



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

IBriones = PCO / PAM

RELACIÓN DE LA PRESIÓN COLOIDOSMÓTICA Y DEL ÍNDICE DE BRIONES CON LA MORBIMORTALIDAD EN EL POSTOPERATORIO PRECOZ DE CIRUGÍA CARDÍACA.

$$PCO-NIM = (4,0814 \times (A/G) \times TP) / ((A/G) + 0,0153TP)$$

$$\text{Flujo neto de fluido} = Kf [(P_{cap} - P_{inter}) - \sigma (P_{cap} - P_{inter})]$$

$$PCO = 2,1 TP + 0,16 TP^2 + 0,009 TP^3$$

Tesis Doctoral
María Teresa Rivilla

Barcelona 2020



Universitat Autònoma
de Barcelona

RELACIÓN DE LA PRESIÓN COLOIDOSMÓTICA Y DEL ÍNDICE DE BRIONES CON LA MORBIMORTALIDAD EN EL POSTOPERATORIO PRECOZ DE CIRUGÍA CARDÍACA

Programa de Doctorado: CIRURGIA I CIENCIES MORFOLOGIQUES
Departamento de CIRUGIA
Universidad Autònoma de Barcelona

Tesis doctoral
Maria Teresa Rivilla Lizano

Mayo 2020

Tutor y Director
Dr. Xavier León Vintró

Directores
Dra. M^a Luz Maestre Hittinger
Dra. Pilar Paniagua Iglesias

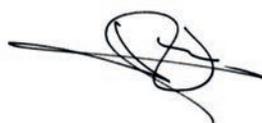
DECLARACIÓN

De los Directores / Tutor
Dr. Xavier León Vintró,
Dra. M^a Luz Maestre Hittinger
Dra. Pilar Paniagua Iglesias

CERTIFICAN

Que la tesis “RELACIÓN DE LA PRESIÓN COLOIDOSMÓTICA Y DEL ÍNDICE DE BRIONES CON LA MORBIMORTALIDAD EN EL POSTOPERATORIO PRECOZ DE CIRUGÍA CARDÍACA”, cuyo autor es M^a Teresa Rivilla Lizano, realizada bajo nuestra dirección, reúne las condiciones de originalidad y está en condiciones para su lectura y defensa ante el Tribunal correspondiente para la obtención del grado de Doctor.

Barcelona, Mayo de 2020



Dr. León Vintró
Tutor y Director



Dra. Maestre Hittinger
Directora



Dra. Paniagua Iglesias
Directora

Esta tesis está especialmente dedicada

A mis padres, Gustavo y Paquita, me han enseñado que todo se puede conseguir con tenacidad y esfuerzo. Quiero agradecerlos todo el amor y dedicación que siempre tenéis con nosotros.

A mis hijos, Josep y Miriam, por su comprensión y paciencia ante el tiempo que no les he dedicado, y su amor incondicional que siempre me demuestran. Vuestros abrazos me han hecho revivir cada día. Sois mi tesoro. No dejéis de abrazarme nunca.

A mi marido, Josep, amigo, consejero, paciente y cooperador fundamental en este proyecto. El mejor hombre que he conocido y el compañero de mi vida.

Os quiero muchísimo.

Mayte

"A mi familia y amigos"

DECLARACIÓN

Declaración del autor

Esta tesis, "RELACIÓN DE LA PRESIÓN COLOIDOSMÓTICA Y DEL ÍNDICE DE BRIONES CON LA MORBIMORTALIDAD EN EL POSTOPERATORIO PRECOZ DE CIRUGÍA CARDÍACA", presentada para la obtención del grado de Doctor, es el resultado de mi trabajo personal, excepto allí donde se indique otra fuente.

No ha sido remitida previamente, ni en todo ni en parte, a ninguna universidad, institución o sociedad científica.

Barcelona, Mayo de 2020

A handwritten signature in blue ink, consisting of a stylized 'M' followed by 'T', 'R', and 'L' characters, all enclosed within a hand-drawn oval.

Mª Teresa Rivilla Lizano

RESUMEN

Resumen

Introducción. Un determinado porcentaje de pacientes intervenidos de cirugía cardíaca presentan durante el periodo postoperatorio un síndrome de vasoplejia (Síndrome clínico de Respuesta Inflamatoria Sistémica- SIRSc), llegando incluso a desarrollar algunos de ellos un cuadro de shock distributivo (SIRSc-Grave). Cambios en los valores de la presión coloidosmótica plasmática podrían jugar un papel importante en el desarrollo de estas entidades. El objetivo general del presente estudio es analizar la relación entre los valores de presión coloidosmótica plasmática y la aparición de SIRSc y SIRSc-Grave en pacientes tratados con una cirugía cardíaca.

Material y métodos. Se efectuó un estudio prospectivo en 214 pacientes consecutivos intervenidos de cirugía cardíaca en nuestro centro durante el periodo de junio a diciembre de 2018. Se efectuó una monitorización de los valores de presión coloidosmótica plasmática durante los tres primeros días del periodo postoperatorio utilizando las fórmulas propuestas por Landis-Pappenheimer, Nematbakhsh-Moradi y el Índice de Briones. Se analizó la relación existente entre los niveles de presión coloidosmótica plasmática y la aparición del síndrome de vasoplejia postoperatoria (SIRSc), y el cuadro de shock distributivo (SIRSc-Grave).

Resultados. En el postoperatorio inmediato de los pacientes tratados con una cirugía cardíaca se produjo una reducción significativa de los valores de presión coloidosmótica, que se mantuvieron disminuidos de forma estable a lo largo de los tres primeros días de periodo postoperatorio. Un 77,5% de los pacientes evaluados desarrollaron un síndrome de vasoplejia postoperatoria (SIRSc) durante los tres primeros días del postoperatorio, sin que apareciera una relación significativa entre los valores de la presión coloidosmótica y el cuadro de SIRSc. El porcentaje de pacientes que presentaron un shock distributivo (SIRSc-Grave) a lo largo del periodo postoperatorio fue del 12,1%. Pudimos apreciar una relación significativa entre los valores de presión coloidosmótica plasmática y el riesgo de aparición de SIRSc-Grave. Los pacientes con unos valores de presión coloidosmótica inferiores a los 18,5 mmHg contaron con un riesgo significativamente superior de sufrir un SIRSc-Grave. El porcentaje de SIRSc-Grave en los pacientes con valores de presión coloidosmótica plasmática superiores a 18,5 mmHg durante el primer día postoperatorio (n=155, 72,4%) fue del 5,2%, en tanto que en los pacientes con unos valores inferiores a 18,5 mmHg (n=69, 27,6%) éste fue del 27,6%. Se pudo apreciar una relación significativa entre el diagnóstico de SIRSc-Grave y la aparición de complicaciones postoperatorias, un incremento en la duración del ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos post-Cirugía Cardíaca, así como un incremento en la duración del periodo de ingreso hospitalario. Los pacientes que presentaron valores de presión coloidosmótica plasmática inferiores a 18,5 mmHg durante el periodo postoperatorio inmediato tuvieron un riesgo 4,5 veces superior de sufrir la aparición de complicaciones postoperatorias.

Conclusiones. En los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca se produjo un descenso significativo en los valores de presión coloidosmótica plasmática en las primeras 72h del postoperatorio. Existe una relación significativa entre niveles de presión coloidosmótica plasmática inferiores a 18,5 mmHg a lo largo de este y la aparición de un shock distributivo y de complicaciones postoperatorias.

Resum

Introducció. Un determinat percentatge dels pacients intervinguts de cirurgia cardíaca presenten durant el període postoperatori una síndrome de vasoplejia (Síndrome clínica de Resposta Inflamatòria Sistèmica- SIRSc), arribant fins i tot a desenvolupar alguns d'ells un quadre de xoc distributiu (SIRSc-Greu). Canvis en els valors de la pressió coloidosmòtica plasmàtica podrien jugar un paper important en el desenvolupament d'aquestes entitats. L'objectiu general d'aquest estudi és analitzar la relació entre els valors de pressió coloidosmòtica plasmàtica i l'aparició de SIRSc i SIRSc-Greu en pacients sotmesos a una cirurgia cardíaca.

Material i mètodes. Es va efectuar un estudi prospectiu en 214 pacients consecutius intervinguts de cirurgia cardíaca en el nostre centre durant el període de juny a desembre de 2018. Es va efectuar un seguiment dels valors de pressió coloidosmòtica plasmàtica durant els tres primers dies de el període postoperatori utilitzant les fórmules proposades per Landis-Pappenheimer, Nematbakhsh-Moradi i l'Índex de Briones. Es va analitzar la relació existent entre els nivells de pressió coloidosmòtica plasmàtica i l'aparició de la síndrome de vasoplejia postoperatòria (SIRSc), i el quadre de xoc distributiu (SIRSc-Greu).

Resultats. En el postoperatori immediat dels pacients tractats amb una cirurgia cardíaca es va produir una reducció significativa dels valors de pressió coloidosmòtica, que es van mantenir disminuïts de forma estable al llarg dels tres primers dies de període postoperatori. Un 77,5% dels pacients avaluats van desenvolupar una síndrome de vasoplejia postoperatòria (SIRSc) durant els tres primers dies del postoperatori, sense que aparegués una relació significativa entre els valors de la pressió coloidosmòtica i el quadre de SIRSc. El percentatge de pacients que van presentar un xoc distributiu (SIRSc-Greu) al llarg de el període postoperatori va ser de l'12,1%. Vam poder apreciar una relació significativa entre els valors de pressió coloidosmòtica plasmàtica i el risc d'aparició de SIRSc-Greu. Els pacients amb uns valors de pressió coloidosmòtica inferiors als 18,5 mmHg van comptar amb un risc significativament superior de patir un SIRSc-Greu. El percentatge de SIRSc-Greu en els pacients amb valors de pressió coloidosmòtica plasmàtica superiors a 18,5 mmHg durant el primer dia postoperatori (n = 155, 72,4%) va ser de l'5,2%, mentre que en els pacients amb uns valors inferiors a 18,5 mmHg (n = 69, 27,6%) aquest va ser de l'27,6%. Es va poder apreciar una relació significativa entre el diagnòstic de SIRSc-Greu i l'aparició de complicacions postoperatòries, un increment en la durada de l'ingrés a la Unitat de Cures Intensives post-Cirurgia Cardíaca, així com un increment en la durada de el període d'ingrés hospitalari. Els pacients que van presentar valors de pressió coloidosmòtica plasmàtica inferiors a 18,5 mmHg durant el període postoperatori immediat van tenir un risc 4,5 vegades superior de patir l'aparició de complicacions postoperatòries.

Conclusions. En els pacients intervinguts de cirurgia cardíaca es va produir un descens significatiu en els valors de pressió coloidosmòtica plasmàtica en les primeres 72 h de l'postoperatori. Hi ha una relació significativa entre nivells de pressió coloidosmòtica plasmàtica inferiors a 18,5 mmHg al llarg d'aquest i l'aparició d'un xoc distributiu i de complicacions postoperatòries.

Abstract

Introduction. During the postoperative period, a certain percentage of patients undergoing cardiac surgery have vasoplegia syndrome (Clinical Systemic Inflammatory Response Syndrome-SIRSc), some of them even developing a distributional shock chart (Severe-SIRSc). Changes in plasma colloid osmotic pressure values could play an important role in the development of these entities. The general objective of this study is to analyze the relationship between plasma colloid osmotic pressure values and the appearance of SIRSc and Severe-SIRSc in patients treated with cardiac surgery.

Material and methods. A prospective study was carried out in 214 consecutive patients undergoing cardiac surgery in our center during the period from June to December 2018. Monitoring of plasma colloid osmotic pressure values was carried out during the first three days of the postoperative period using the formulas proposed by Landis-Pappenheimer, Nematbakhsh-Moradi and the Briones Index. The relationship between the levels of plasma colloid osmotic pressure and the appearance of postoperative vasoplegia syndrome (SIRSc), and the distributional shock chart (Severe-SIRSc) was analyzed.

Results. In the immediate postoperative period of the patients treated with cardiac surgery, there was a significant reduction in the colloid osmotic pressure values, which remained stable in the first three days of the postoperative period. 77.5% of the evaluated patients developed a postoperative vasoplegia syndrome (SIRSc) during the first three postoperative days, without showing a significant relationship between the colloid osmotic pressure values and the SIRSc chart. The percentage of patients who presented a distributional shock (Severe-SIRSc) throughout the postoperative period was 12.1%. We were able to appreciate a significant relationship between plasma colloid osmotic pressure values and the risk of developing Severe-SIRSc. Patients with colloid osmotic pressure values less than 18.5 mmHg had a significantly higher risk of suffering a Severe-SIRSc. The percentage of Severe-SIRSc in patients with plasma colloid osmotic pressure values greater than 18.5 mmHg during the first postoperative day (n = 155, 72.4%) was 5.2%, whereas in patients with values below 18.5 mmHg (n = 69, 27.6%) this was 27.6%. A significant relationship between the diagnosis of Severe-SIRSc and the appearance of postoperative complications, an increase in the duration of the Intensive Care Unit stay after Cardiac Surgery, as well as an increase in the duration of the hospital stay, could be seen. Patients who presented plasma colloid osmotic pressure values below 18.5 mmHg during the immediate postoperative period had a 4.5 times higher risk of developing postoperative complications.

Conclusions. In patients undergoing cardiac surgery, there was a significant decrease in plasma colloid osmotic pressure values in the first 72 hours postoperatively. There is a significant relationship between plasma colloid osmotic pressure levels below 18.5 mmHg throughout this and the appearance of distributional shock and postoperative complications.

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis es el resultado de la experiencia clínica compartida con mis compañeros. La cirugía cardíaca y las complicaciones que pueden aparecer, siempre han supuesto un desafío que nos ha estimulado en el continuo estudio, formación e investigación clínica desde la cabecera del paciente.

La tesis surgió de la curiosidad personal que tengo por los métodos de monitorización hemodinámicos, y los algoritmos matemáticos que se utilizan para estimar estos parámetros. Mi experiencia asistencial me llevó a la idea de elaborar este proyecto con una finalidad práctica de uso clínico. Por tanto, tengo que agradecer a todos los que, de una manera u otra, han ayudado a su realización.

- En primer lugar, quiero agradecer al Dr. Xavier León, que ha sido fundamental en su dirección para realizar esta tesis. A nivel profesional, sus conocimientos y experiencia han sido el elemento clave, y a nivel personal agradecerle su disposición, explicaciones y apoyo, que ha sido un estímulo sobre todo en los tiempos más difíciles.
- Las Dras. Mari Luz Maestre y Pilar Paniagua, mis directoras. He aprendido de y con ellas. Han sido fundamentales en el desarrollo clínico de la tesis, pero por encima de todo unas magníficas compañeras. Espero que el futuro nos traiga nuevos retos y proyectos juntas, pero sobre todo buenos momentos que compartir. Muchas gracias M^a Luz y Pilar.
- La Dra. Galán, porque ha sido mi “maestra” en la Anestesiología de cirugía cardíaca y los cuidados críticos. Siempre ha confiado en mis posibilidades; me ha enseñado, aconsejado y dado su continuo apoyo en todos los aspectos. Me ha visto trabajar duro, reír y llorar; sin ella, no hubiera podido llegar a donde hoy me encuentro. Muchas gracias Fina.
- La Dra. Moral, una profesional incansable y con una envidiable curiosidad por el continuo el conocimiento y aprendizaje. Una mujer cercana y empática, que ha sabido compatibilizar la Dirección del Servicio con el trato humano hacia mí. Muchas gracias “jefa”.
- Al resto de equipo de Anestesiología de Cirugía Cardíaca: José Antonio Fernández, Tobías Koller, Virginia Cegarra, Mercedes García Álvarez, Jordi Miralles y Stefano Italiano. Muchas gracias por la ayuda y soporte que me habéis dado.
- Al equipo de Enfermería de UCIPO, por la profesionalidad, respeto y paciencia que siempre tienen.

- Al equipo de Cirugía Cardíaca, y en especial al Dr. Nino Ginel, cuyos consejos, ayuda y soporte informático, han sido un gran regalo.
- A todos mis Hermanos, Sobrinos, Avis, Encarnació y Pere. Mi familia, que sin duda están deseando que ponga fin a la tesis, para dedicarles más tiempo y atención.
- Un especial agradecimiento a la Dra. Martín Huerta, Bea, compañera de promoción, amiga y con los años parte de mi “familia”. Gracias por estar siempre tan cerca.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	37
1.1 Respuesta inflamatoria sistémica al estrés quirúrgico	38
1.2 Reacción inflamatoria sistémica en cirugía cardíaca	43
1.2.1 Respuesta inflamatoria Sistémica por Circulación Extracorpórea	45
1.2.2. Respuesta inflamatoria sistémica por hemodilución	48
1.2.3 Estrategias para reducir la respuesta inflamatoria sistémica en cirugía cardíaca	50
1.3 Fisiopatología del edema en cirugía cardíaca	55
1.3.1 Permeabilidad Endotelial. Fisiopatología del Glicocálix	60
1.4 Presión oncótica o coloidosmótica plasmática (PCO)	64
1.4.1 Albúmina	67
1.4.2 Cálculo de la Presión Oncótica o Coloidosmótica plasmática	71
1.4.3 Cambios en la presión coloidosmótica como valor pronóstico	74
1.4.4 Índice de Briones	75
2. JUSTIFICACIÓN	79
3. HIPÓTESIS	83
4. OBJETIVOS	87
5. MATERIAL Y MÉTODOS	91
5.1 Diseño del estudio	91
5.2 Tamaño de la muestra	91
5.3 Población a estudio	92
5.4 Descripción y tratamiento de variables	93
5.4.1 Variables Preoperatorias	93
5.4.2 Variables Intraoperatorias	93
5.4.3 Variables Postoperatorias	94
5.5 Mediciones del estudio	101
5.6 Análisis estadístico	102
6 RESULTADOS	105
6.1 Resultados demográficos	105
6.1.1 Variables continuas de la población de estudio	105
6.1.2 Variables categóricas de la población	106
6.1.3 Estancia media en UCIPO y Hospitalaria	107

6.2 Determinaciones de la presión coloidosmótica plasmática (PCO) y del Índice de Briones (IB)	108
6.2.1 Estimación de PCO por fórmulas y del Índice de Briones	108
6.2.2 Correlación entre los valores de Presión Oncótica calculada	112
6.2.3 Relación de la PCO y del IB con el líquido de cebado de CEC	116
6.3 Síndrome clínico de respuesta inflamatoria sistémica (SIRSc)	120
6.3.1 Prevalencia de SIRSc	120
6.3.2 Criterios de SIRSc en 1 o más días del seguimiento	121
6.3.3 Variables continuas en pacientes con SIRSc	121
6.3.4 Variables categóricas en pacientes con SIRSc	128
6.3.5 Balance final del CEC en pacientes con SIRSc	129
6.3.6 Capacidad pronóstica del valor PCO y del IB en el diagnóstico de SIRSc	130
6.3.7 Diferencias entre PCO Basal y D0 en los pacientes con SIRSc	140
6.3.8 Relación entre el diagnóstico de SIRSc y la aparición de otras complicaciones postoperatorias	142
6.3.9 Estancias medias de ingreso en UCIPO y en el Hospital de los pacientes con SIRSc	143
6.4 Síndrome clínico de respuesta inflamatoria sistémica GRAVE (SIRSc-G) - Shock Distributivo o Vasoplejico	146
6.4.1 Prevalencia de SIRSc-Grave (SIRSc-G)	146
6.4.2 Estancias medias en los pacientes con SIRSc-Grave (SIRSc-G)	146
6.4.3 Relación SIRSc-G y la aparición de otras complicaciones	149
6.4.4 Relación de variables categóricas en pacientes con SIRSc-Grave	149
6.4.5 Relación de Variables cuantitativas en pacientes con SIRSc-G	151
6.4.6 Capacidad pronóstica del valor de la PCO y del IB en el diagnóstico de SIRSc-G	154
6.5 Análisis Multivariante	163
6.6 Mortalidad perioperatoria	164
7 DISCUSION	167
7.1 Análisis demográfico	167
7.2 Valores de presión coloidosmótica (PCO) e Índice de Briones (IB)	169
7.3 Relación de la PCO con las variables del estudio	172
7.4 PCO y líquido de cebado de la CEC	173
7.5 Síndrome clínico de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRSc) o Síndrome de Vasoplejia Postoperatoria	176
7.5.1 Prevalencia de SIRSc	180
7.5.2 Relación de variables con el SIRSc	180
7.5.3 Relación de la PCO y el Índice de Briones con SIRSc	181
7.6 SIRSc-Grave. Shock Vasopléjico / Distributivo	182
7.6.1 Prevalencia de SIRSc-Grave	183
7.6.2 Estancias medias en UCIPO y en el hospital en caso de SIRSc - SIRSc-Grave	183
7.6.3 Relación de variables con SIRSc-Grave	184
7.6.4 Asociación entre aparición de complicaciones y SIRSc-Grave	189
7.6.5 Relación de PCO y SIRSc-Grave	190

7.7 Limitaciones	192
7.8 Futuras líneas de trabajo	195
7.8.1 Mantener PCO > 18,5 mmHg durante el postoperatorio de cirugía cardíaca	195
7.8.2 Incorporación de la medición directa por Oncómetro	195
7.8.3 Cuantificación del edema por métodos no invasivos	195
8. CONCLUSIONES	199
BIBLIOGRAFÍA	203
ANEXOS	213

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resultados Metanálisis. Whitlock R. 2008 (43)	52
Tabla 2. Tabla de Resultados estudio MacCallum (46)	53
Tabla 3. Relación de la PCO con las variables estudiadas por Chores. (72)	58
Tabla 4. Tiempos de seguimiento clínico y analítico del estudio	95
Tabla 5. Criterios de definición aceptados en el estudio para SIRS y SIRS-Grave	97
Tabla 6. Variables continuas	105
Tabla 7. Variables categóricas	106
Tabla 8. Medias y Desviación estándar de la PCO por Landis- P, 98% de IC	108
Tabla 9. Test de Friedman PCO por Landis-P	109
Tabla 10. Medias y Desviación estándar de PCO-NM, a lo largo del seguimiento con 95% de IC	110
Tabla 11. Test de Friedman. PCO-NM	110
Tabla 12. Medias y Desviación estándar del Índice de Briones, a lo largo del seguimiento con 95% de IC	111
Tabla 13. Test de Friedman. Índice de Briones	111
Tabla 14. Correlación de las fórmulas PCO e IB Basales	112
Tabla 15. Correlación de fórmulas de PCO e IB en D0	112
Tabla 16. Correlación de las fórmulas de PCO e IB el primer día postcirugía	113
Tabla 17. Correlación de las fórmulas de PCO e IB el segundo día postcirugía	113
Tabla 18. Correlación de las fórmulas de PCO e IB el tercer día postcirugía	113
Tabla 19. Valores de PCO e IB basales, según el tipo de líquido para el cebado de la CEC	116
Tabla 20. Valores de PCO e IB en D0, según el tipo de líquido para el cebado de la CEC	117
Tabla 21. Valores de PCO e IB en D1, según el tipo de fluido en el cebado de la CEC	118
Tabla 22. Variables con diferencias significativas según el tipo de cebado utilizado	119
Tabla 23. Prevalencia de SIRSc	120
Tabla 24. Cumplimiento de criterios de SIRSc, en algún momento del estudio	121
Tabla 25. Variables cuantitativas con SIRSc en las primeras horas postcirugía (D0)	122
Tabla 26. Variables cuantitativas con SIRSc el primer día postcirugía (D1)	123
Tabla 27. Variables cuantitativas con SIRSc el segundo día postcirugía(D2)	124
Tabla 28. Relación de variables cuantitativas con SIRSc a las 72 horas de la cirugía (D3)	125
Tabla 29. Valores de PCO e IB según presentaron o no, cuadro de SIRSc	127
Tabla 30. Relación de variables cualitativas de los pacientes con SIRSc durante el seguimiento	128

Tabla 31. Complicaciones durante el estudio	142
Tabla 32. Complicaciones en pacientes con /sin SIRSc durante el estudio	142
Tabla 33. Media de días de ingreso en os pacientes con Complicaciones, no SIRSc	145
Tabla 34. Prevalencia de SIRSc, SIRSc-Grave y evolución sin SIRS	146
Tabla 35. Días de estancia media en UCIPO según presentaron SIRSc, SIRSc-Grave o no SIRS	147
Tabla 36. Estancia media Hospitalaria según presentasen o no SIRSc o SIRSc-Grave	148
Tabla 37. Presentación de Complicaciones durante el estudio	149
Tabla 38. Relación de variables categóricas con SIRSc-G	150
Tabla 39. Relación de variables continuas con SIRSc-Grave	152
Tabla 40. Valores medios diarios de PCO e IB en pacientes con SIRSc-Grave	153
Tabla 41. Distribución de los pacientes con/sin Complicaciones según el valor de PCO <18,5 mmHg los días D0 y D1	160
Tabla 42. Análisis Multivariante de Complicaciones postoperatorias	163
Tabla 43. Exitus según valor PCO< 18,5 mmHg	164
Tabla 44. Test ANOVA. Descenso de PCO-Landis desde Basal a D0	173
Tabla 45. Frecuencia (%) de pacientes ingresados en UCIPO según criterios clásicos de SIRS según ACC/CCS	178
Tabla 46. Factores de riesgo asociados a SIRSc-Grave	184
Tabla 47. Frecuencia (%) de Complicaciones y/o SIRSc-Grave en relación a la Albumina preoperatoriarave	187
Tabla 48. T-Test Two-Samples (IC 95%) del IB_D1 en los pacientes con/sin BCI	194

ÍNDICE DE ECUACIONES

Ecuación 1: Fórmula de PCO utilizada por Chores (72)	58
Ecuación 2: Ecuación de Frank-Starling	66
Ecuación 3: PCO según Landis-Pappenheimer (100)	73
Ecuación 4: Fórmula de PCO por Landis-Pappenheimer (101)	73
Ecuación 6: Valor de PCO segun Nematbakhsh y Moradi (104)	74
Ecuación 5: Cálculo de la fracción de Albúmina y proteínas según Nematbakhsh y Moradi (104)	74
Ecuación 7: Fórmula del Índice de Briones (IB)	75
Ecuación 8: Cálculo de Presion arterial Media	96
Ecuación 9: Cálculo del Índice de Masa Corporal	101
Ecuación 10: Cálculo de la Presión arterial media en caso de taquiarritmias	171

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Respuesta Anti-Inflamatoria del organismo - Realizado por G.C Antoniaades et al	42
Figura 2: Respuesta Inflamatoria en la Cirugía Cardíaca	44
Figura 3: Activación del complemento en Cirugía Cardíaca	46
Figura 4: Nivel de II-6. Whitlock R (42)	51
Figura 5: Equilibrio homeostático (53)	55
Figura 6: Disminución de la PCO plasmática (53)	56
Figura 7: Aumento del coeficiente de filtración capilar (53)	57
Figura 8: Distribución de fluidos y peso, según el valor de PCO. Chores 2017 (72)	59
Figura 9: Valor de PCO en los 2 grupos de Fitzgerald. (74)	60
Figura 10: Glicocálix endotelial al microscopio electrónico	61
Figura 11: Distribución de agua en los compartimentos corporales	64
Figura 12: Generación del edema. Dirección de las fuerzas de presión hidrostática y oncótica a nivel capilar	66
Figura 13: Estructura molecular de la albúmina	68
Figura 14: Evolución de las medias de PCO por fórmula de Landis-Pappeheimer en los días de seguimiento	108
Figura 15: Evolución de las medias de PCO según Nematbakhsh-Moradi	109
Figura 16: Evolución de las medias del Índice de Briones (IB)	111
Figura 17: Correlación de los valores basales de PCO según las dos fórmulas	114
Figura 18: Correlación entre PCO e IB en estado basal	115
Figura 19: Box-Plot del Balance de CEC, y la presencia o no de SIRSc en D0	129
Figura 20. Curva ROC y valores de AUC de la relación de SIRS en D0, respecto al valor basal de PCO e IB	130
Figura 21. Curva ROC y valores de AUC de la relacion de SIRS en D0, respecto al valor de PCO e IB en D0	131
Figura 22. Curva ROC y valores de AUC de la relacion de SIRS en D1, respecto al valor de PCO e IB en D0	132
Figura 23. Curva ROC y valores de AUC de la relacion de SIRS en D1, respecto al valor de PCO e IB en D1	133
Figura 24. Curva ROC y valores de AUC de la relacion de SIRS en D2, respecto al valor de PCO e IB en D1	134
Figura 25. Curva ROC y valores de AUC de la relacion de SIRS en D2, respecto al valor de PCO e IB en D2	135
Figura 26. Curva ROC y valores de AUC de la relacion de SIRS en D3, respecto al valor de PCO e IB en D2	136

Figura 27. Curva ROC y valores de AUC de la relación de SIRS en D3, respecto al valor de PCO e IB en D3	137
Figura 28. Partición recursiva SIRSc y valores IB en D0	138
Figura 29. Partición Recursiva SIRSc_D1 y valores IB_D1	139
Figura 30. Partición Recursiva SIRSc_D2 y valores IB_D2	139
Figura 31. Partición Recursiva SIRSc_D3 y valores de IB_D3	140
Figura 32. Curva ROC y valores de AUC de SIRS_D0 y la diferencia de la PCO_Basal respecto de la PCO_D0	141
Figura 33. Estancia media en UCIPO según presentaron SIRSc o no	143
Figura 34. Estancia media Hospitalaria en relación a la presentación de SIRSc o no durante el estudio	144
Figura 35. Box-plot de días de estancia media en UCIPO según presentasen o no SIRSc	147
Figura 36. Box-plot de días de ingreso hospitalario según presentasen o no SIRSc o SIRSc-Grave	148
Figura 37. Curva ROC y valores de AUC de la PCO e IB basales en los pacientes con SIRSc-Grave	154
Figura 38. Curva ROC y valores AUC de la PCO e IB en D0, de los pacientes con SIRSc-Grave	155
Figura 39. Curva de ROC y valores de AUC de la PCO e IB en D1, de los pacientes con SIRSc-Grave	156
Figura 40. Curva de ROC y valores AUC de la PCO e IB en D2, de los pacientes con SIRSc-Grave	157
Figura 41. Curva ROC y valores AUC de la PCO e IB en D3, de los pacientes con SIRSc-Grave	158
Figura 42. Partición recursiva de SIRSc-Grave y PCO-NM en D0	159
Figura 43. Partición recursiva de SIRSc-Grave y PCO-NM en D1	159
Figura 44. Box-plot de días de estancia en UCIPO en pacientes con PCO-NM < 18,5 mmHg	161
Figura 45. Box-plot de los días de estancia hospitalaria en los pacientes con PCO-NM < 18,mmHg	162
Figura 46. Box-plot de los valores Albumina preoperatoria	168
Figura 47. Box-plot de la proporción Albúmina/Globulinas durante los días de seguimiento	169
Figura 48. Box-plot días de ingreso en UCIPO según el tipo de cebado de la CEC	174
Figura 49. Box-plot días de ingreso Hospital según el tipo de cebado en la CEC	175
Figura 50. Tomado por Busse (128)	176
Figura 51. Distribución de estancia media Hospitalaria según la Albúmina preoperatoria y la presentación de Complicaciones y/o SIRSc-Grave	187
Figura 52. Box-plot de las horas IOT, según las cifras de Albúmina preoperatoria	188
Figura 53. Distribución de estancia media Hospitalaria según la Albúmina preoperatoria	189
Figura 54. Curva de presión arterial con BCIA	193
Figura 55. Distribución de pacientes con /sin BCIA en el D1 y el valor IB_D1	193

ÍNDICE DE ANEXOS

Primer anexo: Clasificación ASA	213
Segundo anexo: Clasificación Euroscore II	215
Tercer anexo: Cálculo del Filtrado glomerular según Cockcroft-Gault	217
Cuarto anexo: Clasificación obesidad según IMC	219
Quinto anexo: Clasificación de la New York Heart Association (NYHA)	221
Sexto anexo: Clasificación insuficiencia renal aguda (KDIGO-AKI)	223
Séptimo anexo: Insuficiencia hepática según clasificación Child	225
Octavo anexo: Escala APACHE	227
Noveno anexo: Escala SOFA	229
Decimo anexo: Aceptación del Comité Ético del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	231
Undécimo anexo: Hoja de recogida de datos	233

LISTADO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ACCP/SCCM	American College of Chest Physician / Society of Critical Care Medicine
ACXFA	Fibrilación Auricular Crónica
ALI	Acute Lung Injury o Lesión Pulmonar Aguda
AKI	Escala de clasificación de “Acute Kidney Injury (Lesión Renal Aguda)” según las guías KDIGO
ASA	Escala de clasificación por la “American Society of Anesthesiologist”
AUC	Área Bajo la Curva ROC
BCIA	Balón de contrapulsación intraaórtico
CPB	Bypass cardiopulmonar
C3-a	Factor de Complemento C3 activado
C5-a	Factor de Complemento C5 activado
CARS	Síndrome de respuesta compensatoria anti-inflamatoria
CEC	Circulación extracorpórea
CO2	Anhídrido Carbónico
Coro	Coronaria
Da	Daltons
DO	Aporte de oxígeno tisular
dL	Decilitro
DM	Diabetes Mellitus
2,3 DPG	2,3 Difosfoglicerato
ELWI	Extra Lung Water Index. Agua intersticial pulmonar
ERC	Enfermedad Renal Crónica
FEVI	Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo
g	Gramos
Hb	Hemoglobina
HMGB1	Proteína “High mobility group box 1”
HTA	Hipertensión arterial
Htco	Hematocrito
IB	Índice de Briones
IB_B	Índice de Briones preoperatorio o basal
IB_DO	Índice de Briones en el postoperatorio inmediato (4-6 horas postcirugía)
IB_D1	Índice de Briones en el primer día postoperatorio
IB_D2	Índice de Briones en el segundo día postoperatorio
IB_D3	Índice de Briones en el tercer día postoperatorio

IL-1	Interleucina 1
IL-4	Interleucina 4
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IL-10	Interleucina 10
IL-1RA	Interleucina 1 antagonista de receptores 1B
IOT	Intubación oro-traqueal
IR	Isquemia-Reperusión
Lact	Ácido Láctico
Lpm	Latidos por minuto
mmHg	Milímetros de Mercurio
max	Máxima
min	Mínima
MODS	Síndrome de múltiple órgano disfunción
N	Población, sujetos de análisis
NF-kB	Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas
O ₂	Oxígeno
NO	Óxido Nítrico
PAI-1	Inhibidor 1 del activador del plasminógeno
PCO	Presión coloidosmótica u oncótica
PCO-L	Cálculo de la PCO por la fórmula de Landis- Pappenheimer
PCO-L_B	Cálculo de la PCO por la fórmula de Landis- Pappenheimer en el preoperatorio o basal
PCO-L_D0	Cálculo de la PCO por la fórmula de Landis- Pappenheimer en el postoperatorio inmediato (4-6 horas postcirugía)
PCO-L_D1	Cálculo de la PCO por la fórmula de Landis- Pappenheimer en el primer día postoperatorio
PCO-L_D2	Cálculo de la PCO por la fórmula de Landis- Pappenheimer en el segundo día postoperatorio
PCO-L_D3	Cálculo de la PCO por la fórmula de Landis- Pappenheimer en el tercer día postoperatorio
PCO-NM	Cálculo de la PCO por la fórmula de Neematbakhsh- Moradi
PCO-NM_B	Cálculo de la PCO por la fórmula de Neematbakhsh- Moradi preoperatorio o basal
PCO-NM_D0	Cálculo de la PCO por la fórmula de Neematbakhsh- Moradi en el postoperatorio inmediato (4-6 horas postcirugía)
PCO-NM_D1	Cálculo de la PCO por la fórmula de Neematbakhsh- Moradi en el primer día postoperatorio
PCO-NM_D2	Cálculo de la PCO por la fórmula de Neematbakhsh- Moradi en el segundo día postoperatorio
PCO-NM_D3	Cálculo de la PCO por la fórmula de Neematbakhsh- Moradi en el tercer día postoperatorio
PWP	Presión arterial pulmonar en cuña o de enclavamiento
Rpm	Respiraciones por minuto
ROC	“Receiver Operating Charateristic” (Característica Operativa del Receptor)
Satvc O ₂	Saturación venosa central de oxígeno
SBG	Síndrome de Bajo Gasto Postoperatorio

SIRS	Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica
SIRSc	Síndrome clínico de Respuesta Inflamatoria Sistémica o Síndrome Vasoplejia Postoperatoria
SIRSc-G	Síndrome clínico de Respuesta Inflamatoria Sistémica Grave, o Shock Distributivo
T^a	Temperatura
TCA	Tiempo de Clampaje Aórtico
TCEC	Tiempo de Circulación Extracorpórea
TNF-α	Factor alfa de necrosis tumoral
TRR	Técnica de Reemplazo Renal
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UCIPO	Unidad de Cuidados Intensivos Postoperatorios
Valv	Valvular
VO₂	Consumo tisular de oxígeno

$$I_{\text{Briones}} = \text{PCO} / \text{PAM}$$

$$\text{PCO-NM} = (4,0814 \times (A/G) \times TP) / ((A/G) + 0,00077TP)$$

$$\text{Flujo neto de fluido} = K_f [(P_{\text{cap}} - P_{\text{inter}}) - \phi \cdot (P_{\text{cap}} - P_{\text{inter}})]$$

$$\text{PCO} = 2,1 TP + 0,16 TP^2 + 0,009 TP^3$$

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La cirugía mayor genera una respuesta de estrés en el organismo humano con alteración del sistema inmunológico, neuroendocrino y hematológico. La inflamación es la respuesta defensiva primaria ante la agresión de los tejidos, y es proporcional al grado de agresión quirúrgica. La comunidad científica siempre ha tenido interés en comprender cómo se desarrolla y las consecuencias que provoca, para conseguir el beneficio de disminuir la respuesta inflamatoria cuando esta es exagerada.

Esta respuesta inflamatoria, estudiada desde los inicios del siglo XX con el nombre de “shock operatorio”, afecta a diferentes órganos y sistemas, llegando incluso a originar el llamado Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) que puede acabar en un fracaso multiorgánico en los casos más graves debido a estados de shock distributivo o vasopléjico. Hasta la fecha actual, la respuesta inflamatoria sigue siendo una de las principales fuentes de investigación con intención de mejorar la morbimortalidad de los pacientes.

El mecanismo fisiológico proinflamatorio produce, entre otros factores, un aumento de la producción de citoquinas, que alteran el funcionamiento del endotelio vascular facilitando la salida de su contenido al espacio intersticial, fenómeno conocido como “fuga capilar”. El aumento de líquido en el espacio intersticial, también llamado tercer espacio, incrementa la morbimortalidad, sobre todo cuando se asocian patologías como la insuficiencia renal aguda. En los últimos años, múltiples estudios han centrado su atención en el manejo de la fluidoterapia de estos pacientes (1) (2), ya que se ha observado que la sobrehidratación es un factor de mal pronóstico independiente en el postoperatorio. La identificación temprana de la sobrecarga de fluidos podría implicar un mejor manejo de los líquidos administrados y una disminución de la morbimortalidad asociada.

La cirugía cardíaca no es la excepción, e incluso es una de las intervenciones que más estrés desencadena en nuestro organismo (2). En la década de 1950 se realizaron las primeras intervenciones cardíacas con corazón exangüe, gracias al desarrollo de la circulación extracorpórea (CEC) o derivación cardiopulmonar (CPB). Los avances tecnológicos continuos en este campo han permitido realizar cirugías cardíacas complejas y de larga duración, así como el trasplante cardíaco. Hoy día la CEC se considera una técnica segura y con baja morbimortalidad para los pacientes de cirugía cardíaca.

Es frecuente sin embargo que los pacientes de cirugía cardíaca presenten cierto grado de disfunción cardiológica transitoria durante el periodo perioperatorio, debida entre otros factores a fenómenos de isquemia-reperfusión, y que se ha denominado Síndrome de Bajo Gasto postoperatorio (SBG) (3).

Son también comunes en los pacientes de cirugía cardíaca los cuadros clínicos de vasoplejia, que expresan estados inflamatorios exagerados. Su etiología es multifactorial, pero la circulación extracorpórea (CEC) tiene una fuerte relación causal. Los efectos deletéreos de la CEC se desencadenan a los pocos minutos de su inicio, debido a varios mecanismos:

- Activación de la cascada inflamatoria debido al contacto de la sangre con el campo quirúrgico y los circuitos artificiales de la CEC
- Contacto de la sangre con el oxígeno del oxigenador
- Uso de aspiradores con circuitos que recuperan del campo y reinfunden esa sangre “inflamada” (cell savers)
- Utilización de protamina
- Fenómenos de Isquemia Reperusión (IR)
- La respuesta inflamatoria fisiológica a la lesión tisular por el trauma quirúrgico, con producción de endotoxinas que favorece la liberación de citoquinas

1.1 Respuesta inflamatoria sistémica al estrés quirúrgico

La cirugía supone una agresión para el organismo. Los elementos formes de la sangre y las células endoteliales vehiculizan y median en la respuesta inflamatoria para intentar reparar las lesiones generadas por la agresión quirúrgica. Aunque está bien establecido que las alteraciones fisiológicas inducidas por la cirugía pueden estar asociadas con el desarrollo de un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), su alcance total aún no ha quedado plenamente dilucidado (4).

El Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) es una respuesta de defensa exagerada del organismo frente a un factor de estrés (infección, trauma, cirugía, quemaduras, isquemia-reperusión, o malignidad, por citar algunos de sus desencadenantes) que tiene como finalidad localizar y luego eliminar la fuente endógena o exógena de agresión.

La respuesta inflamatoria sistémica consiste en la liberación de los llamados “reactantes de fase aguda”, que son mediadores directos de las respuestas autonómica, endocrina, hematológica e inmunológica. Cuando la respuesta inflamatoria es exagerada (SIRS), se produce una liberación descontrolada de citoquinas y se da inicio a una cascada inflamatoria masiva que puede conducir a una disfunción, no siempre reversible, de los órganos, pudiendo en los casos más graves causar la muerte del paciente.

Objetivamente, el SIRS según lo establecido por el American College of Chest Physician / Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM) (5) se define por cumplir al menos dos de los siguientes criterios:

1. Temperatura corporal de más de 38° C o menos de 36° C
2. Frecuencia cardíaca superior a 90 latidos por minuto
3. Frecuencia respiratoria superior a 20 respiraciones por minuto, o presión parcial de CO₂ de menos de 32 mmHg
4. Recuento leucocitario superior a 12 x10⁹ o menos de 4 x10⁹ /l o más del 10% de formas inmaduras o bandas.

En la población pediátrica, la definición se modifica, siendo un requisito obligatorio para establecer el diagnóstico el recuento de leucocitos o la temperatura anormales, ya que el ritmo cardíaco y las frecuencias respiratorias anómalas son más comunes en los niños.

En un estudio que analizó 269.951 pacientes hospitalizados, Churpeck y col. (6) encontraron que el 15% de los pacientes cumplían al menos dos criterios diagnósticos de SIRS durante el ingreso, mientras que hasta un 47% reunió al menos uno de los criterios durante la estancia en el hospital. La tasa de mortalidad fue significativamente mayor en los pacientes con SIRS (4,3%) que en aquellos sin SIRS (1,2%). Pittet reveló una incidencia general de 542 episodios de SIRS por cada 1.000 días de hospitalización (7).

Desde un punto de vista fisiopatológico, el SIRS depende de la acción de los elementos humorales de la respuesta inflamatoria interactuando entre sí, a la vez que desempeña un papel fundamental en la activación de los elementos celulares de la inflamación.

La respuesta inflamatoria está mediada por elementos humorales, que a su vez desempeñan un papel fundamental en la activación de la respuesta celular. El primer paso de la respuesta inflamatoria celular es la adhesión entre neutrófilos y endotelio. El segundo paso es la migración de los neutrófilos al espacio extravascular y la liberación de citoquinas.

El Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) aparece cuando existe un desequilibrio entre las cascadas de respuesta pro y antiinflamatoria a favor de la primera. El proceso inflamatorio desencadenado a partir de un estímulo infeccioso o no infeccioso provoca una interacción compleja del sistema inmune, mediada por el sistema de contacto, complemento y citoquinas.

En el contexto de la sepsis, Roger Bone (8) propuso cinco etapas superpuestas que se inician en el SIRS y que, en ausencia de una respuesta anti-inflamatoria adecuada o la mejora de la etiología desencadenante, pueden progresar hasta el fallo multiorgánico (9):

Etapa 1. Es una reacción local que tiene por objetivo contener la lesión y limitar su propagación. Esta etapa describe los signos y síntomas clásicos que caracterizan la inflamación. Las células inmunes a nivel de la lesión liberan citoquinas, que a su vez estimulan el sistema reticuloendotelial con la finalidad de promover la reparación de la herida a través de la respuesta inflamatoria local. Se produce una vasodilatación en la zona de la lesión, inducida por la liberación endotelial de óxido nítrico y prostaciclina (rubor), y un incremento en la permeabilidad del endotelio para permitir la migración y transferencia de leucocitos desde la sangre hasta el tejido dañado. La fuga de las células se acompaña también de una fuga de líquido rico en proteínas al espacio extravascular, lo que causa hinchazón (tumor) e incremento local de la temperatura (calor). Los mediadores inflamatorios afectan los nervios somatosensoriales locales que causan dolor (dolor) y pérdida de función.

Etapa 2. Fisiológicamente y de modo paralelo el organismo inicia los mecanismos antiinflamatorios compensatorios en el intento de mantener el equilibrio inmunológico. Se estimula la producción y secreción de factores de crecimiento, se produce un estímulo para reclutar macrófagos y plaquetas a la zona de lesión, a la vez que disminuye el nivel de mediadores pro-inflamatorios para mantener la homeostasis.

Etapa 3. La respuesta inflamatoria sistémica global y descontrolada provoca una escalada que acaba con una disfunción endotelial progresiva y una coagulopatía, lo que incrementa la fuga de líquido y células desde el espacio intravascular, produce microtrombosis y pérdida de la integridad circulatoria de los órganos. Asimismo, por predominio de mediadores que favorecen la vasodilatación aparece un estado de hipotensión progresiva y refractaria a tratamiento (vasoplejia)

Etapa 4. Si en el contexto de la sepsis se perpetúa el desequilibrio a favor de la respuesta antiinflamatoria de nuestro organismo (CARS) puede producirse un estado de inmunosupresión relativa. El individuo se vuelve susceptible a infecciones secundarias o nosocomiales, perpetuando aún más la cascada de la sepsis.

Etapa 5. Aparece un fallo multiorgánico con disregulación persistente tanto del SIRS como del sistema antiinflamatorio activado.

Cualquier estímulo nocivo para el organismo, sea infeccioso o no, tiene la capacidad de activar la inmunidad celular incluyendo neutrófilos, macrófagos, mastocitos, plaquetas y células endoteliales.

La respuesta temprana mediada por estas células inflamatorias implica tres vías principales.

- La activación de Interleucina 1(IL-1) y del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α).
- La activación de las prostaglandinas y la vía de los leucotrienos.
- La activación de los factores C3 activado (C3-a) - C5 activado (C5-a) de la vía del complemento.

La interleucina 1 (IL1) y el TNF- α son los mediadores más tempranos, apareciendo su activación dentro de la primera hora. Su papel es de suma importancia para inclinar la balanza hacia una respuesta proinflamatoria. Sus funciones pueden dividirse en tres categorías:

Activación de la vía de citoquinas. La liberación de IL1 y del TNF- α produce la activación del NF- κ B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) que es un complejo proteico presente en la mayoría células y es un factor clave de primera respuesta celular a la agresión. El NF- κ B celular es capaz de inducir la liberación masiva de otras citocinas proinflamatorias incluyendo IL-6, IL-8 y el interferón- γ . La IL-6 induce la liberación de reactivos de fase aguda incluyendo la procalcitonina y la proteína C reactiva. Otra potente citoquina proinflamatoria es la “High Mobility Group Box1 Protein” (HMGB1), que está implicada en la respuesta citotóxica retardada del SIRS y la sepsis. En un estudio observacional de pacientes con lesiones cerebrales traumáticas se estableció como un predictor independiente de mortalidad a un año (10).

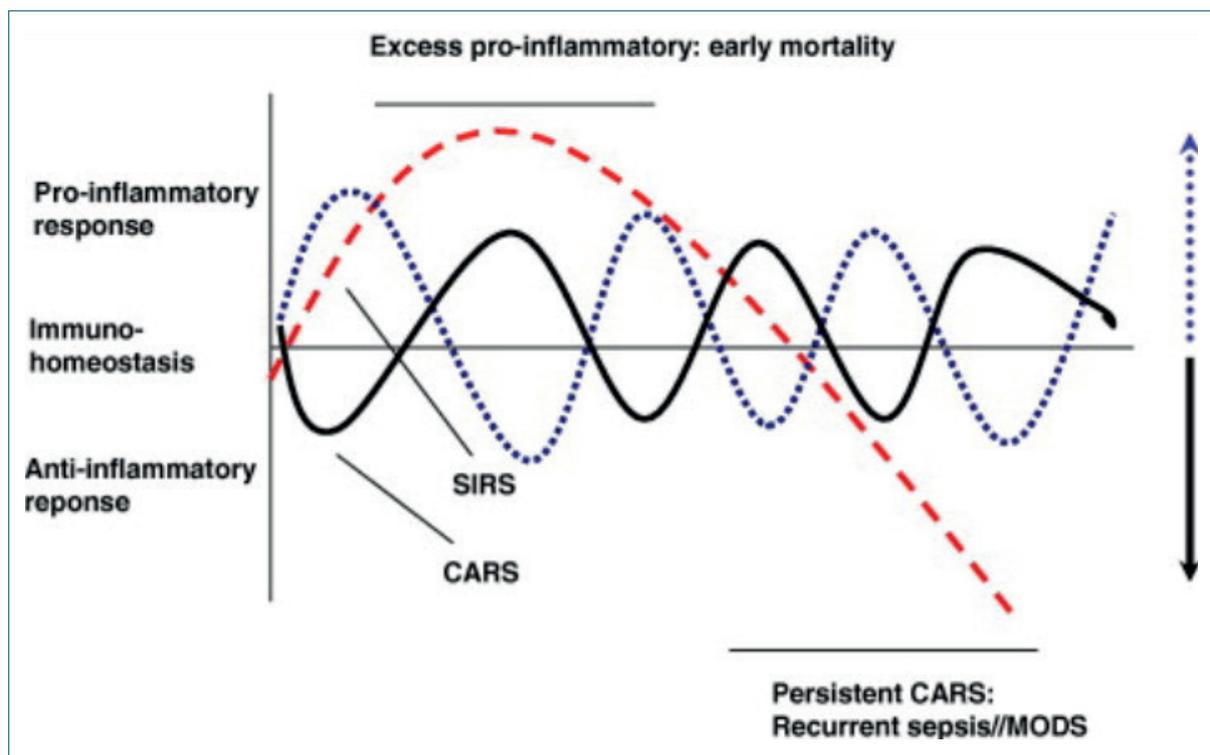
Alteración de la coagulación causando anomalías de la microcirculación. Como la mayoría de otras respuestas tempranas en el SIRS, la alteración de la vía de la coagulación también se desencadena por la IL-1 y el TNF- α . La fibrinólisis queda afectada por la activación del inhibidor-1 del activador del plasminógeno (PAI-1). La lesión endotelial directa provoca la liberación del factor tisular y desencadena el inicio de la cascada de coagulación. Además, los mediadores antiinflamatorios, la proteína C de la coagulación y la antitrombina resultan inhibidos. Como resultado se produce trombosis microvascular, aumento de la permeabilidad y fragilidad capilar, lo que causa un deterioro de la perfusión del tejido y contribuye a la disfunción progresiva de los órganos.

La liberación de las hormonas relacionadas con el estrés. Principalmente las catecolaminas, vasopresina y la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona conducen a un mayor aumento de los esteroides endógenos. Las catecolaminas son responsables de la taquicardia y taquipnea presentes en estados inflamatorios y sépticos, mientras que los glucocorticoides contribuyen al aumento del recuento de leucocitos.

La respuesta anti-inflamatoria compensatoria (CARS) está mediada por las interleucinas IL-4 e IL-10, que inhiben la producción de TNF- α , IL-1, IL-6, y IL-8. El saldo entre la actividad CARS y el SIRS decide dónde queda la balanza, pudiendo perpetuarse un estado de SIRS que desemboque en el fallo multiorgánico. La respuesta CARS tiene sus propios peligros, ya que si se perpetúa se somete al individuo a un prolongado estado de inmunosupresión.

Como podemos ver en la figura 1, el desequilibrio de la respuesta natural a la agresión quirúrgica, bien sea por predominio de la respuesta pro-inflamatoria o anti-inflamatoria puede resultar en la pérdida de homeostasis y la muerte. Si la respuesta pro-inflamatoria inicial es abrumadora (SIRS-línea de puntos azul) el paciente puede sucumbir como consecuencia de una progresión hacia el fallo multiorgánico denominado MODS "Multiple Organ Dysfunction Syndrome" (línea de trazos roja). Igualmente, la persistencia en la respuesta anti-inflamatoria (CARS- línea continua negra) puede llegar a provocar la muerte del paciente.

Figura 1: Respuesta Anti-Inflamatoria del organismo - Realizado por G.C Antoniadis et al



1.2 Reacción inflamatoria sistémica en cirugía cardíaca

La reacción inflamatoria es un fenómeno secundario a cualquier cirugía y en condiciones normales será proporcional al grado de agresión quirúrgica y dependerá del estado preoperatorio del paciente. Esta respuesta fisiológica es especialmente importante tras cirugía cardíaca. Aunque la causa es multifactorial, la utilización de la circulación extracorpórea (CEC) es uno de los principales factores determinantes (11).

Determinados órganos y tejidos presentan una mayor susceptibilidad ante el proceso inflamatorio, y suelen verse alterados con mayor frecuencia e importancia. Entre los más susceptibles destacan los elementos sanguíneos, el parénquima pulmonar, el riñón, el miocardio y el cerebro. Esta afectación puede ser la causa de aparición de complicaciones perioperatorias tales como un incremento de las pérdidas hemáticas, los síndromes de distress respiratorio o de bajo gasto cardíaco, una insuficiencia renal, etc... y contribuyen a la morbilidad y mortalidad postoperatoria observada tras cirugía cardíaca.

La incidencia descrita de SIRS en cirugía cardíaca varía entre 5-95% (12) (13), pero esta amplia diferencia entre series quedaría justificada por las diferentes definiciones que los estudios hacen del SIRS.

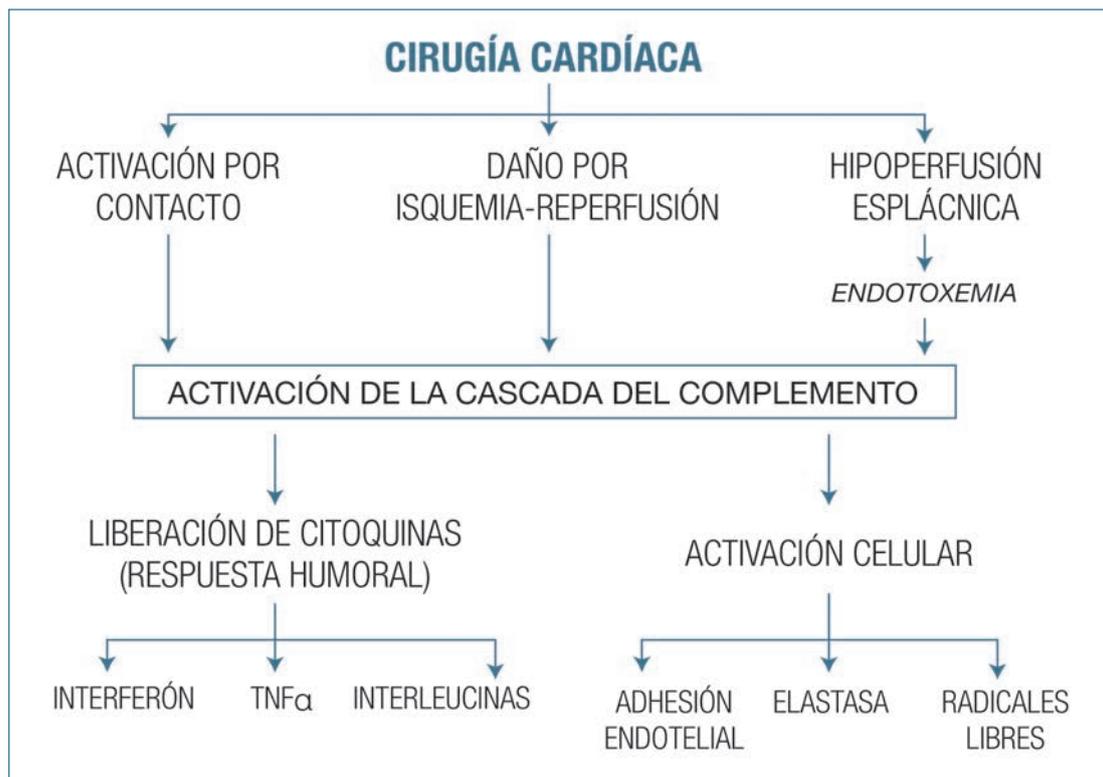
La gravedad y duración de la respuesta inflamatoria depende de múltiples factores, tales como el tipo de líneas y de oxigenador empleados, la composición de la solución de cebado, el empleo de fármacos con efecto antiinflamatorio, el empleo de medios mecánicos de filtración, la temperatura corporal durante la intervención, etc. La duración del SIRS postcirugía cardíaca se ha correlacionado especialmente con tiempos largos de CEC y cirugías cardíacas complejas (14).

La cirugía cardíaca posee una serie de particularidades respecto a otras cirugías que hacen que la respuesta inflamatoria esperada sea mayor. Esto es debido a múltiples causas, y no sólo a la cirugía propiamente dicha. Se debe tener en cuenta la propensión a la inflamación del paciente cardiópata crónico, y que la hemodilución asociada al uso del circuito extracorpóreo (15) amplifica el estímulo de respuesta inflamatoria del organismo. En un intento de minimizar los efectos deletéreos de la CEC, distintos investigadores han intentado una variedad de estrategias, desde la evitación completa de la CEC (16), la mejoría de la biocompatibilidad de los circuitos (17), o el uso de agentes farmacológicos para disminuir la respuesta inflamatoria sistémica (18).

En cirugía cardíaca la utilización de hipotermia moderada intraoperatoria, la heparinización total y la posterior reversión con protamina, los fenómenos de isquemia-reperfusión y la necesidad de transfusión son también factores coadyuvantes que favorecen el desarrollo del SIRS (19). No hay que olvidar que, como en otras cirugías, se produce una liberación de citoquinas (20), que puede favorecer una endotoxemia durante el postoperatorio, posibilitando la aparición de infección y sepsis.

Todos estos mecanismos están íntimamente relacionados, lo que les permite potenciarse y aumentar los efectos por autorregulación positiva.

Figura 2: Respuesta Inflamatoria en la Cirugía Cardíaca



La activación y desarrollo de la respuesta inflamatoria es un proceso complejo (figura 2), en el que se conjugan una serie de elementos desencadenantes (complemento, factor XII, kalicreína y bradicinina), elementos mediadores (citoquinas y moléculas de adhesión), y elementos efectores (enzimas proteolíticas, radicales libres de oxígeno y metabolitos del ácido araquidónico). Todos estos elementos presentan redes de interacción que permiten potenciar y aumentar sus efectos de manera recíproca. Diferentes estudios han observado que el estrés oxidativo producido por la activación rápida de los neutrófilos, con la consiguiente liberación de radicales libres de oxígeno y la elevación en plasma de la elastasa, junto con diversas citoquinas proinflamatorias, es la principal causa de la inflamación inducida por el empleo de la CEC (21).

La respuesta inflamatoria desencadenada por la intervención quirúrgica y el empleo de la CEC se autolimitan en la mayoría de los pacientes una vez finalizado el estímulo que produjo su aparición (22). 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 un 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.

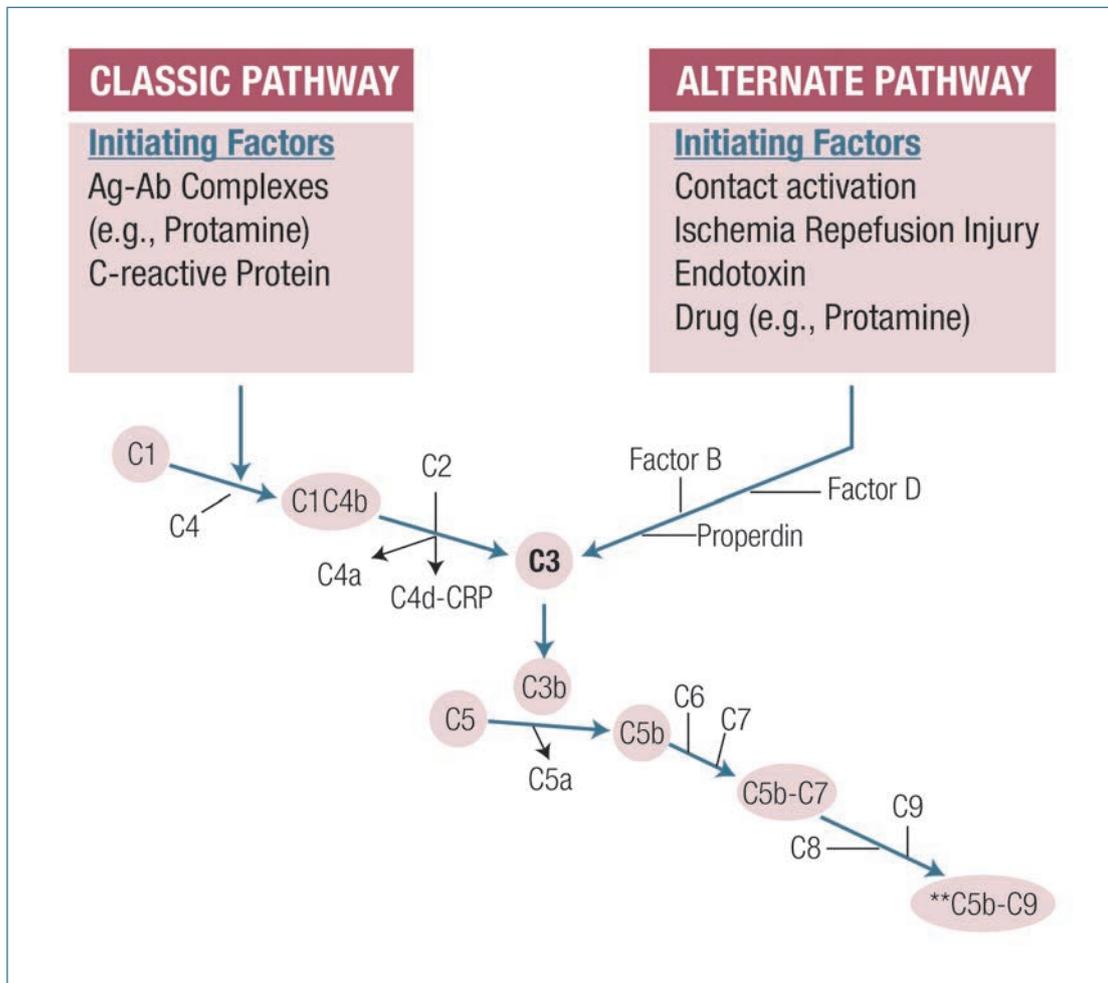
1.2.1 Respuesta inflamatoria Sistémica por Circulación Extracorpórea

La revisión de Paparella y col., en 2002 (23) sobre la inflamación inducida por la de los circuitos de bypass cardiopulmonar. La activación por el contacto de la sangre con circuitos externos, el mecanismo de isquemia-reperfusión por el clampaje aórtico y la endotoxemia secundaria a la hipoperfusión esplácnica son algunos de los mecanismos desencadenantes fundamentales.

El contacto de la sangre con el aire y con los elementos de la CEC promueve la inflamación por la activación de la proteasa quinina-kalicleína, que estimula a los factores de la coagulación, la fibrinólisis y la vía del complemento.

- La Kalicleína es un importante modulador del sistema inflamatorio, dada su capacidad de estimular la activación de neutrófilos, la generación de radicales libres de oxígeno y enzimas proteolíticas como la elastasa, la estimulación del sistema de fibrinólisis, y el aumento de la permeabilidad capilar. Todo ello favorece el desarrollo de edema tisular y la alteración de la microvascularización (11). Asimismo, la kalicleína produce la conversión de plasminógeno en plasmina.
- La activación del complemento (figura 3) se produce tanto por la vía clásica como por la alternativa, coincidiendo en la activación de C3 y C5, que son potentes mediadores inflamatorios, estimulantes de los neutrófilos y de la liberación de histamina, además de otros mediadores de la inflamación. Los complejos finales activados C5b-C9 producen directamente lesión del glicocálix y de la membrana endotelial, lo que provoca fuga capilar y es un potente estímulo para la adhesión de leucocitos, plaquetas y otros marcadores, perpetuándose así el círculo inflamatorio. Si bien esta activación del complemento se da precozmente tras el contacto de la sangre con el circuito de CEC, no podemos olvidar que vuelve a aparecer una reactivación con la administración de protamina, dado que los complejos heparina- protamina activan el complemento, fundamentalmente por la vía clásica.

Figura 3: Activación del complemento en Cirugía Cardíaca



Las citoquinas son péptidos liberados por células sanguíneas y por el endotelio, con una función local como intermediadores celulares. En condiciones normales son indetectables en plasma, pero en condiciones de estrés su rápida y elevada concentración sanguínea hace que sean capaces de inducir una lesión directa en células diana, además de ejercer un efecto inmunomodulador de la inflamación. La liberación aguda de citoquinas por el traumatismo no solo es estimulada por el sistema de contacto, sino que también juega un papel importante el fenómeno de isquemia-reperusión. Entre las citoquinas más importantes en la respuesta inflamatoria en cirugía cardíaca se encuentran (11) las interleucinas IL-6 e IL-8 (sobre todo expresada a nivel del endotelio pulmonar, dado que juega un papel importante en el desarrollo del distrés pulmonar), la IL-10 y el TNF- α secretado por los macrófagos.

Un reciente estudio (24) ha encontrado que el incremento de IL-2R y IL-6 y su persistencia se asocian con una mayor frecuencia de complicaciones renales y aumento de la mortalidad, con una mejor capacidad pronóstica que los biomarcadores utilizados clásicamente (Proteína C Reactiva y recuento leucocitario). Así mismo, son más precisos para predecir la lesión renal aguda (AKI) en estadio III, proponiendo los autores que pueden ser unos biomarcadores eficaces en el pronóstico en los pacientes operados de disección aórtica.

Durante la cirugía cardíaca los posibles episodios de hipotensión causan una redistribución de flujo sanguíneo, que puede provocar una hipoperfusión intestinal. Algunos trabajos han encontrado una relación entre estos episodios de hipotensión con el tiempo de CEC y de clampaje aórtico (25). La afectación de la pared intestinal por esta hipoperfusión local produce una translocación bacteriana responsable del aumento de endotoxinas plasmáticas. Las endotoxinas son fragmentos bacterianos con capacidad para formar complejos con citoquinas, siendo potentes estimuladores de la activación celular de los macrófagos, interviniendo así en la potenciación del síndrome inflamatorio. Sin embargo, no se han encontrado relación entre la elevación de las citoquinas y el desarrollo de complicaciones intestinales, pese a que se encuentren en concentraciones elevadas en el postoperatorio (24).

La cascada activada de citoquinas (TNF- α , IL-8 e IL-1) junto con los complejos de endotoxina activan la óxido nítrico-sintetasa endotelial, que conlleva el aumento de la producción y liberación del óxido nítrico (NO). El NO produce una relajación de la musculatura lisa de los vasos sanguíneos, lo que implica vasodilatación, hipotensión y aumento de la permeabilidad de la membrana, favoreciendo la fuga capilar. Los esfuerzos de la investigación experimental actual van dirigidos a producir soluciones cardiopléjicas protectoras que añadan péptidos capaces de modular la NO-sintetasa.

En la reacción inflamatoria la activación celular de neutrófilos, macrófagos y plaquetas es el mecanismo necesario de confluencia con los relatados anteriormente. El recuento de leucocitos experimenta un incremento tras cirugía cardíaca, encontrándose dos picos: el primero tras la administración de protamina, y el segundo a las 48h del postoperatorio. Los neutrófilos y monocitos son los responsables del incremento global de leucocitos, existiendo habitualmente un descenso de linfocitos en el recuento total (26). Se ha relacionado un recuento de neutrófilos superior al doble del basal con la presencia de fiebre en el postoperatorio.

Se considera que los neutrófilos son las células de mayor relevancia en el proceso inflamatorio. Su adhesión a las paredes del circuito de la CEC ocurre al inicio, pero su activación y multiplicación se deben sobre todo al sistema de contacto y complemento. Su activación provoca un cambio de expresión en las moléculas de su superficie que facilita su adhesión al endotelio lesionado, y mediante la liberación de enzimas proteolíticas producen la lisis de la membrana endotelial que les permite el acceso al espacio extravascular.

Una vez allí, continúa la liberación desde los lisosomas de sustancias citotóxicas, radicales libres y leucotrienos que producen edema intersticial, disfunción y muerte celular (27). Entre las enzimas proteolíticas de los neutrófilos destaca la elastasa, responsable de la lisis de la membrana celular, y la lactoferrina, que es la enzima responsable del aumento de radicales libres de oxígeno y nitrógeno, tóxicos celulares directos por oxidación de la membrana celular y de proteínas mitocondriales, y que además son activadores directos del factor C5.

El cambio de expresión de moléculas de superficie debido a la activación del neutrófilo no solo favorece la adhesión al endotelio sino también a las plaquetas, formando microagregados que son responsables de la oclusión microvascular.

1.2.2. Respuesta inflamatoria sistémica por hemodilución

Los pacientes de cirugía cardíaca están sometidos a una hemodilución rápida al derivarse toda la sangre del organismo hacia el circuito de circulación extracorpórea y diluirse con los líquidos con los que ésta estaba cebada. Este proceso rápido e intenso produce un descenso agudo de la presión coloidosmótica plasmática. Se han descrito efectos adversos importantes debido a las reducciones severas de la presión coloidosmótica y la consiguiente fuga capilar (28), tanto en pacientes quirúrgicos como críticos. La hemodilución sanguínea implica una reducción de la densidad de la sangre, de la viscosidad y la concentración de proteínas, células y otros componentes del plasma.

El peso de la sangre supone el 7% del peso corporal total en adultos sanos. Los elementos formes de la sangre suponen entre el 26-42% del volumen sanguíneo total, mientras que el resto lo forma el líquido plasmático.

Los elementos formes sanguíneos son los eritrocitos, los leucocitos y las plaquetas. Los eritrocitos o hematíes son las células transportadoras de oxígeno (O_2) desde los alveolos pulmonares hasta todos los tejidos, eliminando el anhídrido carbónico (CO_2) que es el residuo del metabolismo celular. El eritrocito contiene la hemoglobina (Hb) que representa hasta el 90% del peso seco del hematíe, y es una heteroproteína que fija y transporta el O_2 . La Hb está formada por cuatro cadenas de globina unidas entre ellas por átomos de hierro. La molécula 2,3 Difosfoglicerato (2,3-DPG) producto de la glicolisis en condiciones anaerobias, se une a la Hb (en la región central de las cuatro cadenas de globina) y regula la afinidad de unión de la Hb- O_2 . En condiciones de hipoxia la presencia de 2,3- DPG hace que se disminuya la afinidad de la Hb por el O_2 , facilitando la liberación a los tejidos.

La concentración normal de Hb varía según el sexo y la edad, pero se consideran cifras normales de 13,5 a 17,5 gramos (g) de hemoglobina por decilitro (dL) de sangre en hombres, y entre 12,0 a 15,5 g/dL en mujeres. El hematocrito, definido en la práctica clínica como el volumen de glóbulos rojos en relación al total de la sangre se expresa de manera porcentual considerándose valores normales 40-50%.

La hemodilución no es exclusiva de la utilización de la CEC, también se produce en el tratamiento de hemorragias con la reposición de la volemia mediante fluidoterapia, o ante la reabsorción de agua desde el intersticio al compartimento vascular.

Cuando en 1953 Gibson utilizó la primera CEC usó sangre total como solución de cebado para mantener fija la cifra de Hb y asegurar así una correcta oxigenación tisular. La hemodilución, aunque fue conceptualmente propuesta en aquella época, no comenzó a utilizarse hasta años más tarde (década de los 80), por la necesidad de cebar rápidamente el circuito de CEC en el contexto de urgencias quirúrgicas. Hoy en día el cebado de la CEC se realiza con fluidos de diferente composición. En la práctica clínica la conexión del paciente al circuito de CEC provoca una hemodilución rápida y aguda, que implica una reducción de la concentración de

Hb, proteínas sanguíneas, electrolitos, factores de coagulación y de la osmolaridad y la presión coloidosmótica (PCO) plasmáticas.

Por otro lado, se considera que a temperatura fisiológica (36,5°C), un hematocrito del 40% es la cifra óptima para mantener un aporte de O₂ suficiente a los tejidos, con una presión de O₂ media intracelular de 5 mmHg (29). Los estudios realizados bajo hipotermia con el objetivo de reducir el consumo metabólico de los tejidos observaron como por cada grado de descenso de temperatura se aumentaba un 2% el hematocrito (30). Este aumento de la viscosidad sanguínea supone un riesgo para la oxigenación tisular, dado que provoca lentitud del flujo en la microcirculación, pudiendo ocasionar hipoperfusión en los tejidos sin que sea debido a una falta de oferta y/o transporte de O₂.

En la actualidad se trabaja con hipotermia ligera durante la CEC, alrededor de 32°-34°C, y no hay consenso aún sobre cuál es el hematocrito (Htco) mínimo aconsejable durante la misma. Estudios antiguos (31) cifraban como hematocrito mínimo el de 17% en CEC para pacientes de alto riesgo, mientras que era del 14% para los de bajo riesgo. La corriente más actual, liderada por el grupo de Ranucci y col. (32) considera que la hemodilución en CEC no es el único factor que traduce la disoxia tisular (medida como la concentración de ácido láctico en el postoperatorio). La monitorización continua durante la CEC de la saturación venosa regional central de O₂ (SvcO₂), el aporte de oxígeno (DO₂), el consumo tisular (VO₂) y la extracción tisular O₂ (ERO₂) son valores más eficaces que fijar un valor mínimo de Htco para poder mantener el equilibrio metabólico aeróbico.

Si bien es cierto que los avances en la monitorización continua durante la cirugía cardíaca están ampliamente extendidos, el control del equilibrio metabólico y de la disoxia no está totalmente implantando en nuestra especialidad. Es por ello que algunos autores (33) recomiendan mantener cifras de Htco alrededor del 23% para reducir el riesgo de complicaciones postoperatorias con las que se ha encontrado relación como el daño renal agudo, el infarto de miocardio y la mortalidad.

La hemodilución que se realiza en la actualidad viene condicionada por la superficie corporal del paciente, el Htco preoperatorio, la capacidad del oxigenador y el volumen del circuito de CEC empleado. A pesar de la evolución en las técnicas de cirugía cardíaca no existe un claro consenso con respecto al manejo de la restauración intravascular de fluidos durante el periodo perioperatorio (34; 35). Diferentes ensayos clínicos y meta-análisis no han mostrado una correlación entre el uso de soluciones coloidales y la reducción de la morbilidad y mortalidad en comparación con los pacientes tratados sólo con soluciones cristaloides (36; 37).

El cebado ideal sería el que consiguiera no modificar el pH ni la presión coloidosmótica (PCO) plasmática. Las soluciones de cebado de los circuitos deben ser parecidas a las del plasma en cuanto a osmolaridad y electrolitos para que se mantenga el equilibrio hídrico entre el compartimento vascular e intersticial. Es por ello que se utilizan fluidos isotónicos o ligeramente hipotónicos. En caso de utilizar únicamente cristaloides pese a ser isotónicos, la dilución de las proteínas plasmáticas produce un descenso importante de la PCO plasmática, lo que favorece la fuga de agua desde el espacio intravascular al intersticial y con ello el desarrollo de edema tisular.

La Sociedad Española de Perfusionistas elaboró en 2016 (38) las siguientes recomendaciones que siguen vigentes hoy en día:

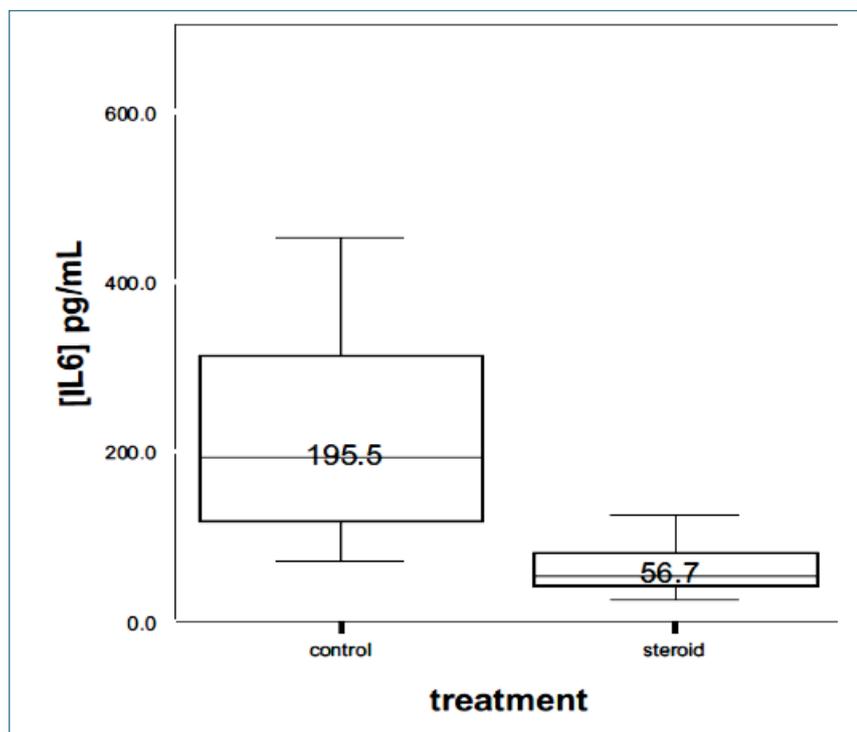
1. Mantener una relación 2:1 cristaloides/coloide
2. El cristaloides recomendado es el Plasmalyte 148 en agua, debido a su pH y composición electrolítica muy parecidos a los del plasma.
3. El coloide artificial recomendado es el Hidroxietilalmidón 130/0,4 (HEA), ya que es isotónico/iso-oncótico. Tiene un alto peso molecular, lo que reduciría la movilización de proteínas a través de membranas capilares, ayudando a mantener la presión oncótica intravascular. Su principal limitación, según recientes estudios, es la insuficiencia renal moderada (creatinina 1,5-2 mg/dl), dado que al ser moléculas de gran tamaño no atraviesan las membranas, reteniendo agua intravascular (39; 40), y no demostrando una mejoría en la mortalidad.
4. La utilización de albúmina como coloide natural en el cebado de la CEC no mostró buenos resultados en los estudios de Himpe et al (41) en relación a la mortalidad. En la decisión de administrar albúmina también juegan un papel el coste económico y la disponibilidad limitada de las soluciones.
5. El manitol es un diurético osmótico que ejerce su acción por aumento de la presión osmótica extracelular, produciendo un gradiente que hace que se reduzca el edema celular, favoreciendo el arrastre de agua desde el intersticio hacia compartimento vascular. Su uso durante la CEC tiene fundamentalmente un efecto de protección renal. Se han desarrollado soluciones de cardioplejia que ya incluyen manitol en su preparación.

1.2.3 Estrategias para reducir la respuesta inflamatoria sistémica en cirugía cardíaca

Debido a la etiología multifactorial de la inflamación asociada a la cirugía cardíaca, se han ido desarrollando diferentes estrategias para intentar reducir este proceso, en ocasiones patológicamente exagerado y/o perpetuado. En conjunto estas medidas se pueden diferenciar en:

A. Terapias farmacológicas (18) como corticoides, agentes antifibrinolíticos, inhibidores del AMPc fosfodiesterasa, fármacos antioxidantes, etc.

En 2006, con el intento de minimizar la incidencia de SIRS en pacientes sometidos a un procedimiento de cirugía cardíaca, Whitlock y col. (42) publicaron los resultados de un ensayo clínico en que evaluaron la capacidad de atenuar la respuesta inflamatoria con bajas dosis de corticoides. Los autores pudieron relacionar una disminución significativa en las concentraciones plasmáticas de IL6, una de las principales citoquinas implicadas en la respuesta inflamatoria, con la administración del tratamiento corticoideo. La figura 4 muestra los niveles de IL6 a las 4 horas del postoperatorio.

Figura 4: Nivel de IL-6. Whitlock R (42)

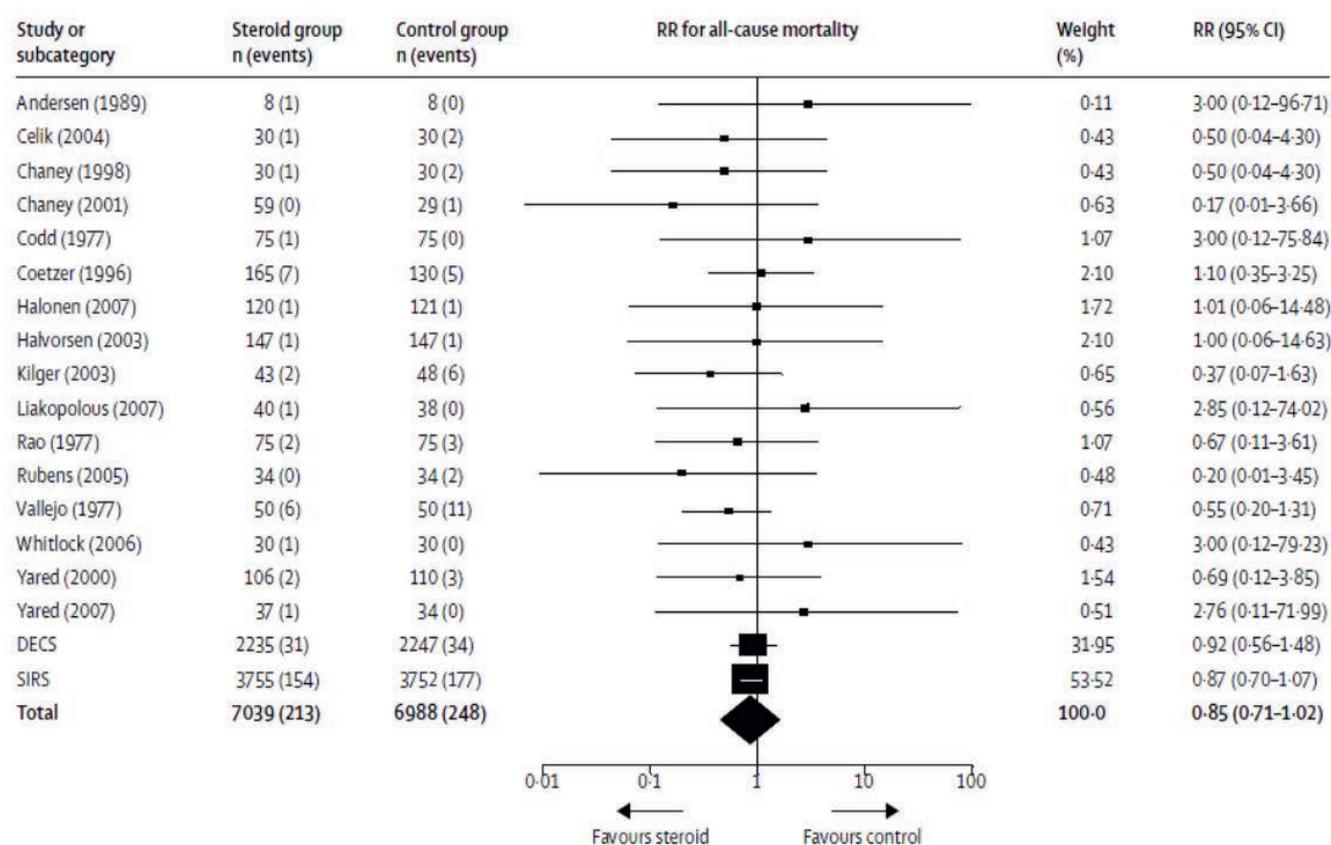
El grupo al que se le administró corticoides se extubó más precozmente (7,7h frente a 10,7 h del grupo control, con $P=0,02$), mantuvo presiones arteriales más altas (79 frente a 74 mmHg, $P=0,03$), con resistencias vasculares sistémicas más elevadas (1.840 dina/seg²/cm⁵, frente a 1.340 dina/seg²/cm⁵, $P=0,002$), tuvo un menor requerimiento de fármacos vasopresores, reduciéndose además la estancia media en UCI (1,0 frente a 2,0 días, $P=0,03$). No se encontraron diferencias en cuanto a complicaciones relacionadas con el control glicémico ni infecciones en función del grupo de tratamiento. La principal conclusión emitida por los autores fue que el tratamiento con esteroides a dosis bajas atenuaba la respuesta SIRS a la CEC sin producir efectos secundarios adversos.

Otros autores han evaluado el beneficio potencial del uso de corticoides en pacientes sometidos a un procedimiento de cirugía cardíaca. En 2008 se publicó un meta-análisis (43) que analizaba la eficacia y seguridad del uso profiláctico de corticoides en pacientes de cirugía cardíaca realizada con CEC (tabla 1). Se incluyeron un total de 44 ensayos que englobaban a un total de 3.205 pacientes. De acuerdo con los resultados del meta-análisis, los corticoides consiguieron una reducción significativa en la fibrilación auricular postoperatoria de nueva aparición (RR: 0,71, IC 95%: 0,59-0,87), un menor sangrado postoperatorio (diferencia de medias ponderada de -99,6 ml, IC 95%: -149,8 a -49,3 ml), y una reducción en la duración de la estancia en la UCI (diferencia de 0.23 días, IC 95%: 0.07-0,4 días). Apareció una tendencia hacia la reducción de la mortalidad (RR 0.73, IC 95%: 0,45 a 1,18), pero sin que se alcanzase la significación estadística.

Posteriormente, los mismos autores realizaron un ensayo clínico multicéntrico mucho más ambicioso en el que se reclutaron un total de 7.507 pacientes tratados en 80 centros de 18 países (44). Los pacientes aleatorizados recibieron una dosis de 250 mg de metilprednisolona en el momento de la inducción anestésica y 250 mg en el momento del inicio de la CEC. No se encontraron diferencias en la morbilidad (24% vs 24%; RR: 1,03, IC 95%: 0,95-1,11, P=0,52), ni tampoco en la mortalidad perioperatoria a 30 días (4% vs 5%; RR: 0,87, IC 95%: 0,70-1,07, P=0,19) y el beneficio en cuanto a la reducción de acontecimientos adversos perioperatorios fue marginal (RR: 0,83; IC 95% CI: 0,67-1,01). Por tanto, y como conclusión, los autores no aconsejan el uso rutinario de corticoides profilácticos en la cirugía cardíaca con CEC.

En una actualización del meta-análisis que habían realizado previamente y en el que se incluyeron los resultados de los estudios multicéntricos más relevantes (44; 45), se analizaron un total de 14.027 pacientes, y se concluyó que el tratamiento corticoideo no mejoró de forma significativa la supervivencia de los pacientes (RR: 0,84, IC 95%:0,71-1,02, P=0,08). Ante los resultados, los autores concluyeron que el beneficio potencial de la adición de corticoides, si existe, sería mucho menor que el postulado anteriormente.

Tabla 1. Resultados Metaanálisis. Whitlock R. 2008 (43)



Independientemente de que la CEC induzca una respuesta inflamatoria sistémica, uno de los problemas al analizar las complicaciones perioperatorias utilizando como parámetro de resultado el SIRS es que un porcentaje muy elevado de pacientes cumplen con los criterios utilizados en su definición. En un estudio realizado por MacCallum y col (46) en que se revisaron de forma retrospectiva un total de 2.674 pacientes consecutivos intervenidos de cirugía cardíaca, el 96,4%, 57,9% y 12,2% contaron con al menos dos, tres o cuatro de los criterios de SIRS respectivamente dentro de las primeras 24 horas de ingreso. La siguiente tabla muestra la relación entre el número de criterios de cumplimiento y la prevalencia de SIRS, además de los valores medios obtenidos según la clasificación APACHE II (47; 48) y SOFA (49), la mortalidad y la estancia media en cuidados intensivos.

Tabla 2. Tabla de Resultados estudio MacCallum (46)

Cumplimiento Criterios SIRS	2 criterios	3 criterios	4 criterios
Prevalencia SIRS_24h IQ	96,4%	57,9%	12,2%
Apache II	15,2 ± 4,7	15,8 ± 5,1	17,1 ± 5,9
SOFA_24 IQ	5,5 ± 2,2	5,7 ± 2,3	6,3 ± 2,6
Mortalidad UCI %	2,78%	4,25%	10,42%
Estancia Media (días)	3,2 ± 7,0	4,9 ± 8,5	6,8 ± 14,0

De acuerdo con los autores, los criterios de definición del SIRS no son adecuados para valorar la respuesta inflamatoria en el modelo de pacientes intervenidos de cirugía cardíaca. Los autores proponen que los pacientes tratados con una cirugía cardíaca deberían contar con al menos tres de los criterios para considerar que cumplen criterios de SIRS.

B. Biocompatibilidad del circuito

El circuito de CEC ideal sería aquel cuyo material no fuese trombogénico y que fuese biocompatible (17). Para ello, además de diseñar circuitos con la menor longitud posible de líneas, se han desarrollado oxigenadores con poco volumen de cebado, todo ello a fin de minimizar al máximo la superficie de contacto entre la sangre y las superficies extrañas y el oxígeno en forma de gas. A lo largo de los años se han ido utilizando también varios métodos para reducir la lesión celular y la activación de la inflamación.

- Oxigenadores de diferentes tipos de membrana cada vez más reducidos en tamaño y muy eficientes, que permiten un uso prolongado en el tiempo sin necesidad de recambio, además de provocar menor lesión de células sanguíneas.
- Circuitos recubiertos con heparina, a fin de aprovechar sus propiedades anticoagulantes. Se ha ido mejorando la unión de la heparina a la pared de los circuitos mediante enlaces covalentes, de modo que dicha unión sea estable y duradera, además de trombo-resistente, sin que pierda sus propiedades anticoagulantes. Siempre partiendo de esta base se ha ido mejorando el desarrollo de los circuitos: incorporando cadenas de polietileno para reducir aún más la adhesión celular a la superficie de los circuitos o utilizando polipéptidos, que permiten re-esterilizar las líneas con óxido de etileno.
- Circuitos recubiertos de otras sustancias como la fosforilcolina, una sustancia natural no sintética que recubre totalmente toda la superficie del circuito y el oxigenador, o diferentes polímeros. Incluso se están desarrollando líneas de investigación utilizando superficies hidrofílicas, que evitan el contacto con la superficie y por tanto reducen la desnaturalización proteica del plasma y la activación celular por contacto.

1.3 Fisiopatología del edema en cirugía cardíaca

La cirugía cardíaca, sobre todo si se realiza bajo circulación extracorpórea (CEC), provoca alteraciones de la homeostasis entre los compartimentos corporales, lo que con frecuencia genera un acúmulo de líquido en el espacio intersticial, llamado también “tercer espacio”, resultando en la aparición clínica de edema en el paciente.

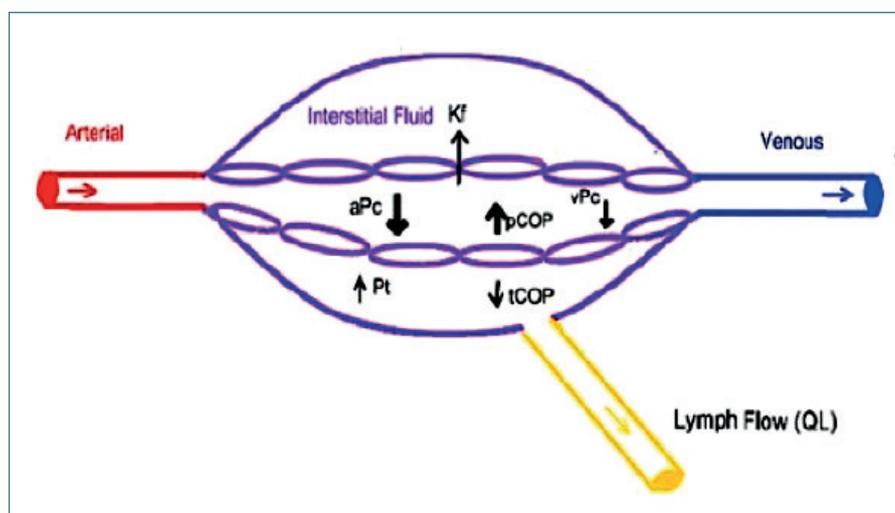
La homeostasis también se puede afectar por la hipotermia, la hemodilución, el tipo de fluido utilizado en el cebado del circuito CEC y por el cambio del tono vascular durante el intraoperatorio. Se acepta como principales causas de la alteración de la homeostasis la excesiva hemodilución y el incremento de la permeabilidad capilar como consecuencia de la respuesta inflamatoria a la CEC. Sin embargo, no está bien definida la contribución relativa de cada uno de estos factores, así como las estrategias óptimas para mantener la homeostasis fisiológica de los fluidos corporales durante la cirugía cardíaca.

Los desplazamientos de fluido al espacio extravascular son significativos en todas las cirugías que incluyen CEC (50). El incremento promedio del volumen de líquido intersticial en procedimientos de revascularización coronaria con CEC se ha cuantificado en un 14% (51). Se sabe que el edema tiene consecuencias adversas a nivel tisular, ya que altera la perfusión y la transferencia de oxígeno a los tejidos (52).

La presión coloidosmótica u oncótica a nivel plasmático (PCOp) es normalmente mayor que la presión coloidosmótica a nivel intersticial tisular (PCOt) debido a la impermeabilidad de los capilares a las macromoléculas. Como consecuencia, el equilibrio de la presión oncótica favorece la circulación de líquido hacia el espacio intravascular. Los cambios durante la CEC, especialmente la hemodilución, pueden alterar considerablemente estas fuerzas disminuyendo la PCOp y conduciendo así a un aumento del traspaso de líquido fuera de los espacios vasculares.

En condiciones fisiológicas normales (figura 5) , la cantidad de fluido filtrado al espacio intersticial es igual a la cantidad de flujo drenado a través de la linfa. Por lo tanto, no hay un aumento neto del volumen de líquido a nivel intersticial (53).

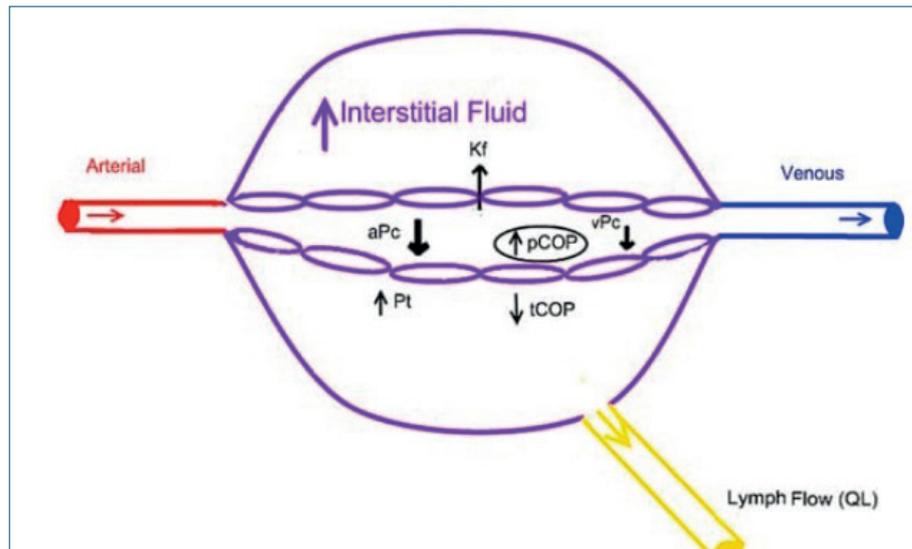
Figura 5: Equilibrio homeostático (53)



aPC: presión capilar arterial hidrostática;
vPC: presión capilar venosa hidrostática;
Pt: presión tisular; pCOP: presión coloidosmótica plasmática; tCOP: presión coloidosmótica tisular; Kf: coeficiente de filtración capilar; QL, flujo linfático

Las condiciones que conducen a una disminución en la PCOp (como la hemodilución), disminuye de forma significativa la capacidad de mantener el fluido dentro del espacio vascular, y por lo tanto el fluido pasará al espacio intersticial (figura 6). Aunque el flujo linfático aumenta para reabsorber el exceso de líquido a ese nivel, no lo hace en la misma medida, no pudiendo compensarlo suficientemente, produciéndose un aumento neto en el volumen de líquido intersticial, tal como se muestra en el siguiente esquema.

Figura 6: Disminución de la PCO plasmática (53)



aPc: presión capilar arterial hidrostática; vPc: presión capilar venosa hidrostática; Pt: presión tisular; pCOP: presión coloidsmótica plasma; tCOP presión coloidsmótica tisular; Kf: coeficiente filtración capilar

La hemodilución debido al cebado de los circuitos de la CEC es una consecuencia inevitable de la circulación extracorpórea, y es el mecanismo responsable del acúmulo de líquido intersticial, especialmente durante las primeras fases de la CEC (54). El gradiente osmótico se puede reducir hasta un 50% al inicio de la CEC dependiendo de los líquidos de cebado utilizados (55). Este drástico descenso de la PCOp se relaciona con el aumento de la tasa de extravasación de fluidos, dando lugar a una hipovolemia intravascular, lo que provoca que a su vez sea necesario la administración de fluidos adicionales para mantener un volumen de circulación adecuado, causando una disminución adicional en la PCOp (56). Para minimizar el efecto negativo de la hemodilución durante la CEC se ha propuesto la disminución del volumen de cebado, la ultrafiltración continua, y la utilización de partículas coloidales en las soluciones de cebado.

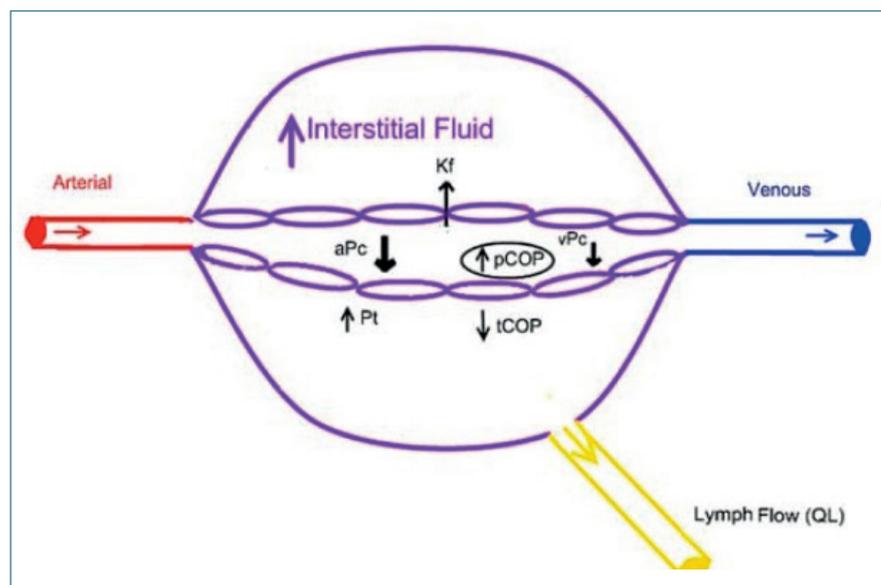
El uso de técnicas de mini CEC (circuitos sin reservorio sanguíneo) en determinadas cirugías cardíacas ha comportado una reducción en los volúmenes de cebado, y se ha comprobado como un método eficaz para reducir la hemodilución y la necesidad de transfusiones (57). Por otra parte, se ha sugerido que los métodos de hemofiltración continua y ultrafiltración modificada son útiles para reducir la hemodilución y el edema tisular, mejorando la función postoperatoria tanto cardíaca como pulmonar (58; 59).

En referencia al tipo fluido empleado para el cebado del circuito de CEC, diferentes estudios concluyen que en comparación con el uso aislado de cristaloides, el almidón hidroxietil al 6% tiene la capacidad de disminuir de manera significativa la tasa de extravasación de fluidos, reducir el balance total de líquido en CEC un 50%-60%, y disminuir la acumulación de fluido a nivel cardiopulmonar (60; 61; 62). Esto fue también comprobado por Eising y col. (63) con la utilización de almidón hidroxietil al 10%, que mejoró el índice cardíaco y previno la acumulación postoperatoria de agua pulmonar extravascular. Una infusión continua de suero salino hipertónico/dextrano durante la CEC (64) también se ha mostrado eficaz, obteniendo los mismos resultados. La albúmina, como coloide natural, aporta los mismos beneficios, aunque a concentraciones elevadas se ha correlacionado con un empeoramiento de la función renal y un aumento de la necesidad de diuréticos durante el postoperatorio (65).

La reducción de la PCOp, y por tanto el incremento de edema intersticial tiene diferente repercusión en los tejidos, siendo el miocardio, el músculo esquelético y el aparato gastrointestinal los órganos más sensibles (54). El manitol y la albúmina son eficaces en la reducción de la presión compartimental a nivel del músculo esquelético después de cirugía cardíaca (66), pero no tienen un impacto significativo en el contenido de agua a nivel intestinal, gástrico, hepático y miocárdico (67). Uno de los objetivos prioritarios de las estrategias terapéuticas es minimizar la extravasación inicial del líquido al inicio de la CEC, dada la dificultad que existe para revertir las condiciones una vez establecido el edema intersticial.

Por otra parte, la fuga a nivel capilar conduce a un incremento en la cantidad de fluidos, proteínas y macromoléculas a nivel intersticial, lo que provoca un aumento de la presión oncótica tisular (PCOt), que a su vez incrementa el movimiento de fluidos fuera del espacio vascular. La permeabilidad de los capilares y el área total de filtración son elementos importantes en la homeostasis de los fluidos, y se incluyen en la definición del coeficiente de filtración (Kf). Las alteraciones en estos parámetros durante la CEC pueden conducir a un aumento de la tasa de extravasación de fluidos y del volumen de fluido intersticial.

Figura 7: Aumento del coeficiente de filtración capilar (53)



aPc: presión capilar arterial hidrostática; vPc: presión capilar venosa hidrostática; Pt: presión tisular; pCOP: presión coloidosmótica plasma; tCOP: presión coloidosmótica tisular; Kf: coeficiente de filtración capilar; QL: flujo linfático

El llamado “síndrome de fuga capilar” está relacionado con la respuesta inmune al trauma quirúrgico, las superficies artificiales utilizadas en el circuito de CEC y el daño relacionado con la isquemia-reperfusión de diversos tejidos. Es especialmente significativa su repercusión en los pacientes pediátricos.

Existe una relación entre la respuesta inflamatoria durante la CEC y las modificaciones en la permeabilidad capilar que conducen al edema. Entre los mediadores inflamatorios que se han relacionado con el incremento de esta permeabilidad capilar destacan citoquinas como IL-6, IL-8, y TNF- α (68; 69), IL-10 (70), o kalicreínas como la bradicinina (71). En algunos casos, la respuesta inflamatoria puede ser severa y conducir a la aparición de un SIRS grave con el desarrollo de un edema masivo, un distrés respiratorio secundario y la instauración de una disfunción multiorgánica.

Chores y Holt (72) realizaron un estudio en el que valoraron la relación existente entre la presión coloidosmótica u oncótica (PCO) y la morbilidad en 61 pacientes adultos intervenidos de cirugía cardíaca con CEC. Se calculó la PCO según la fórmula referida en la Ecuación 1, antes de la heparinización, durante y al finalizar la CEC y durante el postoperatorio.

Ecuación 1: Fórmula de PCO utilizada por Chores (72)

$$PCO = (4,0814 \times A/G \times TP) / (A/G + 0,0153 \times TP)$$

(A/G: relación Albúmina/Globulinas; TP: Proteínas Totales)

Chores clasificó a los pacientes según obtuvieran un valor de PCO < o > 15mmHg, que fue el punto de corte utilizado en el estudio clásico de Kerdoff (73) por debajo del cual aparecían edemas. Tomando este valor de PCO de 15mmHg como referencia, estudió la relación de la PCO con el balance de fluidos, la ganancia de peso postoperatorio, las pérdidas sanguíneas, el tiempo de intubación, la necesidad de transfusión y los días de ingreso, encontrando una relación estadísticamente significativa ($P < 0,05$) entre la PCO y todas estas variables tal y como muestra la siguiente tabla.

Tabla 3. Relación de la PCO con las variables estudiadas por Chores. (72)

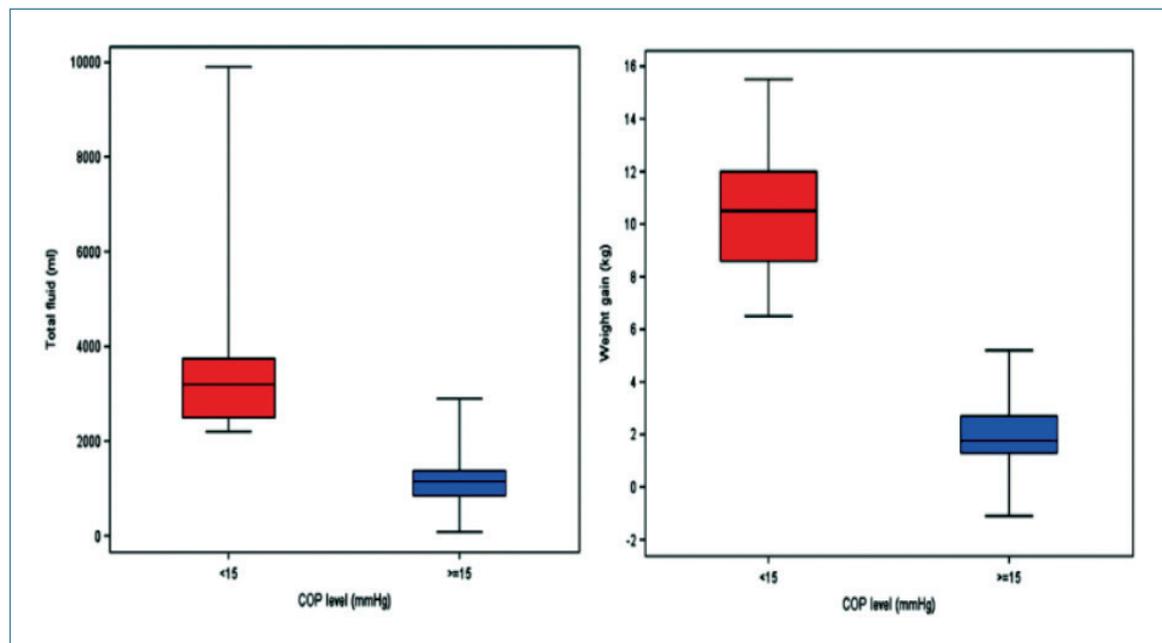
Variable Name	Units	Descriptive Statistics* n = 61	Spearman's Correlation Analysis	
			Correlation Coefficient	p-Value
COP	mmHg	15.6 (2.3)	—	—
Blood loss	mL	740 (510, 1,210)	-.74	<.0001
Ext time	h	10 (7.5, 23)	-.69	<.0001
ICU LOS	h	71 (50, 120)	-.49	<.0001
IOP fluid	mL	1,055 (750, 1,650)	-.57	<.0001
LOS	Days	7 (5, 10)	-.52	<.0001
Perf fluid	mL	345 (-950, 850)	-.39	.0017
Total fluid	mL	1,350 (1,100, 2,500)	-.78	<.0001
Weight gain	kg	2.5 (1.5, 8.5)	-.84	<.0001

COP, colloid oncotic pressure; h, hours; ICU LOS, intensive care unit length of stay; IOP, intra-operative; LOS, total length of stay.

*For COP, the mean and SD are presented. For the remaining variables, the median and interquartile ranges are presented.

La siguiente figura muestra los diagramas de cajas del balance de fluidos y el aumento de peso en el postoperatorio en función del punto de corte de la PCO.

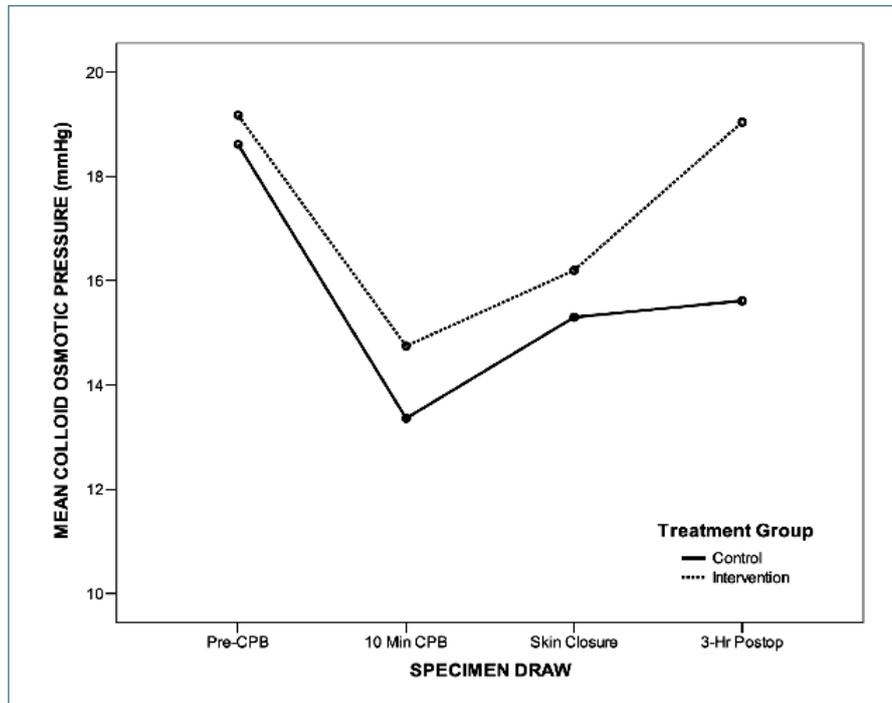
Figura 8: Distribución de fluidos y peso, según el valor de PCO. Chores 2017 (72)



De acuerdo con los autores, la monitorización de la PCO podría ayudar en el manejo perioperatorio de los pacientes de cirugía cardíaca, siendo uno de los objetivos del tratamiento el mantener unos niveles de PCO por encima de los 15 mmHg.

Fitzgerald y col (74) realizaron un estudio prospectivo de 30 pacientes intervenidos de cirugía coronaria con CEC a los que aleatorizaron en dos grupos: en uno se siguió un algoritmo de fluidoterapia postoperatoria realizada con albúmina y guiada según el valor de la PCO (n=17), y en el otro se siguió el protocolo convencional (n=13). La PCO fue medida por un oncómetro a partir de muestras sanguíneas tomadas en los siguientes momentos: durante la inducción anestésica, 10 minutos después del inicio de la CEC, al final de la cirugía, y 3 horas después del ingreso en la unidad de reanimación. En comparación con los pacientes incluidos en el protocolo de fluidoterapia convencional, los pacientes incluidos en el protocolo de albúmina regulada de acuerdo a la PCO recibieron una cantidad total de fluidos significativamente inferior (7.893,6 ml vs 10.754,8 ml, P = 0,001). Los valores de PCO para los pacientes incluidos en el grupo de albúmina fueron significativamente más elevados en la determinación obtenida durante el periodo postoperatorio, tal como muestra la siguiente figura (figura 9).

Figura 9: Valor de PCO en los 2 grupos de Fitzgerald. (74)



También se determinó la concentración de citoquinas relacionadas con el SIRS, pero no se obtuvieron diferencias significativas en los valores de IL-6, IL-8 o proteína C reactiva entre los grupos. Tampoco se apreciaron diferencias en variables clínicas como la duración de la ventilación mecánica, la duración del periodo de ingreso en la unidad de críticos o el volumen del drenaje torácico.

Fuera del contexto específico de los pacientes de cirugía cardíaca, una reducción en los valores de presión oncótica se ha relacionado con el síndrome de distress respiratorio y con el cuadro de daño pulmonar agudo (Acute Lung Injury, ALI) (75).

1.3.1 Permeabilidad Endotelial. Fisiopatología del Glicocáliz

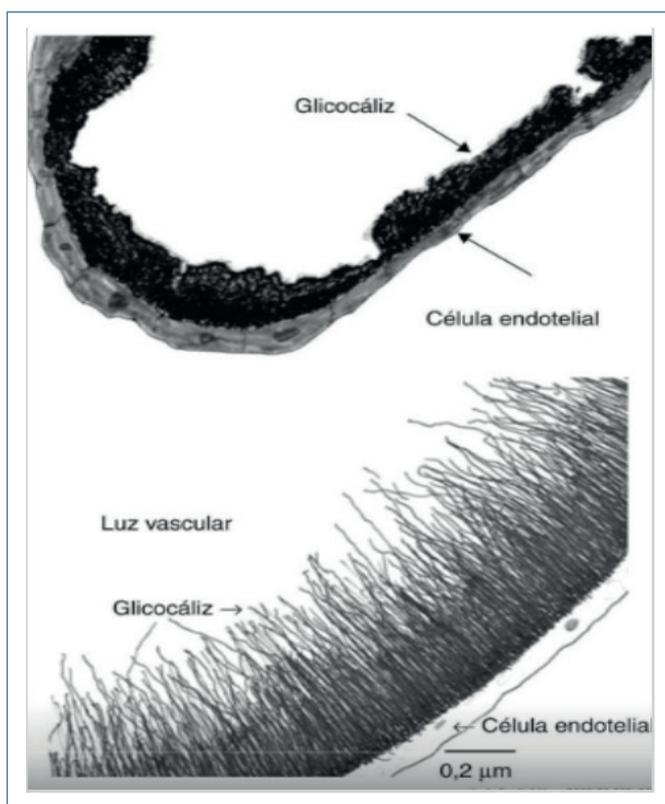
En las últimas décadas se ha descrito una estructura sujeta a la superficie de las membranas celulares del endotelio vascular denominada glicocáliz. El glicocáliz fue observado por primera vez en 1966 por microscopía electrónica, definiéndolo como una capa esponjosa de 0,2 - 0,5 μm de grosor que recubre todas las células endoteliales de nuestro organismo. Estudios más recientes señalan que el grosor aumenta en función del diámetro vascular arterial, de modo que en grandes lechos vasculares puede llegar a 4,5 μm .

El glicocáliz del endotelio es una superficie protectora y dinámica. Está constituido por proteoglicanos (sindecano-1, perlecan, glicopirano), además de glicosaminoglicanos (ácido hialurónico, dermatán sulfato y heparán sulfato) en un 50% a 90%, responsables de la carga negativa del glicocáliz, que evita el contacto innecesario de células plasmáticas (plaquetas, leucocitos), así como macro y micro moléculas con el endotelio; sin embargo, conserva la

posibilidad de enlazar proteínas plasmáticas (principalmente la albúmina) y glicosaminoglicanos solubles (76). El volumen total del glicocálix asciende hasta 1.700 ml en los seres humanos.

En condiciones fisiológicas, el glicocálix retiene albúmina debido a las cargas negativas de los glicosaminoglicanos, evitando la fuga de albúmina del espacio intravascular y manteniendo así la presión oncótica. El glicocálix es fundamental para el correcto funcionamiento de la barrera celular, la regulación del tono vasomotor de la microcirculación y la hemostasia, ya que regula la activación de la cascada de la coagulación y fibrinólisis (71), y participa en la modulación de la inflamación tisular (76). Es por tanto una estructura en constante contacto e interacción constante con los compartimentos vascular e intersticial, y que forma parte de los mecanismos que determinan la disponibilidad de oxígeno y glucosa al resto de células de nuestro organismo.

Figura 10: Glicocálix endotelial al microscopio electrónico



(Micrografía Tomadas de Govereur y Becker)

Los mecanismos que generan la lesión del glicocálix incluyen:

1. Alteración en el balance entre sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras debido al incremento de calcio intracelular. Esta alteración provoca una inhibición de las bombas transmembrana, aumentando la concentración de sodio, potasio, hidrogeniones y calcio intracelular, lo que conlleva finalmente una destrucción de la membrana endotelial, y favorece la fuga de agua y la producción de edema intersticial (77).

2. Sobreexpresión de moléculas de adhesión celular en la superficie endotelial. Esto produce un mayor estrés oxidativo, a través de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, capaces de degradar por peroxidación los glucosaminoglicanos del glicocáliz y los lípidos de la membrana endotelial, lo que genera la destrucción del citoesqueleto y contribuye aún más al aumento de la permeabilidad a las proteínas, aumentando el edema intersticial y celular (78).
3. Inflamación del tejido post-isquemia y la hemostasia. La carga negativa del glicocáliz evita el contacto con el endotelio y la activación de neutrófilos y plaquetas. En estado inflamatorio, la degradación del glicocáliz y la afectación de la membrana contribuye por tanto a un estado procoagulante, que puede ocasionar microtrombosis, dado que se altera la expresión de moléculas reguladoras de la hemostasia como son:
 - Proteína inhibitoria del factor tisular, que interviene en las vías de la coagulación mediante el control de los factores X y VIII.
 - Antitrombina, molécula unida al glicocáliz y con actividad inhibidora de la trombina.
 - Trombomodulina, que es una proteína transmembrana, que interviene en diferentes pasos de la activación de las vías de coagulación (factor V y VII, proteína S).
 - La adhesión de plaquetas al endotelio, que inhibe la liberación de prostaciclina y prostaglandinas E₂, regulando el tono vascular tras la estimulación de agentes vasoactivos como la trombina.
 - Las lesiones endoteliales provocan la activación, migración y adhesión de neutrófilos y otros fagocitos al endotelio vascular, desencadenando posteriormente la producción de IL-1, Interferón- γ , TNF- α y del factor activador de plaquetas, lo que perpetúa la adhesión leucocitaria, el proceso inflamatorio y el daño tisular.
4. Activación del complemento. Produce lesión del glicocáliz por mecanismo directo sobre la membrana, pero también indirecto, dado que estimula la producción de citoquinas inflamatorias.
5. Pérdida del tono vascular en la microcirculación. El endotelio regula el calibre de los vasos sanguíneos a través del control miógeno vascular, y lo hace mediante la contracción de las células musculares lisas, la producción de óxido nítrico (ON) y la endotelina. El ON, además de tener efecto vasodilatador, inhibe la expresión de moléculas de membrana que favorecen la adhesión de neutrófilos y otras moléculas.

La afectación estructural y funcional del glicocáliz y de la membrana endotelial debido a estos mecanismos marca el inicio de la fisiopatología inflamatoria con la fuga capilar generando el edema, la alteración de la hemostasia con microtrombosis, la pérdida del tono vascular por el incremento de NO, y la pérdida de la comunicación inter-endotelial. Por último, como consecuencia final de la afectación del glicocáliz, se provoca la lesión celular, que en el peor de los casos puede llevar a la muerte celular por disfunción orgánica severa (76).

La investigación actual gira en torno a que los compuestos del glicocáliz son biomarcadores eficaces de diagnóstico y progresión de enfermedad, e incluso predictores de mortalidad. En este sentido, se ha encontrado que los pacientes con sepsis/shock séptico tienen elevación de sindecano-1 (30; 79), heparán sulfato (80) y también endocano (81). Se ha encontrado un valor predictor para estas moléculas en relación con el incremento de la mortalidad, existiendo también una correlación con moléculas pro-inflamatorias como las IL-6, IL-1, e incluso la procalcitonina. (82). En los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con CEC también se ha encontrado un incremento de las concentraciones de las moléculas sindecano-1 y heparán sulfato (82; 83), siendo ésta una línea de investigación de su utilidad como marcadores tempranos de lesión endotelial.

Otras líneas de estudio que se siguen actualmente son el uso de fármacos que restauren lesiones del glicocáliz, como la sulodexida, un glucosaminoglicano que mejora el flujo a nivel de la microcirculación al reducir la viscosidad sanguínea, y que reduce los depósitos de proteína C reactiva y otras moléculas de adhesión al miocardio (84; 85; 86); o el preacondicionamiento con fármacos anestésicos como factor protector frente a la lesión y destrucción del endotelio y el glicocáliz. Estos estudios están en actualmente en fase experimental (86), pero potencialmente resultarían un avance beneficioso para los pacientes.

1.4 Presión oncótica o coloidosmótica plasmática (PCO)

La importancia de conocer las propiedades y la fisiopatología que provoca el movimiento de fluidos en nuestro organismo hace que desde el siglo XIX ya se desarrollaran las leyes dinámicas que todavía se aplican a día de hoy.

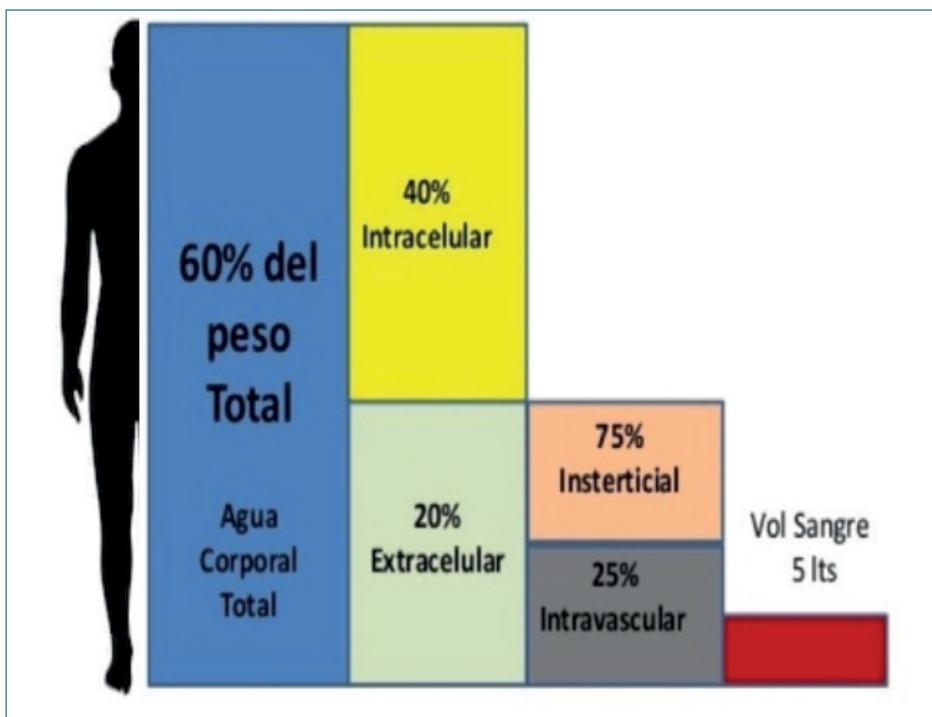
Los compartimentos corporales están formados por el compartimento intracelular y el extracelular. Este último se divide a su vez en dos compartimentos, que son el intersticial y el intravascular.

Los compartimentos corporales mantienen un constante intercambio de agua y solutos disueltos mediante mecanismos de difusión, convección o transporte específicos transmembrana. Para mantener un equilibrio entre los compartimentos corporales las fuerzas que controlan estos intercambios son las presiones hidrostáticas y osmóticas.

La sangre representa el 7% aproximadamente del peso corporal de un adulto sano, que, si consideráramos un peso estándar de 70Kg, correspondería a un volumen de unos 5,0 L. Está constituida por elementos formes y plasma. El plasma es la parte líquida, formada en un 90% por agua y proteínas. La cantidad normal de proteínas plasmáticas es aproximadamente de 70g/l. El 10% restante de sustancias plasmáticas está compuesto por hormonas, electrolitos y minerales.

Las membranas de los vasos sanguíneos son una barrera de fácil difusión para la mayoría de los solutos, pero es relativamente impermeable a las moléculas grandes como son las proteínas plasmáticas.

Figura 11: Distribución de agua en los compartimentos corporales



La homeostasis es el equilibrio constante que se mantiene entre los diferentes compartimentos gracias al intercambio y comunicación constante que existe entre ellos. El mantenimiento de este equilibrio se autorregula por las diferencias en las fuerzas de presión a uno y otro lado de las membranas celulares que separan los compartimentos fisiológicos, y que por tanto gobiernan el movimiento de los fluidos entre espacios intra y extracelular. Las dos principales fuerzas que contribuyen a ello son la presión hidrostática/hidráulica y la presión osmótica, aunque también interviene un tercer factor que es la permeabilidad de las membranas.

La presión hidrostática es la que ejerce el peso del fluido. La presión osmótica es la que ejercen los solutos que no atraviesan una membrana semipermeable y que tienen una diferente concentración a cada lado, provocando el paso de agua desde el compartimento de menor concentración al de mayor. Por tanto, la presión osmótica es independiente de la naturaleza del soluto, y se rige únicamente por la concentración disuelta, por lo que se expresa en unidades moles/l o moles /Kg de H₂O.

En el compartimento intravascular las proteínas permanecen confinadas en el interior de los capilares, y son las moléculas que ejercen la mayor fuerza osmótica efectiva que se opone a la salida de agua fuera del árbol vascular. Por tanto, la presión osmótica del plasma se debe mayoritariamente a la concentración de proteínas plasmáticas, por lo que se denomina presión oncótica o coloidosmótica plasmática. El valor normal de la presión coloidosmótica (PCO) u oncótica del plasma es de 28mmHg. La albúmina ejerce entre el 75-85% de la presión oncótica del plasma, el resto lo forman las globulinas y, en muy menor proporción, el fibrinógeno.

El movimiento de líquido desde el espacio intravascular al intersticial es lo conduce al desarrollo de edema. Este movimiento de agua a través del endotelio es debido a que la presión hidrostática intravascular es mucho mayor que la presión coloidosmótica a ese nivel, favoreciendo la salida de agua al intersticio. Evidentemente, en el caso de que exista una alteración de la integridad de la membrana o del glicocálix, la salida de agua al intersticio estará aún más facilitada.

Debido a su importancia y a la gran dificultad que conlleva el cálculo del líquido corporal, se ha intentado calcularlo de varias formas. Desde los estudios iniciales del endotelio de Ernest Starling (87), la presión coloidosmótica (PCO), al igual que la presión hidrostática (PH), han demostrado ser determinantes clave en el equilibrio del líquido intravascular e intersticial.

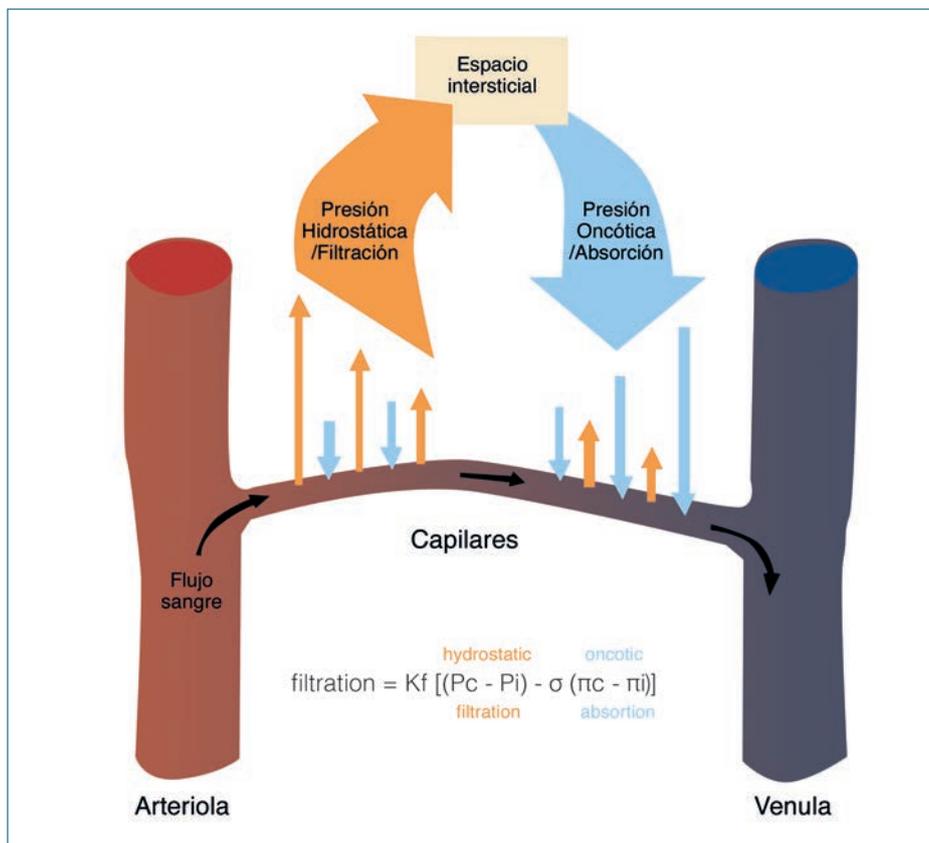
La ecuación de Frank-Starling (ecuación 2) es especialmente importante en la explicación de la generación del edema (figura 12) debido a la salida de agua desde el espacio intravascular al intersticio, y puede relacionarse con un descenso de la presión oncótica del plasma por disminución de las proteínas plasmáticas y/o por alteraciones de la permeabilidad de la membrana con descenso en los valores del coeficiente de reflexión (σ)

Ecuación 2: Ecuación de Frank-Starling

$$\text{Flujo neto de fluido} = K_f [(P_{\text{cap}} - P_{\text{inter}}) - \sigma (\pi_{\text{cap}} - \pi_{\text{inter}})]$$

- Kf representa el coeficiente de filtración
- Pcap y Pinter son las presiones hidrostáticas en el capilar y el espacio intersticial, respectivamente
- Kf representa el coeficiente de filtración
- σ es el coeficiente de reflexión que describe la permeabilidad de los capilares a las proteínas. Un coeficiente de '1' significa el capilar es impermeable a la proteína mientras que un coeficiente de '0' significa que es completamente permeable.
- πcap es la presión oncótica en el capilar
- πinter es la presión oncótica del espacio intersticial

Figura 12: Generación del edema. Dirección de las fuerzas de presión hidrostática y oncótica a nivel capilar



Las fuerzas de Starling son cuatro:

- Dos a nivel intravascular: presión hidrostática y presión oncótica
- Dos a nivel del intersticio: presión hidrostática y presión oncótica

La presión hidrostática es la fuerza que ejerce un líquido (agua) a través de una membrana de separación. La presión oncótica o coloidosmótica es la presión que ejercen las proteínas, que siempre atraen el agua. Estas cuatro fuerzas están en constante equilibrio para evitar la fuga de agua.

La presión hidrostática capilar constituye una fuerza de filtración desde el espacio plasmático hacia el intersticio. La fuerza de oposición, es decir la presión hidrostática ejercida por el intersticio hacia el capilar, es normalmente cercana a cero, por lo que no contribuye en el movimiento de fluido neto a través de las membranas capilares. La fuerza de reabsorción plasmática viene dada por la presión oncótica del plasma, lo que hace que el volumen vascular sea constante. En realidad, la filtración supera la reabsorción en aproximadamente un 10%, una diferencia que retorna al sistema vascular a través de los vasos linfáticos (9). El último contribuyente a este sistema es un coeficiente de permeabilidad (Kf) que determina la cantidad de líquido que se desplazará para una diferencia de presión dada. La presión coloidosmótica en el capilar es normalmente alrededor de 20 mmHg, mientras que la presión coloidosmótica del intersticio para extraer fluido desde el espacio vascular es normalmente cercana a cero.

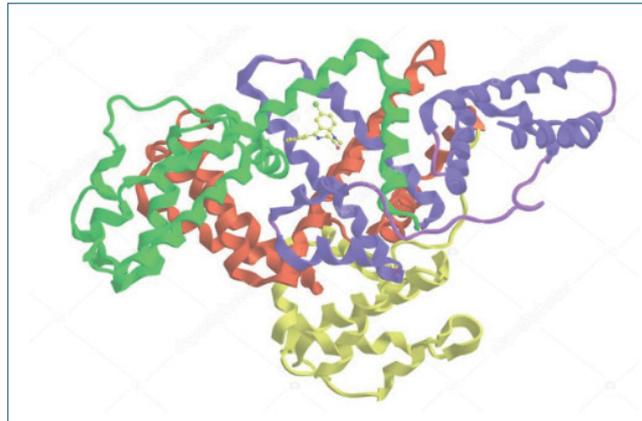
Estas fuerzas son dinámicas a través de puntos de regulación en el sistema vascular. A nivel de los capilares, por ejemplo, la presión arterial media en el extremo arteriolar es aproximadamente de 30 mmHg, mientras que en el extremo venoso es menor para mantener la dirección del flujo sanguíneo vascular. Del mismo modo, la presión coloidosmótica en el extremo arteriolar es de aproximadamente 15 mmHg, y dependiendo de si se produce la filtración neta o reabsorción, cambiará. Si la filtración supera la reabsorción, la presión coloidosmótica aumentará en el extremo venoso de los capilares. Si la reabsorción excede de filtración, la presión coloidosmótica disminuirá en el extremo venoso de los capilares.

Es importante destacar que las fuerzas de Starling describen el movimiento del agua y solutos a través de las membranas en el sistema vascular, siendo el mecanismo principal responsable de la constancia en el volumen vascular. No explica, sin embargo, la fisiología de todas las sustancias metabólicas importantes. Por ejemplo, la entrega de oxígeno y la eliminación de residuos se basan en gradientes de concentración que no aparecen en la ecuación de Starling.

1.4.1 Albúmina

La albúmina sérica humana es una proteína con una cadena peptídica única de 585 aminoácidos con un peso molecular de 66.438 Dalton. Está estructurada en tres dominios homólogos con 17 enlaces disulfuro (figura 13). La albúmina humana está codificada por el gen ALB, que codifica la síntesis de pre-proalbúmina en el hígado. La albúmina se sintetiza a nivel de las mitocondrias de los hepatocitos inicialmente en forma de pre-proalbúmina. La pre-proalbúmina es una molécula de albúmina con una extensión adicional de 24 aminoácidos en el extremo N-terminal. A continuación, se produce una escisión de 18 de los aminoácidos de la extensión a nivel del retículo endoplásmico, quedando en forma de proalbúmina (albúmina con la extensión de 6 aminoácidos restantes). La proalbúmina es la forma intracelular principal de la albúmina. Finalmente, la proalbúmina se exporta al aparato de Golgi, donde se eliminan estos 6 aminoácidos antes de su secreción por el hepatocito. Una vez sintetizada, la albúmina se secreta inmediatamente, no permaneciendo almacenada en el hígado. Hay variantes genéticas de albúmina (bisalbúminas o aloalbúminas), que pueden tener las propiedades de unión alteradas (88).

Figura 13: Estructura molecular de la albúmina



<https://sp.depositphotos.com/>

La albúmina tiene cuatro sitios de unión, uno para el cobalto (metálico) y los otros para la unión a diversas especies moleculares. Se puede oxidar de forma reversible, restaurándose a través de la vía del glutatión. En casos de cirrosis hepática en fase terminal severa se forma una forma oxidada no reversible, lo que reduce marcadamente su capacidad de unión y transporte. Un humano sano de alrededor de 70 kg produce hasta 14 g de albúmina al día. Esto significa que la síntesis hepática de albúmina consiste en aproximadamente 200 mg/kg de peso corporal/día, para permitir unos niveles séricos en el rango de los 35-45 g/l y un contenido de cuerpo total de alrededor de 300 g de albúmina (28).

Una vez es sintetizada en el hígado es secretada al torrente sanguíneo a través de los espacios de Disse o bien desde el drenaje linfático hepático. La albúmina se distribuye en dos compartimentos: el 40% de la albúmina se encuentra en el intravascular, mientras que el 60% permanece en el espacio extravascular, fundamentalmente intersticial (89). Tiene una vida media de 21 días aproximadamente, con una degradación diaria del 4% de su concentración (90). La degradación se produce en varios lugares: piel, músculo, hígado, endotelio vascular, médula ósea, y también en el intestino. La pérdida urinaria es mínima (<20mg/día).

La insulina es necesaria para una síntesis adecuada, mientras que los corticosteroides tienen un doble efecto: combinados con insulina o aminoácidos aumentan la síntesis, pero también pueden aumentar el catabolismo (91).

A. Funciones de la albúmina

La albúmina es la proteína plasmática más abundante, representa el 50% de las proteínas totales del plasma. La concentración de albúmina es la responsable del 80% del valor de la presión coloidosmótica del plasma, denominada también presión oncótica (PCO) (28). Es por tanto un importante factor en el mantenimiento de la homeostasis normal del organismo, previene del desarrollo de edema intersticial proporcionando un equilibrio entre la presión hidrostática y coloidosmótica intravascular.

La albúmina tiene un importante papel en funciones como:

- El transporte sanguíneo de hormonas liposolubles, ácidos grasos, bilirrubina no conjugada, metales e iones.
- La unión y distribución de fármacos, como son: warfarina, digoxina, benzodiazepinas, etc., debido a que posee 4 sistemas de fijación. Es por tanto fundamental en la farmacocinética, afectando los niveles plasmáticos, vida media, metabolismo y excreción de muchos medicamentos.
- Es un tampón fisiológico del plasma, sirviendo de amortiguador anfótero, esto es, que tiene la capacidad según el pH del medio de cambiar su carga (en medios ácidos cede protones, mientras que los capta en alcalinos), contribuyendo a mantener el pH fisiológico, y evitando la foto-degradación del ácido fólico.
- La albúmina tiene también propiedades antioxidantes y está implicada en el aclaramiento de radicales libres de oxígeno relacionados en la patogénesis de enfermedades inflamatorias (28; 88). Es crucial para la captación de grupo hemo-Fe de los eritrocitos, proporcionando protección contra el daño oxidativo del hemo-Fe libre. De hecho, la albúmina puede representar un depósito endógeno circulante de NO y puede actuar como un donante de NO (88).
- La albúmina tiene también efectos sobre la coagulación de la sangre, ejerciendo una acción similar a la heparina e inhibiendo la agregación plaquetar (28; 89).

Una hipoalbuminemia puede resultar de: 1) la disminución de su producción por síntesis defectuosa debido a daño de los hepatocitos o por ingesta deficiente de aminoácidos; 2) aumento de las pérdidas de albúmina a través del tracto gastrointestinal o por problemas renales; y 3) más comúnmente, como consecuencia de estado de inflamación aguda o crónica.

B. Fisiopatología subyacente a la situación de hipoalbuminemia

Los niveles séricos de albúmina dependen de la velocidad de síntesis, la cantidad secretada por la célula hepática, la distribución en los fluidos corporales y el nivel de degradación. La hipoalbuminemia resulta de un trastorno en uno o más de estos procesos.

La hipoalbuminemia es común en la práctica clínica, y con frecuencia se miden de forma rutinaria los niveles de la albúmina sérica en pacientes gravemente enfermos o desnutridos. Aunque la hipoalbuminemia puede desarrollarse en cuestión de horas en casos de enfermedad aguda en individuos previamente bien nutridos, y también está presente en las enfermedades inflamatorias crónicas a pesar de una ingesta adecuada, a menudo se considera erróneamente que es un indicador de nutrición inadecuada, y que puede aliviarse tan sólo aportando un soporte nutricional.

En realidad, existe una pobre correlación entre el nivel de nutrición y las cifras de albúmina sérica. La hipoalbuminemia suele ser más un reflejo del grado de estrés fisiológico resultante de una enfermedad crónica, oncológica, disfunción multiórgano o relacionado con la inflamación por traumatismo o cirugía. En casos inflamatorios postquirúrgicos, el aumento de la permeabilidad vascular y del volumen intersticial asociado es un factor determinante que provoca mayor o menor grado de hipoalbuminemia.

La hipoalbuminemia queda definida por unos niveles de albúmina sérica inferiores a 35g/l, aunque los casos de hipoalbuminemia clínicamente significativos aparecen habitualmente a partir de cifras inferiores a los 25g/l.

Unas cifras de albúmina sérica reducidas son un factor de riesgo y predictor de morbilidad / mortalidad independientemente de la enfermedad implicada. De hecho, los pacientes que tienen al ingreso hospitalario unos valores bajos de albúmina tienen una mayor mortalidad, estancias más prolongadas y son más propensos a ser readmitidos después del alta (92). Gibbs y col. (93) encontraron que la albúmina preoperatoria fue el predictor más potente de la morbimortalidad tras cirugía mayor.

En condiciones patológicas tales como sepsis, trauma, o después de una cirugía mayor, el nivel de albúmina sérica se reduce en aproximadamente 10-15 g/l a una semana del evento (94). Las razones de esta reducción se encuentran en la combinación de la reducción de la síntesis hepática, el aumento de la fuga al espacio intersticial, y un catabolismo acelerado. La disminución en la síntesis de albúmina durante la inflamación probablemente se puede atribuir a los efectos de citoquinas asociadas al proceso inflamatorio tales como IL-1, IL-6 y TNF- α (28; 94). El desplazamiento normal de la albúmina del espacio vascular al compartimento intersticial (frecuencia de escape transcápilar) representa diez veces la cantidad de albúmina sintetizada, representando un 5% del volumen intravascular por hora (95). Por lo tanto, la frecuencia de escape transcápilar juega un papel importante en los cambios agudos en la concentración sérica de albúmina. De hecho, en varias enfermedades, y en particular en pacientes con sepsis y otras condiciones inflamatorias, el incremento de la permeabilidad vascular aumenta la pérdida transcápilar de albúmina, participando en el desarrollo de la hipoalbuminemia (28). En una situación de sepsis este proceso se vuelve mucho más rápido: el deterioro de la integridad del endotelio provoca un aumento de la pérdida capilar, incluso 13 veces mayor en comparación con los valores normales, y una enorme reducción de la albúmina sérica (95). El mayor cambio de agua y albúmina en el intersticio provoca la dilución "relativa" de la proteína en el espacio capilar y una reducción en la presión oncótica coloidal, con la subsiguiente disminución en el intercambio de agua desde el tejido (96).

En numerosas situaciones clínicas la hipoalbuminemia está causada por más de un mecanismo. Por ejemplo, en la cirrosis hay una síntesis deteriorada a nivel de los hepatocitos, y también un aumento de la tasa de escape transcápilar (96). Los pacientes con diabetes tienen una disminución de la tasa de síntesis que mejora con la infusión de insulina (28), y también un aumento de la tasa de escape transcápilar (96). Durante una cirugía mayor se produce un aumento de la tasa transcápilar de escape de albúmina (89) y una reducción en la tasa de flujo de la linfa, mientras que en el mixedema el acúmulo extravascular de albúmina se asocia con una disminución de la tasa catabólica (28).

1.4.2 Cálculo de la Presión Oncótica o Coloidosmótica plasmática

La osmosis es el movimiento pasivo de agua entre dos compartimentos separados por una membrana semipermeable a fin de igualar la concentración de solutos a uno y otro lado. La presión osmótica puede definirse como la presión que se debe aplicar a una solución para detener el flujo neto de disolvente a través de una membrana semipermeable. La diferencia de concentración del soluto a cada lado de la membrana celular hace que el flujo de agua se movilice del lado de menor a mayor concentración, o lo que es lo mismo de menor a mayor PCO.

El valor de la presión osmótica se mide mediante osmómetros, y es directamente proporcional a la concentración del soluto, estando afectado también por la temperatura. La unidad de presión según el sistema internacional es el Pascal (Pa), si bien suelen ser más utilizadas las atmósferas (atm) o los milímetros de mercurio (mmHg), con la equivalencia de $1 \text{ atm} = 760 \text{ mmHg} = 101.326 \text{ Pa}$

La presión oncótica o coloidosmótica (PCO) es el tipo de presión osmótica cuando el soluto son las proteínas plasmáticas. Los compartimentos son el intravascular y el espacio intersticial, mientras que el endotelio es la membrana semipermeable. El valor normal de la presión oncótica plasmática es de alrededor de 28 mmHg y la del intersticio es de 3 mmHg, por lo que el gradiente de presión oncótica neto es de 25 mmHg, aunque existen publicados diferentes valores, dependiendo de las condiciones físicas de medición utilizadas por los autores.

La homeostasis es por tanto dependiente del equilibrio de PCO entre los comportamientos intersticial y vascular, siendo un valor determinante para patologías como el edema de pulmón, la deshidratación del gran quemado y la enfermedad renal crónica en tratamiento con hemodiálisis, entre otras. Pese a que se conoce la relación del descenso de PCO plasmática con el aumento de la mortalidad de los pacientes desde hace más de 5 décadas (97; 98), llama la atención que no se realicen un mayor número de estudios interesados en analizar las variaciones de PCO en las patologías con alteraciones en el balance hídrico, como es el caso de cirugía cardíaca, y facilitar el desarrollo de métodos de análisis que sean “point-of-care” del paciente crítico en su control diario.

A. Sistemas de medición. ONCÓMETROS

El sistema técnico de los oncómetros puede a priori parecer sencillo, si bien la validación de sus medidas depende no solo de las características de la membrana, sino de la cantidad de muestra sanguínea necesaria para medir bajas concentraciones de proteínas, y sobre todo del tiempo necesario para finalizar la medición.

Básicamente los oncómetros clínicos están compuestos por

- Un sensor que incluye:
 - Dos cámaras enroscadas y con cierre hermético (para evitar fugas de muestra o entradas de aire) separadas por una membrana semipermeable de interferencia. Una cámara es donde se deposita la muestra sanguínea, mientras que la cámara de referencia contiene solución salina isotónica. Las membranas de los oncómetros suelen ser impermeables a proteínas >30kDa
 - Un traductor de presión convencional, que convierte la señal de PCO en una señal eléctrica
- Un amplificador de la señal eléctrica del sensor
- La pantalla de datos

El desarrollo tecnológico se ha dirigido a reducir el volumen de plasma necesario para medir la PCO, mejorar las características de la membrana semipermeable, y sobre todo a convertirla en una técnica fácil de procesar y sobre todo rápida. En menos de 5 minutos se obtienen resultados, lo que la hace factible para la aplicación clínica. Pese a ello, sigue siendo una técnica infrutilizada en nuestro campo.

B. Modelos matemáticos de estimación de la Presión Coloidosmótica plasmática (PCO).

En la práctica clínica no suele ser habitual la determinación de la osmolaridad plasmática, salvo en patologías involucradas en los desórdenes de agua y electrolitos que afectan a la osmoregulación controlada por los osmorreceptores hipotalámicos, o en la síntesis y/o secreción de la hormona antidiurética (ADH), como ocurre en el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).

En ausencia del uso de osmómetros, existe la alternativa de estimar los niveles de presión coloidosmótica plasmática a partir de aproximaciones indirectas utilizando modelos matemáticos.

La determinación de la PCO cuenta con interés tanto en el estudio de situaciones clínicas como en investigación (99) .

B.1. Fórmula de LANDIS y PAPPENHEIMER

La primera ecuación matemática fue desarrollada por Landis y Pappenheimer en 1963 (100) (ecuación 3), en base al desarrollo de un modelo teórico de PCO en términos de proteínas totales, asumiendo que la proporción entre albúmina y globulinas (A/G) era normal (proporción 1:1).

Ecuación 3: PCO según Landis-Pappenheimer (100)

$$PCO = 2,1 TP + 0,16 TP^2 + 0,009 TP^3$$

PCO: Presión Coloidosmótica; TP: Proteínas totales

Esta fórmula se encontró con la limitación de la ley ideal de Van't Hoff, que asumía condiciones ideales en las que no había variación de temperatura y que la presión oncótica era proporcional a la coloidal del plasma, mientras que en los términos matemáticos segundo y tercero se desviaba por los efectos de Gibbs-Donnan. Por ello, unos años más tarde (101) (102) los mismos autores describieron una ecuación alternativa del siguiente modo:

Ecuación 4: Fórmula de PCO por Landis-Pappenheimer (101)

$$PCO = 2,4 TP / (1 - 0,046 TP)$$

PCO: Presión Coloidosmótica; TP: Proteínas totales

B.2. Fórmula de NEMATBAKSH y MORADI

En general la proporción de albúmina y globulinas no siempre es constante, lo que afectaría la predicción de la PCO (103) y justifica las diferencias encontradas al medirla por instrumentos físicos como los oncómetros.

Nematbakhsh y Moradi (104) desarrollaron un estudio experimental con plasma humano con diferentes concentraciones de albúmina/globulinas pero manteniendo constantes las proteínas totales, y lo compararon con diferentes modelos matemáticos de estimación de PCO, además de con el oncómetro Kanuer&Co. Llegaron al desarrollo de una fórmula que tenía en cuenta la concentración de proteínas totales (TP) y la relación de albúmina/globulinas (A/G), más precisa y que daría una mayor confianza en la estimación de la PCO plasmática. Obtuvo además una buena correlación con los valores obtenidos mediante la medición con oncómetros.

Para el cálculo de A/G, utilizaron la siguiente ecuación:

Ecuación 5: Cálculo de la fracción de Albúmina y proteínas según Nematbakhsh y Moradi (104)

$$\text{Alb} / \text{Glob} = \text{Alb} / (\text{TP} - \text{Alb})$$

Alb: albúmina; Glob: globulinas; TP: Proteínas Totales

La fórmula que Nematbakhsh y Moradi desarrollaron fue:

Ecuación 6: Valor de PCO según Nematbakhsh y Moradi (104)

$$\text{PCO} - \text{NM} = (4,0814 \times (\text{Alb} / \text{Glob}) \times (\text{TP}) / [(\text{Alb} / \text{Glob}) + 0,0153 \text{TP}]$$

Alb: albúmina; Glob: globulinas; TP: Proteínas Totales

1.4.3 Cambios en la presión coloidosmótica como valor pronóstico

El valor de la presión coloidosmótica (PCO) se ha utilizado como parámetro para guiar la fluidoterapia, pero también como marcador de evolución y desarrollo de complicaciones, sobre todo en pacientes con shock cardiopulmonar.

Los valores persistentemente bajos de la PCO se relacionan con mayor riesgo de desarrollar edema agudo de pulmón y también con un aumento de la mortalidad.

En el territorio pulmonar la presión arterial enclavada en cuña (PWP) suele tener un valor entre 5-15 mmHg en condiciones normales, lo que hace que el gradiente entre la PCO del territorio pulmonar (25mmHg) y la PWP sea en condiciones normales de 10-20mmHg. El edema pulmonar puede desarrollarse no solo por aumento de PWP como ocurre en el edema cardiogénico, (97) sino por descenso importante de la PCO plasmática, apareciendo un descenso del gradiente PCO-PWP.

Rackow y col. (105) encontraron que gradientes PCO-PWP < 4 mmHg estaban presentes en pacientes con edema pulmonar independientemente de la etiología, y que podrían ser útiles como predictores de mortalidad de los pacientes en shock.

Morissette y Weil (106) realizaron un estudio en pacientes en shock cardiogénico y encontraron que la mortalidad tenía una relación directa con los valores de PCO. Utilizaron un oncómetro de membrana para medir la PCO de los pacientes, observando que pacientes con valores de PCO >18mmHg tuvieron una supervivencia del 100%, mientras que por debajo de estos valores se incrementaba la mortalidad. Algunos investigadores (106) han tratado de aumentar la PCO de los pacientes con shock cardiogénico mediante infusión de albúmina, con el fin de aumentar el gradiente PCO-PWP y reducir el edema pulmonar. Se vio que esta medida fue eficaz, más aún si se añadía un diurético, logrando una mejoría importante del edema pulmonar.

Los cuadros con lesión pulmonar aguda (ALI), y en su expresión más severa el denominado Síndrome del Distrés Respiratorio Agudo (SDRA), presentan un aumento de la permeabilidad

capilar pulmonar independientemente de la etiología, que ocasiona la extravasación de fluidos y proteínas al espacio alveolar, responsables de la clínica del edema pulmonar. El gradiente de PCO y el parámetro ELWI (“Extravascular Lung Water Index”) se han señalado (107) como parámetros eficaces que monitorizan el grado de lesión, siendo además más sensibles que el grado de hipoxemia o la expresión radiológica de la lesión pulmonar. Estos parámetros también se han utilizado como marcador pronóstico de evolución del ALI/SDRA.

Es bien conocido que durante el embarazo existe un descenso de PCO debido a los cambios fisiológicos que suceden, sobre todo secundarios a la hemodilución por aumento del volumen plasmático (108) . Este descenso es aún más importante en pacientes con pre-eclampsia. Durante el postparto el descenso de la PCO aumenta aún más, debido a las pérdidas hemáticas del parto o cesárea, pudiendo alcanzar valores críticamente bajos en caso de pacientes con pre-eclampsia, precisando de una estrecha vigilancia postparto por riesgo de desarrollar edema agudo de pulmonar (109).

1.4.4 Índice de Briones

En el año 2000, Briones (108) estudió la PCO de mujeres embarazadas, encontrando que la PCO calculada por el modelo de Landis Pappenheimer fue de 15.3 ± 4.5 mm Hg. Adicionalmente, en el mismo estudio, relacionó el valor de la PCO con la presión arterial media, definiendo un parámetro que pasó a denominarse desde entonces “Índice de Briones”. En el embarazo normal existe un descenso fisiológico de la PCO, con un valor medio del Índice de Briones de $0,22. \pm 0,02$. En las mujeres con preeclampsia-eclampsia, en las que el descenso de la PCO es más marcado, y presentan hipertensión arterial, el promedio del Índice de Briones fue de 0.11 ± 0.03 . A raíz de sus resultados, Briones y colaboradores propusieron que ambas mediciones (PCO e Índice de Briones) podían tener utilidad clínica para evaluar cuantitativamente la fuga capilar y el riesgo de complicaciones derivadas en las pacientes con preeclampsia-eclampsia.

Ecuación 7: Fórmula del Índice de Briones (IB)

$$\text{ÍNDICE DE BRIONES} = \text{PCO} / \text{PAM}$$

PCO: Presión coloidosmótica; PAM: Presión arterial Media

También se ha utilizado el Índice de Briones como un factor pronóstico en pacientes politraumáticos con shock hemorrágico. Mendoza y col. (110), valoraron si el Índice de Briones (IB) podía predecir la disfunción multiórgano secundaria al shock hipovolémico de pacientes politraumáticos. Estos autores encontraron que un valor del IB $<0,21$ a las 48 horas del ingreso en UCI tenía una correlación estadísticamente significativa ($P < 0,002$) como predictor de lesión renal aguda, considerando que podría ser una herramienta para evaluar estrategias terapéuticas en estos pacientes.

$$I_{\text{Briones}} = \text{PCO} / \text{PAM}$$

$$\text{PCO-NM} = (4,0814 \times (A/G) \times TP) / ((A/G) + 0,001 TP)$$

$$\text{Flujo neto de fluido} = K_f [(P_{\text{cap}} - P_{\text{inter}}) - \delta \cdot (P_{\text{cap}} - P_{\text{inter}})]$$

$$\text{PCO} = 2,1 \cdot TP + 0,16 \cdot TP^2 + 0,009 \cdot TP^3$$

JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN

Nuestro organismo responde de modo inmediato a la agresión quirúrgica, desencadenando una reacción biológica protectora con el objetivo de conservar los líquidos corporales, mantener la perfusión tisular y el aporte de oxígeno necesario para cubrir las demandas orgánicas y recuperar la integridad dañada por la cirugía.

La eficacia de esta reacción fisiológica está subordinada a la magnitud del trauma ocasionado y al sangrado que produzca, pero también a otros factores como el estado basal del paciente, la fluidoterapia de reposición que se administre o la transfusión.

El concepto de homeostasis, entendido como equilibrio dinámico de fuerzas o presiones del medio interno de nuestro organismo, fue definido en 1933 por Walter B Cannon (111). En esa fecha describió los mecanismos involucrados en la recuperación de la estabilidad y los procesos de autorregulación para frenar la respuesta una vez que se haya conseguido la reparación del daño causado por la cirugía.

La cirugía cardíaca tiene la particularidad de añadir otro importante mecanismo de agresión: la utilización de la circulación extracorpórea o bypass cardiopulmonar. La respuesta inflamatoria asociada a la CEC no solo es debida al contacto de la sangre con los materiales extraños del circuito; la composición de los líquidos utilizados para cebar los circuitos y la hemodilución que se induce contribuyen aún más a alterar el equilibrio homeostático.

La vasoplejia postcirugía cardíaca es bien conocida y estudiada, y cuenta con una incidencia variable dependiendo de la definición utilizada. En la mayoría de los casos es un cuadro limitado en el tiempo por mecanismos de autorregulación, aunque hay pacientes que tienen una respuesta inflamatoria exagerada y duradera, que aumenta la morbimortalidad y la estancia hospitalaria, pudiendo llegar a desarrollar un estado de shock distributivo, que cuenta con una mortalidad mayor del 25% por fallo multiorgánico (112).

La vasodilatación que acompaña al SIRS aumenta la capacitancia de la red vascular y reproduce una situación de “falso” estado de hipovolemia. El tratamiento se basa en la administración de fármacos vasoconstrictores y en la fluidoterapia, que debe estar muy dosificada a fin de evitar empeorar aún más la hemodilución y el consiguiente desajuste de los factores de coagulación y electrolitos plasmáticos.

A nivel vascular se produce fundamentalmente una caída de la presión coloidosmótica u oncótica del plasma (PCO) que favorece la fuga de líquido al espacio intersticial.

No existe consenso en los algoritmos de fluidoterapia postoperatoria, aunque se consideran las siguientes premisas:

- Cuando predomina la pérdida de resistencias y aumento de la capacitancia, estarían indicadas las soluciones coloides que aumentan la PCO plasmática y se mantienen en el torrente sanguíneo durante más tiempo que los cristaloides.
- Si ya se ha establecido algún signo de edema intersticial, especialmente a nivel pulmonar, el uso de coloides podría agravarlo, ya que elementos con capacidad oncótica pueden pasar a través del endotelio lesionado y exacerbar el edema intersticial. En estos casos sería preferible el uso de cristaloides.

Fitzgerald y col. (74) realizaron un estudio piloto siguiendo dos estrategias de fluidoterapia en función de la PCO plasmática medida con oncómetro en pacientes con SIRS postcirugía cardíaca. Concluyeron que el uso de la medición de PCO en los algoritmos de reposición de la volemia reducía los balances globales de los pacientes, aunque no hallaron diferencias significativas en cuanto a morbilidad.

En nuestro centro no se realiza habitualmente control de la PCO durante el intra ni el postoperatorio. Decidimos realizar un estudio que evaluara la estimación de la PCO mediante modelos matemáticos con la pretensión de que ésta pudiera aplicarse en la práctica clínica diaria perioperatoria.

Según la revisión bibliográfica, existen varias fórmulas para su cálculo, pero resolvimos usar la primera ecuación que se propuso, desarrollada por Landis y Pappenheimer en 1965 (100) en base a la concentración de proteínas totales (PT). Pese a asumir que las fracciones proteicas se mantenían estables, esta fórmula posee una buena correlación de la medida de la PCO con el oncómetro de membrana, según estudios realizados por Barclay en 1987. Como desconocíamos si en realidad esta proporción entre globulinas y albúmina se vería alterada en nuestra población, decidimos también utilizar el modelo desarrollado por Nematbakhsh y Moradi en 2006 (104) en el que sí se tiene en cuenta esta proporción.

Por otra parte, incluimos en el estudio el cálculo que relaciona el valor de la PCO estimada con la presión arterial media con el denominado Índice de Briones (108) que había logrado encontrar un punto de corte con valor pronóstico en pacientes pre-eclámpsicas y en politraumáticos (110).

Ningún estudio ha valorado hasta la fecha el Índice de Briones en los pacientes de cirugía cardíaca, ni ha comparado los dos modelos matemáticos de estimación de la PCO comentados durante el período perioperatorio con la intención de relacionarlos con la morbilidad tras esta cirugía.

$$I_{\text{Briones}} = \text{PCO} / \text{PAM}$$

$$\text{PCO-NM} = (4,0814 \times (A/G) \times TP) / ((A/G) + 0,015 \times TP)$$

HIPÓTESIS

$$\text{Flujo neto de fluido} = K_f [(P_{\text{cap}} - P_{\text{inter}}) - \sigma \cdot (\pi_{\text{cap}} - \pi_{\text{inter}})]$$

$$\text{PCO} = 2,1 \cdot TP + 0,16 \cdot TP^2 + 0,009 \cdot TP^3$$

3. HIPÓTESIS

El paciente intervenido de cirugía cardíaca presenta una pérdida de presión oncótica significativa durante el postoperatorio, que podría tener relación con cuadros de vasoplejia severa y persistente entre otras complicaciones que aumentan la morbimortalidad postoperatoria.

$$I_{\text{Briones}} = \text{PCO} / \text{PAM}$$

$$\text{PCO-NM} = (4,0814 \times (A/G) \times TP) / ((A/G) + 0,015 TP)$$

$$\text{Flujo neto de fluido} = K_f [(P_{\text{cap}} - P_{\text{inter}}) - \delta \cdot (\mu_{\text{cap}} - \mu_{\text{inter}})]$$

$$\text{PCO} = 2,1 \cdot TP + 0,16 \cdot TP^2 + 0,009 \cdot TP^3$$

OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

El objetivo general del presente estudio es analizar la existencia de relación entre los niveles postoperatorios de la presión coloidosmótica plasmática y el la vasoplejia postoperatoria secundaria al desarrollo de SIRS en el postoperatorio de pacientes sometidos a un procedimiento de cirugía cardíaca.

Como objetivos concretos nos planteamos:

1. Determinar la existencia de modificaciones en los valores de presión coloidosmótica plasmática a lo largo del periodo postoperatorio.
2. Cuantificar la frecuencia de aparición del síndrome de vasoplejia postoperatoria y del cuadro de shock distributivo.
3. Analizar la asociación entre los niveles de presión coloidosmótica plasmática y la aparición del síndrome de vasoplejia postoperatoria y del cuadro de shock distributivo durante el periodo postoperatorio.
4. Determinar la existencia de valores en las cifras de la presión coloidosmótica plasmática que cuenten con capacidad pronóstica en relación a la aparición de complicaciones postoperatorias.

$$I_{\text{Briones}} = \text{PCO} / \text{PAM}$$

$$\text{PCO-NM} = (4,0814 \times (A/G) \times TP) / ((A/G) + 0,0175 TP)$$

$$\text{Flujo neto de fluido} = K_f [(P_{\text{cap}} - P_{\text{inter}}) - \sigma (\pi_{\text{cap}} - \pi_{\text{inter}})]$$

$$\text{PCO} = 2,1 TP + 0,16 TP^2 + 0,009 TP^3$$

MATERIAL Y MÉTODOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño del estudio

Se diseñó un estudio observacional de cohorte prospectiva, en el que entraron a formar parte todos los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, de modo consecutivo, que cumpliesen criterios de inclusión.

No se intervino en la práctica habitual del equipo médico-quirúrgico, ni tampoco en el manejo por parte del equipo de perfusionistas del circuito extracorpóreo durante el tiempo de derivación cardiopulmonar.

Así mismo, tampoco se formó parte del equipo médico que tomaba las decisiones clínicas ni terapéuticas en relación al tipo y dosis de fluidoterapia y/o farmacológica durante el postoperatorio, a cargo de los anestesiólogos de la Unidad de Cuidados Intensivos Postoperatorios (UCIPO) de cirugía cardíaca.

No fue necesario realizar extracción de muestras, intervenciones diagnósticas, cuidados o terapias adicionales a las que se realizaban de modo habitual en los pacientes postoperados de cirugía cardíaca en nuestro centro.

El proyecto se presentó y fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (CODIGO IIBSP-BRI-2013-69).

Los datos se protegieron según la Ley de Orgánica 15/1999 (LOPD) Ley de Datos de Carácter Personal. En ningún caso se han almacenado, tratado, transferido o divulgado datos de carácter personal de sujetos. Los datos fueron disociados de modo que la identidad de los sujetos se mantuvo siempre en el anonimato.

El trabajo descrito se desarrolló entre los meses junio a diciembre de 2018.

5.2 Tamaño de la muestra

No se efectuó un cálculo formal del tamaño muestral. Se incluyeron la totalidad de pacientes intervenidos de cirugía cardíaca durante el periodo de estudio.

5.3 Población a estudio

Se incluyeron todos los pacientes que cumplieron criterios de selección, que fueron intervenidos de cirugía cardíaca de modo consecutivo.

Los **criterios de inclusión** para los pacientes fueron:

- Pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con y sin CEC
- Ser mayor de edad (>18 años)

Los **criterios de exclusión** fueron:

- Mujer embarazada
- Trasplante cardíaco
- Endocarditis aguda sin cumplir el tiempo de tratamiento antibiótico indicado en cada caso
- Insuficiencia renal crónica en hemodiálisis
- Antecedentes de proteinuria y/o Síndrome Nefrótico
- Antecedentes de enteropatía pierde-proteínas:
 - Infección intestinal por parásitos o bacterias reciente (<1 mes)
 - Celiaquía
 - Enfermedad de Crohn
 - Otras
- Gammopatías sanguíneas
- Insuficiencia hepática avanzada (Child C)
- Malnutrición con IMC < 18,5 Kg/m²
- Exitus intraoperatorio
- Implante electivo o urgente de Asistencia Ventricular

El estudio se realizó de junio a diciembre del 2018, en un total de 21 semanas, repartidas en 2 periodos: 8 semanas consecutivas, y tras el periodo estival, las 13 semanas restantes.

Del total de pacientes intervenidos se excluyeron:

- 4 pacientes por gammapatía sanguínea
- 8 por insuficiencia renal crónica en hemodiálisis
- 1 por proteinuria
- 4 por implante de asistencia ventricular externa en la cirugía
- 2 pacientes que fueron exitus en el intraoperatorio

Se analizaron un total de 214 pacientes que cumplían los criterios de inclusión

5.4 Descripción y tratamiento de variables

Elaboramos un cuaderno de recogida de datos para cada paciente, y de acuerdo con lo estipulado por la Ley de Confidencialidad y Protección de datos, se asignó un número de identificación a cada paciente, procediéndose al análisis de toda la información a partir de datos anonimizados. La información obtenida de cada uno de los pacientes fue incluida en una base de datos para su posterior análisis.

5.4.1 Variables Preoperatorias

Las variables preoperatorias fueron recogidas de la historia clínica, la exploración física y las pruebas diagnósticas que habían sido realizadas.

- Edad, sexo, peso (kg), altura (m)
- Factores de riesgo cardiovascular (HTA, tabaquismo, diabetes, obesidad)
- Tratamiento crónico con corticoides
- Reintervención de cirugía cardíaca
- Fibrilación auricular crónica
- Clase funcional NYHA
- Clasificación ASA
- Euroscore II
- Analítica preoperatoria realizada del día anterior a la cirugía: hemograma completo, creatinina, proteínas totales basales y albúmina.
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)
- Tensión arterial sistólica y diastólica, registrada al ingreso o el día previo de la cirugía.
- Carácter de la cirugía prevista:
 - Emergente: aquella que debe ser realizada antes de 24 horas
 - Urgente: aquella que debe ser realizada antes de 72 horas
 - Prioritaria: realizada durante el episodio de ingreso, pero tras estabilización clínica de patologías descompensadas
 - Electiva: paciente estable que acude desde el domicilio con fecha prevista para la intervención según la lista de espera de nuestro centro

5.4.2 Variables Intraoperatorias

Las variables recogidas fueron:

- Tipo de Intervención quirúrgica:
 - Sustitución o reparación valvular, única o múltiple
 - Revascularización coronaria con o sin circuito de circulación extracorpóreo (CEC)

- Cirugía de aorta ascendente y/o cayado aórtico
 - Cirugías combinadas
 - Otras (corrección de defectos del tabique interauricular, exéresis de masas intracavitarias, pericardiectomía, etc.)
- En las cirugías con CEC:
- Tipo de fluido usado para el cebado del circuito, que clasificamos en el estudio como:
 - Cebado tipo 1: en los pacientes no incluidos en el ensayo, se empleó el utilizado habitualmente por el equipo de perfusionistas, compuesto por:
 - 60-50% de coloide sintético (*Gelafundina solución®*, B. Braun Medical)
 - 40-50% de cristaloides (*Viaflo Plasmalyte 148®*, Baxter S.L)
 - Solo en caso de función renal normal (FG > 60), se añadió 20 gr de manitol
 - Cebado tipo 2: utilizado en uno de los dos grupos del ensayo clínico mencionado
 - Solo cristaloides (*Viaflo Plasmalyte 148®*, Baxter S.L)
 - Cebado tipo 3: utilizado en el otro grupo del ensayo clínico
 - Albúmina 4% (*Albúmina Humana @20% Baxter, S.L*) en *Viaflo Plasmalyte 148®*, Baxter S.L
 - Tiempo de CEC, Tiempo de Clampaje Aórtico (TCA)
 - Balance de fluidos en CEC
 - Cifra de hemoglobina mínima durante la CEC y la final (g/l)
 - Saturación venosa central media durante la CEC (%)
 - Valor del peor valor de ácido láctico medido durante la CEC (mmol/l)
- Necesidad de transfusión de hemoderivados intraoperatoria

5.4.3 Variables Postoperatorias

Se recogieron los siguientes datos al finalizar el episodio de ingreso quirúrgico:

- Estancia media en UCIPO (días) y estancia media en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (días)
- Momento del exitus, expresado en días desde la intervención quirúrgica
- Horas de intubación y conexión a ventilación mecánica

Se fijaron 4 tiempos del postoperatorio para la recogida de datos:

Tabla 4. Tiempos de seguimiento clínico y analítico del estudio

D0	4-6 horas postcirugía
D1	15:00 -16:00 horas del primer día postoperatorio
D2	15:00-16:00 horas del segundo día postoperatorio
D3	15:00-16:00 horas del tercer día postoperatorio

Los datos recogidos fueron:

- Peso (Kg)
- Valores de temperatura, frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica y diastólica
Estos valores se tomaron en los siguientes momentos:
 - D0: a las 4-6h de su ingreso en UCIPO
 - Resto (D1, D2, D3): a las 15-16 horas del primer, segundo y tercer día postoperatorio
 - Respecto a la temperatura, los datos fueron recogidos de los registros marcados en la gráfica de enfermería, por lo que solo se tomaron como valores los números enteros + 0,5° C.
- Necesidad de fármacos vasoactivos y/o inotrópicos, así como la dosis, y si el paciente precisó de soporte con balón de contrapulsación intraaórtico
- Fluidoterapia o no con albúmina al 20%
- Necesidad de corticoterapia de estrés en paciente no corticodependiente
- Necesidad de transfusión de hemoderivados desde el intraoperatorio, hasta el tercer día postcirugía, así como la cantidad recibida
- Datos analíticos: hemograma, creatinina, marcadores de lesión miocárdica (CK o creatina quinasa y troponina T), proteínas totales y albúmina

Definimos como **Síndrome Clínico de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRSc) o Síndrome de Vasoplegia postoperatoria**, cualquiera de las siguientes situaciones:

- presencia de hipotensión arterial persistente una vez restablecida la volemia con fluidoterapia y descartada la etiología de fallo cardíaco independientemente de la diuresis
- necesidad de tratamiento con noradrenalina para mantener unas cifras de presión arterial adecuadas (PAM > 60 mmHg), una vez descartada la etiología de fallo cardíaco y corregida la hipovolemia
- en presencia de hipotensión arterial, y si se disponían de elementos de monitorización adecuados, si las resistencias vasculares sistémicas se situaban por debajo de los valores normales (< 1600 dyn·seg·m²·cm⁻⁵)

**Definimos como hipotensión arterial una cifra sistólica <90mmHg o media <70mmHg. La presión arterial media (PAM) se obtuvo del promedio determinado por la ecuación:*

Ecuación 8: Cálculo de Presión arterial Media

$$PAM \approx (PAS + 2PAD) / 3$$

PAM: Presión arterial Media; PAS: Presión arterial sistólica;
PAD: Presión arterial diastólica

Los pacientes con SIRSc adquirirían la categoría de **SIRS clínico Grave (SIRSc-G) o Shock Distributivo** cuando para mantener una adecuada perfusión periférica precisaban de cualquiera de :

- dosis altas de Noradrenalina, a > 1 µg/Kg/min, o cuando para reducir dosis de Noradrenalina requerían la asociación de otros fármacos vasopresores, y/o
- tratamiento con corticoides (Hidrocortisona), según el protocolo habitual de la UCIPO

Recogimos también las variables necesarias para aplicar **los criterios de definición de SIRS por el ACC/SCC** (5), que considera presente un cuadro de SIRS cuando el paciente cumple al menos 2 de los 4 siguientes criterios:

- Temperatura <36° C o >38° C
- Frecuencia cardíaca >90 latidos/min
- Taquipnea >20 respiraciones/min o hipocapnia < 32 mmHg o requerimiento de ventilación mecánica
- Leucocitos <4000/mm³ o 12.000/mm³ o >10% de formas inmaduras (bandas) en la fórmula leucocitaria

Asumimos que si cumplían los 4 criterios establecidos por la definición de la ACC/SCC lo consideraríamos también como **SIRSc-Grave**

Tabla 5. Criterios de definición aceptados en el estudio para SIRS y SIRS-Grave

Definición según los criterios clínicos del estudio		Definición según los criterios ACC/SCC (5)	
SIRSc <i>Síndrome Vasoplejico</i>	SIRSc-Grave <i>Shock Distributivo</i>	SIRSc <i>Síndrome Vasoplejico</i>	SIRSc-Grave <i>Shock Distributivo</i>
		Cumplir 2 de 4	Cumplir 4 de 4
Hipotensión arterial persistente restablecida la volemia y descartada la etiología de fallo cardíaco independientemente de la diuresis.	Dosis altas de Noradrenalina, $\geq 1 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$,	Temperatura $< 36^\circ \text{C}$ o $> 38^\circ \text{C}$	Temperatura $< 36^\circ \text{C}$ o $> 38^\circ \text{C}$
0	0	Y/O	Y
Tratamiento con noradrenalina para mantener unas cifras de presión arterial adecuadas (PAM $> 60 \text{ mmHg}$)	Asociación de varios fármacos vasopresores	Frecuencia cardíaca > 90 latidos/min	Frecuencia cardíaca > 90 latidos/min
0	Y/O	Y/O	Y
Hipotensión arterial, con resistencias vasculares sistémica $< 1600 \text{ dyn}\cdot\text{seg}\cdot\text{m}^2\cdot\text{cm}^{-5}$)	Tratamiento con corticoides	Taquipnea > 20 respiraciones/min o hipocapnia $< 32 \text{ mmHg}$ o ventilación mecánica	Taquipnea > 20 respiraciones/min o hipocapnia $< 32 \text{ mmHg}$ o ventilación mecánica
		Y/O	Y
		Leucocitos $< 4000/\text{mm}^3$ o $12.000/\text{mm}^3$ o $> 10\%$ de formas inmaduras (bandas) en la fórmula leucocitaria	Leucocitos $< 4000/\text{mm}^3$ o $12.000/\text{mm}^3$ o $> 10\%$ de formas inmaduras (bandas) en la fórmula leucocitaria

El cuadro de **SIRS clínico (SIRSc)** tal como queda definido para la realización del presente estudio, se diferenció del cuadro de **SIRS** según lo establecido por la ACC/SCC (5). Lo mismo hicimos cuando se adquirió la categoría de grave.

Recogimos también posibles complicaciones durante el periodo de seguimiento de estudio, que fueron definidas según los siguientes criterios:

1. **Shock Cardiogénico**

Definido por el cuadro clínico de inestabilidad hemodinámica, descartada la hipovolemia, con hipotensión arterial (sistólica <90 mmHg o media <70 mmHg) y oliguria, presiones intracardíacas elevadas (monitorizadas por catéter de arteria pulmonar o estimadas por ecocardiografía), y necesidad de soporte inotrópico (un solo fármaco a dosis medias-altas o necesidad de dos o más fármacos), con/sin balón de contrapulsación intraaórtico. Debía confirmarse por ecocardiografía el origen cardiológico del shock. En caso de estar monitorizado, se definiría por un Índice Cardíaco < 2 L/min/m², sin parámetros de hipovolemia ni vasodilatación.

2. **Shock séptico**

Cuadro documentado de infección microbiológica que induce hipoperfusión tisular y disfunción orgánica secundaria, manifestadas por: hipotensión con patrón hemodinámico de vasodilatación, valores de ácido láctico en plasma por encima de los límites normales, oliguria, PaO₂/FiO₂<250 en ausencia de neumonía o PaO₂/FiO₂<200 en presencia de neumonía, creatinina >2,0 mg/dL (176,8 μmol/l), bilirrubina >2 mg/dL (34 μmol/l), plaquetopenia <100.000 μL, coagulopatía con INR >1,5 o requerimiento de soporte con fármacos vasoactivos para corregir esta situación.

3. **Shock hemorrágico**

Estado de hipoperfusión periférica (con todos los signos y síntomas derivados) por shock hipovolémico secundario a hemorragia. La hemorragia se definió como masiva:

- Siguiendo el Protocolo Institucional de nuestro hospital, si cumplía cualquiera de los siguientes criterios:
 - sangrado de >500 ml en la 1^a hora,
 - >400 ml en la 2^a hora,
 - >300 ml en la 3^a hora,
 - >5 ml/kg/h durante cualquier hora posterior; sangrado total mayor de 1000 ml en las primeras 4 horas.
 - más de 200 ml durante 3 horas consecutivas.
- Pérdida de una volemia en 24 h (113).
- Pérdida de media volemia en 3 horas (114).
- Transfusión de >10 concentrados de hematíes en 24 horas o de 4 concentrados de hematíes en 1 hora.

4. **Reintervención quirúrgica**

Necesidad de reintervención en el periodo de los 7 primeros días del postoperatorio.

5. **Síndrome de Distress Respiratorio Agudo (SDRA)**

Cuadro clínico definido por insuficiencia respiratoria aguda refractaria a la terapia con oxígeno, que cursa con infiltrados difusos bilaterales en la radiografía de tórax y es debido a un daño alveolar difuso que conlleva un aumento en la permeabilidad de la membrana alveolo-capilar. La relación de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ lo categoriza en leve, moderado o severo si la pO_2 está entre 300-200 mmHg, entre 200-100 mmHg o es < 100 mmHg respectivamente, siempre medida con CPAP/PEEP > 5 cm H_2O , y asociándose o no a hipercapnia. Debía descartarse la causa cardiológica o la presencia de shunts intracardiacos por ecocardiografía.

6. **Accidente Cerebro Vascular**

Cuadro clínico debido a una lesión cerebral isquémica o hemorrágica, concordante con la imagen diagnóstica del TAC y/o RMN, sin tener en cuenta la gravedad de los síntomas.

7. **Insuficiencia renal aguda postoperatoria AKI 3**

Definida siguiendo los criterios de la Guía KDIGO (115) (Anexo)por el cuadro clínico de oliguria con:

1. Aumento de creatinina basal > 3 veces la basal
2. Creatinina sérica > 4,0 mg/dl (353,6 mmol/l) con un incremento agudo >0,3 mg/dl
3. Inicio de terapia de remplazo renal (TRR)

8. **Shock Intestinal**

Incluimos bajo este concepto un abanico de patologías agudas y de nueva aparición, presumiblemente secundarias a un estado de hipoperfusión mesentérica, en las que las exploraciones complementarias podían no ser concluyentes pero que por alta sospecha clínica precisaron de un tratamiento determinado, como el mantenimiento del ayuno o inicio de soporte nutricional enteral/parenteral.

9. **Fallo multiorgánico:**

Disfunción de 2 o más sistemas (renal, respiratorio, cardiológico, hepático...)

Se recogieron, además, los siguientes cuadros:

1. Disfunción cardíaca post-cardiotomía: situación insuficiencia cardíaca, con necesidad de soporte inotrópico pero con un solo fármaco y a dosis bajas, con/sin balón de contrapulsación, y que revierte en el curso de las primeras 72 horas. En nuestra práctica habitual, salvo contraindicación, solemos utilizar la Dobutamina, por lo que en el estudio consideramos dosis bajas de Dobutamina cuando fueron < 8 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$.
2. Tratamiento antibiótico empírico de sobreinfección respiratoria, por clínica y/o signos radiográficos compatibles, pero sin resultado microbiológico positivo.
3. Insuficiencia renal aguda AKI estadios 1-2.

4. Ganancia ponderal respecto al peso basal (Kg).
5. Cuadro confusional transitorio que no precisa de técnicas diagnósticas adicionales ni tratamiento específico.
6. Necesidad de toracocentesis.
7. Miopatía de paciente crítico.
8. Pericarditis post-quirúrgica.
9. Episodios transitorios o permanentes de fibrilación auricular, bloqueos de conducción aurículo-ventricular transitorios, dependientes o no de marcapasos.

5.5 Mediciones del estudio

- Fórmulas de estimación de la PCO:
 1. Fórmula de Landis y Pappenheimer (ecuación 3)
 2. Fórmula de Nematbakhsh y Moradi (ecuación 6)
- Índice de Briones (ecuación 7)
- Cálculo de Albúmina / Globulinas según la fórmula descrita ecuación 4
- Fórmula del IMC: según la siguiente fórmula

Ecuación 9: Cálculo del Índice de Masa Corporal

$$\text{IMC} = \text{Peso (Kg)} / \text{Altura}^2 (\text{m}^2)$$

- Fórmula de PAM, descrita por la ecuación 8
- Cálculo del Filtrado Glomerular- Cockcroft-Gault: se usó la herramienta on-line proporcionada por la Sociedad Española de Nefrología en la dirección: <https://www.senefro.org/modules.php?name=calcfg>
- Cálculo del Filtrado Glomerular- MDRCD-4: se usó la misma que para el anterior
- Cálculo del Euroscore II: se utilizó la App EuroscoreII (© 2011CVOficce por Edward Bender para IOS)
- Cálculo de la PaFi: se utilizó la App MedCalX (©2019 Pascal Pfiffner& Mathias Tschopp para IOS)
- Estancia media en Unidad de Cuidados Postoperatorios (UCIPO): se consideró desde el día de ingreso en la UCIPPO hasta el día de solicitud de cama en sala convencional.
- Estancia media hospitalaria: se consideró desde el día de ingreso hospitalaria hasta el día de alta o exitus.

5.6 Análisis estadístico

Se procedió a realizar un estudio descriptivo de las variables analizadas, utilizando medidas de tendencia central y rango para las variables continuas, y una descripción de la distribución para las variables cualitativas.

La comparación entre variables continuas en función de diferentes categorías se realizó utilizando un Student-t test o un test de ANOVA en función de las condiciones de aplicación. En los casos con medidas repetidas se utilizó el test de Friedman. En el estudio de la existencia de relación entre variables cualitativas se utilizó el test de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher en función de las condiciones de aplicación. Para analizar la correlación entre variables continuas se utilizó en test de correlación de Pearson.

Se evaluó la capacidad pronóstica general de los diferentes valores de presión oncótica en relación al diagnóstico de SIRSc o SIRSc Grave mediante curvas ROC. Los puntos de corte utilizados para clasificar a los pacientes en función del riesgo de contar con un diagnóstico de SIRSc o de SIRSc Grave se estimaron con un análisis de partición recursiva, utilizando el algoritmo CRT (Classification and Regression Tree).

Se llevó a cabo un análisis multivariante de acuerdo con un modelo de regresión logística considerando como variable dependiente la aparición de complicaciones postoperatorias.

Los datos utilizados en la realización del presente estudio se introdujeron en una hoja de cálculo de Excel. Posteriormente se procedió a su exportación a SPSS, programa con el que se procedió a realizar el análisis estadístico (SPSS 17.0).

$$I_{\text{Briones}} = \text{PCO} / \text{PAM}$$

$$\text{PCO-NM} = (4,0814 \times (A/G) \times TP) / ((A/G) + 0,0155 TP)$$

$$\text{Flujo neto de fluido} = K_f [(P_{\text{cap}} - P_{\text{inter}}) - \delta \cdot (\mu_{\text{cap}} - \mu_{\text{inter}})]$$

$$\text{PCO} = 2,1 \cdot TP + 0,16 \cdot TP^2 + 0,009 \cdot TP^3$$

RESULTADOS

6 RESULTADOS

6.1 Resultados demográficos

6.1.1 Variables continuas de la población de estudio

La siguiente tabla muestra los valores de tendencia central y el rango de las variables continuas de la población analizada en el presente estudio (Tabla 6).

Tabla 6. Variables continuas

N= 214 * solo pacientes con CEC n= 190	Media	Desviación Estand.	Mediana	Min - Max
Edad (años)	67,8	11,9	69	21,9-88,4
IMC (Kg/m ²)	27,7	4,8	27,1	19,1-42,9
FEVI (%)	58,6	11,0	60	25-81
Euroscore II (%)	4,87	6,63	2,5	0,5-43,2
Hb basal (g/l)	130,1	16,7	132	76-162
Albúmina basal (g/l)	39,8	4,7	40,8	21,6-48,8
Alb/Globulinas basal	1,26	0,22	1,3	0,67-1,93
Creatinina basal (μmol/l)	97,8	37,3	89	51-335
Filtrado Glom-MDRD basal (ml/min/1,73m ²)	71,6	22,7	71,7	15,0-133,3
*Tiempo de CEC (min)	113,7	76,4	98,5	46-870
*TCA (min)	87,9	91,4	74	31-1051
*Balance CEC (ml)	1413,8	478,8	1450	220-3450
*Hb Mínima_CEC(g/l)	89,2	15,4	88	50-144
*Sat vc O2 media_CEC (%)	77,5	5,1	78	58-94
*Tª mín_CEC (°Celsius)	35,4	1,0	35,55	27,0-37,0
*Peor Láctico_CEC (μmol/l)	1,71	1,41	1,4	0,2-12,1

6.1.2 Variables categóricas de la población

La siguiente tabla (Tabla 7) muestra la distribución de las variables cualitativas en la población analizada.

Tabla 7. Variables categóricas

	Categoría	Frecuencia
ASA	I	0
	II	12 (5,6%)
	III	130 (60,7%)
	IV	71 (33,1%)
Sexo	Masculino	145 (67,8%)
	Femenino	69 (32,2%)
HTA	No	67 (31,4%)
	Si	147 (68,6%)
Obesidad	Normal	67 (31,3%)
	Sobrepeso	88 (41,1%)
	Obesidad	55(25,7%)
DM	No	148 (69,2%)
	Sí	66 (30,8%)
Tabaquismo	No	106 (49,5%)
	Ex-tabaquismo	76 (35,5%)
	Sí	32 (15,0%)
ERC	No	176 (82,2%)
	Sí	38 (17,8%)
Corticodependencia	No	208 (97,2%)
	Sí	6 (2,8%)
Fibrilación Auricular	No	165 (77,1%)
	Sí	49 (22,89%)
Endocarditis	No	205 (95,8%)
	Sí	9 (4,2%)
Hepatopatía	No	194 (90,7%)
	Sí	20 (9,3%)
Reintervención	No	202 (94,4%)
	Sí	12 (5,6%)

	Categoría	Frecuencia
Tipo de cirugía	Valvular	110 (51,4%)
	Revasculariz coronaria	16 (7,4%)
	Sin CEC	
	Revasculariz coronaria	38 (17,7%)
	Con CEC	
	Valvular + Revascularizac coronaria	29 (13,6%)
	Aórtica	8 (3,7%)
	Otras	13 (6,1%)
Prioridad quirúrgica	Electiva	115 (53,7%)
	Prioritaria	86 (40,2%)
	Urgente-emergente	13 (6,1%)
Transfusión	No	140 (65,4%)
	Sí	74 (34,6%)

6.1.3 Estancia media en UCIPO y Hospitalaria

El promedio de la estancia de los pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos Postoperatorios (UCIPO) fue de 4,07 días con desviación estándar de 5,12 días y una mediana de 3 días (rango 1-45).

El promedio de ingreso hospitalario fue de 15,42 días con desviación estándar 15,35 día, y mediana de 10 días (rango 4-116).

6.2 Determinaciones de la presión coloidosmótica plasmática (PCO) y del Índice de Briones (IB)

6.2.1 Estimación de PCO por fórmulas y del Índice de Briones

De acuerdo con un análisis no paramétrico para medidas repetidas múltiples, considerando los pacientes para los que se dispuso de información a lo largo del periodo de seguimiento del estudio, existieron diferencias significativas en los valores de presión oncótica basal y el resto de los valores medidos durante el postoperatorio, obtenidos con la fórmula de **Landis-Pappenheimer (PCO-L)** (test de Friedman $P=0,0001$) (Figura 14, Tabla 8 y 9).

Figura 14: Evolución de las medias de PCO por fórmula de Landis-Pappeheimer en los días de seguimiento

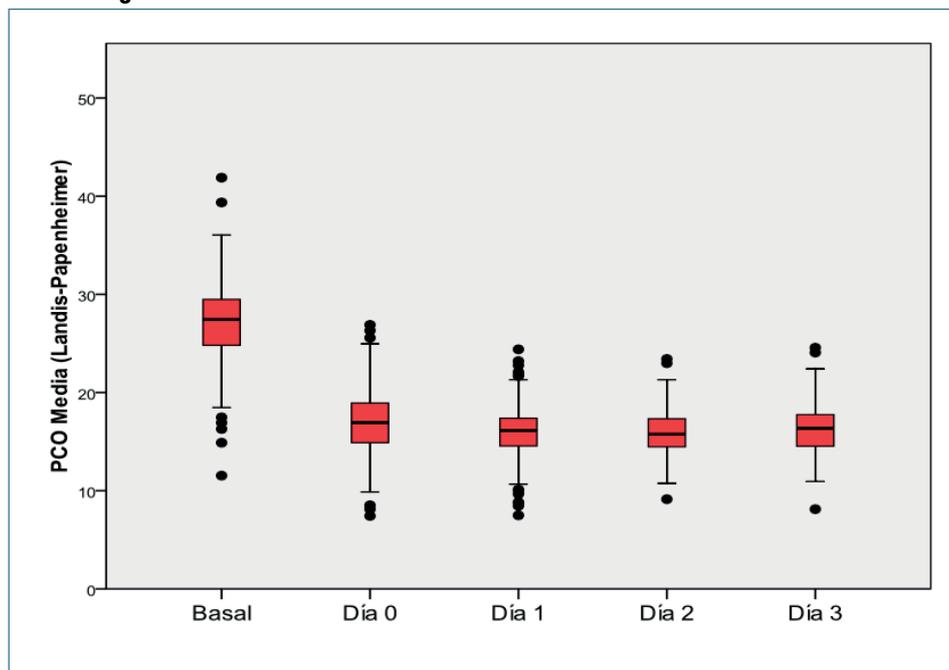


Tabla 8. Medias y Desviación estándar de la PCO por Landis- P, 98% de IC

	N	Mean	Std. Deviation	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
				Lower Bound	Upper Bound		
Basal	200	26,98	4,22	26,35	27,53	11,54	41,88
Día 0	214	16,87	3,21	16,44	17,31	7,43	26,89
Día 1	213	15,95	2,66	15,59	16,31	7,49	24,40
Día 2	198	15,97	2,40	15,63	16,31	9,13	23,42
Día 3	112	16,32	2,62	15,83	16,81	8,12	24,56
Total	937	18,56	5,38	18,21	18,90	7,43	41,88

Tabla 9. Test de Friedman PCO por Landis-P

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	18.009,51	4	4.502,38	457,59	0,00
Within Groups	9.170,15	932	9,83		
Total	27.179,67	936			

Se analizaron del mismo modo los valores de presión coloidosmótica mediante la fórmula de **Nematbakhsh y Moradi (PCO-NM)** de acuerdo con un análisis no paramétrico para medidas repetidas, considerando los pacientes para los que se dispuso de información a lo largo del periodo de seguimiento del estudio, encontrándose también diferencias significativas entre el valor basal y el resto de valores postoperatorios de presión oncótica medidos de acuerdo con la fórmula de PCO-NM (test de Friedman $P=0,0001$). (Figura 15 y Tablas 10-11).

Figura 15: Evolución de las medias de PCO según Nematbakhsh-Moradi

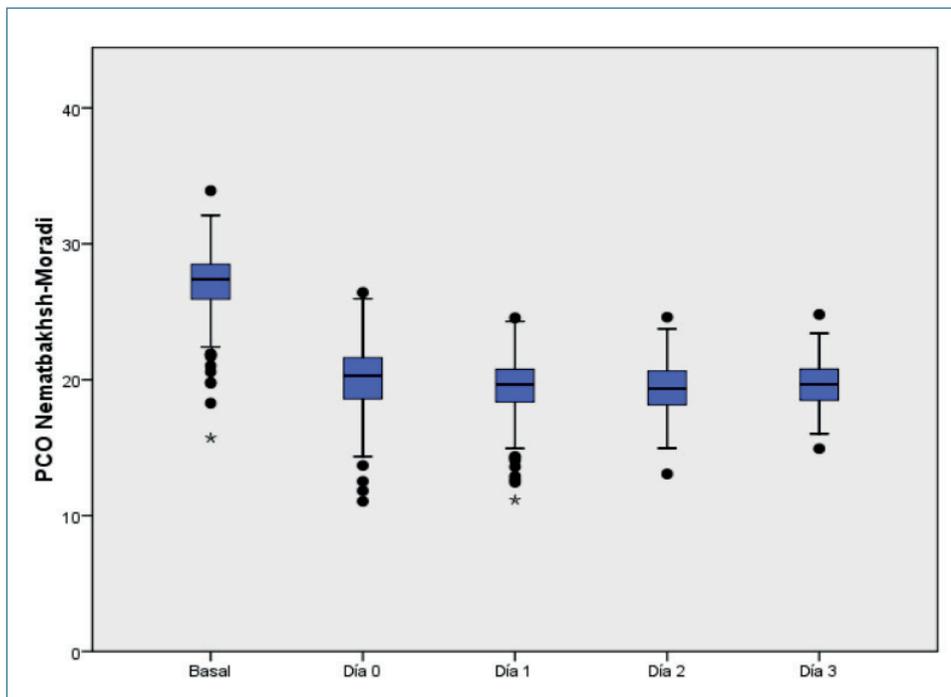


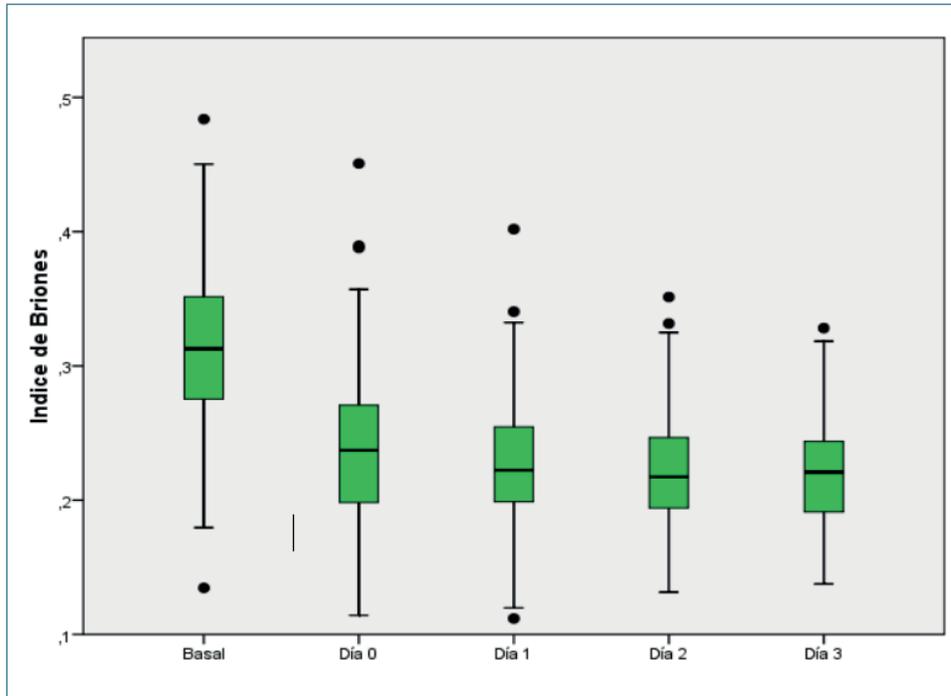
Tabla 10. Medias y Desviación estándar de PCO-NM, a lo largo del seguimiento con 95% de IC

	N	Mean	Std. Deviation	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
				Lower Bound	Upper Bound		
Basal	195	26,96	2,51	26,60	27,31	15,71	33,91
Día 0	213	20,04	2,61	19,69	20,40	11,05	26,41
Día 1	213	19,43	2,25	19,12	19,73	11,14	24,55
Día 2	194	19,40	1,91	19,13	19,67	13,06	24,59
Día 3	109	19,64	1,83	19,29	19,99	14,92	24,80
Total	924	21,18	3,77	20,93	21,42	11,05	33,91

Tabla 11. Test de Friedman. PCO-NM

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	8.304,457	4	2.076,11	395,20	0,00
Within Groups	4.827,741	919	5,23		
Total	13.132,19	923			

Como se describió en la metodología, se calculó el Índice de Briones en la misma secuencia temporal utilizando la fórmula de PCO-Landis Pappenheimer y su relación con la tensión arterial media. De acuerdo con el análisis no paramétrico para medidas repetidas múltiples, considerando los pacientes para los que se dispuso de información a lo largo de la totalidad del seguimiento, existieron diferencias significativas en los valores de presión oncótica medidos de acuerdo con el Índice de Briones (test de Friedman $P=0,0001$). (Figura 16 y Tablas 12-13)

Figura 16: Evolución de las medias del Índice de Briones (IB)**Tabla 12. Medias y Desviación estándar del Índice de Briones, a lo largo del seguimiento con 95% de IC**

	N	Mean	Std. Deviation	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
				Lower Bound	Upper Bound		
Basal	200	0,31	0,06	0,30	0,32	0,13	0,60
Día 0	213	0,23	0,05	0,23	0,24	0,11	0,45
Día 1	213	0,22	0,04	0,21	0,23	0,11	0,40
Día 2	195	0,22	0,03	0,21	0,22	0,13	0,35
Día 3	108	0,22	0,03	0,21	0,22	0,13	0,32
Total	929	0,24	0,06	0,24	0,24	0,11	0,60

Tabla 13. Test de Friedman. Índice de Briones

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	1,240	4	0,310	130,872	0,00
Within Groups	2,189	924	0,002		
Total	3,430	928			

6.2.2 Correlación entre los valores de Presión Oncótica calculada

Se analizó la correlación existente entre las diferentes fórmulas de estimación de la presión coloidosmótica para cada uno de los momentos del perioperatorio, ofreciendo los resultados en las tablas 14, 15, 16, 17 y 18.

Tabla 14. Correlación de las fórmulas PCO e IB Basales

CÁLCULOS BASALES		PCO-Landis_B	PCO-NM_B	IB_B
PCO-Landis Basal	Pearson	1	0,976**	0,722**
	Sig. (2-tailed)		0,000	0,000
	N	200	195	200
PCO-NM Basal	Pearson	0,976**	1	0,679**
	Sig. (2-tailed)	0,000		0,000
	N	195	195	195
IB Basal	Pearson	0,722**	0,679**	1
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	
	N	200	195	200

Tabla 15. Correlación de fórmulas de PCO e IB en DO

CÁLCULOS en primeras horas (DO)		PCO-Landis_DO	PCO-NM_DO	IB_DO
PCO-Lanids_DO	Pearson	1	0,987**	0,776**
	Sig. (2-tailed)		0,000	0,000
	N	214	213	213
PCO-NM_DO	Pearson	0,987**	1	0,751**
	Sig. (2-tailed)	0,000		0,000
	N	213	213	212
IB_DO	Pearson	0,776**	0,751**	1
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	
	N	213	212	213

Tabla 16. Correlación de las fórmulas de PCO e IB el primer día postcirugía

CÁLCULOS en primer día (D1)		PCO-Landis_D1	PCO-NM_D1	IB_D1
PCO-Landis_D1	Pearson	1	0,987**	0,781**
	Sig. (2-tailed)		0,000	0,000
	N	213	213	213
PCO-NM_D1	Pearson	0,987**	1	0,760**
	Sig. (2-tailed)	0,000		0,000
	N	213	213	213
IB_D1	Pearson	0,781**	0,760**	1
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	
	N	213	213	213

Tabla 17. Correlación de las fórmulas de PCO e IB el segundo día postcirugía

CÁLCULOS en segundo día (D2)		PCO-Landis_D2	PCO-NM_D2	IB_D2
PCO-Landis_D2	Pearson	1	0,987**	0,731**
	Sig. (2-tailed)		0,000	0,000
	N	198	194	195
PCO_NM_D2	Pearson	0,987**	1	0,709**
	Sig. (2-tailed)	00,000		0,000
	N	194	194	191
IB_D2	Pearson	0,731**	0,709**	1
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	
	N	195	191	195

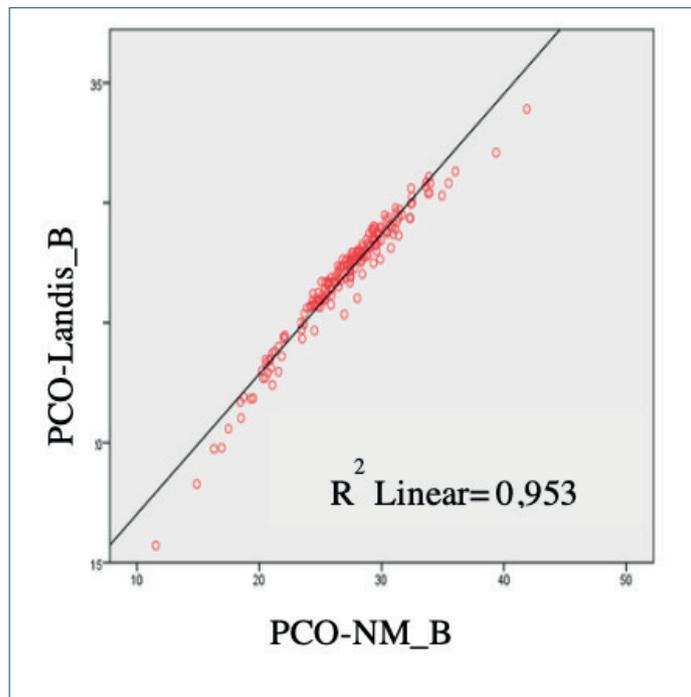
Tabla 18. Correlación de las fórmulas de PCO e IB el tercer día postcirugía

CÁLCULOS en tercer día (D3)		PCO-Lanids_D3	PCO-NM_D3	IB_D3
PCO-Lanids_D3	Pearson	1	0,980**	0,728**
	Sig. (2-tailed)		0,000	0,000
	N	112	109	108
PCO-NM_D3	Pearson	0,980**	1	0,688**
	Sig. (2-tailed)	0,000		0,000
	N	109	109	106
IB_D3	Pearson	0,728**	0,688**	1
	Sig. (2-tailed)	0,000	0,000	
	N	108	106	108

Como era de esperar, existió un nivel de correlación muy elevada entre los valores de presión oncótica medidos de acuerdo con la fórmula de Landis-Pappenheimer y Nematbaksh-Moradi, en tanto que estos niveles de correlación disminuyeron al utilizar la fórmula propuesta por Briones.

A modo de ejemplo, la siguiente figura muestra la correlación entre los valores de presión oncótica basal previos al procedimiento quirúrgico medidos con las fórmulas de Landis-Pappenheimer y Nematbaksh-Moradi. (Figura 17)

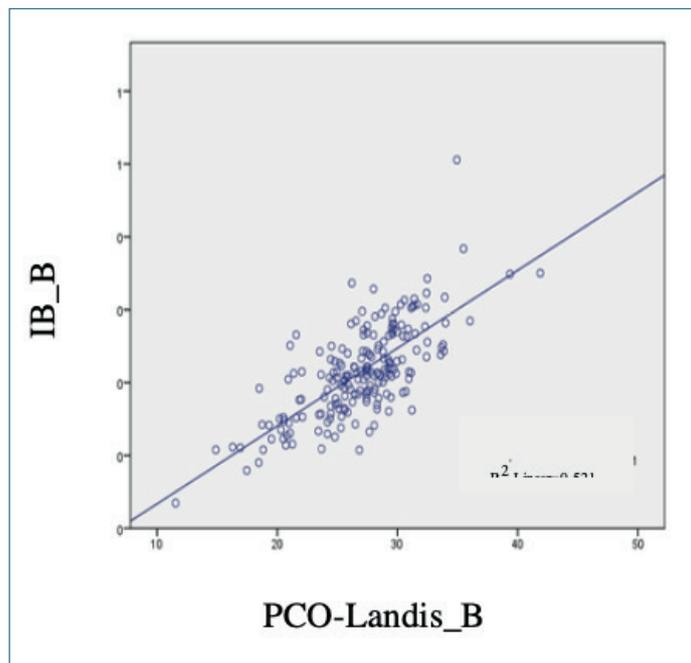
Figura 17: Correlación de los valores basales de PCO según las dos fórmulas



Puede observarse la excelente correlación entre ambas fórmulas ($R^2= 0,953$), aunque en los valores más extremos se observa una discrepancia con tendencia a valores más bajos de PCO al utilizar la fórmula de Landis Pappenheimer.

La representación gráfica de la correlación entre los valores de presión oncótica en el momento basal obtenido con la fórmula de Landis-Pappenheimer y de Briones muestra una mayor dispersión de valores (figura 18).

Figura 18: Correlación entre PCO e IB en estado basal



6.2.3 Relación de la PCO y del IB con el líquido de cebado de CEC

El estudio coincidió con un ensayo clínico sobre el tipo de cebado de la CEC, y que condicionaba la utilización de dos tipos de cebado (tipos 2 y 3) algo diferentes del habitual (tipo 1). Por ello se recogieron las tres estrategias empleadas, que fueron detalladas en el apartado de Metodología.

Se evaluaron las presiones oncóticas basales tanto por la fórmula de Landis-Pappenheimer como por Nematbaksh-Moradi, además del Índice de Briones basal, para verificar si existían diferencias en los valores de presión oncótica en función de los diferentes tipos de cebado utilizados (Tabla 19).

Tabla 19. Valores de PCO e IB basales, según el tipo de líquido para el cebado de la CEC

	Tipo cebado	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
PCO-LP Basal	Cebado tipo 1	103	26,24	4,81	11,54	41,88
	Cebado tipo 2	49	27,89	3,55	16,92	34,94
	Cebado tipo 3	48	27,49	3,15	18,50	35,48
	Total	200	26,90	4,22	11,54	41,88
PCO-NM Basal	Cebado tipo 1	101	26,46	2,86	15,72	33,91
	Cebado tipo 2	47	27,70	2,07	19,79	31,08
	Cebado tipo3	47	27,28	1,81	21,03	30,82
	Total	195	26,96	2,51	15,72	33,91
IB Basal	Cebado tipo1	103	0,31	0,06	0,13	0,45
	Cebado tipo 2	49	0,31	0,06	0,21	0,61
	Cebado tipo 3	48	0,31	0,05	0,23	0,48
	Total	200	0,031	0,06	0,13	0,61

Aparecieron diferencias significativas para las determinaciones de presión oncótica realizadas de acuerdo con las fórmulas de Landis-Pappenheimer ($P=0,046$) y de Nematbaksh-Moradi ($P=0,012$) en función del tipo de cebado. Los pacientes incluidos en el grupo de Cebado tipo 1 contaron con unos valores de presión oncótica basal significativamente inferiores. No aparecieron diferencias en el valor del Índice de Briones entre los pacientes considerando los distintos tipos de cebado de la bomba ($P=0,971$).

La tabla 20, recoge los valores de PCO e IB a las 4-6 horas de finalizar la cirugía (D0) según el tipo de cebado.

Tabla 20. Valores de PCO e IB en D0, según el tipo de líquido para el cebado de la CEC

	Tipo cebado	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
PCO-Landis_D0	Cebado tipo 1	111	16,40	3,44	7,43	26,31
	Cebado tipo 2	54	16,63	2,71	8,12	22,72
	Cebado tipo 3	49	18,22	2,85	11,84	26,89
	Total	214	16,87	3,21	7,43	26,89
PCO-MN_D0	Cebado tipo 1	110	19,52	2,79	11,05	26,42
	Cebado tipo 2	54	19,92	2,24	11,82	24,52
	Cebado tipo3	49	21,35	2,12	15,72	25,70
	Total	213	20,04	2,61	11,05	26,42
IBriones_D0	Cebado tipo1	111	0,23	0,05	0,11	0,45
	Cebado tipo 2	54	0,23	0,04	0,13	0,39
	Cebado tipo 3	48	0,25	0,04	0,17	0,39
	Total	213	0,23	0,052	0,11	0,45

Aparecieron diferencias significativas dependiendo del tipo de cebado en los valores de presión oncótica medida en el postoperatorio inmediato (D0) con las fórmulas de Landis-Pappenheimer ($P=0,003$) y Nematbaksh-Moradi ($P=0,0001$), y también con el Índice de Briones ($P=0,032$). Los valores tanto de la PCO como del IB correspondientes a los grupos 1 y 2 fueron inferiores a los del grupo 3 de manera significativa.

La tabla 21, recoge los valores de PCO e IB en el primer día postoperatorio (D1), según el tipo de cebado.

Tabla 21. Valores de PCO e IB en D1, según el tipo de fluido en el cebado de la CEC

	Tipo cebado	N	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum
PCO-Landis_D1	Cebado tipo 1	111	15,30	2,95	7,49	23,20
	Cebado tipo 2	53	16,18	1,62	13,06	19,51
	Cebado tipo 3	49	17,17	2,42	11,23	24,40
PCO-MN_D1	Total	213	15,95	2,66	7,49	24,40
	Cebado tipo 1	111	18,77	2,52	11,15	24,29
	Cebado tipo 2	53	19,72	1,34	16,81	22,47
	Cebado tipo3	49	20,60	1,88	15,14	24,55
IBriones_D1	Total	213	19,43	2,25	11,15	24,55
	Cebado tipo1	111	0,21	0,04	0,11	0,40
	Cebado tipo 2	53	0,23	0,03	0,16	0,30
	Cebado tipo 3	49	0,23	0,03	0,16	0,34
	Total	213	0,22	0,04	0,11	0,40

Igualmente, aparecieron diferencias significativas en los valores de presión oncótica y del Índice de Briones dependiendo del tipo de cebado en las determinaciones realizadas el día 1 (Fórmula de Landis-Pappenheimer, $P=0,0001$; Fórmula Nematbaksh-Moradi, $P=0,0001$; Índice de Briones, $P=0,008$).

Se pudo determinar la existencia de diferencias en el estatus basal de los pacientes incluidos en cada uno de los grupos de cebado en función de diferentes variables. La siguiente tabla (Tabla 22) muestra la distribución de los pacientes dependiendo del tipo de cebado para variables como el antecedente de insuficiencia renal crónica, los valores basales medios de hemoglobina, albúmina y filtrado glomerular o el valor del Euroscore II.

Tabla 22. Variables con diferencias significativas según el tipo de cebado utilizado

		Cebado 1	Cebado 2	Cebado 3	P
ERC	No	68,5%	96,3%	98,0%	0,0001
	Sí	31,5%	3,7%	2,0%	
Hb basal (g/l)		126,3	135,7	132,4	0,002
Albúmina basal (g/l)		38,5	41,7	40,6	0,0001
Filtrado Glomerular Basal (ml/min)		63,2	80,4	80,7	0,0001
Euroscore II		7,08	4,50	2,50	0,028

Las variables analizadas mostraron diferencias significativas en función de tipo de cebado utilizado. Los pacientes del cebado tipo 1 (mezcla de coloides artificiales y cristaloides) tenían cifras más bajas de hemoglobina, albúmina y filtrado glomerular, presentando enfermedad renal crónica el 31,5% de ellos, frente los pacientes de los grupos de cebado tipo 2 (con cristaloides) y tipo 3 (con albúmina 4%) y en los cuales solo un 3,7% y un 2% tenían antecedentes en la historia clínica de ERC. Por tanto, como cabía esperar, los valores de Euroscore II fueron significativamente más elevados en los pacientes del Grupo 1.

6.3 Síndrome clínico de respuesta inflamatoria sistémica (SIRSc)

Tal como se describió en Material y Métodos, analizamos los pacientes que cumplieron criterios de SIRSc.

6.3.1 Prevalencia de SIRSc

Se analizó la prevalencia global de pacientes que desarrollaron SIRSc (tabla 23) según los criterios definidos en el apartado de Metodología.

Tabla 23. Prevalencia de SIRSc

	N		Frequency/ Percent
SIRSc día 0	N= 214	No	110 (51,4%)
		Sí	104 (48,6%)
SIRSc día 1	N= 214	No	102 (47,7%)
		Sí	112 (52,3%)
SIRSc día 2	N=209	No	98 (46,9%)
		Sí	111 (53,1%)
SIRSc día 3	N=116	No	101 (87,1%)
		Sí	15 (12,9%)

La prevalencia de SIRS clínico en el postoperatorio inmediato D0 fue del 48,6% de los pacientes. A lo largo de las primeras 24-48 horas este porcentaje ascendió de forma ligera hasta superar el 50% de los pacientes analizados (52,3%-53,1%).

Al tercer día solo permanecían ingresado en UCIP0 116 pacientes, habiendo sido dados de alta el resto de intervenidos (47%). La prevalencia de SIRSc en D3 fue solo del 12,9% de los pacientes analizados.

6.3.2 Criterios de SIRSc en 1 o más días del seguimiento

Un total de 166 pacientes (77.6%) contaron con el diagnóstico de SIRSc en algún momento de los primeros 3 días del postoperatorio, y sólo el 22,4% de los pacientes incluidos no lo presentaron.

La siguiente tabla muestra la distribución de los pacientes en función de que hubiesen sido diagnosticados como SIRSc en una o varias de las determinaciones realizadas al largo del período de observación.

Tabla 24. Cumplimiento de criterios de SIRSc, en algún momento del estudio

	Frequency	Percent
No SIRSc	48	22,4%
SIRSc 1 determinación	48	22,4%
SIRSc 2 determinaciones	67	31,3%
SIRSc 3 determinaciones	44	20,6%
SIRSc 4 determinaciones	7	3,3%
Total	214	100,0%

6.3.3 Variables continuas en pacientes con SIRSc

Se analizó el comportamiento de las variables continuas de los pacientes que hicieron SIRSc en el postoperatorio, analizándolo para cada periodo marcado por el estudio: D0, D1, D2 y D3 (Tablas 25, 26, 27, 28 respectivamente).

Tabla 25. Variables cuantitativas con SIRSc en las primeras horas postcirugía (DO)

	SIRSc_DO	N	Mean	Std. Deviation	P
Edad	NO	110	66,98	11,75	0,285
	SI	104	68,73	12,07	
IMC (Kg/m ²)	NO	110	27,89	4,95	0,683
	SI	104	27,61	4,77	
FEVI (%)	NO	103	57,88	11,30	0,329
	SI	97	59,41	10,80	
Euroscore II (%)	NO	110	4,72	5,98	0,735
	SI	103	5,03	7,29	
Hb Basal (g/l)	NO	110	132,36	16,57	0,044
	SI	104	127,74	16,71	
Albúmina B (g/l)	NO	106	39,93	4,52	0,834
	SI	98	39,79	4,97	
Alb / Glob Basal	NO	101	1,26	0,20	0,841
	SI	94	1,27	0,24	
Creatinina Basal ((μmol/l)	NO	110	98,54	40,25	0,791
	SI	104	97,18	34,23	
TCEC (min)	NO	99	116,72	90,27	0,574
	SI	91	110,46	58,07	
TCA (min)	NO	97	83,89	68,54	0,526
	SI	91	92,37	111,00	
Balance CEC (ml)	NO	97	1318,61	525,74	0,004
	SI	90	1516,54	400,59	
Hb min CEC (g/l)	NO	103	91,57	16,03	0,031
	SI	98	86,88	14,56	
Sat vcO ₂ (%)	NO	99	78,33	5,00	0,025
	SI	91	76,60	5,51	
T ^a min CEC	NO	106	35,43	0,88	0,621
	SI	100	35,36	1,12	
Peor Lact CEC(μmol/l))	NO	106	1,64	1,33	0,509
	SI	99	1,77	1,50	
Nº Concentrados de Hematíes transfundidos	NO	110	0,66	2,04	0,057
	SI	104	0,19	1,99	

Tabla 26. Variables cuantitativas con SIRSc el primer día postcirugía (D1)

	SIRSc_D1	N	Mean	Std. Deviation	P
Edad	NO	102	66,51	12,53	0,122
	SI	112	69,04	11,23932	
IMC (Kg/m ²)	NO	102	27,70	4,76	0,878
	SI	112	27,80	4,95	
FEVI (%)	NO	95	59,04	11,41	0,613
	SI	105	58,24	10,78	
Euroscore II (%)	NO	102	4,18	5,47	0,147
	SI	111	5,50	7,51	
Hb Basal (g/l)	NO	102	131,74	17,37	0,178
	SI	112	128,64	16,12	
Albúmina B (g/l)	NO	98	40,07	4,09	0,548
	SI	106	39,67	5,27	
Alb / Glob Basal	NO	95	1,26	0,21	0,995
	SI	100	1,26	0,23	
Creatinina Basal ((μmol/l)	NO	102	94,91	27,94	0,269
	SI	112	100,57	44,20	
TCEC (min)	NO	92	114,18	91,46	0,936
	SI	98	113,29	59,44	
TCA (min)	NO	91	84,29	71,56	0,591
	SI	97	91,47	107,05	
Balance CEC (ml)	NO	91	1349,27	473,06	0,072
	SI	96	1475,10	478,65	
Hb min CEC (g/l)	NO	97	90,99	16,21	0,132
	SI	104	87,69	14,65	
Sat vcO ₂ (%)	NO	92	77,60	5,360	0,802
	SI	98	77,41	5,294	
T ^a min CEC	NO	101	35,42	1,18	0,731
	SI	105	35,37	0,81	
Peor Lact CEC(μmol/l))	NO	99	1,64	1,34	0,533
	SI	106	1,77	1,48	
Nº Concentrados de Hematies transfundidos	NO	102	0,72	1,631	0,160
	SI	112	1,11	2,330	

Tabla 27. Variables cuantitativas con SIRSc el segundo día postcirugía(D2)

	SIRSc_D2	N	Mean	Std. Deviation	P
Edad	NO	98	65,76	12,51	0,020
	SI	111	69,63	11,30	
IMC (Kg/m ²)	NO	98	27,97	4,8	0,588
	SI	111	27,61	4,90	
FEVI (%)	NO	93	59,78	11,02	0,178
	SI	102	57,62	11,24	
Euroscore II (%)	NO	98	4,908	8,14	0,972
	SI	110	4,940	5,11	
Hb Basal (g/l)	NO	98	130,19	17,58	0,828
	SI	111	129,68	16,29	
Albúmina B (g/l)	NO	92	40,10	4,47	0,555
	SI	107	39,71	4,89	
Alb / Glob Basal	NO	89	1,28	0,23	0,341
	SI	102	1,25	0,21	
Creatinina Basal ((μmol/l)	NO	98	96,16	33,51	0,457
	SI	111	100,05	41,11	
TCEC (min)	NO	86	106,38	38,75	0,178
	SI	100	121,67	98,37	
TCA (min)	NO	85	76,71	27,040	0,101
	SI	99	99,12	122,62	
Balance CEC (ml)	NO	85	1373,56	476,29	0,311
	SI	98	1446,34	489,75	
Hb min CEC (g/l)	NO	92	91,80	16,48	0,016
	SI	104	86,54	13,73	
Sat vcO ₂ (%)	NO	86	78,35	5,11	0,046
	SI	100	76,78	5,48	
T ^a min CEC	NO	94	35,53	0,83	0,072
	SI	107	35,27	1,14	
Peor Lact CEC(μmol/l))	NO	92	1,61	,86	0,319
	SI	108	1,81	1,78	
Nº Concentrados de Hematies transfundidos	NO	98	0,72	1,50	0,152
	SI	111	1,13	2,42	

Tabla 28. Relación de variables cuantitativas con SIRSc a las 72 horas de la cirugía (D3)

	SIRSc_D3	N	Mean	Std. Deviation	P
Edad	NO	101	68,39	12,46	0,178
	SI	15	72,92	8,97	
IMC (Kg/m ²)	NO	101	27,53	5,10	0,625
	SI	15	26,84	5,13	
FEVI (%)	NO	94	57,43	12,57	0,058
	SI	13	50,35	11,81	
Euroscore II (%)	NO	101	6,51	7,95	0,596
	SI	14	5,35	4,56	
Hb Basal (g/l)	NO	101	126,48	17,55	0,073
	SI	15	135,33	18,44	
Albúmina B (g/l)	NO	97	39,33	5,48	0,248
	SI	14	37,58	3,25	
Alb / Glob Basal	NO	92	1,24	0,23	0,706
	SI	14	1,22	0,24	
Creatinina Basal ((μmol/l)	NO	101	106,65	44,73	0,434
	SI	15	97,20	33,02	
TCEC (min)	NO	92	114,18	52,17	0,061
	SI	12	151,33	123,79	
TCA (min)	NO	91	92,45	107,78	0,757
	SI	12	102,58	92,23	
Balance CEC (ml)	NO	88	1380,56	520,42	0,299
	SI	12	1555,50	706,45	
Hb min CEC (g/l)	NO	96	85,50	14,40	0,361
	SI	13	89,38	13,73	
Sat vcO ₂ (%)	NO	92	76,97	5,7	0,231
	SI	12	79,04	4,58	
T ^a min CEC	NO	97	35,31	1,22	0,990
	SI	14	35,31	1,15	
Peor Lact CEC(μmol/l))	NO	97	1,86	1,57	0,401
	SI	15	2,28	2,79	
Nº Concentrados de Hematíes transfundidos	NO	101	1,50	2,07	0,473
	SI	15	2,00	4,66	

Las principales diferencias aparecieron en los valores de la hemoglobina basal (Hb basal), la hemoglobina mínima en CEC (Hb min), la saturación venosa central media de O₂ (Sat vcO₂) durante la cirugía, y el balance de fluidos de la circulación extracorpórea (Balance CEC), que se relacionaron con el diagnóstico de SIRSc en el postoperatorio inmediato (D0).

Los pacientes con SIRSc el día de la intervención (D0), contaron con valores inferiores de Hb basal, y si se había utilizado circulación extracorpórea en la cirugía, presentaron cifras más bajas de Hb mínima, saturación venosa central de oxígeno, y balance de CEC más elevados.

La variable que se asoció de forma más intensa con la presencia de SIRSc en el postoperatorio inmediato fue el balance acumulado de fluidos durante la circulación extracorpórea (P=0,004).

Los pacientes que continuaban cumpliendo criterios diagnósticos de SIRSc en el segundo día, tenían edad más avanzada y si se había intervenido bajo CEC, estos pacientes habían tenido valores de hemoglobina mínima más bajos, así como también peores valores de saturación venosa central de oxígeno.

Los valores de la PCO y del IB en los pacientes que presentaron SIRSc en los días de seguimiento del estudio se presentan en la tabla 29.

Se observaron que los pacientes que presentaron SIRSc los días D1 y D2 postcirugía, tuvieron valores inferiores de PCO y más elevados del IB, con una diferencia significativa, respecto de los pacientes sin SIRSc.

Tabla 29. Valores de PCO e IB según presentaron o no, cuadro de SIRSc

Cálculo PCO e IB	SIRSc	N	Media	D.S.	P
Día 0					
Landis-Pappenheimer	No	110	17,10	3,14	0,282
	Sí	104	16,63	3,28	
Nematbakhsh-Moradi	No	110	20,25	2,50	0,245
	Sí	103	19,83	2,71	
Índice de Briones	No	109	0,227	0,043	0,003
	Sí	104	0,248	0,058	
Día 1					
Landis-Pappenheimer	No	102	16,32	2,60	0,049
	Sí	111	15,60	2,68	
Nematbakhsh-Moradi	No	102	19,77	2,10	0,035
	Sí	111	19,11	2,35	
Índice de Briones	No	102	0,213	0,035	0,001
	Sí	111	0,234	0,046	
Día 2					
Landis-Pappenheimer	No	95	16,39	2,32	0,016
	Sí	102	15,56	2,42	
Nematbakhsh-Moradi	No	93	19,77	1,80	0,007
	Sí	100	19,04	1,95	
Índice de Briones	No	94	0,211	0,035	0,0001
	Sí	101	0,231	0,038	
Día 3					
Landis-Pappenheimer	No	93	16,42	2,51	0,273
	Sí	15	15,66	2,23	
Nematbakhsh-Moradi	No	91	19,66	1,83	0,362
	Sí	15	19,19	1,75	
Índice de Briones	No	93	0,219	0,038	0,479
	Sí	15	0,227	0,040	

6.3.4 Variables categóricas en pacientes con SIRSc

Se analizó la relación de las variables categóricas con la aparición de SIRSc a lo largo del postoperatorio como muestra la tabla 30.

Tabla 30. Relación de variables cualitativas de los pacientes con SIRSc durante el seguimiento

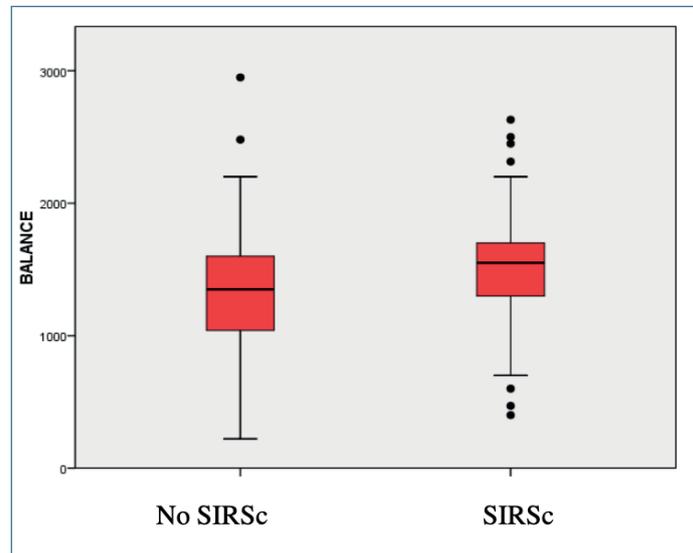
		SIRSc_D0	P	SIRSc_D1	P	SIRSc_D2	P	SIRSc_D3	P
Sexo	Masculino	45,5%	0,242	51,0%	0,661	49,6%	0,183	14,3%	0,579
	Femenino	55,1%		55,1%		60,3%		10,3%	
DM	No	47,3%	0,657	50,7%	0,554	53,8%	0,768	16,0%	0,226
	Sí	51,5%		56,1%		51,5%		5,7%	
Fumador	No	49,1%	0,961	56,6%	0,074	53,8%	0,982	11,9%	0,929
	Ex	47,4%		42,1%		52,1%		12,8%	
	Sí	50,0%		62,5%		53,1%		16,7%	
ERC	No	48,3%	0,860	52,3%	0,968	52,6%	0,858	14,8%	0,518
	Sí	50,0%		52,6%		55,3%		7,1%	
Hepatopatía	No	48,5%	0,999	51,5%	0,492	50,8%	0,058	13,2%	0,999
	Sí	50,0%		60,0%		75,0%		10,0%	
Corticoides	No	49,0%	0,684	52,4%	0,999	53,2%	0,999	12,4%	0,342
	Sí	33,3%		50,0%		50,0%		33,3%	
ACxFA	No	50,9%	0,215	52,1%	0,999	51,9%	0,512	14,3%	0,757
	Sí	40,8%		53,1%		57,4%		9,4%	
Endocarditis	No	48,3%	0,743	52,2%	0,999	52,5%	0,506	12,7%	0,573
	Sí	55,6%		55,6%		66,7%		16,7%	
Reinterven.	No	50,0%	0,092	52,5%	0,999	54,0%	0,354	13,8%	0,592
	Sí	25,0%		50,0%		36,4%		0%	
Tipo Cirugía	Valv	50,0%	0,955	52,7%	0,984	54,2%	0,836	10,2%	0,114
	Revasculariz coronaria	46,3%		50,0%		51,9%		28,0%	
	Valv+Coro	48,3%		51,7%		55,2%		5,3%	
	Aorta	37,5%		62,5%		62,5%		20,0%	
	Otras	53,8%		53,8%		38,5%		0%	
Tipo cebado	Tipo 1	50,5%	0,610	54,1%	0,063	59,1%	0,192	14,1%	0,915
	Tipo 2	42,6%		61,1%		45,3%		8,7%	
	Tipo 3	51,0%		38,8%		47,8%		13,3%	
Prioridad	Electiva	42,6%	0,096	51,3%	0,783	54,0%	0,550	7,3%	0,066
	Prioritaria	53,5%		52,3%		54,2%		21,6%	
	Urgente	69,2%		61,5%		38,5%		0,0%	
Transfusión	No	40,7%	0,002	47,9%	0,071	49,3%	0,128	18,9%	0,080
	Sí	63,5%		60,8%		60,3%		7,9%	

De las variables analizadas, la única que se relacionó de forma significativa con la aparición de SIRSc fue la realización de transfusiones. Los pacientes transfundidos contaron con una mayor frecuencia de SIRSc en el día 0 (D0), y contaron con una tendencia no significativa en el día 1 (D1).

6.3.5 Balance final del CEC en pacientes con SIRSc

La siguiente figura (Figura 19) muestra la distribución en el valor de los balances de CEC en función del diagnóstico de SIRSc día 0 (D0), en la que encontramos una relación con significación estadística (P= 0,004)

Figura 19: Box-Plot del Balance de CEC, y la presencia o no de SIRSc en D0



Apareció una tendencia según la cual los pacientes con balances más elevados también presentaron mayor frecuencia de SIRSc día 1(D1), si bien las diferencias no alcanzaron la significación estadística (P=0,072).

6.3.6 Capacidad pronóstica del valor PCO y del IB en el diagnóstico de SIRSc

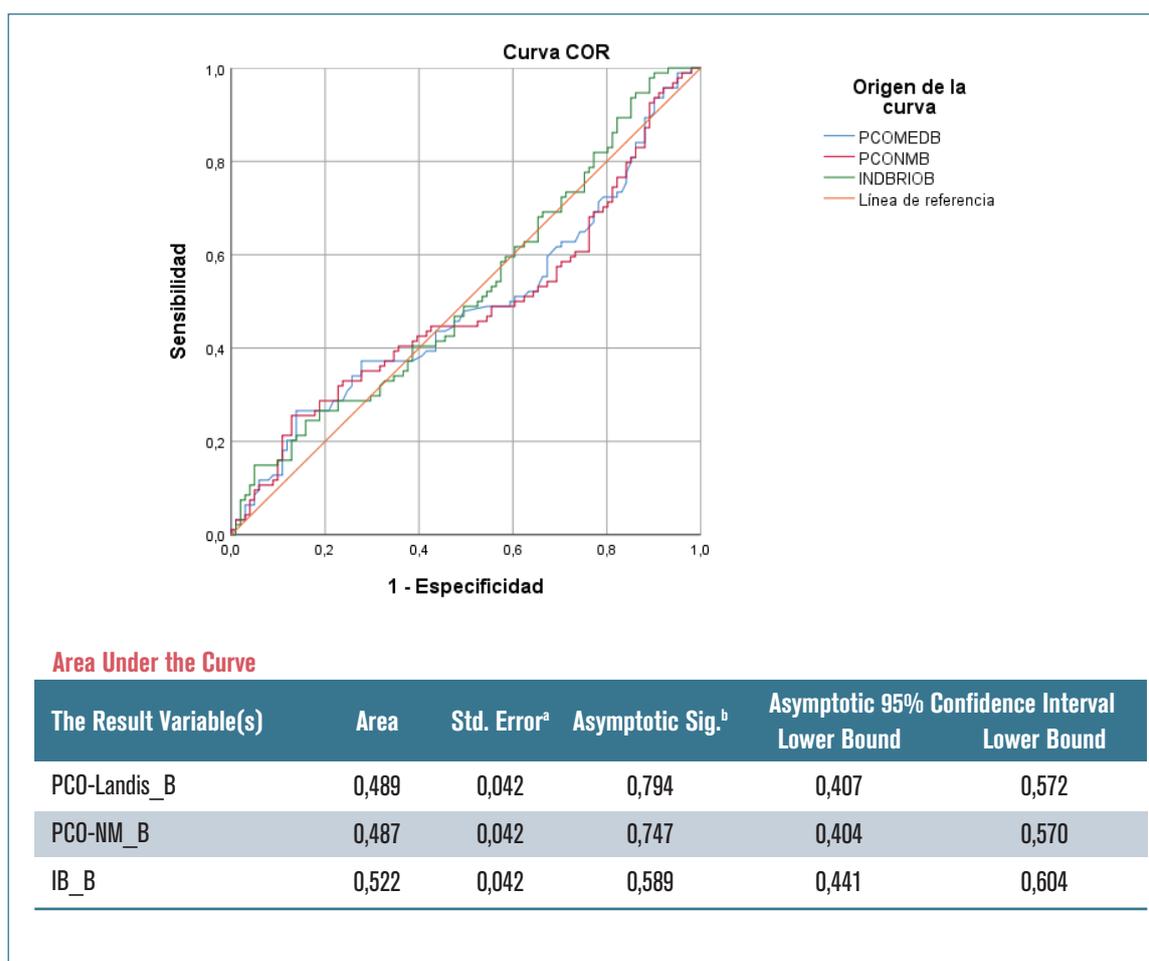
A. Análisis mediante Curvas de ROC y Área bajo curva (AUC)

Se procedió a evaluar la capacidad pronóstica de los valores de la medida de la presión oncótica (PCO) y del Índice de Briones (IB) en relación con el desarrollo de SIRSc a lo largo de la primeras 72 horas postoperatorias, mediante el uso de curvas ROC.

Se analizó la relación entre el valor de PCO medido con las diferentes fórmulas y la presencia de SIRSc, considerando las determinaciones llevadas a cabo cada uno de los días del postoperatorio, así como las realizadas el día anterior.

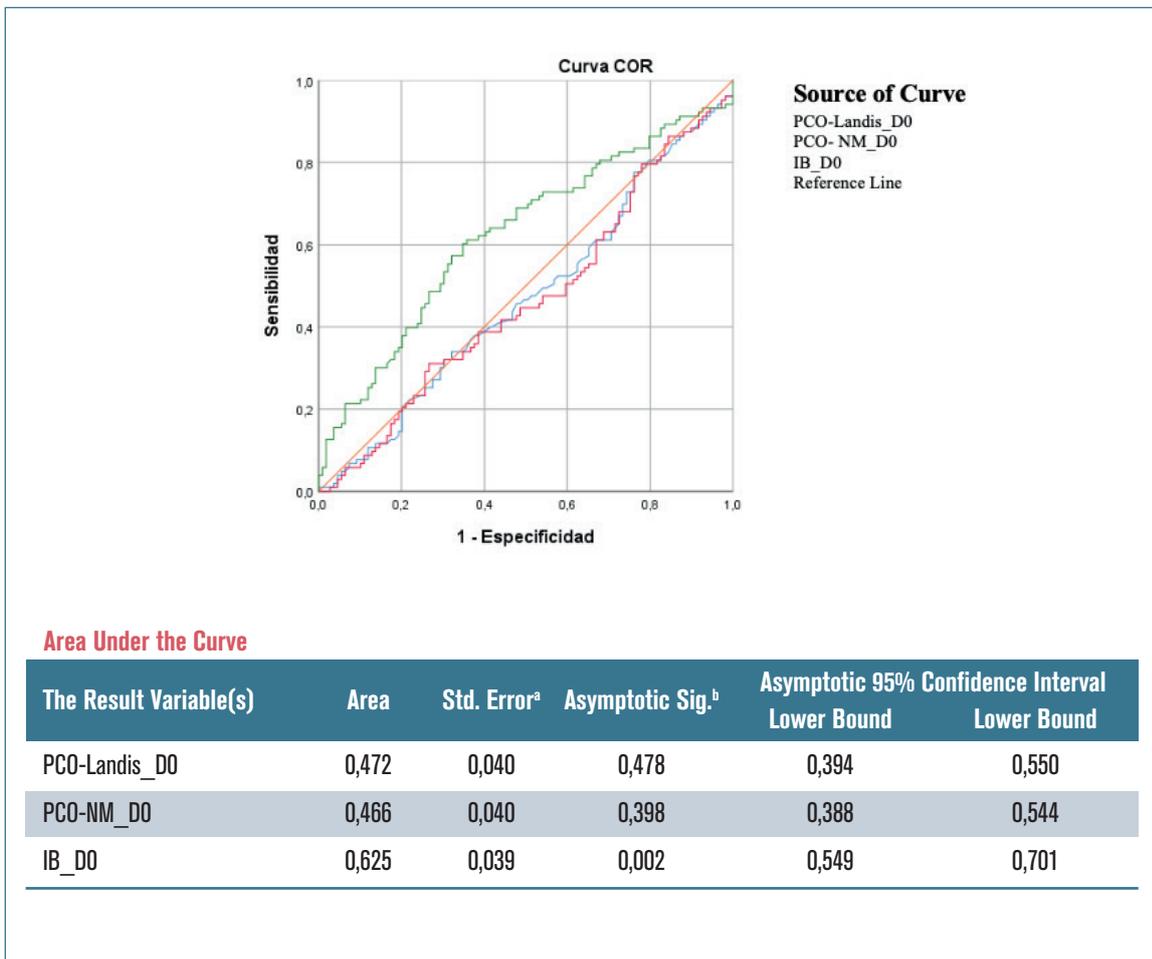
La figura 20 muestra la curva de ROC y el cálculo del área bajo curva (AUC) de los valores de la PCO y del IB basales con el SIRSc en D0.

Figura 20. Curva ROC y valores de AUC de la relación de SIRS en D0, respecto al valor basal de PCO e IB



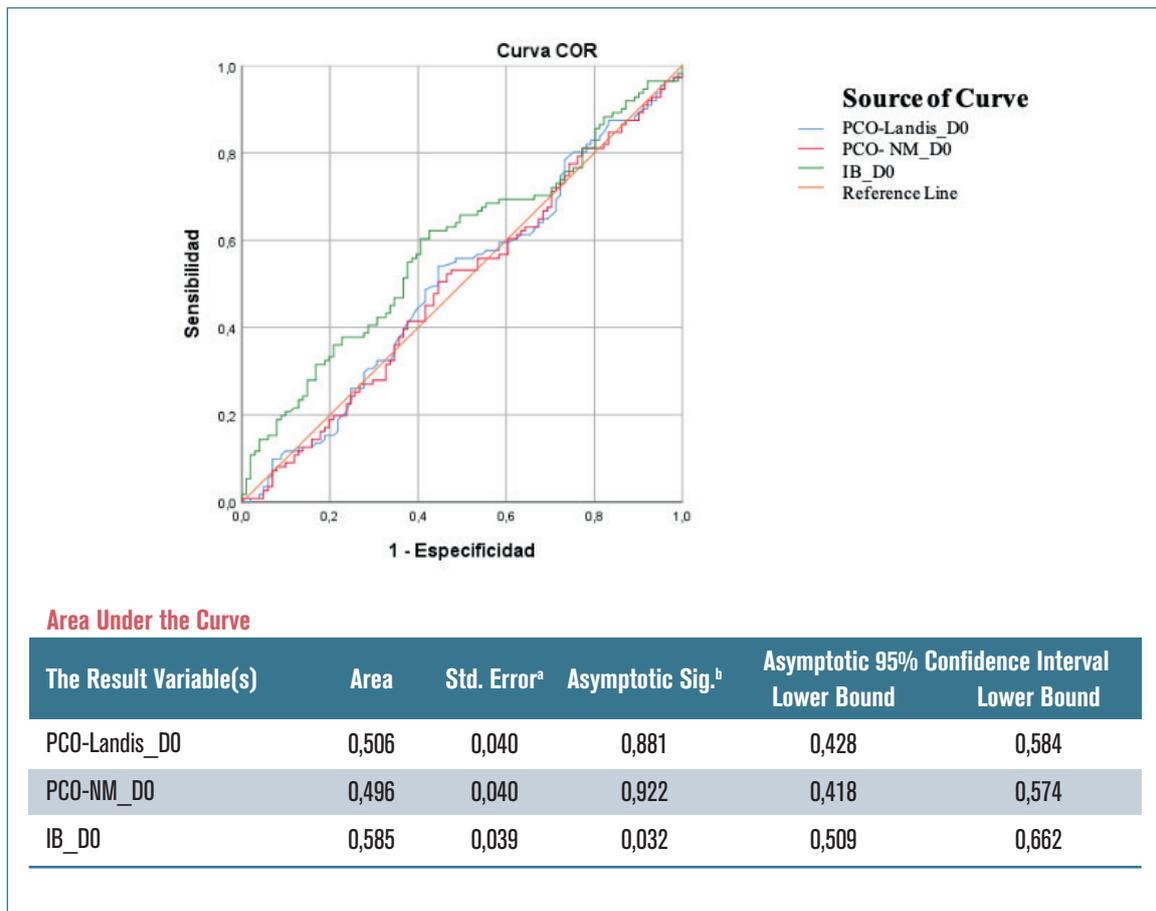
La figura 21 muestra la curva ROC y AUC de los valores de presión oncótica y del Índice de Briones medidos a las 4-6 horas de finalizar la cirugía (D0) y su relación con tener SIRSc en el postoperatorio inmediato (D0).

Figura 21. Curva ROC y valores de AUC de la relación de SIRS en D0, respecto al valor de PCO e IB en D0



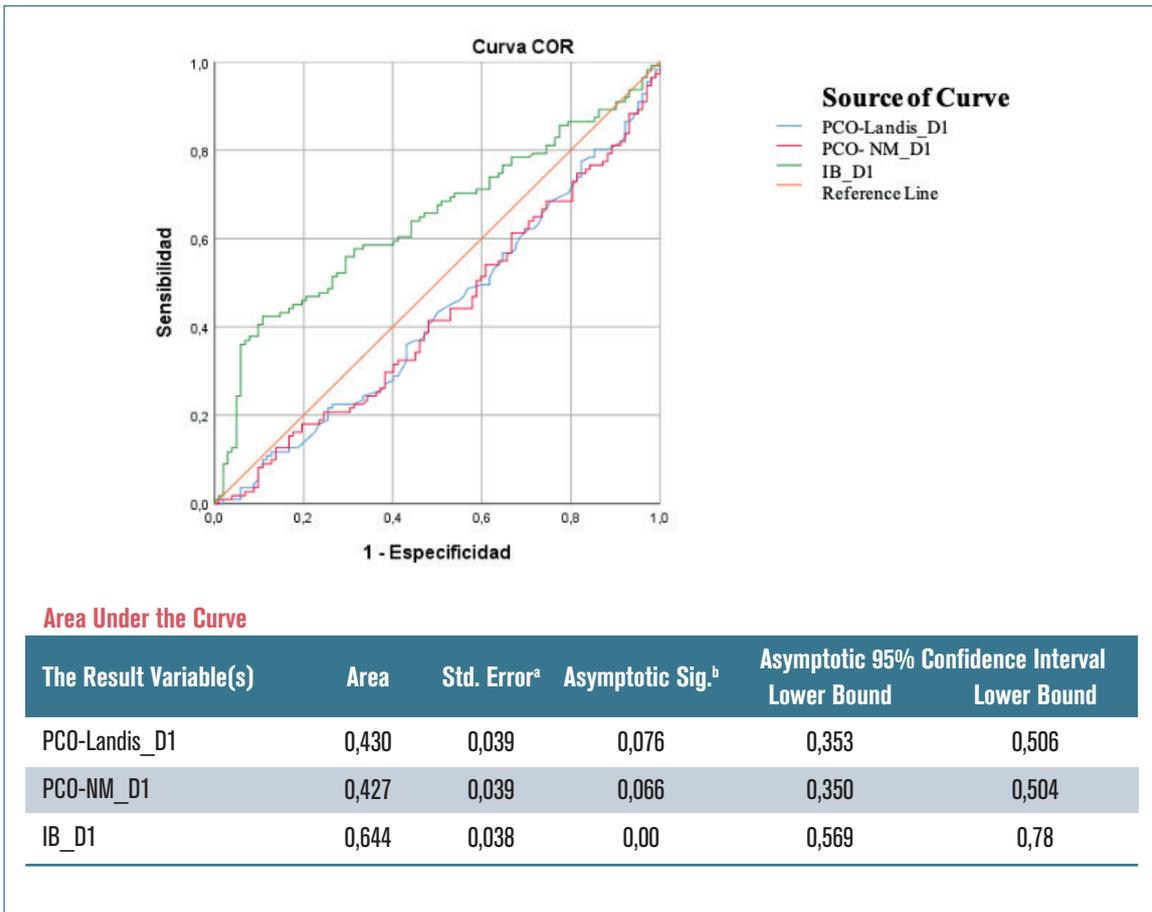
La figura 22 muestra la curva ROC y AUC de los valores de presión oncótica y del Índice de Briones medidos a las 4-6 horas de finalizar la cirugía (D0) y su relación con tener SIRS en el primer día (D1).

Figura 22. Curva ROC y valores de AUC de la relación de SIRS en D1, respecto al valor de PCO e IB en D0



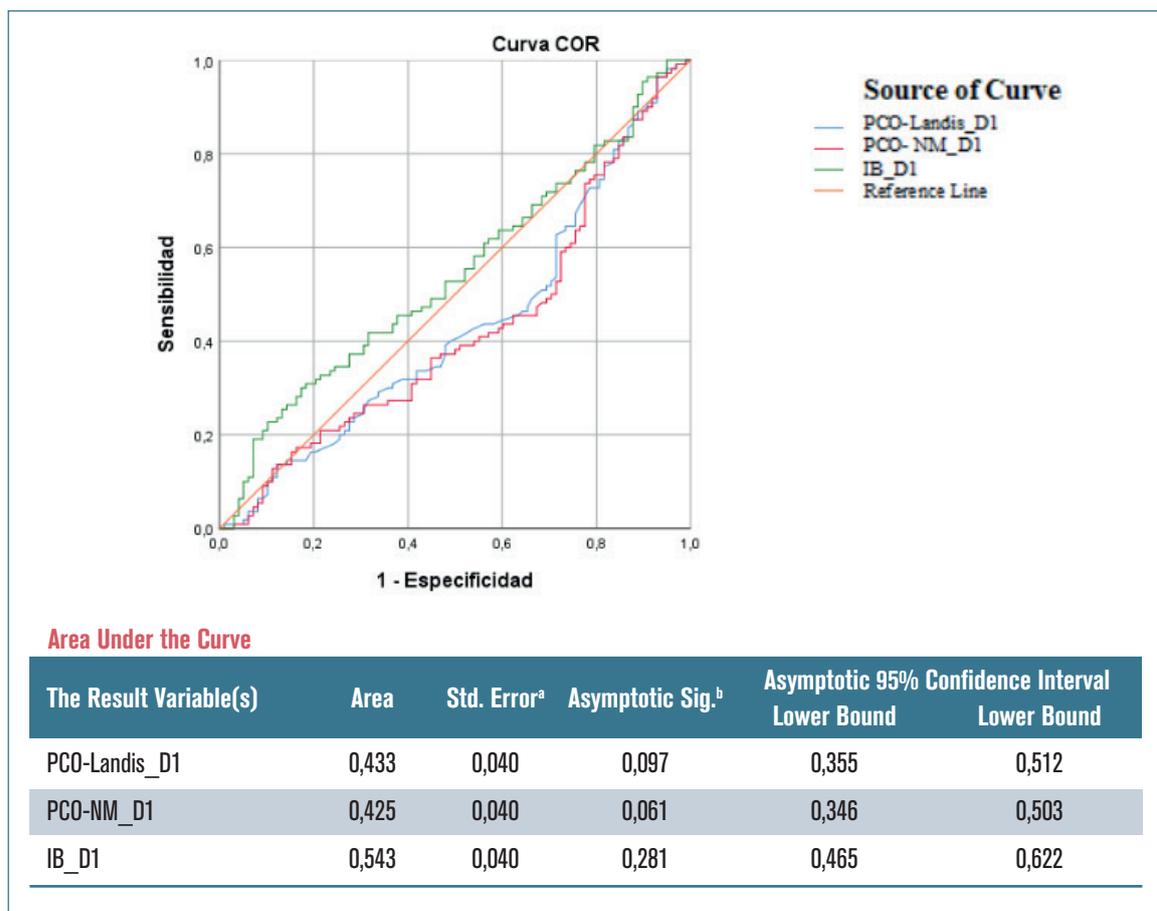
La figura 23 muestra la curva ROC y AUC de los valores de presión oncótica y del Índice de Briones medidos en el primer día (D1) y su relación con tener SIRSc en el primer día (D1).

Figura 23. Curva ROC y valores de AUC de la relación de SIRSc en D1, respecto al valor de PCO e IB en D1



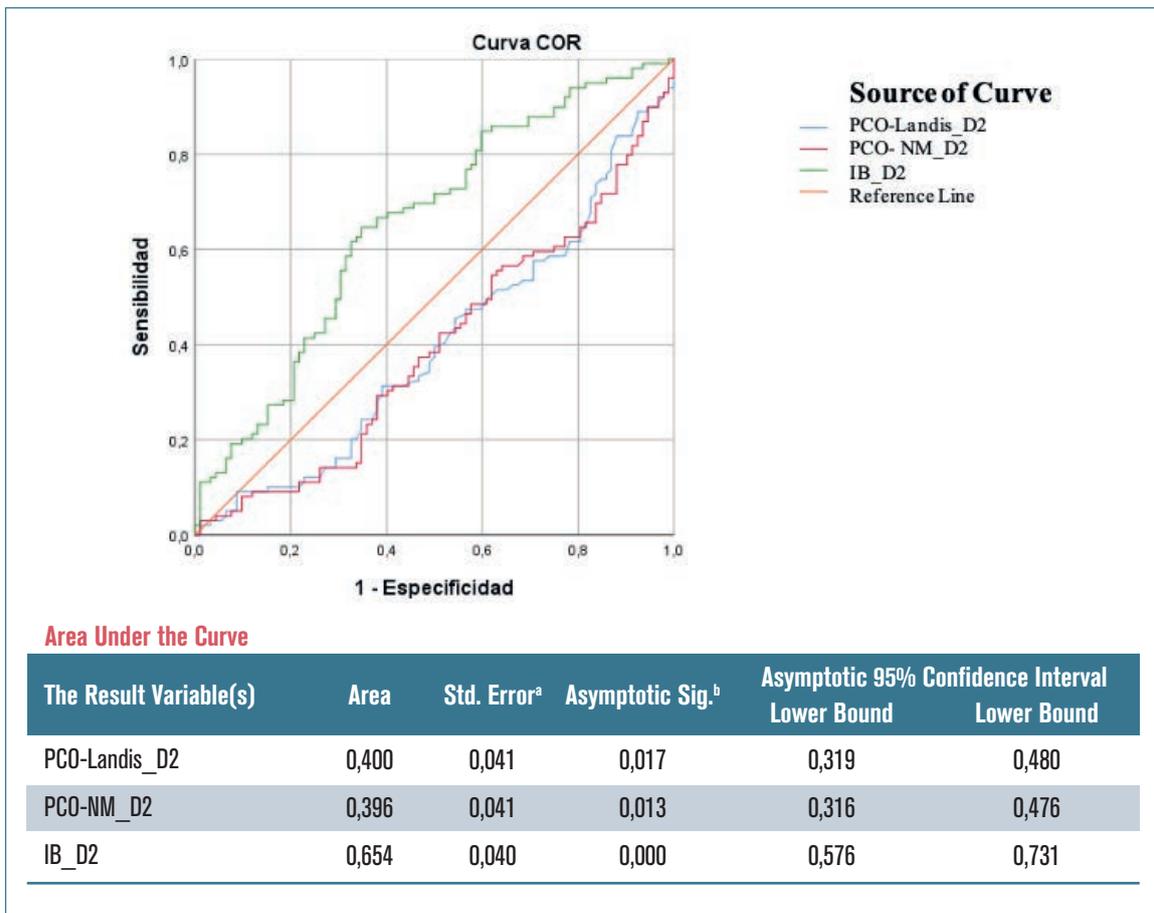
La figura 24 muestra la curva ROC y AUC de los valores de presión oncótica y del Índice de Briones medidos el primer día (D1) y su relación con tener SIRSc el segundo día (D2).

Figura 24. Curva ROC y valores de AUC de la relación de SIRSc en D2, respecto al valor de PCO e IB en D1



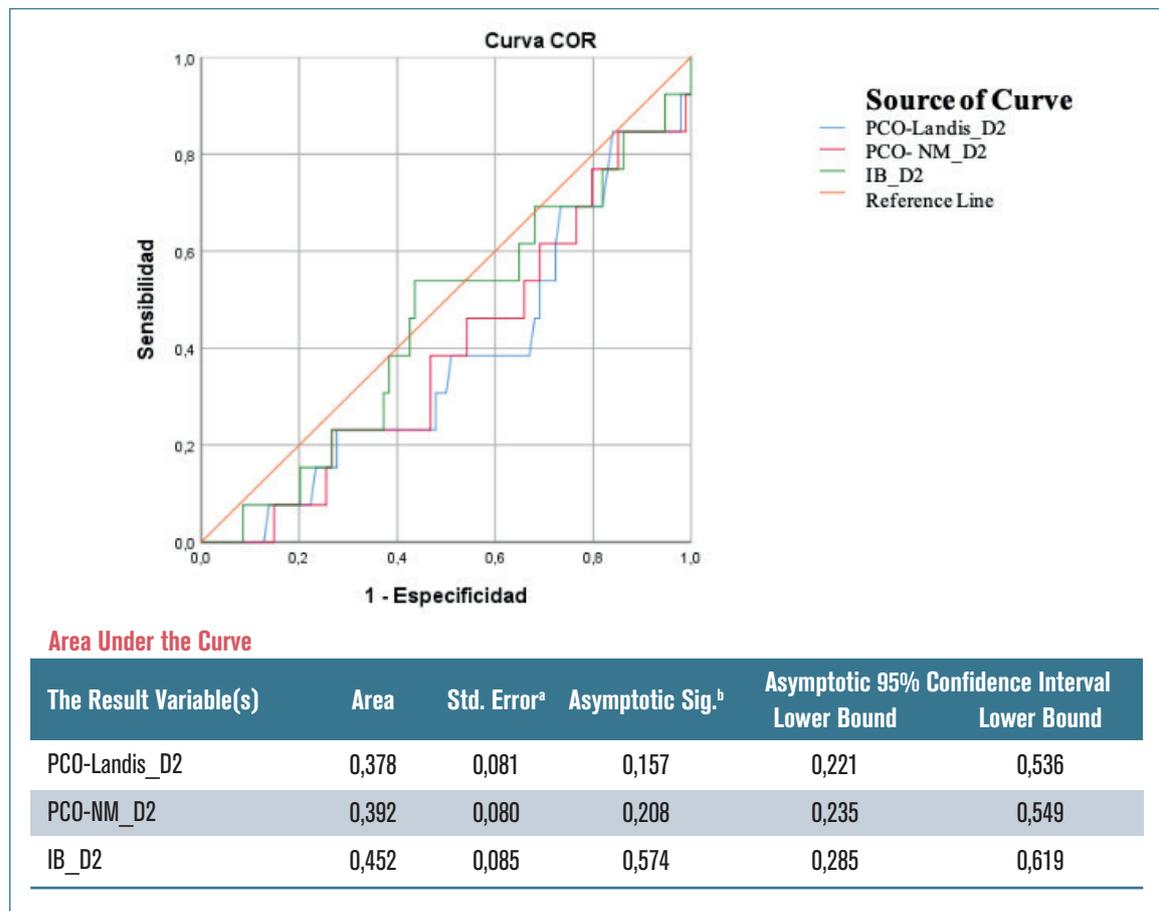
La figura 25 muestra la curva ROC y AUC de los valores de presión oncótica y del Índice de Briones medidos en el segundo día (D2) y su relación con tener SIRSc_ D2.

Figura 25. Curva ROC y valores de AUC de la relación de SIRS en D2, respecto al valor de PCO e IB en D2



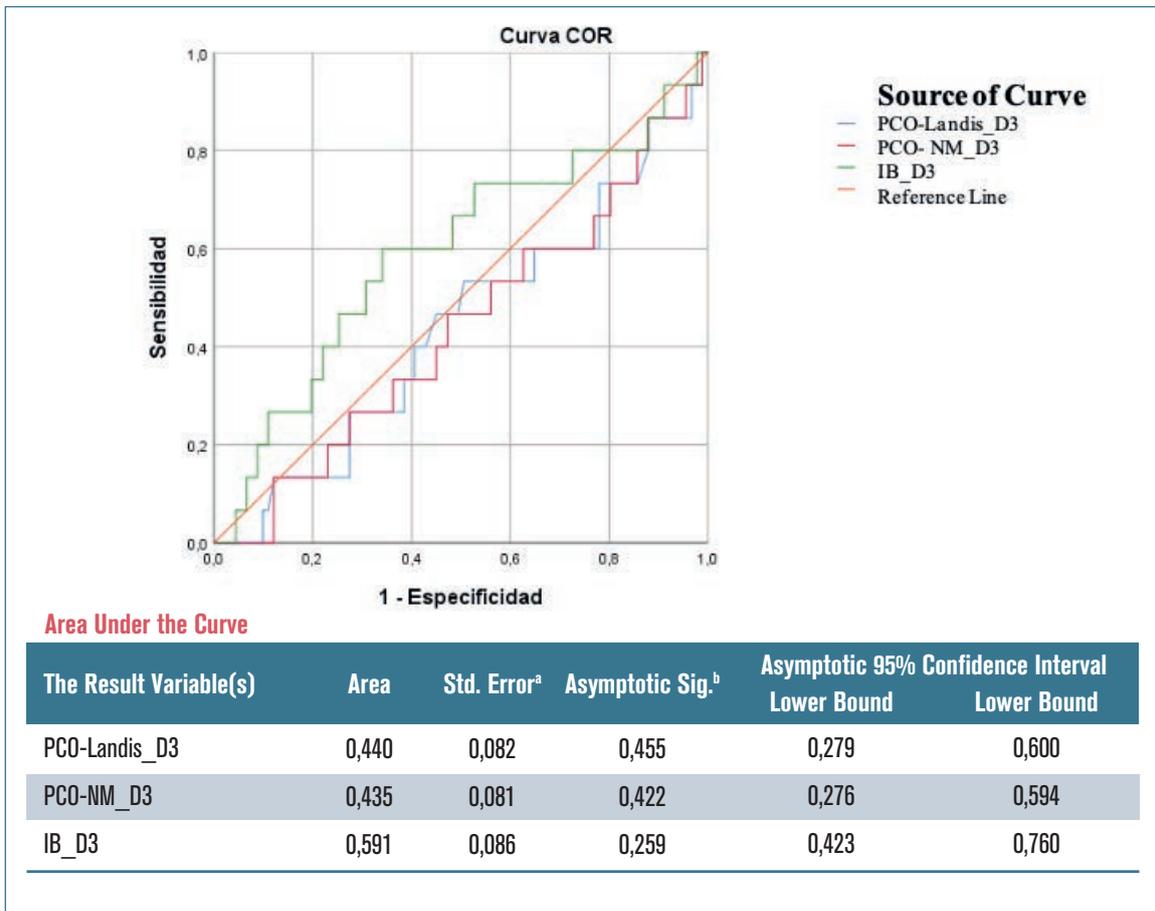
La figura 26 es la curva ROC y AUC de los valores de presión oncótica y del Índice Briones medidos en el segundo día (D2) y su relación con tener SIRSc en D3

Figura 26. Curva ROC y valores de AUC de la relación de SIRSc en D3, respecto al valor de PCO e IB en D2



Finalmente, la figura 27 muestra la curva ROC y AUC de los valores de presión oncótica y el índice briones medidos en el tercer día (D3) y su relación cumplir los criterios SIRSc ese día

Figura 27. Curva ROC y valores de AUC de la relacion de SIRSc en D3, respecto al valor de PCO e IB en D3



Una evaluación global de los resultados obtenidos con las curvas ROC indica que la capacidad pronóstica de las medidas de la presión oncótica (PCO) en relación a la aparición de un SIRSc fue superior para las determinaciones realizadas el mismo día en que se analizaba la existencia de un SIRSc respecto a las obtenidas el día anterior.

Por otra parte, los valores de AUC obtenidos con la determinación del Índice de Briones fueron sistemáticamente superiores a los obtenidos al utilizar las fórmulas de Landis-Pappenheimer y de Nematbaksh-Moradi.

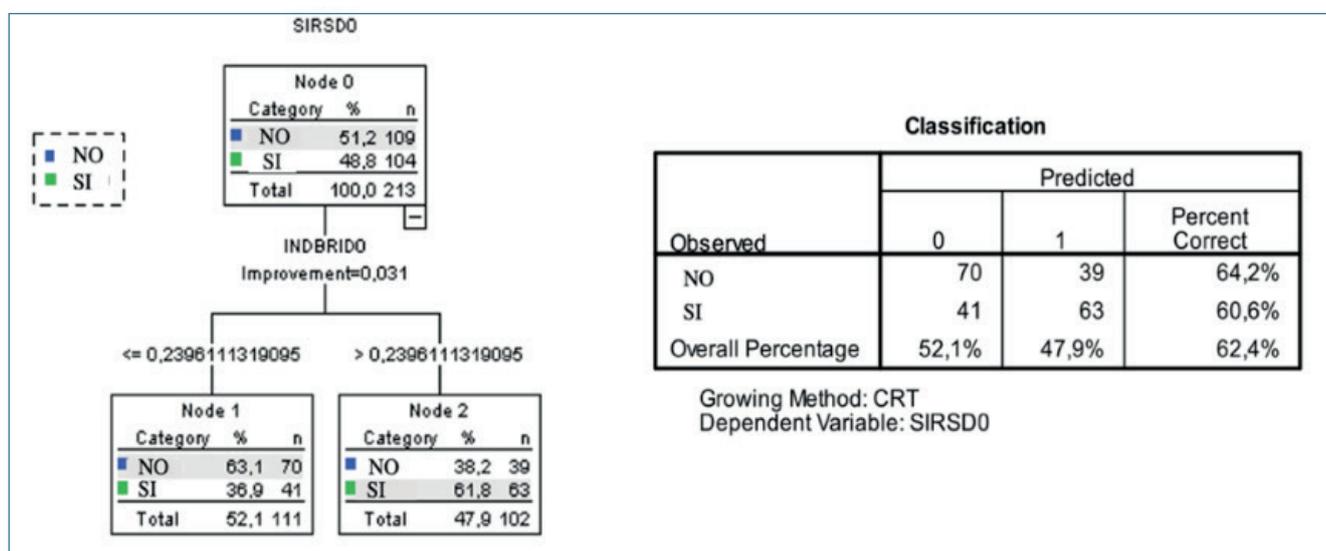
B. Análisis de Partición Recursiva

A continuación, se procedió a valorar la posibilidad de clasificar a los pacientes de acuerdo con el riesgo de aparición de un SIRSc en función de los diferentes valores del Índice de Briones, que según el análisis realizado con las curvas ROC fue el que contó con una mayor capacidad pronóstica.

Se utilizó una técnica de partición recursiva, considerando como variable dependiente la aparición de SIRSc y como variable independiente el valor del Índice de Briones de ese mismo día.

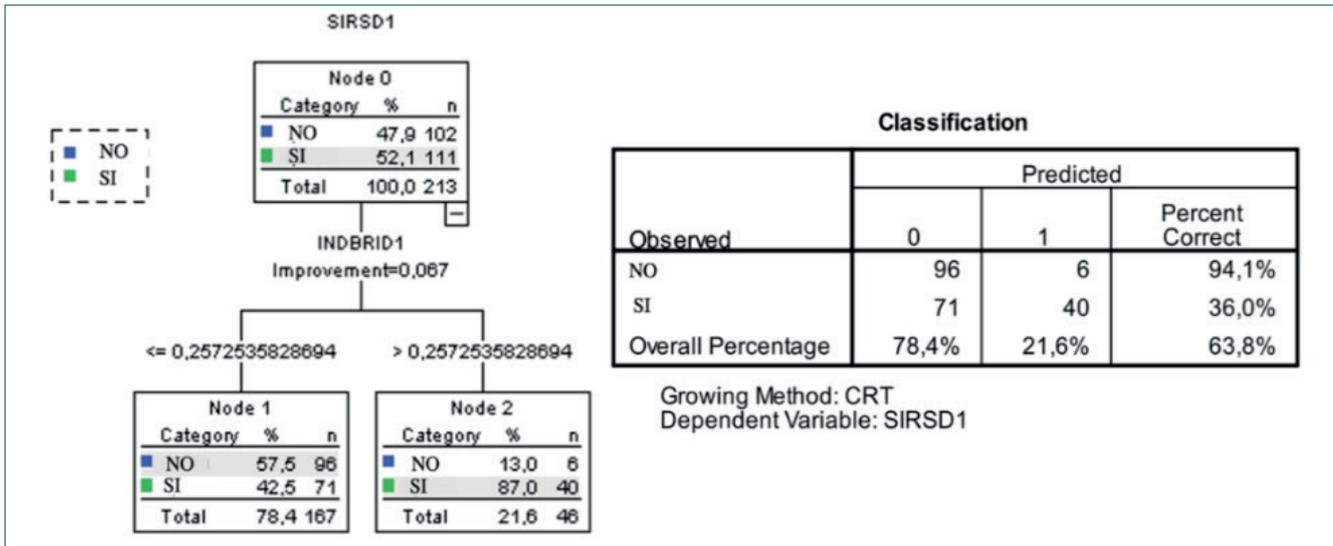
El siguiente esquema muestra la partición recursiva considerando como variable dependiente cumplir criterios SIRSc en el postoperatorio precoz en función del valor del Índice de Briones a las 4-6 horas de la cirugía

Figura 28. Partición recursiva SIRSc y valores IB en DO



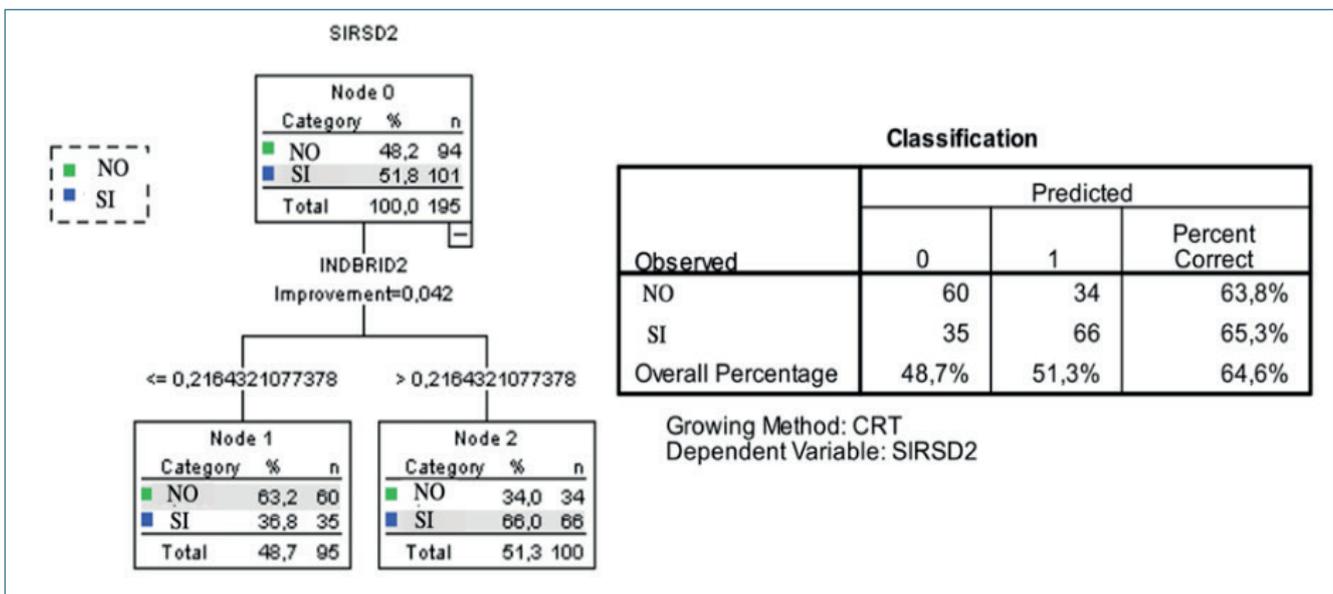
En el siguiente esquema (Figura 29) se muestra el análisis de partición recursiva obtenido al considerar el diagnóstico de SIRSc en el primer día en función del Índice de Briones obtenido el día 1.

Figura 29. Partición Recursiva SIRSc_D1 y valores IB_D1



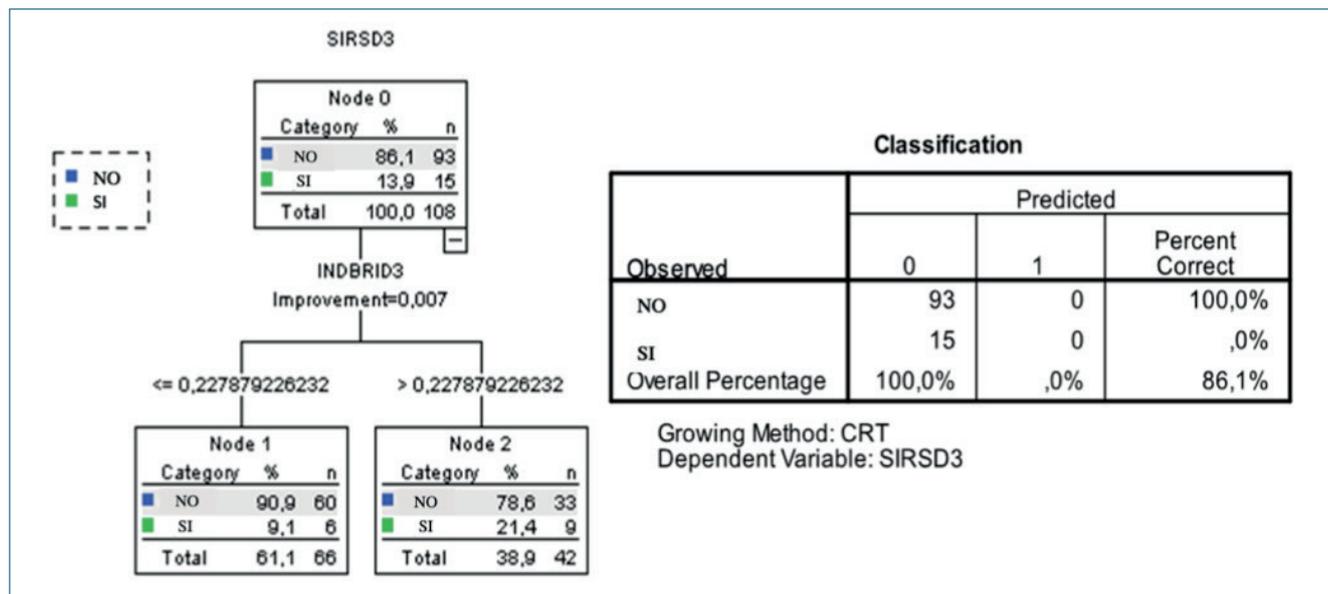
En el tercer esquema, se muestra el análisis de partición recursiva de diagnóstico de SIRSc en el segundo día postoperatorio (D2), en función del Índice de Briones obtenido ese día.

Figura 30. Partición Recursiva SIRSc_D2 y valores IB_D2



Finalmente, se presenta el análisis de partición recursiva correspondiente al diagnóstico de SIRSc durante el tercer día postoperatorio (D3) en función del Índice de Briones obtenido ese mismo día.

Figura 31. Partición Recursiva SIRSc_D3 y valores de IB_D3



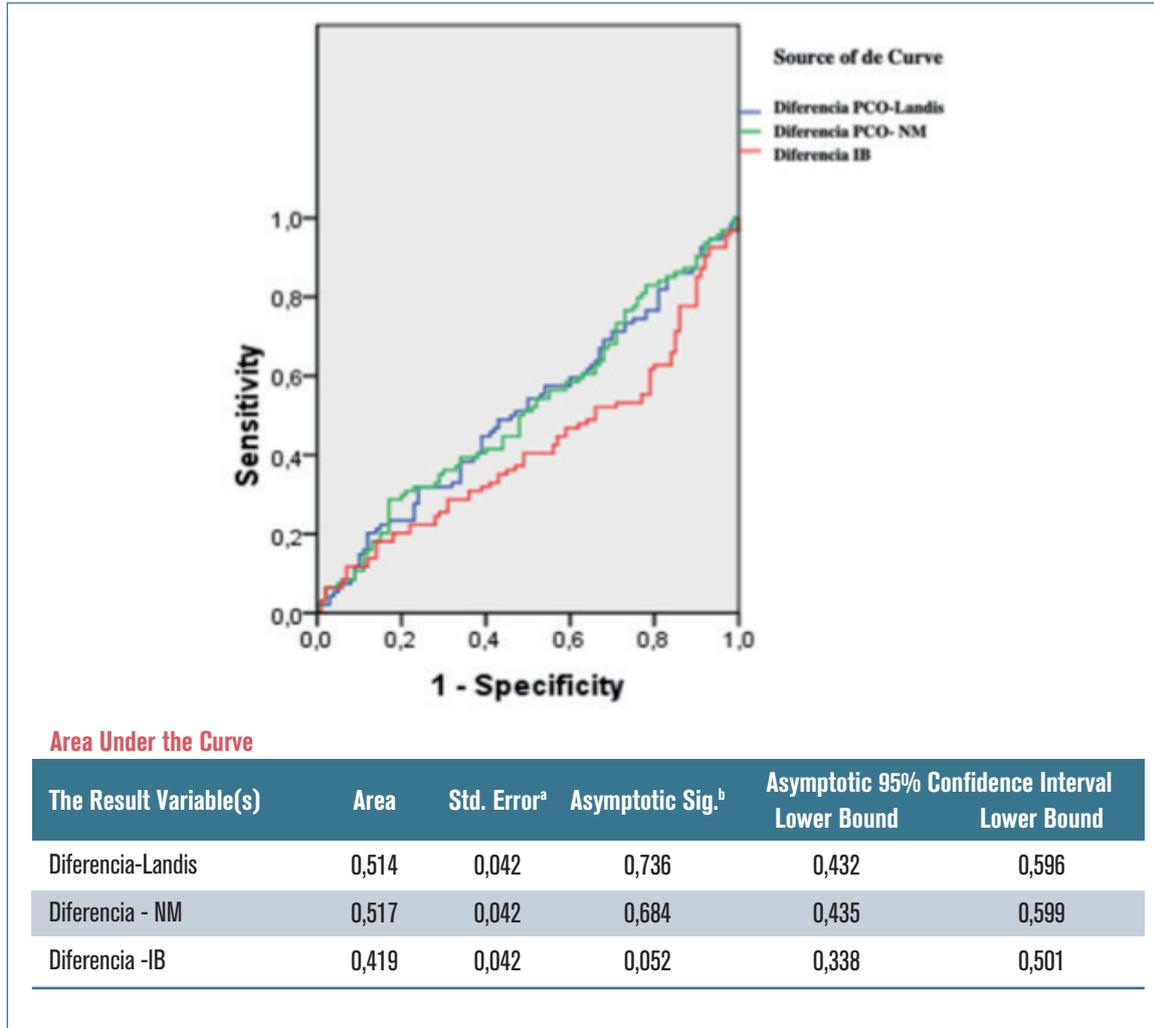
El mejor resultado discriminatorio se obtuvo con la medición del IB al primer día (D1), que clasificaba según un punto de corte de valor del IB de 0,25 a los pacientes en dos grupos. El primer día postoperatorio, en función del valor del Índice de Briones, las frecuencias de presentar un cuadro de SIRSc fueron de 42,5 % en los pacientes con IB <0,25 y de un 87% si tenían un IB >0,25.

6.3.7 Diferencias entre PCO Basal y D0 en los pacientes con SIRSc

Dado que observamos el descenso más marcado de PCO entre el valor basal y el de salida del quirófano, se procedió a analizar si la diferencia entre los valores absolutos se relacionaba con la aparición de SIRSc durante D0.

La figura 32, muestra la curva ROC y AUC correspondiente a esta determinación.

Figura 32. Curva ROC y valores de AUC de SIRS_D0 y la diferencia de la PCO_Basal respecto de la PCO_D0



Las AUC no demostraron una capacidad pronóstica del valor absoluto de la diferencia entre el valor basal y el obtenido el D0 en relación a presentar un cuadro de SIRS durante el postoperatorio precoz de cirugía cardíaca.

6.3.8 Relación entre el diagnóstico de SIRSc y la aparición de otras complicaciones postoperatorias

A lo largo del período postoperatorio un total de 41 pacientes (19,2%) sufrieron la aparición de otras complicaciones, tal como quedaron definidas en el apartado de Material y Métodos. La siguiente tabla muestra la distribución de las complicaciones presentadas por este grupo de pacientes.

Tabla 31. Complicaciones durante el estudio

Complicaciones	Nº de pacientes	Percent
No	173	80,8%
Éxito	8	3,7%
Shock cardiogénico	26	12,1%
Shock hemorrágico	6	2,8%
Shock Séptico	1	0,04%
AVC	4	1,9%
AKI 3-TRR	6	2,8
Reintervención	11	5,1%
Fallo multiorgánico (>2 órganos)	5	2,3%
Total	214	100,0%

AVC: accidente vascular cerebral; AKI 3-TRR: insuficiencia renal aguda grado 3; TRR: terapia de reemplazo renal

La siguiente tabla muestra el porcentaje de pacientes que tuvieron otras complicaciones tal como fueron consideradas en el estudio en función del diagnóstico de SIRSc a lo largo del periodo postoperatorio.

Tabla 32. Complicaciones en pacientes con /sin SIRSc durante el estudio

	Complicaciones		P
SIRSc_D0	NO	20,9%	0,503
	SÍ	17,3%	
SIRSc_D1	NO	20,6%	0,612
	SÍ	17,9%	
SIRSc_D2	NO	14,3%	0,068
	SÍ	24,3%	
SIRSc_D3	NO	30,7%	0,219
	SÍ	46,7%	

No encontramos diferencias significativas en el porcentaje de aparición de complicaciones en función del diagnóstico de SIRSc en ninguno de los tiempos de estudio ($P=0,935$).

El porcentaje de complicaciones para los pacientes que durante el periodo postoperatorio fueron clasificados como SIRSc en alguna ocasión ($n=166$) fue del 19,3%, y para los pacientes sin ningún diagnóstico de SIRSc ($n=48$) del 18,8%

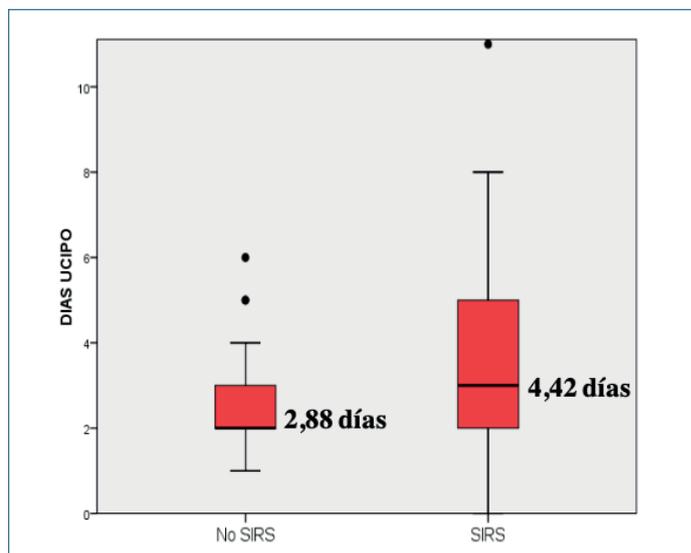
6.3.9 Estancias medias de ingreso en UCIPO y en el Hospital de los pacientes con SIRSc

Considerando los períodos de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos de Postoperados de Cirugía Cardíaca (UCIPO) y de ingreso hospitalario como un marcador secundario de morbilidad postoperatoria, se procedió a analizar estos periodos de ingreso en función de que los pacientes hubiesen presentado o no un cuadro de SIRSc a lo largo del periodo postoperatorio a estudio.

A. Estancia media de los pacientes con SIRSc en UCIPO

La siguiente figura muestra la distribución de los periodos de ingreso en UCIPO en función de que el paciente hubiese presentado SIRSc en algún momento del postoperatorio.

Figura 33. Estancia media en UCIPO según presentaron SIRSc o no



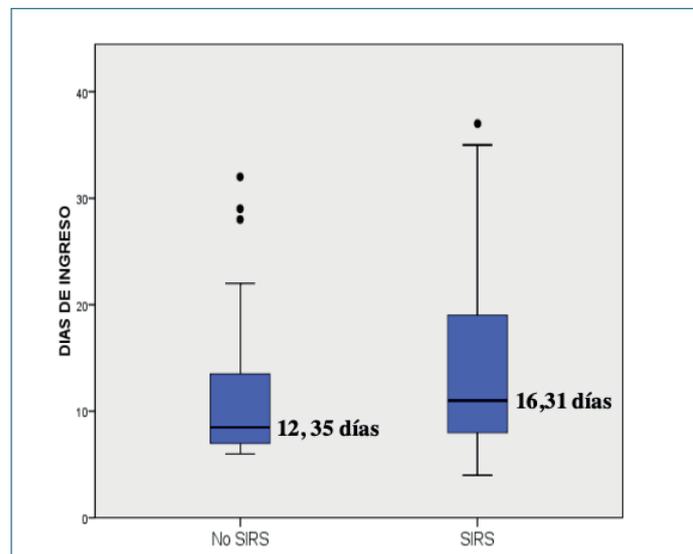
Existieron diferencias significativas en los periodos de ingreso en función de que los pacientes hubiesen presentado SIRSc a lo largo del postoperatorio ($P=0,003$). El promedio de días de ingreso en UCIPO para los pacientes sin SIRSc fue de media 2,88 días con desviación estándar de 1,85 días, y para los pacientes con un diagnóstico de SIRSc fue de media 4,42 días con desviación estándar de 5,6 días.

El promedio de horas de ventilación mecánica postcirugía de los pacientes fue de 19 horas (DS 80,3h), con una mediana de 4 horas (Min-Max de 1 - >1000 horas).

B. Estancia media hospitalaria de los pacientes con SIRSc

Igualmente aparecieron diferencias en los periodos de ingreso hospitalario en función del diagnóstico de SIRSc. La siguiente figura (Figura 34) muestra la distribución de los periodos de ingreso hospitalario en función de que el paciente hubiese presentado SIRSc en algún momento a lo largo del postoperatorio

Figura 34. Estancia media Hospitalaria en relación a la presentación de SIRSc o no durante el estudio



Existieron diferencias significativas en los periodos de ingreso hospitalario en función de que los pacientes hubiesen presentado SIRSc en algún momento a lo largo del postoperatorio ($P=0,044$). El promedio de días de ingreso hospitalario para los pacientes sin SIRSc fue de media 12,35 días (desviación estándar de 10,09 días), y para los pacientes con un diagnóstico de SIRSc de 16,31 días (desviación estándar de 16,48 días).

C. Estancia media de los pacientes que tuvieron otras complicaciones

En los pacientes que tuvieron otra complicación diferente a SIRSc durante el periodo de seguimiento, el tiempo medio de ingreso en UCIPO y en el hospital fueron significativamente superiores, como muestra la siguiente tabla.

El ingreso en UCIPO de los pacientes que sufrieron alguna complicación diferente al SIRSc fue de media 8,78 días (DS 10,06 días), y se prolongó su ingreso hospitalario, con una media de 29,59 días (DS 27,74).

Tabla 33. Media de días de ingreso en os pacientes con Complicaciones, no SIRSc

		N	Mean	Std. Deviation	P
Días de ingreso Hospitalario	NO Complicaciones	173	12,06	12,06	0,0001
	SÍ Complicaciones	41	29,59	29,59	
Días de ingreso UCIPO	NO Complicaciones	173	2,95	2,95	0,0001
	SÍ Complicaciones	41	8,78	8,78	

6.4 Síndrome clínico de respuesta inflamatoria sistémica GRAVE (SIRSc-G) - Shock Distributivo o Vasoplejico

Como se definió en Material y Métodos estudiamos a los pacientes que cumplieron criterios de SIRSc-Grave, denominado también Shock Distributivo o Vasopléjico.

6.4.1 Prevalencia de SIRSc-Grave (SIRSc-G)

Un total de 26 pacientes (12,1%) presentaron un diagnóstico de SIRSc-G en algún momento del tiempo de seguimiento.

La siguiente tabla muestra la distribución de los pacientes en función de que hubiesen presentado un diagnóstico de SIRSc-G para cada uno de los días analizados, presentando mayor incidencia en el segundo día postoperatorio.

Tabla 34. Prevalencia de SIRSc, SIRSc-Grave y evolución sin SIRSc

Día de seguimiento	Nº pacientes	Presencia/NO	N(%)
D0	214	NO SIRSc	110 (51,4%)
		SIRSc	93 (43,5%)
		SIRSc -G	11 (5,1%)
D1	214	NO SIRSc	102 (47,7%)
		SIRSc	94 (43,9%)
		SIRSc -G	18 (8,4%)
D2	209	NO SIRSc	98 (46,9%)
		SIRSc	88 (4,1%)
		SIRSc -G	23 (11,0%)
D3	116	NO SIRSc	101 (87,1%)
		SIRSc	11 (9,5%)
		SIRSc -G	4 (3,4%)

6.4.2 Estancias medias en los pacientes con SIRSc-Grave (SIRSc-G)

Se analizó la duración del periodo de ingreso en UCIP0 y del ingreso hospitalario en función de que el paciente no hubiese contado con el diagnóstico de SIRSc, tuviese un diagnóstico de SIRSc o el diagnóstico de SIRSc-G en algún momento a lo largo del periodo de estudio en el postoperatorio.

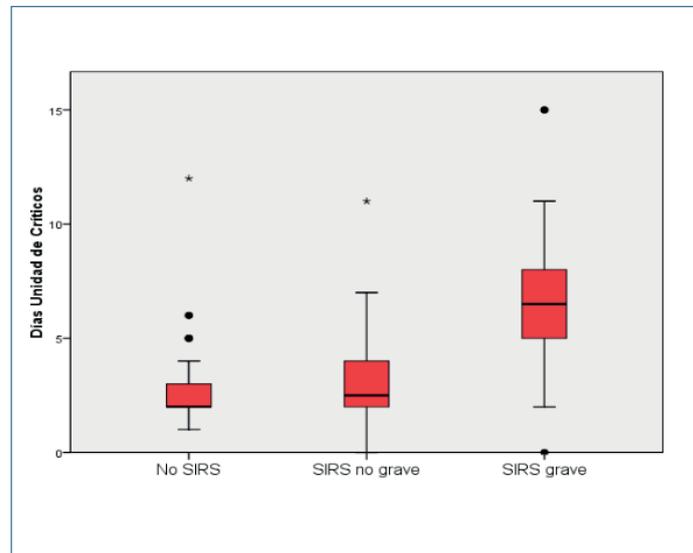
A. Estancia en UCIPO pacientes con SIRSc-G

La siguiente tabla muestra los periodos promedios de ingreso en la Unidad de UCIPO en función de la gravedad de SIRSc, en cualquier momento del postoperatorio

Tabla 35. Días de estancia media en UCIPO según presentaron SIRSc, SIRSc-Grave o no SIRSc

	Número de pacientes	Media de días	Des. Stand.
NO SIRSc (días)	48	2,88	1,852
SIRSc (días)	140	3,27	2,275
SIRSc-G (días)	26	10,58	11,748

Figura 35. Box-plot de días de estancia media en UCIPO según presentasen o no SIRSc



Existieron diferencias significativas en la duración del periodo de ingreso en la UCIPO en función del tipo de SIRSc (Test de Anova, $P=0,0001$) a expensas de los pacientes con SIRSc-Grave (test de Bonferroni).

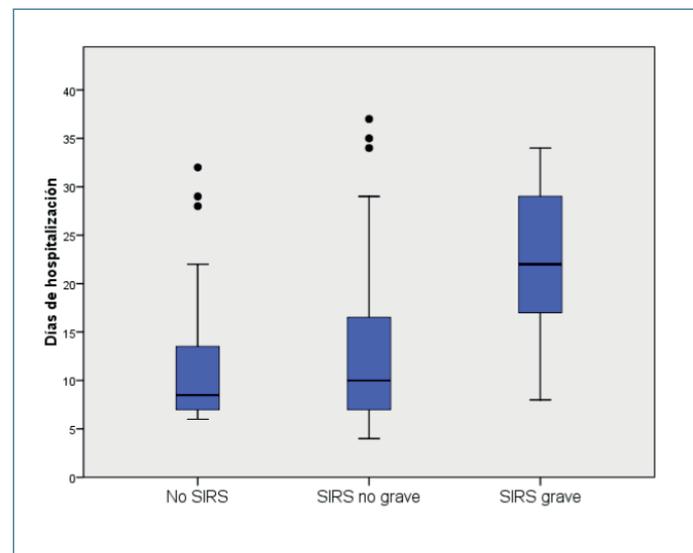
B. Estancia hospitalaria de pacientes con SIRSc-G

La siguiente tabla muestra los periodos promedios de ingreso hospitalario en función de la gravedad o no del cuadro de SIRSc

Tabla 36. Estancia media Hospitalaria según presentasen o no SIRSc o SIRSc-Grave

	Número de pacientes	Media de días	Des. Stand.
NO SIRSc (días)	48	12,35	10,096
SIRSc (días)	140	13,00	8,529
SIRSc-G (días)	26	34,12	31,600

Figura 36. Box-plot de días de ingreso hospitalario según presentasen o no SIRSc o SIRSc-Grave



De nuevo se produjeron diferencias significativas en la duración del periodo de ingreso hospitalario en función del tipo de SIRSc (Test de Anova, $P=0,0001$) a expensas de los pacientes con SIRSc-G (test de Bonferroni).

6.4.3 Relación SIRSc-G y la aparición de otras complicaciones

Se analizó la incidencia de complicaciones postoperatorias en función de la del SIRSc- Grave. La siguiente tabla muestra la frecuencia de aparición de complicaciones en función del tipo de SIRSc.

Tabla 37. Presentación de Complicaciones durante el estudio

		Presentación Complicaciones*		Total
		NO	SI	
Tipo de SIRSc	NO SIRSc	39	9	48
		81,3%	18,8%	100,0%
	SIRSc	123	17	140
		87,9%	12,1%	100,0%
	SIRSc-G	11	15	26
		42,3%	57,7%	100,0%
Total	173	41	214	
	80,8%	19,2%	100,0%	

* Complicaciones no SIRS, que fueron definidas en Materia y Métodos

Existieron diferencias significativas en la incidencia de aparición de complicaciones postoperatorias en función del tipo de SIRSc ($P=0,0001$). Estas diferencias aparecieron a expensas de los pacientes con diagnóstico de SIRSc -G

6.4.4 Relación de variables categóricas en pacientes con SIRSc-Grave

Al igual que con el SIRSc, se llevó a cabo una evaluación de la relación entre diferentes variables cualitativas y cuantitativas y el diagnóstico de SIRSc-G.

La siguiente tabla muestra el porcentaje de pacientes con diagnóstico de SIRSc-G en algún momento del postoperatorio en función de las variables mencionadas

Tabla 38. Relación de variables categóricas con SIRSc-G

Variables	SIRSc-Grave N= 26	% SIRSc-G	P
Sexo	Masculino	12,4%	0,864
	Femenino	11,6%	
DM	No	10,8%	0,497
	Sí	15,2%	
Tabaquismo	No	13,2%	0,883
	Ex	11,8%	
	Sí	9,4%	
ERC	No	11,4%	0,421
	Sí	15,8%	
Hepatopatía	No	12,4%	0,551
	Sí	10,0%	
Corticodependencia	No	12,5%	0,455
	Sí	0%	
ACxFA	No	12,1%	0,981
	Sí	12,2%	
Endocarditis	No	11,7%	0,300
	Sí	22,2%	
Reintervención	No	12,9%	0,368
	Sí	0%	
Tipo Cirugía	Valvular	9,1%	0,003
	Revasculariz. Coronaria CON CEC		
	Revasculariz. Coronaria SIN CEC	5,6%	
	Valvular +Rev. Coronaria	34,5%	
	Aorta	25,0%	
Otras	7,7%		
Tipo cebado	Cebado tipo 1	17,1%	0,058
	Cebado tipo 2	5,6%	
	Cebado tipo 3	8,2%	
Prioridad	Electiva	4,3%	0,0001
	Prioritaria	18,6%	
	Urgente-emergente	38,5%	
Transfusión	No	2,1%	0,0001
	Sí	31,1%	

Los pacientes tratados con una cirugía combinada valvular y revascularización coronaria, tratados de forma prioritaria o urgente-emergente y que recibieron algún tipo de transfusión contaron con una frecuencia de SIRSc-Grave significativamente superior.

Los pacientes que recibieron el tipo 1 de cebado mostraron igualmente una tendencia a presentar con mayor frecuencia SIRSc-G, si bien en este caso las diferencias no alcanzaron la significación estadística. Cabe recordar que estos pacientes presentaban diferencias en parámetros como los niveles basales de hemoglobina y de albúmina, así como en la función renal respecto a los pacientes incluidos en los otros grupos de cebado.

6.4.5 Relación de Variables cuantitativas en pacientes con SIRSc-G

La siguiente tabla muestra los valores correspondientes a una serie de variables continuas en función de que el paciente presentase el diagnóstico de SIRSc-G, a lo largo del periodo perioperatorio.

En ella se observa como el diagnóstico de SIRSc-G se relacionó de forma significativa con una peor fracción de eyección del ventrículo izquierdo, una puntuación más elevada del Euroscore II, niveles más reducidos en la albúmina basal, tiempos de circulación extracorpórea (CEC) y clampaje aórtico más largos, balance de fluidos más elevado durante la CEC, cifras más bajas tanto de la hemoglobina mínima durante la CEC como de la saturación venosa central de oxígeno, mayor hipotermia, niveles plasmáticos de ácido láctico más altos, y un mayor número de horas de intubación.

Tabla 39. Relación de variables continuas con SIRSc-Grave

	SIRSc-Grave	N	Mean	Std. Deviation	P
Edad	No	188	67,56	11,82	0,371
	Sí	26	69,80	12,58	
IMC (Kg/m ²)	No	188	27,66	4,86	0,453
	Sí	26	28,43	4,83	
FEVI (%)	No	177	59,29	10,83	0,018
	Sí	23	53,48	11,71	
Euroscore II(%)	No	187	4,44	6,38	0,012
	Sí	26	7,93	7,70	
Hb Basal	No	188	130,65	16,84	0,213
	Sí	26	126,27	15,95	
Albúmina_ Basal	No	179	40,21	4,54	0,005
	Sí	25	37,364	5,41	
Alb/Glob_ Basal	No	173	1,27	0,21	0,324
	Sí	22	1,22	0,28	
Creatinina_ Basal	No	188	96,29	36,19	0,095
	Sí	26	109,35	44,08	
TCEC (min)	No	164	106,59	73,08	0,001
	Sí	26	158,69	83,06	
TCA (min)	No	162	78,99	58,80	0,001
	Sí	26	144,08	190,97	
Balance CEC (ml)	No	162	1375,58	441,41	0,005
	Sí	25	1662,00	629,09	
Hb mínima CEC (g/dL)	No	175	90,22	15,89	0,026
	Sí	26	83,00	10,48	
Sat vcO ₂ media CEC (%)	No	164	77,82	4,93	0,039
	Sí	26	75,51	7,06	
Tª min en CEC	No	180	35,51	0,72	0,0001
	Sí	26	34,63	1,98	
Peor Láctico (mmol/dl)	No	179	1,52	0,77	0,0001
	Sí	26	2,99	3,18	
Nº de Concentrados Hematíes transfundidos	No	188	0,62	1,35	0,0001
	Sí	26	3,12	3,96	

Los valores de la PCO y del IB en función de la presencia de SIRSc- Grave a lo largo del periodo de seguimiento, se detalla en la siguiente tabla.

Tabla 40. Valores medios diarios de PCO e IB en pacientes con SIRSc-Grave

Cálculo PCO	SIRSc	N	Media	D.S.	P
Día 0					
Landis-Pappenheimer	No	203	16,99	3,14	0,027
	Sí	11	14,77	3,95	
Nematbakhsh-Moradi	No	202	20,15	2,53	0,009
	Sí	11	18,06	3,32	
Índice de Briones	No	202	0,238	0,051	0,946
	Sí	11	0,237	0,071	
Día 1					
Landis-Pappenheimer	No	196	16,14	2,59	0,0001
	Sí	17	13,72	2,49	
Nematbakhsh-Moradi	No	196	19,61	2,17	0,0001
	Sí	17	17,36	2,27	
Índice de Briones	No	196	0,226	0,041	0,085
	Sí	17	0,027	0,050	
Día 2					
Landis-Pappenheimer	No	176	16,09	2,28	0,031
	Sí	21	14,89	3,10	
Nematbakhsh-Moradi	No	172	19,51	1,78	0,012
	Sí	21	18,40	2,62	
Índice de Briones	No	174	0,222	0,038	0,478
	Sí	21	0,215	0,039	
Día 3					
Landis-Pappenheimer	No	104	16,39	2,45	0,135
	Sí	4	14,49	3,01	
Nematbakhsh-Moradi	No	102	19,65	1,79	0,102
	Sí	4	18,13	2,39	
Índice de Briones	No	104	0,221	0,038	0,328
	Sí	4	0,202	0,052	

Los valores del Índice de Briones no se relacionaron de forma significativa con la presencia de cuadro de SIRSc-Grave postoperatorio.

Sin embargo, todas las determinaciones de PCO, tuvieron diferencias significativas en los pacientes que presentaban SIRSc-Grave, obteniendo valores más bajos por ambas fórmulas. Por tanto los pacientes con SIRSc-Grave mantuvieron unos valores de PCO significativamente inferiores hasta el segundo día postquirurgico.

6.4.6 Capacidad pronóstica del valor de la PCO y del IB en el diagnóstico de SIRSc-G

A. Análisis mediante Curvas de ROC y Área bajo curva (AUC)

Se llevó a cabo un análisis de la relación entre el diagnóstico de SIRSc-G global y los valores de PCO medidos de acuerdo con los diferentes métodos a lo largo de las etapas del periodo de estudio mediante curvas ROC y cálculo de AUC, como se muestra en las siguientes figuras y tablas.

Figura 37. Curva ROC y valores de AUC de la PCO e IB basales en los pacientes con SIRSc-Grave

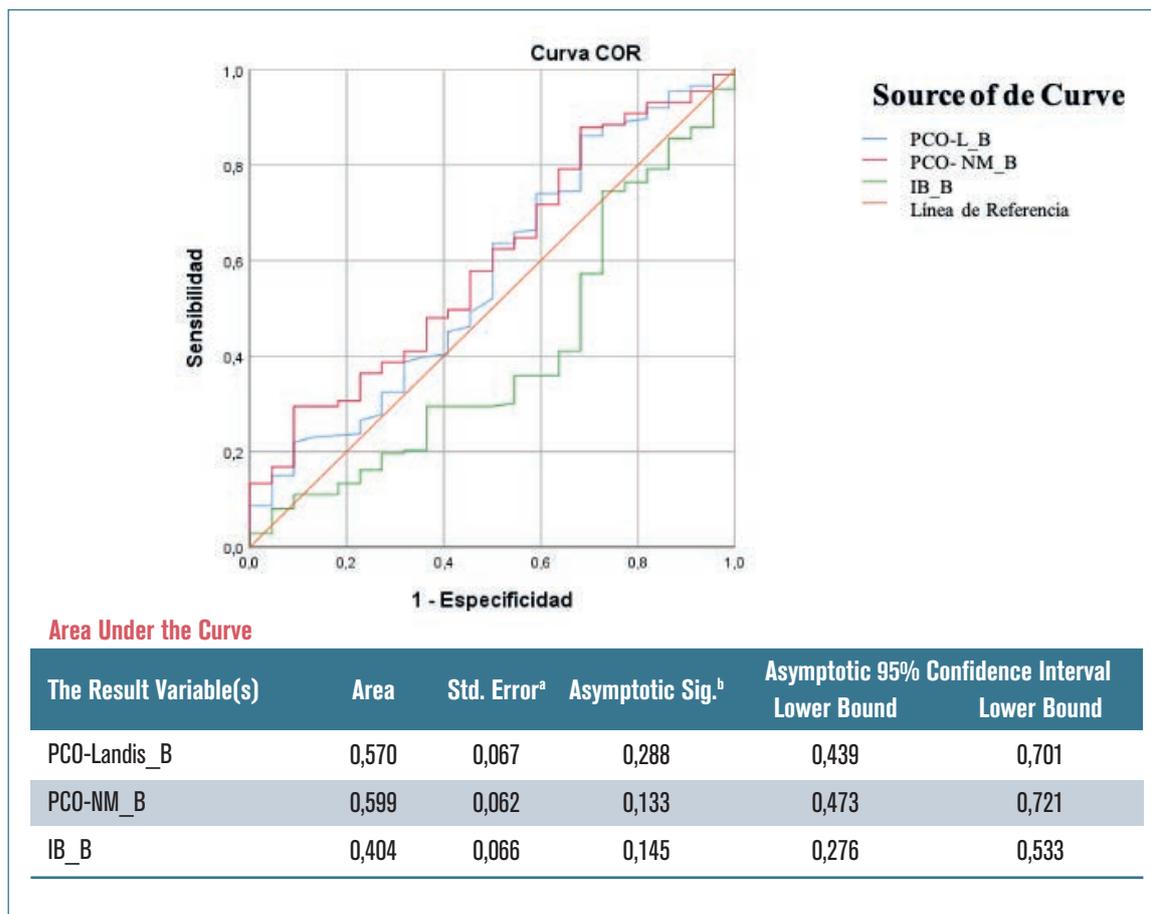


Figura 38. Curva ROC y valores AUC de la PCO e IB en D0, de los pacientes con SIRSc-Grave

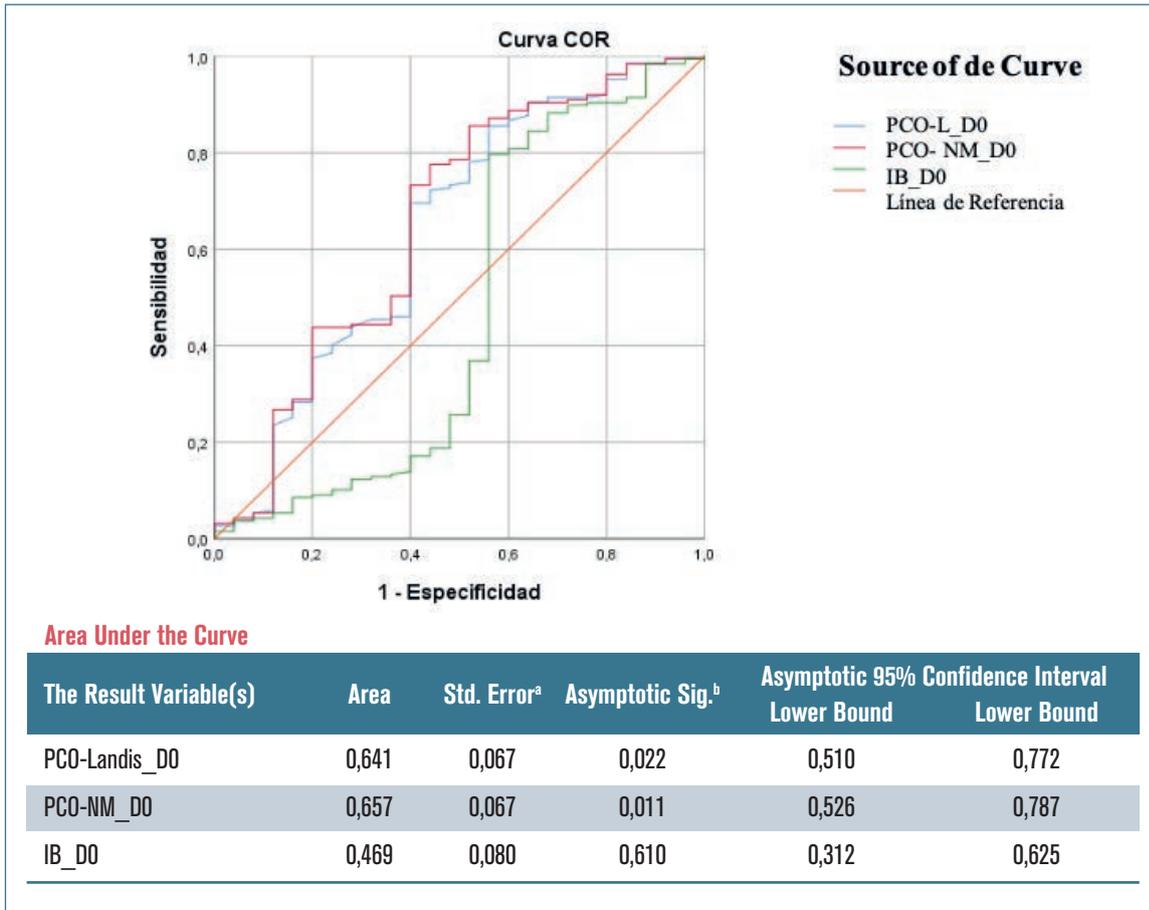


Figura 39. Curva de ROC y valores de AUC de la PCO e IB en D1, de los pacientes con SIRSc-Grave

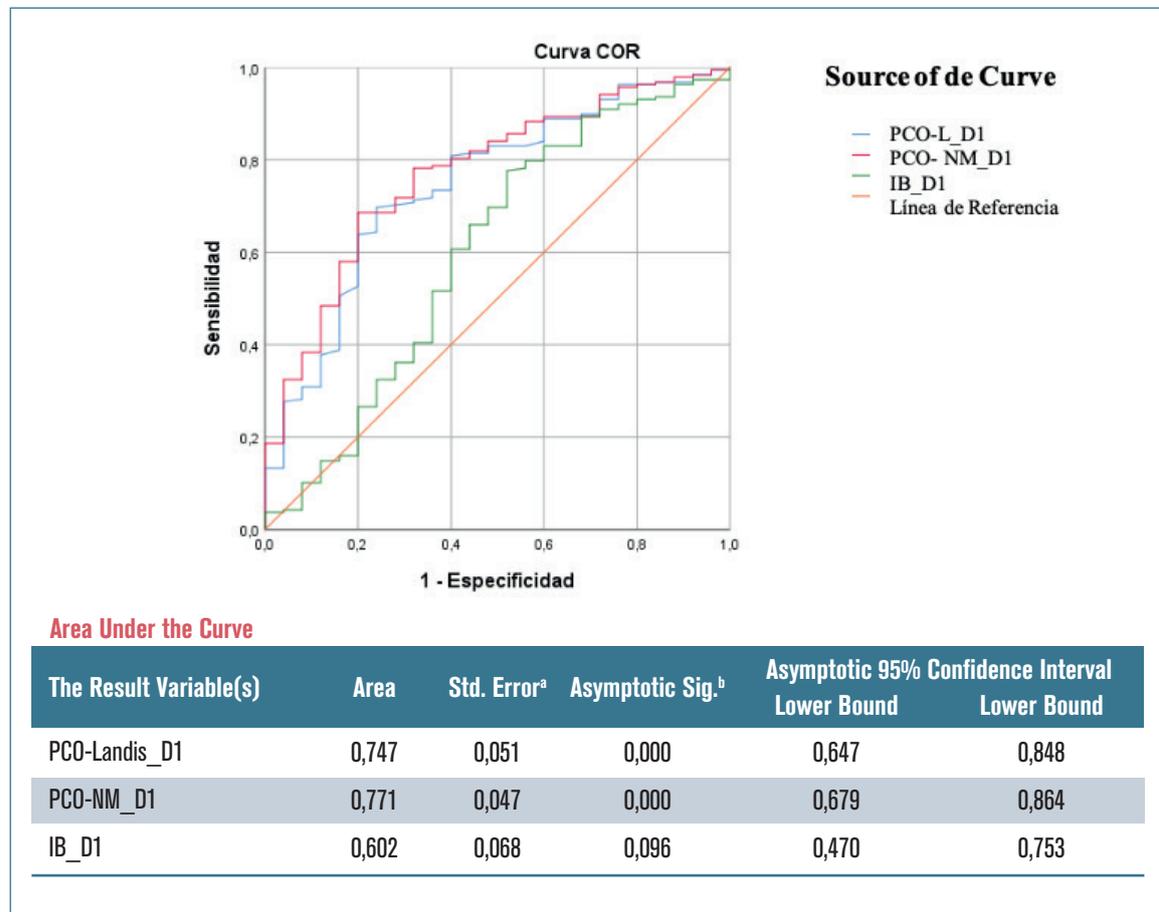


Figura 40. Curva de ROC y valores AUC de la PCO e IB en D2, de los pacientes con SIRSc-Grave

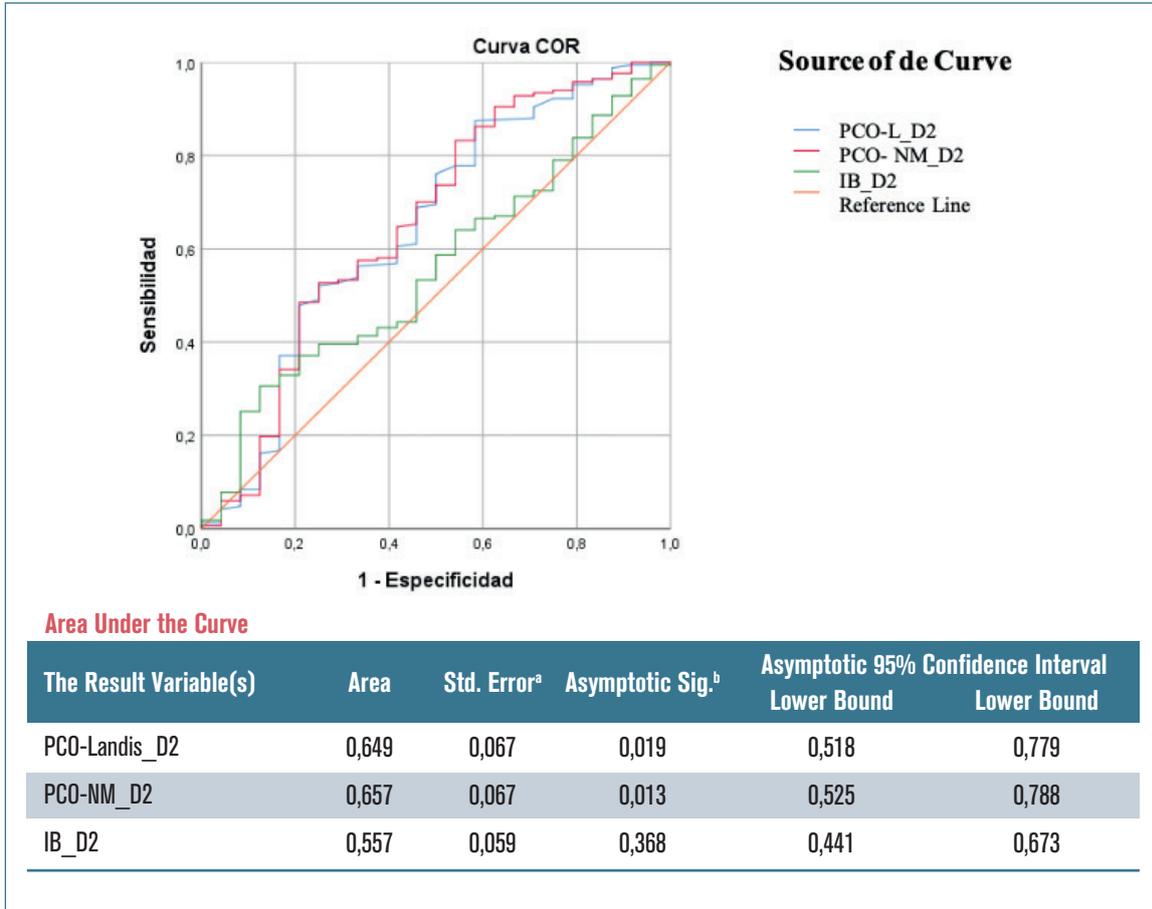
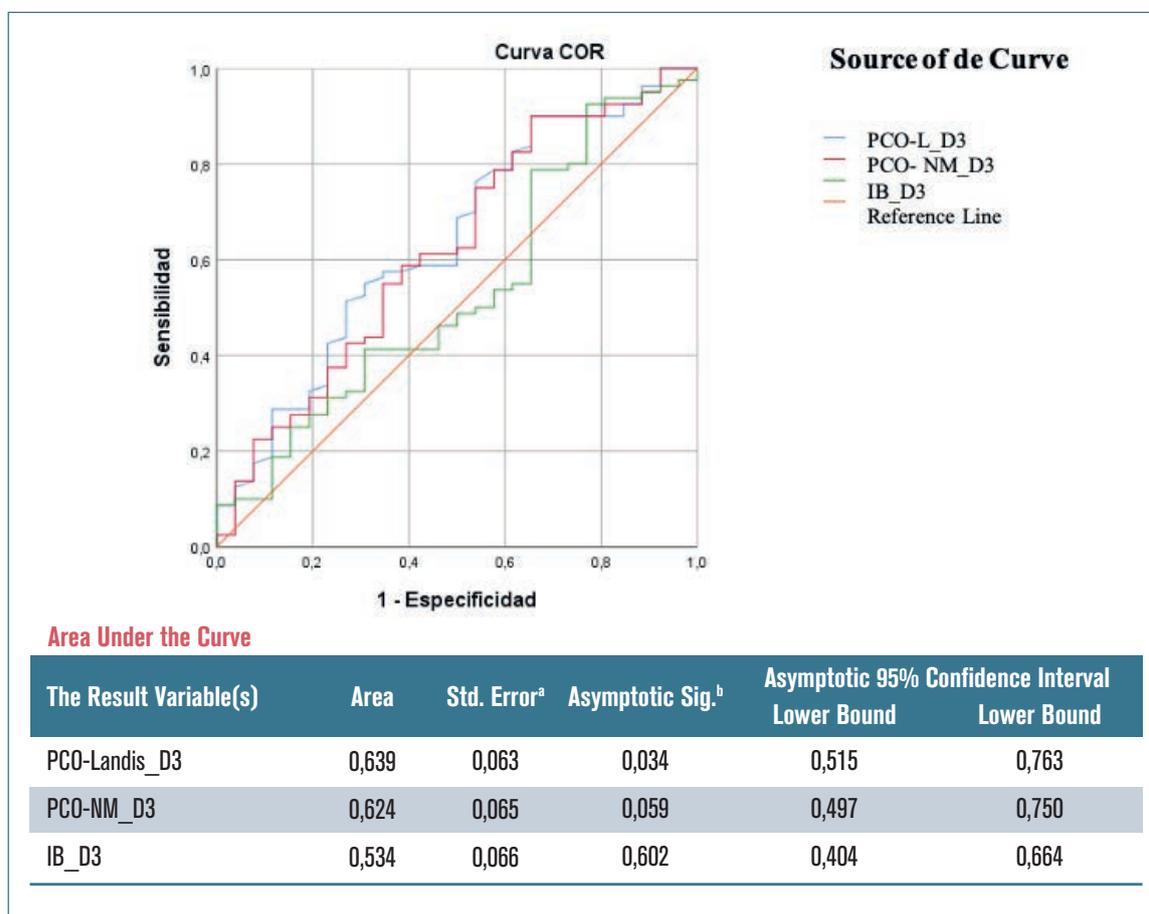


Figura 41. Curva ROC y valores AUC de la PCO e IB en D3, de los pacientes con SIRSc-Grave



De acuerdo con el resultado de las curvas ROC, el Índice de Briones no se relacionó de forma significativa con el SIRSc-Grave.

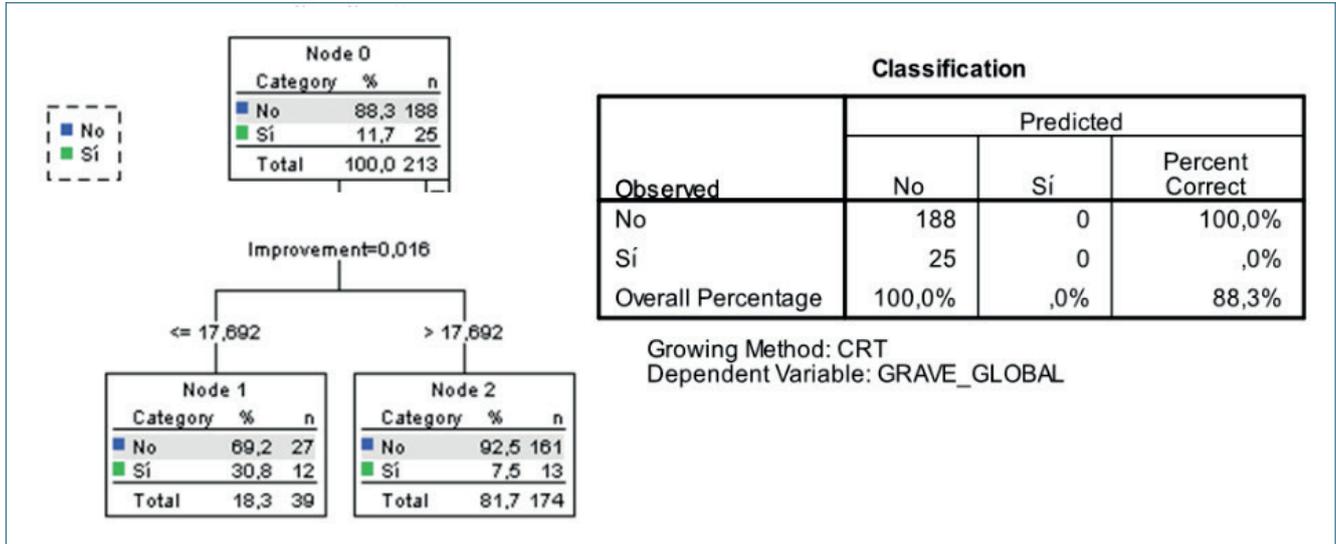
La medida de la PCO según las fórmulas de Landis-Pappenheimer y Nematbaksh- Moradi durante el postoperatorio inmediato, así como en los días 1 y 2, se relacionó de forma significativa con el diagnóstico de SIRSc-Grave. Los valores de AUC más elevados se obtuvieron con la determinación de la PCO según la fórmula de Nematbaksh y Moradi realizada los en las primeras 4-6 horas postcirugía (D0) y en el primer día (D1).

B. Análisis de Partición Recursiva

Se llevó a cabo un análisis de partición recursiva utilizando como variable dependiente el diagnóstico de SIRSc - Grave a lo largo del periodo postoperatorio, y los valores de PCO obtenidos con la fórmula de Nematbaksh y Moradi en los tiempos D0 y D1.

El siguiente esquema muestra el árbol de clasificación correspondiente a la determinación realizada en el postoperatorio inmediato (D0).

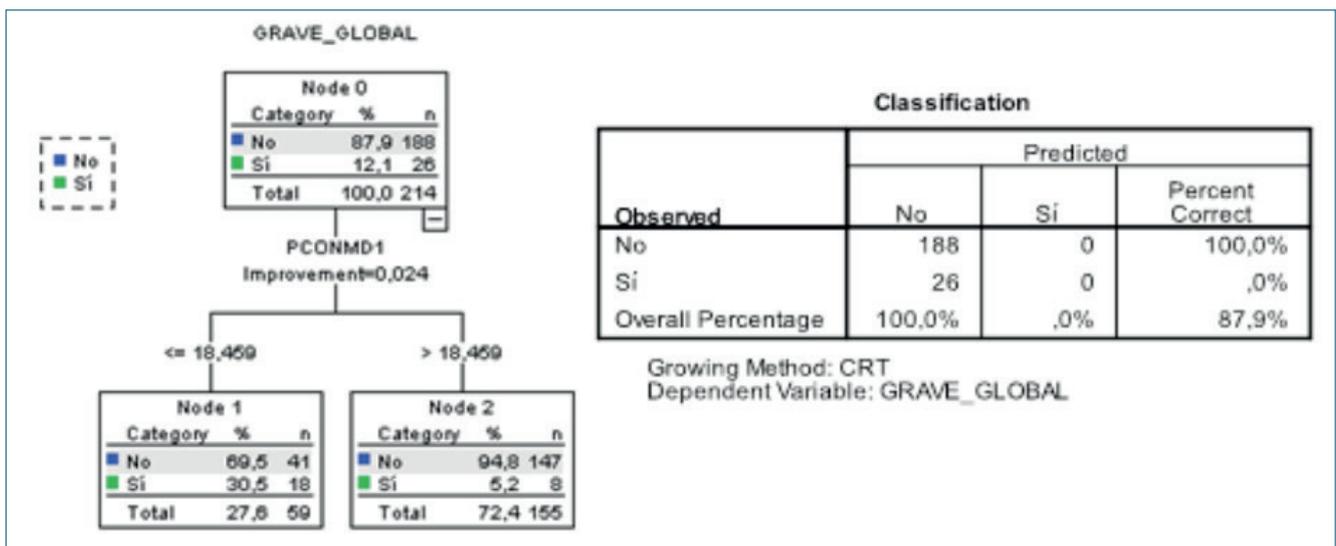
Figura 42. Partición recursiva de SIRSc-Grave y PCO-NM en D0



Los pacientes con unos niveles de PCO en el postoperatorio inmediato (D0), por debajo de <17,7 mmHg según la fórmula de Nematbakhsh-Moradi, el 30,8 % de ellos sufrieron un SIRSc-Grave a lo largo del periodo postoperatorio. En tanto que la frecuencia de SIRS-G en los pacientes con unos valores de PCO > 17,7 mmHg fue solo del 7,5%.

El siguiente esquema muestra el árbol de clasificación obtenido al incluir como variable independiente el valor de PCO-NM en el primer día (D1)

Figura 43. Partición recursiva de SIRSc-Grave y PCO-NM en D1



La frecuencia de SIRSc-Grave a lo largo del periodo postoperatorio para los pacientes con unos valores de PCO-NM en el primer día < 18,45 mmHg fue del 30,5%, en tanto que para los pacientes con unos valores de PCO superiores fue solo del 5,2%.

Un total de 149 pacientes (69,6%) no presentaron valores de PCO por debajo del valor obtenido como punto de corte (PCO de 18,5 mmHg), mientras que 33 pacientes (15,4%) tuvieron valores inferiores en una de las determinaciones y 32 pacientes (15,0%) obtuvieron valores inferiores a los de corte en ambas determinaciones.

B.1 Relación entre el diagnóstico de SIRSc-Grave y la aparición de otras Complicaciones postoperatorias definidas por el estudio

Para aumentar la sensibilidad de la determinación se escogió el valor de 18.5 mmHg de PCO-NM, como punto de corte para clasificar a los pacientes.

Existieron diferencias significativas en el porcentaje de complicaciones durante el periodo de estudio en función de que el paciente hubiese contado con un valor de PCO_NM inferior al punto de corte, tal como muestra la siguiente tabla de contingencia (P=0,0001).

Tabla 41. Distribución de los pacientes con/sin Complicaciones según el valor de PCO <18,5 mmHg los días D0 y D1

		Días con PCO < 18,5 mmHg (medido en D0 y D1)			Total
		Los 2 días	Al menos 1 día	0 días	
Complicaciones*	No	19 59,4%	22 66,7%	132 88,6%	173 80,8%
	Si	13 40,6%	11 33,3%	17 11,4%	41 19,2%
Total		32 100,0%	33 100,0%	149 100,0%	214 100,0%

*Complicaciones definidas por el estudio en Material y Métodos

Los pacientes con una o más determinaciones de PCO-NM los días D0 o D1 por debajo del punto de corte (PCO-NM<18,5 mmHg) contaron con un riesgo 4,54 veces superior de sufrir la aparición de una complicación postoperatoria (HR 4,54, IC 95% 2,22-9,27, P=0,0001).

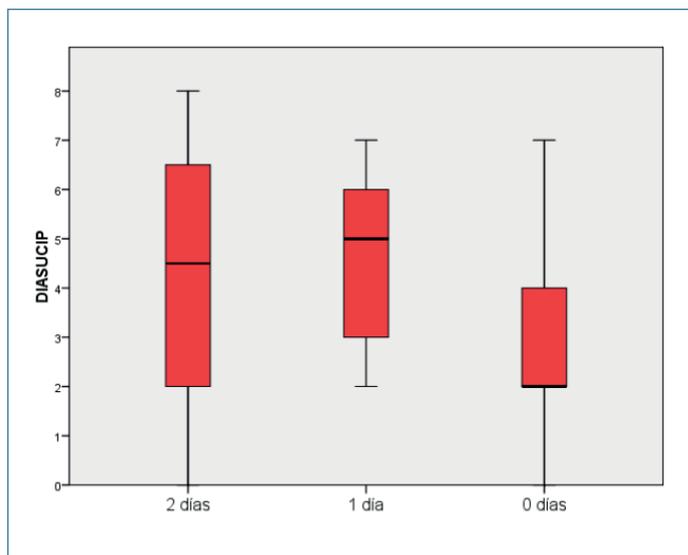
B.2 Estancia media en UCIPPO asociada con PCO < 18,5 mmHg

Considerando el ingreso en UCIPPO como un marcador indirecto de morbilidad, aparecieron diferencias significativas en función de que los pacientes contaran con unos valores de PCO inferiores a los puntos de corte utilizados en la predicción de SIRSc-Grave (P=0,0001).

- El periodo medio de ingreso para los pacientes que no contaron con valores de PCO < 18,45 mmHg fue de 3,15 días (desviación estándar 3,66 días).
- Los pacientes que al menos 1 día tuvieron PCO < 18,5 mmHg, tuvieron una estancia media de 6,39 días (desviación estándar 7,51 días).
- Los pacientes que al menos 2 días tuvieron PCO <18,5 mmHg, tuvieron una estancia de 5,94 días (desviación estándar 6,67 días).

La figura 44 muestra la distribución de los periodos de ingreso en UCIPPO en función de que los pacientes mantuviesen unas PCO inferiores a los puntos de corte.

Figura 44. Box-plot de días de estancia en UCIPPO en pacientes con PCO-NM < 18,5 mmHg



B.3 Estancia media hospitalaria en pacientes con PCO <18,5mmHg

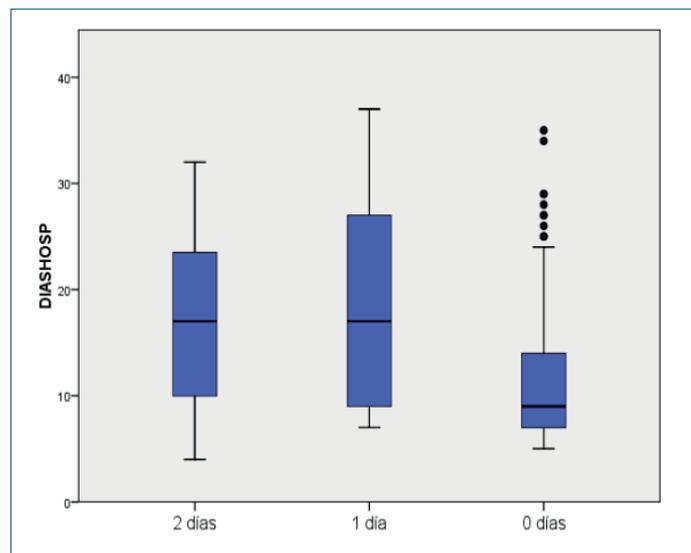
Igualmente, existieron diferencias significativas en los periodos de ingreso hospitalario en función de los valores de PCO-NM de los días D0 y D1 ($P=0,0001$).

Utilizando el valor PCO-NM de predicción de SIRSc-Grave, valoramos el ingreso hospitalario de los pacientes obteniendo:

- El periodo medio de ingreso hospitalario para los pacientes que no tuvieron valores de PCO-NM por debajo del punto de corte fue de 12,45 días (desviación estándar 10,72 días)
- Los pacientes que al menos tuvieron un valor de PCO-NM inferior al punto de corte fue 22,73 días (desviación estándar 20,00 días).
- Los pacientes con dos valores de PCO-NM < 18,5 mmHg, la estancia media hospitalaria fue de 21,72 días (desviación estándar de 22,75 días).

La siguiente figura muestra la distribución de los periodos de ingreso hospitalario en función de que los pacientes mantuviesen unas presiones coloido-osmóticas inferiores al punto de corte.

Figura 45. Box-plot de los días de estancia hospitalaria en los pacientes con PCO-NM <18,mmHg



6.5 Análisis Multivariante

Se realizó un análisis multivariante en el que se consideró como variable dependiente la aparición de Complicaciones en el postoperatorio definidas en Material y Métodos, y como variables independientes cuantitativas el IMC, los valores basales de hemoglobina y creatinina, el Euroscore II, y como variables cualitativas el sexo, el tipo de cirugía realizada, y si el paciente contó con una determinación de PCO-NM por debajo del punto de corte resultantes del análisis de partición recursiva considerando el SIR-G los días D0 o D1 del postoperatorio (PCO < 18,5 mmHg).

Tabla 42. Análisis Multivariante de Complicaciones postoperatorias

		HR	IC 95% HR	P
Hb Basal (mg/dl)		0,982	0,959-1,006	0,143
Creatinina Basal (µg/dl)		1,1014	1,003-1,025	0,012
IMC (Kg/m ²)		0,957	0,875-1,047	0,340
Euroscore II (%)		1,050	0,994-1,110	0,079
Sexo	Masculino	1		
	Femenino	1,267	0,513-3,129	0,608
Tipo de cirugía	Valvular	1		
	Revasc. Coronaria	0,756	0,262-2,183	0,606
	Valvul-+ Coronaria	1,172	0,387-3,550	0,779
	Aorta	1,024	0,158-6,650	0,980
	Otros	0,951	0,191-4,725	0,951
PCO-NM (mmHg)	>18,5	1		
	<18,5	3,057	1,303-7,712	0,010

De acuerdo con los resultados del análisis multivariante, los pacientes con PCO <18,5 mmHg en D0 o D1, contaron con un riesgo 3,05 veces más alto de sufrir la aparición de complicaciones postoperatorias (H=3,05, IC 95%=1,30-7,17, P=0,010).

6.6 Mortalidad perioperatoria

Se produjeron 8 muertes durante el periodo de seguimiento, que ocurrieron entre 3 y 45 días post-intervención, lo que supone una prevalencia de 3,7% de mortalidad postoperatoria. Solo 3 pacientes fallecieron durante su estancia en UCIPO, mientras que los 5 restantes acontecieron durante el mismo ingreso hospitalario.

Todos los exitus presentaron disfunción cardiológica postquirúrgica, 5 de ellos como shock cardiogénico y los 3 restantes como disfunción cardíaca post-cardiotomía.

Las Complicaciones concomitantes más frecuentes fueron:

- Cuatro de los pacientes presentaron además SIRSc-Grave refractario al tercer día, siendo solo en uno de los casos confirmada la causa séptica.
- Cuatro de los pacientes presentaron insuficiencia renal aguda AKI 3, precisando de terapia de reemplazo renal.
- Solo un caso se acompañó de sangrado importante, pero que no requirió intervención quirúrgica.
- Solo un caso presentó una complicación neurológica, que fue grave y de mal pronóstico funcional y vital.

Al valorar el punto de corte PCO_{NM} <18,5 mmHg en D0 y/o D1 encontramos:

Tabla 43. Exitus según valor PCO < 18,5 mmHg

	Días con PCO < 18,5 mmHg (medido en D0 y D1)			Total
	Los 2 días	Al menos 1 día	0 días	
Exitus	1 12,5%	5 62,5%	2 25%	8 100%

La mayoría de los pacientes que fueron exitus presentó al menos una determinación de PCO_{NM} < 18,5 mmHg.

$$IBriones = PCO / PAM$$

$$PCO-NM = (4,0814 \times (A/G) \times TP) / ((A/G) + 0,009 \times TP)$$

$$\text{Flujo neto de fluido} = Kf [(Pcap - Pinter) - \sigma (\pi cap - \pi inter)]$$

$$PCO = 2,1 \cdot TP + 0,16 \cdot TP^2 + 0,009 \cdot TP^3$$

DISCUSIÓN

7 DISCUSION

7.1 Análisis demográfico

Los participantes del estudio fueron una muestra representativa de la población quirúrgica de cirugía cardíaca de nuestro entorno, según los datos demográficos y los factores de riesgo cardiovascular más habituales.

Por sexo, los hombres continúan siendo el grupo de pacientes más frecuente (67,8%), con una proporción aproximadamente de 3:1 respecto a las mujeres.

La edad media fue de 67,8 años con una desviación estándar de 11,9 años.

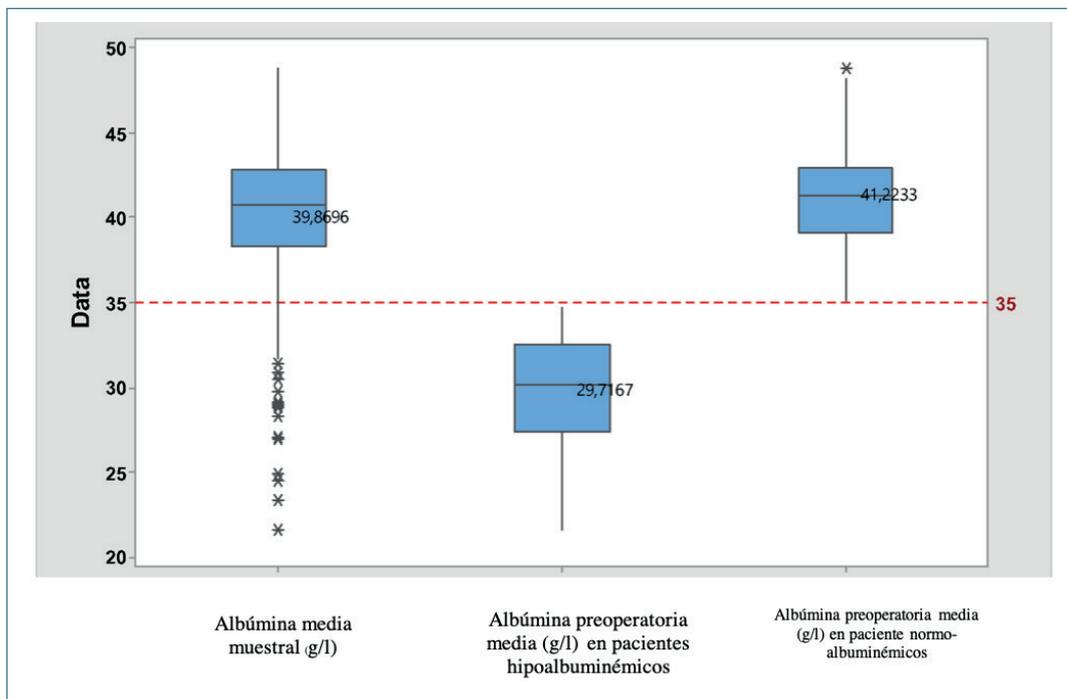
El 60% obtuvo una valoración ASA III, y un Euroscore II medio de 4,47% (DS 6,63%).

La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular asociado se muestra en las tablas 3 y 4 de los resultados. La hipertensión arterial y el sobrepeso/obesidad son los factores de riesgo cardiovascular más frecuentes (68% y 61% respectivamente). En nuestra serie, el 30,8 % (66 pacientes) tenían diabetes mellitus, siendo insulino dependientes un tercio de ellos (21 pacientes).

La tasa de enfermedad renal crónica según la historia clínica fue del 17,8% de los pacientes, siendo la cifra media del filtrado glomerular según la escala MDRD-D4 de 71,6 ml/min/1,73m² (DS 22,7 ml/min/1,73m²).

En nuestro estudio recogimos también los datos de albúmina preoperatoria. Sus importantes funciones fisiológicas y la relevancia que tiene en la PCO hace que la existencia de hipoalbuminemia preoperatoria sea un potente e independiente factor de riesgo de morbimortalidad perioperatoria según recogen múltiples artículos y ensayos (116) (117). La albúmina media preoperatoria de nuestra población de estudio fue de 39,8 g/l (DS 4,7 g/l) con una mediana de 40,8 g/l (rango 21,6-48,8). La tasa de pacientes con hipoalbuminemia preoperatoria, definida por una cifra de albúmina plasmática <35g/l, fue del 11,8%. En ellos, el valor medio de albúmina preoperatoria fue de 29,7 g/l.

Figura 46. Box-plot de los valores Albumina preoperatoria



En la población a estudio la estancia media en UCIPO fue de 4 días (DS 5, 10 días), y la estancia hospitalaria por el episodio quirúrgico fue de 15,5 días de media (DS 15,45 días).

Durante el estudio 8 pacientes fueron *exitus letalis*; todos ocurrieron más allá de las 72 horas de seguimiento postcirugía. En UCIPO fueron exitus 3 pacientes, mientras que los 5 restantes acontecieron durante su estancia hospitalaria postoperatoria.

7.2 Valores de presión coloidosmótica (PCO) e Índice de Briones (IB)

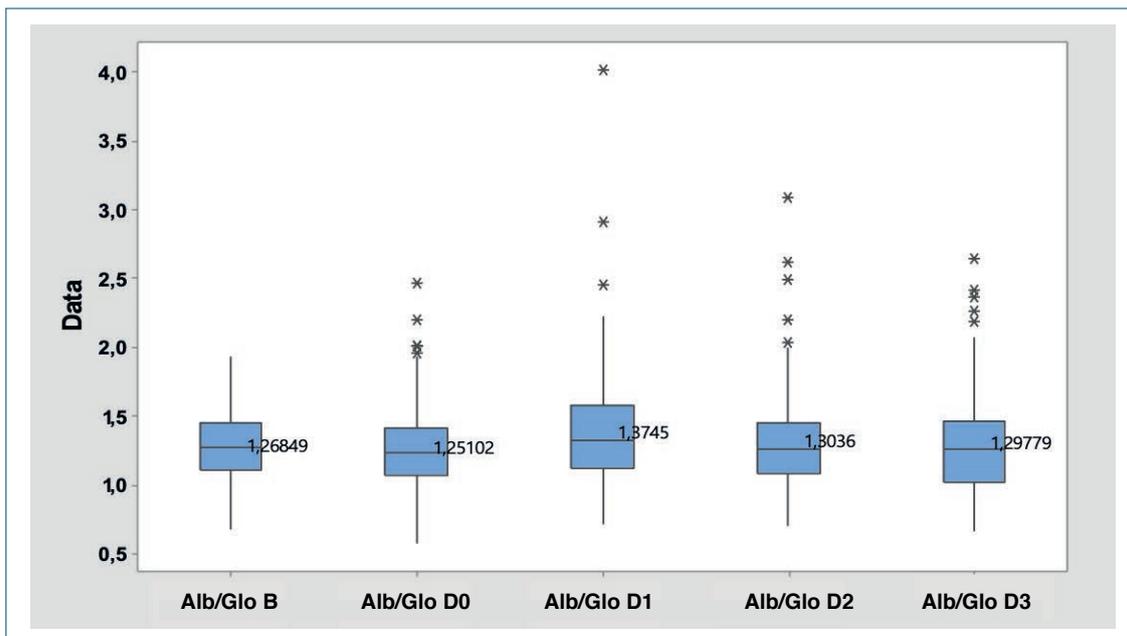
Los valores normales de la PCO plasmática están alrededor de 25mmHg (118). Nuestra población presentó un promedio de PCO basal dentro de la normalidad, tanto por la fórmula de Landis-Pappenheimer (PCO-L basal media de 26,98 mmHg), como por la de Nematbakhsh-Moradi (PCO-NM basal media de 26,96 mmHg).

Durante la cirugía cardíaca la PCO se redujo de modo importante y según los dos métodos de cálculo. Por Landis-Pappenheimer (PCO-Ladis) el descenso fue más abrupto, con una caída media de 10 mmHg desde el valor preoperatorio, mientras que por Nematbakhsh-Moradi (PCO-NM) la caída media fue de 7 mmHg. El porcentaje de caída de la PCO en estos periodos fue del 37,5% por Landis-Pappenheimer y del 25,8% por Nematbakhsh-Moradi.

Estos niveles de PCO se mantuvieron sin apenas modificación durante los 3 primeros días postoperatorios, sin recuperación del valor basal ni alcanzar valores normales.

Pese a las diferencias conceptuales de los modelos teóricos de ambas fórmulas, encontramos muy buena correlación entre los valores de PCO calculados en todas las determinaciones que se hicieron ($R^2 > 0,98$), por lo que interpretamos que, en nuestro estudio, a pesar del descenso de PCO, se mantuvo constante la proporción entre Albúmina/ Globulinas, tal como se puede observar en la siguiente figura.

Figura 47. Box-plot de la proporción Albúmina/Globulinas durante los días de seguimiento



Esto pudo ser debido a los criterios de exclusión de nuestro estudio, por los que no se incluyeron los pacientes que tuvieran enfermedades hematológicas, pierde-proteínas, en hemodiálisis, que sufrieran procesos sépticos agudos como la endocarditis, pacientes trasplantados inmunosuprimidos y aquellos portadores de una asistencia ventricular externa. Todas estas patologías pueden presentar una alteración del patrón normal de proteínas plasmáticas, con incremento de las globulinas o hipoalbuminemia.

En el estudio realizado por Chores y col. (72) en 61 pacientes de cirugía cardíaca con CEC, se utilizó la fórmula de Nematbakhsh- Moradi para estimar el valor de la PCO en diferentes momentos del postoperatorio. El promedio del mínimo valor obtenido fue de 15,6 mmHg (DS 2,3 mmHg), y encontraron una fuerte correlación entre la caída de la PCO y la existencia de balances acumulados muy positivos intra y postoperatorios que se traducían en gran ganancia ponderal por edemas, mayor tiempo de intubación, mayor número de transfusiones y estancias más prolongadas tanto en UCI como en el hospital. Siguiendo el punto de corte de 15 mmHg que Kerfoff dió en 193 (73) para la PCO plasmática en relación con la presencia de edema, dividieron a los sujetos en 2 grupos, observando que el grupo que obtuvo en algún momento durante el postoperatorio un valor de PCO-NM <15mmHg tuvo diferencias significativas en cuanto a mayor sangrado, tiempo de intubación, ganancia ponderal y estancia hospitalaria.

Según nuestros resultados, los niveles de PCO durante las primeras 24 h del postoperatorio por debajo de los 18,5 mmHg se relacionaron con un incremento en la frecuencia de aparición de complicaciones, incluido el desarrollo de un shock distributivo grave, y una prolongación de los periodos de estancia hospitalaria. Un 30,3% de nuestros pacientes presentó al menos una determinación de PCO-NM inferior a 18,5 mmHg. Una posible futura línea de investigación sería valorar si la implementación de estrategias para mantener los niveles de PCO por encima de este punto de corte se correlaciona con una disminución de la morbilidad postoperatoria.

El Índice de Briones establece la relación del valor de la PCO plasmática con la presión arterial media (PAM, ecuación número 7), y ha sido utilizado en otras especialidades como valor predictivo de pronóstico evolutivo (108)(110). Los niveles de correlación del Índice de Briones con las otras determinaciones de la PCO plasmática fueron más limitados, con unos valores en el coeficiente de correlación de Pearson entre 0,67 y 0,78. Decidimos utilizar el modelo de Landis-Pappenheimer, pues fue la empleada por Briones para crear el Índice que lleva su nombre.

En nuestro estudio utilizamos para el cálculo de la PAM la ecuación número 8, definida en capítulo Material y Métodos. Conocedores de la limitación de la fórmula, descrita para ritmos de frecuencia normal, y dado que en el postoperatorio de cirugía cardíaca es frecuente la existencia de taquiarritmias por varias causas (hipovolemia, anemia, fármacos cronotrópicos, dolor), realizamos un análisis comparativo para pacientes con taquicardia superior a 100 lpm. Registramos una incidencia de taquicardia >100 lpm en un 10-15% de los pacientes en los primeros 3 días. En estos pacientes se les recalculó la PAM según la siguiente fórmula, aceptada para ritmos taquicárdicos, en los que hay una reducción del tiempo diastólico:

Ecuación 10: Cálculo de la Presión arterial media en caso de taquiarritmias

$$\text{TAM} = (\text{TAS} + \text{TAD}) / 2$$

TAM: Presión arterial media; **TAS:** Tensión arterial sistólica; **TAD:** Tensión arterial diastólica

Evidentemente, al comparar los valores PAM obtenidos con esta fórmula respecto a la habitual (ecuación número 8), la PAM fue algo más elevada. El valor del Índice de Briones obtenido, sin embargo, solo se afectaba con un descenso en la milésima, respecto si utilizamos la PAM obtenida con la ecuación estándar. Dado este mínimo impacto en el valor del Índice de Briones, decimos utilizar en todos los pacientes del estudio la misma la fórmula.

La curva perioperatoria del valor del Índice de Briones en nuestro estudio presentó el mismo patrón que las de la PCO, con un descenso significativo en el postoperatorio inmediato respecto del basal y que se mantuvo durante el periodo de seguimiento ()

7.3 Relación de la PCO con las variables del estudio

Nuestro estudio no encontró relación entre la mayoría de las variables demográficas e intraoperatorias recogidas y el valor de la PCO en el postoperatorio, salvo en el caso de:

- Carácter de urgencia de la cirugía
- Tipo de fluido utilizado para el cebado
- Necesidad o no de transfusión de hematíes durante el intraoperatorio o durante los primeros 3 días del postoperatorio.

El descenso de PCO plasmática durante la cirugía se ha relacionado con el desarrollo de edema intersticial a nivel pulmonar, cerebral e intestinal (y otros sistemas orgánicos) (72) (119) (120).

El edema, que puede cuantificarse como la ganancia ponderal observada en el postoperatorio, se ha relacionado con un incremento de la morbimortalidad cuando supera el 20% del peso basal (119). En nuestro estudio los pacientes presentaron una ganancia de peso medio de 1,94 Kg (DS 3,64 Kg), con una mediana de 1,5 Kg. No se observó relación entre la ganancia ponderal y la variación de la PCO, así como tampoco con mayor incidencia de complicaciones ni aumento de las estancias en UCIPO o en el hospital. Hay que mencionar que, a fin de evitar errores de metodología, no se tomó como peso basal el preoperatorio, sino el peso registrado con la báscula de cama justo a su ingreso en la UCIPO (D0). Ello puede haber constituido una limitación del estudio, al obviarse la ganancia de peso adquirida ya durante el periodo intraoperatorio, pues se inician desde ese momento los fenómenos de inflamación y aumento de permeabilidad que conducen a un incremento del líquido intersticial.

Aunque el desarrollo de edema a nivel intersticial pulmonar podría comportar una peor oxigenación, no encontramos tampoco relación entre el descenso de la PCO tras la intervención y las horas de intubación/conexión a ventilación mecánica.

7.4 PCO y líquido de cebado de la CEC

Un elemento a tener en cuenta en el momento de analizar los resultados obtenidos en nuestro estudio es que se utilizaron tres tipos de fluidos para el cebado de la CEC. Durante el periodo de realización del estudio se inició un ensayo clínico randomizado que tenía el propósito de evaluar el grado de afectación renal postoperatoria según el tipo de fluido utilizado en el purgado de la CEC. Como consecuencia, los pacientes incluidos en el estudio pudieron tener uno de los tres tipos de cebado en la bomba, que fueron descritos en Material y Métodos, dependiendo de que hubiesen sido incluidos o no en el ensayo clínico, y de qué grupo se les hubiera asignado: los pacientes incluidos en el ensayo, recibieron el ó cebado tipo 2 ó 3, mientras que los pacientes que no fueron incluidos se utilizó el líquido de cebado tipo 1 para el circuito extracorpóreo.

Dado que uno de los criterios de exclusión del ensayo clínico era el presentar insuficiencia renal preoperatoria, en concreto tener una TFG < 60 ml/min, los pacientes a los que se administró un cebado tipo 2 o tipo 3 tenían toda una función renal preoperatoria normal. Por lo tanto, presentaron mejores cifras basales de filtrado glomerular y de hemoglobina preoperatoria, como mostramos en la tabla 22. El valor del Euroscore II también fue significativamente más elevado en los pacientes que no formaron parte del ensayo clínico.

Esto podría explicar también los valores de PCO basal más bajos que presentaron los pacientes con el cebado tipo 1 respecto al resto (tabla 19).

El descenso de PCO se produjo en todos los grupos de cebado, aunque la caída de PCO fue significativamente mayor si el cebado utilizado fue el tipo 2 (solo cristaloides), con un promedio de más de 11mmHg de descenso en el postoperatorio inmediato respecto a la PCO basal. El test de ANOVA mostró que estas diferencias fueron significativas (P<0,033). El hallazgo de que la caída de la PCO y del IB fuese menor en el grupo con cebado tipo 3 podría explicarse en parte por el hecho de que en su composición se utilizaba albúmina, que contribuye al mantenimiento de la presión oncótica intravascular.

Tabla 44. Test ANOVA. Descenso de PCO-Landis desde Basal a D0

	N	% Caída de PCO B-D0 (mmHg)	Desv Estandart	95% Interv Confianza	P
Cebado tipo 1	103	9,74	4,5	8,93-10,55	
Cebado tipo 2	49	11,3	3,7	10,15-12,49	0,033
Cebado tipo 3	48	9,24	3,6	8,06-10,42	

Las estancias medias en la unidad de críticos se vieron aumentadas en los pacientes con el cebado tipo 1. En UCIPPO tuvieron 4,8 días de media de ingreso (DS 5,6 días), frente a los pacientes con los cebados 2 y 3, que tuvieron unos periodos medios de ingreso de 3,8 y 2,7 días, respectivamente. Sin embargo, estas diferencias no llegaron a ser estadísticamente significativas ($P=0,057$).

En cuanto a la estancia media hospitalaria, sí que existieron diferencias significativas ($P=0,018$) entre los tres grupos, siendo más prolongada en los pacientes con cebado tipo 1 (media 18,3 días de ingreso, con DS de 17,4) que en los de los cebados 2 y 3 (con una media de 12,4 y 12,2 días respectivamente).

Más que a una posible influencia del tipo de cebado, pensamos que las diferencias en los periodos de ingreso (considerados como una medida indirecta de la morbilidad perioperatoria) creemos que se fundamenta en las características basales de los pacientes. Los pacientes incluidos en el grupo de cebado tipo 1 contaron con un promedio en la puntuación del Euroscore II superior, mayor incidencia de antecedente clínico de enfermedad renal, y menores cifras basales de hemoglobina y filtrado glomerular (tabla 22).

Figura 48. Box-plot días de ingreso en UCIPPO según el tipo de cebado de la CEC

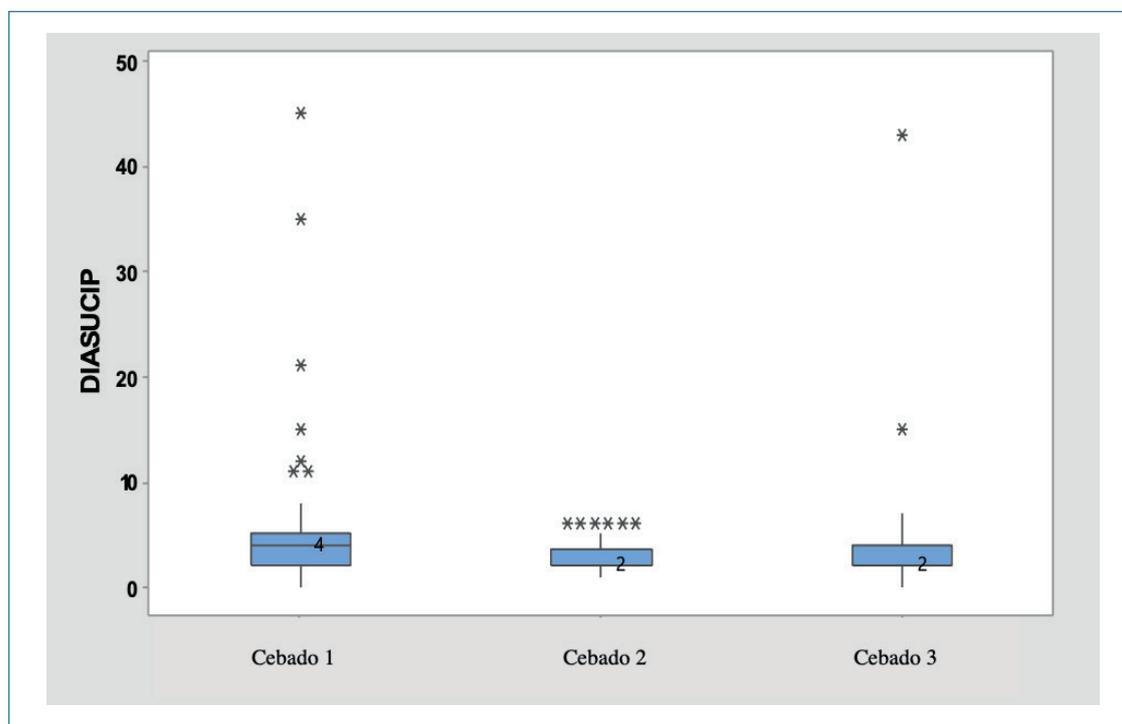
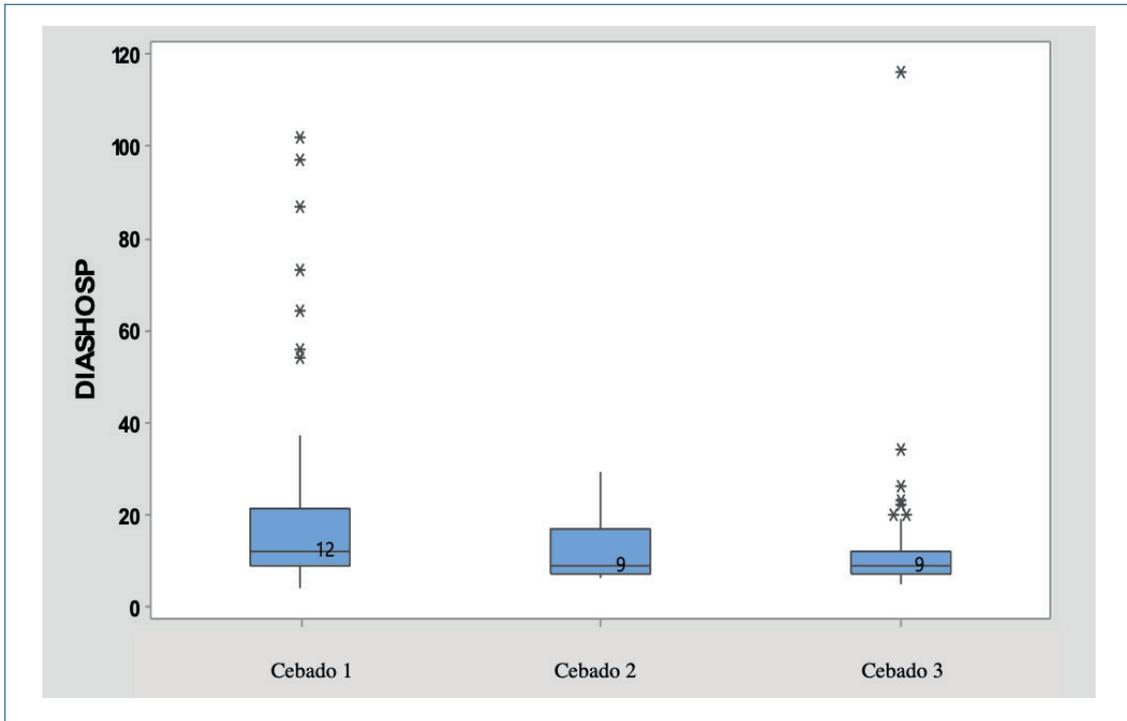


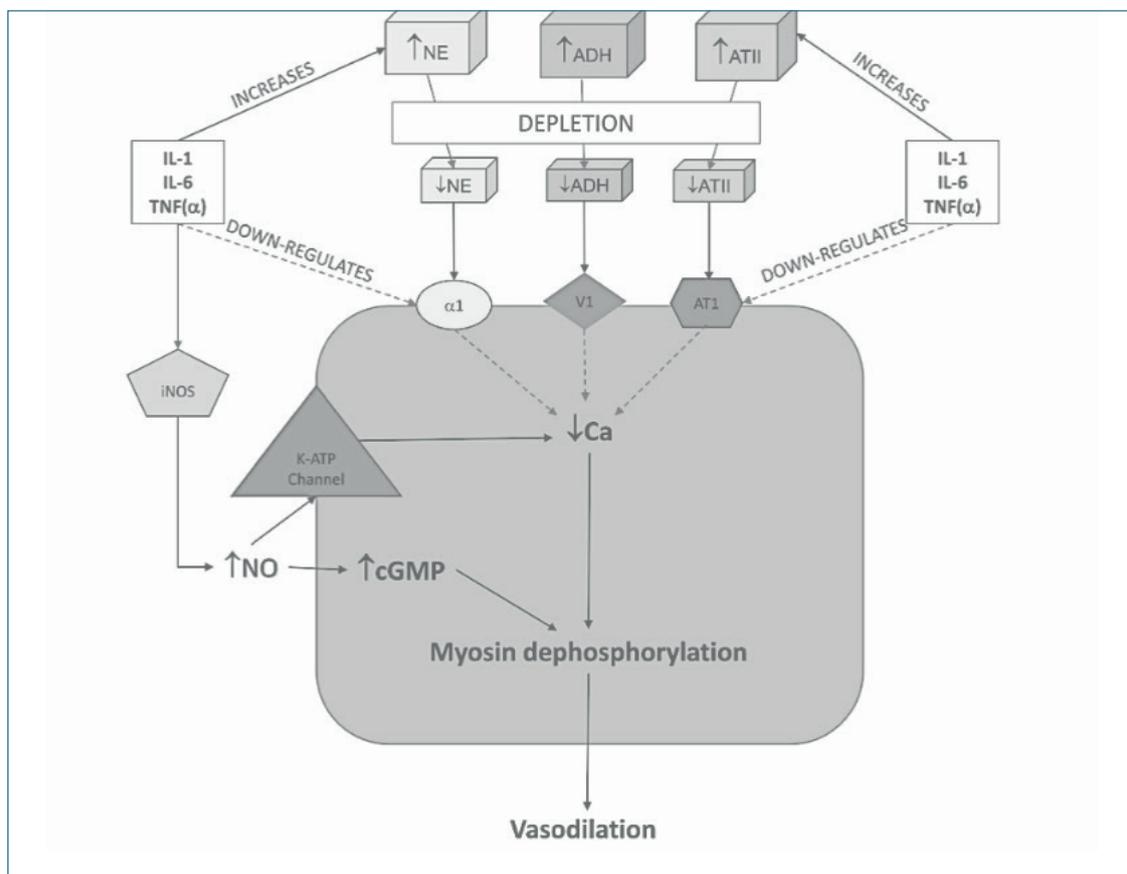
Figura 49. Box-plot días de ingreso Hospital según el tipo de cebado en la CEC



7.5 Síndrome clínico de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRSc) o Síndrome de Vasoplejia Postoperatoria

El síndrome de vasoplejia postoperatoria puede afectar a más de la mitad de los pacientes de cirugía cardiovascular mayor. Esta alta prevalencia no solo se explica por el uso del circuito de CEC, sino también por la interacción de mediadores inflamatorios a nivel del eje hipotálamo-hipofisario y de la corteza adrenal (como muestra la siguiente figura), por fenómenos de isquemia-reperfusión, hipotermia, hemodilución, además de la agresión quirúrgica y el sangrado que supone la cirugía.

Figura 50. Tomado por Busse (128)



NE: norepinefrina; ADH: hormona antidiurética; ATII: angiotensina II; α1: receptor catecolaminas alpha1
v1: receptor de vasopresina tipo 1; AT1: receptor de angiotensina tipo 1

La definición aceptada del cuadro de SIRS nació en los años 90 ante la necesidad de identificar precozmente a poblaciones de riesgo en la sepsis y comenzar estrategias diagnósticas y terapéuticas que evitaran el establecimiento del shock y el fallo multiorgánico.

La definición actual de SIRS del ACC/SCC se elaboró en base a criterios clínico-analíticos (5) siendo muy sensible pero poco específica.

Temperatura corporal de más de 38°C o menos de 36°C

1. Frecuencia cardíaca superior a 90 latidos por minuto
2. frecuencia respiratoria superior a 20 respiraciones por minuto, o presión parcial de CO₂ de menos de 32 mmHg
3. Recuento leucocitario superior a 12 x10⁹ o menos de 4 x10⁹ /l o más del 10% de formas inmaduras o bandas.

El cumplimiento de al menos 2 criterios ya es diagnóstico de SIRS.

Según algunas series (121) los criterios de SIRS se cumplen en un 13-67% de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca.

Kaukonen y col. (122), en su estudio de 13.000 pacientes de UCI con criterios de infección y algún fallo orgánico (puntuación escala SOFA >2), hallaron que uno de cada ocho de los pacientes no cumplía criterios de SIRS según la definición de ACC/SCC, y además no había relación con la evolución a fallo multiorgánico y muerte por shock séptico. Es por ello que, en la tercera reunión de la Society of Critical Care Medicine (SCCM) (123), se ha excluido el cuadro de SIRS en el establecimiento del diagnóstico de sepsis, dada su alta inespecificidad.

En el ámbito de cirugía cardíaca se han utilizado los criterios del ACC/SCC para establecer la prevalencia del SIRS postoperatorio. MacCallum y col. realizaron en 2014 (121) un análisis retrospectivo de 2.764 pacientes postoperados de cirugía cardíaca, encontrando que, a las 24 horas de la cirugía, el 96% cumplía al menos 2 criterios de SIRS, el 58,5% de los pacientes cumplían 3, y el 12,4% cumplían todos los criterios.

Años más tarde, en 2017, Dielemann y col. (124) realizaron también un estudio retrospectivo de 25.095 pacientes de cirugía cardíaca con el objetivo de encontrar factores que predispusieran al desarrollo de SIRS a las 24 horas de la cirugía. Este grupo también utilizó la definición clásica de cumplimiento de al menos 2 de los cuatro signos clásicos. La prevalencia que observaron de SIRS a las 24 horas en su estudio fue casi de 60% de los intervenidos (58,7%).

Más recientemente, en 2019, Squicciarro y cols. (125) realizaron un análisis retrospectivo unicéntrico de 502 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con el objetivo de valorar la prevalencia y el impacto clínico de SIRS, excluyendo cirugías realizadas en hipotermia severa (<30°), endocarditis y emergencias. Este grupo también definió el SIRS por el cumplimiento de 2 o más de los criterios clásicos. Tuvieron una prevalencia de SIRS a las 24 horas de solo el 28,8%. Posibles explicaciones de estos datos tan discordantes en cuanto a la prevalencia de

SIRS postoperatorio son las diferencias en cuanto al manejo médico perioperatorio, así como el tipo de técnicas quirúrgicas utilizadas (menos invasivas).

En nuestra población realizamos también un análisis considerando los criterios clásicos de ACC/CCS y dando valor SIRS positivo si cumplían 2 o más criterios.

Tabla 45. Frecuencia (%) de pacientes ingresados en UCIPO según criterios clásicos de SIRS según ACC/CCS

	4-5 horas de la cirugía D0	24 horas de la cirugía D1	48 horas de la cirugía D2	72 horas de la cirugía D3
2 criterios / 4	64,5%	30,8%	47,8%	42%
3-4 criterios / 4	7,2%	0%	9,0%	12,6%

Utilizando la definición “clásica” de SIRS, la prevalencia a las 24 horas de la cirugía (D1) fue del 30,8%. Esta cifra se aproxima a los resultados de Squicciarro (125) en su estudio retrospectivo.

MacCallum (121) había reportado una cifra del 96% de postoperados de cirugía cardíaca que en las primeras horas cumplían criterios SIRS. Nosotros observamos cifras menores, aunque también elevadas, con una prevalencia del 64%.

Creemos que esta variabilidad en la incidencia de SIRS en el postoperatorio de cirugía cardíaca entre los diferentes estudios (incluido el nuestro), puede ser debida, entre otras causas a que:

- En nuestro centro realizamos cirugías tanto en horario matinal como de tarde o nocturno. En las cirugías que finalizan ya durante la noche no es infrecuente que el paciente reciba más horas de sedación y conexión a ventilación mecánica.
- Según nuestro diseño, la evaluación considerada “postoperatorio inmediato” (D0), se realizó a las 4-6 horas de su ingreso en UCIPO, y con ese poco margen de tiempo tras la intervención es probable que los pacientes se hallaran todavía bajo los efectos de sedantes endovenosos.
- La menor frecuencia respecto a la reportada por MacCallum con los datos del 2004-2005 también podrían explicarse por las actuales técnicas anestésicas frente a las de hace casi dos décadas. Hoy día, utilizamos fármacos anestésicos de vida media corta-ultracorta, que permiten una rápida recuperación y extubación precoz en caso de no existir complicaciones.

Todos estos factores pueden influir tanto en los valores de frecuencia cardíaca, como en los de la frecuencia respiratoria o la temperatura, e incluso en la cifra de leucocitos, y por ende en el diagnóstico de SIRS según los criterios clásicos de las ACC/SCC.

Según nuestros resultados, al tercer día de la intervención (D3) todavía seguían cumpliendo criterios clásicos de SIRS como mínimo el 42% de los ingresados en UCIPO, lo que supone cerca del 23% de todos los postoperados (porque la mitad de los pacientes intervenidos habían sido dados de alta a salas de hospitalización convencional y por tanto solo mantuvimos el registro de los que estaban para los ingresados en UCIPO).

Dada la inespecificidad de la definición, la mala correlación clínica que tiene en nuestro campo, y la ausencia de valor predictivo de aparición de complicaciones ¿por qué continuamos aplicando los criterios clásicos del ACC/CSS para definir el cuadro de vasoplejia postcirugía cardíaca?

Decidimos establecer una definición diferente de “SIRS”, basada en nuestra experiencia clínica acumulada a lo largo de los últimos años en el diagnóstico y tratamiento de los frecuentes cuadros de vasodilatación postoperatoria que hallamos en estos pacientes.

Así, denominamos **“SIRS clínico” (SIRSc)**:

1. al cuadro de hipotensión postoperatoria persistente (independientemente de la cifra de diuresis) a pesar de que se haya restablecido la volemia, y descartada la etiología de fallo cardíaco, y/o
2. que para evitar la hipotensión arterial se precise de tratamiento con Noradrenalina u otro vasoconstrictor. La Noradrenalina es un potente agonista de receptores α -adrenérgicos y pobre de los receptores β -adrenérgicos, y es el fármaco de primera elección en caso de vasodilatación postcirugía cardíaca (126).

Además, señalamos la categoría de **“SIRS clínico grave”** cuando:

1. la dosis de Noradrenalina necesitada era mayor de 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ y/o
2. se asociaban 2 o más vasoconstrictores y/o
3. se iniciaba corticoterapia según protocolo habitual de la Unidad.

En los últimos años se han realizado importantes ensayos clínicos en referencia al uso de corticoides en cirugía cardíaca (127; 43) en los que se han visto los beneficios de los corticoides a dosis bajas, con reducción de la incidencia de fibrilación auricular, sangrado y de las estancias medias en UCI y en el hospital, sin asociar complicaciones por secundarias (inmunosupresión, hiperglicemia o sangrado digestivo), aunque sin mejoría de la mortalidad.

7.5.1 Prevalencia de SIRSc

La prevalencia que encontramos en nuestro estudio de “SIRS clínico” (SIRSc) postoperatorio fue del 48,6% en las primeras 4-6 horas postquirúrgica, alcanzando el 52-50% el primer y segundo día, y descendiendo drásticamente hasta el 7% de los operados al tercer día. Según nuestros resultados la respuesta inflamatoria postcirugía cardíaca se manifiesta en la mitad de los pacientes, y se autolimita a las 48 horas en la mayoría de los casos.

La prevalencia de SIRSc a las 24h (D1) fue superior a la observada si se aplicaban los criterios clásicos. Una posible explicación podría deberse a que en los criterios “clínicos” de SIRS se incluye la presencia de hipotensión arterial. La prevalencia de hipotensión suele ser alta en las primeras horas del postoperatorio, debido por una parte al estado de hipovolemia relativa que sufren estos pacientes, y por otro al efecto residual de la medicación crónica con antihipertensivos que suele recibir esta población. Esta última asociación no fue estudiada por no haberse recogido específicamente este antecedente.

Globalmente nuestra prevalencia de SIRSc en cualquier momento del seguimiento fue del 77%, es decir muy alta. Solamente 48 pacientes de toda la población a estudio (N=214), no sufrió SIRSc en ningún momento.

Por tanto, y según nuestros resultados, la vasoplejia postcirugía cardíaca es un cuadro frecuente y transitorio que se recupera al tercer día del postoperatorio.

No tuvimos en cuenta el tratamiento vasodilatador preoperatorio, hipotiroidismo u otras patologías que predispongan a hipotensión más duradera. Ante estos resultados, se nos plantean futuras líneas de investigación en busca de factores protectores frente a SIRSc postcirugía cardíaca.

7.5.2 Relación de variables con el SIRSc

A diferencia de otros autores (14) no encontramos relación en los pacientes que presentaron SIRSc con la prioridad o el tipo de intervención quirúrgica. Tampoco el tiempo de CEC o de clampaje aórtico tuvieron relación con el desarrollo de SIRSc. Nuestro estudio incluyó todas las cirugías realizadas, excepto trasplante cardíaco, implante de asistencia ventricular externa y los casos de endocarditis aguda sin cumplimiento de tratamiento antibiótico. Tampoco encontramos asociación cuando la cirugía se realizó sin necesidad de CEC.

Sí que encontramos asociación entre la presencia de SIRSc en las primeras horas (D0) en los pacientes que tuvieron niveles más bajos de hemoglobina preoperatoria, durante la CEC, y que tuvieron balances de CEC más positivos. Una explicación puede ser que la disminución del hematocrito provoca una disminución de la viscosidad sanguínea, y como consecuencia de las resistencias vasculares, favoreciéndose la aparición de hipotensión arterial. Un balance de CEC muy positivo actuaría en el mismo sentido, provocando hemodilución y caída de las resistencias vasculares periféricas.

Creemos que el trabajo multidisciplinar que se lleva a cabo a fin de mejorar las condiciones preoperatorias de los pacientes, el avance en las técnicas quirúrgicas y de perfusión, los protocolos que guían la terapia de fluidos y la transfusión a partir de parámetros tisulares y metabólicos han influido sin duda en los resultados de nuestro trabajo.

Se ha reportado una relación inversa entre la presentación del SIRS en el postoperatorio y la edad, utilizando los criterios clásicos (5), debido a la menor capacidad reactiva inflamatoria del anciano (124). Sin embargo, de acuerdo con nuestros resultados no aparecieron diferencias significativas en la frecuencia del SIRSc y a lo largo del periodo perioperatorio, salvo en el caso de las determinaciones llevadas a cabo a las 48 h (D2), contando los pacientes con un cuadro de SIRSc con una media de edad significativamente superior (69,6 años versus 65,7 años, $P=0.020$). No pudimos apreciar la existencia de relación entre el diagnóstico del SIRSc y los antecedentes de obesidad u otros factores de riesgo cardiovascular como la diabetes mellitus o la hipertensión arterial.

La necesidad de transfusión intraoperatoria de hemoderivados se asoció con el desarrollo de SIRSc en las primeras horas postcirugía (D0), y aunque se mantuvo esta tendencia el resto de los días, no fue estadísticamente significativa.

7.5.3 Relación de la PCO y el Índice de Briones con SIRSc

En nuestro estudio no encontramos relación entre el desarrollo de SIRSc y los valores de PCO. Además que el análisis de las curvas ROC, no mostró capacidad pronóstica significativa para ninguna de las determinaciones realizadas con los valores de PCO.

Sí que apareció una relación entre el Índice de Briones y el diagnóstico de SIRSc. Pero la justificación que encontramos de que el Índice de Briones cuente con capacidad pronóstica en relación con el diagnóstico de SIRSc, en tanto que no lo hagan las determinaciones de los valores de PCO estaría en que dicho índice incluye uno de los términos que definen propiamente el cuadro de vasoplejia como es el valor de la presión arterial media. En ausencia de capacidad pronóstica significativa del valor de la PCO, el Índice de Briones solo está cuantificando la relación existente entre el valor de presión arterial y el SIRSc.

Coincidiendo con otros autores (14), el cuadro de SIRSc postoperatorio prolongó el ingreso medio en UCIP0 en 1,5 días, con una media de estancia de 4,4 días (DS 5,6 días), frente a los 2,8 días (DS 1,8 días) de los pacientes que no lo presentaron.

De igual manera sucedió con la estancia hospitalaria, que se prolongó en casi 4 días en los pacientes que tuvieron SIRSc en el postoperatorio, con una media de 16,3 días (DS 16,4), respecto a los 12,3 días de periodo medio de ingreso (DS 10,0 días) de los pacientes que no lo tuvieron.

7.6 SIRSc-Grave. Shock Vasopléjico / Distributivo

Como se ha comentado anteriormente, la vasoplejia es frecuente en el postoperatorio de cirugía cardíaca (SIRSc) (128), y se suele autolimitar a partir de las 48 horas las primeras sin necesidad de tratamiento específico. Sin embargo, hay que diferenciar este cuadro “común” del estado de shock vasopléjico refractario y persistente postcirugía cardíaca, que tiene una mortalidad descrita que supera el 20% (129).

El shock vasopléjico o distributivo refractario se genera por la disfunción de los mecanismos de autorregulación de las resistencias periféricas. Esto provoca una vasodilatación persistente, que disminuye el aporte de oxígeno por los tejidos generando una disoxia celular pese a mantener el organismo un gasto cardíaco normal o elevado, y sin que la fluidoterapia sea eficaz para revertir este estado de hipoperfusión.

El diagnóstico de shock vasopléjico es fundamentalmente clínico. Diferentes signos, síntomas y marcadores sanguíneos expresan el inadecuado aporte de oxígeno a nivel intracelular (130). Es fundamental iniciar precozmente medidas de soporte para evitar la progresión a disfunción orgánica irreversible. La hipotensión generalmente presente debe ser uno de los primeros objetivos a normalizar, ya que conseguir mantener una presión de perfusión sistémica adecuada logrará recuperar el metabolismo celular normal. Una vez normalizada la volemia con fluidoterapia, se necesitan fármacos vasoconstrictores para intentar mantener el objetivo de presión arterial media >70 mmHg.

El tratamiento tiene un enfoque escalonado según la severidad del shock y la repercusión orgánica que produzca. Como primera opción terapéutica se encuentran las catecolaminas, siendo la Noradrenalina la mejor tolerada, por producir menos taquicardia y ser menos arritmogénica, frente a la Adrenalina y Dopamina (131). La dosis de vasopresor resulta ser un buen predictor de mortalidad a corto plazo en estos casos. La Noradrenalina se recomienda como vasoconstrictor de primera línea y dosis de $0,5-1 \mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ se han aceptado como “dosis altas” en casos de shock vasopléjico (112), no siendo aconsejable superarlas por su potencial toxicidad.

Como segunda línea terapéutica se encuentran otros fármacos, como los corticoides, el azul de metileno, la vasopresina, el ácido ascórbico y la tiamina.

La conducta actual es mantener un tratamiento equilibrado entre terapias de primera y segunda línea, con el propósito de reducir al máximo la dosis de catecolaminas a fin de disminuir sus efectos secundarios y limitar su toxicidad.

Los cuadros de shock vasopléjico o distributivo en nuestro estudio los hemos denominado SIRSc-Grave (SIRSc-G), y los definimos como el cuadro de SIRSc que además precisa, para mantener una adecuada presión de perfusión, la utilización de dosis altas de Noradrenalina ($>1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) y/o asociación de varios vasopresores y/o inicio de tratamiento con hidrocortisona.

Mazine y col. (132) encontraron que la insuficiencia adrenal relativa secundaria (RAI) es común en los pacientes postcirugía cardíaca, con un 56% de incidencia en la serie de su estudio. Se atribuye en parte al estrés quirúrgico y a otros factores favorecedores como la edad, baja fracción de eyección y urgencia de la cirugía, aunque también se ha visto que hay una reducción del metabolismo que contribuiría a aumentar la hipercortisolemia generada por el estrés. Coincidimos con los autores en que, aunque no se han visto diferencias en la mortalidad, el tratamiento con corticoides ante casos de SIRSc-Grave y persistente se debe valorar, y se precisan de futuros estudios para determinar si este subgrupo de pacientes se beneficia realmente en términos de morbimortalidad.

7.6.1 Prevalencia de SIRSc-Grave

La prevalencia global de pacientes con SIRSc-G que tuvimos en nuestro estudio en cualquier momento del periodo a estudio fue del 12%.

La mayor incidencia de SIRSc-Grave la encontramos en el postoperatorio inmediato (D2), representando el 10% de los pacientes con SIRSc. El porcentaje de pacientes diagnosticados de SIRSc-G aumentó a lo largo del periodo postoperatorio hasta alcanzar una frecuencia máxima el 2º día postoperatorio, en el cual el 11% de los pacientes evaluados contaron con el diagnóstico de SIRSc-G. Durante el 3er día postoperatorio este porcentaje disminuyó al 3,4%, si bien debe tenerse en cuenta la reducción sustancial en el número de pacientes que podían ser evaluados, pues la mayoría estaban dados de alta. Aún así, dado que los pacientes dados de alta de la UCIPPO necesariamente no cumplían criterios de SIRSc-Grave, consideramos que el porcentaje real de esta entidad a partir del 3er día postoperatorio es muy bajo.

Pese a que la definición de la entidad de SIRSc-Grave o shock distributivo, fue definida específicamente para el estudio, hemos encontrado que nuestra prevalencia coincide con los datos que encontró MacCallum (46) en los que el 12,2 % de los pacientes cumplían los 4 criterios clásicos (5) SIRS a las 24h.

Se ha descrito que el desarrollo del síndrome de vasoplejia postoperatoria grave, el que requiere tratamiento con vasoconstrictores, sucede más frecuentemente en pacientes que siguen tratamiento crónico con beta-bloqueantes o con Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECAs) (133). Al no tener recogido como dato preoperatorio el tipo de tratamiento habitual, no pudimos valorar esta asociación.

7.6.2 Estancias medias en UCIPPO y en el hospital en caso de SIRSc - SIRSc-Grave

El cuadro de shock vasopléjico (SIRSc-Grave) precisa de una estrecha vigilancia hemodinámica, medidas de soporte y tratamiento específico, lo que prolonga las estancias hospitalarias, a diferencia de los pacientes que presentan un cuadro de vasoplejia común postoperatoria, que se autolimita sin tratamiento (134).

En nuestro estudio, los pacientes con SIRSc-G precisaron una estancia media en UCIPO de 10,6 días, frente a los 3,2 días de media que estuvieron ingresados los pacientes con SIRSc no grave. Esto supone una media de 7 días más de ingreso en UCIPO en caso de SIRSc-Grave.

De igual modo, hubo un incremento en los días de estancia hospitalaria en los pacientes que tuvieron un SIRSc-Grave, respecto a los pacientes con SIRSc no grave, con un promedio de estancia 21 días superior: 34 días de media en pacientes con SIRSc-G frente a 13 días de ingreso en pacientes con SIRSc no grave.

Estos resultados vienen a indicar que las diferencias existentes en los periodos de ingreso en la UCIPO, así como en los periodos de ingreso hospitalario que se observaron en relación al diagnóstico del SIRSc, se producen a expensas de los pacientes con SIRSc-G. Considerando estos periodos de ingreso como un marcador subsidiario de morbilidad postoperatoria, no aparecieron diferencias significativas entre los periodos de ingreso de los pacientes sin SIRSc y los pacientes con SIRSc catalogado como no grave.

7.6.3 Relación de variables con SIRSc-Grave

Dada la importante repercusión que tiene el desarrollo de un cuadro de SIRSc-Grave tras cirugía cardíaca, uno de los actuales retos de la comunidad científica es encontrar valores predictivos pre e intraoperatorios para poder iniciar un tratamiento preventivo precoz.

En nuestra serie, encontramos que los pacientes que desarrollaron SIRSc-Grave en el postoperatorio tenían asociación con las variables que presentamos en la tabla 44.

Tabla 46. Factores de riesgo asociados a SIRSc-Grave

	P
EUROSCORE II	0,018
FEVI (%)	0,012
Albúmina Basal	0,005
Carácter Prioritario o Urgente- Emergente	0,0001
Cirugía Combinada (valvular y coronaria)	0,003
Tipo 1 de cebado de CEC	0,058
Tiempo de CEC	0,001
Tiempo de Clampaje aórtico	0,001
Balance de CEC elevados (1800 ml)	0,005
Cifras más bajas de Hb en CEC	0,026
Saturaciones venosas centrales más bajas	0,039
Mayor hipotermia en CEC	0,0001
Peores lácticos en CEC	0,0001
Transfusión hemoderivados	0,0001

Nuestros resultados fueron congruentes con otras publicaciones, en las que se señala que el mayor estrés de la cirugía urgente y las cirugías de mayor duración (como las combinadas) suele producir una mayor respuesta inflamatoria y, sobre todo, más persistente.

La transfusión ha sido el factor que con mayor fuerza se correlaciona con el SIRSc-Grave en nuestra población. Hoy en día existe unanimidad en que la transfusión aumenta no solo la mortalidad, sino también las complicaciones de los pacientes de cirugía cardíaca. Una mayor incidencia transfusional se asocia a la anemia preoperatoria, a la duración de la intervención, al sangrado perioperatorio y a estados de shock. Puede ser, por otra parte, un factor de riesgo independiente que incremente la morbilidad en el shock vasopléjico (135; 136; 137), dado que aumenta el grado de vasodilatación, el riesgo de lesión renal, de disfunción cardíaca y pulmonar, e incluso la incidencia de infecciones (mediastinitis, neumonía, genitourinarias, sepsis), tal como han señalado multiplicitud de estudios (138; 139; 140; 141; 142).

Dieleman y col. (124) realizaron un análisis retrospectivo incluyendo 25.095 pacientes con el objetivo de encontrar factores de riesgo asociados al desarrollo de shock vasopléjico a las 24 horas tras una cirugía cardíaca. Se encontró una relación inversa entre éste y la edad, teniendo mayor riesgo los pacientes más jóvenes (los < 43 años tenían un RR de 1,38, frente al 1,03 para los >83 años. Por otra parte, encontró mayor riesgo en pacientes con obesidad e IMC >30, diabetes mellitus, disfunción ventricular izquierda y en los que se implantó un balón de contrapulsación intraaórtico en la cirugía. La hipótesis sugerida es la menor capacidad de respuesta inflamatoria inmune descrita en los ancianos.

En nuestro estudio no encontramos asociación entre el desarrollo de SIRSc-G y las variables descritas por Dielman, salvo para los pacientes con disfunción ventricular izquierda preoperatoria.

Los pacientes con disfunción cardíaca se encuentran en un estado proinflamatorio crónico, lo que a su vez produce que se progrese en una disfunción de la mitocondria de los miocitos. Esta disfunción mitocondrial induce un mayor estrés oxidativo y producción de radicales libres, (143), lo que podría explicar en parte la relación que encontramos entre los pacientes con fracción de eyección más baja y el desarrollo de SIRSc-Grave.

Creemos que la relación encontrada entre SIRSc-Grave con el tipo de cebado tipo1, fue debida a las diferencias entre las variables preoperatorias basales que tuvieron estos pacientes, tal como comentamos anteriormente.

Sí que encontramos relación entre el desarrollo de SIRSc-Grave y las menores cifras de albúmina preoperatoria, por lo que decidimos estudiarla de modo individualizado.

A. Hipoalbuminemia

En base a nuestros resultados y dado que la albúmina es la molécula responsable de aproximadamente el 80% del valor de la PCO, decidimos explorar el comportamiento de la albúmina en el postoperatorio de nuestros pacientes.

Según la revisión realizada en 2019 por Soeters (144), la concentración de albúmina es un indicador adecuado del estado clínico de enfermedades crónicas reagudizadas o de patologías agudas. En contra de lo que en muchas ocasiones se piensa, la hipoalbuminemia (definida como valor plasmático de Alb <35g/l) no siempre refleja un estado de malnutrición, pues otras condiciones asociadas pueden provocar defectos en la síntesis y/o la eliminación de esta proteína.

En pacientes con insuficiencia cardíaca, la hipoalbuminemia puede también ser reflejo del estado proinflamatorio y de estrés oxidativo crónico descrito en esta población, que conlleva una alteración de la permeabilidad vascular y favorece la presencia de edemas.

Se ha reportado (145) que la hipoalbuminemia podría constituir un factor de riesgo importante de sufrir un primer episodio de infarto de miocardio, explicando hasta el 41% del riesgo atribuible, y que las concentraciones de albúmina plasmática tienen una asociación inversa e independiente con el riesgo de eventos coronarios (146).

Hasta el 20% de los pacientes ingresados presentan hipoalbuminemia crónica según Peralta y col. (147). La importancia de la hipoalbuminemia fue reportada en el metaanálisis que realizaron Vincent y col. (148), en el que concluyeron que por cada 10g/l de descenso de albúmina se incrementaba el riesgo de muerte en un 137%, de complicaciones un 89%, la estancia hospitalaria en un 28%, y generaba un aumento del consumo de recursos del 66%.

En el ámbito de cirugía cardíaca se han desarrollado muchos estudios con el objetivo de evaluar la implicación de la hipoalbuminemia en la evolución perioperatoria. Karas y col. (149) publicaron en 2015 una revisión de las publicaciones que daban respuesta a esta cuestión, concluyendo que existía una mayor incidencia de daño renal agudo y tasas de infección y mortalidad más elevadas en los pacientes con hipoalbuminemia preoperatoria.

En nuestro estudio tuvimos estrictos criterios de exclusión para patologías que pudiesen favorecer la hipoalbuminemia crónica. Consideramos como hipoalbuminemia valores de albúmina en plasma < 35 g/l. La tasa de hipoalbuminemia preoperatoria en nuestra población fue del 11,8%.

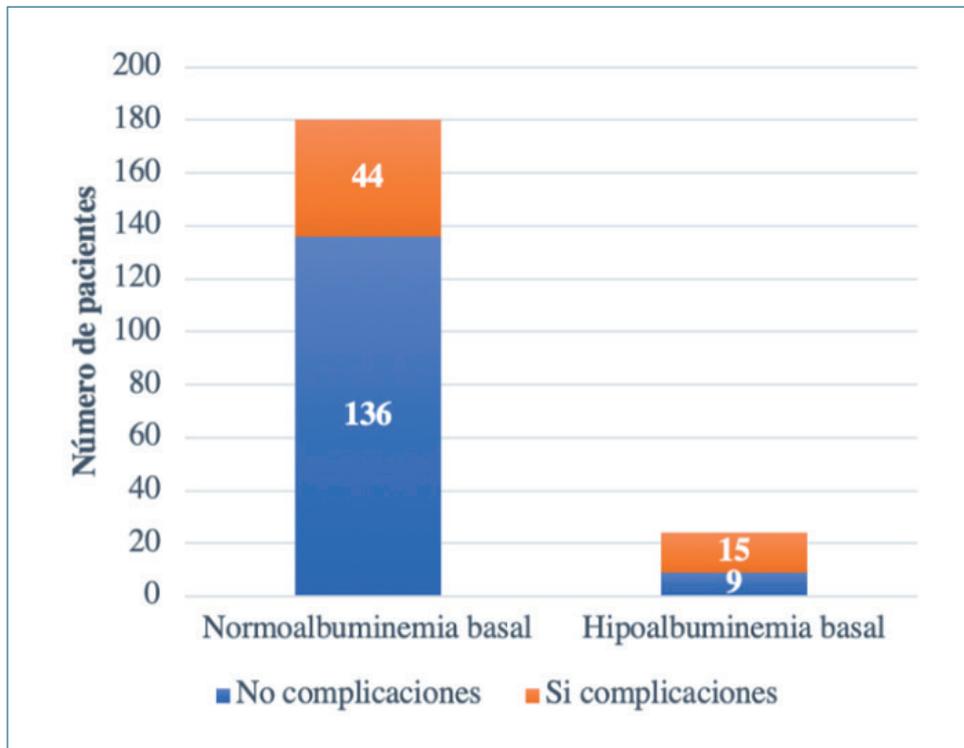
Dado que globalmente tuvimos una baja mortalidad (3,7%), no pudimos encontrar relación estadísticamente significativa entre el valor de albúmina preoperatoria y el exitus postoperatorio. De los ocho pacientes fallecidos, solo uno presentaba hipoalbuminemia basal.

En cambio, sí que encontramos en los pacientes con hipoalbuminemia basal 2,5 veces mayor riesgo de sufrir las Complicaciones postoperatorias descritas por el estudio y/o SIRSc-Grave, con evidencia de asociación a través de la prueba Chi-Cuadrado (Pearson Chi-Square = 14,919; DF = 1; P-Value = 0,000, Likelihood Ratio Chi-Square = 13,422; DF = 1; P-Value = 0,000).

Tabla 47. Frecuencia (%) de Complicaciones y/o SIRSc-Grave en relación a la Albúmina preoperatoria

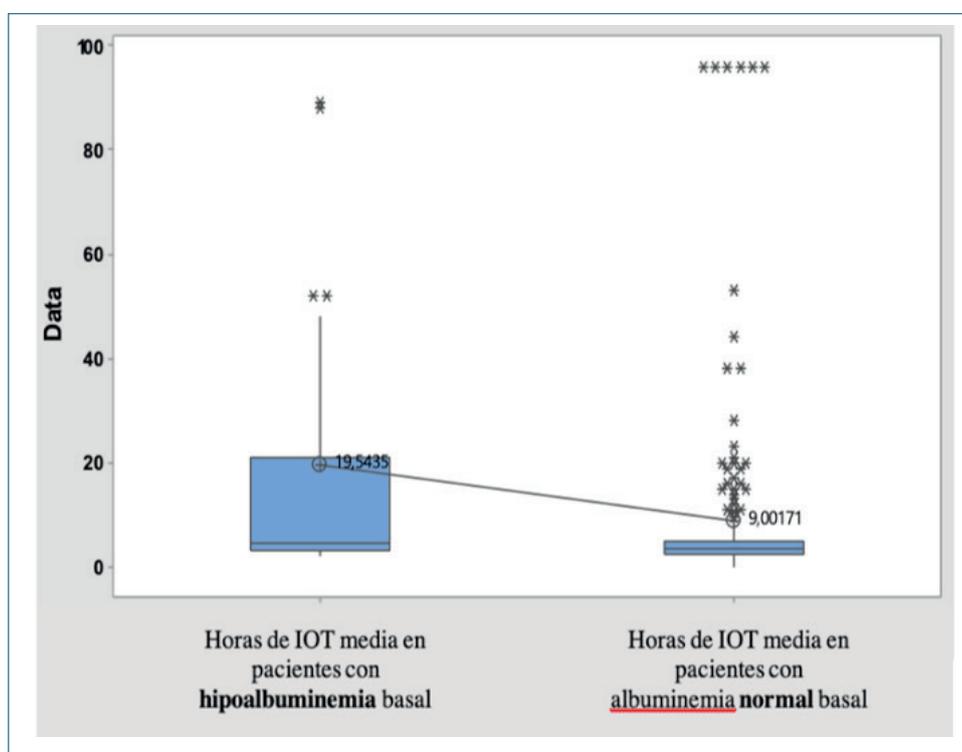
	Complicaciones * y/o SIRSc-G
Población a estudio N=214	XXX 29,0%
Hipoalbuminemia preoperatoria (<35 g/l)	15 (62,5%)
Normoalbuminemia preoperatoria (>35 g/l)	44 (24,4%)

Figura 51. Distribución de estancia media Hospitalaria según la Albúmina preoperatoria y la presentación de Complicaciones y/o SIRSc-Grave



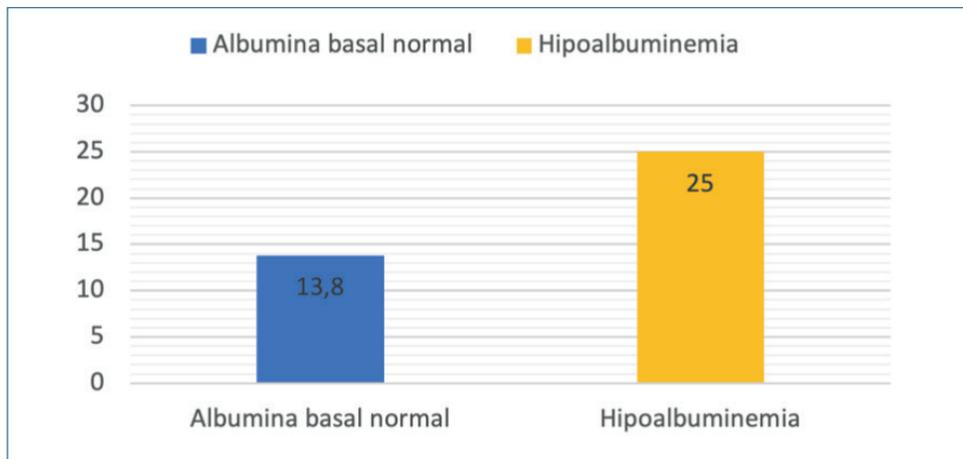
Dado que la hipoalbuminemia puede favorecer el desarrollo de edema pulmonar, quisimos valorar si ésta prolongaba el tiempo de intubación y ventilación mecánica en nuestro estudio. Tomamos la referencia dada por Zilberberg (150), que consideraba que existía intubación prolongada si el paciente permanecía con ventilación mecánica a las 96 horas del postoperatorio. Los resultados mostraron que los pacientes con hipoalbuminemia preoperatoria tuvieron como media 10,5 horas más de intubación que los pacientes normoalbuminémicos, pese a que no encontramos diferencias estadísticamente significativas (T-Test of 2 difference; $P = 0,082$; $DF = 24$)

Figura 52. Box-plot de las horas IOT, según las cifras de Albúmina preoperatoria



En referencia a la estancia hospitalaria, observamos que los pacientes con hipoalbuminemia basal tuvieron una estancia media de 25 días (DS 16,7 días), mientras que los pacientes con valores normales la media de ingreso fue de 13,8 días (DS 13,8 días). Esta diferencia de 11,25 días más de ingreso en los pacientes hipoalbuminémicos resultó ser estadísticamente significativa al realizar el T-test ($P=0,004$).

Figura 53. Distribución de estancia media Hospitalaria según la Albúmina preoperatoria



La asociación que hemos encontrado entre la hipoalbuminemia preoperatoria y un mayor riesgo de shock vasopléjico, complicaciones postoperatorias, más horas de intubación y estancias más prolongadas configura una posible línea de trabajo en el futuro.

7.6.4 Asociación entre aparición de complicaciones y SIRSc-Grave

El shock vasopléjico es una complicación importante que, como hemos visto, puede suceder en el postoperatorio de cirugía cardíaca. La reacción inflamatoria exagerada y refractaria que se halla en la base de su fisiopatología puede contribuir directamente al desarrollo de otras complicaciones, como disfunción cardíaca, fallo renal, respiratorio, neurológico, hepático, coagulopatía y hemorragia y, finalmente, fallo multiorgánico. Todas estas lesiones, además, se ven potenciadas por el estado de hipotensión/hipoperfusión que se asocia al SIRSc-G.

Dado el diseño de nuestro estudio, focalizado en los valores de la presión coloidosmótica del plasma (PCO) y del Índice de Briones (IB), y especialmente en su relación con la vasoplejia postoperatoria, decidimos tratar por separado el SIRSc y el SIRSc-G del resto de complicaciones que pueden suceder tras cirugía cardíaca.

Por ello definimos las complicaciones postoperatorias tal y como se refleja en el apartado de Material y Métodos.

Entre los pacientes incluidos en el estudio encontramos una prevalencia del 19% pacientes con complicaciones.

Como era de esperar, los pacientes que sufrieron un SIRSc-Grave presentaron simultáneamente una mayor incidencia de otras complicaciones ($P=0,001$), representando casi el 60% del total de pacientes que tuvieron alguna complicación durante el postoperatorio.

7.6.5 Relación de PCO y SIRSc-Grave

El descenso de la PCO fue mayor en los pacientes con SIRSc-Grave, estimada tanto por la fórmula de Landis-Pappenheimer como por la de Nematbakhsh-Moradi.

Los valores de PCO en pacientes con SIRSc-G estuvieron por debajo de la media global de modo significativo ($P < 0,05$), alcanzando las determinaciones del postoperatorio inmediato (D0) y a las 24 horas de la operación (D1) los niveles más bajos.

La PCO-Landis media en los pacientes con SIRSc-Grave a las 24 horas fue de < 14 mmHg, mientras que según la fórmula de PCO-NM la media fue de 18,5 mmHg.

Los valores absolutos de la PCO medida por ambos modelos matemáticos muestran un decalaje que se mantuvo prácticamente constante a lo largo del tiempo, con una buena correlación entre ambas fórmulas. El modelo de Landis Pappenheimer es un modelo polinómico de una sola variable, mientras que el propuesto por Nematbakhsh y Moradi contiene dos variables en una función más elaborada.

Según el análisis predictivo de SIRSc-G que hicimos mediante curvas ROC, el valor de PCO por Nematbakhsh y Moradi las 24 horas postcirugía (D1), fue el que mejor valor pronóstico obtuvo (AUC 0,77). Por lo tanto, escogimos este parámetro (PCO-NM_D1) para realizar el análisis de partición recursiva, tomando como variable dependiente el desarrollo o no de SIRSc-G, y obteniendo un valor de PCO $< 18,5$ mmHg como punto de corte que distinguía las dos subpoblaciones con mayor o menor riesgo de presentar SIRSc-G, respectivamente.

La frecuencia de SIRSc-G en los pacientes con un valor de PCO durante el primer día postoperatorio (D1) inferior a 18,5 mmHg ($n=59$, 27,6%) fue del 30,5%, frente al 5,2% en el grupo de pacientes con unos valores de PCO superiores ($n=155$, 72,4%).

Los pacientes con al menos una determinación de PCO-NM $< 18,5$ mmHg, contaron con 4,54 veces mayor riesgo de sufrir otra complicación (HR 4,4, IC 95% 2,22-9,27, $P=0,0001$) durante el postoperatorio. Estos resultados influyeron igualmente en los periodos de estancia en la UCIPO y en el ingreso hospitalario.

Los pacientes que al menos una vez tuvieron una determinación de la PCO-NM $< 18,5$ mmHg prolongaron su estancia en UCIPO casi el doble de días, respecto a los que tuvieron un valor de PCO superior (media de 6,39 días de estancia en UCIPO, frente a 3,15 días). Del mismo modo, los pacientes que al menos una vez habían tenido un valor de PCO $< 18,5$ mmHg, prolongaron su estancia hospitalaria casi el doble de días (con una estancia media de 23 días, frente a solo 12 días que estuvieron aquellos con PCO por encima del punto de corte de PCO $> 18,5$ mmHg).

Se realizó un estudio multivariante en el que se incluyeron como variables independientes, además de la categoría en la determinación de la PCO considerando el valor de 18,5 mmHg como punto de corte, variables con capacidad de asociarse con la aparición de complicaciones postoperatorias, como la hemoglobina y la creatinina basales, el Euroscore II, el sexo o el tipo de cirugía. Los resultados del análisis multivariante mostraron que el valor de PCO mantuvo una capacidad pronóstica independiente en relación a la aparición de complicaciones. Los

pacientes con al menos una determinación de la PCO-NM $<18,5\text{mmHg}$ vieron aumentado 3 veces el riesgo de sufrir alguna de las complicaciones determinadas en el estudio (HR 3,057, IC 95% HR 1,3-7,7, $P=0,010$).

De acuerdo con nuestros resultados, uno de los objetivos a valorar en el manejo postoperatorio de los pacientes de cirugía cardíaca sería el mantener unos niveles de PCO superiores a $18,5\text{mmHg}$.

Quedaría por dilucidar la existencia de un nexo de causalidad entre la reducción en los valores de PCO y la aparición de complicaciones postoperatorias.

Sería necesario realizar modelos de intervención para mantener la PCO $<18\text{mmHg}$, para poder establecer causalidad con el desarrollo de shock vasoplejico y otras complicaciones en el postoperatorio de cirugía cardíaca.

7.7 Limitaciones

Al ser un estudio observacional y basado en nuestra práctica clínica, recogimos las variables con las que trabajamos diariamente:

Registramos el valor de la tensión arterial preoperatoria basal tomada con esfigmomanómetro, mientras que el resto de valores los tomamos mediante monitorización arterial cruenta. No tuvimos en cuenta si el acceso era central o periférico (estos últimos pueden presentar más artefactos (151; 152; 153).

No se utilizaron marcadores bioquímicos adicionales a los utilizados en la práctica habitual del postoperatorio de cirugía cardíaca.

Otra limitación es que no hemos utilizado medidas directas de la presión coloidosmótica del plasma por oncómetro para validar el valor de nuestros cálculos.

No se tuvo en cuenta el horario de inicio y de finalización de cirugía, que pueden ser un factor de confusión de SIRSc, dado que puede influir en que un paciente esté más horas intubado, bajo los efectos sedantes de hipnóticos endovenosos que favorecen la hipotensión por efecto vasodilatador secundario.

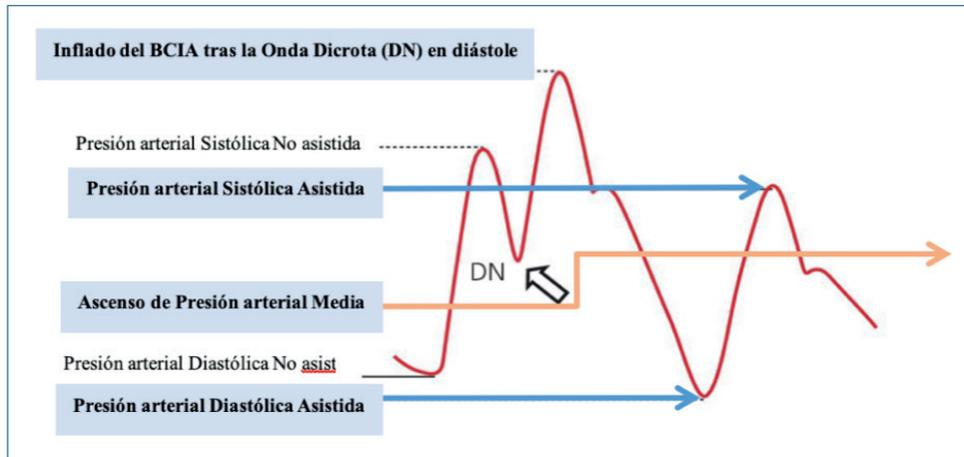
La fiabilidad del balance de líquidos diario registrado en las hojas de enfermería no siempre fue adecuado, por lo que se desestimó analizar este dato, que hubiera podido aportar importante información al estudio.

De los 214 pacientes, 11 de ellos fueron asistidos con balón de contrapulsación intraaórtico (BCIA) durante el postoperatorio. Este dispositivo mecánico de soporte circulatorio, consistente en un catéter que cuenta con un balón en la punta y que queda a nivel del inicio de la aorta descendente, realiza ciclos de hinchado en diástole y deshinchado en sístole, aumentando de este modo la presión de perfusión en las arterias coronarias y troncos supraaórticos en la diástole, y disminuyendo la postcarga cardíaca durante la sístole.

El balón de contrapulsación afecta directamente los valores de la presión arterial, produciendo:

- Disminución de la PAS, hasta del 10% respecto del latido normal (con ello provoca una reducción de la postcarga cardíaca en sístole)
- Aumento de la PAD, y con ello de la PAM
- Disminución de la presión tele diastólica aórtica hasta en un 30%

Figura 54. Curva de presión arterial con BCIA



1. En nuestro estudio, el valor de la PAM es un parámetro utilizado para calcular el Índice de Briones, y también forma parte de la definición de SIRSc. Por ello valoramos el impacto del uso de balón sobre estos dos parámetros por separado:
Hicimos el análisis mediante T-Test Two-Samples (IC 95%) para valorar el Índice de Briones a las 24 horas de la cirugía en el grupo de pacientes con /sin BCPIA. No encontramos diferencias de los valores medios el IB ($P=0,881$), viendo que además solo afectaba a la milésima de su valor (Figura 57), por lo que consideramos el impacto era despreciable y no retiramos del estudio los 11 pacientes con BCIA.

Figura 55. Distribución de pacientes con /sin BCIA en el D1 y el valor IB_D1

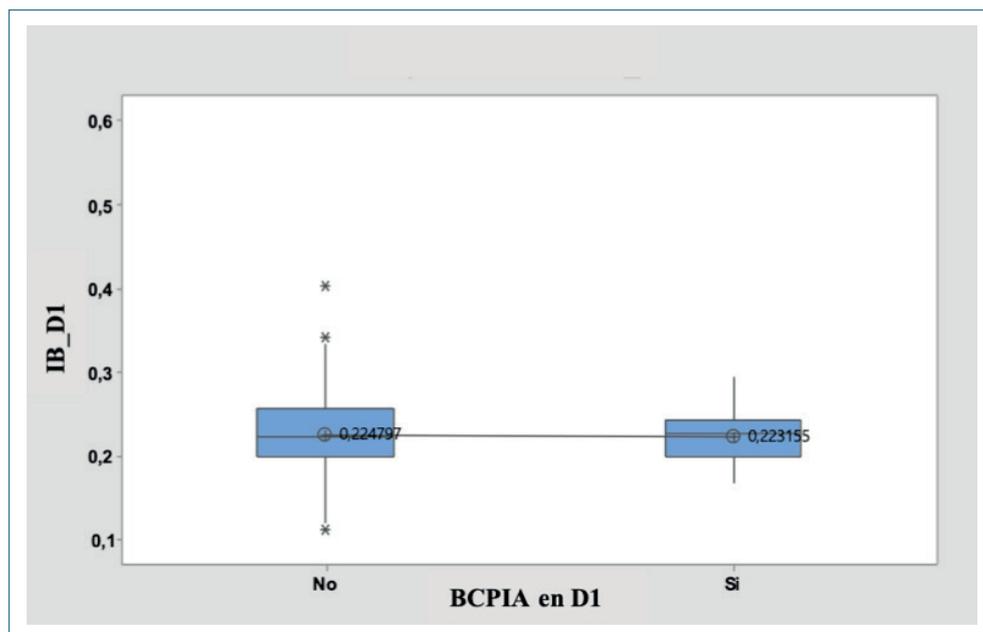


Tabla 48. T-Test Two-Samples (IC 95%) del IB_D1 en los pacientes con/sin BCIA

BCPIA_D1	N	Mean	Desv St	SE Mean	P	DF
No	202	0,22	0,04	0,0030		
Si	11	0,22	0,03	0,010	0,881	11

2. En cuanto a la sobreestimación de la PAM en el postoperatorio de los 11 pacientes con BCIA, y en lo referente al diagnóstico de SIRSc o SIRSc-Grave, valoramos que, al ser un estudio basado en la práctica clínica, son precisamente esos valores de presión arterial los que se utilizan en el diagnóstico clínico de SIRSc / SIRSc-G y guían las terapias en estos pacientes. Por ello dimos por válidas las cifras de las presiones arteriales de los pacientes portadores de balón, tal como se realiza en nuestra rutina asistencial habitual.

7.8 Futuras líneas de trabajo

7.8.1 Mantener PCO > 18,5 mmHg durante el postoperatorio de cirugía cardíaca

Creemos que puede resultar interesante estudiar si el punto de corte encontrado para el valor de PCO de >18,5mmHg puede ser integrado, junto con otros parámetros que habitualmente utilizamos, en un algoritmo de mantenimiento de la estabilidad hemodinámica, estableciendo estrategias de fluidoterapia con potencial oncótico, dirigidas a que se mantenga por encima de ese punto de corte y observar si ello se correlaciona con una mejoría en la morbimortalidad de estos pacientes.

7.8.2 Incorporación de la medición directa por Oncómetro

Para dar validez a los valores estimados, esperamos que se pueda incorporar un oncómetro tanto en el intra como en el postoperatorio, y obtener la medición exacta de PCO plasmática.

7.8.3 Cuantificación del edema por métodos no invasivos

Los parámetros no invasivos utilizados para valorar el edema, como son la ganancia ponderal, los balances globales o las horas de intubación, en nuestra opinión son con frecuencia fuente de error. Existen métodos invasivos como la termodilución transpulmonar, que proporciona parámetros como el ELWI (*Extravascular Lung Water Index*), que también se utiliza con buena correlación en la valoración del edema intersticial pulmonar. Se han desarrollado también técnicas de bioimpedancia transcutánea, implantada inicialmente en pacientes con hemodiálisis para la estimación del peso seco, pero con un auge mayor en los últimos años, en los que se está ampliando su utilización en pacientes críticos. La Bioimpedancia es un sistema no invasivo, indoloro y rápido, que estima el grado de hidratación en pacientes críticos con una correlación y valor predictivo mejor que los parámetros habitualmente utilizados (154) .

$$I_{\text{Briones}} = \text{PCO} / \text{PAM}$$

$$\text{PCO-NM} = (4,0814 \times (A/G) \times TP) / ((A/G) + 0,0177 TP)$$

$$\text{Flujo neto de fluido} = K_f [(P_{\text{cap}} - P_{\text{inter}}) - \sigma \cdot (\pi_{\text{cap}} - \pi_{\text{inter}})]$$

$$\text{PCO} = 2,1 TP + 0,16 TP^2 + 0,009 TP^3$$

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. *En los pacientes sometidos a un procedimiento de cirugía cardíaca se produjo un descenso significativo en los valores de presión coloidosmótica plasmática durante el postoperatorio inmediato, manteniéndose estables estos niveles reducidos a lo largo de los primeros días del postoperatorio.*
2. *Un 77.5% de los pacientes desarrollaron un síndrome de vasoplejia postoperatoria (Síndrome clínico de Respuesta Inflamatoria Sistémica – SIRSc) a lo largo del periodo postoperatorio. El porcentaje de pacientes con diagnóstico de shock distributivo o SIRSc-Grave fue del 12.1%.*
3. *No apareció una relación entre los valores de presión coloidosmótica plasmática a lo largo del periodo postoperatorio medidos de acuerdo con las fórmulas de estimación diseñadas por Landis-Pappenheimer o Nematbakhsh-Moradi y el síndrome de vasoplejia postoperatoria (Síndrome clínico de Respuesta Inflamatoria Sistémica – SIRSc).*
4. *Los pacientes con valores de presión coloidosmótica plasmática medida de acuerdo la fórmula de Nematbakhsh-Moradi inferiores a 18.5 mmHg a lo largo del periodo postoperatorio contaron con un incremento significativo en el riesgo de aparición de SIRSc-Grave. Existió una relación entre la existencia de determinaciones de la presión coloidosmótica plasmática inferiores a 18.5 mmHg y la aparición de complicaciones postoperatorias. La duración de los periodos de ingreso en la Unidad de Críticos y de ingreso hospitalario, consideradas como un marcador indirecto de la morbilidad postoperatoria, fueron significativamente superiores en aquellos pacientes con niveles de presión coloidosmótica inferiores a 18.5 mmHg.*

$$I_{\text{Briones}} = \text{PCO} / \text{PAM}$$

$$\text{PCO-NM} = (4,0814 \times (A/G) \times TP) / ((A/G) + 0,01 \times TP)$$

$$\text{Flujo neto de fluido} = K_f [(P_{\text{cap}} - P_{\text{inter}}) - \sigma (r_{\text{cap}} - r_{\text{inter}})]$$

$$\text{PCO} = 2,1 \cdot TP + 0,16 \cdot TP^2 + 0,009 \cdot TP^3$$

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. **Heyn J, et al.** *Inflammatory reactions and hydrocortisone in the setting of cardiac surgery: an overview.* Cardiovas Hematol Agents Med Chem 2011 Jan; 9(1): 56-61
2. **Cordemans C, et al.** *Fluid Management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance.* Ann Intensive Care. 2012; 2 (Suppl 1):1. doi: 10.1186/2110-5820-2-S1-S1
3. **Schumann J, et al.** *Inotropic agents and vasodilator strategies for the treatment of cardiogenic shock or low cardiac output syndrome.* Cocharrane Database Syst Rev. 2018 Jan; 29; 1. doi: 10.1002/14651858.CD009669.pub3.
4. **Yassin MM, et al.** *Lower limb ischemia-reperfusion injury triggers a systemic inflammatory response and multiple organ dysfunction.* World J Surg 2002 Jan; 26(1):115-21
5. **Dellinger RP, et al.** *Guidelines Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for Management of severe sepsis and septic shock: 2012.* Crit Care Med. 2013 Feb;41(2):580-637.
6. **Churpek MM, et al.** *Incidence and Prognostic Value of the Systemic Inflammatory Response Syndrome and Organ Dysfunctions in Ward Patients.* Am J Respir Crit Care Med. 2015 Oct 15;192(8):958-64
7. **Pittet D, et al.** *Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients.* Intensive Care Med. 1995 Apr;21(4):302-9.
8. **Bone RC, et al.** *Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process.* Chest. 1997 Jul;112(1):235-43.
9. **Levick JR, Michel CC.** *Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle.* Cardiovasc Res. 2010 Jul 15;87(2):198-210.
10. **Wang KY, et al.** *Plasma high-mobility group box 1 levels and prediction of outcome in patients with traumatic brain injury.* Clin Chim Acta. 2012 Nov 12;413(21-22):1737-41
11. **Royston D.** *The inflammatory response and extracorporeal circulation.* J Cardiothorac Vasc Anesth. 1997 May;11(3):341-54.
12. **Warren OJ, et al.** *The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1--mechanisms of pathogenesis.* J Cardiothorac Vasc Anesth. 2009 Apr;23(2):223-31
13. **Cholette JM, et al.** *Washing red blood cells and platelets transfused in cardiac surgery reduces postoperative inflammation and number of transfusions: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial.* Pediatr Crit Care Med. 2012 May;13(3):290-9
14. **Hirai S.** *Systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass.* Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2003 Dec;9(6):365-70.
15. **Miller BE, Levy JH.** *The inflammatory response to cardiopulmonary bypass.* J Cardiothorac Vasc Anesth. 1997 May;11(3):355-66.
16. **Wildhirt SM, et al.** *Reduction of systemic and cardiac adhesion molecule expression after off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting.* Shock. 2001;16 Suppl 1:55-9.
17. **Rubens Fe, Mesana T.** *The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: a therapeutic overview.* Perfusion. 2004;19 Suppl 1:S5-12.
18. **Gott JP, et al.** *Modifying risk for extracorporeal circulation: trial of four antiinflammatory strategies.* Ann Thorac Surg. 1998 Sep;66(3):747-53;
19. **Westaby S.** *Organ dysfunction after cardiopulmonary bypass. A systemic inflammatory reaction initiated by the extracorporeal circuit.* Intensive Care Med. 1987;13(2):89-95.
20. **Clive Lanids R, et al.** *Consensus statement: minimal criteria for reporting the systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass.* Heart Surg Forum. 2010 Apr;13(2):E116-23.
21. **West JB. Bases.** *Bases Fisiológicas de la Práctica Médica.* 11ª Edición S. L. 1987. Edit: Panamericana. ISBN 950-06-0189-3.
22. **Hall RI, et al.** *The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations.* Anesth Analg .1997 Oct;85(4):766-82.
23. **Paparella D, et al.** *Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update.* Eur J Cardiothorac Surg. 2002 Feb;21(2):232-44.

24. **Liu H, et al.** *Inflammatory biomarkers to predict adverse outcomes in postoperative patients with acute type A aortic dissection.* Scand Cardiovasc J. 2020 Feb;54(1):37-46
25. **Straub U, et al.** *Alterations of mesenteric blood flow after cardiopulmonary bypass: a Doppler sonographic study.* J Cardiothorac Vasc Anesth. 2004 Dec;18(6):731-3.
26. **Kalfin RE, et al.** *Induction of interleukin-8 expression during cardiopulmonary bypass.* Circulation. 1993 Nov;88(5 Pt 2):II401-6.
27. **Raschke P, et al.** *Adenosine and PAF dependent mechanisms lead to myocardial reperfusion injury by neutrophils after brief ischaemia.* Cardiovasc Res. 1995 Apr;29(4):569-76.
28. **Nicholson JP, et al.** *The role of albumin in critical illness.* Br J Anaesth. 2000 Oct;85(4):599-610.
29. **Kirklin JW, Barrat-BoyesBG.** *Morphology, diagnostic criteria, natural history, techniques, results and indications.* New York, 1986; 1550 pp; ISBN 0-471-01416-8
30. **Ikeda M, et al.** *Circulating syndecan-1 predicts the development of disseminated intravascular coagulation in patients with sepsis.* J Crit Care. 2018 Feb;43:48-53
31. **Fang VW, et al.** *Impact of minimum hematocrit during cardiopulmonary bypass on mortality in patients undergoing coronary artery surgery.* Circulation. 1997 Nov 4;96(9 Suppl):II-194-9.
32. **Ranucci M, et al.** *Hemodilution on cardiopulmonary bypass as a determinant of early postoperative hyperlactatemia.* PLoS One. 2015 May 18;10(5): e0126939.
33. **Habib RH, et al.** *Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed?.* J Thorac Cardiovasc Surg. 2003 Jun;125(6):1438-50.
34. **Holte K, et al.** *Influence of "liberal" versus "restrictive" intraoperative fluid administration on elimination of a postoperative fluid load.* Anesthesiology. 2007 Jan;106(1):75-9.
35. **Yeager MP, Spence BC.** *Perioperative fluid management: current consensus and controversies.* Semin Dial. 2006 Nov-Dec;19(6):472-9.
36. **Perel P, et al.** *Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients.* Cochrane Database Syst Rev. 2013 Feb 28;(2):CD000567
37. **Finfer S, Bellomo R, et al.** *A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit.* N Engl J Med. 2004 May 27;350(22):2247-56.
38. **Jurado-Morata A, et al.** *Cebado de la bomba en C.E.C.* Rev Esp Perfus; 60 (1): 35- 42
39. **Myburgh JA, et al.** *Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care.* N Engl J Med. 2012 Nov 15;367(20):1901-11.
40. **Wildhirt SM, et al.** *Reduction of systemic and cardiac adhesion molecule expression after off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting.* Shock. 2001;16 Suppl 1:55-9.
41. **Himpe D.** *Colloids versus crystalloids as priming solutions for cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of prospective, randomised clinical trials.* Acta Anaesthesiol Belg. 2003;54(3):207-15.
42. **Whitlock RP, et al.** *Pulse low dose steroids attenuate post-cardiopulmonary bypass SIRS; SIRS I.* J Surg Res. 2006 May 15;132(2):188-94
43. **Whitlock RP, Chan S, Devereaux PJ, et al.** *Clinical benefit of steroid use in patients undergoing cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of randomized trials.* Eur Heart J. 2008 Nov;29(21):2592-600.
44. **Whitlock RP et al.** *Methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass (SIRS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.* Lancet. 2015 Sep 26;386(10000):1243-1253.
45. **Dieleman JM, et al.** *Intraoperative high-dose dexamethasone for cardiac surgery: a randomized controlled trial.* JAMA. 2012 Nov 7;308(17):1761-7.
46. **MacCallum NS, Gordon SE, et al.** *Systemic inflammatory response syndrome post cardiac surgery: a useful concept?.* Crit Care. 2008; 12(Suppl 2): P258.
47. **Knaus WA, et al.** *APACHE II: a severity of disease classification system.* Crit Care Med. 1985 Oct;13(10):818-29.
48. **NIH consensus Development Conference on critical care medicine.** Crit Care Med. 1983 Jun;11(6):466-9.
49. **Ferreira FL, et al.** *Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients.* JAMA. 2001 Oct 10;286(14):1754-8.

50. **Koller ME, et al.** *Estimation of total body fluid shifts between plasma and interstitium in man during extracorporeal circulation.* Acta Anaesthesiol Scand 1992. Vol 36(3): 255-259.
51. **Olthof CG, et al.** *Interstitial fluid volume during cardiac surgery measured by means of a non-invasive conductivity technique.* Acta Anaesthesiol Scand. 1995 May;39(4):508-12.
52. **Ziegler WH, Goresky CA.** *Transcapillary exchange in the working left ventricle of the dog.* Cir Res 1971 Aug; 29(2):181-207.
53. **Hirleman E, Larson DF.** *Cardiopulmonary bypass and edema: physiology and pathophysiology.* Perfusion. 2008 Nov;23(6):311-22.
54. **Hindman BJ, et al.** *Differential effect of oncotic pressure on cerebral and extracerebral water content during cardiopulmonary bypass in rabbits.* Anesthesiology. 1990 Nov;73(5):951-7.
55. **Farstad M, et al.** *Fluid shift is moderate and short-lived during acute crystalloid hemodilution and normothermic cardiopulmonary bypass in piglets.* Acta Anaesthesiol Scand. 2005 Aug;49(7):949-55.
56. **Schumacher J, et al.** *Intercompartmental fluid volume shifts during cardiopulmonary bypass measured by A-mode ultrasonography.* Perfusion. 2004;19(5):277-81.
57. **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 Jun;31(6):1070-5
58. **Naik SK, et al.** *A successful modification of ultrafiltration for cardiopulmonary bypass in children.* Perfusion. 1991;6(1):41-50.
59. **Nagashima M, et al.** *High-volume continuous hemofiltration during cardiopulmonary bypass attenuates pulmonary dysfunction in neonatal lambs after deep hypothermic circulatory arrest.* Circulation. 1998 Nov 10;98(19 Suppl):II378-84.
60. **Farstad M, et al.** *Reduced fluid gain during cardiopulmonary bypass in piglets using a continuous infusion of a hyperosmolar/hyperoncotic solution.* Acta Anaesthesiol Scand. 2006 Aug;50(7):855-62.
61. **Kvalheim V, et al.** *A hyperosmolar-colloidal additive to the CPB-priming solution reduces fluid load and fluid extravasation during tepid CPB.* Perfusion. 2008 Jan;23(1):57-63.
62. **Ali MA, Saleh M.** *Selection of optimal quantity of hydroxyethyl starch in the cardiopulmonary bypass prime.* Perfusion. 2004 Jan;19(1):41-5.
63. **Eising GP, et al.** *Does a hyperoncotic cardiopulmonary bypass prime affect extravascular lung water and cardiopulmonary function in patients undergoing coronary artery bypass surgery?.* Eur J Cardiothorac Surg. 2001 Aug;20(2):282-9.
64. **Kvalheim L, et al.** *Fluid overload during cardiopulmonary bypass is effectively reduced by a continuous infusion of hypertonic saline/dextran (HSD).* Scand Cardiovasc J. 2008 Feb;42(1):63-70.
65. **Yu k, et al.** *Effect of different albumin concentrations in extracorporeal circuit prime on perioperative fluid status in young children.* ASAIO J. 2008 Sep-Oct;54(5):463-6.
66. **Símonardóttir L, et al.** *Changes in muscle compartment pressure after cardiopulmonary bypass.* Perfusion. 2006 May;21(3):157-63.
67. **Utley JR, et al.** *Effect of albumin and mannitol on organ blood flow, oxygen delivery, water content, and renal function during hypothermic hemodilution cardiopulmonary bypass.* Ann Thorac Surg. 1982 Mar;33(3):250-7.
68. **Zhang S, et al.** *Capillary leak syndrome in children with C4A-deficiency undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a double-blind, randomised controlled study.* Lancet. 2005 Aug 13-19;366(9485):556-62.
69. **Holmes JH 4th, et al.** *Magnitude of the inflammatory response to cardiopulmonary bypass and its relation to adverse clinical outcomes.* Inflamm Res. 2002 Dec;51(12):579-86.
70. **Naldini A, et al.** *Interleukin 10 production in patients undergoing cardiopulmonary bypass: evidence of inhibition of Th-1-type responses.* Cytokine. 1999 Jan;11(1):74-9.
71. **Neuhof C, et al.** *Bradykinin and histamine generation with generalized enhancement of microvascular permeability in neonates, infants, and children undergoing cardiopulmonary bypass surgery.* Pediatr Crit Care Med. 2003 Jul;4(3):299-304.
72. **Chores JB, Holt DW.** *Colloid Oncotic Pressure, Monitoring its Effects in Cardiac Surgery.* J Extra Corpor Technol. 2017 Dec;49(4):249-256.
73. **Kerkkhof AC.** *Plasma colloid osmotic pressure as a factor in edema formation and edema absorption.* Ann Intern Med. 1937;11(6):867-880.

74. **Fitzgerald DC, et al.** *Systemic inflammatory response during cardiac surgery: a pilot study.* Innovations (Phila). 2015 Mar-Apr;10(2):125-32.
75. **Martin GS.** *Fluid balance and colloid osmotic pressure in acute respiratory failure: emerging clinical evidence.* Crit Care. 2000;4 Suppl 2:S21-5.
76. **Pillinger NL, Kam P.** *Endothelial glycocalyx: basic science and clinical implications.* Anaesth Intensive Care. 2017 May;45(3):295-307.
77. **Gueler F, et al.** *Long-term effects of acute ischemia and reperfusion injury.* Kidney Int. 2004 Aug;66(2):523-7.
78. **Zweier JL1, Talukder MA.** *The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury.* Cardiovasc Res. 2006 May 1;70(2):181-90.
79. **Nelson A, et al.** *Circulating glycosaminoglycan species in septic shock.* Acta Anaesthesiol Scand. 2014 Jan;58(1):36-43.
80. **Pauly d, et al.** *Endothelial cell-specific molecule-1/endocan: Diagnostic and prognostic value in patients suffering from severe sepsis and septic shock.* J Crit Care. 2016 Feb;31(1):68-75.
81. **Hsiao SY, et al.** *Concentration and value of endocan on outcome in adult patients after severe sepsis.* Clin Chim Acta. 2018 Aug;483:275-280
82. **Moseley R, et al.** *Degradation of glycosaminoglycans by reactive oxygen species derived from stimulated polymorphonuclear leukocytes.* Biochim Biophys Acta. 1997 Dec 31;1362(2-3):221-31.
83. **Abou-Arab O, et al.** *Vasoplegia After Cardiac Surgery Is Associated With Endothelial Glycocalyx Alterations.* J Cardiothorac Vasc Anesth. 2020 Apr;34(4):900-905.
84. **Frati-Munari AC.** *Importancia médica del glucocáliz endotelial.* Arch Cardiol Mex 2013 Oct-Dec; 83(4);303-312
85. **Barrett TD, et al.** *C-reactive-protein-associated increase in myocardial infarct size after ischemia/reperfusion.* J Pharmacol Exp Ther. 2002 Dec;303(3):1007-13.
86. **Mellbin LG, et al.** *Complement activation and prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial.* Diabetes Care. 2012 Apr;35(4):911-7.
87. **Starling EH.** *On the Absorption of Fluids from the Connective Tissue Spaces.* J Physiol. 1896 May 5; 19(4): 312-326.
88. **Fanali G, et al.** *Human serum albumin: from bench to bedside.* Mol Aspects Med. 2012 Jun;33(3):209-90.
89. **Boldt J.** *Use of albumin: an update.* Br J Anaesth. 2010 Mar;104(3):276-84.
90. **Rothschild MA, et al.** *Serum albumin.* Hepatology. 1988 Mar-Apr;8(2):385-401.
91. **Studer R, Potchen J.** *The radioisotopic assessment of regional microvascular permeability to macromolecules.* Microvasc Res. 1971 Jan;3(1):35-48.
92. **Herrmann FR, et al.** *Serum albumin level on admission as a predictor of death, length of stay, and readmission.* Arch Intern Med. 1992 Jan;152(1):125-30.
93. **Gibbs J, et al.** *Preoperative serum albumin level as a predictor of operative mortality and morbidity: results from the National VA Surgical Risk Study.* Arch Surg. 1999 Jan;134(1):36-42.
94. **Moshage HJ, et al.** *Study of the molecular mechanism of decreased liver synthesis of albumin in inflammation.* J Clin Invest. 1987 Jun;79(6):1635-41.
95. **Ballmer PE, et al.** *Transcapillary escape rate of albumin positively correlates with plasma albumin concentration in acute but not in chronic inflammatory disease.* Metabolism. 1994 Jun;43(6):697-705.
96. **Boldt J.** *The good, the bad, and the ugly: should we completely banish human albumin from our intensive care units?.* Anesth Analg. 2000 Oct;91(4):887-95.
97. **Luz da PL, et al.** *Pulmonary edema related to changes in colloid osmotic and pulmonary artery wedge pressure in patients after acute myocardial infarction.* Circulation. 1975 Feb;51(2):350-7.
98. **Weil MH, et al.** *Relationship between colloid osmotic pressure and pulmonary artery wedge pressure in patients with acute cardiorespiratory failure.* Am J Med. 1978 Apr;64(4):643-50.

99. **Ikeda K, et al.** *Colloid osmotic pressure (COP) can be a good indicator of occurrence of vasospasm following subarachnoid hemorrhage (SAH).* Med Sci Monit. 2003 Feb;9(2):CR43-7.
100. **Landis EM, Pappenheimer JR.** *Exchange of substances through the capillary walls.* In Handbook of Physiology, sect 2, Circulation, volII, ch 29, edited by WF Hamilton, P Dow. Washington, D.C., American Physiological Society, 1963, pp 961-1034
101. **Landis RM, Pappenheimer JR.** *Exchange of substances through capillary walls.* Handbook of Physiology. Baltimore, USA: Williams & Wilkins; 1990. Exchange of substances through capillary walls. In: Field J, editor; pp. 961–1034.
102. **Pappenheimer JR.** *Role of protein osmotic pressure in regulation of glomerular filtration rate.* Acta Proceedings of Krogh Symposium. Indiana 1974. Ed: Science Academy of Indiana.
103. **Barclay SA, Bennett D.** *The direct measurement of plasma colloid osmotic pressure is superior to colloid osmotic pressure derived from albumin or total protein.* Intensive Care Med. 1987;13(2):114-8.
104. **Nematbakhsh M, Moradi A.** *Mathematical model for determination of colloid osmotic pressure: The role of albumin-globulin ratio.* J of Research in Medical Sciences 2006 Nov; 11(6); pp 363-9.
105. **Rackow EC et al.** *Colloid osmotic pressure as a prognostic indicator of pulmonary edema and mortality in the critically ill.* Chest. 1977 Dec;72(6):709-13.
106. **Morissette M, et al.** *Reduction in colloid osmotic pressure associated with fatal progression of cardiopulmonary failure.* Crit Care Med. 1975 May-Jun;3(3):115-7.
107. **Cribbs SK, Martin GS.** *Fluid balance and colloid osmotic pressure in acute respiratory failure: optimizing therapy.* Expert Rev Respir Med. 2009 Dec;3(6):651-62.
108. **Briones-Garduño JC, et al.** *Medición de la fuga capilar en la preeclampsia-eclampsia.* Cir Ciruj 2000. Vol: 68; pp: 194-197.
109. **Troiano NH.** *Physiologic and Hemodynamic Changes During Pregnancy.* AACN Adv Crit Care. 2018 Fall;29(3):273-283.
110. **Mendoza Portillo E, et al.** *Índice de Briones y delta de CO 2 como pronóstico en choque hipovolémico-traumático.* Med Crit 2017. Vol 31(1); pp.16-19
111. **Cannon WB.** *The wisdom of the Body.* 1932. Ed: W.W. Norton & Company, INC. Pp:312.
112. **Jentzer JC, et al.** *Management of Refractory Vasodilatory Shock.* Chest. 2018 Aug;154(2):416-426.
113. **Hardy JF, et al.** *Massive transfusion and coagulopathy: pathophysiology and implications for clinical management.* Can J Anaesth. 2004 Apr;51(4):293-310.
114. **Hayter MA, et al.** *Massive transfusion in the trauma patient: Continuing Professional Development.* Can J Anaesth. 2012 Dec;59(12):1130-45.
115. *Kdigo Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury (AKI).* Off J Inter Society Nephrology 2012 March. Ed: ISN, Kidney International Supplements. Vol: 2 (1)
116. **Nell DR, MacClave S, Martindale R.** *Hypoalbuminaemia in the perioperative period: clinical significance and management options.* Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2011 Sep;25(3):395-400.
117. **Kudsk KA, et al.** *Preoperative albumin and surgical site identify surgical risk for major postoperative complications.* JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2003 Jan-Feb;27(1):1-9.
118. **Morissette MP.** *Colloid osmotic pressure: its measurement and clinical value.* Can Med Assoc J. 1977 Apr 23; 116(8): 897–900.
119. **Chappell D, et al.** *A rational approach to perioperative fluid management.* Anesthesiology. 2008 Oct;109(4):723-40.
120. **Indrebo M, et al.** *Fluid accumulation in the staged Fontan procedure: the impact of colloid osmotic pressures.* Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2019 Apr 1;28(4):510-517.
121. **MacCallum NS, et al.** *Modified criteria for the systemic inflammatory response syndrome improves their utility following cardiac surgery.* Chest. 2014 Jun;145(6):1197-1203.
122. **Kaukonen KM, et al.** *Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for Severe Sepsis.* N Engl J Med. 2015 Aug 27;373(9):881.
123. *The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).* JAMA. 2016 Feb; 315(8):801-810.
124. **Dieleman JM, et al.** *Age and other perioperative risk factors for postoperative systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery.* Br J Anaesth. 2017 Oct 1;119(4):637-644.

125. **Squicciarro E, et al.** *Prevalence and Clinical Impact of Systemic Inflammatory Reaction After Cardiac Surgery.* J Cardiothorac Vasc Anesth. 2019 Jun;33(6):1682-1690.
126. **Corral-Velez V.** *The inflammatory response in cardiac surgery: an overview of the pathophysiology and clinical implications.* Inflamm Allergy Drug Targets. 2015;13(6):367-70.
127. **Myles PS, Dieleman JM, et al.** *Dexamethasone for Cardiac Surgery trial (DECS-II): Rationale and a novel, practice preference-randomized consent design.* Am Heart J. 2018 Oct;204:52-57.
128. **Busse LW, et al.** *Vasoplegic syndrome following cardiothoracic surgery-review of pathophysiology and update of treatment options.* Crit Care 2020 Feb; 24 (1): 36.
129. **Gomes WJ, et al.** *Vasoplegic syndrome after open heart surgery.* J Cardiovasc Surg (Torino). 1998 Oct;39(5):619-23.
130. **Vincent JL, et al.** *Circulatory Shock.* N Engl J Med 2013; 369:1726-1734
131. **Egi M, Bellomo R, et al.** *Selecting a vasopressor drug for vasoplegic shock after adult cardiac surgery: a systematic literature review.* Ann Thorac Surg. 2007 Feb;83(2):715-23.
132. **Mazine A, et al.** *Relative Adrenal Insufficiency Is Associated With Prolonged Postoperative Hemodynamic Instability.* Ann Thorac Surg. 2018 Sep;106(3):702-707.
133. **Papadopoulos G, et al.** *Perioperative infusion of low- dose of vasopressin for prevention and management of vasodilatory vasoplegic syndrome in patients undergoing coronary artery bypass grafting-A double-blind randomized study.* J Cardiothorac Surg. 2010; 5: 17.
134. **Weis F, et al.** *Association between vasopressor dependence and early outcome in patients after cardiac surgery.* Anaesthesia. 2006 Oct;61(10):938-42.
135. **Ranucci M. et al.** *Body size, gender, and transfusions as determinants of outcome after coronary operations.* Ann Thorac Surg. 2008 Feb;85(2):481-6.
136. **Jakobsen CJ, et al.** *Transfusion of blood during cardiac surgery is associated with higher long-term mortality in low-risk patients.* Eur J Cardiothorac Surg. 2012 Jul;42(1):114-20.
137. **Möhnle P, et al.** *Postoperative red blood cell transfusion and morbid outcome in uncomplicated cardiac surgery patients.* Intensive Care Med. 2011 Jan;37(1):97-109.
138. **Hajjar LA, et al.** *Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial.* JAMA. 2010 Oct 13;304(14):1559-67.
139. **Loor G, et al.** *The least of 3 evils: exposure to red blood cell transfusion, anemia, or both?.* J Thorac Cardiovasc Surg. 2013 Dec;146(6):1480-1487
140. **Delaney M, et al.** *Transfusion reactions: prevention, diagnosis and treatment.* Lancet. 2016 Dec 3;388(10061):2825-2836.
141. **Rohde JM, et al.** *Health care-associated infection after red blood cell transfusion: a systematic review and meta-analysis.* JAMA. 2014 Apr 2;311(13):1317-26.
142. **Murphy G et al.** *Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery.* Circulation. 2007 Nov 27;116(22):2544-52.
143. **Aimo A, et al.** *Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: From pathophysiology to therapeutic strategies.* Eur J Prev Cardiol. 2020 Mar;27(5):494-510.
144. **Soeters PB, et al.** *Hypoalbuminemia: Pathogenesis and Clinical Significance.* JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2019 Feb;43(2):181-193.
145. **Yang Q, et al.** *Risk burdens of modifiable risk factors incorporating lipoprotein (a) and low serum albumin concentrations for first incident acute myocardial infarction.* Sci Rep. 2016 Oct 17;6:35463.
146. **Vázquez-Oliva G, et al.** *Valor predictivo de la albúmina plasmática, la vitamina D y la apolipoproteínas A y B como biomarcadores de riesgo coronario en el estudio REGICOR.* Rev Esp Cardiol 2018 nov; 71(11): 910-916.
147. **Peralta R.** *Hypoalbuminemia.* 2018 May . Editorial: Medscape . [https:// emedicine. medscape.com/article/166724-over-shocwall](https://emedicine.medscape.com/article/166724-over-shocwall).
148. **Vincent JL, et al.** *Hypoalbuminemia in acute illness: is the a rationale for intervention? A meta- analysis of cohort studies and controlled trials.* Ann Surg. 2003 Mar;237(3):319-34.

149. **Karas PL, et al.** *Is low serum albumin associated with postoperative complications in patients undergoing cardiac surgery?*. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2015 Dec;21(6):777-86.
150. **Zilberberg MD, et al.** *Accuracy of previous estimates for adult prolonged acute mechanical ventilation volume in 2020: update using 2000-2008 data.* Crit Care Med. 2012 Jan;40(1):18-20.
151. **Dorman T, et al.** *Radial artery pressure monitoring underestimates central arterial pressure during vasopressor therapy in critically ill surgical patients.* Crit Care Med. 1998 Oct;26(10):1646-9.
152. **Galluccio ST, et al.** *Femoral- radial arterial pressure gradients in critically ill patients.* Crit Care Resusc. 2009 Mar;11(1):34-8.
153. **Kim WY, et al.** *Radial to femoral arterial blood pressure differences in septic shock patients receiving high-dose norepinephrine therapy.* Shock. 2013 Dec;40(6):527-31.
154. **Yang SF, et al.** *Clinical Significance of Bioimpedance Spectroscopy in Critically Ill Patients.* J Intensive Care Med. 2019 Jun;34(6):495-502.

$$I_{\text{Briones}} = \text{PCO} / \text{PAM}$$

$$\text{PCO-NM} = (4,0814 \times (A/G) \times \text{TP}) / ((A/G) + 0,0157\text{TP})$$

$$\text{Flujo neto de fluido} = K_f [(P_{\text{cap}} - P_{\text{inter}}) - \sigma \cdot (\rho_{\text{cap}} - \rho_{\text{inter}})]$$

$$\text{PCO} = 2,1 \text{TP} + 0,16 \text{TP}^2 + 0,009 \text{TP}^3$$

ANEXOS

Primer anexo: Clasificación ASA

TABLA 1
*Sistema de clasificación del estado fisiológico
de la American Society of Anesthesiologists*

Clase	Descripción
1	Paciente saludable.
2	Paciente con enfermedad sistémica leve.
3	Paciente con enfermedad sistémica grave.
4	Paciente con enfermedad sistémica grave que tiene un tratamiento constante de por vida.
5	Paciente moribundo que no tiene expectativas de sobre vivir sin una operación.
6	Paciente declarado con muerte cerebral cuyos órganos serán removidos para ser donados.

Fuente: *American Society of Anesthesiologists, 2006.*

Segundo anexo: Clasificación Euroscore II

Análisis demográfico y de comorbilidades

Edad
Sexo
Enfermedad
Arteropatía
Movilidad

Difunción renal
CrCl > 85 ml/min
CrCl 51-58 ml/min
CrCl < 51 ml/min
Diálisis crónica

Diabetes *mellitus ID*
Reintervención
Endocarditis
Estado crítico
Angina CCS 4

Clase funcional
NYHA I
NYHA II
NYHA III
NYHA IV

Disfunción ventricular izquierda
FE > 50%
FE 31-50%
FE 21-30%
FE < 21%
Infarto reciente

Hipertensión pulmonar
PAPs 31-55 mmHg
PAPs > 55 mmHg

Prioridad de la intervención
Electiva
Paciente ingresado
Urgencia
Salvamento

Complejidad
Un procedimiento coronario
Un procedimiento no coronario
2 procedimientos
Cirugía sobre aorta torácica

CCS: Canadian Cardiovascular Society; CrCl: aclaramiento de creatinina; DE: desviación estándar; FE: fracción de eyección; ID: insulino dependiente; NYHA: New York Heart Association; PAPs: presión arterial pulmonar sistólica

Tercer anexo: Cálculo del Filtrado glomerular según Cockcroft-Gault

$$\text{CrCl (mL/min)} = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{Lean Body Weight (kg)}}{\text{Serum Creatinine (mg/dL)} \times 72} \quad (\times 0.85 \text{ if female})$$

Cuarto anexo: Clasificación obesidad según IMC

IMC	Descripción
<16	Desnutrición severa
16.1 – 18.4	Desnutrición moderada
18.5 – 22	Bajo peso
22.1 – 24.9	Peso normal
25 – 29.9	Sobrepeso
30 – 34.9	Obesidad tipo I
35 – 39.9	Obesidad tipo II
>40	Obesidad tipo III

Quinto anexo: Clasificación de la New York Heart Association (NYAH)

	CLASIFICACIÓN FUNCIONAL NYHA
Clase I	No limitación de la actividad física. La actividad ordinaria no ocasiona excesiva fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase II	Ligera limitación de la actividad física. Confortables en reposo. La actividad ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase III	Marcada limitación de la actividad física. Confortables en reposo. Actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
Clase IV	Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin disconfort. Los síntomas de insuficiencia cardíaca o de síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física, el disconfort aumenta.

Sexto anexo: Clasificación insuficiencia renal agua (KDGO-AKI)

Stage	Serum Creatinine	Urine output
1	1.5-1.9 times baseline within 1 wk or ≥ 0.3 mg/dl increase within 48 hrs	<0.5ml/kg/h for 6-12 hrs
2	2.0-2.9 times baseline	<0.5ml/kg/h for ≥ 12 hrs
3	3.0 times baseline or increase in serum creat to ≥ 4.0 mg/dl or initiation of RRT or in patients < 18 yrs, decrease in eGFR to <35ml/min per 1.73 m ²)	<0.3ml/kg/h for ≥ 24 hrs or Anuria for ≥ 12 hrs

Séptimo anexo: Insuficiencia hepática según clasificación Child

Parámetro	Rango	Puntos
1. Encefalopatía	No	1
	Grados I y II	2
	Grados III y VI	3
2. Ascítis	No	1
	Ligera	2
	Masiva	3
3. Bilirrubina	Menor de 2 mgr/dl	1
	Entre 2-3 mgr/dl	2
	Mayor de 3 mgr/dl	3
4. Albúmina	Mayor de 3.5 gr/dl	1
	Entre 2.8-3.5 gr/dl	2
	Menor de 2.8 gr/dl	3
5. Tasa de protrombina	Mayor de 50%	1
	Entre 30-50%	2
	Menor de 30%	3
	GRADO A DE CHILD	Entre 5-6 puntos.
	GRADO B DE CHILD	Entre 7-9 puntos.
	GRADO C DE CHILD	Entre 10-15 puntos.

Octavo anexo: Escala APACHE

Variables Fisiológicas	Rango elevado					Rango Bajo				Puntos
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
Temperatura - rectal (°C)	≥41°	39 a 40,9°		38,5 a 38,9°	36 a 38,4°	34 a 35,9°	32 a 33,9°	30 a 31,9°	≤29,9°	
Presión arterial media (mmHg)	≥160	130 a 159	110 a 129		70 a 109		50 a 69		≤49	
Frecuencia cardiaca (respuesta ventricular)	≥180	140 a 179	110 a 139		70 a 109		55 a 69	40 a 54	≤39	
Frecuencia respiratoria (no ventilado o ventilado)	≥50	35 a 49		25 a 34	12 a 24	10 a 11	6 a 9		≤5	
Oxigenación : Elegir a o b a. Si FiO2 >0,5 anotar P A-aO2 b. Si FiO2 < 0,5 anotar PaO2	≥500	350 a 499	200 a 349		<200 PO2>70	PO2 61 a 70		PO2 55 a 60	FO2<55	
pH arterial (Preferido)	≥7,7	7,6 a 7,69		7,5 a 7,59	7,33 a 7,19		7,25 a 7,32	7,15 a 7,24	<7,15	
HCO3 sérico (venoso mEq/l)	≥52	41 a 51,9		32 a 40,9	22 a 31,9		18 a 21,9	15 a 17,9	<15	
Sodio Sérico (mEq/l)	≥180	160 a 179	155 a 159	150 a 154	130 a 149		120 a 129	111 a 119	≤110	
Potasio Sérico (mEq/l)	≥7	6 a 6,9		5,5 a 5,9	3,5 a 5,4	3 a 3,4	2,5 a 2,9		<2,5	
Creatinina sérica (mg/dl) Doble puntuación en caso de fallo renal agudo	≥3,5	2 a 3,4	1,5 a 1,9		0,6 a 1,4		<0,6			
Hematocrito (%)	≥60		50 a 59,9	46 a 49,9	30 a 45,9		20 a 29,9		<20	
Leucocitos (Total/mm3 en miles)	≥40		20 a 39,9	15 a 19,9	3 a 14,9		1 a 2,9		<1	
Escala de Glasgow Puntuación=15- Glasgow actual										
A. APS (Acute Physiology Score) Total: Suma de las 12 variables individuales										
B. Puntuación por edad (≤44 = 0 punto; 45-54 = 2 puntos; 55-64 = 3 puntos; 65-74 = 5 puntos; ≥75 = 6 puntos)										
C. Puntuación por enfermedad crónica (ver más abajo)										
Puntuación total APACHE II (Suma de A+B+C)										

Noveno anexo: Escala SOFA

Escala de SOFA						
Parámetros / Puntuación	0	1	2	3	4	Puntos
Respiratorio (paO ₂ /FiO ₂)	≥400	<400	<300	<200 + SR	<100 + SR	
Coagulación (Plaquetas/mm ³)	≥150.000	<150.000	<100.000	<50.000	<20.000	
Hepático (bilirrubina mg/dl)	<1.2	1.2 – 1.9	2 – 5.9	6 – 11.9	>12	
Hemodinámico TAM (mmHg)	≥70	<70	-	-	-	
Hemodinámico aminas (mcg/kg/min)	-	-	Dp<5 ó Db	Dp>5 ó A ó NA≤0.1	Dp>15 ó A ó NA>0.1	
SNC (Escala de coma Glasgow)	15	13 – 14	12 – 10	9 – 6	<6	
Renal creatinina (mg/dl)	<1.2	1.2 – 1.9	2 – 3.4	3.5 – 4.9	>5	
Renal diuresis (ml/día)	-	-	-	<500	<200	
Total:						
paO ₂ /FiO ₂ : Presión parcial de O ₂ /fracción inspiratoria de O ₂ , SR: Soporte respiratorio, TAM: Presión arterial media, Dp: Dopamina, Db: Dobutamina, A: Adrenalina, NA: Noradrenalina, SNC: sistema nervioso central						

Resultado	Estado
1 – 2	Normal
2 – 3	8% mortalidad
3 – 4 (un sistema)	Falla orgánica
>12	80% mortalidad
>15	90% mortalidad

Decimo anexo: Aceptación del Comité Ético del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau



Sant Antoni Ma Claret, 167 · 08025 Barcelona
Tel. 93 291 90 00 · Fax 93 291 94 27
e-mail: santpau@santpau.cat
www.santpau.cat

CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

Doña Gemma Craywinckel Martí, en su calidad de Directora Médica 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 **INSTITUT DE RECERCA HSCSP**, para que sea realizado en este Centro el estudio observacional titulado: **“Relación de la presión coloidosmótica y del índice de briones con la morbimortalidad en el postoperatorio precoz de cirugía cardíaca”**.

CÓDIGO: IIBSP-BRI-2013-69

Nº EUDRACT: NO PROCEDE

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dra. Mª Teresa Rivilla / S. Anestesiología.

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 estudio observacional.

Que acepta la realización de dicho estudio observacional en este Centro.

Lo que firma en Barcelona, a 10 de Septiembre de 2013.

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

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

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor, para que se realice el estudio observacional:

TÍTULO: Relación de la presión coloidosmótica y del índice de briones con la morbimortalidad en el postoperatorio precoz de cirugía cardíaca - (IIBSP-BRI-2013-69) - M.T. RIVILLA			
PROMOTOR: INSTITUT DE RECERCA HSCSP			
CÓDIGO	Nº EudraCT	VERSIÓN	Ref. HSCSP
IIBSP-BRI-2013-69	NO PROCEDE	v. 1 de 26.05.2013	13/116 (OBS)
Hoja de información al participante, versión 1 de 26.05.2013			

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 estudio observacional sea realizado en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona) por la Dra. M^ªT. Rivilla como investigadora principal.

Lo que firmo en Barcelona, a 1 de Julio de 2013.



FUNDACIÓ DE GESTIÓ SANITÀRIA DE
L'HOSPITAL DE LA SANTA CREU I SANT PAU
COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA

Dra. Milagros Alonso Martínez

Undécimo anexo: Hoja de recogida de datos

Fecha de IQ:	ESTUDIO DE ALBUMINA DE JORDI
Sexo: Hombre - Mujer	
Peso:	SI.
Talla:	ESTUDIO AKIN DE STEFANO SI
	PAS _____ / PAD _____



HTA: SI NO	Obeso= SI. NO	ANALITICA PREOPERATORIA
DM: SI NO	Uricemico= SI. NO	urea=
DLP: SI NO		creatin=
Fumador: SI. no. Ex	SAHOS con CPAP	AST=
EPOC: Si no	ASMA: SI. NO	ALT=
ERC: SI. NO	Hemodialisis excluye	Bilirrubina =
Art. Extrac: SI. NO		Proteinas =
AVC: SI. NO		PCR=
Hepat: SI. NO	Alcohol- VHC- VHB- otras	OTROS=
Corticodepe: SI. NO		

AcxFA: SI. NO		Hemoglobina (g/L) =
C. Isquemico: SI. NO	Angor- IAM - inestable	Plaquetas=
Valvulopat: SI. NO	Esteno- Insuficien- Ambas	Leucos=
Endocarditis: SI NO	Germen:	RC=
Pericarditis: SI. NO	Const- Restric- Purule- otra	INR=
Tumores: SI NO	Mixoma- Trombo- Otro	TT=
Congenita: SI NO		Fibrinogeno
Reintervencion CC: SI. NO		Otro (?)=

FEVI%: %	normal- ligera - moderada- sever	Carácter de la Intervención cardiaca
TIV/ PP:	NO- ligera- mode- severa	Emergente
Alt diastolic: SI NO. NC		Urgente (24h)
HTP:	NO- ligera- mode- severa	Prioritario (Sala o otro host)
VD: normal - dilatado-	normalC- hipoC	ELECTIVO

Preacondic Levosimendan	Vasodilatadores prep	By Passs = con sin	Aorta= SAA- Bentall- David- Reimp
Inotropicos preoperatorios	Vasoconstric pero	Válvula A = mec biol Resusp	TRANSPLANTE CC
BCPIA. ECMO	TRTc	Válvula M = mec biol AM TAVI	Pericardiectomia
		Válvula T = mec biol AT	Exeresis masa = AD AI
ASA =	TJ (solo señalo si es SI)	Válvula Pul= mec biol	Implante ECMO
Euroscore II=		Defectos Tab= CIA. CIV	AVE = izda. Derecha
Fecha ingreso hosp:	Fecha alta hospital	Taponamiento cardiaco	Otros IQ:
Fecha alta Ucpo	Traslado otro centro		

INTRAOPERATORIO		
TCEC	Volumen total de purgado de CE:	Cristaloides:
TCA	RECUPERADOR VOLUMEN (ML)	Coloides:
T paro visceral : SI. NO NP	HTCO %= =	Manitol:
Perfusion cc: SI. NO NP	Cardiolepleja: NIDO - Braun- mini	BALANCE= =
Hb inicio g / preCEC (g/L)	Hb minima en IQ/CEC (g/L)	Hb final (g/L)
Satvn O2 minima (%):	Sat v O2 maxima (%):	
Tª basal recta/ nasal si no se puede	Tª minma CEC nasal si no se puede	Peor láctico =

NECESIDAD DE FARMACOS INTRAOPERATORIOS =			
NINGUN FARMACO			
NAD (ugr/Kg/min)= _____ ml/(simple)	000,2-0,5	0,5-1	>1
DBT (ugr/Kg/min)= _____ ml/h (simple)	<8	≥8	
ADR (ugr/Kg/min) = _____ ml/h (simple)			
Milrinona Si NO	Aleudrina: Si NO		
Levosimendan inicio intraoperator: SI NO	Iloprost: Si NO	Oxido Nitrico	Otros=
BCPIA: Si NO			
ECMO: Si NO	AVE levitronix Izda	AVE levitronix derecha	

NO COMPLICACIONES		
Exitus intraoperatorio		Nº Che:
Shock cardiaco		Plasma (ml):
Sangrado	Activación de Tranf. Masiva	Plaque (pools):
SIRS o shock vasoplejico		Fibrinog (gr)
Shock séptico		C.Protr (gr):
SDRA		Crioprecip (mg)
Síndrome Neurológico		Factor VII(mg)
Insuficiencia funcional visceral abdm		
Insuficiencia Renal aguda		
Otros =		

UCIPO	Post IQ 4-6h	Hoja 2 (24 h- DIA 1)	Hoja 3 (48 h- DIA 2)	Hoja 4 (72 horas- DIA 3)
dia=				
PESO (KG)				
Frecuencia Cardi (lpm)				
AcxFA de novo / otras				
PAS mmHg				
PAD mmHg				
PVC				
PAPS/PAPD (PAPM)				
PCP				
Tª maxima del dia				
Tª minima del dia				
Fi O2				
Sat p O2				
FR espontánea (rpm)				
IOT en VMC SI NO				
<i>Remifentanilo</i>				
<i>Propofol</i>				
<i>Dexmedetomidina</i>				
<i>MZD- Morfina</i>				
<i>otros</i>				
horas totales de IOT=				
DIUREIS / DIA				
TRR de novo				
ALBUMINA 20% (si no)				
CORTICOIDES STRESS				
NAD (ugr/Kg/min)				
DBT (ugr/Kg/min)				
ADR (ugr/Kg/min)				
Otros=				
Iloprost				
Sildenafil				
Oxido Nitrico				
Levosimendan				
SLN (ml/h)				
NTP (ml/h)				
Otros=				
BCPI				
ECMO / AVE				
ANTIBIOTICO : SI NO Cual/es				
Nº Che				
ml Plasma				
Pooles de plaquetas				
Fibrinogeno gr				
Complei Protrombin				
Crioprecip				
Factor VII				

Canulas nasales= 1litro= 24%

2lx=28%

3xl=32%

4xl=36%

10%=40%

12%=45%

15%=50%

VMK= 3 lx= 26%

4lx= 28%

6lx= 31%

8lx=35%

Optiflow = ver proporción

UCIPO	Post IQ (4-6h)	Hoja 2 (24 h- Día 1)	Hoja 3 (48h- Día 2)	Hoja 4 (72 h- Día 3)
Fecha del día				
PH				
PCO2				
PO2				
BICARBONATO				
EB				
Sat arterial de O2				
LACTICO arterial (del radiometer)				
GLUCOSA arterial (del radiometer)				
Satv cO2				
Láctico venoso				
Urea				
Creatinina				
AST				
ALT				
Fosfasa Alcalina				
Bilirrubina total				
Bilirrubina conjugada				
CK				
Troponina T				
PROTEINAS TOTALES				
ALBUMINA				
PCR				
HEMOGLOBINA				
Plaquetas				
Leucos				
RC				
INR				
TT				
Fibrinogenogeno				
No complicaciones				
Reintervención				
Shcok Cardiogenico				
SIRS clinico				
Sepsis				
Sangrado masivo				
SDRA				
Sdme Neurologico				
AVC				
Insuf visceral Abdominal				
AKI				
ANASARCA				

