidad, e incluso



mortalidad, asociada a la CEC en sí misma y no exclusivamente con el proceso quirúrgico[1]. La instauración de la circulación extracorpórea en un organismo implica mucho más que el mero hecho de poner en contacto la sangre con una superficie externa y extraña. Durante la misma se producen otras múltiples situaciones no fisiológicas: hemodilución, hipotermia, retransfusión de sangre, etc. El conjunto de efectos adversos producidos por la CEC en el organismo pueden clasificarse en cuatro grandes apartados:

a) Inflamación: El contacto de la sangre con superficies extrañas al organismo (cánulas, membrana de oxigenación...), el proceso de isquemia-reperfusión y la presencia de endotoxemia, son los determinantes fundamentales de la activación inflamatoria durante la CEC. A su vez, la respuesta inflamatoria sistémica, que está considerada como el efecto deletéreo más grave de la CEC, puede dar lugar a alteraciones de la función renal, pulmonar, cerebral, neuroendocrina, etc.

b) Hemodilución: La instauración de la CEC en el adulto conlleva un grado de hemodilución más o menos importante como consecuencia de la mezcla de la sangre del paciente con el volumen de cebado del sistema de circulación. La hemodilución se ha relacionado con múltiples alteraciones sistémicas, fundamentalmente con alteración de la función renal, pero también con alteraciones del equilibrio ácido-base, alteraciones neurocognitivas, mayor riesgo de infarto de miocardio, etc. Todas estas consecuencias se han relacionado directamente con un aumento de la morbi-mortalidad.

c) Alteraciones de la coagulación: La CEC produce alteraciones de la coagulación fundamentalmente a través de tres mecanismos: i) trauma sobre las plaquetas, con disminución de su recuento, ii) hemodilución y disminución de proteínas plasmáticas, entre las que se encuentran los factores de la coagulación, y iii) activación de la cascada de la coagulación como consecuencia de la respuesta inflamatoria. Junto a estos mecanismos, se asocia el obligado empleo de heparina sódica a altas dosis, con las alteraciones propias de la coagulación que esto produce.

d) Alteraciones de la perfusión tisular: Durante el empleo de la circulación extracorpórea se produce pérdida o modificación de la onda pulsátil de flujo, perfusión tisular a presión no fisiológica y alteraciones en la regulación interna de la perfusión de diferentes órganos. Todas estas circunstancias dan lugar a alteraciones de la función renal, pulmonar, del sistema nervioso central, de las vísceras abdominales, etc.

La circulación extracorpórea es una forma no fisiológica de oxigenar y producir perfusión sistémica. La exposición de la sangre a superficies extrañas no endotelizadas, desencadena toda

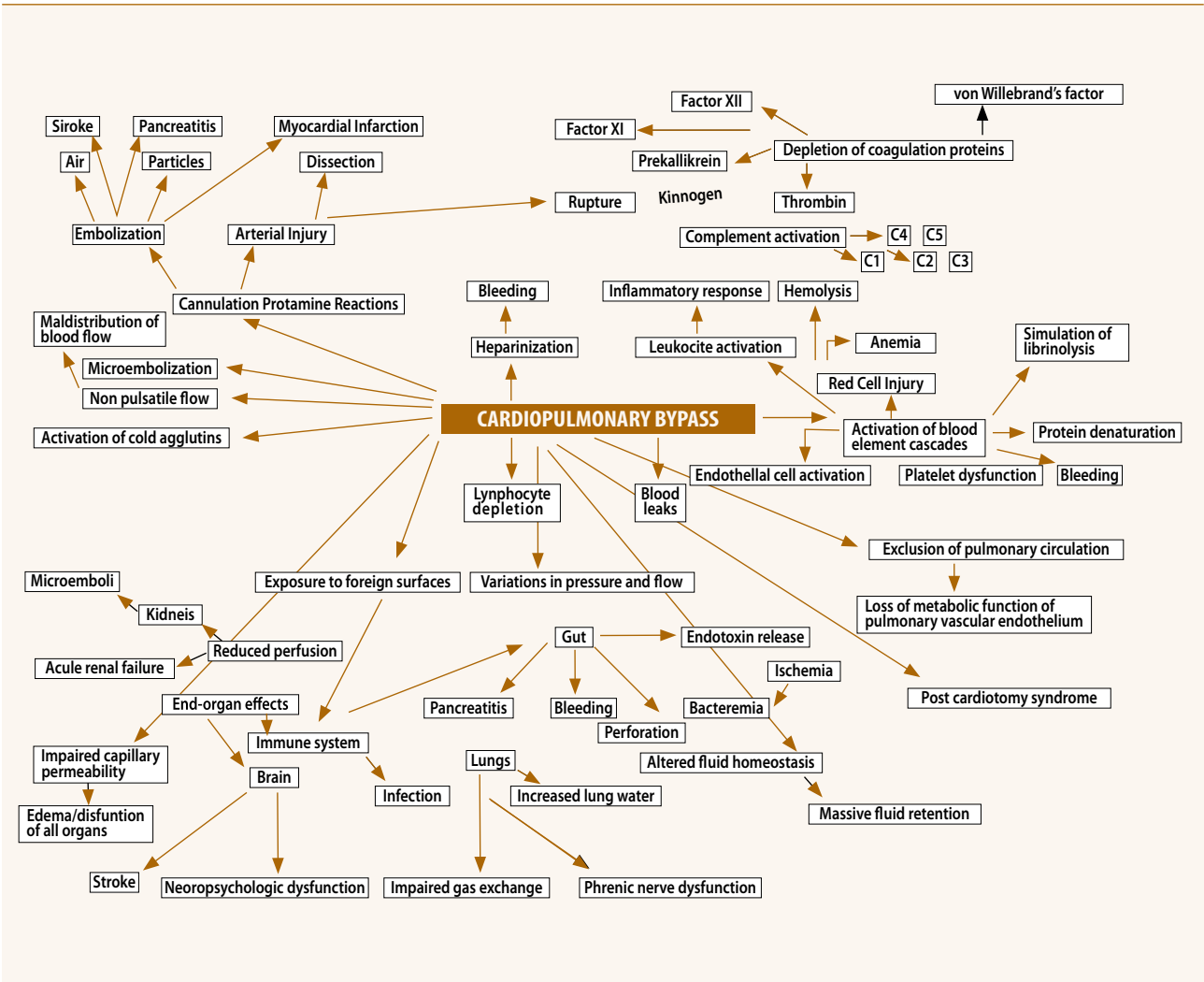


una cadena de eventos que dan lugar a una serie de cambios en la propia sangre y en el sistema inmunológico del paciente. Se produce una disminución del número de plaquetas, inhibiendo su adhesividad y agregación. Se produce pérdida y alteración de las proteínas plasmáticas transportadoras tales como la albúmina, las lipoproteínas y gammaglobulinas, produciendo una disminución de la viscosidad sanguínea. Se produce la estimulación de la cascada de la coagulación, lo cual conlleva consumo de factores de coagulación. Se produce hemólisis como consecuencia de la impulsión de la sangre por métodos mecánicos. Se activa el sistema de complemento, produciendo liberación de sustancias vasoactivas, produciendo la aparición de una respuesta inflamatoria generalizada. Los leucocitos también sufren daño, produciéndose la degranulación y la alteración del proceso de fagocitosis. La activación del complemento y la degranulación leucocitaria producen daño pulmonar. El sistema neuroendocrino se altera, con aparición de respuestas que influyen en el tono vasomotor y en la distribución del flujo sistémico, así como alteración de la liberación de insulina, con tendencia a la aparición de hiperglucemia. Los niveles de renina y aldosterona aumentan, dando lugar a retención de sodio y excreción de potasio.

La función de los órganos principales también se ve afectada. Para una perfusión cerebral adecuada la presión arterial se debe mantener superior a 50-60 mmHg. En el riñón se produce disminución del flujo cortical renal, de la filtración glomerular y de la excreción tubular. La hemoglobinuria, secundaria a la hemólisis, puede producir daño tubular, por precipitación de fragmentos de hemoglobina en el interior del túbulo renal. La mucosa intestinal puede verse alterada por alteraciones en su perfusión, pero raramente produce clínica si no hay evidencia de bajo gasto perioperatorio.

En conjunto, se produce una activación sistémica de los mecanismos de defensa del organismo, con repercusión en todos los órganos y sistemas. Signos de respuesta inflamatoria sistémica pueden observarse en prácticamente todos los pacientes intervenidos. En un determinado número de pacientes, especialmente neonatos, ancianos y en aquellos con una peor situación clínica en el momento de la intervención, este fenómeno inflamatorio puede derivar en el denominado síndrome postperfusión[8], caracterizado por gasto cardíaco elevado, bajas resistencias periféricas, alteración de la permeabilidad capilar y de la función renal, todo un conjunto de factores que se asocian indefectiblemente con un importante aumento de la morbilidad (Fig. 3).

FIGURA 3. Representación esquemática de los efectos desencadenados por el empleo de la CEC.
Tomado de Gravlee G. et al. *Cardiopulmonary bypass*. Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

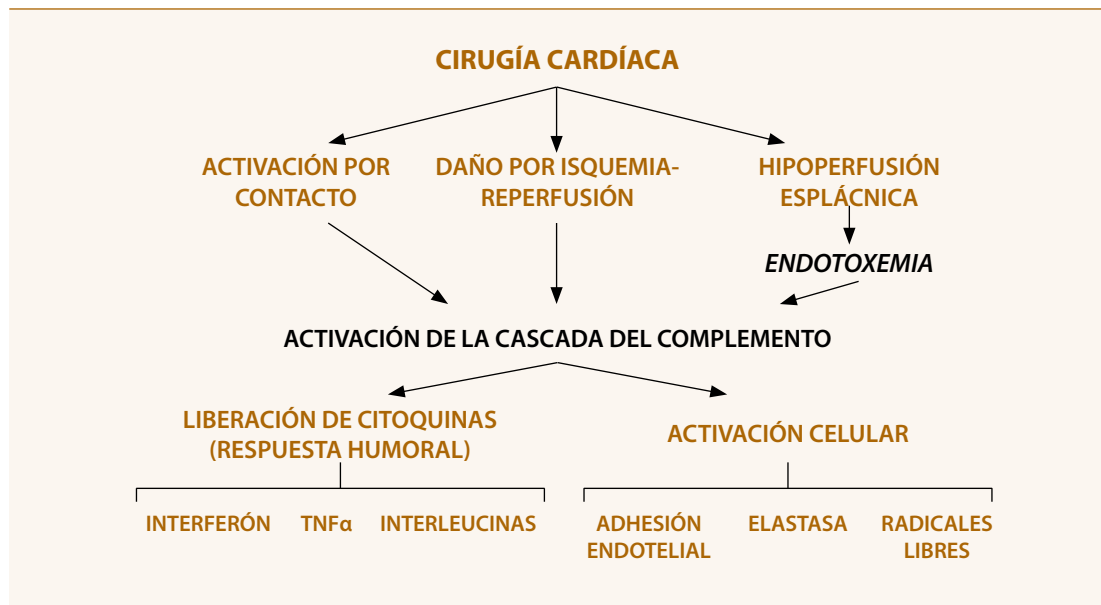


2

2.2.1. RESPUESTA INFLAMATORIA

La respuesta inflamatoria ha de considerarse como un sistema de defensa del organismo, cuya principal misión es asilar y destruir todo aquello que el organismo reconoce como extraño. La inflamación puede ser desencadenada inmunológicamente a través de sustancias extrañas que se introducen en el organismo, así como puede también desencadenarse de manera no inmunológica como consecuencia de la exposición de la sangre a superficies extrañas[7, 35].

FIGURA 4. Representación esquemática del desarrollo de la respuesta inflamatoria sistémica como consecuencia de la cirugía cardíaca.



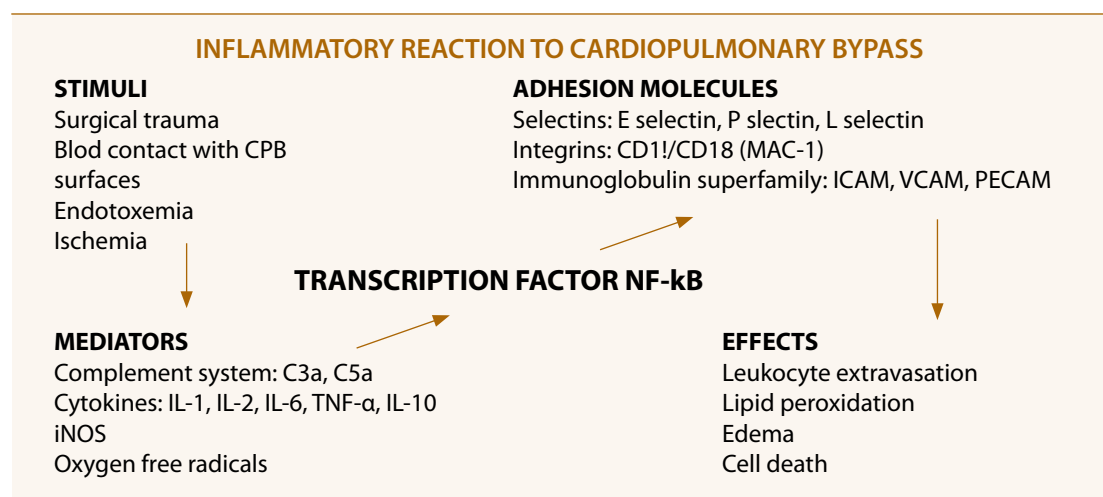
La respuesta inflamatoria desencadenada por la CEC es el producto de la compleja interrelación entre componentes humorales y celulares del organismo (Fig. 4). El sistema de contacto, el complemento y las citoquinas, conforman los elementos humorales de la respuesta inflamatoria, interactuando entre sí, a la vez que desempeñando un papel fundamental en la activación de los elementos celulares de la inflamación. Los neutrófilos y las células endoteliales son los elementos celulares de la inflamación. La adhesión entre neutrófilos y endotelio es el primer paso de la respuesta inflamatoria celular. La migración de los neutrófilos al espacio extravascular y la liberación de toxinas conforman el segundo paso. Como consecuencia de todo este proceso se observa la alteración del funcionamiento de diversos órganos, dando lugar a lo que se conoce como respuesta inflamatoria sistémica o “síndrome postperfusión” [8]. Alteraciones de la función pulmonar y renal, de la coagulación, neurológicas, fiebre y alteraciones cardiovasculares, son el resultado de síndrome postperfusión. La activación inflamatoria es el determinante no solo de la morbilidad, sino de la mortalidad asociada al empleo de la CEC. La morbilidad es baja

(aproximadamente 1-2% de los casos), pero cuando se produce afectación pulmonar severa, la mortalidad puede llegar a ser de hasta el 70%[34]. Prácticamente la mayoría de los pacientes que son sometidos a CEC experimentan cierto grado de disfunción en algún órgano como consecuencia de la activación de la respuesta inflamatoria[36].

La respuesta inflamatoria sistémica se origina durante la cirugía cardíaca como consecuencia de una serie de circunstancias: Contacto de la sangre con superficies extrañas, desarrollo de daño tisular por el proceso de isquemia-reperfusión, hipotermia, trauma quirúrgico, administración de sangre y de productos sanguíneos exógenos y presencia de endotoxemia[2]. La gravedad y duración de la respuesta inflamatoria viene influida por múltiples factores, tales como el empleo de fármacos con efecto antiinflamatorio, la composición de la solución de cebado del circuito, el empleo de medios mecánicos de filtración, el tipo de oxigenador, el tipo de circuitos de CEC empleados, la temperatura corporal durante la intervención, etc.

La activación y desarrollo de la respuesta inflamatoria es un proceso complicado, en el que se conjuga el efecto de una serie de elementos desencadenantes: complemento, factor XII, kaliceína y bradicinina, elementos mediadores: citoquinas y moléculas de adhesión, y de elementos efectores: enzimas proteolíticas, radicales libres de oxígeno y metabolitos del ácido araquidónico. Todos estos elementos presentan redes de interacción entre sí, que les permiten potenciar y aumentar todos sus efectos de manera recíproca. Se ha observado en diferentes estudios que el estrés oxidativo producido por la activación rápida de los polimorfonucleares, con la consiguiente expulsión de radicales libres de oxígeno y elevación en plasma de elastasa y diversas citoquinas proinflamatorias, es la principal causa de la inflamación inducida por el empleo de la circulación extracorpórea (Fig. 5)[36].

FIGURA 5. Representación esquemática de la respuesta inflamatoria inducida por la CEC (Paparella et al. *Eur J of Cardiothorac Surg* 2002;21:232-244)



2.2.1.1. Sistemas de contacto y sistema del complemento.

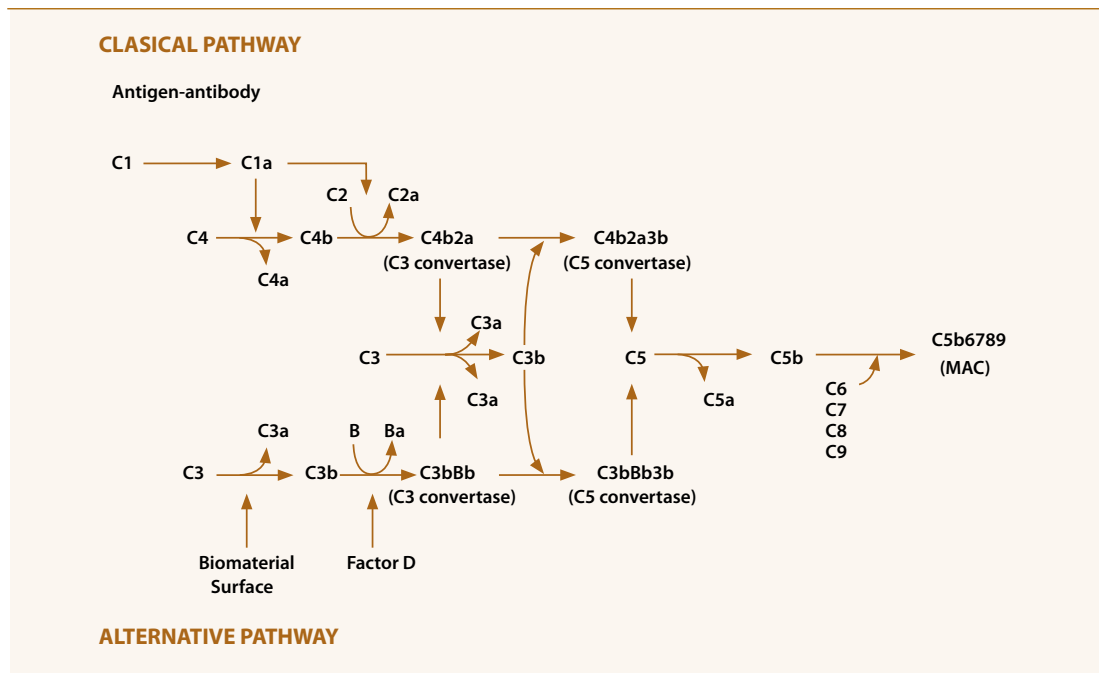
La exposición de la sangre a las superficies extrañas del circuito de CEC es el elemento fundamental que pone en marcha la respuesta inflamatoria, a través de la activación de los denominados sistemas de contacto, que son considerados como medios de defensa primitivos del organismo, ya que permiten aislar y destruir sustancias externas con la que entra en contacto la sangre.

El sistema de contacto está compuesto fundamentalmente por cuatro proteínas: factor XII, factor XI, precalicreína y el kininógeno de alto peso molecular (HMWK) [2, 7]. Tras el contacto de la sangre con una superficie extraña, el factor XII pasa a su forma activada factor XIIa, en presencia de precalicreína y HMWK. El factor XIIa activa el factor XI y da lugar a la conversión de precalicreína en kalicreína. La kalicreína da lugar a un amplio número de procesos: activación de neutrófilos y generación de radicales libres de oxígeno y enzimas proteolíticas como la elastasa, estimulación del sistema de fibrinólisis, aumento de la permeabilidad capilar y consiguiente desarrollo de edema tisular y alteración de la microvascularización[37, 38]. Asimismo la kalicreína produce la conversión de plasminógeno en plasmina.

El contacto de la sangre con sustancias extrañas, así como la activación de los sistemas de contacto, dan lugar a la activación del sistema de complemento a través de su vía alternativa (Fig. 6), por medio de la transformación del componente C3 en C3a[39]. El C3a lugar a la activación del componente C5 en C5a, siendo la misión de este último la de activar la secuencia terminal del complemento: C5-C9, que es la que presenta acciones citolíticas, vasoactivas e inmunoreguladoras. Esta serie de acciones dan lugar a liberación de histamina, aumento de la permeabilidad vascular y estimular la producción de citoquinas tales como TNF, IL1 e IL6[40].

La activación del complemento a través de su vía clásica (componentes C4 y C2) también puede tener lugar, pero esta activación suele producirse de forma más tardía, tras la aparición en sangre de complejos heparina-protamina, así como por la acción de la plasmina[41, 42].

FIGURA 6: Sistema del complemento. Vías clásica y alternativa.
Tomado de Kuby J. *Immunology*. W H Freeman and Company, 1994



2.2.1.2. Citoquinas

Además de los sistemas de contacto y complemento, destacan otra serie de estímulos que dan lugar a la iniciación y desarrollo de la respuesta inflamatoria. Uno de estos estímulos son las citoquinas, que se caracterizan por poder inducir directamente daño sobre los diferentes órganos y tejidos, además de ejercer un efecto inmunomodulador[43, 44]. Las citoquinas pueden potenciar o disminuir la reacción inflamatoria en función a los niveles circulantes, el tipo de citoquinas encontradas en cada momento, y el equilibrio existente entre citoquinas pro-inflamatorias y citoquinas reguladoras.

Las citoquinas conforman un gran grupo de polipéptidos o glucopéptidos. Son sintetizadas y secretadas por diversas líneas celulares, entre las que destacan los macrófagos, monocitos, plaquetas y células endoteliales[7]. En condiciones fisiológicas son indetectables o detectables a muy bajas concentraciones en sangre periférica y su acción se desarrolla generalmente de manera local. Presentan diferentes acciones fisiológicas, fundamentalmente como mensajeros intercelulares para producir la activación de determinados grupos celulares. En condiciones patológicas tales como trauma, sepsis y shock, sus niveles sanguíneos aumentan considerablemente, transformándose en mediadores potencialmente peligrosos con efectos sistémicos, pudiendo alterar el funcionamiento del corazón, pulmones, hígado, sistema de coagulación y sistema nervioso central[2]. Las manifestaciones clínicas de la liberación de



citoquinas son: fiebre, disminución del nivel de conciencia, inestabilidad hemodinámica y depresión de la función cardíaca. Todas estas situaciones pueden observarse en el postoperatorio de la cirugía con CEC.

El efecto de las citoquinas en la fisiopatología de la CEC ha sido estudiado en profundidad. Las citoquinas principalmente asociadas a las intervenciones de cirugía cardíaca que emplean la CEC son: TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF α e IL10. La IL-1 y el TNF- α desarrollan fundamentalmente un papel de regulación, IL6 e IL8 presentan acciones más específicas y con mayor repercusión clínica, siendo las principales citoquinas implicadas en el aumento de la respuesta inflamatoria, IL-10 presenta una acción de disminución de la inflamación y de las síntesis del resto de citoquinas.

- IL-6. Se sintetiza en monocitos, macrófagos, linfocitos, fibroblastos, células endoteliales y células musculares lisas. Se relaciona con la producción de proteínas de fase aguda, contribuye a la diferenciación y secreción de inmunoglobulinas por parte de las células B, produce activación de células T (por lo que antiguamente fue denominada como Interferón 2), y produce mayor respuesta celular a los factores de crecimiento hematopoyéticos. Clínicamente la IL-6 es la coordinadora principal de la reacción inflamatoria inmediata y de alta potencia que se produce ante una agresión, lo que se denomina “respuesta de fase aguda” y que se caracteriza por la aparición de fiebre, taquicardia, leucocitosis, alteración de la permeabilidad vascular, catabolismo, etc. Otra de sus acciones principales es la disminución de la síntesis de albúmina y el aumento de la síntesis de las denominadas “proteínas de fase aguda” en el hepatocito, entre las que destacan la proteína C reactiva (PCR), α 1-antitripsina, fibrinógeno y haptoglobina[45].

Los estímulos para la liberación de esta interleucina son las endotoxinas, la IL-1 y el TNF- α [45]. Durante la cirugía cardíaca, los niveles de IL-6 aumentan inmediatamente tras iniciarse la CEC. Se han realizado estudios en los que se relacionan los niveles de IL-6 con el grado de disfunción miocárdica postoperatoria estudiada por ecocardiografía transesofágica, así como se ha podido comprobar la correlación existente entre los niveles circulantes de IL6 y la severidad de la lesión tisular.

- TNF- α . Es una de las citoquinas más precozmente liberadas al iniciarse la reacción inflamatoria, así como una de las más importantes. Sus efectos fisiológicos incluyen hipotensión, fiebre, aumento de la producción de proteínas de fase aguda y reducción de los niveles de albúmina





plasmática. Bajas concentraciones de TNF son capaces de disminuir la contractilidad cardíaca e inducir un efecto inotrópico negativo, a través de un mecanismo mediado por espingosina, que impide la salida de calcio del retículo sarcoplasmático[36, 46]. El TNF parece inducir el depósito de fibrina en el glomérulo, así como vasoconstricción renal, dando lugar a disminución de la filtración y el aclaramiento de creatinina[47]. Su síntesis y liberación no parece tener una relación directa con la CEC. Se han desarrollado estudios que relacionan el aumento de TNF con la liberación del pinzamiento aórtico. El empleo de circuitos biocompatibles recubiertos con heparina parece disminuir la liberación de TNF[48]. Estudios llevados a cabo en ratas parecen demostrar que el TNF aumenta de forma considerable la permeabilidad vascular, induciendo alteraciones en la barrera pulmonar y dando lugar a edema y alteraciones del proceso de oxigenación.

- IL-1. Es una sustancia que previamente ha sido denominada de múltiples formas (factor activador de linfocitos, pirógeno endógeno, mediador endógeno de leucocitos...). Presenta muchas propiedades biológicas semejantes a las del TNF- α , tales como la producción de fiebre (debido a la producción en el hipotálamo de prostaglandina E2), somnolencia e hipotensión, así como una serie de acciones propias entre las que destacan la capacidad de producir la expresión de la forma inducible de la óxido-nítrico-sintetasa, inducción de la síntesis de prostaglandinas, inhibición de la lipoproteinlipasa, actividad procoagulante y aumento de la síntesis de proteínas de fase aguda. El TNF- α es capaz de estimular la síntesis y liberación de IL-1, y esta a su vez es capaz de estimular la síntesis y liberación de otras citoquinas tales como la IL-6[44].

La IL-1 presenta dos isoformas: a) IL-1 α , que no se detecta en la circulación de pacientes enfermos, y b) IL-1 β , que se localiza intracelularmente y es la que aumenta en los estados de inflamación, siendo un reflejo de destrucción tisular.

La IL-1 puede ser considerada como la interleucina principal dado el elevado número de acciones que presenta, además de su capacidad de inducir la síntesis de otras interleucinas en células activadas[7].

- IL-2. Se relaciona con la inmunidad celular. Es la responsable de la proliferación y diferenciación de las células T, entre otros efectos. Durante la cirugía cardíaca se producen una serie de efectos que alteran fundamentalmente la respuesta inmune celular. La alteración en la liberación y la funcionalidad de la IL-2 parece ser la responsable de esta alteración inmune.

- **IL-8.** Es producida por monocitos, células endoteliales, macrófagos alveolares y fibroblastos como consecuencia de su estimulación por IL1, TNF α y endotoxinas. Sus acciones principales son la regulación de la quimiotaxis y la migración transendotelial de los neutrófilos. La IL8 presenta una potente actividad quimiotáctica sobre los neutrófilos, estimulando la síntesis de moléculas de adhesión necesarias para el proceso de adherencia a las células endoteliales[49]. Asimismo estimula la degranulación de los neutrófilos y la liberación de productos de oxígeno. Todas estas acciones sugieren que la IL-8 debe jugar un papel fundamental en el control y desarrollo de los polimorfonucleares durante la respuesta inflamatoria. El aumento de los niveles de IL-8 en plasma durante la cirugía cardíaca se asocia con un aumento de los niveles de elastasa plasmática, una proteasa contenida en los lisosomas de los leucocitos que se libera como consecuencia de la activación celular y que clínicamente se asocia con disfunción orgánica.
- **LEUCOTRIENOS.** Son mediadores inflamatorios producidos por neutrófilos, monocitos y macrófagos tras su activación por medio de la IL-8 y otras sustancias como el complejo C5a. Los leucotrienos son sustancias derivadas del ácido araquidónico. El leucotrieno B4 presenta actividad sobre los neutrófilos, induciendo su agregación y adherencia sobre las células endoteliales, además de su posterior degranulación. Otros leucotrienos, C4, D4 y E4, presentan una potente actividad vasoconstrictora, así como dan lugar a un importante aumento de la permeabilidad vascular (con una potencia 1000 veces mayor que la histamina) [7].
- **IL-10.** La interleucina 10 presenta un papel protector dada su acción inhibitoria de la liberación de citoquinas proinflamatorias. Ejerce una acción cardioprotectora debido a la inhibición de la interacción neutrófilo-endotelial, que puede ser comprobada al observar menor liberación de troponina T durante el postoperatorio de aquellos pacientes con mayores niveles de esta citoquina. La IL-10 disminuye la proliferación de células musculares lisas vasculares, lo cual puede considerarse una acción protectora en pacientes intervenidos de cirugía de revascularización miocárdica. Se ha comprobado que la IL-10 disminuye la mortalidad, tanto experimental como clínicamente[44]. El papel ejercido por esta interleucina debe estudiarse relacionando los niveles alcanzados por si misma con el resto de citoquinas proinflamatorias.

2.2.1.3. Endotoxinas

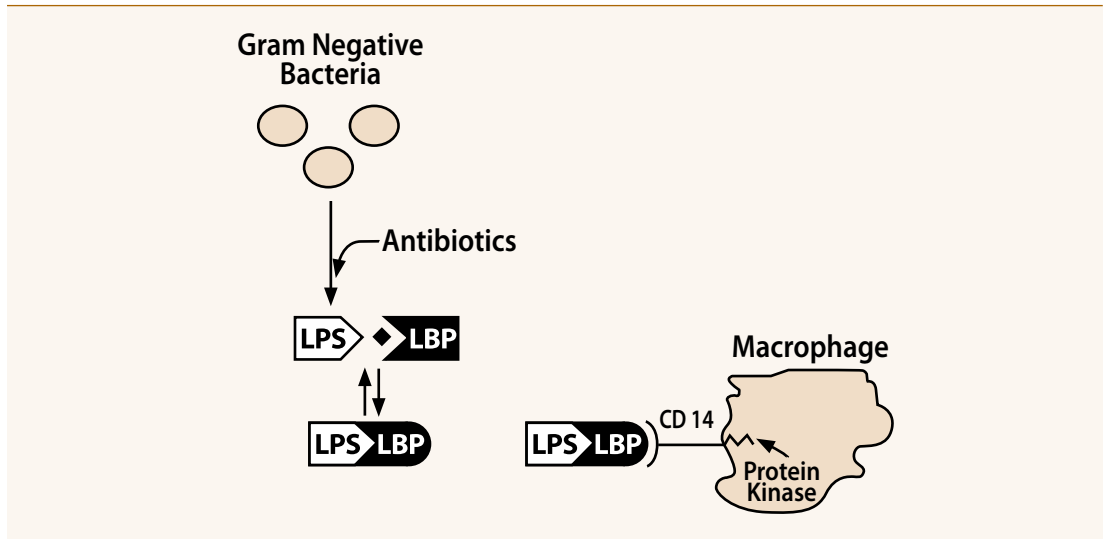
Se ha observado un aumento significativo de la concentración de endotoxinas en sangre durante la CEC y tras la cirugía. Las endotoxinas son lipopolisacáridos asociados a las membranas de microorganismos gram negativos[36]. El aumento de endotoxinas en sangre se produce como consecuencia la translocación bacteriana desde el interior de la luz intestinal hacia la sangre, a través de la pared intestinal, que durante la circulación extracorpórea se encuentra isquémica y no ejerce correctamente la función de barrera para estas sustancias, y por la ruptura de la membrana de estos organismos tras el tratamiento con antibióticos[34]. También se ha relacionado el aumento de endotoxinas en sangre durante el empleo de la CEC como consecuencia de la posible contaminación de los circuitos de CEC, las vías venosas centrales y el empleo de hemoderivados[34].

El mecanismo por el que las endotoxinas estimulan la liberación de citoquinas está relacionado con la denominada proteína de unión a lipopolisacáridos (LBP, lipopolysaccharide-binding protein) (Figs. 7 y 8). Esta proteína se encuentra en el suero sanguíneo. Durante la fase aguda de una infección o en un período que produzca aumento de los niveles de endotoxinas circulantes, la producción de la LBP aumenta y sus niveles plasmáticos se elevan. La unión de LBP con la porción de lípido A de la endotoxina conforma el complejo LBP-endotoxina. Este complejo interacciona con el receptor CD-14 de la membrana del macrófago, produciendo la activación de la proteinquinasa del mismo. La activación de esta enzima da lugar a la liberación de TNF- α por parte de los macrófagos con una potencia 1000 veces superior a la presentada por la endotoxina sola[34].

Las endotoxinas son a su vez capaces de estimular la producción de IL-6 por parte de las células endoteliales.

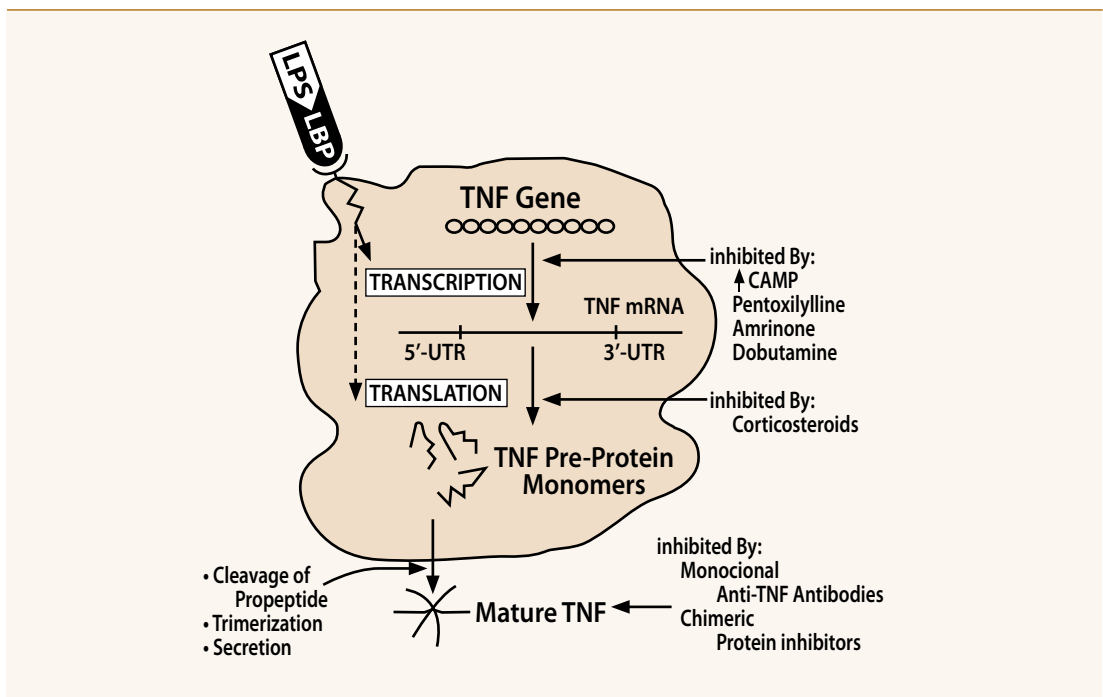
Los niveles de endotoxinas se relacionan con el grado de compromiso hemodinámico y con el tiempo de pinzamiento aórtico. En los pacientes ancianos se ha encontrado relación entre los niveles de endotoxinas y la disfunción miocárdica observada tras la intervención. La presencia de endotoxinas circulantes se ha asociado con el desarrollo de acidosis láctica, síndrome de bajas resistencias vasculares periféricas y disminución de la función contráctil ventricular.

FIGURA 7. Generación complejo endotoxina -receptor de lipopolisacáridos.
 Tomado de Hall et al. Anesth Analg 1997



Tras el tratamiento antibiótico, la destrucción bacteriana produce liberación de endotoxinas (LPS). Estas se unen a la proteína de unión a lipopolisacáridos (LBP), conformando un complejo protéico que interacciona con el receptor CD 14 de los macrófagos, activando la proteinquinasa de estos, iniciando de esta forma la síntesis de citoquinas.

FIGURA 8. Síntesis del TNF en los macrófagos. Tomado de Hall et al. Anesth Analg 1997



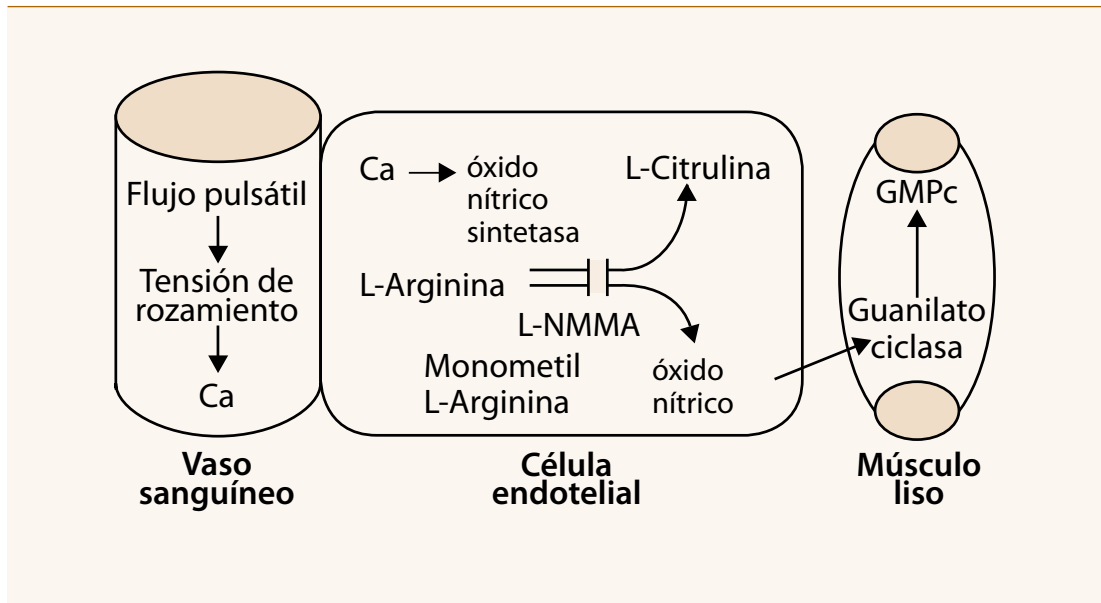
Tras la activación de la proteinquinasa del macrófago por el complejo endotoxina-LBP, se inicia el proceso de transcripción del gen del TNF.
 La transcripción del gen da lugar a la generación de monómeros protéicos. La forma activa del TNF se produce tras la unión de estos monómeros. Esta forma activa es la que finalmente es secretada por el macrófago.

2.2.1.4. Óxido nítrico

La síntesis y liberación de óxido nítrico por parte de las células endoteliales y las fibras musculares lisas se produce, en condiciones fisiológicas, a través de la óxido-nítrico-sintetasa calcio-dependiente. Este óxido nítrico tiene como acción principal regular el tono vasomotor y ejercer un efecto protector del miocito.

Las citoquinas (fundamentalmente TNF- α , IL8 e IL-1) y las endotoxinas producen la activación de una forma inducible de la óxido-nítrico-sintetasa, que da lugar a una producción aumentada de óxido nítrico[36]. En estas circunstancias, el óxido nítrico se ve implicado en la fisiopatología de la inflamación, dando lugar a relajación de la fibra muscular lisa, vasodilatación, hipotensión y aumento de la permeabilidad vascular (Fig. 9). Estos efectos producen fundamentalmente alteración en la función pulmonar y depresión de la contractilidad miocárdica. A su vez, el óxido nítrico se relaciona con el daño por isquemia-reperfusión[34].

FIGURA 9. Inducción de la óxido-nítrico sintetasa.



El aumento en la producción de óxido nítrico, llevado a cabo por la forma inducible de la óxido-nítrico sintetasa, da lugar a aumento del GMP cíclico en musculatura produciendo vasodilatación, hipotensión y aumento de la permeabilidad vascular.



2.2.1.5. Moléculas de adhesión

Las moléculas de adhesión se clasifican en tres grandes familias: a) integrinas, b) las pertenecientes a la familia de las inmunoglobulinas, y c) selectinas. Su principal acción es permitir la interacción entre leucocitos y células endoteliales. El empleo de la CEC está directamente relacionado con un aumento de las moléculas de adhesión circulantes, así como con la activación plaquetaria, que a su vez conlleva un aumento en la expresión de receptores para neutrófilos en su membrana[50].

- **Integrinas:** Son glicoproteínas localizadas exclusivamente en la membrana de los leucocitos. La activación de los neutrófilos, como consecuencia de la acción de determinadas citoquinas tales como la IL-8, da lugar a un aumento de la expresión en su superficie de la integrina CD11/CD18 (también denominada MAC-1) [7].
- **Inmunoglobulinas:** Los ligandos propios de las integrinas son glicoproteínas pertenecientes a la superfamilia de las inmunoglobulinas. Estas se expresan exclusivamente en la superficie de las células endoteliales. Pertenecientes a este grupo son las moléculas de adhesión intercelular (ICAMs: intercellular adhesion molecules), moléculas de adhesión vascular (VCAM: vascular cell adhesion molecules), y las moléculas de adhesión plaquetaria (PECAM: platelet-endothelial cell adhesion molecules[36]).
- **Selectinas:** Son moléculas expresadas en la superficie de las células endoteliales así como en la membrana de los leucocitos. Su prefijo hace referencia a la célula en la que se localizan: E-selectina (endotelio), P-selectina (endotelio y plaquetas) y L-selectina (leucocitos). La activación de las células endoteliales por medio de citoquinas y endotoxinas induce la expresión de E-selectina y posteriormente de las ICAMs. Las selectinas permiten iniciar el proceso de atracción de los neutrófilos a las células endoteliales, para su consiguiente activación y migración a través del endotelio (diapedesis). La expresión de E-selectina se ve potenciada por la hipoxia.

2.2.1.6. Lesión tisular mediada por células

Dentro del proceso inflamatorio se ven implicadas diversas líneas celulares que presentan toda una serie de acciones nuevas al ser “activadas” [7]. La “activación” celular se define como la adquisición por parte de esas células de nuevas funciones, al ser estimuladas para aumentar la síntesis de determinadas proteínas. Como ejemplo, en respuesta a su activación, los neutrófilos y las células endoteliales adquieren la capacidad de adherirse entre ellas, debido a la síntesis de las moléculas de adhesión.

1. Leucocitos:

Pueden dar lugar a lesión tisular, así como lesión en la microvascularización, a través de tres mecanismos fundamentales[2]:

- a)** La activación leucocitaria y la expresión de moléculas de adhesión en su superficie provoca que la célula pierda su deformabilidad, sea más rígida y tenga más propensión a fijarse a las paredes del vaso sanguíneo. En condiciones fisiológicas este proceso permite aislar patógenos dentro del leucocito, pero en condiciones patológicas, el leucocito rígido puede llegar a producir oclusión de la microvascularización. Además, la interacción entre integrinas y P-selectina de las plaquetas da lugar a microagregados conformados por plaquetas y leucocitos, que también son responsables de la oclusión de la microvascularización.
- b)** Los leucocitos pueden sintetizar y secretar diferentes sustancias citotóxicas, tales como enzimas proteolíticas y radicales libres de oxígeno,
- c)** Tras la desactivación de los leucocitos y la recuperación del flujo sanguíneo normal a zonas previamente isquémicas se produce lesión por isquemia-reperusión.

1.1. Neutrófilos: activación y lesión tisular

Los neutrófilos son considerados las células principales en el proceso de la inflamación. Su papel en la lesión tisular y en el proceso inflamatorio ha sido objeto de múltiples estudios y publicaciones. Los neutrófilos sufren un proceso de activación que puede ser comprobado al detectarse elevación de los niveles plasmáticos de sustancias contenidas en el interior de los lisosomas. La activación de los neutrófilos y la consecuente liberación de estos mediadores son los responsables de determinadas situaciones clínicas, tales como las alteraciones en la función pulmonar y del proceso de intercambio gaseoso. La adhesión de los neutrófilos al endotelio es un requisito esencial para que se produzca su proceso de activación[34].

El primer proceso que debe tener lugar para que se produzca la activación y migración leucocitaria es la ralentización del flujo sanguíneo en el interior de la microvascularización[51]. Esta ralentización del flujo sanguíneo tiene lugar fundamentalmente en las vénulas postcapilares, y se produce como consecuencia de diversas circunstancias: a) la obstrucción capilar llevada a cabo por leucocitos activados y menos deformables, b) el aumento de la permeabilidad capilar da lugar a edema en el intersticio, que comprime los capilares sanguíneos y da lugar a estasis sanguíneo. Al disminuir la velocidad de tránsito del neutrófilo, este se distribuye en la periferia del vaso sanguíneo, permitiendo que se produzca la conexión entre las moléculas de adhesión del leucocito y la célula endotelial.



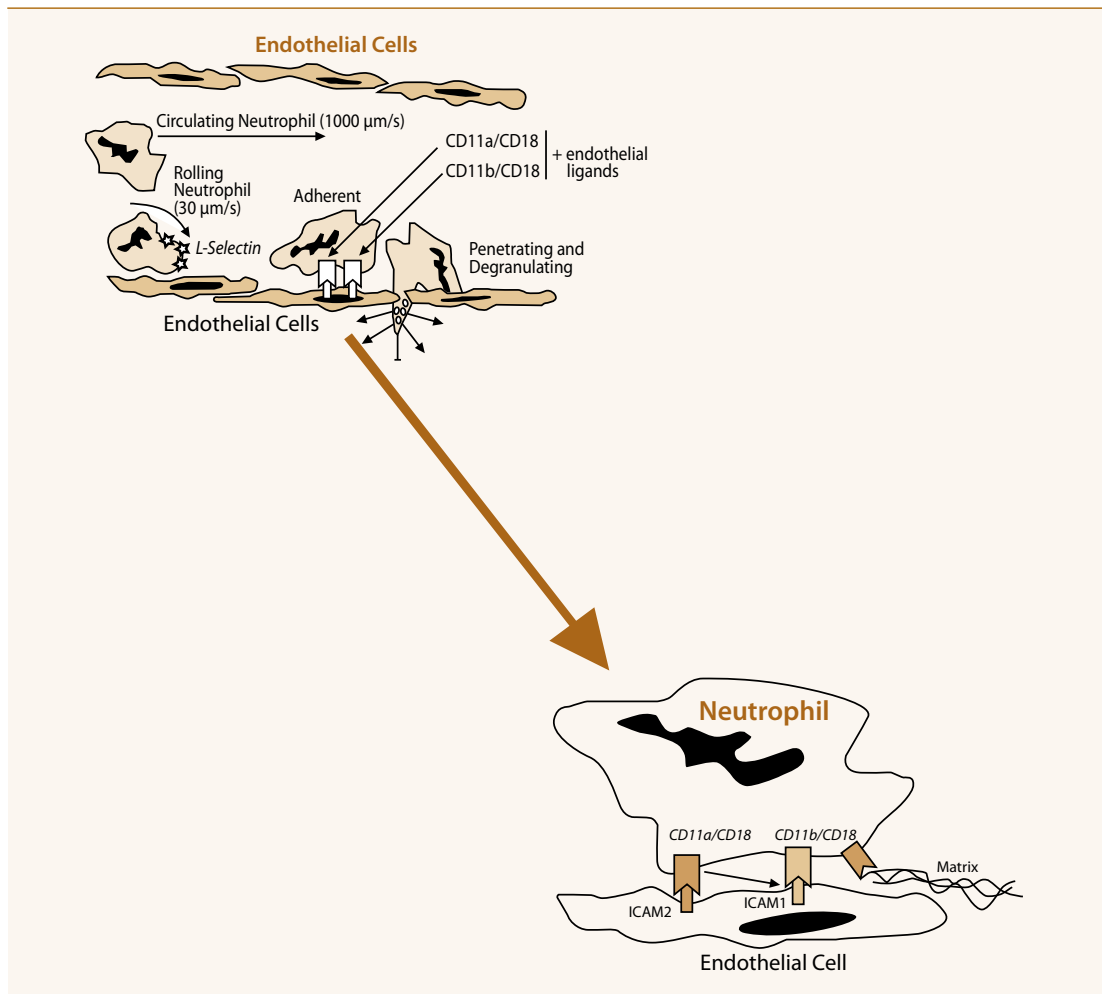
En un primer momento, la adhesión del neutrófilo al endotelio se establece a través de una unión de baja afinidad entre la E-selectina y la L-selectina, que disminuye aún más la velocidad de tránsito del leucocito en el torrente sanguíneo. Una vez que se produce esta unión, el neutrófilo comienza un movimiento de “rodadura” sobre la superficie endotelial, y tiene lugar la unión de alta afinidad entre las integrinas (CD11/CD18) y las moléculas de adhesión de la célula endotelial (ICAM/VCAM) (Fig. 10). Finalmente los neutrófilos, una vez anclados firmemente a la superficie endotelial, migran a través del endotelio hacia el intersticio celular. Este proceso de migración se produce a través de las zonas más débiles del endotelio, aquellas a través de las cuales se produjo el aumento de permeabilidad vascular y la extravasación de plasma. Una vez atravesado el endotelio, los neutrófilos comienzan a liberar enzimas proteolíticas, que producen la lisis de la membrana basal, y permiten que el neutrófilo llegue hasta el espacio extravascular. Una vez en el espacio extravascular, los neutrófilos liberan el contenido de los lisosomas, que se componen de tres grupos de sustancias: enzimas proteolíticas, radicales libres de oxígeno y leucotrienos. Estos agentes producen disfunción, edema y muerte celular[52].

Entre las enzimas proteolíticas destacan la elastasa y la lactoferrina. La elastasa es la responsable de la destrucción de las membranas basales del endotelio, así como del parénquima de varios órganos[47, 52]. La lactoferrina aumenta la producción de radicales libres de oxígeno.

Los radicales libres de oxígeno principales son el anión superóxido (O_2^-), peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y el ion hidroxilo (OH^-). Estas sustancias son extremadamente tóxicas para diversas líneas celulares, fundamentalmente para los fibroblastos y las células endoteliales. Su acción se produce a través de diversos mecanismos: oxidación de las membranas lipídicas, desnaturalización de proteínas intracelulares y activación del componente C5.



FIGURA 10. Activación de los neutrófilos. Relación con el endotelio.
Tomado de Hall et al. *Anesth Analg* 1997



Los neutrófilos se desplazan a la periferia del vaso, disminuyendo su velocidad de flujo. Se produce el contacto entre las selectinas de la superficie endotelial (ICAM 1 y 2), con las integrinas de la membrana del neutrófilo (CD11a-CD18). Posteriormente el neutrófilo lleva a cabo la degranulación y migración a través del endotelio.

2. Plaquetas:

Las plaquetas se activan durante la cirugía cardíaca fundamentalmente por la acción traumática de la CEC, la heparina y la hipotermia. Su activación da lugar a la expresión de P-selectina en su superficie, así como a la liberación de las sustancias contenidas en su interior, tales como el factor plaquetario 4, tromboxano- B_2 y β -tromboglobulina. Las plaquetas activadas pierden su capacidad de agregación, siendo esta la principal causa de la coagulopatía observada tras el empleo de la CEC. La interacción entre plaquetas y leucocitos puede alterar la microvascularización tisular y dar lugar a daño por isquemia-reperfusión.

2.2.1.7. Finalización de la respuesta inflamatoria

La respuesta inflamatoria desencadenada por la intervención quirúrgica y el empleo de la CEC es generalmente autolimitada en la mayoría de los pacientes. Una vez finalizado el estímulo que produjo su aparición, fundamentalmente la finalización del empleo de la CEC, la respuesta desaparece durante el primer período del postoperatorio[34]. Son múltiples los factores endógenos identificados y relacionados con la finalización de la cascada inflamatoria:

- La IL-1RA es un antagonista específico de la IL-1 β , y se ha observado aumento de sus niveles plasmáticos una vez finalizado el empleo de la circulación extracorpórea.
- La IL-10 presenta múltiples efectos antiinflamatorios, tales como la inhibición de la síntesis de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8, TNF α). Su síntesis parece estar directamente relacionada con los niveles de TNF α , por lo que se postula que la IL-10 ejerce un efecto de autorregulación endógena en la cascada inflamatoria.

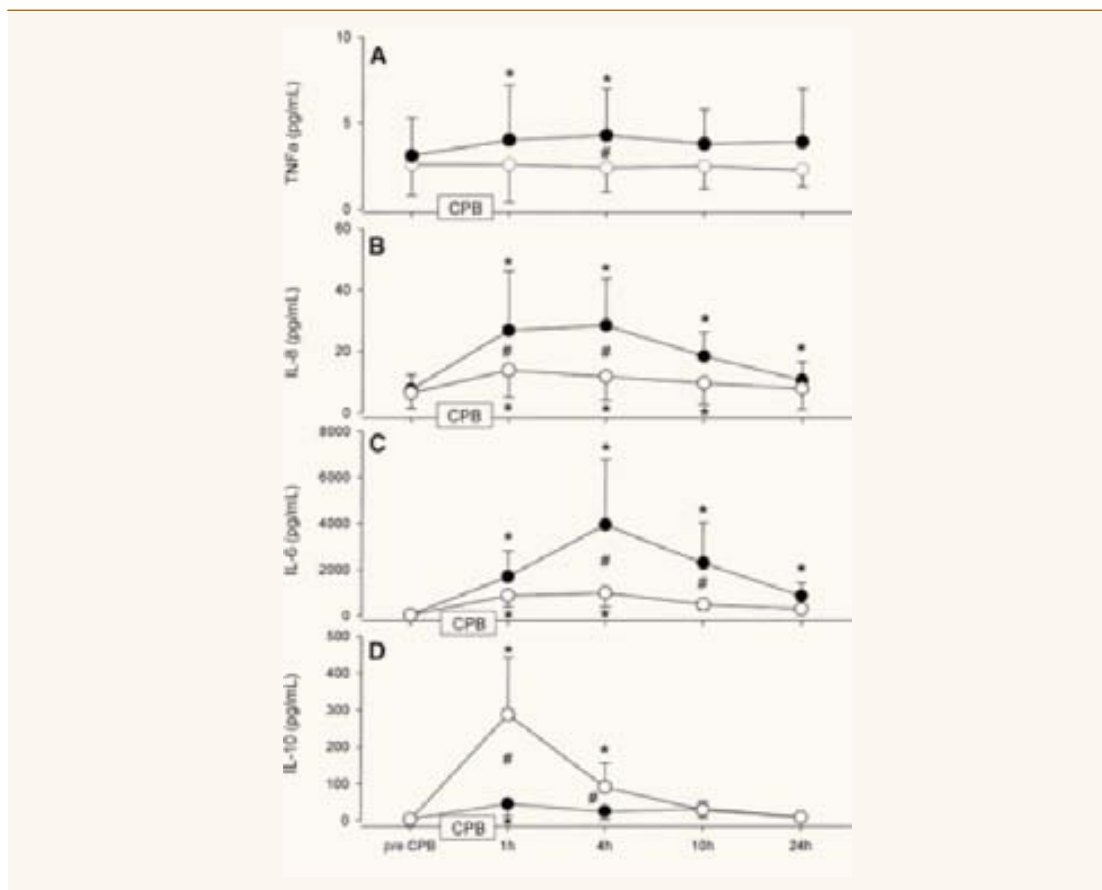
2.2.1.8. Estrategias para disminuir la respuesta inflamatoria

Basándose en el conocimiento de los mecanismos moleculares, celulares y humorales que son responsables de la iniciación, mantenimiento y finalización de la respuesta inflamatoria, se han desarrollado diversas estrategias terapéuticas para disminuirla, reduciendo de esta forma los daños causados al organismo por el empleo de la CEC[53]. Debido a la estructura multifactorial de la inflamación, las estrategias combinadas son más efectivas que las individuales para mejorar la evolución de los pacientes. Este conjunto de estrategias puede clasificarse en tres grandes grupos[44]:

- Terapéuticas farmacológicas: corticoides, agentes antifibrinolíticos, inhibidores de la AMPc fosfodiesterasa, antioxidantes, etc. Estas terapéuticas suelen centrarse en los factores no relacionados con los materiales empleados en la CEC: cambios en la temperatura, daño por isquemia-reperfusión, trauma quirúrgico, etc.
- Modificación de los elementos empleados: circuitos biocompatibles, menor longitud de las líneas del circuito, evolución de los oxigenadores, etc.
- Modificación de la estrategia quirúrgica: empleo de la cirugía sin CEC[54], hemofiltración, etc

1.- TRATAMIENTO CORTICOIDEO: Es el tratamiento más estudiado y empleado, previo a la instauración de la CEC, para disminuir la respuesta inflamatoria. Los fármacos más comúnmente empleados son la dexametasona y la metilprednisolona (Fig. 11)[55]. Ninguno de ellos se ha visto útil para disminuir la activación del sistema de complemento, pero sí para disminuir la producción de TNF α , IL-1 e IL-8, además de disminuir la activación de los neutrófilos [56]. En aquellos pacientes en los que se han administrado corticoides previamente a la instauración de la CEC, se ha observado una mejoría en su estado hemodinámico, mejor preservación de la función pulmonar, menor liberación de citoquinas proinflamatorias y menores requerimientos de fármacos vasoactivos [7]. Los corticoides disminuyen el aumento de la permeabilidad capilar, la formación de edemas y la migración leucocitaria. Además se ha observado un aumento en la producción de la IL-10 y una menor liberación de endotoxinas en los pacientes tratados previamente con corticoides [36].

FIGURA 11: Tratamiento corticoideo y disminución de la respuesta inflamatoria.



La liberación de las citoquinas proinflamatorias TNF- α , IL8 e IL6 tras la cirugía, aparece atenuada en el grupo tratado con metilprednisolona (circulo blanco) frente al grupo que recibió placebo (circulo negro). Por el contrario, el nivel de la citoquina antiinflamatoria IL10 fue significativamente mayor en el grupo que recibió tratamiento corticoideo. (Liakopoulos et al, Ann Thorac Surg 2007;84:110-119)

2.- ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTICITOQUINAS: Son los agentes farmacológicos más modernos de los que se disponen. Se han desarrollado anticuerpos monoclonales dirigidos frente a los polipéptidos que conforman los receptores de TNF α , IL-8 e IL-1. El empleo de estos agentes parece producir una menor respuesta frente a las endotoxinas, a la vez que disminuye la permeabilidad vascular [7].

También se han desarrollado anticuerpos frente al factor C5 del complemento. La administración de esta sustancia ha demostrado disminuir los niveles de C5a en los pacientes que se someten a CEC, observándose una disminución significativa de los niveles de CK-MB y una mejora de la función neurocognitiva. Estos resultados ponen de manifiesto la importancia del sistema del complemento en la inflamación producida por la CEC [36].

3.- INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA: Son fármacos que inhiben la función de la cAMP (adenosín-monofosfato fosfodiesterasa). Esta acción produce un aumento de los niveles de AMPc (adenosín-monofosfato cíclico) en el interior celular, lo que conlleva un aumento del calcio intracelular, mejor inotropismo y menor necesidad de empleo de fármacos inotrópicos [57]. El aumento del AMPc intracelular también tiene un efecto antiinflamatorio, ya que reduce la síntesis de IL-1, IL-6, TNF α y disminuye la síntesis de NO por la forma inducible de la NO-sintetasa.

4.- CIRCUITOS BIOCOMPATIBLES: Los circuitos recubiertos en su interior con diferentes sustancias biocompatibles fueron diseñados para disminuir la inflamación producida por el contacto entre la sangre y superficies extrañas. La mayoría de los recubrimientos desarrollados tienen la heparina como sustancia fundamental de su composición, aunque existen otras moléculas empleadas tales como la fosforilcolina. La forma en la que se produce la unión de la heparina a la superficie interna de los circuitos es la que diferencia unos de otros. Los recubrimientos más comunes están conformados por (i) fragmentos de heparina degradada en ácido nitroso unidos mediante enlaces covalentes a un recubrimiento de polímero, o (ii) heparina no fraccionada que se modifica químicamente para aumentar su afinidad por las superficies sintéticas[58].

La mayoría de los estudios realizados con este tipo de circuitos demuestran una menor activación del complemento, menor liberación de citoquinas proinflamatorias y menor activación leucocitaria, junto con menor liberación de proteasas. Estos efectos parecen tener una clara acción sobre la evolución clínica de los pacientes, habiéndose demostrado en un estudio multicéntrico realizado sobre pacientes de alto riesgo sometidos a cirugía de revascularización miocárdica, una menor estancia en la unidad de cuidados intensivos y menor alteración de la función renal y respiratoria [59].



Se han postulado varias teorías para explicar la disminución de la inflamación observada con el uso de estos circuitos. La más aceptada parece ser la capacidad de estas sustancias para fijar diversos componentes del sistema de complemento, previniendo de esta forma su activación y amplificación[7].


5.- FILTRACIÓN: En la cirugía cardíaca pediátrica se ha demostrado que el uso de la ultrafiltración durante la CEC mejora los parámetros hemodinámicos, así como reduce la activación del complemento y la liberación de citoquinas. Además de estos efectos antiinflamatorios, la eliminación de volumen de agua permite aumentar el hematocrito. Todo esto conlleva, en la práctica clínica, una mejor función cardíaca, mejor oxigenación pulmonar, disminución de los índices de resistencia vascular pulmonar y menor duración de la ventilación mecánica postoperatoria. Estos beneficios parecen ser más claros en los pacientes pediátricos.

El empleo de filtros para leucocitos en la línea arterial, así como modificaciones de la técnica de filtración, todavía no han demostrado claras ventajas en los pacientes adultos[34, 36], no habiéndose detectado diferencias en los niveles de proteasas circulantes, así como en la evolución clínica. Por estos motivos, el empleo de estos filtros no se lleva a cabo de manera rutinaria.

6.- REDUCCIÓN DE LA SUPERFICIE DE CONTACTO: El empleo de líneas de menor longitud se relaciona, además de menor hemodilución, con menor liberación de IL-6, TNF α , proteína S100 y menor liberación de elastasa por parte de los polimorfonucleares.

7.- OXIGENADORES: Tanto los oxigenadores de membrana como los de burbujas producen activación del complemento. Lo que se ha observado en múltiples estudios es que los oxigenadores de burbujas producen mayor expresión de moléculas de adhesión, mayor liberación de radicales libres de oxígeno, y mayor liberación de proteasas por parte de los polimorfonucleares. Todos estos factores contribuyen a que tras el empleo de los oxigenadores de burbujas se observe una peor función ventilatoria, con mayor resistencia vascular pulmonar y mayor edema pulmonar, lo cual produce peor oxigenación tras la CEC[7].

A lo largo de todos estos años de empleo de la CEC, son muchos los avances que han tenido lugar en los sistemas y circuitos empleados, siempre buscando la posibilidad de reducir al máximo la aparición de respuesta inflamatoria e intentando de esta manera minimizar sus efectos perjudiciales. A pesar de las importantes mejoras establecidas en los sistemas de



CEC, los efectos deletéreos de la misma continúan siendo un problema. La persistencia de estos efectos adversos llevó, en parte, al desarrollo de las técnicas de cirugía sin circulación extracorpórea para la revascularización miocárdica. Las limitaciones de este tipo de cirugía derivan fundamentalmente de su mayor complejidad técnica, y de la necesidad de movilizar el corazón, con la posible inestabilización hemodinámica que esto puede conllevar. Estos problemas han estimulado el desarrollo de nuevos dispositivos que consiguen un soporte circulatorio temporal, con menor número de efectos adversos en comparación con los circuitos de CEC convencionales. Los sistemas de mini-circulación extracorpórea son uno de estos nuevos dispositivos.

2.2.2. HEMODILUCIÓN


Cuando comenzó a emplearse la CEC en la práctica clínica, el procedimiento habitual era ajustar el volumen de cebado y el tipo de fluido de cebado del circuito (que en un principio era sangre), para mantener constante la cifra de hemoglobina circulante, evitando de esta forma la hemodilución. A medida que se observó que la hipotermia constituía un método adicional de protección del organismo y comenzó a emplearse de manera rutinaria, para evitar la hiperviscosidad sanguínea que se produce al disminuir la temperatura del paciente, la hemodilución se convirtió en una práctica habitual, disminuyendo el hematocrito de la sangre circulante, para de esta manera evitar una viscosidad muy alta y el peligro que esta supone para la microvascularización.

2.2.2.1. Fisiopatología de la hemodilución

En modelos experimentales animales, tras la oclusión del tronco común en normotermia, el tamaño del infarto resultante es mayor en aquellos grupos con un menor hematocrito.

En la especie humana, a temperatura fisiológica (36,5°C), una cifra de 40% de hematocrito es la óptima para conseguir el máximo transporte de oxígeno junto con el mejor comportamiento hemorreológico. Con este hematocrito se consigue un aporte de oxígeno suficiente como para mantener un nivel de presión parcial de oxígeno en la mitocondria de 1mmHg y una media de presión intracelular de oxígeno de 5mmHg[60].

La hipotermia aumenta la viscosidad sanguínea dentro de los niveles de hematocrito normales. La mayor viscosidad de la sangre produce menor transporte de oxígeno. Como consecuencia



de estos dos efectos, cuando el hematocrito es excesivamente alto, o la temperatura sanguínea es excesivamente baja, la viscosidad de la sangre aumenta, disminuyendo el flujo sanguíneo en la microvascularización y empeorando la capacidad de transporte y de aporte de oxígeno a los tejidos. Por este motivo, cuando se emplea la CEC y se disminuye la temperatura corporal de manera moderada (30°C), para evitar el aumento relativo de la viscosidad y mejorar el aporte de oxígeno a los tejidos, se debe disminuir el hematocrito hasta cifras aproximadas de 23-27%.

En un modelo canino se ha comprobado que el hematocrito mínimo durante el empleo de CEC en normotermia, con el que se mantenía una oxigenación cerebral adecuada, era de 14%. Este valor de hematocrito se compensaba por medio de un sistema de autorregulación vascular que producía un aumento del flujo sanguíneo cerebral. Por debajo de ese valor crítico, la oxigenación y la utilización de oxígeno por el cerebro disminuían, con el consiguiente riesgo de aparición de lesión cerebral. En el mismo modelo, con el empleo de hipotermia a 28°C, el valor crítico de hematocrito disminuía hasta 11%. En los humanos, el nivel de hemodilución en el que el beneficio hemorreológico es menor que el riesgo de sufrir alteraciones neurológicas o renales, se desconoce.

2.2.2.2. Hemodilución y CEC

Desde el desarrollo y empleo habitual de la CEC, la anemia dilucional se emplea para reducir la viscosidad sanguínea, permitiendo mantener un aporte de oxígeno correcto a los tejidos, sin necesidad de elevar excesivamente el flujo y la presión en el circuito de la bomba, con lo que se reduce el riesgo de lesión a la pared aórtica, se disminuye la lesión a los elementos formes de la sangre, así como se disminuye el flujo por colaterales pulmonares.

Desde que esta técnica fue desarrollada, se han planteado múltiples dudas acerca de cual es el nivel óptimo de hematocrito a emplear, así como se han observado diversos riesgos asociados al empleo de niveles excesivamente bajos de hemoglobina y hematocrito. El hematocrito óptimo durante la CEC es un parámetro todavía no bien establecido. Se han desarrollado múltiples estudios acerca de cual debe ser el nivel de hematocrito a emplear. Todavía no se conoce claramente cual es el nivel mínimo de hematocrito que mantenga un aporte de oxígeno correcto.

Existe una relación directa entre niveles de hematocrito bajos durante la CEC y peores resultados postoperatorios. En un estudio llevado a cabo sobre 2.738 pacientes intervenidos de revascularización miocárdica[61], se observó que niveles de hematocrito inferiores al 14% en pacientes de bajo riesgo, e inferior al 17% en pacientes de alto riesgo, suponía un



factor de riesgo independiente de mortalidad, llegando a una tasa de mortalidad 2,7 veces superior a la observada en grupos con hematocritos superiores. Asimismo se ha observado una tendencia hacia una mayor mortalidad en aquellos pacientes con un hematocrito en CEC inferior al 23%[62]. Junto con el aumento de mortalidad, los niveles bajos de hematocrito se han relacionado de manera directa con un aumento de la morbilidad, de tal forma que se ha observado un aumento del riesgo de ictus, alteraciones neurocognitivas, infarto de miocardio, síndrome de bajo gasto cardíaco postoperatorio, mayor necesidad de empleo de balón de contrapulsación intraaórtico, fracaso renal postoperatorio, edema pulmonar, intubación prolongada, reoperación por sangrado, sepsis y fallo multiorgánico.

En el estudio de Habib et al. [6], se relaciona el bajo nivel de hematocrito durante la CEC con mayor mortalidad a medio-largo plazo, con una supervivencia del 80% a los 6 años de la intervención en el grupo de pacientes con un hematocrito en CEC del 16%, y una supervivencia del 92,3% a los 6 años para el grupo de pacientes con un hematocrito en CEC del 27%.

De los múltiples estudios publicados sobre los niveles apropiados de hemodilución y hematocrito durante la CEC, el conjunto parece recomendar, como niveles seguros para evitar la aparición de efectos negativos, cifras en torno al 23-25%[6].

2.2.2.3. Hemodilución y fracaso renal

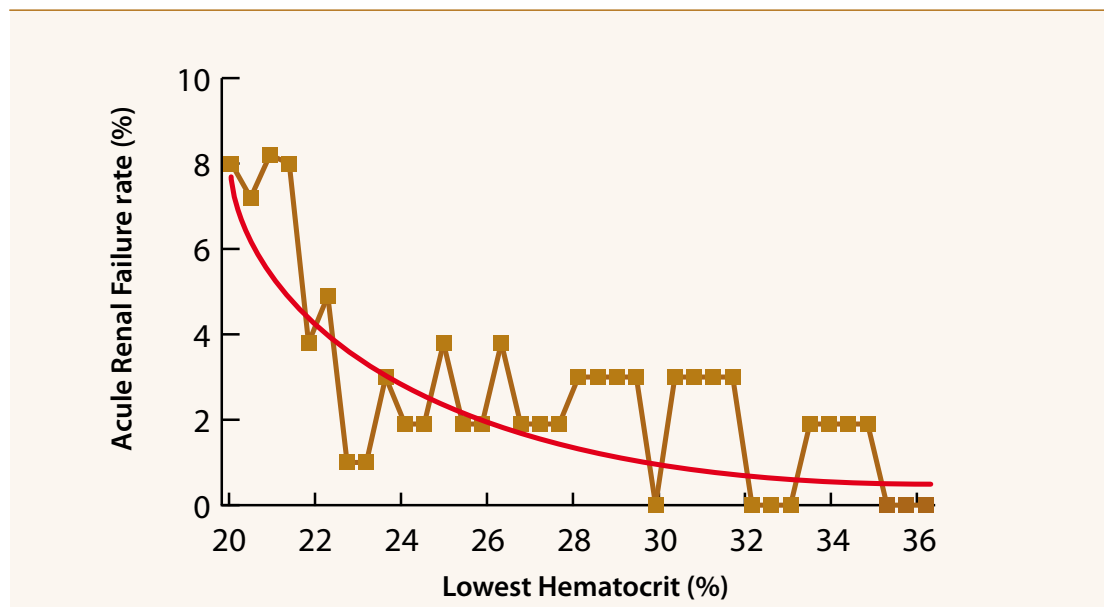
El fracaso renal agudo es una posible complicación del postoperatorio de la cirugía cardíaca. La frecuencia de aparición es aproximadamente de 1-5% de los pacientes intervenidos[59]. Cuando la insuficiencia renal es lo suficientemente severa como para requerir tratamiento sustitutivo (hemodiafiltración continua o diálisis convencional), la mortalidad puede llegar a ser de hasta el 50%. Se han descrito múltiples factores de riesgo para el desarrollo de fracaso renal postoperatorio: edad, diabetes, insuficiencia renal previa, síndrome de bajo gasto cardíaco o empleo de fármacos vasoconstrictores. Los factores intraoperatorios asociados con el desarrollo de insuficiencia renal todavía no están bien establecidos.

En los últimos años, a raíz de los estudios publicados por Ranucci y Hardy, se ha relacionado el nivel bajo de hematocrito durante la CEC y el desarrollo de disfunción renal postoperatoria[59, 63](Fig. 12). A pesar de que esta relación ha quedado claramente establecida en otros múltiples estudios aparecidos durante los últimos años, el mecanismo por el que se produce esta insuficiencia renal no está explicado. El empleo de la CEC conlleva toda una serie de alteraciones que afectan directamente al riñón: hemodilución, hipotermia, flujo no pulsátil, etc. La teoría más aceptada es que la baja transferencia de oxígeno (DO₂) a la médula renal durante la CEC



deteriora su función a través de un mecanismo isquémico e inflamatorio. El riñón es un órgano muy sensible a la isquemia, fundamentalmente la médula renal, ya que su vascularización, dependiente de un sistema capilar de tipo portal, provoca que pequeños cambios en la concentración de oxígeno sanguíneo se conviertan en grandes diferencias en la transferencia de oxígeno al riñón. A medida que se produce mayor hemodilución la sangre es menos viscosa, con lo que aumenta el flujo sanguíneo en la macro y microcirculación. El aumento del flujo sanguíneo en el riñón produce un aumento de los requerimientos energéticos y en la necesidad de oxígeno. Otro factor agravante de la hemodilución es la disminución de la presión oncótica del plasma, que puede dar lugar al desarrollo de edema intersticial, oclusión capilar extrínseca por el aumento de presión en el intersticio y disminución de la vascularización renal durante la CEC.

FIGURA 12.



Relación existente entre el bajo hematocrito durante la CEC y la aparición de insuficiencia renal postoperatoria. El nivel mínimo de seguridad de hematocrito durante la CEC todavía no está claramente determinado.

(Ranucci et al. AnnThoracSurg 2005;80,2213-20)

La capacidad de transporte de oxígeno (DO₂) es un parámetro que depende del hematocrito y del flujo de la bomba durante la intervención, de tal forma que a bajo hematocrito, para lograr una correcta DO₂, se debe aumentar el flujo de perfusión. Ranucci et al estudiaron la relación entre DO₂, flujo de bomba y desarrollo de insuficiencia renal postoperatoria, marcando como cifra límite de seguridad una DO₂ de 272ml/min/m². Desde un punto de vista clínico práctico, durante la CEC se debe mantener el flujo de bomba en relación al hematocrito obtenido



en cada momento. Si por alguna circunstancia el paciente presenta un hematocrito bajo y el flujo de bomba no puede subirse por alguna razón (poco volumen de retorno, paciente excesivamente vasodilatado, etc), se debe enfriar al paciente (con lo que las necesidades de oxígeno disminuyen) o como última opción puede procederse a la transfusión, teniendo en cuenta los riesgos propios inherentes a la transfusión y que la sangre de banco puede tener una baja capacidad de transferencia de oxígeno, fundamentalmente si han pasado más de 14 días desde el momento de su almacenaje.

Karkouti et al recogieron prospectivamente los datos de 9.080 pacientes sometidos a cirugía cardíaca con CEC. En este estudio se observó una tasa de insuficiencia renal que requirió diálisis del 1,5%. En este mismo estudio se comprobó como existía una relación entre el mínimo hematocrito observado durante la CEC y el riesgo de desarrollar insuficiencia renal con necesidad de diálisis. De esta forma, un hematocrito entre 21 y 25% se relacionaba con un riesgo moderado de desarrollo de insuficiencia renal con necesidad de diálisis, observándose un claro aumento del riesgo a medida que la cifra de hematocrito descendía[64].

2.2.2.4. Hemodilución y transfusión sanguínea

Habitualmente, el hematocrito y la hemoglobina son los factores determinantes a tener en cuenta para decidir la necesidad de transfusión a un paciente. En la práctica clínica habitual, la transfusión busca el aumento de los niveles de hematocrito y hemoglobina, con lo que se persigue un mayor transporte de oxígeno, una mayor DO₂ y un menor riesgo de desarrollo de insuficiencia renal.

Se ha podido comprobar, en diversos estudios publicados en los últimos años, una relación directa entre la transfusión sanguínea perioperatoria con un aumento de la morbilidad y mortalidad a corto y largo plazo, en pacientes intervenidos de cirugía de revascularización miocárdica[65, 66]. La transfusión parece ser la causante de la aparición con mayor frecuencia de fibrilación auricular postoperatoria[67], incidencia de insuficiencia renal [68], síndrome de bajo gasto cardíaco postoperatorio, infección y fracaso multiorgánico[69]. En estos estudios se comprueba que la transfusión es un factor de riesgo independiente para la aparición de estas complicaciones, no estando relacionada su aparición con la indicación que motivó la transfusión.

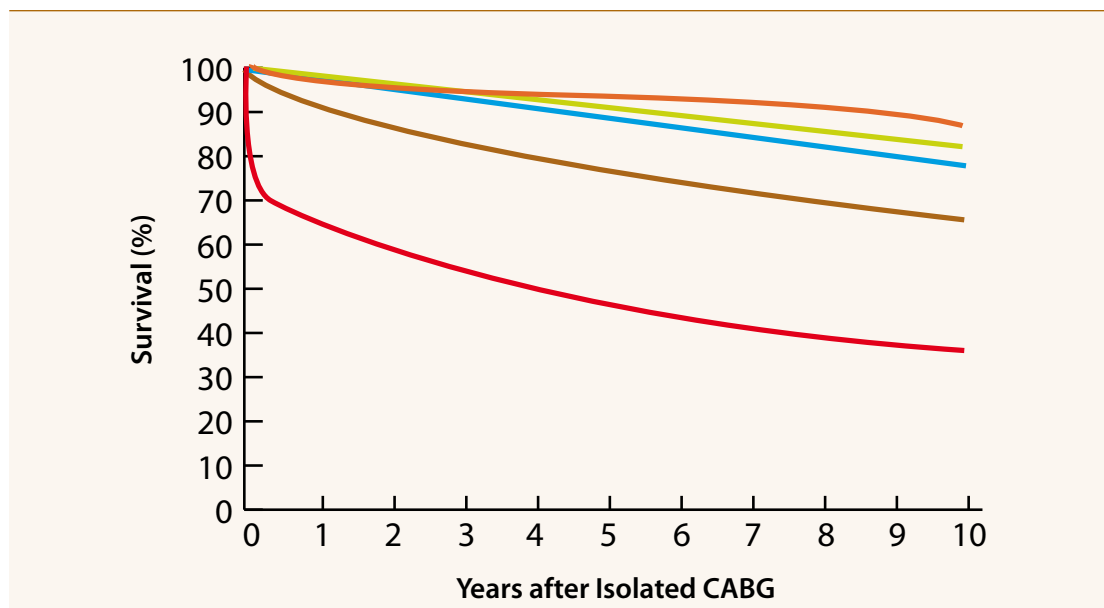
En el estudio de Engoren et al se observó una mayor mortalidad dentro del primer año en el grupo de pacientes transfundidos, que disminuía tras ese primer año, pero que llegaba a ser del doble del grupo no transfundido cuando se estudiaba a los cinco años de la intervención[70].



Resultados semejantes han sido observados por otros autores tales como Kuduvali y Koch (Fig. 13), estudios en los que se observa un aumento de la mortalidad dentro del primer año postintervención en aquellos pacientes que han sido transfundidos [65, 71].

La observación de múltiples efectos nocivos asociados con la transfusión, hace que cada vez exista una mayor evidencia de que la transfusión perioperatoria debe ser una terapéutica basada más en indicaciones clínicas y no solo en cifras de hematocrito y hemoglobina. El mecanismo por el que la transfusión empeora los resultados postoperatorios todavía continúa sin estar claramente establecido. El aumento de la respuesta inflamatoria asociada a la transfusión de células exógenas, que producen la liberación de múltiples mediadores de la inflamación, parece ser la principal responsable [71]. La inmunosupresión asociada a la transfusión, y la inflamación por ella desarrollada, parece ser también causante de la peor evolución observada por otros autores [66].

FIGURA 13. Transfusión sanguínea y supervivencia



Supervivencia a lo largo de todo el período de seguimiento en función al estado transfusional. El aumento del número de unidades transfundidas se asocia con una menor supervivencia. Línea superior: no transfusión, segunda línea: 1 unidad, tercera línea: 2 unidades, cuarta línea: 3-5 unidades, quinta línea: más de 6 unidades.

(Koch et al. *Ann Thorac Surg* 2006;81:1650-57)

Otro de los factores que parece tener gran relación con la aparición de efectos deletéreos asociados a la transfusión es el tiempo de almacenaje de la sangre desde su donación hasta la transfusión. La transfusión de sangre que ha sido almacenada durante más de 14 días se ha relacionado con mayor aumento de la morbi-mortalidad que aquella de menor "edad". En el



estudio de Koch et al, el riesgo relativo de muerte de los pacientes que reciben sangre de largo tiempo de almacenamiento puede verse elevada en un 30%. El motivo por el que esta sangre produce aún mayor aparición de complicaciones no está claro, existiendo una explicación multifactorial. El almacenamiento sanguíneo induce toda una serie de cambios progresivos, más acentuados a partir de la segunda semana, entre los que se encuentran [72]:

- la pérdida de la deformabilidad, lo cual impide la circulación en la microvascularización,
- aumento de la adhesividad y de la agregabilidad, lo cual conlleva un empeoramiento de la circulación en la microvascularización,
- disminución del 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), con desplazamiento de la curva de disociación de la hemoglobina hacia la izquierda, disminuyendo la transferencia de oxígeno de esta sangre,
- reducción de las concentraciones de óxido nítrico y adenosín-trifosfato (ATP), así como acumulación de sustancias proinflamatorias.

La capacidad reducida de transferencia de oxígeno hacia el tejido parece poder mejorarse, solo parcialmente, por medio de la administración exógena de 2,3-DPG. El aumento del 2,3-DPG que tiene lugar en los hematíes transfundidos, no empieza a ser efectivo para mejorar la transferencia de oxígeno hasta al menos 48 horas tras la transfusión. Cuando se transfunde sangre con estas características se comprueba la ausencia de aumento de la tensión de oxígeno en el músculo esquelético, resultando más útil la ventilación con una proporción de oxígeno del 100% para conseguir dicho aumento.

Todos estos hallazgos relacionados con la transfusión han llevado a que en los últimos años se hayan desarrollado múltiples estrategias para reducir el número de transfusiones, a la vez que mejorar el proceso de almacenamiento de la sangre. El empleo de la observación clínica, y no de los niveles de hemoglobina y hematocrito como únicos indicadores de la necesidad de transfusión, puede permitir reducir estas hasta en un 50%. Se ha comprobado la necesidad de que los diferentes servicios quirúrgicos dispongan de un enfoque multidisciplinar asociado a la transfusión, en el que intervengan no solo los cirujanos, sino también los anestesiólogos y otros médicos relacionados con el proceso postoperatorio del paciente. De esta forma, adquiere especial importancia la preparación prequirúrgica del paciente, prestando especial atención a que el paciente llegue a la intervención con un nivel correcto de hemoglobina, que puede conseguirse gracias al empleo de hierro endovenoso o de análogos de la eritropoyetina. Asimismo debe asegurarse una correcta función del sistema de coagulación del paciente. Es importante el papel de los métodos de reinfusión de la sangre que se pierde durante la cirugía, que permite disminuir la necesidad de transfusiones. Para mejorar el proceso de



almacenamiento de sangre se está investigando en diferentes productos de conservación que retarden la aparición de los cambios asociados con el almacenaje, se investiga en el empleo de sustitutos sanguíneos (perflubron, fluorocarbono con propiedades de transporte de oxígeno), así como en el desarrollo de mejores métodos logísticos de optimización de los bancos de sangre, que permitan el empleo preferente de la sangre de menor tiempo, sin aumentar excesivamente el número de unidades de mayor edad.

Gracias al empleo de estos métodos, en una encuesta realizada entre un gran número de cirujanos y anestesiólogos en Canadá, se comprobó como los umbrales de transfusión habían descendido hasta aproximadamente 70g/l de hemoglobina en la práctica mayoría de los pacientes, comprobándose como la isquemia miocárdica era la situación clínica más tenida en cuenta para decidir la necesidad de transfusión.

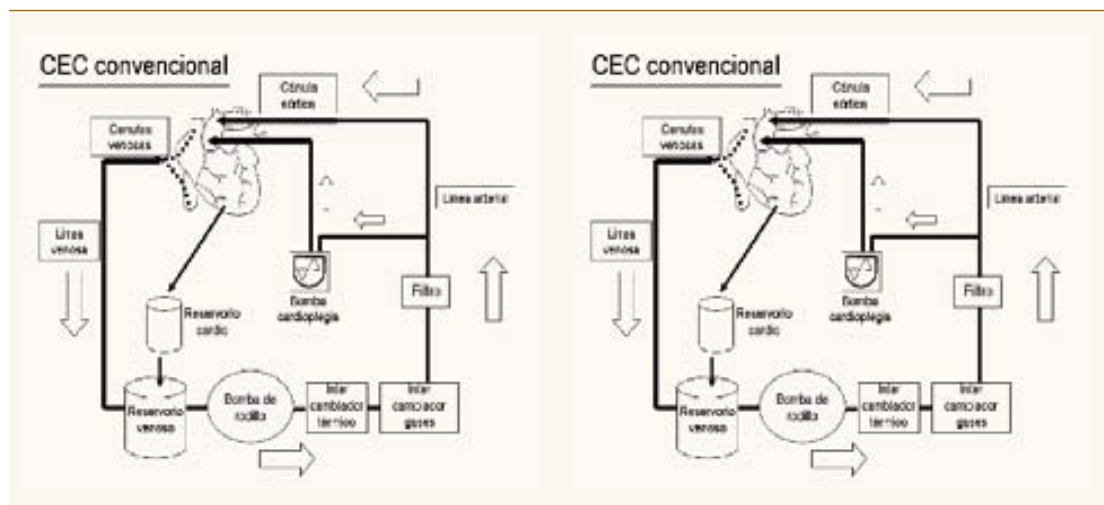
El empleo reciente en la cirugía coronaria de sistemas de bomba cerrados, circuitos biocompatibles, recuperadores de sangre del campo quirúrgico, así como de la cirugía coronaria sin circulación extracorpórea, han permitido también la disminución de los requerimientos de transfusión.



2.3. SISTEMAS MECC O DE MINI-CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA.

A medida que se investigaron y se fueron conociendo los efectos deletéreos asociados al empleo de la CEC, se fueron desarrollando diferentes productos y sistemas cuyo objetivo fundamental era disminuir dichos efectos negativos. De esta manera se desarrollaron los oxigenadores de membrana, que sustituyeron a los clásicos oxigenadores de burbuja, los cabezales centrífugos que hoy en día son una alternativa al cabezal de rodillo, etc. El ejemplo más claro de sistema diseñado para disminuir los efectos deletéreos de la CEC, manteniendo una correcta estabilidad hemodinámica y la comodidad de trabajo propia de la CEC (campo quirúrgico exangüe y corazón parado), son los sistemas de mini-circulación extracorpórea (Fig. 14). Estos sistemas pueden definirse como un circuito cerrado (sin contacto entre la sangre y el aire), con bajo volumen de cebado (líneas del circuito cortas y de menor calibre, lo que supone menor hemodilución) y recubrimiento interno con sustancias biocompatibles (que buscan asemejarse a la superficie endotelial y disminuir de esta forma la inflamación y la activación por contacto) [73, 74].

FIGURA 14. Representación esquemática comparativa de un circuito de CEC convencional y de un circuito MECC.



2.3.1. COMPONENTES DE LOS SISTEMAS MECC

2.3.1.1. Oxigenador de membrana

El oxigenador es uno de los componentes fundamentales de todos los sistemas de circulación extracorpórea, ya que es el que permite el proceso de intercambio de gases de la sangre en el exterior del cuerpo. Desde los inicios de la CEC y a lo largo del desarrollo tecnológico de la misma, el oxigenador es uno de los elementos que ha sufrido mayores variaciones. El oxigenador, al ser el elemento en el que la sangre entra en contacto con una superficie extraña de mayor extensión, es la parte más relacionada con la activación inflamatoria de todo el sistema de circulación extracorpórea. Por este motivo son múltiples los avances que se han desarrollado, desde los clásicos oxigenadores de disco o de burbuja, hasta los más modernos oxigenadores de membrana.

En estos últimos oxigenadores, y como ocurre en el intercambio gaseoso natural, no existe contacto directo entre la sangre y el gas, lo que se consigue interponiendo una delgada membrana semipermeable entre ambas fases. Esta membrana puede ser fundamentalmente de dos tipos: membrana líquida, actualmente en desuso, y membrana sólida. Las membranas sólidas son las utilizadas en la práctica totalidad de los oxigenadores. En un inicio se emplearon membranas sólidas no porosas o difusoras, en los que la oxigenación se produce por un proceso de difusión molecular que obedece a las leyes de Fick. Actualmente, y como evolución en las membranas de oxigenación, se emplean las denominadas membranas microporosas. En éstas, los gases no sufren un proceso de disolución-difusión, sino que atraviesan libremente su estructura a través de los poros, cuyo tamaño impide el paso de otras moléculas mayores, evitando de esta forma la pérdida hídrica o plasmática. Las fibras de la membrana están hechas con polipropileno microporoso, integrándose estos últimos durante el proceso de fabricación. El tamaño del poro es de aproximadamente 0,01-0,07 μ . En función a la disposición de las fibras de la membrana existen diferentes tipos de oxigenador. Los empleados en los sistemas MECC son los denominados oxigenadores capilares o de fibra hueca, en los que la membrana se fabrica formando capilares de 200-300 μ de diámetro. La eficiencia de este diseño los convierte en los mejores oxigenadores y los más empleados en la actualidad. La configuración estándar dispone que la sangre circule alrededor de las fibras capilares, y los gases circulen por el interior de las mismas. La transferencia del gas ocurre en el microporo e inicialmente hay una pequeña interfase gas/sangre en el inicio de la CEC. Las proteínas sanguíneas inmediatamente tras entrar en contacto con el poro, y debido a un fenómeno de tensión superficial, forman una cubierta que hace que el gas difunda a través de la membrana, eliminando el contacto y la interfase. Gracias fundamentalmente a esta característica, la activación inflamatoria, la destrucción de

elementos formes y la desnaturalización protéica producida, es menor respecto a la de los otros tipos de oxigenadores, así como se consigue un mayor tiempo de empleo del mismo con una igual capacidad de oxigenación.

FIGURA 15. Imágenes de microscopía electrónica que muestran la configuración capilar (izquierda) y la membrana microporosa (derecha) que conforman los actuales oxigenadores (ampliación x6220).



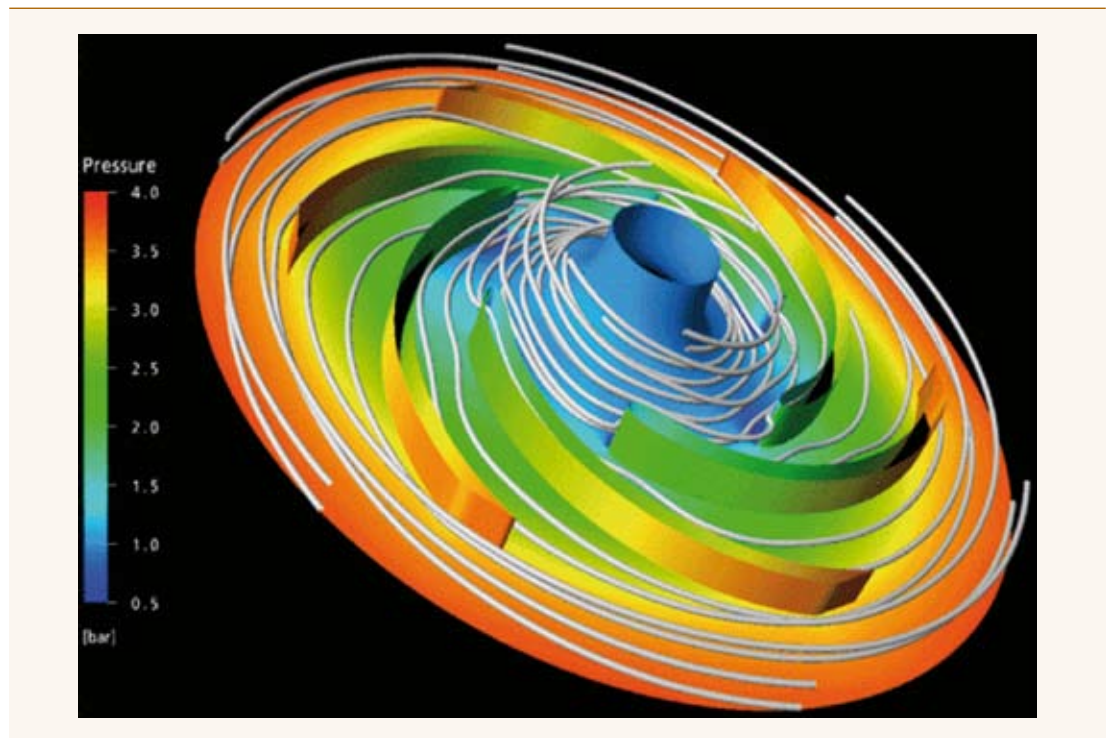
2.3.1.2. Bomba centrífuga

Es el elemento empleado como sistema mecánico de impulsión de la sangre. Para generar la impulsión sanguínea hay dos tipos fundamentales de cabezales de bomba: las bombas de rodillo, en las que el circuito en el que se encuentra la sangre es comprimido de manera circular por un rodillo que consta de dos o más cabezas, generando de esta forma diferencia de presión y el movimiento de la sangre (este tipo de cabezales presenta el inconveniente de producir más lesión a los elementos formes sanguíneos) Y los cabezales de bomba centrífugos, en los que el flujo se genera gracias a la energía cinética transmitida al fluido desde una pieza circular y con aristas en su interior (cabezal), que rota a alta velocidad. En ellos la sangre entra de manera axial dentro del cabezal. Debido a la rotación a altas revoluciones de esta pieza, y gracias a la presencia en su interior de una serie de aspas o aristas, la sangre genera un vórtice, que es constreñido por la carcasa plástica externa, generando de esta forma una presión que permite que la sangre sea expulsada fuera del mismo (Fig. 15) A mayor número de revoluciones de las aristas interiores, se consigue mayor flujo.

Las bombas centrífugas permiten alcanzar altos flujos sin grandes aumentos de presión. Las aspas o cámaras de las bombas centrífugas están diseñadas para evitar daños a los componentes de la sangre. Como consecuencia de generar una presión menor, así como no

producir compresión sobre el circuito que lleva en su interior la sangre, este tipo de bombas centrífugas producen menor traumatismo a los elementos formes de la sangre. La ausencia de rodillos y la menor presión generada en la línea arterial son los principales factores que disminuyen la hemólisis[75], disminuyendo de esta forma parte de los efectos negativos de la CEC convencional y disminuyendo la activación inflamatoria.

FIGURA 16. Diagrama de presión en el interior del cabezal de una bomba centrífuga.



La entrada de la sangre se produce por el centro del cabezal de bomba (baja presión: color azul), las aspas del interior provocan un aumento, progresivo de la presión hacia el exterior del cabezal (alta presión: color rojo), impulsando de esta forma la sangre hacia su exterior.

2.3.1.3. Circuito biocompatible

De manera semejante a lo que sucede con el oxigenador, que es el elemento del circuito en el que la sangre se pone en contacto con la superficie extraña de mayor extensión, las líneas del circuito son también elementos en los que se produce contacto con una gran superficie ajena. Uno de los principales métodos empleados para atenuar la respuesta inflamatoria producida por el contacto de la sangre con materiales extraños ha sido el desarrollo de circuitos recubiertos por materiales biocompatibles. La base teórica en la que se basa el recubrimiento con sustancias biocompatibles es intentar imitar al sistema vascular, en cuya superficie endotelial se encuentra heparán sulfato[76, 77].

El primer sistema, a la vez que el más estudiado y desarrollado, consistió en recubrir con heparina




todas las cánulas, tubos y circuitos del sistema. Hoy en día se dispone de un mayor número de moléculas para el recubrimiento interior de los circuitos, tales como el poli-2-metoxietil-acrilato, proteínas sintéticas y fosforilcolina.

Hay dos tipos de recubrimiento con heparina disponibles en el mercado. Uno de ellos presenta la heparina unida iónicamente al polímero que compone los circuitos. El otro tipo de recubrimiento, el más empleado hoy en día en la práctica clínica habitual, utiliza un enlace covalente para unir la heparina a la superficie del circuito. Este tipo de enlace, de mucha mayor fuerza que el enlace iónico, confiere más estabilidad al recubrimiento de heparina, con lo que se permite un tiempo de circulación extracorpórea mayor sin perder las ventajas de la biocompatibilidad. Químicamente este enlace fue desarrollado en 1983, pero no fue hasta el principio de la década de los 90 cuando empezó a emplearse clínicamente [78].

De forma más reciente se desarrolló el recubrimiento con fosforilcolina. La fosforilcolina es el principal extremo fosfolipídico de la capa externa de la membrana celular normal, y su carga eléctrica es neutra, lo que le confiere un comportamiento de baja trombogenicidad. La fosforilcolina se incorpora dentro de un copolímero que presenta propiedades hidrofílicas (metacrolofosforilcolina-lauril-metacrilato), dando lugar a un hidrogel. Con esta sustancia es sencillo recubrir una superficie formada con polímeros, de manera estable y segura durante largos períodos de tiempo. Este recubrimiento ha demostrado resistencia a la adhesión protéica, así como inhibición de la adhesión y activación plaquetaria gracias a una menor activación del factor XII[79].

Son múltiples los efectos beneficiosos observados y estudiados que se asocian al empleo de este tipo de circuitos con recubrimiento biocompatible. El efecto fundamental observado gracias a estos recubrimientos es la disminución de la respuesta inflamatoria, gracias a la disminución de la activación del complemento, que se ha llegado a estimar de hasta el 45%. Esta reducción se produce fundamentalmente a expensas de la menor activación del factor C5[80]. Como consecuencia de la menor activación del complemento, la respuesta inflamatoria mediada por leucocitos, plaquetas y endotelio, se ve atenuada, lo cual puede ser constatado mediante la determinación de los niveles de lactoferrina, mieloperoxidasa, IL-6, IL-8 y radicales libres, que son mucho menores al usar estos circuitos, en lugar de los clásicos no recubiertos[81]. Además de observarse una disminución de la activación del complemento por la vía alternativa, el empleo de circuitos recubiertos también parece disminuir la activación por la vía clásica. Los niveles del complejo inhibidor kaliceína-C1 esterasa, un marcador de activación por contacto, son menores tras el uso de sistemas recubiertos con heparina, y se cree que la unión del factor XII a la heparina del recubrimiento puede ser la responsable de



esta observación[82]. Otro efecto beneficioso asociado a estos sistemas es la mejor función plaquetaria observada tras las intervenciones en los que se han empleado estos circuitos. La menor activación de las plaquetas por el contacto con superficies ajenas produciría menor alteración de la hemostasis postoperatoria, al encontrar un recuento plaquetario mayor a la vez que una función plaquetaria más preservada.

No se conoce con absoluta claridad la verdadera relevancia clínica de estos hallazgos, ya que diversos autores creen que a pesar de observarse una menor activación inflamatoria, clínicamente las variaciones respecto a los circuitos convencionales no son de gran importancia[81, 83]. Aún así, el empleo de este tipo de circuitos se ha asociado con reducción en el sangrado postoperatorio, menor necesidad transfusional[84], menor empleo de soporte inotrópico, menor disfunción pulmonar, menor número de complicaciones tromboembólicas y menor número de alteraciones neurocognitivas[85].

2.3.1.4. Elementos suprimidos respecto a la CEC convencional

Una de las bases teóricas básicas de los sistemas MECC es que, para disminuir la activación inflamatoria, se configura lo que se denomina un “sistema cerrado”, es decir, un sistema en el que la sangre no entra en contacto en ningún momento con el aire. Este es el mayor elemento diferencial respecto a la CEC convencional, de tal forma que toda una serie de elementos que forman parte del circuito de CEC convencional no están presentes en la MECC, buscando mantener dicha premisa. Los elementos suprimidos respecto a la CEC convencional son (ver Fig. 14, página 43):

1.- RESERVORIO DE CARDIOTOMÍA: es el elemento diferencial más importante entre los dos sistemas. En la CEC convencional gran parte del volumen sanguíneo del paciente es acumulado en un reservorio externo, en el que la sangre entra en contacto con aire y superficies extrañas, y desde el cual la sangre es impulsada nuevamente, previo paso por el oxigenador e intercambiador de calor, hacia el paciente. El reservorio confiere gran seguridad a la perfusión, ya que siempre se cuenta con un volumen mínimo de reserva que permite mantener un flujo continuo con la bomba.

En la MECC este elemento desaparece, de tal forma que la sangre queda dentro del espacio vascular del paciente. Con esto se elimina el contacto sangre-aire, convirtiendo a la MECC en un sistema cerrado[86]. La pérdida del reservorio, y el que la sangre permanezca en el interior



del paciente, supone que para un correcto funcionamiento del sistema, la interrelación entre el anestesiólogo y el perfusionista debe ser muy estrecha, para manejar, fundamentalmente de manera farmacológica y postural, el volumen sanguíneo del paciente, asegurando un correcto drenaje hacia el sistema MECC y conseguir de esta forma un índice de flujo apropiado. El no tener reservorio presenta la ventaja del sistema cerrado, pero supone una cierta pérdida de seguridad, ya que si en algún momento el retorno hacia la MECC falla (p.e.: vasodilatación excesiva, oclusión de la línea venosa, posición de anti-trendelemburg exagerada...) el flujo de la bomba disminuirá, hasta incluso llegar a desaparecer, con el riesgo que esto conlleva.

2.- ASPIRADOR DE CAMPO: la configuración de un sistema de CEC convencional, presenta un aspirador que recoge la sangre del campo quirúrgico, que ha estado en contacto con el aire, y la dirige hacia el reservorio de cardiotorax, siendo posteriormente reinfundida al paciente. Este aspirador es un elemento fundamental de seguridad en este sistema, ya que cualquier pérdida sanguínea puede ser recuperada.

En la MECC este aspirador desaparece, para no reinfundir al paciente sangre que ha estado en contacto con el aire. De esta forma se debe ser extremadamente cuidadoso a lo largo de la intervención con las pérdidas sanguíneas, ya que es sangre que se pierde (o que deberá ser recogida con un aparato de recuperación celular). La supresión de este aspirador, aunque constituye una pérdida de seguridad del sistema, evita la reinfusión al paciente de sangre que ha estado en contacto con el aire, a la vez que disminuye la hemólisis asociada al proceso de aspiración sanguínea, con lo que se disminuye la inflamación atribuida a estos dos factores.



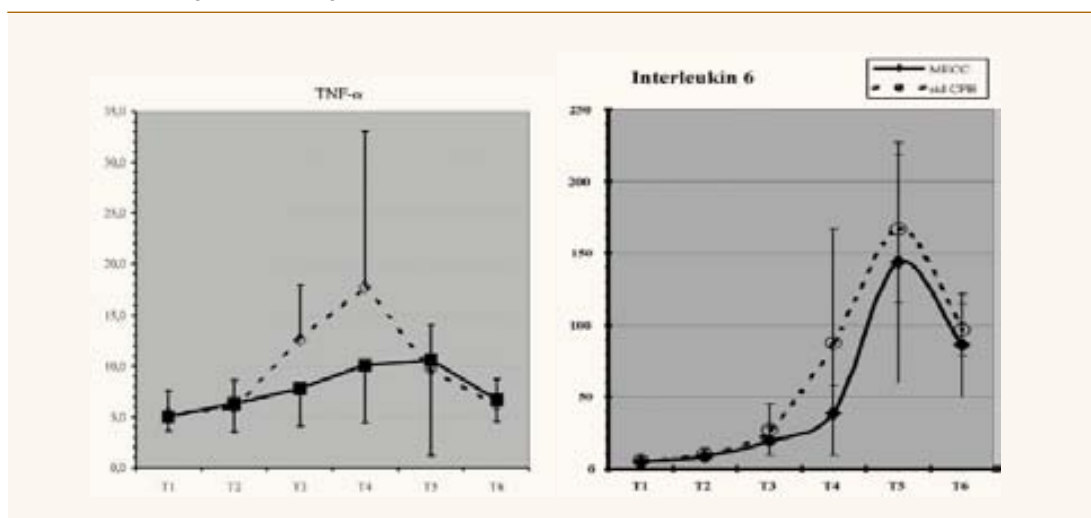
2.3.2. VENTAJAS DE LOS SISTEMAS MECC

2.3.2.1. Disminución de la respuesta inflamatoria

La CEC desencadena la respuesta inflamatoria fundamentalmente por el contacto de la sangre con superficies extrañas y la consiguiente activación del complemento. La severidad de la respuesta inflamatoria varía en función de los pacientes, pero su aparición siempre presenta una potencial lesividad. En los sistemas MECC la disminución de la respuesta inflamatoria se pretende conseguir fundamentalmente mediante dos estrategias: circuitos biocompatibles y sistema cerrado.

Son múltiples los estudios que han comparado la inflamación observada en la MECC y la CEC, presentando la mayoría de ellos en sus resultados una menor respuesta inflamatoria asociada al grupo MECC. En el estudio de Fromes et al [73] se observó una menor liberación de IL-6, TNF- α , elastasa y proteína S100 en el grupo MECC (Fig. 17). Dado que el TNF- α es una citoquina con propiedades inotrópicas negativas, una conclusión de este estudio es que la MECC podría ser una buena alternativa para aquellos pacientes con una peor función ventricular preoperatoria. En el estudio de Wippermann et al [87] se observó una reducción de la lesión celular del hematíe y una menor activación de la coagulación y la fibrinólisis. En el estudio de Gerritsen et al [88] se comparó el estrés oxidativo asociado a la MECC, CEC y la OPCABG a través de la detección de malondialdehído en plasma, observando que las mayores cifras se obtenían en la CEC, las menores en la OPCABG y la MECC mantenía un puesto intermedio entre ambas.

La mayoría de los estudios comparativos publicados concluyen que la MECC es un buen sistema para disminuir la respuesta inflamatoria al compararse con la CEC. De todas formas, el número reducido de pacientes incluidos en estos estudios hace necesaria una investigación en mayor profundidad y con grupos mayores de pacientes, para poder obtener resultados más consistentes, y conocer con suficiente evidencia si esta menor activación inflamatoria confiere una verdadera mejoría en la morbilidad y la evolución clínica.

FIGURA 17. Comparativa respuesta inflamatoria MECC vs CEC

Los niveles alcanzados de TNF- α (izquierda) y de IL-6 (derecha), son menores en los pacientes intervenidos con MECC (línea sólida) que en los pacientes intervenidos con CEC (línea de puntos). (Frommes et al. Eur J Cardio-Thorac Surg 2002;22:527-33)

2.3.2.2. Disminución de la hemodilución

La disminución de la hemodilución en la MECC se consigue a través del empleo de circuitos más cortos (menor volumen de cebado) y el empleo de una cardioplegia con mayor concentración de potasio y magnesio, con lo que el volumen administrado para conseguir la parada cardíaca se reduce considerablemente. La administración de cardioplegia en la MECC se realiza según el protocolo de Calafiore[89], que propugna el empleo de cardioplegia hemática, exclusivamente por vía anterógrada, normotérmica y con administración repetida cada 15-20 minutos.

Otro método empleado en la MECC para disminuir la hemodilución es el denominado "cebado retrógrado" del circuito. Con esta técnica, previamente a la instauración de la circulación extracorpórea, se reemplaza parte del volumen de cebado cristalóide por sangre extraída del paciente a través de la cánula arterial (de ahí su denominación de retrógrado).

El volumen de cebado total de un sistema MECC es de aproximadamente 500-700cc, mientras que el de un circuito de CEC convencional es de aproximadamente 1200-1500cc. El empleo del cebado retrógrado permite disminuir aún más el volumen cristalóide que se le infunde al paciente con estos mini-circuitos[90].

2.3.2.3. Disminución de la transfusión

A pesar de los numerosos avances que se han desarrollado en la cirugía cardíaca, la tasa de transfusiones asociada a la misma se sitúa entre el 30% y 80% de los pacientes, con todos



los efectos negativos que esto conlleva[66]. Dos de los factores de riesgo más importantes asociados a la necesidad de transfusión postoperatoria son la pequeña superficie corporal y el bajo hematocrito preoperatorio.

Los elementos que caracterizan la MECC (menor longitud de circuitos, recubrimiento biocompatible, diseño cerrado, cabezal centrífugo y ausencia de aspirador de campo) se relacionan con una menor necesidad de transfusión al compararse con la CEC convencional[90-93].

La menor hemodilución producida por un sistema de pequeña longitud, y bajo volumen de cebado, permite disminuir la necesidad de transfusión asociada a la misma. El recubrimiento biocompatible ha demostrado en múltiples estudios una menor alteración de la coagulación en los pacientes intervenidos con este sistema[84]. El menor contacto con superficies extrañas se traduce en menor activación plaquetaria, menor activación de los factores de coagulación y menor alteración de los sistemas de fibrinólisis. Todos estos efectos permiten comprobar la presencia de un mayor recuento plaquetario y una mejor preservación de la función de las mismas. Estas observaciones se traducen clínicamente en una menor necesidad de transfusión sanguínea[92, 94, 95]. El circuito cerrado, en comparación con los sistemas que emplean reservorio abierto, se ha relacionado con menor elevación del tromboxano β_2 (indicativa de una menor activación plaquetaria) y de los productos de degradación de la fibrina (menor activación del sistema de fibrinólisis)[96]. La desaparición del aspirador de campo se ha relacionado con la menor necesidad de transfusión y la mejor preservación de la función plaquetaria[81]. En este estudio se observó que la sangre aspirada desde el campo quirúrgico, al haber estado en contacto con aire y con superficies no endotelizadas, era una sangre con altos niveles de factores inflamatorios y procoagulantes. Al eliminar el aspirador de campo se evitaba la reinfusión de esta sangre, con lo que disminuía la expresión de marcadores de activación plaquetaria y de activación de fibrinólisis, mejorando la coagulación y permitiendo una menor tasa de transfusión postoperatoria.



2.4. CIRUGIA CORONARIA SIN CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

La primera descripción de la cirugía coronaria sin circulación extracorpórea (OPCABG, por sus siglas en inglés *off-pump coronary artery by pass surgery*) fue realizada por Kolessov en la década de los 70, tras realizar una anastomosis entre la arteria mamaria interna a la arteria descendente anterior, a través de una minitoracotomía anterior izquierda, sin emplear la CEC[97, 98].

El desarrollo de la cirugía de revascularización miocárdica sin circulación extracorpórea se realizó fundamentalmente en la década de los 80, siendo Buffolo y Benetti, en Brasil y Argentina respectivamente, dos de sus mayores valedores[99, 100]. Los resultados presentados por Buffolo, con 1274 pacientes intervenidos desde 1981 a 1994, en los que la tasa de mortalidad hospitalaria fue del 2,5%, demostraron que esta era una técnica segura y con resultados superponibles a los obtenidos con la CEC convencional. La concepción y el desarrollo de esta técnica quirúrgica buscaban el evitar la morbilidad derivada de la CEC, principalmente el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y la hemodilución. Además, dado que el corazón permanece latiendo durante la intervención, permite mantener el flujo pulsátil sanguíneo, lo cual se ha relacionado con menor tasa de complicaciones neuropsiquiátricas, menor tasa de fracaso renal, menor alteración de la función pulmonar, e incluso con una menor morbilidad y mortalidad[101, 102].

Se puede definir la OPCABG como la técnica de revascularización coronaria llevada a cabo sobre el corazón latiendo, sin la ayuda de la CEC y mediante acceso vía esternotomía media. El desarrollo de nuevos sistemas de estabilización y exposición, que emplean la succión como base fundamental de su funcionamiento, han permitido el desarrollo y expansión progresiva de esta técnica, al permitir una mayor facilidad y una mayor sensación de seguridad y confort para el cirujano. Una de las principales desventajas de la OPCABG es su mayor dificultad técnica, lo cual puede comprometer la calidad de la revascularización, así como la consecución de una revascularización completa[103]. Aun así, un importante número de estudios llevados a cabo en diferentes centros con amplia experiencia en esta técnica, demuestran excelentes datos de permeabilidad a corto y medio plazo, totalmente equiparables a los conseguidos con las técnicas con CEC[104]. Hoy en día existe cierta controversia en este punto, ya que diversos autores, tras realizar seguimientos a largo plazo en pacientes intervenidos OPCABG, observan una menor permeabilidad de los injertos, fundamentalmente los injertos venosos, al compararse con la cirugía con CEC convencional. Aunque todavía no se dispone de resultados definitivos, no hay motivo para esperar una peor evolución de estos pacientes al ser comparados con la técnica convencional[105-107].

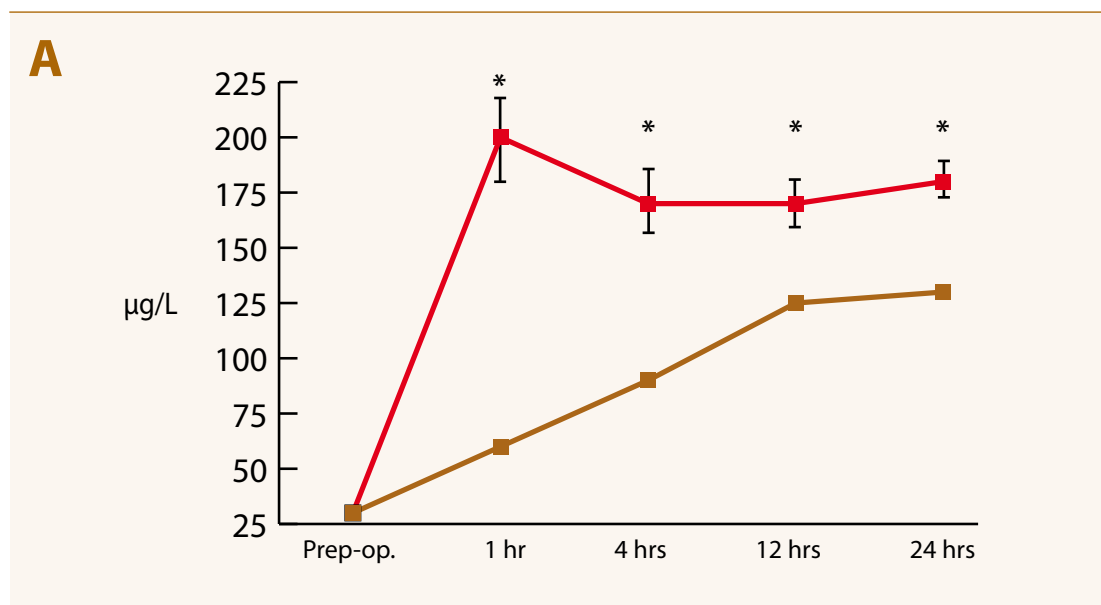
2.4.1. VENTAJAS DE LA CIRUGÍA SIN CEC

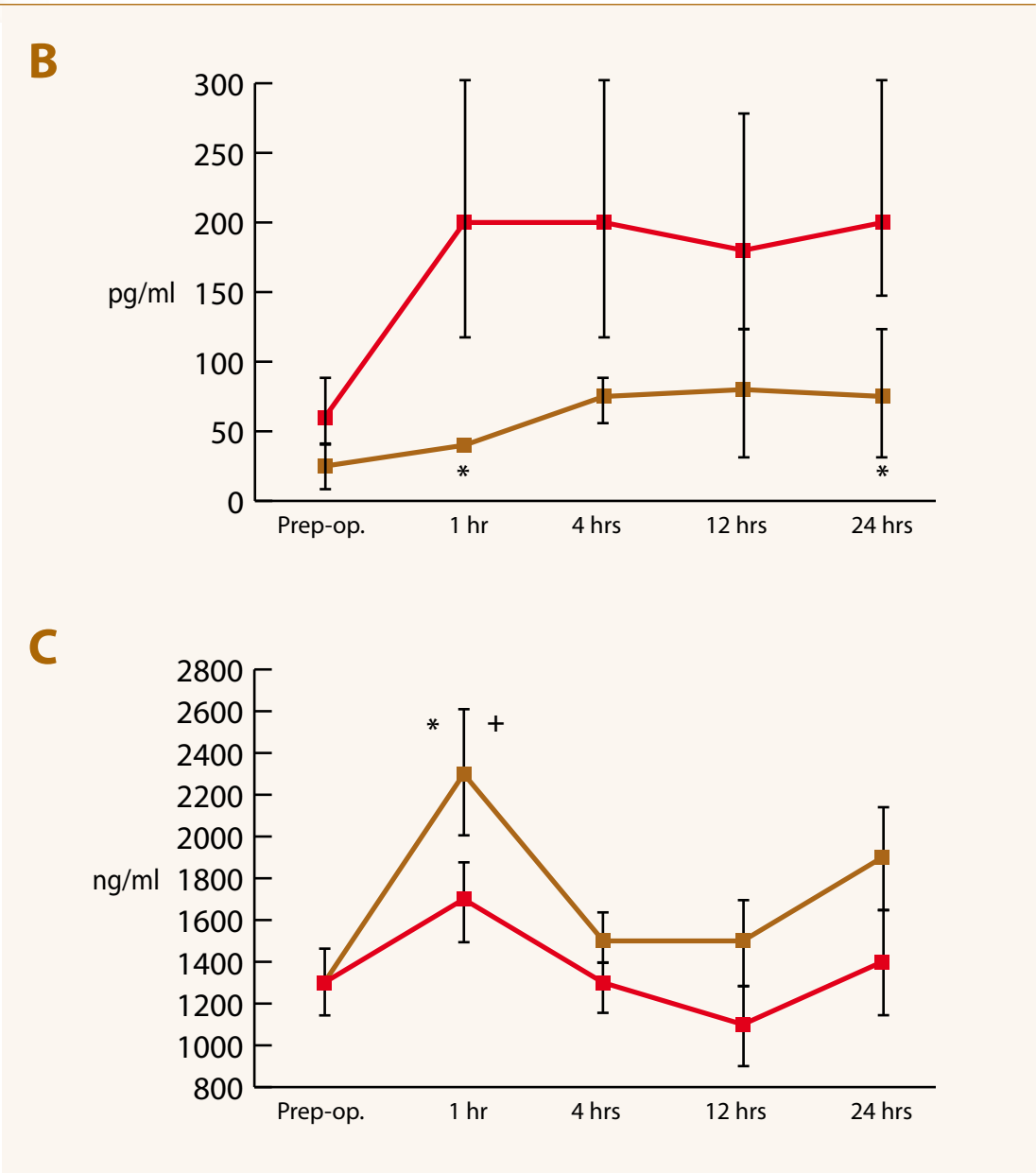
2.4.1.1. Disminución de la respuesta inflamatoria

La ausencia de la CEC en este tipo de cirugía haría pensar en un principio que la respuesta inflamatoria debería desaparecer, pero esto no es así, ya que la cirugía coronaria, al igual que cualquier otra cirugía mayor, produce por sí misma, independientemente de la técnica quirúrgica empleada, un trauma quirúrgico que desencadena una respuesta inflamatoria[108]. Se considera que en todas las cirugías mayores, la combinación de trauma quirúrgico, anestesia y lesión endotelial, son los elementos fundamentales que producen el desarrollo de la respuesta inflamatoria, independientemente de la participación de la CEC. Lo que sí cabe esperar es que la respuesta inflamatoria desarrollada sea de menor intensidad que la observada en aquellos pacientes en los que se ha empleado la CEC. Para comprobar esto y, fundamentalmente, si la menor respuesta inflamatoria se traduce clínicamente en una mejor evolución postoperatoria y una reducción de la morbi-mortalidad, son múltiples los estudios que se han llevado a cabo (Tabla 4).

Las mayores diferencias encontradas entre la OPCABG y la cirugía con CEC se centran en las primeras horas de la intervención quirúrgica (Fig. 18)[109].

FIGURA 18. Comparación en la evolución de mediadores de la inflamación en cirugía con CEC y sin CEC.





Variación de las concentraciones de elastasa de neutrófilos (A), IL-8 (B), y factor de complemento 3 activado (C3a) (C), en la cirugía coronaria con circulación extracorpórea (círculos negros) y sin circulación extracorpórea (círculos blancos), durante las primeras 24 horas postoperatorias. Se puede observar como los niveles pico se alcanzan con mayor rapidez en la cirugía con CEC, con un descenso posterior semejante en los factores estudiados. (Ascione et al. AnnThoracSurg 2000;69;1198)

TABLA 4: Estudios comparativos de inflamación.

| Estudios comparativos sobre inflamación observada entre diferentes tipos de cirugía (con CEC, con MECC y OPCABG) | | | | | | |
|---|---|---|--|---|--|--|
| Autor, revista, año | Estudio.- Comparativa | Muestra | Marcadores estudiados | Resultados | Comentarios | |
| B. Matata, AnnThoracSurg, 2000[1 10] | Inflamación y estrés oxidativo. OPCABG vs. CEC (n=20) | Sangre plasma (8 muestras) | TNF- α , IL-8, Leucocitos, C3a, elastasa de neutrófilos, etc | Prácticamente todos los marcadores estudiados eran inferiores en los pacientes intervenidos OPCABG | ELISA OPCABG reduce el estrés oxidativo y suprime la reacción inflamatoria observada con la CEC | |
| S. Wan, AnnThoracSurg, 1999[44] | Inflamación y lesión miocárdica OPCABG vs. CEC (n=44) | Sangre plasma (7 muestras) | TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10, CK-MB, TnI | TNF- α : niveles bajos en ambos grupos IL-6 y CK-MB: no diferencias entre ambos grupos IL-8 e IL-10: menores niveles en OPCABG TnI: menor en OPCABG | OPCABG se relaciona con menor liberación de citoquinas y menor lesión miocárdica | |
| A. Parolari, AnnThorac Surg, 2007[1 11] | Inflamación tras 1 mes. CEC vs OPCABG. (n=30) | Sangre plasma (5 muestras) | TNF- α , IL-6, Proteína C reactiva de alta sensibilidad, Fibrinógeno, Elastasa de neutrófilos | TNF α IL-6: superior tras la cirugía en CEC PCR y fibrinógeno: superiores en los dos grupos | Activación inflamatoria persiste varios días tras la cirugía (hasta 8º día estudiado aquí). Esta situación no se ve afectada por el tipo de cirugía empleado | |
| V. Cavalca, AnnThorac Surg, 2006[1 12] | Estrés oxidativo CEC vs. OPCABG (n=50) | Orina (3 muestras) Sangre plasma (7 muestras) | Isoprostano urinario iPF2 α -III Malondialdehído "Estado individual antioxidativo" | PF2 α -III: aumentó en CEC y vuelve a normalidad tras 24 h. Malondialdehído: aumenta solo en CEC EIA: solo disminuye ligeramente en OPCABG, disminuye mucho en CEC | ELISA y cromatografía de gases OPCABG reduce el estado prooxidativo observado en la CEC | |



| | | | | | |
|--|---|---|--|---|--|
| J. Quaniers, AnnThoracSurg, 2006[113] | Inflamación MECC vs. CEC vs. OPCABG (1mg/kgHepNa) vs. OPCABG (1mg/kgHepNa) (n=80) | Sangre plasma (5 muestras) | IL-6, IL-8, IL-10, mieloperoxidasa, elastasa, complejo terminal del complemento | IL-6 y Mieloperoxidasa: igual en todos los grupos Elastasa y CTC: mayor en grupos MECC y CEC | Excepto por el CTC y la elastasa, la MECC presenta los mismos resultados que la OPCABG. |
| T. Szerafin, AnnThoracSurg, 2008[114] | Inflamación y Respuesta inmune. OPCABG vs. CEC Sangre suero (4 muestras) | Heat shock proteins (HSP) 27, 60, 90α, 20S proteasoma | HSP 27, 70, 90α y P20S: Aumentan significativamente más en CEC HSP 60: no diferencias entre ambos grupos | La cirugía coronaria produce activación del sistema inmune como consecuencia de la liberación de proteínas inmunomoduladoras y asociadas a la apoptosis. | |
| Y. Fromes, Eur.J. Cardiothorac Surg, 2002[73] | Inflamación en MECC (n=60) | Sangre plasma (6 muestras) | IL-1β, IL-6, TNFα Elastasa de neutrófilos β-Tromboglobulina Proteína S100 | IL-1β: semejante liberación IL-6, TNFα, elastasa, S100: Menores en MECC β-Tromboglobulina: menor liberación en MECC | Detección con ELISA MECC produce menor activación inflamatoria que la CEC. |
| W. Gerritsen, Interactive Cardiovasc Thorac Surg, 2006[88] | Estrés oxidativo MECC vs CEC and OPCABG. (n=60) | Sangre plasma (8 muestras) | Acido úrico Malondialdehido | A. Urico: mayor aumento en el grupo CEC frente los otros dos Malondialdehido: mayor aumento en el grupo CEC | OPCABG es quien menos estrés oxidativo produce. CEC es quien más produce. MECC está en un punto intermedio entre ambas |
| J. Wippermann, Eur J Cardiothorac Surg, 2005[87] | Coagulación e inflamación MECC vs CEC and OPCABG (n=30) | Sangre plasma (3 muestras) | IL-6 Hemoglobina Libre, Factor V.Willebrand Complejo trombina-antitrombina-III Fragmento protrombin Complejo plasmina-antiplasmina | MECC: menor lesión al hematíe, menor activación de la coagulación y la fibrinolisis. Aumento significativo de IL-6 en comparación con CEC. Posible efecto inflamatorio tardío de la MECC? | |





Diversos marcadores de la inflamación: TNF- α , IL-8, IL-10, elastasa y factores del complemento, aumentan sus niveles basales en ambos tipos de cirugía, pero se ha observado que los niveles pico alcanzados son mayores y de mayor rapidez de aparición en la cirugía con CEC[109]. Una vez acabada la cirugía, los niveles vuelven a su origen inicial, con una curva de descenso semejante en ambos grupos, con lo que cabe pensar que en la fase postoperatoria, el factor más determinante es el trauma quirúrgico por sí mismo.

Gu et al investigaron la activación de la respuesta inflamatoria en la cirugía OPCABG, y observaron que, como consecuencia del trauma quirúrgico, se producía la activación del sistema del complemento, y respuesta inflamatoria sistémica, pero de menor envergadura que la observada con el uso de la CEC[106, 110]. Strüber et al. observaron un mayor aumento de marcadores biológicos de inflamación en aquellos pacientes intervenidos con CEC. Los marcadores de inflamación estudiados en ambos casos fueron el factor de complemento activado 3a (C3a), IL8, TNF- α , IL-6 y la elastasa plasmática. Todos ellos mostraron un aumento significativamente mayor en los pacientes sometidos a CEC[115]. Asimismo, en el estudio de Matata se observó un aumento muy superior de los indicadores de lesión endotelial y estrés oxidativo en aquellos pacientes intervenidos con CEC en comparación con los intervenidos OPCABG[110].

Aunque todavía existe gran controversia sobre si estas diferencias observadas se traducen clínicamente en una mejor evolución, cada día es mayor el número de estudios que parecen demostrar que la cirugía OPCABG presenta, al menos durante el período postoperatorio, una menor morbilidad. Ascione et al, en un estudio comparativo llevado a cabo sobre 60 pacientes, observaron mayor incidencia de infección esternal, intubación prolongada, pérdida sanguínea y necesidad de transfusión en el grupo intervenido con CEC[109].

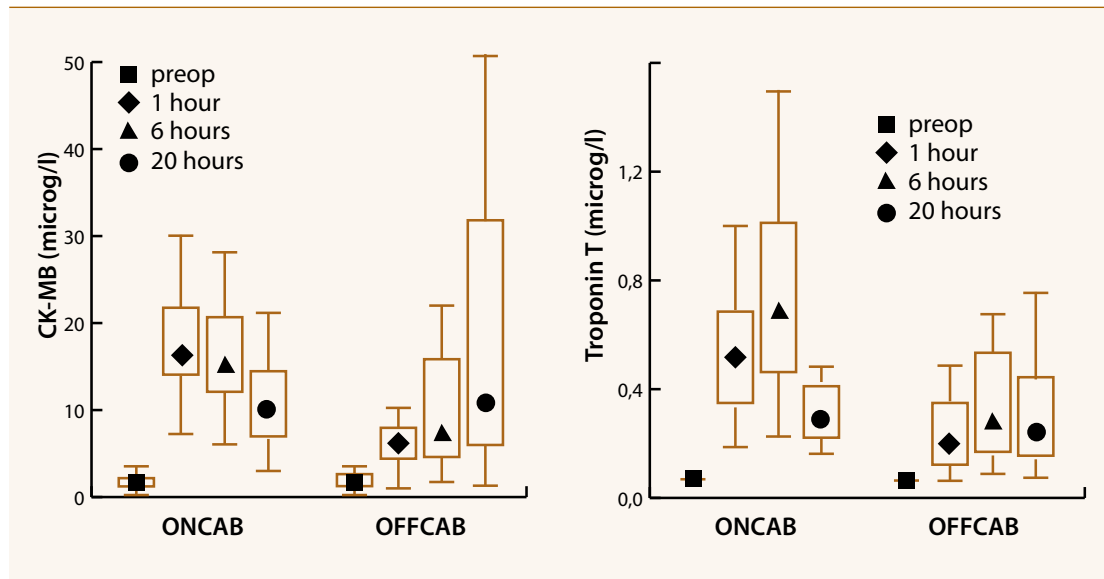
Diversos estudios han relacionado la aparición de fibrilación auricular (FA) postoperatoria con el desarrollo de la respuesta inflamatoria[116]. Todavía no está claro el mecanismo por el que los mediadores inflamatorios influyen en el desarrollo de esta arritmia. No hay estudios comparativos sobre la aparición de FA en pacientes intervenidos con y sin CEC. En el estudio de Ishida et al se relacionó de manera directa un mayor nivel de IL-6 con una mayor prevalencia de FA postoperatoria. Aunque esta línea de investigación necesitaría mayor desarrollo, también podría relacionarse la cirugía OPCABG con un cierto papel protector frente a esta arritmia[117].

2.4.1.2. Optimización de la preservación miocárdica

Una adecuada preservación miocárdica es fundamental en la cirugía de revascularización coronaria. El objetivo de la preservación miocárdica es conseguir optimizar el empleo energético del miocardio durante la intervención quirúrgica, mediante la reducción al máximo de la demanda metabólica del corazón, y el aporte de oxígeno y nutrientes para evitar la necrosis celular[118, 119].

En la cirugía con CEC la cardioplegia es la estrategia convencional de preservación miocárdica. La cardioplegia afecta favorablemente al metabolismo energético miocárdico, pero altera el medio intra y extracelular del miocardiocito, lo cual puede dar lugar a alteraciones de la funcionalidad miocárdica en el postoperatorio. El empleo de cardioplegia como método de preservación miocárdica lleva implícito un período de isquemia global cardíaca, durante la intervención quirúrgica en sí, que se sigue de la administración de sangre caliente y rica en oxígeno, lo cual puede conllevar lesiones por el denominado proceso de isquemia-reperfusión, que pueden manifestarse durante el postoperatorio como arritmias o aturdimiento miocárdico.

Dado que en la cirugía sin CEC no se administra cardioplegia, ya que no se necesita parar el corazón, y por tanto no se induce isquemia miocárdica, se presupone que no se produce la aparición de lesiones por isquemia-reperfusión. En múltiples estudios randomizados se ha podido comprobar como la liberación de marcadores de lesión miocárdica (troponina T y creatín-quinasa MB) era menor en el grupo OPCABG, a la vez que la función miocárdica también permanecía mejor preservada en este último grupo. La OPCABG se asocia con una mejor preservación de la energía, menor estrés oxidativo y menor daño miocárdico. El evitar el empleo de la CEC, también se ha comprobado que la liberación de IL-8 es menor. Esta interleucina se ha relacionado directamente con disminución de la función cardíaca[34], por lo que sus menores niveles circulantes se relacionan con una mejor función cardíaca. En diversos estudios comparativos entre cirugía con y sin CEC, se ha comprobado que el tiempo de pinzamiento aórtico requerido para hacer una derivación aortocoronaria doble es siempre superior al tiempo total de oclusión de esas dos arterias en cirugía sin bomba, lo cual se traduce en menor tiempo de isquemia miocárdica total en la cirugía OPCABG (Fig. 19)[120]. En estos mismos estudios se determinaron los niveles de troponina T y lactato en la sangre del seno coronario, observando que la rapidez de liberación y el pico de troponina T era muy superior en el grupo CEC, así como los niveles de lactato eran indetectables en el grupo OPCABG y en cambio estaban presentes desde el inicio del pinzamiento aórtico en el grupo CEC[121].

FIGURA 19: Diferencias en la preservación miocárdica en cirugía con CEC y sin CEC.

Niveles en suero de CK-MB y Troponina T durante las primeras 20 horas postoperatorias, en dos grupos de pacientes aleatorizados: cirugía con CEC (ONCAB) y cirugía sin CEC (OFFCAB).

Los niveles de ambos marcadores fueron menores en el grupo sin CEC al ser medidos 1 hora y 6 horas tras la cirugía. En la determinación realizada a las 20 horas, las diferencias habían desaparecido.

(Vedin et al. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2003;2:489)

A pesar de una teórica mejor preservación miocárdica, durante la cirugía OPCABG, fundamentalmente durante la realización de las anastomosis distales, también pueden producirse momentos de isquemia y lesión por el proceso de isquemia-reperfusión. Los dos momentos de mayor riesgo de sufrimiento cardíaco son: i) la necesidad de colocación y estabilización del lugar de trabajo, y ii) la oclusión de la arteria coronaria para tener un campo quirúrgico visible. Durante estos dos momentos de la cirugía de revascularización se corre el riesgo de sufrir episodios de hipotensión (fundamentalmente durante la colocación del corazón) y episodios de isquemia (al ocluir la arteria sobre la que se va a realizar la anastomosis). Ambas situaciones disminuyen la correcta perfusión miocárdica, con el consiguiente daño que esto conlleva. Para evitar el daño miocárdico y la lesión isquémica, se debe procurar una manipulación cuidadosa del corazón durante el proceso de colocación, y emplear shunts intracoronarios que mantienen el flujo coronario distal, permitiendo trabajar sobre la arteria abierta y exangüe.

De un modo experimental, y destinado para aquellos casos en los que el miocardio presente mala reserva funcional (situación de insuficiencia cardíaca preoperatoria, infarto de miocardio reciente, etc) o una función contráctil muy disminuida, se están probando sustancias protectoras de la célula miocárdica tales como la L-arginina y la prostaglandina E2[106].

2.4.2. ESTABILIDAD HEMODINÁMICA EN CIRUGIA SIN CEC

Durante la cirugía con CEC, y gracias a la parada cardíaca conseguida con la cardioplegia, el corazón está vacío de sangre y con sus paredes flácidas, por lo que resulta fácil de manejar para conseguir una buena exposición de todas las arterias coronarias. Por el contrario, en la cirugía sin CEC, el corazón permanece latiendo y lleno de sangre, lo que provoca que su movilización sea dificultosa. Además, la zona donde se ha de realizar la anastomosis distal se mantiene en continuo movimiento, lo cual puede comprometer la precisión requerida para la realización de la misma.

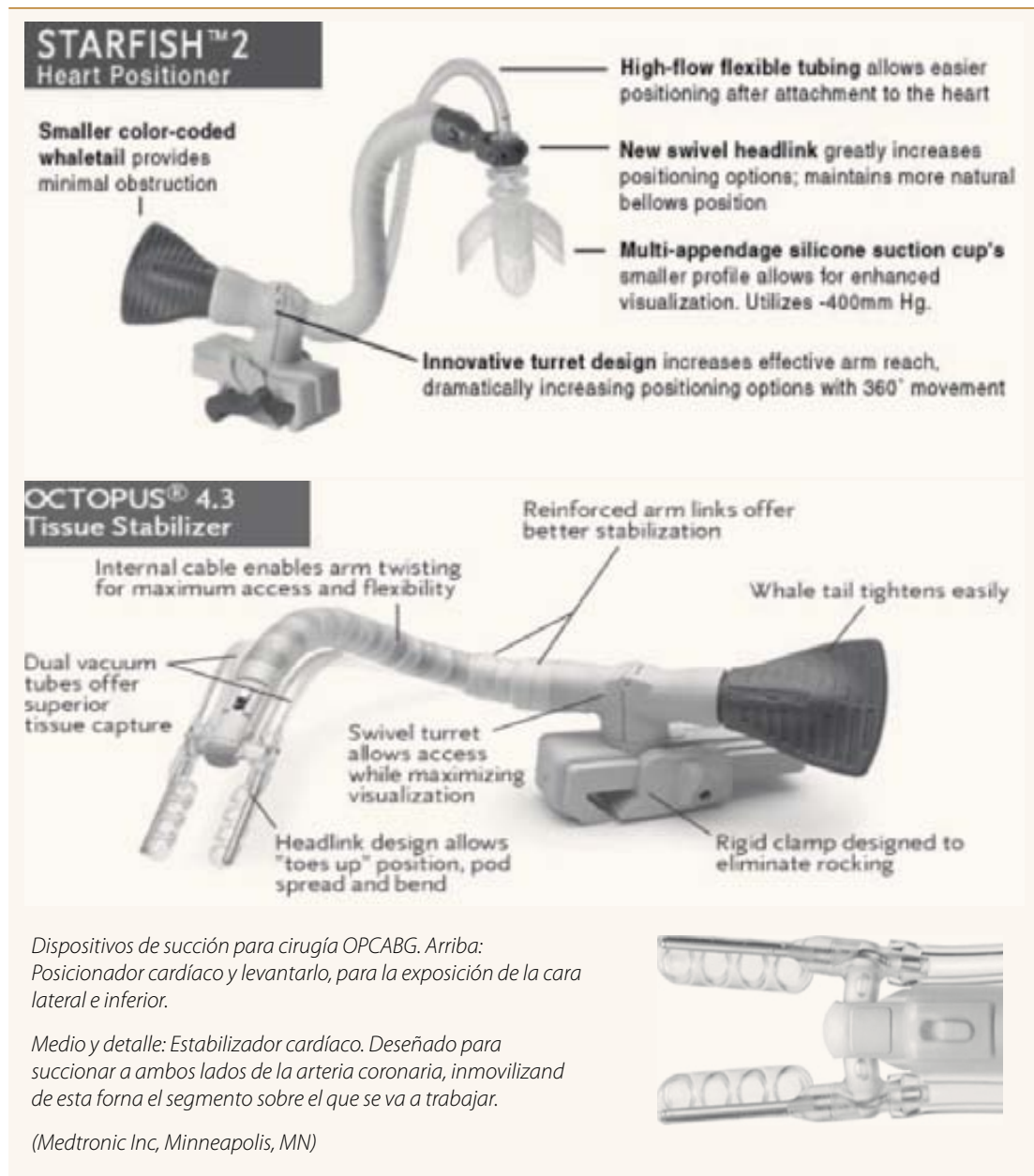
En los inicios de la cirugía sin bomba las arterias a tratar eran fundamentalmente las de la cara anterior del corazón (descendente anterior y ramas diagonales), ya que su exposición y estabilización no implicaban maniobras demasiado agresivas, por lo que eran fácilmente toleradas por la estabilidad hemodinámica del paciente. Durante los últimos 10 años se ha producido un importantísimo desarrollo en los estabilizadores empleados para la cirugía sin circulación extracorpórea. Estos instrumentos han evolucionado desde los denominados estabilizadores por fijación-presión, en los que se presionaba la arteria sobre la que se iba a trabajar, para así conseguir su inmovilización, con la consiguiente mala tolerancia hemodinámica que supone el apretar las paredes cardíacas, hasta los modernos dispositivos de succión, en los que en lugar de apretar, se emplea vacío y succión para estabilizar la zona de trabajo. El desarrollo de estos últimos sistemas de succión ha permitido a los cirujanos realizar anastomosis en la cara inferior y lateral del corazón, en un campo quirúrgico prácticamente inmóvil y sin provocar severas alteraciones de la hemodinámica del paciente.

Los dispositivos de succión comprenden dos elementos (Fig. 20): el posicionador, que presenta generalmente forma de campana, y cuya misión es traccionar el corazón desde su ápex y permitir la exposición de la cara lateral e inferior (el empleo de dispositivos de succión para la elevación del ápex cardíaco presenta mejor tolerancia hemodinámica que el empleo de puntos de retracción en el pericardio) Y el estabilizador, dispositivo que consiste en dos pequeñas palas, dispuestas paralelas entre sí, que se colocan a cada lado de la arteria coronaria, consiguiendo la práctica inmovilización de la arteria en la que se va a realizar la anastomosis. Para conseguir una mejor tolerancia hemodinámica, la colocación del estabilizador debe realizarse sin presionar la pared ventricular, sino manteniéndola libre o incluso traccionando levemente hacia fuera, con lo que se evita la disminución del llenado ventricular[122]. La succión empleada en ambos dispositivos debe ser aproximadamente de 400mmHg.

La exposición de las arterias coronarias enfermas supone la necesidad de levantar y rotar el corazón, lo cual provoca una alteración en la geometría cardíaca, fundamentalmente del ventrículo derecho y de la válvula mitral[123]. Como consecuencia, no es infrecuente la aparición de alteraciones, de

mayor o menor severidad, en la hemodinámica del paciente. Los cambios hemodinámicos que tienen lugar durante la cirugía sin circulación extracorpórea son consecuencia fundamental de: i) disminución del retorno venoso, que da lugar a disminución de la precarga, del volumen sistólico, del gasto cardíaco y de la presión arterial media, ii) isquemia cardíaca, que da lugar a disminución de la contractilidad, aumento de la presión telediastólica ventricular y disminución de la presión arterial media, iii) insuficiencia mitral, debido a la torsión del corazón y la isquemia, dando lugar a aumento de la presión de aurícula izquierda y aumento de la presión pulmonar.

Figura 20. Dispositivos para cirugía coronaria sin CEC.





La exposición de la cara posterior del ventrículo izquierdo puede producir obstrucción al llenado del ventrículo derecho (tanto por compresión de su pared libre como por torsión de ambas venas cavas), así como alterar la función contráctil del ventrículo izquierdo[124, 125]. El flujo coronario puede alterarse asimismo durante la movilización cardíaca. Puede producirse la aparición de insuficiencia mitral como consecuencia de la rotación cardíaca y la disfunción de los músculos papilares al alterar el flujo coronario de la arteria circunfleja. La mayoría de estos problemas hemodinámicos son temporales, pudiendo ser controlados y tratados de manera conservadora con una estrecha monitorización y soporte farmacológico[106].

Las medidas que se adoptan para corregir las alteraciones hemodinámicas son: optimización de la volemia, posición en trendelemburg, evitar la compresión del ventrículo derecho contra la caja torácica (abriendo la pleura derecha), empleo de fármacos vasoconstrictores, o incluso inotrópicos si fuera necesario, o colocación del balón de contrapulsación intraaórtico[126, 127]. Estas medidas generalmente son suficientes para restaurar la estabilidad hemodinámica del paciente, pero en ocasiones puede aparecer un estado de deterioro progresivo que no responde a ninguna medida postural o farmacológica, que hace indispensable la instauración de la circulación extracorpórea. Este tipo de situaciones se deben generalmente a la aparición de isquemia o infarto de miocardio intraoperatorio. La tasa de reconversión a cirugía con circulación extracorpórea varía según las series, pero se sitúa en torno al 1-11%. Cuando tiene lugar una inestabilización hemodinámica severa, que obliga a la instauración emergente de circulación extracorpórea, el pronóstico es muy variable, habiendo series en las que se expone una buena evolución en el 90% de los pacientes, mientras que en otras se observa una alta tasa de morbimortalidad[125].

2.4.3. INDICACIONES EN SUBGRUPOS DE RIESGO

La OPCABG supone una importante ventaja, fundamentalmente en aquellos pacientes que presenten un elevado riesgo de sufrir complicaciones derivadas del empleo de la CEC. Los pacientes en los que se espera encontrar un mayor beneficio mediante el empleo de esta técnica son aquellos que pueden presentar mayores complicaciones como consecuencia de la circulación extracorpórea, entre los que cabe destacar: patología vascular periférica y de troncos supraaórticos, aorta ascendente calcificada, insuficiencia renal crónica, mala función ventricular[20].



Los pacientes con **infarto agudo de miocardio reciente o con baja fracción de eyección del ventrículo izquierdo** suponen dos grupos con un riesgo quirúrgico aumentado. Los efectos nocivos de la CEC sobre el miocardio, así como la necesidad de una preservación miocárdica óptima y el peligro de sufrir daño por isquemia-reperfusión, suponen un mayor riesgo para estos pacientes si son intervenidos empleando la circulación extracorpórea. La OPCABG presenta mejores resultados en los pacientes con infarto reciente que la cirugía con CEC[128]. Asimismo, la cirugía sin circulación extracorpórea disminuye el riesgo quirúrgico en pacientes con una fracción de eyección baja[129, 130].

Los **pacientes ancianos** son considerados un grupo de alto riesgo debido a su peor capacidad funcional y a la presencia de múltiples enfermedades concomitantes. El empleo de la CEC en estos pacientes supone un aumento de la morbilidad postoperatoria. La OPCABG mejora la evolución clínica de estos pacientes[131]. La incidencia de ictus, infarto de miocardio perioperatorio, tiempo de intubación, fibrilación auricular postoperatoria, transfusión sanguínea, tiempo de ingreso en la unidad de cuidados intensivos, tiempo de ingreso hospitalario y mortalidad, está disminuida en aquellos intervenidos sin el empleo de la CEC[132, 133]. La edad avanzada se considera como uno de los mayores factores de riesgo de sufrir una lesión neurológica durante el empleo de la circulación extracorpórea, habiéndose presentado la cirugía OPCABG como un método de disminuir la incidencia de eventos cerebrovasculares en este subgrupo de pacientes[134].

Los pacientes con una **aorta ascendente calcificada** también resultan beneficiados con el uso de la OPCABG, ya que puede realizarse revascularización completa sin necesidad de canulación aórtica ni de pinzamiento aórtico, eliminando de esta forma la principal causa de accidentes cerebrales durante la revascularización miocárdica. La OPCABG se relaciona con una menor tasa de aparición de microembolias, que son las principales causantes de las alteraciones neuropsicológicas que se observan tras la circulación extracorpórea. La disminución del número de microembolias cerebrales, determinadas mediante doppler transcraneal, se asocia directamente con mejor estado cognitivo postoperatorio[135]. Los pacientes con estenosis carotídea severa o con historia previa de lesiones neurológicas pertenecen al grupo de alto riesgo de sufrir secuelas neurológicas postoperatorias, por lo que se benefician del uso de la cirugía sin circulación extracorpórea[136].

Al no usar la CEC el riesgo de isquemia renal es menor, por lo que los pacientes con **insuficiencia renal** de diferentes grados también deben ser considerados candidatos idóneos para el empleo de la OPCABG[137]. La insuficiencia renal preoperatoria es un factor independiente de peor pronóstico en los pacientes intervenidos con circulación extracorpórea[138].



En los pacientes con **enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)** también debe considerarse el empleo preferencial de la cirugía OPCABG[101]. La respuesta inflamatoria sistémica y la alteración de la permeabilidad capilar producida durante la CEC, dan lugar a edema pulmonar y marcado empeoramiento de la función pulmonar. Este empeoramiento puede conllevar la necesidad de intubación prolongada e incluso la aparición de síndrome de distress respiratorio.

En los pacientes con diátesis hemorrágicas o alteraciones de la coagulación, la OPCABG puede ser la técnica de elección. Diversas investigaciones han demostrado que el evitar el empleo de la CEC se asocia a un mayor recuento plaquetario postoperatorio, así como a una mejor función plaquetaria, menor fibrinólisis y menores pérdidas sanguíneas. El empleo de la cirugía sin circulación extracorpórea se ha asociado con una menor necesidad de transfusión sanguínea durante el postoperatorio[139, 140].

2.4.4. LIMITACIONES DE LA TECNICA

Aunque los grupos quirúrgicos con mayor experiencia defienden la OPCABG como el método de elección para cualquier paciente, las indicaciones de esta técnica todavía no están establecidas de forma definitiva. En principio, cualquier paciente candidato a cirugía convencional es susceptible de ser intervenido sin CEC. El apartado de limitaciones está en constante debate, ya que depende mucho de la evolución técnica de los dispositivos empleados en esta cirugía, así como de la propia experiencia y habilidad del cirujano. Los datos de algunos grupos quirúrgicos apuntan la posibilidad de realizar OPCABG entre el 75% y el 98% del total de enfermos que requieren revascularización miocárdica [141].

En la evaluación preoperatoria, son la angina inestable y la función ventricular deprimida los datos que más deben tenerse en cuenta a la hora de decidir la técnica a emplear, para evitar la inestabilización hemodinámica durante la exposición de la cara inferior o lateral. La evolución de la OPCABG muestra que tras la revascularización de la cara anterior se consigue generalmente una buena estabilidad hemodinámica, lo que permite abordar el resto de los territorios coronarios. De esta forma, la situación preoperatoria no es categóricamente excluyente, teniendo además en cuenta que estos pacientes son los que obtendrán un mayor beneficio potencial de ser intervenidos sin CEC[142].

Aún así, se han apuntado una serie de variables anatómicas y hemodinámicas que dificultan la cirugía OPCABG y que podrían ser consideradas como contraindicaciones relativas:



2.4.4.1. Contraindicaciones anatómicas

- La **calcificación coronaria** severa y difusa puede hacer prácticamente imposible la oclusión temporal del vaso y la obtención de un campo quirúrgico exangüe, con lo que la calidad de la anastomosis podría verse reducida. El empleo de shunts intracoronarios podría ayudar en este tipo de situaciones en los que no se puede ocluir el vaso, pero también debe tenerse en cuenta que su empleo en arterias calcificadas o muy ateromatosas no está exento de riesgo de lesionar la superficie endotelial de la arteria coronaria[143].
- La presencia de una **arteria descendente anterior intramiocárdica** también debe ser considerada una posible contraindicación, ya que su localización y disección con el corazón latiendo puede resultar de gran dificultad.
- **Arterias coronarias de muy pequeño calibre** (inferior a 0,7mm) o localizadas muy cerca del surco auriculoventricular.
- **Corazones de gran tamaño** (diámetro telediastólico superior a 65-70mm) que dificulten su manejo y colocación.
- Presencia de trombos **intraauriculares**, que podrían liberarse con la manipulación del corazón.

2.4.4.2. Contraindicaciones Hemodinámicas

- La **inestabilidad hemodinámica** preoperatoria severa que no revierte a pesar de medidas farmacológicas o la colocación del balón de contrapulsación intraaórtico.
- Existencia de **insuficiencia mitral moderada-severa**, que podría empeorar durante la intervención, desembocando en un cuadro de alteración hemodinámica importante.
- La persistencia de **angina** en el preoperatorio o situación de **insuficiencia cardíaca franca**, que durante la intervención puede suponer la aparición de un cuadro de inestabilización hemodinámica importante.



3. HIPOTESIS DE TRABAJO

La **cirugía coronaria sin circulación extracorpórea (OPCABG)** permite llevar a cabo la revascularización miocárdica sin necesidad de emplear ningún circuito ajeno al organismo, con la potencial ventaja de la desaparición de la hemodilución producida por estos circuitos y la cardioplegia.

El empleo de los **sistemas de mini-circulación extracorpórea (MECC)** disminuye la aparición de los efectos deletéreos de la circulación extracorpórea convencional gracias a su diferente configuración estructural. El volumen de cebado reducido, el empleo de menor dosis de cardioplegia, la ausencia de reservorio y la menor longitud y sección de las líneas del circuito, son factores fundamentales de esta técnica, todos ellos destinados a disminuir la hemodilución y mejorar la evolución postoperatoria.

Se establece la hipótesis de que no existen diferencias en el grado de hemodilución al que se someten los pacientes entre ambas técnicas quirúrgicas.

La hemodilución será la variable principal del estudio. La misma será estudiada a través de la comparación del hematocrito observado en cada grupo.

Se considerará probada la hipótesis si el resultado obtenido muestra una diferencia inferior al 10% en los hematocritos observados entre ambos grupos, durante el período postoperatorio inicial (primeras 48 horas).



4. OBJETIVO DEL TRABAJO

Comparar dos técnicas quirúrgicas de revascularización miocárdica: cirugía sin circulación extracorpórea (OPCABG) y cirugía con mini-circulación extracorpórea (MECC).

1.- Variable principal.

Hemodilución observada en ambos grupos. Esta se determinará a través de la comparación del hematocrito de cada uno de los grupos durante el proceso postoperatorio (primeras 48 horas).

2.- Variables secundarias

2.1. Determinar la necesidad de transfusión de hemoderivados en cada grupo

2.2. Determinar las variaciones observadas en cada grupo respecto a los siguientes parámetros biológicos:

- Creatín fosfo-quinasa
- Troponina T
- Glucemia
- Leucocitos
- Plaquetas

2.3. Morbilidad comparativa: determinar la aparición de las siguientes complicaciones a lo largo del proceso postoperatorio (primeras 48 horas).

- Insuficiencia renal
- Fibrilación auricular
- Infarto perioperatorio
- Inestabilidad hemodinámica
- Ictus
- Reintervención por sangrado
- Muerte

2.4. Evolución clínica: comparación de los siguientes datos

- Horas de extubación
- Días de ingreso en UCI postoperatoria
- Días de ingreso hospitalario



5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio prospectivo y aleatorizado en 230 pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica en el Hospital de la Santa Creu y Sant Pau.

Tras el proceso de aleatorización, 117 pacientes fueron asignados al grupo OPCABG (revascularización sin circulación extracorpórea) y 113 al grupo MECC (revascularización con mini-circulación extracorpórea).

5.2. PACIENTES

Tras aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau (Anexos 1 y 2), y previo consentimiento informado, un total de 230 pacientes que ingresaron para ser sometidos a cirugía electiva de revascularización miocárdica, fueron aleatorizados a uno de los dos grupos de estudio. El primer paciente incluido en el estudio fue intervenido el 9 de enero de 2006, y el último paciente del estudio fue intervenido el 6 de noviembre de 2008. Durante ese período de tiempo, un total de 558 pacientes fueron sometidos a cirugía de revascularización miocárdica en el Hospital de Sant Pau. El número de pacientes incluido en el estudio supuso un 41,8% del total de pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica.

Para asegurar la equivalencia entre ambos grupos, los pacientes debían ser candidatos apropiados para cualquiera de las dos técnicas quirúrgicas, por lo que aquellos pacientes que presentasen alguna contraindicación para alguna de las dos técnicas fueron excluidos. Los criterios de exclusión empleados fueron (Tabla 5):

- a)** Coexistencia de otra cardiopatía que requiriera otro procedimiento asociado durante la intervención (recambio valvular, cirugía de la fibrilación auricular, etc).
- b)** Insuficiencia aórtica de grado ligero o superior, que impidiera una correcta administración de la solución de cardioplegia.
- c)** Fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior a 40%.
- d)** Haber estado recibiendo tratamiento con eritropoyetina o ferroterapia endovenosa durante los 3 meses previos a la intervención.
- e)** Hematocrito inferior al 35% el día previo a la intervención

f) Fase aguda o subaguda de un accidente cerebral vascular. Debiendo haber pasado al menos 6 meses de recuperación desde el momento del diagnóstico.

g) Reintervención quirúrgica

TABLA 5

| CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DEL ESTUDIO |
|---|
| 1. Coexistencia de otra cardiopatía |
| 2. Insuficiencia aórtica de grado ligero o superior |
| 3. FEVI <40% |
| 4. Haber estado recibiendo tratamiento con eritropoyetina (EPO) |
| 5. Hematocrito inferior al 35% |
| 6. Fase aguda o subaguda de un accidente cerebral vascular |
| 7. Reintervención |

5.2.1. GRUPOS DE ESTUDIO

Todos los pacientes presentaban aterosclerosis coronaria diagnosticada y confirmada mediante cateterismo y con indicación de cirugía de revascularización miocárdica según las guías de actuación clínica vigentes[20, 144]. Tras el ingreso y previa solicitud del consentimiento informado, los pacientes fueron aleatorizados, siguiendo un algoritmo generado por ordenador, en uno de los dos grupos de estudio:

1.- GRUPO OPCABG

Cirugía de revascularización sin circulación extracorpórea

2.- GRUPO MECC

Cirugía de revascularización con mini-circulación extracorpórea

5.2.2. TECNICA QUIRÚRGICA GENERAL

La cirugía de revascularización sin CEC supone la técnica estándar en el Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau. Este estudio se inició una vez que todos los cirujanos que participaron en el mismo, y todos ellos con amplia experiencia en la cirugía OPCABG, habían adquirido experiencia en el empleo de sistemas de mini-circulación extracorpórea para la cirugía de revascularización miocárdica.

Todos los pacientes fueron intervenidos vía esternotomía media.



Los injertos mayoritariamente empleados fueron la arteria mamaria interna izquierda y la arteria radial del brazo no dominante. Se empleó un segmento de vena safena en los casos en los que fuera necesario un injerto adicional. La disección de los injertos se realizó mediante el empleo de bisturí eléctrico. La arteria mamaria se empleó de manera eskeletonizada o pediculizada, en función a la preferencia del cirujano. La arteria radial siempre fue empleada de manera pediculizada.

La heparina fue administrada en ambos grupos tras la disección de los injertos, generalmente antes de cortar el extremo distal de la arteria mamaria interna. En el grupo OPCABG se empleó un protocolo de heparinización con heparina sódica en dosis de 1,0mg/kg peso del paciente, siendo necesario alcanzar un tiempo de coagulación activado (TCA) superior 300 segundos. En el grupo MECC se empleó un protocolo de heparinización con heparina sódica en dosis de 3,0mg/kg de peso, siendo necesario alcanzar un TCA de superior a 450 segundos. Concluida la intervención, se procedió a la reversión del efecto de la heparina mediante el uso de protamina, en relación 1:1 respecto a la heparina administrada.

Tras la disección de los injertos a emplear, una vez administrada la heparina, y si así lo requería la estrategia quirúrgica del caso, se procedió a la confección de injertos compuestos, fundamentalmente anastomosis termino-lateral en "T" entre la arteria radial y la arteria mamaria.

Se realizó control intraoperatorio del flujo de todas las derivaciones aortocoronarias mediante el empleo de un sistema de medición por tiempo de tránsito (Medi-Stim Butterfly Flowmeter, Medi-Stim AS, Oslo, Norway).

Tras la intervención, todos los pacientes fueron trasladados a la Unidad de Cuidados Intensivos Postoperatorios.

5.2.3. TÉCNICA QUIRÚRGICA GRUPO OPCABG

En los casos realizados sin circulación extracorpórea, la anastomosis distal entre la arteria mamaria y la arteria descendente anterior fue generalmente la primera en realizarse. La arteria mamaria se empleó para la arteria descendente anterior, y en determinadas ocasiones para alguna rama diagonal, confeccionando un injerto secuencial. Posteriormente se realizaron las anastomosis de la cara lateral (territorio de la arteria circunfleja) y la cara inferior (territorio de la arteria coronaria derecha) del corazón. Se emplearon puntos de tracción pericárdica situados entre ambas venas pulmonares inferiores para ayudar a la elevación del ápex cardíaco.

En los casos necesarios, tras la realización de las anastomosis distales, se procedió al empleo de pinzamiento parcial aórtico para la realización de las anastomosis proximales.

Los estabilizadores mecánicos empleados para este grupo fueron:

- Axius Stabilize™ y Xpose Apical Positioning Device™, de Guidant OPCABG System (Boston Scientific, Santa Clara, CA, Estados Unidos)
- Octopus Starfish™ heart positioner y Octopus IV™ system tissue stabilizer, de Medtronic Cardiac Surgery Technologies (Minneapolis, MN, Estados Unidos).
- Octopus Urchin™ heart positioner y Octopus Evolution™ tissue stabilizer, de Medtronic Cardiac Surgery Technologies (Minneapolis, MN, Estados Unidos).

Para el control hemostático de la arteriotomía se emplearon alguno de los siguientes sistemas:

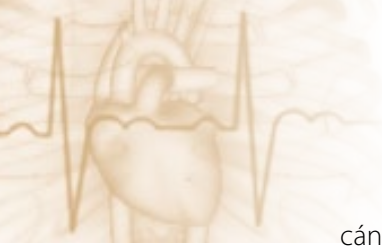
- Axius Coronary Shunt™, de Boston Scientific (Santa Clara, CA, Estados Unidos)
- Sertilac™, hilo elástico de silicona para compresión extrínseca de la arteria coronaria (Peters Surgical, Les Vignes, France)

5.2.4. TÉCNICA QUIRÚRGICA GRUPO MECC

Los sistemas de minicirculación extracorpórea empleados para este grupo fueron:

- Dideco ECC.O System™ (Dideco, Sorin Group, Mirandola, Italy). Sistema de minicirculación extracorpórea compuesto por un oxigenador de membrana de fibra hueca de 1,1m², circuito recubierto de fosforilcolina, flujo máximo de 5 litros/minuto, volumen de cebado de 500cc y cabezal centrífugo.
- Synergy™ (COBE Cardiovascular, Inc, Arvada, Colorado). Sistema de minicirculación extracorpórea compuesto por un oxigenador de membrana de fibra microporosa de 2m², circuito recubierto de fosforilcolina, flujo máximo de 8 litros/minuto, volumen de cebado de 600cc y cabezal centrífugo.

En los casos realizados con minicirculación extracorpórea, la conexión del paciente al sistema se llevó a cabo mediante la colocación de una cánula arterial en aorta ascendente de 24F y una



cánula cavoatrial de 32F a través de la orejuela de la aurícula derecha. La solución cardiopléctica se administró a través de una cánula de doble luz colocada en la aorta ascendente. La estrategia empleada para la protección miocárdica fue la administración de dosis repetidas de miniplejia en normotermia cada 15-20 minutos, con una dosis de reperfusión antes de despinzar la aorta (protocolo de Calafiore). En ambos circuitos la longitud total de las líneas era inferior a 1 metro, consiguiendo con esto volúmenes de cebado reducidos. La confección de las anastomosis distales se llevó a cabo de manera semejante a la cirugía sin circulación extracorpórea. Realizadas las anastomosis distales, se administraba una dosis de cardioplejia de reperfusión en normotermia, y posteriormente se procedía al despinzamiento aórtico. Si así era necesario, las anastomosis proximales se realizaron bajo oclusión parcial de la aorta. Una vez conseguido un ritmo cardiaco estable, se procedía a la desconexión del paciente del sistema MECC.

5.3. PROCESO ANESTÉSICO

5.3.1. PREMEDICACIÓN, INDUCCIÓN Y MONITORIZACIÓN

a) Premedicación: 150 mg de ranitidina, 1 mg de loracepam y 5 mg de tranxilium la noche anterior y dos horas antes de la cirugía. A su llegada al área quirúrgica 1.5 a 3 mg de midazolam endovenoso antes de entrar en el quirófano.

b) Inducción anestésica: Tras un período de preoxigenación de 5 minutos, sevoforane inhalado al 8%, seguido de sevoforane al 0.5-2% según requerimientos. Remifentanilo bolus de 1 µg/Kg/min (0.5 µg/Kg/min si edad > 75 años), seguido de perfusión de 0.2-0.7 µg/Kg/min según requerimientos. Administración bloqueante neuromuscular: besilato de atracurio 0.5 mg/kg, y posteriormente bolus 10 mg según requerimientos.

c) Monitorización del paciente: Electrocardiograma de 12 derivaciones, tensión arterial cruenta, pulsioximetría, capnografía, presión venosa central, potenciales evocados auditivos (PEA), ecocardiografía transesofágica.

5.3.2. FLUIDOTERAPIA

a) En ambos grupos: Compensación inicial del ayuno (no se realizó en pacientes diabéticos, que ya son tratados con fluidoterapia preoperatoria), con 500ml de solución coloidal (Voluven™ 6% (Hidroxietilalmidón 130/0.4))

b) Grupo OPCABG: Mantenimiento de la euvolemia (monitorizada por PVC y ecocardiografía) de forma balanceada, con coloides (Voluven™ 6%) y cristaloides (Plasmalyte 148 en agua), compensando pérdidas insensibles (calculadas sobre una pérdida de aproximadamente 5 ml/kg/h) y pérdidas hemáticas no recuperadas.

c) Grupo MECC: Se asumió un aporte promedio en concepto de cebado del circuito y soluciones de cardioplegia de unos 1000cc. Se compensaron (a partir de este aporte) las pérdidas insensibles y las hemáticas no recuperadas a fin de mantener la euvolemia.

5.3.3. MANEJO HEMODINÁMICO

● Grupo OPCABG:

La principal causa de inestabilización hemodinámica durante la realización de las anastomosis distales es la disminución del llenado del ventrículo derecho por la posición verticalizada del



corazón. Ante esto, la caída de las cifras de tensión arterial se compensó fundamentalmente con maniobras posturales (Trendelenburg) y aporte de volumen. Si con estas medidas no se soluciona la situación, con dosis bajas de vasoconstrictor (fenilefrina bolus 25-50 mcg).

Otra posible causa de inestabilización es la aparición de insuficiencia mitral moderada-importante, debida a la distorsión de la base del corazón, o aparición de isquemia transitoria en el territorio lateral y consiguiente disfunción del músculo papilar. Cada caso se compensó oportunamente (variando la posición del corazón hacia una menos distorsionada o intentando compensar la isquemia con el uso de shunts intracoronarios)

Si a pesar de corregir todas las posibles causas no se consiguieron cifras adecuadas de tensión arterial, se diagnosticaría la situación como intolerancia a la manipulación del corazón y se consideraría la reconversión de la técnica quirúrgica, es decir, entrada en circulación extracorpórea convencional, y retirada por tanto del estudio.

La aparición de arritmias ventriculares durante la manipulación del corazón generalmente está producida por una situación de isquemia (previa o aguda) del miocardio. Se intenta prevenir manteniendo cifras de kaliemia por encima de 4 mmol/l, y con la administración de 1 g de sulfato de magnesio al inicio de la intervención. Si a pesar de estas medidas aparecen arritmias importantes y persisten tras tratamiento con lidocaína 1-1.5 mg/kg, se considerará también la reconversión de la técnica y retirada del estudio.

La aparición de otros signos de isquemia miocárdica, como alteraciones segmentarias de la contractilidad (valoradas por ecocardiografía), alteraciones de la repolarización en el ECG o estado de bajo gasto por hipocontractilidad global, se intentarán prevenir mediante la utilización de shunts intracoronarios. Si aparecen, y son refractarios a la terapia farmacológica habitual, se procederá también a la reconversión de la técnica.

● **Grupo MECC:**

El manejo hemodinámico, mucho más sencillo, se encuadra en la obtención de unos correctos parámetros de perfusión tisular mediante la bomba centrífuga del circuito de minicirculación extracorpórea. Se mantendrán unos adecuados niveles presión de perfusión, hematocrito y oxigenación, adecuando la volemia y transfundiendo si el hematocrito desciende por debajo del 18% durante el período de MECC o por debajo del 21% fuera de la misma.

5.4. RECOGIDA DE DATOS

Se obtuvieron 5 muestras de sangre de cada paciente, en los siguientes momentos del proceso perioperatorio:

- a)** Al ingreso del paciente en la Sala de Hospitalización (día previo a su intervención)
- b)** Durante el proceso quirúrgico (en el momento de la administración de la heparina)
- c)** Una vez finalizada la intervención (en el momento de la administración de protamina).
- d)** A su llegada a la Unidad de Cuidados Intensivos Postoperatorios
- e)** A las 6:00 horas del día siguiente a la operación

Las muestras de sangre se obtuvieron a través de venopunción el día del ingreso, y a través de una línea arterial en el resto de momentos. Los datos recogidos del análisis practicado fueron: hemoglobina, hematocrito, plaquetas, leucocitos, creatinina, CPK, y troponina T.

Se determinó el nivel de glucemia, a través de muestras de sangre capilar, realizando el valor promedio horario durante las primeras 48 horas.

Durante la estancia del paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos Postoperatorios se recogieron los siguientes datos: horas hasta la extubación, sangrado total a través de los drenajes mediastínicos (hasta la retirada del sistema de recogida), necesidad de transfusión, número de unidades transfundidas (sangre, plasma o plaquetas) y días de estancia en la unidad.

La toma de las muestras de sangre se realizó por el Personal de Enfermería de la sala de hospitalización, quirófano y UCIPO. La recogida de los datos quirúrgicos fue realizada por los cirujanos. La recogida de los datos de estancia en la UCIPO fue realizada por los anestesiólogos implicados en el estudio, así como por el personal de perfusión. La hoja de recogida de datos empleada se muestra en el Anexo 3.

Durante todo el período de estancia hospitalaria se recogieron datos de morbi-mortalidad. Los eventos adversos recogidos fueron: necesidad de reintervención por sangrado, insuficiencia renal, infarto de miocardio, ictus, fibrilación auricular, inestabilidad hemodinámica y muerte. La definición de cada uno de estos eventos queda recogida en la Tabla 6.

TABLA 6

| DEFINICION DE COMPLICACIONES | |
|------------------------------------|---|
| Reintervención por sangrado | Revisión quirúrgica por débito excesivo por drenajes torácicos. Se considera la revisión cuando el débito es: >300ml en 30 minutos, >150ml durante las primeras 3 horas, >100ml durante las primeras 6 horas. |
| Insuficiencia renal [145] | Disminución superior al 25% en la cifra de aclaramiento de creatinina, calculada según la fórmula de Cockcroft-Gault indexada para una superficie corporal de 1,73m ² (Anexo 4). |
| Infarto de miocardio | Aparición de ondas Q en el ECG de superficie; Aumento de la TnT por encima de 2,5; Evidencia ecocardiográfica de alteraciones segmentarias de la contractilidad de nueva aparición. |
| Ictus | Déficit neurológico de nueva aparición, de más de 24 horas de duración, y que aparece tras el despertar postanestésico o durante la estancia hospitalaria. |
| Fibrilación auricular | Fibrilación auricular de nueva aparición, en paciente sin historia de fibrilación paroxística, persistente o permanente, y que requiere de cardioversión farmacológica o eléctrica. |
| Inestabilidad hemodinámica | Índice cardíaco inferior a 2,5 litros/minuto Necesidad de apoyo inotrópico durante más de 24 horas Necesidad de introducción de balón de contrapulsación |

5.5. ANALISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos fueron introducidos de manera prospectiva en una base de datos electrónica. Posteriormente fueron procesados y analizados mediante el paquete estadístico SPSS 15.0 (Statistical Package for Social Services) (SPSS, Inc. Chicago, IL). Los resultados aparecen expresados como media \pm desviación estándar en las variables cuantitativas, y como porcentajes en las variables categóricas. Las variables continuas fueron comparadas empleando la prueba de t de Student (binomial), y para las variables discretas se empleó la prueba de Chi-cuadrado, o el Test Exacto de Fisher cuando fuera necesario. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos con un poder α de 0,05 ($p < 0,05$).



6. RESULTADOS

6.1. DATOS DEMOGRÁFICOS

Del total de 230 pacientes estudiados, 117 fueron asignados al grupo OPCABG (cirugía sin circulación extracorpórea) y 113 al grupo MECC (cirugía con mini-circulación extracorpórea). Los datos demográficos y preoperatorios aparecen reflejados en la Tabla 7. Las características demográficas de ambos grupos de pacientes eran semejantes, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos. La edad media del grupo OPCABG era de 66,6 años, y la del grupo MECC era de 64,6 años. La distribución por sexos era semejante, con 93 varones en el grupo OPCABG y 96 en el grupo MECC. Los factores de riesgo tampoco presentaban diferencias estadísticamente significativas en ninguno de ellos: diabetes, hipertensión e infarto en el mes previo a la intervención.

6.2. CARACTERÍSTICAS PREOPERATORIAS

Destaca una relativamente alta tasa de insuficiencia renal preoperatoria en ambos grupos (30% vs. 29% en los grupos OPCABG y MECC respectivamente). La función renal fue calculada para todos los pacientes utilizando la cifra de aclaramiento de creatinina según la fórmula de Cockcroft y Gault[146, 147], indexada para una superficie corporal de 1,73m² (Anexo 4). La superficie corporal fue calculada según la fórmula de Mosteller[148] (Anexo 4). De acuerdo con la clasificación K/DOQI CKD (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative / Chronic Kidney Disease)[149] se consideró que la función renal era normal cuando el aclaramiento de creatinina corregido según la superficie corporal era superior a 59ml/min/1,73m². Una cifra entre 30ml/min/1,73m² y 59ml/min/1,73m² fue considerada como insuficiencia renal moderada (insuficiencia renal crónica estadio 3). Una cifra entre 29ml/min/1,73m² y 15ml/min/m² fue considerada como insuficiencia renal severa (insuficiencia renal crónica estadio 4). Finalmente, una cifra inferior a 15ml/min/1,73m² o la necesidad de diálisis convencional preoperatoria fueron consideradas como fracaso renal terminal (insuficiencia renal crónica estadio 5) Del conjunto de pacientes estudiados en ambos grupos, la mayoría presentaban insuficiencia renal moderada (28% en el grupo OPCABG y 29% en el grupo MECC) Solamente 2 pacientes, pertenecientes ambos al grupo OPCABG, presentaban insuficiencia renal severa, con cifras de aclaramiento de creatinina inferiores a 29ml/min/m². Ningún paciente estaba en programa de diálisis preoperatoriamente.

TABLA 7

| CARACTERÍSTICAS PREOPERATORIAS GRUPOS DE ESTUDIO | | |
|--|------------------------------|-----------------------------|
| | CIRUGÍA SIN BOMBA (n=117) | CIRUGÍA CON MECC (n=113) |
| EDAD (años) | 66.6 (41-83) | 64.6 (35-81) |
| SEXO (H/M) | 93/23 | 97/17 |
| FACTORES DE RIESGO (n / (%)) | | |
| Diabetes | 48 (41) | 46 (41) |
| HTA | 77 (66) | 76 (67) |
| IAM <1 mes | 19 (16) | 27 (24) |
| INSUFICIENCIA RENAL (n / (%)) | | |
| TOTAL pacientes | 35 (30) | 33 (29) |
| Moderada | 33 (28) | 33 (29) |
| Severa | 2 (1,7) | 0 (0) |
| FEVI (% / (DS)) | 61 (10,6) | 61,3 (10,9) |
| FEVI >50% (n/%) | 100 (86) | 100 (88) |
| FEVI 40-49% (n/%) | 17(14) | 13 (11) |
| EUROSCORE | | |
| Estándar (DS) | 3,4 (2) | 3,1 (2,2) |
| Logístico (DS) | 2,9 (2) | 2,7 (2,1) |

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo no presentaba diferencias entre ambos grupos, con una media de 61% para el grupo OPCABG y 61,3% para el grupo MECC. Se comprobó que el número de pacientes con fracción de eyección moderadamente reducida (inferior al 50%) era semejante en ambos grupos (14% vs. 11% en los grupos OPCABG y MECC respectivamente).

El cálculo predictivo de mortalidad según el modelo EuroSCORE[150, 151] era semejante en ambos grupos (estándar 3,4 vs. 3,1 y logístico 2,9 vs. 2,7, en los grupos OPCABG y MECC respectivamente)

Durante el estudio se produjo un caso de conversión del grupo OPCABG a cirugía con circulación extracorpórea convencional por mala tolerancia hemodinámica. Este paciente fue excluido de los estudios comparativos posteriores, por lo que el número final de pacientes estudiados fue de 229. Este paciente presentaba una fracción de eyección preoperatoria superior al 50%, no había presentado infarto ni angina inestable reciente y no se conocía portador de ninguna valvulopatía. Se debió concluir su intervención con apoyo de circulación extracorpórea convencional por imposibilidad de mantener una correcta hemodinámica durante la realización de las anastomosis de la cara lateral del ventrículo izquierdo.

TABLA 8

| DATOS QUIRÚRGICOS | | | |
|-------------------------------------|---------------------------|--------------------------|------|
| | CIRUGÍA SIN BOMBA (n=116) | CIRUGÍA CON MECC (n=113) | P |
| ANASTOMOSIS DISTALES (n) | 2,78 | 2,84 | 0,5 |
| Empleo de a. mamaria interna- n (%) | 112 (97%) | 111 (98%) | 0,4 |
| Empleo de a. radial- n (%) | 88 (76%) | 82 (73%) | 0,4 |
| TIEMPO DE INTUBACIÓN (h/rango) | 7,6 (0-144) | 7,2 (1-72) | 0,7 |
| ESTANCIA EN UCIPO (días/DS) | 3,4 (3.0) | 2,9 (1,9) | 0,18 |
| ESTANCIA EN SALA HOSPITAL (días) | 4,9 (6,4) | 3,8 (1,4) | 0,09 |

6.3. RESULTADOS QUIRÚRGICOS

Los datos quirúrgicos aparecen reflejados en la Tabla 8, no habiéndose encontrado diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los parámetros estudiados. El número de anastomosis distales por paciente fue de 2,8 en ambos grupos. El empleo de injertos arteriales fue semejante en ambos grupos, tanto de la arteria mamaria interna (97% y 98% en los grupos OPCABG y MECC respectivamente), como de la arteria radial (76% y 73% respectivamente). La obtención de unos datos tan similares tanto en el número de anastomosis distales, como en el empleo de injertos arteriales, es un reflejo de la amplia experiencia del equipo quirúrgico en ambas técnicas de revascularización. El tiempo de intubación (7,6 horas vs. 7,2 horas, p 0,7), así como la estancia en UCIPO (3,4 días vs. 2,9 días, p 0,18) y planta de hospitalización (4,9 días vs. 3,8 días, p 0,09), fueron semejantes en ambos grupos, sin encontrarse diferencias significativas entre ellas (variables secundarias)

6.4. RESULTADOS HEMATOLÓGICOS

Los resultados hematológicos aparecen reflejados en la Tabla 9. Estos datos son fundamentales en este estudio, ya que son los que van a permitir llevar a cabo la comparación entre la hemodilución observada en ambos grupos (variable principal) y determinar si se cumple la hipótesis de trabajo. En la misma tabla se muestran los resultados concernientes a la necesidad de transfusión en cada grupo (variable secundaria).

La determinación basal tanto del hematocrito como de la hemoglobina no presentaba diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Asimismo la determinación

de ambos parámetros en el momento de su llegada a la UCIPPO no presentaba diferencias significativas, con un hematocrito de 30,6% vs. 30,3% (p 0,7) y una hemoglobina de 101,6g/l vs, 98,8g/l (p 0,1), en los grupos OPCABG y MECC respectivamente. A partir de las determinaciones obtenidas a las 24 horas, ambos parámetros, hematocrito y hemoglobina, presentan diferencias estadísticamente significativas, siempre con menores niveles en el grupo MECC. De esta manera, a las 24 horas, el hematocrito era de 30,1% vs. 29% (p 0,04) y la hemoglobina era de 99,9g/l vs. 95,4g/l (p0,005). Estas diferencias se ven aumentadas, con una mayor significación estadística, a las 48 horas postoperatorias, con un hematocrito de 29,8% vs. 28,3% (p 0,001) y una hemoglobina de 98,6g/l vs. 93,4g/l (p <0,001).

El sangrado total a través de los drenajes fue recogido a las 48 horas de la intervención, momento en el que, en la mayoría de los pacientes, se procede a la retirada de los mismos. Se encontraron diferencias significativas en este parámetro, de tal forma que el grupo OPCABG presentaba mayor sangrado a través de los drenajes mediastínicos (1483ml vs. 1278ml, p 0,025).

TABLA 9

| DATOS HEMATOLOGICOS | | | |
|--------------------------------|---------------------------|--------------------------|------------------|
| | CIRUGÍA SIN BOMBA (n=116) | CIRUGÍA CON MECC (n=113) | P |
| HEMATOCRITO % / (DS) | | | |
| Hematocrito basal | 40,3 (4,5) | 41,3 (4,1) | 0,06 |
| Llegada a la UCIPPO | 30,69 (5,1) | 30,39 (7,5) | 0,72 |
| 24 h. postop. | 30,16 (3,6) | 29,02 (4,8) | 0,047 |
| 48 h. postop. | 29,8 (3,5) | 28,3 (3,1) | 0,001 |
| HEMOGLOBINA g/l / (DS) | | | |
| Basal - g/l (rango) | 133 (91-172) | 138 (106-170) | 0,06 |
| Llegada a la UCIPPO | 101,6 (12,6) | 98,8 (13,8) | 0,19 |
| 24 h. postop. | 99,9 (12,3) | 95,4 (11,8) | 0,005 |
| 48 h. postop. | 98,6 (11,7) | 93,4 (9,9) | <0,001 |
| Mínima postop. | 92,2 (12,6) | 88 (9,2) | 0,01 |
| SANGRADO DRENAJES – ml | 1483 (736) | 1278 (626) | 0,025 |
| TRANSFUSIÓN | | | |
| Pacientes transfundidos: n (%) | 66 (57%) | 69 (61%) | 0,5 |
| Hematíes: nºunid/pac (DS) | 1,4 (1,7) | 1,4 (1,6) | 0,9 |
| Plasma: nº pac (%) | 5 (4,3) | 3 (2,7) | 0,9 |
| Plaquetas: nº pac (%) | 8 (6,8) | 5 (4,4) | 0,7 |

A pesar de encontrarse estas diferencias en la evolución del hematocrito, la hemoglobina y en el sangrado mediastínico total, los datos de pacientes que requirieron transfusión de hematíes (variable secundaria), así como el número de concentrados transfundidos a cada paciente, no

mostraron diferencias significativas entre ambos grupos (pacientes transfundidos 57% vs. 61%, p 0,5, y número de concentrados de hematíes transfundidos por paciente 1,4 vs. 1,4, p 0,9) De la misma manera, el número de pacientes que requirió transfusión de plasma y plaquetas fue semejante entre ambos grupos.

TABLA 10

| PARAMETROS BIOLÓGICOS | | | |
|------------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------|
| | CIRUGÍA SIN BOMBA (n=116) | CIRUGÍA CON MECC (n=113) | P |
| CPK máxima – U/l (DS) | 633 (526) | 899 (1006) | 0,01 |
| TROPONINA T máx. – U/l(DS) | 0,37 (0,57) | 0,32 (0,5) | 0,5 |
| LEUCOCITOS máx.(x109/l) (DS) | 13,2 (4,4) | 13,7 (4,3) | 0,3 |
| PLAQUETAS min. (x109/l) (DS) | 149 (60) | 145 (44) | 0,4 |
| GLUCEMIA media (mg/dl) (DS) | 125,2 (13,3) | 130,9 (15) | 0,042 |
| CREATININA máx.- umol/l (DS) | 89,8 (26,9) | 91,1 (33,2) | 0,7 |

6.5. RESULTADOS BIOQUIMICOS

Dentro del conjunto de parámetros biológicos estudiados (Tabla 10) (variables secundarias) se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la cifra máxima de creatinquinasa (CPK) obtenida en las primeras 48 horas, y la glucemia media presentada por el paciente durante las primeras 48 horas. La CPK mostró valores más elevados en el grupo MECC (633U/l vs. 899U/l, p 0,01). La glucemia era también más elevada en dicho grupo (125mg/dl vs. 130,9mg/dl, p 0,042). De acuerdo con el perfil plasmático típico de la CPK como marcador de lesión miocárdica, sus niveles máximos se encontraron en las determinaciones realizadas a la llegada a la UCIPPO y las primeras 24 horas. Las cifras de troponina T no mostraron diferencias estadísticamente significativas, y al contrario que la CPK, sus valores máximos se encontraron fundamentalmente en las determinaciones obtenidas a las 24 y 48 horas. Las cifras máximas de creatinina obtenidas en las primeras 48 horas postoperatorias no presentaron diferencias estadísticamente significativas. El recuento plaquetario mínimo durante el postoperatorio fue semejante entre ambos grupos (149x10⁹ vs. 145x10⁹, p 0,4), así como el recuento leucocitario máximo (13,2x10⁹ vs. 13,7x10⁹, p0,3).

6.6. RESULTADOS DE MORBI-MORTALIDAD

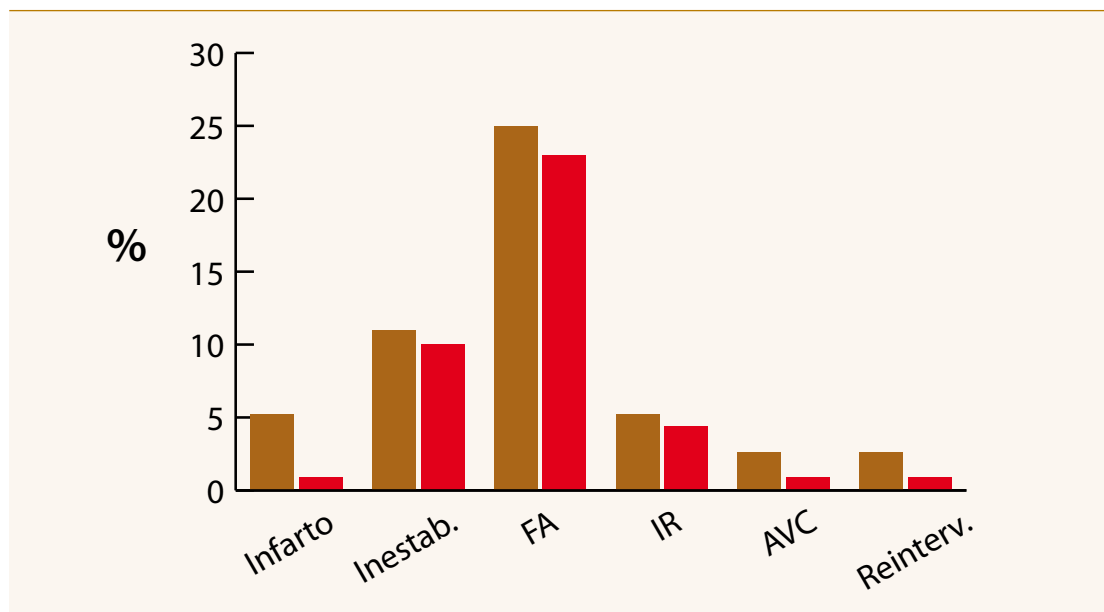
No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la aparición de complicaciones postoperatorias (variables secundarias) entre los dos grupos (ver definición de Complicaciones en Tabla 6). La Tabla 11 y la Figura 21 reflejan la frecuencia de aparición de las mismas. La aparición de infarto de miocardio fue ligeramente superior, pero sin significación estadística, en el grupo OPCABG, con un total de 6 pacientes, mientras que en el grupo MECC solamente 1 paciente presentó criterios diagnósticos de infarto perioperatorio. La fibrilación auricular de nueva aparición fue la complicación más frecuente de todas las recogidas en el estudio. La tasa de fibrilación auricular del grupo OPCABG fue del 25%, frente a un 23% del grupo de cirugía con MECC (p=0,7).

TABLA 11

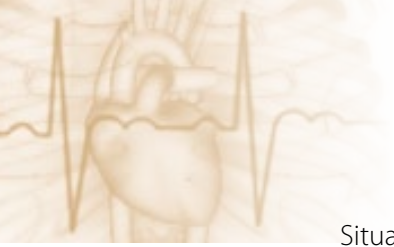
| COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS | | | |
|--|---------------------------|--------------------------|-----|
| | CIRUGÍA SIN BOMBA (n=116) | CIRUGÍA CON MECC (n=113) | P |
| INFARTO PERIOPERATORIO n (%) | 6 (5,2) | 1 (0,9) | 0,1 |
| INESTABILIDAD HEMODINAMICA n (%) Balón de contrapulsación postop. | 13 (11) 4 | 11 (10) 1 | 0,8 |
| FIBRILACIÓN AURICULAR n (%) | 29 (25) | 26 (23) | 0,7 |
| INSUFICIENCIA RENAL n (%) Hemodiafiltración | 6 (5,2) 2 | 5 (4,4) 0 | 0,8 |
| AVC n (%) | 3 (2,6) | 1 (0,9) | 1 |
| REINTERVENCIÓN POR SANGRADO n (%) | 3 (2,6) | 1 (0,9) | 0,5 |
| MUERTE n | 0 | 0 | - |

A pesar de la alta tasa de insuficiencia renal moderada preoperatoria que presentaban ambos grupos de estudio, la aparición de nuevos casos de insuficiencia renal durante el postoperatorio no fue frecuente. Un total de 6 pacientes del grupo OPCABG y 5 pacientes del grupo MECC cumplieron criterios de insuficiencia renal aguda postoperatoria. Solamente 2 pacientes requirieron terapia sustitutiva con hemodiafiltración veno-venosa continua, ambos pertenecientes al grupo OPCABG.

FIGURA 21: Complicaciones postoperatorias.



(Grupo OPCABG: columnas marrones. Grupo MECC: columnas rojas)



Situación de inestabilidad hemodinámica fue presentada por 13 pacientes del grupo OPCABG y 11 del grupo MECC, lo cual no supone diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p 0,8$). De estos pacientes, un total de 5 requirieron implantación de balón de contrapulsación intraaórtico durante el período postoperatorio, 4 pertenecientes al grupo OPCABG y 1 perteneciente al grupo MECC. En el resto de complicaciones postoperatorias, accidente cerebrovascular y reintervención por sangrado, tampoco se encontraron diferencias significativas.

No se produjo ningún caso de mortalidad en ninguno de los dos grupos estudiados.



7. DISCUSIÓN

Como consecuencia de la aparición de nuevas técnicas de revascularización miocárdica (angioplastia percutánea con o sin implantación de stent, stents liberadores de fármacos, programas de angioplastia primaria y de rescate, etc) y de la mejoría en el tratamiento médico (fibrinólisis precoz, agentes inhibidores de la agregación plaquetaria, hipolipemiantes nuevos y de mayor potencia), los pacientes remitidos para cirugía de revascularización presentan progresivamente anatomías coronarias más complejas, mayor número de lesiones coronarias, mayor asociación de comorbilidades, mayor edad, etc. Todos estos factores producen un aumento significativo del riesgo quirúrgico en dicha población.

La cirugía de revascularización miocárdica con circulación extracorpórea es un procedimiento ampliamente establecido, seguro, efectivo y reproducible. A pesar de las mejoras técnicas introducidas en los circuitos de circulación extracorpórea, la morbilidad asociada a su empleo no ha desaparecido completamente, de tal forma que el empleo de la CEC siempre aparece relacionado con cierto grado de activación del complemento, liberación de citoquinas y sustancias vasoactivas, y la posibilidad de promover la aparición de alteraciones de la coagulación, alteraciones respiratorias, eventos neurológicos, etc [152]. El desarrollo de la cirugía de revascularización coronaria sin circulación extracorpórea permitió evitar los efectos negativos asociados a la CEC convencional. Esta técnica ha sido propuesta como una alternativa para disminuir la morbilidad y mortalidad asociada a la cirugía de revascularización [100, 102, 106], así como para disminuir la estancia hospitalaria y los costes asociados a la cirugía. Aún así, su alta complejidad técnica, la posibilidad de una revascularización incompleta, fundamentalmente en pacientes con anatomías coronarias complejas, no han permitido que esta técnica se imponga como única en la revascularización quirúrgica. El papel de la OPCABG en la cirugía de revascularización continúa siendo controvertido, y parece que una correcta selección de los pacientes es la clave para conseguir unos buenos resultados con esta técnica [153].

Los sistemas de mini-circulación extracorpórea representan un punto intermedio entre ambas técnicas, ya que combinan las ventajas de la circulación extracorpórea (campo quirúrgico exangüe y estable), con una menor tasa de efectos negativos asociados a la misma (menor inflamación, hemodilución y transfusión). El empleo de estos sistemas ha demostrado su seguridad y reproducibilidad en múltiples estudios. Su concepto está basado en i) el empleo de un sistema cerrado, en el que la sangre no entra en contacto con el aire, ii) circuitos más cortos cuyo interior está recubierto de sustancias destinadas a disminuir la respuesta inflamatoria, y iii) un bajo volumen de cebado y cardioplegia, destinado a reducir la hemodilución [75-77, 86, 92, 154].

Se han publicado diversos estudios comparativos entre la cirugía coronaria con CEC convencional y con MECC, encontrando menor tasa de complicaciones postoperatorias en este último grupo. Por el contrario, son pocos los estudios que han comparado la cirugía coronaria sin circulación extracorpórea y con MECC. Mazzei et al. desarrollaron un estudio prospectivo en 150 pacientes comparando MECC y cirugía sin circulación extracorpórea. En el mismo, demostraron que ambos grupos presentaban datos muy similares de liberación de marcadores inflamatorios (IL-6 y proteína S100) y de marcadores de daño miocárdico (CK), con semejantes tasas de mortalidad y de morbi-mortalidad durante el primer año[152]. Formica et al. desarrollaron un estudio prospectivo en 60 pacientes centrado en la comparación de la inflamación entre ambas técnicas. Según sus resultados, la MECC es una opción quirúrgica que puede ser considerada similar a la cirugía sin CEC en términos de respuesta inflamatoria sistémica, lesión miocárdica y evolución postoperatoria[155]. Puehler comparó los resultados clínicos obtenidos con la OPCABG, la CEC y la MECC. La gran limitación que presentaba este estudio es que los grupos no estaban aleatorizados, de tal forma que el tratamiento de cada paciente se realizó en función a la preferencia del cirujano. En el mismo trabajo estaban incluidos pacientes intervenidos de forma electiva y pacientes urgentes. Sus resultados eran semejantes entre las tres técnicas, encontrando un ligero beneficio en términos de morbilidad en aquellos pacientes urgentes intervenidos con MECC[153].

En el presente estudio se han comparado de manera prospectiva los resultados analíticos y clínicos obtenidos en 230 pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica, divididos en dos grupos en función a la técnica quirúrgica empleada: cirugía sin circulación extracorpórea (OPCABG) o con sistema de mini-circulación extracorpórea (MECC). Se ha prestado especial atención a la hemodilución (variable principal), dada su relación con diversas complicaciones postoperatorias de gran relevancia, tales como la insuficiencia renal y la necesidad de transfusión. La evolución clínica y la aparición de complicaciones postoperatorias también han sido comparadas (variables secundarias), destacando las ya mencionadas insuficiencia renal y necesidad de transfusión, así como otras: fibrilación auricular, accidente cerebro-vascular, infarto perioperatorio, etc. Se establecieron una serie de criterios de inclusión, de tal forma que solamente pacientes electivos y que fuesen susceptibles de ser intervenidos mediante ambas técnicas fueron incluidos en el estudio. Los resultados obtenidos sugieren que, en grupos de pacientes con un riesgo preoperatorio semejante, ambas técnicas resultan comparables en términos de hemodilución y de morbilidad postquirúrgica.



7.1. HEMATOCRITO, ANEMIA Y HEMODILUCIÓN

Múltiples estudios, entre los que destacan los desarrollados por Habib, Swaminathan y Karkouti, han relacionado de manera directa las bajas cifras de hematocrito durante la intervención quirúrgica y la mayor aparición de complicaciones postoperatorias, fundamentalmente la insuficiencia renal, pero también otras tales como sepsis, fracaso multiorgánico, síndrome de bajo gasto cardíaco, etc[6, 64, 156]. Incluso autores como Fang han demostrado que las bajas cifras de hematocrito son un factor de riesgo independiente de mayor mortalidad[61]. La hemodilución durante la cirugía llevada a cabo con circulación extracorpórea convencional resulta de la mezcla del volumen de cebado cristalóide y coloide, con la sangre del paciente. De esta forma, el hematocrito del paciente, como consecuencia de la hemodilución sufrida, disminuye. Para evitar la aparición de una hemodilución severa, los principales factores que pueden variarse son: el hematocrito preoperatorio y el volumen de cebado de los circuitos. Son múltiples los métodos que se han propuesto para disminuir la hemodilución del paciente, entre los que cabe destacar: control estricto de las pérdidas sanguíneas durante la cirugía, empleo de recuperadores de células y transfusión del volumen recuperado, cebado retrógrado autólogo del circuito, circuitos de longitud y tamaño adecuado a la superficie corporal de cada paciente, mejor control del estado físico preoperatorio del paciente (hemoglobina y hematocrito fundamentalmente), disminución del volumen de sangre desechado durante las venopunciones y disminución del número de extracciones sanguíneas realizadas durante la hospitalización.


Aunque la asociación entre la hemodilución o bajo hematocrito con la aparición de efectos adversos tras la cirugía cardíaca ha sido claramente establecida, el grado de hemodilución a partir del cual la aparición de complicaciones aumenta de manera significativa todavía no está bien determinado. DeFoe et al. llevaron a cabo un estudio observacional en el que se observó la asociación existente entre el bajo hematocrito durante la circulación extracorpórea y la aparición de complicaciones postoperatorias. De esta forma, observaron que un hematocrito inferior al 19% durante la CEC se asociaba con una mortalidad intrahospitalaria dos veces superior a la esperada, así como un hematocrito inferior al 23% producía una tendencia de mayor mortalidad[62]. Se han desarrollado diferentes estudios buscando una cifra óptima de hematocrito durante la circulación extracorpórea para minimizar la aparición de estas complicaciones, sin que se haya podido determinar una cifra exacta. Von Heymann et al. demostraron, en un estudio llevado a cabo sobre 54 pacientes, que un hematocrito superior a 20% durante la CEC, mantenía una adecuada transferencia de oxígeno al cuerpo, y no se asociaba con una mayor aparición de complicaciones postoperatorias[68]. Parece haber cierto

consenso en que la mortalidad aumenta cuando la cifra de hematocrito es inferior al 14% en pacientes con riesgo moderado, e inferior al 17% en pacientes de alto riesgo[61].

La cirugía con CEC convencional somete a los pacientes a una situación de hemodilución importante. La cirugía con MECC disminuye esta situación, gracias a la configuración estructural del sistema (líneas cortas, de menor calibre y ausencia de reservorio). La cirugía OPCABG presenta un bajo grado de hemodilución, pero no lo elimina por completo, ya que es preciso el aporte de cierta cantidad de volumen a lo largo de la intervención, para mantener la estabilidad hemodinámica. Ante estas diferencias, y dada la gran importancia que tiene la hemodilución en la evolución del paciente, en el presente estudio se formuló la hipótesis de que la hemodilución en los grupos MECC y OPCABG era semejante. Para determinar la hemodilución a la que se sometía a cada grupo, se estudió la evolución del hematocrito durante las primeras 48 horas postoperatorias. Se consideró que si la diferencia entre los hematocritos observados en cada grupo era inferior al 10%, se daría por probada la hipótesis de trabajo. Conjuntamente con el hematocrito, también se determinó la hemoglobina durante las primeras 48 horas, cuyo perfil evolutivo es semejante al del hematocrito, y también puede considerarse como un indicativo de la hemodilución del paciente.

Los resultados sobre la evolución del hematocrito y la hemoglobina aparecen reflejados en la Tabla 9. En estos datos se comprueba como, inmediatamente tras la cirugía, en la determinación realizada a la llegada del paciente a la UCIPO, se observa un importante descenso de los niveles de hemoglobina y hematocrito, semejante en ambos grupos. Posteriormente, se produce un progresivo y ligero descenso de hematocrito y hemoglobina, siempre con cifras menores de ambos en el grupo MECC, alcanzando diferencia estadísticamente significativa en las determinaciones obtenidas a las 24 y 48 horas (Fig. 21). La mayor diferencia de hemoglobina se encuentra en la determinación realizada a las 48 horas (98g/l vs. 93g/l, p0,000). La mayor diferencia de hematocrito entre ambos grupos se encuentra asimismo en la determinación realizada a las 48h (30% vs. 28%, p 0,001). Esta diferencia, aún siendo estadísticamente significativa, no es superior al 10%, por lo que se da por probada la hipótesis de trabajo, en la que se determina que no existe diferencia en la hemodilución entre ambos grupos de estudio.

Como se ha comprobado en los datos obtenidos en el estudio, y anteriormente expuestos, los niveles de hematocrito son menores en el grupo MECC. De la misma forma, el grupo MECC presenta menores cifras de hemoglobina en todas las determinaciones realizadas. Esta disminución de hemoglobina y hematocrito no pueden relacionarse de manera exclusiva con un mayor sangrado perioperatorio, ya que el sangrado por los drenajes mediastínicos es significativamente mayor en el grupo OPCABG (1483ml vs. 1278ml, p0,025). Tampoco puede

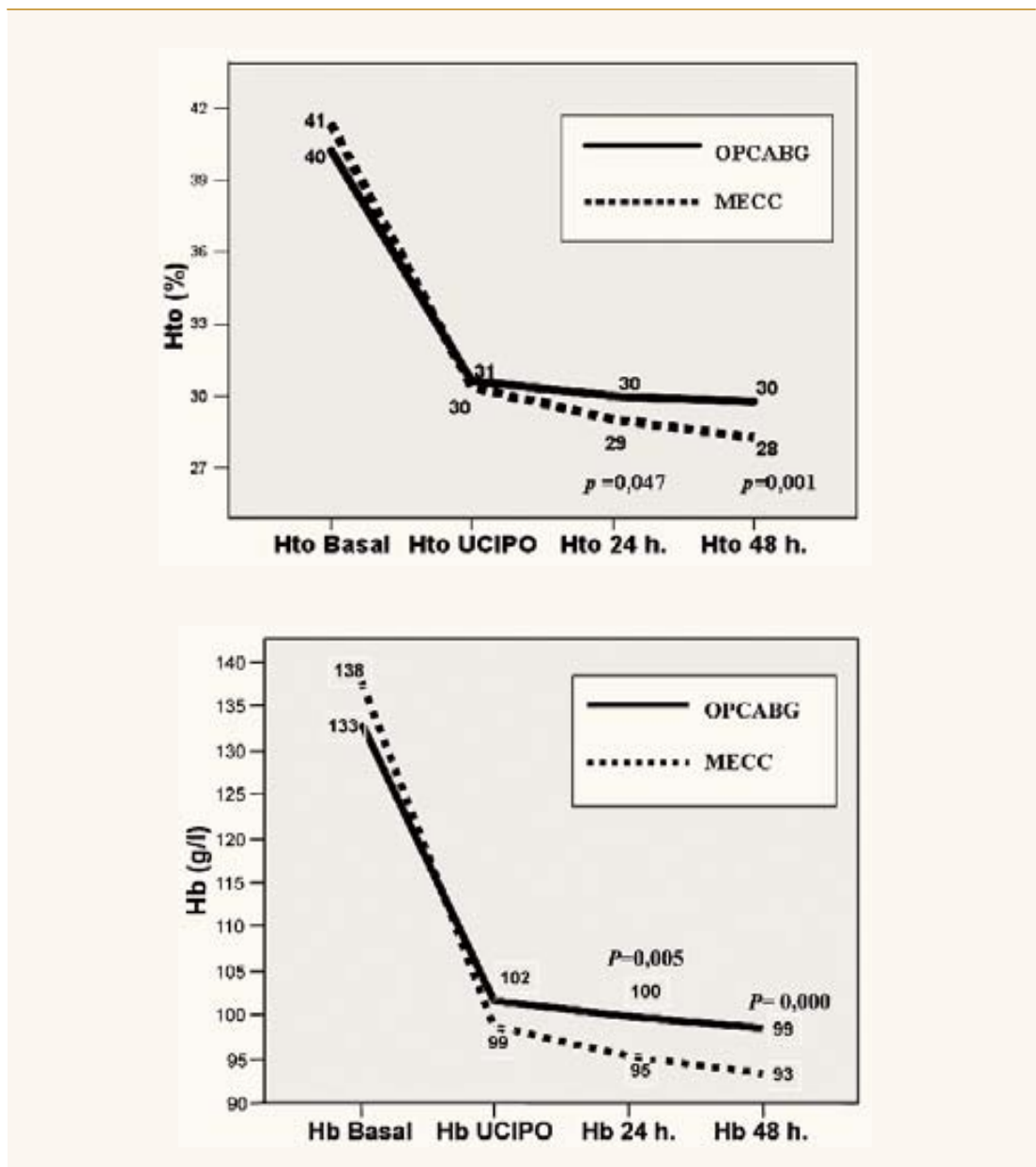


atribuirse a un mayor aporte de volumen cristaloiide durante la intervención quirúrgica, como consecuencia del volumen de cebado o la cardioplegia, ya que como se explicó en el apartado de Métodos, ambos grupos de pacientes recibieron el mismo aporte de volumen. Además, y de gran importancia, si la mayor hemodilución se produjera durante la intervención quirúrgica, como consecuencia de un diferente manejo del volumen en ambos grupos, entonces se observaría un mayor descenso de la cifra de hematocrito y de hemoglobina ya desde la primera determinación llevada a cabo (llegada a la UCIPPO).

Resultados semejantes a los aquí observados fueron presentados por Remadi et al. En su estudio mostraron unas cifras de hemoglobina muy estables en el grupo MECC, fundamentalmente hasta las primeras 6 horas del postoperatorio, con un progresivo descenso durante las 48 horas siguientes. Esta evolución de las cifras de hematocrito y hemoglobina observadas en el grupo MECC (mayor hemodilución y anemia a partir de las 24 horas postoperatorias) quizá pueda explicarse de manera multifactorial. Quizá la disminución de estos dos factores pueda deberse a la posible hemólisis que tiene lugar como consecuencia del traumatismo que la bomba centrífuga produce sobre los hematíes. Este trauma sobre los hematíes podría dar lugar a su ruptura intravascular, con liberación de hemoglobina libre al plasma y que analíticamente se traduciría en una determinación de hemoglobina inferior. Para corroborar esta hipótesis sería necesario realizar nuevos estudios, tales como la determinación de hemoglobina libre, haptoglobina o LDH en plasma, así como prolongar el tiempo de observación de las cifras de hemoglobina para comprobar si estas presentan tendencia a igualarse, o por el contrario continúan su evolución divergente. Otra posible explicación sería el posible mayor aporte de volumen que estos pacientes reciben durante el postoperatorio inmediato en la UCIPPO. Los pacientes intervenidos con mini-circulación extracorpórea, a pesar de la menor inflamación que este sistema produce en comparación con la CEC convencional, pueden presentar un cierto estado de respuesta inflamatoria sistémica como consecuencia de la interacción de la sangre con superficies extrañas, superior al de aquellos intervenidos sin CEC, cuya única fuente de inflamación sería el trauma quirúrgico. Esta situación podría dar lugar a mayor vasodilatación, hipotensión arterial, descenso de las presiones de llenado ventriculares y por lo tanto los pacientes precisarían de un mayor aporte de volumen durante las primeras horas de estancia en la UCIPPO, lo cual daría lugar a un descenso de las cifras de hematocrito y hemoglobina. Sería necesario por tanto estudiar o estandarizar el tratamiento postoperatorio al igual que se ha hecho con el proceso anestésico intraoperatorio, y realizar determinaciones con mayor tiempo de observación para comprobar si las cifras de hemoglobina continúan su evolución descendente o por el contrario tienden a igualarse. Asimismo, podría contabilizarse el

volumen total de fluidos coloides y cristaloides que se le administra a cada paciente durante el postoperatorio inmediato, para corroborar la hipótesis previa y confirmar si esta hemodilución se produce fundamentalmente en el período postquirúrgico. En el estudio realizado por Beghi [74, 154] se mostraron unas cifras de hemoglobina en los pacientes intervenidos con MECC muy estables a lo largo del proceso postoperatorio. En principio cabe suponer que un estudio de mayor duración permitiría observar una progresiva tendencia hacia la normalización de estas cifras, recuperando el grupo MECC cifras semejantes a las del grupo OPCABG.

FIGURA 22. Evolución hematocrito y hemoglobina




Evolución de las cifras de hematocrito y hemoglobina en las primeras 48 horas postoperatorias. Las cifras expresan la media del grupo en cada determinación. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las muestras obtenidas a las 24 y 48 horas, con menores cifras en el grupo MECC.

7.2. MECC, HEMODILUCIÓN E INSUFICIENCIA RENAL

La insuficiencia renal postoperatoria es una importante complicación que tiene lugar en un elevado número de pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Cuando aparece, altera seriamente el pronóstico del paciente, elevando el riesgo de mortalidad. Según algunos estudios, esta aparece hasta en el 30% de los pacientes intervenidos[157-159]. Cuando la insuficiencia renal postoperatoria es lo suficientemente grave como para que sea necesario emplear tratamiento sustitutivo, situación que ocurre hasta en el 2% de los pacientes, la tasa de mortalidad puede llegar a ser del 50%[159]. En diversos estudios que han evaluado los factores de riesgo asociados con el desarrollo de insuficiencia renal postoperatoria, se observó que la mayoría de ellos no eran modificables: insuficiencia renal crónica preexistente, diabetes mellitus, hipertensión, etc. Karkouti dirigió un estudio multicéntrico, en el que se investigaron los factores de riesgo asociados al desarrollo de insuficiencia renal, en 3500 pacientes sometidos a revascularización miocárdica. El estudio se centró en aquellos factores de riesgo que fuesen modificables. En el mismo se encontró que la anemia preoperatoria, la transfusión de hemoconcentrados y la reintervención por sangrado eran los factores de riesgo modificables más claramente relacionados[157].

La patogenia de la insuficiencia renal postoperatoria está relacionada con la isquemia celular, que produce daño tubular y del endotelio vascular renal[160]. El riñón es un órgano particularmente sensible a la isquemia, fundamentalmente su porción medular. La vascularización de los túbulos renales se lleva a cabo por un sistema capilar tipo portal, en el que la sangre previamente ha pasado por el glomérulo renal. Como consecuencia de esta configuración, cuando la sangre transporta poco oxígeno, la gran mayoría del mismo es transferido a los glomérulos y la cortical renal, llegando una sangre con muy baja concentración de oxígeno a los túbulos renales. Durante la cirugía cardíaca el riesgo de daño renal por isquemia es muy elevado, como consecuencia de la menor presión arterial media durante la intervención, la posible aparición de episodios de inestabilidad hemodinámica, la redistribución del flujo sanguíneo renal, etc. Son múltiples los estudios que han relacionado la hemodilución, el bajo hematocrito y la aparición de insuficiencia renal en el postoperatorio de la cirugía de revascularización miocárdica[64, 156]. Los trabajos realizados por Karkouti y Ranucci han demostrado que uno de los factores más importantes asociados con la isquemia renal y con el desarrollo de insuficiencia renal postquirúrgica es la anemia[161]. La anemia produce lesión renal isquémica como consecuencia de una menor transferencia de oxígeno. La transferencia de oxígeno a los tejidos depende del contenido de oxígeno en la sangre arterial, y este a su vez depende fundamentalmente de la concentración de hemoglobina. Ranucci muestra que el factor más determinante de la lesión renal isquémica






es la transferencia de oxígeno al tejido renal, cifrando en 272ml/min/m² el valor crítico de transferencia de oxígeno por debajo del cual sobreviene la lesión renal. Según sus estudios, cuando la transferencia de oxígeno disminuye por debajo de esa cifra, se debe intentar mejorar la misma aumentando el flujo de la circulación extracorpórea o procediendo a la transfusión de hemoconcentrados[59].

En el presente estudio se ha empleado la fórmula de Cockcroft y Gault (corregida para una superficie corporal de 1,73m²) como medición de la capacidad depuradora del riñón[146]. De acuerdo con la clasificación NKF K/DOQI, se consideró que el paciente presentaba insuficiencia renal preoperatoria cuando el aclaramiento de creatinina era inferior a 60ml/min/1,73m²[149]. No existe en la literatura una definición universalmente aceptada para la insuficiencia renal aguda. La misma podría definirse como una situación de “deterioro brusco de las funciones renales, que altera la homeostasis del organismo, se asocia con frecuencia al descenso de la diuresis y produce aumento de la concentración de los productos nitrogenados en la sangre”[145]. Para identificar a aquellos pacientes que cumplen criterios de insuficiencia renal aguda postoperatoria se han desarrollado las denominadas definiciones instrumentales de la insuficiencia renal aguda. Estas emplean generalmente criterios centrados en el aumento de los niveles séricos de creatinina, descenso del filtrado glomerular o la necesidad de tratamiento sustitutivo. Para determinar qué pacientes del presente estudio presentaban insuficiencia renal postoperatoria, se empleó la determinación del filtrado glomerular postoperatorio, tomando como referencia la cifra de creatinina más alta observada durante las primeras 48 horas. De acuerdo con la escala RIFLE[145], se consideró que una pérdida de más del 25% del filtrado glomerular (criterio R, risk) era criterio diagnóstico de insuficiencia renal postoperatoria. Asimismo, la necesidad de iniciar tratamiento sustitutivo también fue considerada como criterio diagnóstico de insuficiencia renal postoperatoria. Con estas definiciones, y tal como refleja la tabla 11, un 5,2% de los pacientes intervenidos sin CEC, y un 4,4% de los pacientes intervenidos con MECC, presentaron insuficiencia renal postoperatoria, siendo necesario iniciar tratamiento sustitutivo de la función renal con hemodiafiltración veno-venosa continua en 2 pacientes, ambos del grupo OPCABG.

Diversos estudios han demostrado unas menores cifras de insuficiencia renal en aquellos pacientes intervenidos con MECC al compararse con pacientes intervenidos con CEC convencional. La menor activación inflamatoria y la menor hemodilución parecen ser los factores determinantes de estos mejores resultados. En el presente estudio, a pesar de las limitaciones inherentes al número de pacientes estudiados, se observa que el grupo MECC, a pesar de presentar una hemodilución ligeramente superior, obtiene unas cifras de insuficiencia



renal postoperatoria semejantes a las obtenidas con la cirugía sin circulación extracorpórea. Este resultado concuerda con los datos presentados por otros autores como Remadi. En este estudio el hematocrito mínimo observado durante el período en el que el paciente permanece conectado al mini-circuito fue de 26%, cifra superior a los valores límite en los cuales se ha observado aumento de las complicaciones derivadas de la hemodilución y la anemia. Estos resultados permiten comprobar que, a pesar de una mayor hemodilución al compararse con la cirugía sin bomba, esta no llega a ser lo suficientemente severa como para producir aumento de las complicaciones derivadas de la misma. También debe tenerse en cuenta que, aunque la cirugía OPCABG juega un papel protector de la función renal gracias a su baja hemodilución, la persistencia del flujo pulsátil, etc., también podría desarrollarse insuficiencia renal postoperatoria si tuviera lugar una situación de inestabilidad hemodinámica, con hipotensión severa y mantenida.

7.3. ANEMIA Y TRANSFUSIÓN

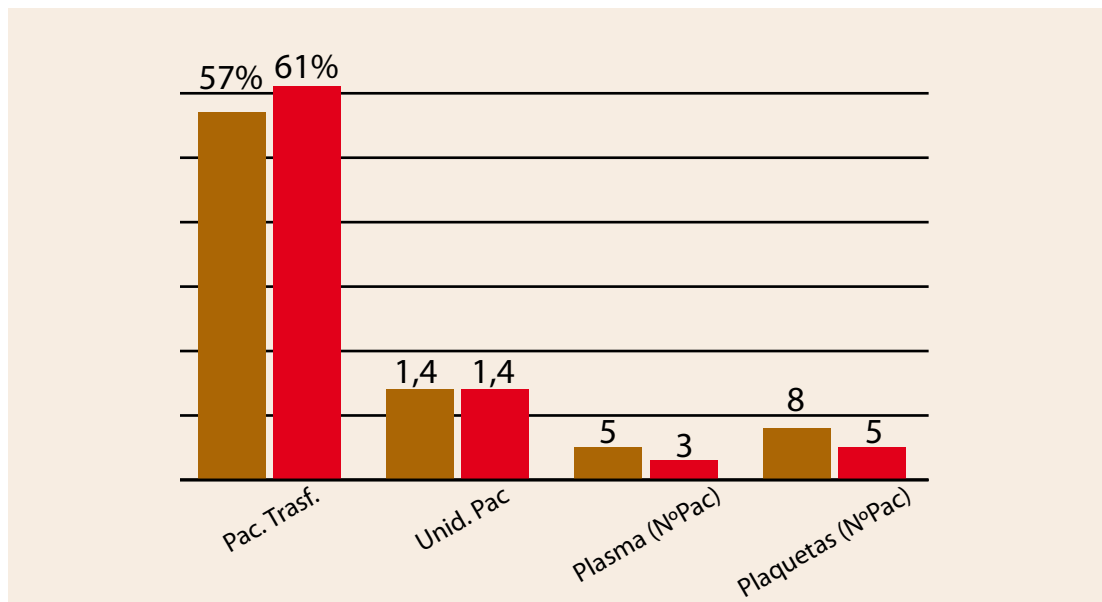
En un paciente con una concentración de hemoglobina normal (aproximadamente entre 140-150g/l) y correctamente oxigenado, cada gramo de hemoglobina transporta 1,39ml de oxígeno. En esta situación, la sangre arterial con una concentración de hemoglobina de 150g/l, transporta 21ml de oxígeno por cada 100ml. En un individuo anémico, con una concentración de hemoglobina de aproximadamente la mitad de lo normal (75g/l), 100ml de sangre solamente son transportan 10ml de oxígeno. Este importante descenso en la capacidad de transporte de oxígeno se traduce en redistribución vascular hacia aquellos tejidos que precisan de mayor aporte de oxígeno, con la consiguiente hipoxia tisular en diversos órganos, así como en un aumento del gasto cardíaco y un mayor consumo de oxígeno por el miocardio, todo ello situaciones negativas en el perioperatorio de la cirugía coronaria.

Dentro de todas las especialidades quirúrgicas, la cirugía cardíaca continúa siendo la que más precisa de transfusión de hemoderivados[162, 163]. La necesidad de transfusión se ha relacionado con toda una serie de efectos deletéreos. Entre estos destaca un mayor riesgo de infección, de bajo gasto cardíaco postoperatorio y de insuficiencia renal[164]. La transfusión de hemoderivados supone un factor de riesgo independiente de mayor morbi-mortalidad tanto a corto como a largo plazo[65, 165]. Además, los productos hemoderivados son escasos, por lo que supone un su elevado coste para todos los sistemas sanitarios. Todos estos factores han llevado a la búsqueda de nuevas técnicas quirúrgicas, desarrollo de programas de autotransfusión, empleo de recuperadores de células, desarrollo de guías de consenso para el control de las transfusiones, etc, encaminados a disminuir la necesidad de transfusión en estos pacientes[163, 166]. A pesar del desarrollo de diversos estudios multicéntricos, y de guías de actuación, se han publicado múltiples artículos en los que se observa una gran variabilidad en la práctica transfusional en diferentes hospitales. El estudio SANGUIS (Safe ANd Good Use of blood In Surgery), llevado a cabo en 1994, evaluaba el empleo de productos hemoderivados en 43 hospitales universitarios de 10 países europeos. En el mismo se observó que las tasas de transfusión dependían más de la práctica individual del médico responsable, que del tipo de procedimiento, el tipo de paciente o del hospital[166]. Hebert et al. realizaron un estudio en 1997 en el que se estimaba que la proporción de transfusiones sanguíneas innecesarias en la práctica médica habitual variaba entre un 6% y un 44%[166].

La población de este estudio, sin diferenciar entre sexos, parte de unas cifras de hemoglobina en el límite inferior de la normalidad: 133g/l en el grupo OPCABG, y 138g/l en el grupo MECC. El someterse a una cirugía cardíaca, partiendo de unas cifras relativamente bajas de hemoglobina, implica que sea de suma importancia encontrar una técnica quirúrgica que

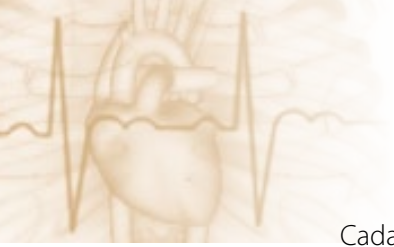
produzca poca pérdida sanguínea, poca anemia y poca hemodilución, para conseguir una correcta recuperación postoperatoria. Contrariamente a lo publicado por Formica et al, que observaron mayores cifras de hemoglobina en el grupo intervenido con MECC, en el presente estudio se observa una mayor anemización en dicho grupo[155], lo cual concuerda con otros grandes estudios randomizados publicados, como el de Mazzei. A pesar de que el grupo MECC presentó cifras significativamente menores de hemoglobina a las 24 y 48 horas postoperatorias, la tasa de pacientes transfundidos, así como el número de concentrados de hematíes transfundidos por paciente, fue la misma tanto en el grupo OPCABG como en el MECC: 57% y 61% respectivamente. Estas cifras se asemejan a la tasa de transfusión obtenida en otros estudios realizados con mini-circuitos[86, 87, 154].

FIGURA 23. Tasa de transfusión y empleo de productos hemoderivados.



(Grupo OPCABG: columnas marrones; Grupo MECC: columnas rojas) El grupo MECC presentó una tasa de transfusión del 61%, frente al 57% del grupo OPCABG (p N.S). El número de unidades de hematíes transfundidas por paciente fue el mismo (1,4). La utilización de plasma y plaquetas fue semejante en ambos grupos (expresado en número de pacientes).

Una posible explicación al hecho de que la tasa de transfusión entre ambos grupos sea semejante, teniendo en cuenta que el grupo MECC presenta mayor hemodilución y anemización, puede ser que el grupo OPCABG es el que mayor sangrado presenta a través de los drenajes mediastínicos. Debido a este mayor sangrado postoperatorio, puede que las cifras transfusionales sean semejantes en ambos grupos. Cabe destacar que, a pesar de un sangrado postoperatorio significativamente mayor en el grupo OPCABG, el número de pacientes que necesitaron revisión quirúrgica postoperatoria por sangrado no presentó diferencias (3 en el grupo OPCABG y 1 en el MECC).




Cada vez son más los grupos quirúrgicos y los hospitales que desarrollan guías clínicas para la transfusión, y no solamente emplean las cifras de hemoglobina y hematocrito como indicadores de necesidad transfusional. Van der Linden demostró que, cuando se emplean guías clínicas de actuación, el número de pacientes transfundidos puede disminuir hasta un 50%[166-168].

7.4. DATOS QUIRÚRGICOS. MARCADORES DE LESIÓN. PROTECCIÓN MIOCÁRDICA. IAM PERIOPERATORIO.

Ambas técnicas presentan, con respecto los datos quirúrgicos, unos resultados semejantes, no habiéndose encontrando ninguna diferencia significativa entre grupos. Puede observarse que el número de injertos por paciente, el empleo de la arteria mamaria interna como injerto principal y la realización de derivación sobre la arteria descendente anterior son semejantes. Todos estos factores son considerados actualmente como indicadores de calidad en la revascularización miocárdica[20]. Cabe destacar el elevado número de anastomosis distales realizado en el grupo OPCABG (2,78), que ha resultado prácticamente el mismo que el grupo MECC (2,84). Este dato contrasta con el número medio de anastomosis distales realizadas en otros estudios, inferiores al aquí observado (en el estudio de Puehler el número medio de anastomosis en el grupo OPCABG era de $2,0 \pm 0,7$, y en el de Formica era de $2,5 \pm 0,6$)[153, 155]. Este dato es el reflejo de la amplia experiencia que el equipo quirúrgico que ha realizado este estudio tiene en la cirugía sin CEC. Como ya se mencionó anteriormente, los grupos con amplia experiencia en cirugía sin circulación extracorpórea consiguen unos resultados superponibles a los obtenidos con la CEC convencional a pesar de su mayor dificultad técnica[106].

Se han publicado diversos estudios que demuestran que la cirugía sin circulación extracorpórea produce menor liberación de marcadores de lesión miocárdica que la cirugía con CEC convencional y que la cirugía con MECC[169]. Remadi encontró menor liberación de troponina T en los pacientes intervenidos con MECC al compararlos con los intervenidos con CEC convencional[169]. En otros estudios, como el de Mazzei, se observó una liberación de CPK semejante entre los grupos MECC y OPCABG, llegando a la conclusión de que el daño miocárdico producido es semejante entre ambas técnicas[152]. Los marcadores bioquímicos de la necrosis miocárdica, fundamentalmente la creatinfosfoquinasa (CPK) y su isoenzima MB (CK-MB), junto con las troponinas cardíacas T e I, son elementos esenciales en la detección de lesión o infarto perioperatorio, junto con otros hallazgos como el electrocardiograma de superficie y las alteraciones ecocardiográficas.

En este estudio, y al igual que los hallazgos ya publicados por otros autores, se ha encontrado una cifra significativamente menor de CPK en el grupo OPCABG[153, 155]. Las cifras de troponina T observadas fueron semejantes en ambos grupos. La CPK es una enzima presente tanto en el miocito cardíaco como en las fibras musculares esqueléticas, por lo que su especificidad como marcador de daño cardíaco no es demasiado elevada. Además, existe una cierta cantidad de CPK circulante en sangre en condiciones normales. Por este motivo hoy en día se emplea la CPK-MB como un marcador con mayor especificidad. La mayor liberación de CPK observada en el



grupo MECC no parece estar en relación con una peor protección miocárdica. La MECC implica la necesidad de la manipulación del corazón para exponer las arterias coronarias enfermas, además de un cierto grado de isquemia muscular sistémica, como consecuencia de la menor presión de perfusión durante el procedimiento. Todas estas circunstancias pueden explicar esa mayor determinación de CPK en el grupo MECC, sin encontrar diferencias en los marcadores más sensibles de lesión miocárdica como es la troponina T.


La cifra de pacientes que fueron diagnosticados de infarto perioperatorio no presentaba diferencias estadísticamente significativas, pero sí una tendencia hacia la significación. En el grupo OPCABG se dieron 6 casos diagnosticados de infarto perioperatorio, mientras que en el grupo MECC solamente apareció uno. De los pacientes diagnosticados de infarto perioperatorio en el grupo OPCABG, cuatro presentaron cifras de troponina T superiores a 2,5, y dos presentaron alteraciones de la contractilidad de nueva aparición en la ecocardiografía. De todos ellos, cuatro precisaron de la colocación del balón de contrapulsación intraaórtico. El único paciente del grupo OPCABG que presentó criterios de infarto fue diagnosticado mediante ecocardiografía.

La situación de inestabilidad hemodinámica se presentó por igual entre ambos grupos, 13 pacientes en el grupo OPCABG y 11 en el grupo MECC. Esta mayor presencia de infarto en el grupo OPCABG podría ser explicada como el reflejo de la mayor complejidad que esta técnica supone, junto con una posible peor estabilidad hemodinámica, a pesar de haberse llevado a cabo en un centro con una amplia experiencia en la cirugía sin circulación extracorpórea. Estas son dos circunstancias propias de esta técnica que, entre otras, han promovido la búsqueda de nuevas soluciones.

7.5. MORBILIDAD. EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA

La evolución clínica postoperatoria ha sido evaluada en función a los datos referentes a horas de intubación y los días de ingreso hospitalario. En ambos grupos fueron semejantes, no encontrándose diferencias en las horas necesarias hasta la extubación (7,6 vs. 7,1, p 0,78), los días de estancia en UCIPPO (3,4 vs. 2,9, p 0,18) y los días de estancia hospitalaria total hasta el alta domiciliaria (4,9 vs. 3,8, p 0,09). Se observa como todos los datos, aún sin significación estadística, son ligeramente favorables al grupo MECC. Immer mostró diferencias estadísticamente significativas en las horas de extubación (12h vs. 16h en el grupo de CEC convencional, p<0,05) y los días de estancia en UCIPPO, al comparar la MECC con la CEC convencional, siendo estos datos favorables a la MECC[3]. Puehler, contrariamente a lo encontrado en este estudio, presentó menor duración de intubación y menor estancia hospitalaria, en el grupo OPCABG[153].

Como complicaciones postoperatorias cabe destacar la fibrilación auricular de nueva aparición como la más frecuente de todas ellas. La fibrilación auricular supone una complicación postoperatoria frecuente, apareciendo entre el 7% y el 40% de los pacientes intervenidos de revascularización miocárdica[170]. Diversos autores la consideran una arritmia benigna y auto-limitada. Su aparición generalmente no altera el pronóstico del paciente, pero se relaciona con una mayor estancia hospitalaria y un mayor consumo de recursos sanitarios, lo que implica un mayor coste[171, 172]. En alguna ocasión, su aparición puede dar lugar a inestabilización del paciente, síndrome de bajo gasto cardíaco, aparición de infarto perioperatorio y accidentes cerebrovasculares. Los mecanismos por los que se produce la fibrilación auricular postoperatoria no se conocen claramente. Los factores de riesgo más claramente relacionados con su aparición son la edad del paciente y ciertos cambios estructurales de la aurícula izquierda (dilatación, atrofia muscular y fibrosis, fundamentalmente). También se han relacionado otros factores tales como hipertensión, infarto de miocardio reciente, retirada de los fármacos betabloqueantes, alteraciones respiratorias, etc[173, 174]. Una de las teorías de aparición de esta arritmia la relaciona con el estado inflamatorio postoperatorio, de tal forma que cualquier intervención quirúrgica mayor podría desencadenarla, pero con mayor probabilidad aquella que desarrolle una respuesta inflamatoria mayor: el empleo de circulación extracorpórea. A su vez, el empleo de cardioplegia, con las alteraciones hidroelectrolíticas que esto conlleva, y la isquemia miocárdica, parecen también factores determinantes de su aparición. El desarrollo y empleo de la cirugía sin circulación extracorpórea y los sistemas MECC, han permitido disminuir su incidencia, pero aún así, esta continúa siendo la complicación más frecuente durante el postoperatorio. En el trabajo de Formica se encontraron tasas mayores de fibrilación auricular en el grupo MECC (hasta el 40%), mientras que en el de Puehler, las cifras fueron semejantes en ambos grupos (20-



22%) y muy superiores respecto al grupo intervenido con CEC convencional (que presentó una aparición del 30%). La alta incidencia de fibrilación auricular en el postoperatorio de la cirugía de revascularización, unido a su alto coste sanitario, ha hecho que se estén desarrollando diversos estudios en múltiples centros, todos ellos encaminados a intentar disminuir su aparición. Entre los protocolos propuestos cabe destacar la administración preoperatoria de betabloqueantes, amiodarona, digital o diltiazem, o de alguna combinación entre ellos[174, 175]. En los datos aquí presentados, la frecuencia de aparición fue semejante en ambos grupos, y semejante a los datos presentes en la literatura (25% de pacientes en el grupo OPCABG y 23% en el MECC).

7.6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este estudio presenta una serie de limitaciones que han de tenerse en cuenta para poder valorar o generalizar sus resultados.

Primero, el tamaño muestral puede no ser lo suficientemente grande como para detectar las diferencias encontradas con un mayor poder estadístico. De esta forma, deberían realizarse nuevos estudios, con mayor número de sujetos incluidos. El número de pacientes intervenidos en un año de cirugía de revascularización miocárdica en un hospital terciario de nuestra área es relativamente bajo, comparado con otros centros europeos o americanos. Esto implicaría que, para conseguir un tamaño muestral alto, el período de investigación sería muy largo. Para salvar este problema sería interesante el desarrollo de un estudio multicéntrico.

En segundo lugar, dado que el estudio se realizó exclusivamente sobre pacientes electivos, con toda una serie de criterios de exclusión, el riesgo quirúrgico observado en ambos grupos era bajo, con lo que la incidencia de complicaciones postoperatorias esperada es, a su vez, baja. Esto implica que los resultados sean tan semejantes en ambos grupos. Si se realizase un estudio semejante incluyendo pacientes de mayor riesgo, es posible que las diferencias encontradas fueran mayores. Por el contrario, se ha de tener en cuenta que el tratarse de dos grupos con riesgo quirúrgico bajo, permite que los resultados aquí encontrados sean fácilmente extrapolables a un número elevado de pacientes que deben ser intervenidos de cirugía de revascularización.

Tercero, el período de recogida de datos sobre la evolución del hematocrito y la hemoglobina se limitó a las primeras 48 horas, que es generalmente el tiempo que el paciente pasa en la UCIPO. Para detectar mejor la evolución de estos parámetros en los pacientes intervenidos en el grupo MECC, habría que haber realizado un mayor número de determinaciones, quizá hasta el quinto o sexto día postoperatorio, o incluso hasta el día del alta, para observar con mayor claridad hasta que día postoperatorio continuaba la tendencia a la anemia y hemodilución, y en que momento el paciente presentaba un repunte de sus cifras de hematocrito y hemoglobina y se equiparaba al grupo OPCABG.





8. RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La incidencia y prevalencia de la cardiopatía isquémica es cada día mayor. El desarrollo de nuevos fármacos y nuevas técnicas para su tratamiento, conlleva que los pacientes derivados para cirugía de revascularización presenten mayor edad, mayor número de comorbilidades y peores anatomías coronarias. El riesgo quirúrgico de esta población es, consecuentemente, cada vez mayor. La cirugía de revascularización miocárdica supone la intervención más frecuente realizada en todos los Servicios de Cirugía Cardíaca, siendo la revascularización con CEC la técnica estándar más empleada en todo el mundo. Los efectos deletéreos asociados a la CEC han llevado a la búsqueda de una nueva técnica que aúne las ventajas de la CEC convencional, con una reducción significativa de sus efectos negativos.

La cirugía sin circulación extracorpórea, debido a su mayor dificultad técnica y la posibilidad de una revascularización incompleta, está presentando un descenso de su aplicación en diversos centros. La cirugía con mini-circuitos supone una nueva vía en la búsqueda de un tratamiento seguro, eficaz y reproducible. Los estudios realizados hasta el momento se muestran prometedores en este sentido. Su comparación con la cirugía sin circulación extracorpórea resulta de gran importancia, ya que permitirá conocer si esta nueva técnica supone una verdadera alternativa a las técnicas ya establecidas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre enero de 2006 y diciembre de 2008 se llevó a cabo un estudio prospectivo y aleatorizado en 230 pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica, divididos en dos grupos: cirugía sin circulación extracorpórea (n=117) y cirugía con mini-circulación extracorpórea (n=113). Se recogieron los datos demográficos, quirúrgicos y de evolución durante las primeras 48 horas postoperatorias. La variable principal del estudio fue la hemodilución, la cual fue estudiada a través de las variaciones del hematocrito. Como variables secundarias se recogieron: i) la necesidad de transfusión, ii) las variaciones observadas en determinados parámetros biológicos (CPK, TnT, glucemia, leucocitos, plaquetas), y iii) la aparición de complicaciones (insuficiencia renal, fibrilación auricular, infarto, ictus, muerte).

RESULTADOS

El EuroSCORE logístico (mortalidad esperada) era del 2,9% vs. 2,7%, p no significativa, en los grupos OPCABG y MECC respectivamente. El número de anastomosis distales fue de 2,78 vs. 2,84, p 0,5 (OPCABG vs. MECC). Se empleó la arteria mamaria interna en el 97% de los pacientes OPCABG y 98% de los pacientes MECC (p 0,4). Las cifras de hematocrito y hemoglobina presentaron diferencias estadísticamente significativas a las 24 y 48 horas postoperatorias (hematocrito medio: 30,1% vs. 29%, p 0,04, y 29,8% vs. 28%, p 0,001) (hemoglobina media: 99,9g/l vs. 95,4g/l, p 0,005, y 98,6g/l vs. 93,4g/l, p <0,001) (grupo OPCABG vs. MECC respectivamente). La tasa de transfusión fue comparable entre ambos grupos (57% vs. 61%, p 0,5, OPCABG vs. MECC respectivamente). El pico de creatinquinasa fue de 633 ± 526 vs. 899 ± 1006 (p 0,01), y el de troponina T $0,37\pm 0,57$ vs. $0,32\pm 0,5$ (p 0,5, OPCABG vs. MECC respectivamente). No se encontraron diferencias en la aparición de insuficiencia renal, infarto, inestabilidad hemodinámica y fibrilación auricular. Esta última fue la complicación más frecuente en ambos grupos (25% vs. 23%, p 0,7, OPCABG vs. MECC respectivamente). Dos pacientes requirieron hemodiafiltración postoperatoria, ambos pertenecientes al grupo OPCABG. Cinco pacientes requirieron la colocación de balón de contrapulsación, 4 en el grupo OPCABG y 1 en el MECC (p 0,8). No se produjo ningún caso de muerte durante el estudio.

CONCLUSIONES

La cirugía con mini-circuitos es un procedimiento seguro y eficaz, presentando unos resultados semejantes a los obtenidos con la cirugía sin circulación extracorpórea. A pesar de existir diferencias estadísticamente significativas entre las cifras postoperatorias de hematocrito, estas no presentan la suficiente disparidad (no sobrepasan el límite establecido del 10% entre ambas) como para poder inferir que la hemodilución es diferente entre ambos grupos. Ambas técnicas son válidas para conseguir una reducción de la morbilidad asociada a la cirugía de revascularización miocárdica.



9. CONCLUSIONES

- 1.-** Los sistemas de mini-circulación extracorpórea han demostrado en este trabajo su seguridad y eficacia en cirugía de revascularización miocárdica. Los resultados clínicos y analíticos obtenidos en el grupo de cirugía con mini-circulación extracorpórea, son semejantes a los obtenidos con la cirugía coronaria sin circulación extracorpórea.
- 2.-** Ambas técnicas, revascularización coronaria sin circulación extracorpórea y revascularización coronaria con mini-circulación extracorpórea, pueden ser consideradas como opciones semejantes para conseguir una reducción de la morbilidad asociada a la cirugía de revascularización.
- 3.-** A la vista de los resultados aquí presentados, se puede inferir que la hemodilución en ambas técnicas es semejante, con lo que la hipótesis de trabajo quedaría demostrada: no existen diferencias en el grado de hemodilución observada en los pacientes intervenidos sin circulación extracorpórea o con mini-circulación extracorpórea.
- 4.-** Los datos presentados son consistentes con los obtenidos por otros autores, fundamentalmente en términos de igual necesidad de empleo de hemoderivados, e igual evolución clínica.
- 5.-** Deben realizarse más estudios y con un mayor número de pacientes para un conocimiento en mayor profundidad sobre los sistemas de mini-circulación extracorpórea.



10. BIBLIOGRAFÍA

1. Stammers AH. Historical aspects of cardiopulmonary bypass: from antiquity to acceptance. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11:266-74.
2. Royston D. The inflammatory response and extracorporeal circulation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11:341-54.
3. Immer FF, Ackermann A, Gygax E, Stalder M, Englberger L, Eckstein FS, et al. Minimal extracorporeal circulation is a promising technique for coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2007; 84:1515-20; discussion 1521.
4. Wiesenack C, Liebold A, Philipp A, Ritzka M, Koppenberg J, Birnbaum DE, et al. Four years' experience with a miniaturized extracorporeal circulation system and its influence on clinical outcome. *Artif Organs* 2004; 28:1082-8.
5. Zamora E, Delgado L, Castro MA, Fernandez M, Orrit J, Romero B, et al. [Coronary artery bypass surgery using the mini-extracorporeal circulation system: a Spanish unit's experience]. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61:376-81.
6. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah A. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125:1438-50.
7. Miller BE, Levy JH. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11:355-66.
8. Westaby S. Organ dysfunction after cardiopulmonary bypass. A systemic inflammatory reaction initiated by the extracorporeal circuit. *Intensive Care Med* 1987; 13:89-95.
9. Carrel A. VIII. On the Experimental Surgery of the Thoracic Aorta and Heart. *Ann Surg* 1910; 52:83-95.
10. Beck CS. The Development of a New Blood Supply to the Heart by Operation. *Ann Surg* 1935; 102:801-13.
11. Vineberg AM. Development of anastomosis between the coronary vessels and a transplanted internal mammary artery. *J Thorac Surg* 1949; 18:839-50, illust.
12. Garrett HE, Dennis EW, DeBakey ME. Aortocoronary bypass with saphenous vein graft. Seven-year follow-up. *Jama* 1973; 223:792-4.

13. Favaloro RG, Effler DB, Groves LK, Sheldon WC, Sones FM, Jr. Direct myocardial revascularization by saphenous vein graft. Present operative technique and indications. *Ann Thorac Surg* 1970; 10:97-111.
14. Green GE, Stertzer SH, Reppert EH. Coronary arterial bypass grafts. *Ann Thorac Surg* 1968; 5:443-50.
15. Antman EM. *Cardiovascular therapeutics : a companion to Braunwald's Heart disease* Philadelphia: W.B. Saunders Co., 2002:xxiv, [4] of plates, 1213.
16. Possati G, Gaudino M, Prati F, Alessandrini F, Trani C, Glieca F, et al. Long-term results of the radial artery used for myocardial revascularization. *Circulation* 2003; 108:1350-4.
17. Tatoulis J, Royse AG, Buxton BF, Fuller JA, Skillington PD, Goldblatt JC, et al. The radial artery in coronary surgery: a 5-year experience--clinical and angiographic results. *Ann Thorac Surg* 2002; 73:143-7; discussion 147-8.
18. Zacharias A, Habib RH, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah A. Improved survival with radial artery versus vein conduits in coronary bypass surgery with left internal thoracic artery to left anterior descending artery grafting. *Circulation* 2004; 109:1489-96.
19. Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA. Results of 1,454 free right internal thoracic artery-to-coronary artery grafts. *Ann Thorac Surg* 1997; 64:1263-8; discussion 1268-9.
20. Alonso JJ, Azpitarte J, Bardaji A, Cabades A, Fernandez A, Palencia M, et al. [The practical clinical guidelines of the Sociedad Espanola de Cardiologia on coronary surgery]. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53:241-66.
21. Buxton BF, Komeda M, Fuller JA, Gordon I. Bilateral internal thoracic artery grafting may improve outcome of coronary artery surgery. Risk-adjusted survival. *Circulation* 1998; 98:II1-6.
22. Berreklouw E, Rademakers PP, Koster JM, van Leur L, van der Wielen BJ, Westers P. Better ischemic event-free survival after two internal thoracic artery grafts: 13 years of follow-up. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:1535-41.
23. Murphy ML, Hultgren HN, Detre K, Thomsen J, Takaro T. Treatment of chronic stable angina. A preliminary report of survival data of the randomized Veterans Administration cooperative study. *N Engl J Med* 1977; 297:621-7.
24. Coronary artery surgery study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation* 1983; 68:939-50.

25. Prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. Second interim report by the European Coronary Surgery Study Group. *Lancet* 1980; 2:491-5.
26. Taggart DP, Thomas B. Ferguson Lecture. Coronary artery bypass grafting is still the best treatment for multivessel and left main disease, but patients need to know. *Ann Thorac Surg* 2006; 82:1966-75.
27. Fye WB, Julien Jean Cesar Legallois. *Clin Cardiol* 1995; 18:599-600.
28. Haecker R. Experimentelle studien zur pathologie und chirurgie des herzens. *Arch F Klin Chir* 1907; 84:1035-1098.
29. Hill JD, John H. Gibbon, Jr. Part I. The development of the first successful heart-lung machine. *Ann Thorac Surg* 1982; 34:337-41.
30. Gibbon JH, Jr., Miller BJ, Dobell AR, Engell HC, Voigt GB. The closure of interventricular septal defects in dogs during open cardiotomy with the maintenance of the cardiorespiratory functions by a pump-oxygenator. *J Thorac Surg* 1954; 28:235-40.
31. Gibbon JH, Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954; 37:171-85; passim.
32. Kirklin JW, Dushane JW, Patrick RT, Donald DE, Hetzel PS, Harshbarger HG, et al. Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator system (gibbon type): report of eight cases. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1955; 30:201-6.
33. Haworth WS. The development of the modern oxygenator. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:S2216-9.
34. Hall RI, Smith MS, Rocker G. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg* 1997; 85:766-82.
35. Edmunds LH, Jr. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:S12-6; discussion S25-8.
36. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21:232-44.
37. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86:845-57.

38. Tennenberg SD, Clardy CW, Bailey WW, Solomkin JS. Complement activation and lung permeability during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1990; 50:597-601.
39. van Velzen-Blad H, Dijkstra YJ, Schurink GA, Verbrugh HA, Verhoef J, Zegers BJ, et al. Cardiopulmonary bypass and host defense functions in human beings: I. Serum levels and role of immunoglobulins and complement in phagocytosis. *Ann Thorac Surg* 1985; 39:207-11.
40. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW. Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med* 1981; 304:497-503.
41. Bruins P, te Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, Jansen PG, van Hardevelt FW, de Beaumont EM, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: postsurgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation* 1997; 96:3542-8.
42. Cavarocchi NC, Schaff HV, Orszulak TA, Homburger HA, Schnell WA, Jr., Pluth JR. Evidence for complement activation by protamine-heparin interaction after cardiopulmonary bypass. *Surgery* 1985; 98:525-31.
43. Butler J, Rocker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993; 55:552-9.
44. Wan S, Yim AP. Cytokines in myocardial injury: impact on cardiac surgical approach. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16 Suppl 1:S107-11.
45. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood* 1989; 74:1-10.
46. Cain BS, Meldrum DR, Dinarello CA, Meng X, Joo KS, Banerjee A, et al. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta synergistically depress human myocardial function. *Crit Care Med* 1999; 27:1309-18.
47. Butler J, Parker D, Pillai R, Westaby S, Shale DJ, Rocker GM. Effect of cardiopulmonary bypass on systemic release of neutrophil elastase and tumor necrosis factor. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105:25-30.
48. Yamada H, Kudoh I, Hirose Y, Toyoshima M, Abe H, Kurahashi K. Heparin-coated circuits reduce the formation of TNF alpha during cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40:311-7.

49. Kawahito K, Kawakami M, Fujiwara T, Adachi H, Ino T. Interleukin-8 and monocyte chemotactic activating factor responses to cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110:99-102.
50. Asimakopoulos G, Taylor KM. Effects of cardiopulmonary bypass on leukocyte and endothelial adhesion molecules. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:2135-44.
51. Schmid-Schonbein GW, Usami S, Skalak R, Chien S. The interaction of leukocytes and erythrocytes in capillary and postcapillary vessels. *Microvasc Res* 1980; 19:45-70.
52. Harlan JM. Leukocyte-endothelial interactions. *Blood* 1985; 65:513-25.
53. Gott JP, Cooper WA, Schmidt FE, Jr., Brown WM, 3rd, Wright CE, Merlino JD, et al. Modifying risk for extracorporeal circulation: trial of four antiinflammatory strategies. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:747-53; discussion 753-4.
54. Wan S, Izzat MB, Lee TW, Wan IY, Tang NL, Yim AP. Avoiding cardiopulmonary bypass in multivessel CABG reduces cytokine response and myocardial injury. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:52-6; discussion 56-7.
55. Liakopoulos OJ, Schmitto JD, Kazmaier S, Brauer A, Quintel M, Schoendube FA, et al. Cardiopulmonary and systemic effects of methylprednisolone in patients undergoing cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2007; 84:110-8; discussion 118-9.
56. Kapoor MC, Ramachandran TR. Inflammatory Response to Cardiac Surgery and Strategies to Overcome it. *Ann Card Anaesth* 2004; 7:113-28.
57. Hayashida N, Tomoeda H, Oda T, Tayama E, Chihara S, Kawara T, et al. Inhibitory effect of milrinone on cytokine production after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:1661-7.
58. Ovrum E, Mollnes TE, Fosse E, Holen EA, Tangen G, Abdelnoor M, et al. Complement and granulocyte activation in two different types of heparinized extracorporeal circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110:1623-32.
59. Ranucci M, Romitti F, Isgro G, Cotza M, Brozzi S, Boncilli A, et al. Oxygen delivery during cardiopulmonary bypass and acute renal failure after coronary operations. *Ann Thorac Surg* 2005; 80:2213-20.
60. Kirklin JW, Kouchoukos NT. *Kirklin/Barratt-Boyes cardiac surgery : morphology, diagnostic criteria, natural history, techniques, results, and indications*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2003:2 v. (x, 1938, 83).

61. Fang WC, Helm RE, Krieger KH, Rosengart TK, DuBois WJ, Sason C, et al. Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery. *Circulation* 1997; 96:11-194-9.
62. DeFoe GR, Ross CS, Olmstead EM, Surgenor SD, Fillinger MP, Groom RC, et al. Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:769-76.
63. Hardy JF, Martineau R, Couturier A, Belisle S, Cartier R, Carrier M. Influence of haemoglobin concentration after extracorporeal circulation on mortality and morbidity in patients undergoing cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1998; 81 Suppl 1:38-45.
64. Karkouti K, Beattie WS, Wijeyesundera DN, Rao V, Chan C, Dattilo KM, et al. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129:391-400.
65. Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Loop FD, Starr NJ, et al. Transfusion in coronary artery bypass grafting is associated with reduced long-term survival. *Ann Thorac Surg* 2006; 81:1650-7.
66. Rogers MA, Blumberg N, Saint SK, Kim C, Nallamotheu BK, Langa KM. Allogeneic blood transfusions explain increased mortality in women after coronary artery bypass graft surgery. *Am Heart J* 2006; 152:1028-34.
67. Koch CG, Li L, Van Wagoner DR, Duncan AI, Gillinov AM, Blackstone EH. Red cell transfusion is associated with an increased risk for postoperative atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 2006; 82:1747-56.
68. von Heymann C, Sander M, Foer A, Heinemann A, Spiess B, Braun J, et al. The impact of an hematocrit of 20% during normothermic cardiopulmonary bypass for elective low risk coronary artery bypass graft surgery on oxygen delivery and clinical outcome--a randomized controlled study [ISRCTN35655335]. *Crit Care* 2006; 10:R58.
69. Surgenor SD, DeFoe GR, Fillinger MP, Likosky DS, Groom RC, Clark C, et al. Intraoperative red blood cell transfusion during coronary artery bypass graft surgery increases the risk of postoperative low-output heart failure. *Circulation* 2006; 114:143-8.
70. Engoren MC, Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ. Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:1180-6.

71. Kuduvalli M, Oo AY, Newall N, Grayson AD, Jackson M, Desmond MJ, et al. Effect of perioperative red blood cell transfusion on 30-day and 1-year mortality following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27:592-8.
72. Koch CG, Li L, Sessler DI, Figueroa P, Hoeltge GA, Mihaljevic T, et al. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008; 358:1229-39.
73. Fromes Y, Gaillard D, Ponzio O, Chauffert M, Gerhardt MF, Deleuze P, et al. Reduction of the inflammatory response following coronary bypass grafting with total minimal extracorporeal circulation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22:527-33.
74. Beghi C, Nicolini F, Agostinelli A, Borrello B, Budillon AM, Bacciottini F, et al. Mini-cardiopulmonary bypass system: results of a prospective randomized study. *Ann Thorac Surg* 2006; 81:1396-400.
75. Perthel M, Kseibi S, Sagebiel F, Alken A, Laas J. Comparison of conventional extracorporeal circulation and minimal extracorporeal circulation with respect to microbubbles and microembolic signals. *Perfusion* 2005; 20:329-33.
76. Gu YJ, van Oeveren W, Akkerman C, Boonstra PW, Huyzen RJ, Wildevuur CR. Heparin-coated circuits reduce the inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993; 55:917-22.
77. Belboul A, Lofgren C, Storm C, Jungbeck M. Heparin-coated circuits reduce occult myocardial damage during CPB: a randomized, single blind clinical trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17:580-6.
78. von Segesser LK, Weiss BM, Turina MI. Perfusion with heparin-coated equipment: potential for clinical use. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 2:373-80.
79. Rubens FD, Mesana T. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: a therapeutic overview. *Perfusion* 2004; 19 Suppl 1:55-12.
80. Kopp R, Mottaghy K, Kirschfink M. Mechanism of complement activation during extracorporeal blood-biomaterial interaction: effects of heparin coated and uncoated surfaces. *Asaio J* 2002; 48:598-605.
81. Aldea GS, Soltow LO, Chandler WL, Triggs CM, Vocelka CR, Crockett GI, et al. Limitation of thrombin generation, platelet activation, and inflammation by elimination of cardiotomy suction in patients undergoing coronary artery bypass grafting treated with heparin-bonded circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123:742-55.

82. Videm V, Mollnes TE, Bergh K, Fosse E, Mohr B, Hagve TA, et al. Heparin-coated cardiopulmonary bypass equipment. II. Mechanisms for reduced complement activation in vivo. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117:803-9.
83. Edmunds LH, Jr. Surface-bound heparin--panacea or peril? *Ann Thorac Surg* 1994; 58:285-6.
84. Mahoney CB, Lemole GM. Transfusion after coronary artery bypass surgery: the impact of heparin-bonded circuits. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16:206-10.
85. Heyer EJ, Lee KS, Manspeizer HE, Mongero L, Spanier TB, Caliste X, et al. Heparin-bonded cardiopulmonary bypass circuits reduce cognitive dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16:37-42.
86. Takai H, Eishi K, Yamachika S, Hazama S, Nishi K, Ariyoshi T, et al. The efficacy of low prime volume completely closed cardiopulmonary bypass in coronary artery revascularization. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 10:178-82.
87. Wippermann J, Albes JM, Hartrumpf M, Kaluza M, Vollandt R, Bruhin R, et al. Comparison of minimallyinvasiveclosedcircuitextracorporealcirculationwithconventionalcardiopulmonary bypass and with off-pump technique in CABG patients: selected parameters of coagulation and inflammatory system. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28:127-32.
88. Gerritsen WB, van Boven WJ, Boss DS, Haas FJ, van Dongen EP, Aarts LP. Malondialdehyde in plasma, a biomarker of global oxidative stress during mini-CABG compared to on- and off-pump CABG surgery: a pilot study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006; 5:27-31.
89. Calafiore AM, Teodori G, Mezzetti A, Bosco G, Verna AM, Di Giammarco G, et al. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1995; 59:398-402.
90. Sakwa MP, Emery RW, Shannon FL, Altshuler JM, Mitchell D, Zwada D, et al. Coronary artery bypass grafting with a minimized cardiopulmonary bypass circuit: a prospective, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137:481-5.
91. Perthel M, Klingbeil A, El-Ayoubi L, Gerick M, Laas J. Reduction in blood product usage associated with routine use of mini bypass systems in extracorporeal circulation. *Perfusion* 2007; 22:9-14.
92. Perthel M, El-Ayoubi L, Bendisch A, Laas J, Gerigk M. Clinical advantages of using mini-bypass systems in terms of blood product use, postoperative bleeding and air entrainment: an in vivo clinical perspective. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31:1070-5; discussion 1075.

93. Gerritsen WB, van Boven WJ, Wesselink RM, Smelt M, Morshuis WJ, van Dongen HP, et al. Significant reduction in blood loss in patients undergoing minimal extracorporeal circulation. *Transfus Med* 2006; 16:329-34.
94. Kreisler KR, Vance RA, Cruzzavala J, Mahnken JD. Heparin-bonded cardiopulmonary bypass circuits reduce the rate of red blood cell transfusion during elective coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19:608-11.
95. Svenmarker S, Haggmark S, Jansson E, Lindholm R, Appelblad M, Sandstrom E, et al. Use of heparin-bonded circuits in cardiopulmonary bypass improves clinical outcome. *Scand Cardiovasc J* 2002; 36:241-6.
96. Schonberger JP, Everts PA, Hoffmann JJ. Systemic blood activation with open and closed venous reservoirs. *Ann Thorac Surg* 1995; 59:1549-55.
97. Kolessov VI. Mammary artery-coronary artery anastomosis as method of treatment for angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1967; 54:535-44.
98. Kolessov VI, Kolessov EV. Treatment of angina pectoris by means of mammary-coronary anastomosis. *Bull Soc Int Chir* 1969; 28:366-71.
99. 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.
100. Benetti FJ, Naselli G, Wood M, Geffner L. Direct myocardial revascularization without extracorporeal circulation. Experience in 700 patients. *Chest* 1991; 100:312-6.
101. 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.
102. 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.
103. Murphy GJ, Rogers CA, Caputo M, Angelini GD. Acquiring proficiency in off-pump surgery: traversing the learning curve, reproducibility, and quality control. *Ann Thorac Surg* 2005; 80:1965-70.
104. Feng ZZ, Shi J, Zhao XW, Xu ZF. Meta-analysis of on-pump and off-pump coronary arterial revascularization. *Ann Thorac Surg* 2009; 87:757-65.

- 105.** 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.
- 106.** Ngaage DL. Off-pump coronary artery bypass grafting: the myth, the logic and the science. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 24:557-70.
- 107.** Puskas JD, Wright CE, Ronson RS, Brown WM, 3rd, Gott JP, Guyton RA. Clinical outcomes and angiographic patency in 125 consecutive off-pump coronary bypass patients. *Heart Surg Forum* 1999; 2:216-21.
- 108.** Fransen E, Maessen J, Dentener M, Senden N, Geskes G, Buurman W. Systemic inflammation present in patients undergoing CABG without extracorporeal circulation. *Chest* 1998; 113:1290-5.
- 109.** Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Lotto AA, Pitsis AA, Angelini GD. Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:1198-204.
- 110.** Matata BM, Sosnowski AW, Galinanes M. Off-pump bypass graft operation significantly reduces oxidative stress and inflammation. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:785-91.
- 111.** Parolari A, Camera M, Alamanni F, Naliato M, Polvani GL, Agrifoglio M, et al. Systemic inflammation after on-pump and off-pump coronary bypass surgery: a one-month follow-up. *Ann Thorac Surg* 2007; 84:823-8.
- 112.** Cavalca V, Sisillo E, Veglia F, Tremoli E, Cighetti G, Salvi L, et al. Isoprostanes and oxidative stress in off-pump and on-pump coronary bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2006; 81:562-7.
- 113.** Quaniers JM, Leruth J, Albert A, Limet RR, Defraigne JO. Comparison of inflammatory responses after off-pump and on-pump coronary surgery using surface modifying additives circuit. *Ann Thorac Surg* 2006; 81:1683-90.
- 114.** Szerafin T, Hoetzenecker K, Hacker S, Horvath A, Pollreisz A, Arpad P, et al. Heat shock proteins 27, 60, 70, 90alpha, and 20S proteasome in on-pump versus off-pump coronary artery bypass graft patients. *Ann Thorac Surg* 2008; 85:80-7.
- 115.** Struber M, Cremer JT, Gohrbandt B, Hagl C, Jankowski M, Volker B, et al. Human cytokine responses to coronary artery bypass grafting with and without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:1330-5.


- 116.** Hogue CW, Jr., Palin CA, Kailasam R, Lawton JS, Nassief A, Davila-Roman VG, et al. C-reactive protein levels and atrial fibrillation after cardiac surgery in women. *Ann Thorac Surg* 2006; 82:97-102.
- 117.** Ishida K, Kimura F, Imamaki M, Ishida A, Shimura H, Kohno H, et al. Relation of inflammatory cytokines to atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29:501-5.
- 118.** Buckberg GD. Update on current techniques of myocardial protection. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:805-14.
- 119.** Buckberg GD. Myocardial protection: an overview. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 5:98-106.
- 120.** Vedin J, Jensen U, Ericsson A, Bitkover C, Samuelsson S, Bredin F, et al. Cardiovascular function during the first 24 hours after off pump coronary artery bypass grafting--a prospective, randomized study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2003; 2:489-94.
- 121.** Scott NA, Knight JL, Bidstrup BP, Wolfenden H, Linacre RN, Maddern GJ. Systematic review of beating heart surgery with the Octopus Tissue Stabilizer. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21:804-17.
- 122.** Mueller XM, Chassot PG, Zhou J, Eisa KM, Chappuis C, Tevaearai HT, et al. Hemodynamics optimization during off-pump coronary artery bypass: the 'no compression' technique. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22:249-54.
- 123.** Mishra M, Malhotra R, Mishra A, Meharwal ZS, Trehan N. Hemodynamic changes during displacement of the beating heart using epicardial stabilization for off-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16:685-90.
- 124.** Mathison M, Edgerton JR, Horswell JL, Akin JJ, Mack MJ. Analysis of hemodynamic changes during beating heart surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:1355-60; discussion 1360-1.
- 125.** Vassiliades TA, Jr., Nielsen JL, Lonquist JL. Hemodynamic collapse during off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2002; 73:1874-9; discussion 1879.
- 126.** Torracca L, Schreuder JJ, Quarti A, Ismeno G, Franze V, Alfieri O. Acute effects of beating heart coronary surgery on left ventricular performance. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:S1348-52.
- 127.** Kim KB, Lim C, Ahn H, Yang JK. Intraaortic balloon pump therapy facilitates posterior vessel off-pump coronary artery bypass grafting in high-risk patients. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:1964-8.

- 128.** Mohr R, Moshkovitch Y, Shapira I, Amir G, Hod H, Gurevitch J. Coronary artery bypass without cardiopulmonary bypass for patients with acute myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118:50-6.
- 129.** Moshkovitch Y, Sternik L, Paz Y, Gurevitch J, Feinberg MS, Smolinsky AK, et al. Primary coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass in impaired left ventricular function. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:S44-7.
- 130.** Shennib H, Endo M, Benhamed O, Morin JF. Surgical revascularization in patients with poor left ventricular function: on- or off-pump? *Ann Thorac Surg* 2002; 74:S1344-7.
- 131.** Hoff SJ, Ball SK, Coltharp WH, Glassford DM, Jr., Lea JW, Petracek MR. Coronary artery bypass in patients 80 years and over: is off-pump the operation of choice? *Ann Thorac Surg* 2002; 74:S1340-3.
- 132.** Hirose H, Amano A, Yoshida S, Takahashi A, Nagano N, Kohmoto T. Coronary artery bypass grafting in the elderly. *Chest* 2000; 117:1262-70.
- 133.** Stamou SC, Dangas G, Dullum MK, Pfister AJ, Boyce SW, Bafi AS, et al. Beating heart surgery in octogenarians: perioperative outcome and comparison with younger age groups. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:1140-5.
- 134.** Athanasiou T, Al-Ruzzeh S, Kumar P, Crossman MC, Amrani M, Pepper JR, et al. Off-pump myocardial revascularization is associated with less incidence of stroke in elderly patients. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:745-53.
- 135.** Bowles BJ, Lee JD, Dang CR, Taoka SN, Johnson EW, Lau EM, et al. Coronary artery bypass performed without the use of cardiopulmonary bypass is associated with reduced cerebral microemboli and improved clinical results. *Chest* 2001; 119:25-30.
- 136.** Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, Walther T, Doll N, Onnasch JF, et al. Stroke after cardiac surgery: a risk factor analysis of 16,184 consecutive adult patients. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:472-8.
- 137.** Gerritsen WB, van Boven WJ, Driessen AH, Haas FJ, Aarts LP. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: oxidative stress and renal function. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 20:923-9.
- 138.** Nakayama Y, Sakata R, Ura M, Itoh T. Long-term results of coronary artery bypass grafting in patients with renal insufficiency. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:496-500.

- 139.** Ascione R, Williams S, Lloyd CT, Sundaramoorthi T, Pitsis AA, Angelini GD. Reduced postoperative blood loss and transfusion requirement after beating-heart coronary operations: a prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121:689-96.
- 140.** Nader ND, Khadra WZ, Reich NT, Bacon DR, Salerno TA, Panos AL. Blood product use in cardiac revascularization: comparison of on- and off-pump techniques. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:1640-3.
- 141.** Cuenca J, Bonome C. [Off-pump coronary artery bypass grafting and other minimally invasive techniques]. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58:1335-48.
- 142.** Yokoyama T, Baumgartner FJ, Gheissari A, Capouya ER, Panagiotides GP, Declusin RJ. Off-pump versus on-pump coronary bypass in high-risk subgroups. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:1546-50.
- 143.** Collison SP, Agarwal A, Trehan N. Controversies in the use of intraluminal shunts during off-pump coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg* 2006; 82:1559-66.
- 144.** Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 2004; 110:1168-76.
- 145.** Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8:R204-12.
- 146.** Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16:31-41.
- 147.** Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function--measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354:2473-83.
- 148.** Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987; 317:1098.
- 149.** Eknoyan G. Meeting the challenges of the new K/DOQI guidelines. *Am J Kidney Dis* 2003; 41:3-10.
- 150.** Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16:9-13.

- 151.** Michel P, Roques F, Nashef SA. Logistic or additive EuroSCORE for high-risk patients? *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23:684-7; discussion 687.
- 152.** Mazzei V, Nasso G, Salamone G, Castorino F, Tommasini A, Anselmi A. Prospective randomized comparison of coronary bypass grafting with minimal extracorporeal circulation system (MECC) versus off-pump coronary surgery. *Circulation* 2007; 116:1761-7.
- 153.** Puehler T, Haneya A, Philipp A, Wiebe K, Keyser A, Rupprecht L, et al. Minimal extracorporeal circulation: an alternative for on-pump and off-pump coronary revascularization. *Ann Thorac Surg* 2009; 87:766-72.
- 154.** Remadi JP, Marticho P, Butoi I, Rakotoarivelo Z, Trojette F, Benamar A, et al. Clinical experience with the mini-extracorporeal circulation system: an evolution or a revolution? *Ann Thorac Surg* 2004; 77:2172-5; discussion 2176.
- 155.** Formica F, Broccolo F, Martino A, Sciuicchetti J, Giordano V, Avalli L, et al. Myocardial revascularization with miniaturized extracorporeal circulation versus off pump: Evaluation of systemic and myocardial inflammatory response in a prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137:1206-12.
- 156.** Swaminathan M, Phillips-Bute BG, Conlon PJ, Smith PK, Newman MF, Stafford-Smith M. The association of lowest hematocrit during cardiopulmonary bypass with acute renal injury after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:784-91; discussion 792.
- 157.** Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, Callum JL, Cheng DC, Crowther M, et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors. *Circulation* 2009; 119:495-502.
- 158.** Rosner MH, Portilla D, Okusa MD. Cardiac surgery as a cause of acute kidney injury: pathogenesis and potential therapies. *J Intensive Care Med* 2008; 23:3-18.
- 159.** Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1:19-32.
- 160.** Abuelo JG. Normotensive ischemic acute renal failure. *N Engl J Med* 2007; 357:797-805.
- 161.** Kulier A, Levin J, Moser R, Rumpold-Seitlinger G, Tudor IC, Snyder-Ramos SA, et al. Impact of preoperative anemia on outcome in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2007; 116:471-9.

- 162.** 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; 83:S27-86.
- 163.** Nydegger U. Transfusion dependency of cardiac surgery--update 2006. *Swiss Med Wkly* 2006; 136:781-8.
- 164.** Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Jama* 2004; 292:1555-62.
- 165.** Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Cosgrove DM, Loop FD, et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and blood-component transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med* 2006; 34:1608-16.
- 166.** Van der Linden P, De Hert S, Daper A, Trenchant A, Jacobs D, De Boelpaep C, et al. A standardized multidisciplinary approach reduces the use of allogeneic blood products in patients undergoing cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2001; 48:894-901.
- 167.** Carson JL, Hill S, Carless P, Hebert P, Henry D. Transfusion triggers: a systematic review of the literature. *Transfus Med Rev* 2002; 16:187-99.
- 168.** Khanna MP, Hebert PC, Fergusson DA. Review of the clinical practice literature on patient characteristics associated with perioperative allogeneic red blood cell transfusion. *Transfus Med Rev* 2003; 17:110-9.
- 169.** Remadi JP, Rakotoarivelo Z, Marticho P, Benamar A. Prospective randomized study comparing coronary artery bypass grafting with the new mini-extracorporeal circulation Jostra System or with a standard cardiopulmonary bypass. *Am Heart J* 2006; 151:198.
- 170.** Siebert J, Rogowski J, Jagielak D, Anisimowicz L, Lango R, Narkiewicz M. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17:520-3.
- 171.** Borzak S, Tisdale JE, Amin NB, Goldberg AD, Frank D, Padhi ID, et al. Atrial fibrillation after bypass surgery: does the arrhythmia or the characteristics of the patients prolong hospital stay? *Chest* 1998; 113:1489-91.
- 172.** Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, VanderVliet M, et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. *Circulation* 1996; 94:390-7.

- 
- 173.** Lamb RK, Prabhakar G, Thorpe JA, Smith S, Norton R, Dyde JA. The use of atenolol in the prevention of supraventricular arrhythmias following coronary artery surgery. *Eur Heart J* 1988; 9:32-6.
- 174.** Yazicioglu L, Eryilmaz S, Sirlak M, Inan MB, Aral A, Tasoç R, et al. The effect of preoperative digitalis and atenolol combination on postoperative atrial fibrillation incidence. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22:397-401.
- 175.** Kowey PR, Taylor JE, Rials SJ, Marinchak RA. Meta-analysis of the effectiveness of prophylactic drug therapy in preventing supraventricular arrhythmia early after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1992; 69:963-5.



Sant Antoni M. Claret, 167 • 08025 Barcelona
Tel. 93 291 90 00 • Fax: 93 291 94 27
E-mail: santpau@hsp.santpau.es
www.santpau.es

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Doña Milagros Alonso Martínez, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor **Dr. J.M. PADRÓ / CIRUGÍA CARDÍACA**, para que se realice el ensayo clínico titulado: **“Cirugía coronaria sin circulación extracorpórea versus cirugía coronaria con mini-circulación extracorpórea: comparación del nivel de hemodilución y de la tasa de transfusión”**.

Código: **MECC-1**
Nº EudraCT: **No Procede**
Ref. HSCSP: **EC/08/011/2689**

Y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.

La capacidad de los investigadores y las instalaciones y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como el plan de reclutamiento de los sujetos.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por tanto este CEIC acepta que dicho ensayo clínico sea realizado en el **Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona)** por el Dr. C. Muñoz como investigador principal.

Lo que firmo en Barcelona, a 27 de Febrero de 2008.



Dra. Milagros Alonso Martínez



Sant Antoni M. Claret, 167 • 08025 Barcelona
 Tel. 93 291 90 00 • Fax: 93 291 94 27
 E-mail: santpau@hsp.santpau.es
 www.santpau.es

CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

Don Miquel Quer Agustí, en su calidad de Director Médico de la Fundació de Gestió Sanitària de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y vista la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica,

CERTIFICA:

Que conoce la propuesta del promotor **Dr. J.M. PADRÓ / CIRUGÍA CARDÍACA**, para que sea realizado en este Centro el ensayo clínico titulado: **"Cirugía coronaria sin circulación extracorpórea versus cirugía coronaria con mini-circulación extracorpórea: comparación del nivel de hemodilución y de la tasa de transfusión"**.

CÓDIGO: **MECC-1**
 EUDRACT: **No Procede**
 INVESTIGADOR PRINCIPAL: **Dr. Christian Muñoz**

Que está de acuerdo con el contrato firmado entre el centro y el promotor en el que se especifican todos los aspectos económicos de este ensayo clínico.

Que acepta la realización de dicho ensayo clínico en este Centro.

Lo que firma en Barcelona, a 23 de Mayo de 2008.



Fundació de Gestió Sanitària de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau - NIF G-93.780.494
 CSB Consorci Sanitari de Barcelona
 4000 751

| | | |
|--|----------------------------|--|
| Fecha IQ: Intervención: | CODIGO DEL PACIENTE | <input type="checkbox"/> N° random : <input type="checkbox"/> MECC <input type="checkbox"/> sin CEC |
| Edad: Peso: Talla: | | |

| | |
|---|---|
| ANTECEDENTES Diabetes: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO FEVI: HTA <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Renal <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO TFG: IAM<1m: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Angor inest: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Trat. previo: <input type="checkbox"/> heparinas <input type="checkbox"/> AAS <input type="checkbox"/> Clopi BCPIAo: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO | RECUPERADOR CELULAR Vol aspirado: recuperado: Hto: QUIROFANO T° CEC= T° CAo= Tipo MECC= Transfusión: <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> CH (n°...) <input type="checkbox"/> plaq (n°...) <input type="checkbox"/> plasma (ml) |
|---|---|

| ANALITICAS | # 1 | # 2A | # 2B | # 2C | # 3 | # 4 | # 5 | # 6 | # 7 |
|--------------|-----|------|------|------|-----|-----|-----|-----|-----|
| Hb | | | | | | | | | |
| Hto | | | | | | | | | |
| Plaq (min) | | | | | | | | | |
| leucos (máx) | | | | | | | | | |
| urea | | | | | | | | | |
| creat | | | | | | | | | |
| CK | | | | | | | | | |
| troponina T | | | | | | | | | |

} QUIROFANO
} UCIPO
} SALA

| | |
|---|---|
| DATOS UCIPO: • Horas extubación: • Sangrado total pleuro (ml): • Transfusión <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> CH (n°.....) <input type="checkbox"/> plaq <input type="checkbox"/> plasma • Fecha alta: <input type="checkbox"/> UCIPO <input type="checkbox"/> sala: <input type="checkbox"/> hospital | COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS • RelQ x sangrado: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO • l. Renal: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO • Isquemia mioc: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO • Neurológicas: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO • AC x FA: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO • Inestabilidad hemod: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO • Otras: |
|---|---|

COMENTARIOS:

CLEARANCE CREATININA SEGÚN COCKROFT Y GAULT

$$\text{ClCr (ml/min)} = \frac{(140 - \text{Edad}) \times \text{Peso (Kg)}}{72 \times (\text{Creatinina (umol/l)} / 88)} \quad (\text{x } 0,85 \text{ en mujeres})$$

CLEARANCE DE CREATININA INDEXADO A 1,73M²

$$\text{ClCr corregido (ml/min/1,73m}^2\text{)} = \text{ClCr} \times \frac{\text{Superficie corporal (m}^2\text{)}}{1,73}$$

SUPERFICIE CORPORAL

$$\text{Superficie Corporal (Mosteller) [148]} = \sqrt{\frac{\text{Peso (Kg)} \times \text{Altura (cm)}}{3600}}$$

ESTADIOS DE LA INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA (NFK K/DOQI)

| ESTADIO | INSUFICIENCIA RENAL | CLEARANCE CREATININA |
|---------|---------------------|----------------------|
| 3 | MODERADA | 30-59 |
| 4 | SEVERA | 15-29 |
| 5 | FRACASO RENAL | <15 o diálisis |