



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE CARDIOLOGIA

**“Factores de riesgo asociados a la presentación de lesión pulmonar aguda en
pacientes sometidos a cirugía cardiaca con circulación extra-corpórea.”**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE CARDIOLOGIA.

PRESENTA:

Rafael Rascón Sabido

TUTORA

M. en C. DRA. ALEJANDRA MADRID MILLER

JEFE DE DIVISION DE INVESTIGACION EN SALUD.

UMAE, HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CMN SXXI

México, Agosto 2010

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Moises Cutiel Calderon Abbo

Director General

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Cardiología, CMN SXXI

Dr. Martín Horacio Garrido Garduño

Director Medico.

Profesor Titular del Curso de Cardiología

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Cardiología, CMN SXXI

Dr. Jesús Salvador Valencia Sánchez

Director de Educación e Investigación en Salud

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Cardiología, CMN SXXI

M. en C Ma. Alejandra Madrid Miller.

Jefe División de Investigación En Salud.

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Cardiología, CMN SXXI

Rafael Rascón Sabido

Residente de Cardiología.

Unidad Médica de Alta Especialidad

Hospital de Cardiología, CMN SXXI

Índice

• Resumen	1
• Antecedentes	2
• Justificación	8
• Planteamiento del problema	9
• Hipótesis	9
• Objetivos	10
• Diseño del estudio	11
• Muestra del estudio	11
a) Población en estudio	11
b) Criterios de selección	12
c) Grupos de estudio	12
d) Tamaño de la muestra	13
f) Variables	14
• Procedimientos	17
• Análisis estadístico	18
• Consideraciones éticas	19
• Resultados	20
• Discusión	22
• Conclusiones	26
• Tablas y figuras	27
• Referencias bibliográficas	34
• Anexos	40

Agradecimientos.

A dios por otorgarme la oportunidad de vivir en este momento y en este lugar...

A mi madre Ana Silvia por todo el apoyo en cada etapa de mi vida y por ser un ejemplo a seguir como madre, medico, maestra y sobre todo ser humano, sin ti nada de esto seria posible.

A mi abuelita tan linda Ana por tener la personalidad más hermosa del mundo y por que con su sonrisa ilumina el peor de los días.

A mi novia Rosalba Carolina, gracias por todo tu amor y por todos los momentos que has compartido conmigo y todos los que vendrán.

A mi maestra Dra. Ma. Alejandra Madrid, por todas enseñanzas y sobre todo por su sincera amistad.

GLOSARIO

ALI: Lesión pulmonar aguda

SIRA: Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

CEC: Circulación extracorpórea

DM2: Diabetes mellitus 2.

QxC: Cirugía cardíaca

SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

TNF α : Factor de necrosis tumoral alfa

NO: Oxido nítrico.

FAP: Factor Activador de las plaquetas.

BIAC: Balón de contrapulsación aórtico.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

IVP: Índice ventilación-perfusión.

HLA: Antígeno Leucocitario Humano.

HNA: Aloantígenos de granulocitos.

PEEP: Presión positiva al final de la espiración.

LysoPCs: lisofosfatidilcolinas.

FEVI: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

Resumen.

Introducción: En la era moderna de la cirugía cardíaca desde el nacimiento de la circulación extracorpórea, se han identificado algunos factores de riesgo asociados a lesión pulmonar aguda (ALI) y el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), como la diabetes mellitus, cirugía previa, el tiempo de derivación cardiopulmonar y uso de hemoderivados esto último ha sido objeto de mayor estudio, ya que en la última década se han comprobado las teorías de ALI por transfusión.

Objetivo: Identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de ALI y SIRA posterior a la cirugía valvular con circulación extracorpórea y su relación con la morbilidad intrahospitalaria.

Material y Métodos: Se realizó estudio y análisis retrospectivo de pacientes postoperados de cirugía valvular, de Julio del 2010 a Julio del 2011 se incluyeron pacientes con diagnóstico de ALI y SIRA en el postoperatorio inmediato, pareados con sujetos sometidos a cirugía valvular sin lesión pulmonar como controles. Se evaluaron factores de riesgo conocidos como DM2 insulino dependiente, obesidad, tabaquismo, cirugía previa, tiempo de derivación cardio-pulmonar, sangrado transquirúrgico, hemotransfusión y género del donador de los mismos, así también desenlaces clínicos entre grupos como muerte, neumonía nosocomial, tiempo de ventilación mecánica, etc.

Resultados: Se encontró 55 pacientes con SIRA, 63 con ALI y se comparó con 82 pacientes sin lesión pulmonar. Se encontró mayor frecuencia de diabetes mellitus 2 insulino dependiente tanto en el grupo de SIRA y ALI en comparación a los pacientes sin lesión pulmonar (56.4% vs 60.3% vs 8.5%, $p < 0.0001$), así como de tabaquismo (45.5% vs 58.7% vs 34.1%, $p = 0.03$), obesidad (52.7% vs 76.2% vs 11%, $p < 0.0001$) y cirugía previa (40% vs 38.1% vs 7.7%, $p < 0.0001$), respectivamente. El tiempo de derivación cardiopulmonar fue mayor en los casos con ALI y SIRA (mediana 121, 69-214min vs 117, 43-300min) que aquellos sin lesión pulmonar ($p < 0.0001$), así como, sangrado mayor transquirúrgico ($p < 0.0001$), mayor necesidad de transfusión de paquetes globulares (PG) y plasmas frescos congelados (PFC) ($p = 0.008$ y $p = 0.001$ respectivamente). La transfusión de paquetes procedentes de donadores de género femenino se asoció con mayor frecuencia a receptores con SIRA y ALI con respecto a los controles. El análisis multivariante de regresión logística mostró que cirugía previa, sangrado mayor y transfusión de PFC de donador femenino fueron factores de riesgo independientes para SIRA y ALI. Tanto el ALI como el SIRA se asociaron a mayor tiempo de ventilación mecánica, mayor frecuencia de neumonía nosocomial, sepsis y mortalidad intrahospitalaria ($p < 0.0001$).

Conclusiones: EL ALI y el SIRA son dos complicaciones frecuentes en pacientes operados de cirugía cardíaca y se asocian a una morbi-mortalidad elevada. La cirugía previa, el sangrado mayor y la transfusión de PFC de donador femenino son factores de riesgo independiente para el desarrollo de ALI y SIRA en este grupo de pacientes.

ANTECEDENTES

La era moderna de la cirugía cardíaca (QxC) comenzó cuando se introdujeron las técnicas de circulación extracorpórea (CEC) a principios de los años cincuenta¹. Aunque estas técnicas han demostrado ser indispensables para poder realizar una gran cantidad de cirugías cardíacas; desde hace más de veinte años, Chenoweth y su grupo² reportaron la existencia de una respuesta inflamatoria desencadenada por re activación del sistema de complemento durante la CEC en adultos. Dos años más tarde, Kirklin demostró la existencia de una relación entre la activación del complemento y la morbilidad postoperatoria en adultos y en niños. Desde entonces se han investigado y definido mejor los mecanismos que participan en la reacción inflamatoria sistémica asociada a cirugía cardíaca.

Los estudios señalan que la introducción de la bomba de circulación extracorpórea se asocia con una serie de complicaciones, como la presencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)³. Varios factores de la bomba están involucrados en este proceso, algunos inherentes al material de la misma como la exposición de la sangre a superficies y condiciones no fisiológicas⁴, o bien a diversas circunstancias no relacionadas con el material, tales como el trauma quirúrgico, el proceso de isquemia-reperusión orgánica, cambios en la temperatura corporal y la liberación endotoxinas . El SRIS es el resultado de una serie de reacciones inmunológicas que involucran factores humorales, celulares y hemostáticos, ocasionado por la pérdida de la homeostasis entre los mecanismos pro y antiinflamatorios. El SRIS está involucrado en la fisiopatología de la falla orgánica múltiple asociada a la cirugía cardiovascular⁵.

Participan sustancias como los derivados de ácido araquidónico, factores de coagulación, mecanismos de lesión y reparación de la membrana celular, entre otros, citocinas y quimiocinas⁴ que en conjunto desarrollan una respuesta inflamatoria general y a nivel pulmonar ocasionan edema y lesiones tales como la atelectasia pulmonar⁶.

Durante la activación de esta respuesta inflamatoria las endotoxinas se encuentran elevadas a nivel circulatorio y persisten después de la cirugía con CEC⁷. Existen varias fuentes probables de endotoxinas durante la CEC, pero el intestino es quizá la más importante de todas.¹⁶ La vasoconstricción esplácnica durante la cirugía y con la CEC, favorece la presencia de isquemia de la mucosa intestinal con aumento de la permeabilidad, lo cual

podría explicar el paso de toxinas desde la luz hacia la circulación. Algunos estudios sugieren que el tiempo de CEC se relaciona con el incremento de la permeabilidad intestinal⁸⁻¹⁰. Otro estudio demostró que el nivel de endotoxinas al final de la CEC se relacionaba con vasoconstricción, la duración del pinzamiento aórtico y el grado de hiposmolaridad durante la CEC¹¹. La presencia de la endotoxemia contribuye a la activación del complemento y de la liberación de factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), lo cual se relaciona con un aumento del consumo de oxígeno¹².

El SRI¹³ produce retención de líquidos a nivel pulmonar y lesión aguda del parénquima pulmonar, que conduce al organismo a una serie de alteraciones pulmonares; el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) cuya patogénesis se sustenta por en 4 alteraciones fundamentales: a) daño endotelial y epitelial; b) activación de células inflamatorias; c) balance entre citocinas pro y antiinflamatorias y d) necrosis y apoptosis.

Durante el proceso inflamatorio las células endoteliales se activan produciendo interleucina (IL) 1 y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), citocinas producidas también por los macrófagos activados, lo que induce un estado protombótico e inflamatorio, que a su vez estimula la producción de otras citosina, factores estimulantes de colonias, IL-6, derivados del ácido araquidónico y óxido nítrico (NO), aumentando así la expresión de moléculas de adhesión¹⁴.

Estudios realizados en seres humanos han demostrado que en estos pacientes existe un aumento de la expresión de los receptores tipo 2 de TNF (TNF-R2) y una mayor producción de IL-6 y IL-8 en la microvasculatura en comparación con un grupo de controles. Los resultados sugieren que durante el desarrollo de SIRA, existe una mayor activación del endotelio pulmonar o bien que ese endotelio es constitutivamente más reactivo en sujetos que posteriormente desarrollan SIRA¹⁴

Otro mecanismo de producción de SIRA es el Factor activador de plaquetas; se trata de un fosfolípido sintetizado en las plaquetas, las células del endotelio vascular y en el miocardio¹⁵. Los receptores de FAP se encuentran en la membrana celular de los neutrófilos, monocitos y células endoteliales. Se comporta como un excelente quimiotáctico de neutrófilos, activador del mismo y promotor de la agregación plaquetaria¹⁶. Está demostrado su papel en el daño de isquemia-reperfusión, probablemente por los efectos deletéreos sobre

el rendimiento cardiaco y en la hemodinámia, lo cual sugiere que se trata de uno de los mediadores clave del daño pulmonar y cardiaco después de salir de la CEC.

La lesión pulmonar aguda (ALI) se define como: el inicio agudo de hipoxemia con la presencia de infiltrados pulmonares bilaterales. La LPA ocurre entre el 20 y el 90% de los pacientes sometidos a CEC¹³ y en contraposición según reporte de Weiss y col en síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) tiene una incidencia¹⁷ de 1.32 %. Esta incidencia baja reportada por su estudio pudiera tratarse o ser secundaria a que en el estudio se realizó una intervención con alopurinol durante el tiempo que pos paciente tuvieron la bomba. Otro estudio publicado por Kaul y col.¹⁸ identificaron SIRA en 2.58% así como Asimakpoulos y col. 0.5%. Todos ellos reportaron que después de estar establecido el SIRA la mortalidad aumenta a 95% o más, por disfunción multiorganica¹⁹.

La cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (CEC) puede ser complicada por la disfunción pulmonar que ocurre después o durante el acto quirúrgico sobre todo cuando se requiere ventilación mecánica prolongada, mecanismo que aún no está completamente claro²⁰. Una lesión pulmonar vascular se produce en el 30-50% de los pacientes, como resultado de un aumento en la permeabilidad capilar pulmonar postoperatoria medida por fuga pulmonar (pulmonary leak index) (PLI) es que ha sido relacionado con la duración de la CEC. Las lesiones ocurren por el mecanismo inflamatorio ya descrito anteriormente y puede contribuir edema, es decir, un aumento de agua pulmonar extravascular con alteraciones en el intercambio de gases y de tipo mecánico en los pulmones²¹.

Otros factores que podrían ocasionar LPA incluyen trauma quirúrgico y el uso de productos de la sangre que aumenta el riesgo de lesiones pulmonares relacionadas con el “*TRALI*” De hecho, la necesidad de transfundir se asocia con mayor morbilidad y mortalidad²².

Durante la CEC, los pulmones no están ventilados, la ocurrencia de la atelectasia, puede contribuir a la disfunción pulmonar y a infecciones postoperatorias. Por otra parte, la atelectasia puede desarrollarse antes de la cirugía en la inducción de la anestesia²³. Incluso aunque han mejorado los sistemas de biocompatibilidad de la CEC en las últimas décadas, la cirugía sin bomba de derivación se ha vuelto a emplear, ya que ofrece menos complicaciones pulmonares en comparación con la cirugía con bomba, aunque sólo unos

pocos ensayos clínicos aleatorizados han tenido como medida, primaria o secundaria la lesión pulmonar, incluyeron el intercambio de gases, la duración de la intubación y ventilación mecánica y la aparición de la neumonía, estudios que favorecieron a la cirugía sin bomba, demostraron que la causa de la disfunción pulmonar era la atelectasia que se presentaba en casi el 50 % de pacientes operados e corazón con bomba o sin bomba²⁴.

Un estudio realizado en Amsterdam en el año 2007²⁵ reportó que las complicaciones respiratorias como la lesión pulmonar aguda se presentaban en la misma proporción en pacientes con CEP y sin CEP, la puntuación obtenida en lesión pulmonar no tuvo diferencias estadísticamente significativas, sin embargo el número de pacientes con atelectasia fue mayor en pacientes con CEP.

Otro de los factores de riesgo mencionados en publicaciones es la cirugía cardíaca²⁶ previa, sin embargo el incremento en el riesgo es modesto, y se debe a que los pacientes tienen ya posiblemente arterias coronarias ocluidas y una enfermedad coronaria más avanzada.

Canver y Chanda²⁷ en su estudio de 8,802 pacientes con cirugía de revascularización coronaria identificaron que la ventilación mecánica por más de 72 hrs desencadenaba lesión pulmonar y SIRA. En el mismo estudio 491 (5.6%) pacientes tuvieron otras complicaciones asociadas como la sepsis, endocarditis, hemorragia de tubo digestivo, falla renal y mediastinitis. La reoperación en menos de 24 hrs tuvo un alto riesgo para desarrollar SIRA.

El estudio de Messent²⁸ sobre el desarrollo del SIRA posterior a la cirugía cardíaca fue el primero que estableció que el tiempo de CEC mayor a 120 min representaba un alto riesgo, posteriormente esto fue corroborado por Nozawa²⁹. También el apoyo con asistencia ventricular y la necesidad de diálisis post quirúrgica fueron corroborados como factores de riesgo.

Otros factores de riesgo aun en debate en el propio estudio de Messent y discutido por la publicación de Weiss, fue el uso del balón de contrapulsación aórtico (BIAC) el cual en una primera publicación fue significativo, pero en la de Weiss¹⁷ no, debido a que la disminución en el índice ventilación-perfusión no tuvo significancia estadística con este dispositivo.

Sin duda en la actualidad uno de los factores de riesgo más estudiados son las lesiones pulmonares por transfusión; el riesgo se asocia a la presencia de anticuerpos en los productos sanguíneos³⁰ (OR de 14.2 IC1.5-132 y un valor de $p < 0.05$). Este evento fisiopatológicamente tiene descritas dos fases. El primer evento que se presenta, es el estado pro-inflamatorio al que está predispuesto el individuo, secundario en este caso a la CEC, lo cual causa activación del endotelio con secuestro de neutrófilos y líquido al espacio pulmonar. El segundo evento es secundario al almacén de anticuerpos y al aumento de los mismos que provienen del hemoderivado que se almacena y que al momento de ingresar al organismo aumentan la activación de neutrófilos, se induce también vasoconstricción local en las pequeñas venas pulmonares y como consecuencia edema pulmonar³¹⁻³².

Los pacientes diabéticos presentan una mayor activación endotelial y menor respuesta antiinflamatoria, así como mayor tendencia a complicaciones de tipo inflamatorio, e infecciones³³

Dentro de todo lo ya mencionado la ventilación mecánica juega también un papel importante en el desarrollo de lesión pulmonar debido a que produce aumento de la presión intratorácica y secundariamente disminución del retorno venoso al ventrículo derecho y al izquierdo, disminuyendo así el gasto cardiaco. Esto si bien es cierto beneficia a pacientes en falla cardiaca, no así en los pacientes con CEC ya que produce hipovolemia que aunada a la ya existente debida al lavado con manitol que se realiza de la bomba de circulación favorece la lesión pulmonar. El retiro de ventilación mecánica favorece el aumento del llenado del ventrículo izquierdo y también la probabilidad de la presentación de lesión pulmonar y fracaso de retiro de la ventilación mecánica³⁴.

Otra de las situaciones que aumentan la prevalencia de la lesión pulmonar relacionada con la ventilación es la modalidad de la misma ya sea ciclada por presión o por volumen ya que el uso inapropiada de la misma aumenta la mortalidad. Aunque muchos estudios han comparado las modalidades de la ventilación mecánica, actualmente no hay datos suficientes que relacionen alguna de las dos modalidades con el desarrollo de SIRA y muerte.

Dentro de los estudios más demostrativos se encuentra el de Gajic³⁵ et al. que reporto 3,261 pacientes manejados con ventilación mecánica sin lesión pulmonar previa; 205 de ellos (6.2% desarrollaron lesión pulmonar. Esta lesión pulmonar fue independiente del modo

ventilatorio pero si guardaba relación con el uso de volúmenes tidal alto (>6ml/kg), presiones plateau (>30mmHg) por lo cual ahora se recomienda usar parámetros inferiores a estos independientemente de la presión positiva al final de la inspiración que se use³¹.

En otro estudio ya realizado en cirugía cardiaca Castellana³⁶ et al estudiaron el efecto de la ventilación mecánica en 61 pacientes sometidos a revascularización con puentes aorto coronarios, siendo integrados al estudio solo los pacientes con índice ventilación perfusión menor a 200. El estudio no mostró diferencias en el modo de ventilación usado, únicamente se relacionó a lesión pulmonar aguda y la mortalidad al uso de parámetros altos ya previamente mencionados, también al tiempo necesario para el retiro de la ventilación.

Sin embargo, a pesar de que la ventilación controlada por presión fisiológicamente parece tener menores agresiones a la vía aérea, no se ha demostrado en estudios clínicos.

A pesar de que existen numerosas investigaciones aún no hay resultados concluyentes en cuanto a los factores de riesgo³⁷. El estudio que se realizó tuvo la finalidad de determinar los factores de riesgo asociados al desarrollo de ALI posterior a la cirugía cardiaca así como, al desarrollo de lesión multi-organica y a la mortalidad.

JUSTIFICACION

La lesión pulmonar aguda en pacientes postquirúrgicos es una entidad patológica que se manifiesta frecuentemente en pacientes sometidos a CEC, su morbilidad es del 12 al 15%, pero en quienes una vez establecido la LPA se complica con SIRA la mortalidad se eleva hasta el 99%, lo que la constituye como una complicación de gran impacto.

Hasta el momento se están investigando diversos factores de riesgo, los que se han encontrado asociados a LPA y/o SIRA han sido: el apoyo transfusional y sus compuestos, tiempo de CEC, el uso de diálisis, el tipo de cirugía realizada, el tipo de válvula reemplazada, cirugías previas, la presencia de diabetes mellitus 2 con uso de insulina, el volumen, el sangrado de tubo digestivo, la reintervención, el desarrollo de procesos infecciosos. De hecho, cada vez es mayor el número de pacientes que requieren de un segundo procedimiento quirúrgico, con lo cual, el riesgo de complicaciones posquirúrgica se incrementa considerablemente y por ende el costo de atención hospitalario por eso surge la necesidad de investigar cuales factores son los que favorecen su aparición.

En el Centro Médico Nacional Siglo XXI, se operan alrededor de 35 a 45 pacientes de cirugía con técnica de CEC por mes. La frecuencia y mortalidad por lesión pulmonar en este grupo de pacientes, hasta el momento no ha sido bien documentada.

Las causas de la lesión pulmonar aguda en pacientes con CEC son aun controvertidas. Existen numerosas investigaciones, sin embargo, aún los reportes no son concluyentes. En México, se han publicado estudios de revisión del tema y series de casos, algunos estudios descriptivos. No se han publicado estudios que investigue asociación causal. Aunque existen algunos reportes de EU y Europa, no conocemos a ciencia cierta cuales son los factores que se asocian al desarrollo de LPA en nuestra población. El conocimiento de los factores de riesgo nos permitirá ejercer acciones preventivas, reducir mortalidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes, así como reducir costos por gastos hospitalarios derivados a complicaciones asociadas.

La investigación que se realizó permite acercarnos al conocimiento sobre factores causales en relación a este padecimiento y su mortalidad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la frecuencia con la que se presenta ALI en pacientes sometidos a cirugía valvular con bomba de circulación extracorpórea, en el Hospital de Cardiología de CMN SXXI?

¿Cuales son los factores de riesgo asociados a la presentación de ALI y a la mortalidad en pacientes sometidos a cirugía cardiaca con bomba de circulación extracorpórea?

HIPÓTESIS

Es alta la frecuencia de ALI en pacientes sometidos a cirugía valvular con CEC, en el Hospital de Cardiología de CMN SXXI.

La cantidad de y tipo de hemoderivados, el tiempo de CEC, el uso de diálisis, el tipo de cirugía realizada, el tipo de válvula reemplazada, antecedentes de cirugía cardiaca previa y la presencia de diabetes mellitus 2 con uso de insulina previa para su control, son factores de riesgo clínica y estadísticamente significativos para el desarrollo de ALI en pacientes con cirugía de corazón y uso de bomba de circulación extracorpórea.

OBJETIVO GENERAL

Determinar cuál es la frecuencia de presentación de ALI en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con bomba de circulación extracorpórea, en el Hospital de Cardiología de CMN SXXI.

Identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de ALI en pacientes con cirugía cardíaca con bomba de circulación extracorpórea.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Comparar el tiempo de CEC entre cada uno de los grupos de pacientes con ALI, SIRA y sin lesión pulmonar.
- Determinar la asociación entre la presencia de diabetes mellitus 2 con uso de insulina previa para su control y la presentación de ALI y/o SIRA.
- Determinar la asociación entre el tipo y la cantidad de hemoderivados utilizados y la aparición de ALI.
- Determinar la asociación entre el género del donador de hemoderivados con el desarrollo de lesión pulmonar aguda.
- Comparar el índice ventilación perfusión transquirúrgico y posquirúrgico inmediato entre los 3 grupos de pacientes (ALI, SIRA y sin lesión pulmonar)
- Comparar los hallazgos radiográficos y hemodinámicos en el posoperatorio inmediato entre los pacientes con ALI y SIRA.
- Comparar la evolución postoperatoria y presencia de complicaciones entre los pacientes con ALI, SIRA y pacientes sin lesión pulmonar.

MATERIAL Y METODOS.

Tipo de diseño: Estudio de casos y controles

POBLACION DE ESTUDIO: Todos los pacientes que fueron sometidos a cirugía valvular, con circulación extracorpórea en el Hospital de Cardiología Centro Médico Siglo XXI durante el periodo de Julio del 2010 a Julio 2011.

CRITERIOS DE SELECCION

INCLUSIÓN:

CASOS:

- a) Cualquier género.
- b) Edad entre 20 y 75 años.
- c) Pacientes sometidos a cirugía cardiaca con implante valvular con CEC.
- d) Pacientes en postquirúrgico inmediato de cirugía cardiaca sometidos a CEC con diagnóstico de lesión pulmonar aguda.

CONTROLES:

- a) Se parearan para edad y mismo tipo de cirugía a realizar con respecto a los casos.
- b) No se parearan para otros factores de riesgo potenciales para ALI o SIRA como para género, antecedentes quirúrgicos, etc., con respecto a los casos.
- c) Cualquier género.
- d) Pacientes en postquirúrgico inmediato de cirugía cardiaca sometidos a CEC que no presenten criterios para diagnóstico de lesión pulmonar aguda.

EXCLUSION: Los mismos para casos y controles

- Pacientes que cursen con enfermedades neoplásicas.
- Pacientes con enfermedades que cursen EPOC avanzado (Gold IV)
- Pacientes en edad reproductiva.
- Pacientes que no se cuenten con los antecedentes de historia clínica o para clínicos requeridos.

ELIMINACIÓN. Los Mismos para casos y controles

- Paciente quienes no se encuentre la información completa

MUESTRA:

El tamaño de muestra se calculó con el paquete estadístico Epi-INFO 3.5.1. para un error tipo I del 5 % , nivel de confianza 95 % , un error tipo II del 20 % , nivel de confianza del 80 % . Se tomó en cuenta la variable transfusión sanguínea el número de transfusiones utilizadas y la presencia de HLA en los productos transfundidos. Se calcularon con datos de una publicación que reportó un OR entre 8 (sin ajuste) y 14 (con ajuste por otras variables) de exposición a productos de hemotransfusión en los pacientes con LPA ³⁰. Dio un tamaño de muestra de 43 casos y 43 controles, proporción 1:1.

Formación de grupos:

Grupo I Casos: Pacientes con desarrollo de lesión pulmonar aguda en el postquirurgico inmediato de cirugía valvular sometidos a CEC.

Grupo II Controles: Pacientes sometidos a cirugía valvular con CEC, sin presentación de lesión pulmonar aguda o SIRA.

Los grupos fueron formados al mismo tiempo que se identificó la lesión pulmonar aguda.

DEFINICION DE VARIABLES

Variables de Riesgo (Independientes):

- **Tiempo de circulación extracorpórea:**

Definición conceptual: Tiempo en el cual el cuerpo es sometido un sistema en el cual la circulación total, o parte de ella es drenada fuera del cuerpo siempre y cuando la sangre drenada retorne de nueva cuenta al organismo.

Definición operacional: Tiempo en minutos de CEC.

Tipo de variable: cuantitativa continúa.

Escala de medición: minutos

- **Transfusiones:**

Definición conceptual: Transferencia de un componente sanguíneo de una persona a otra.

Definición operacional: Tipo y cantidades de hemoderivados transfundidos a cada paciente durante la cirugía, así mismo se verificará en banco de sangre el género del donante.

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Escala de medición: paquete globular, plasma fresco y concentrados plaquetarios, para género (femenino y masculino).

- **Diabetes mellitus 2 (DM2):**

Definición conceptual: Grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglicemia, consecuencia de defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina.

Definición operacional: Pacientes con DM2 que requieran del uso de insulina para su control, previo a la cirugía.

Tipo de variable: cualitativa, Nominal

Escala de Medición: presente y ausente

- **Uso de asistencia ventricular:**

Definición conceptual: Uso de cualquier dispositivo intra o extracorpóreo para sustituir o contribuir a la función de bomba del corazón.

Definición operacional: Se considerará el empleo de BCPA u otro dispositivo ventricular en el transoperatorio.

Tipo de variable: Nominal, dicotómica

Escalas de Medición: presente y ausente

- **Reintervención:**

Definición conceptual: Realización de cirugía de tórax en una o mas ocasiones previas.

Definición operacional: Identificación de cirugía torácica previa en cada paciente, con uso de CEC y hemoderivados.

Tipo de variable: Nominal.

Escala de medición: presenta y ausente

Variables de desenlace (dependientes)

- **Lesión pulmonía aguda:**

Definición conceptual: La lesión pulmonar aguda se define como la presencia de índice ventilación-perfusión menor de 300, así como infiltrados bilaterales en radiografía de tórax. Este evento es desarrollado de manera temprana en pacientes sometidos en bomba de circulación extracorpórea y su fundamento se sustenta en 4 principales pilares: a) daño endotelial y epitelial; b) activación de células inflamatorias; c) balance entre citocinas pro y antiinflamatorias, y d) necrosis y apoptosis.

Definición operativa: Para los casos: Pacientes con desarrollo de lesión pulmonar aguda en el postquirúrgico inmediato de cirugía cardíaca sometidos a CEC. Con base en los siguientes criterios: a).Índice ventilación perfusión menor a 300;b).Presencia de infiltrados pulmonares bilaterales en radiografía de tórax y /o atelectasia; c). Presión capilar pulmonar <18mmHg

Para los controles: Pacientes sometidos a cirugía cardíaca con CEC, sin presentación de lesión pulmonar aguda o SIRA.

Tipo de variable: cualitativa, nominal

Escala de Medición: Grupo I (con ALI) y grupo II (sin ALI)

Variables confusora:

- **El diagnostico de SIRA**

Definición conceptual: insuficiencia respiratoria, acompañada de hipoxemia severa y persistente, a pesar de la administración de concentraciones altas de oxígeno, asociada con infiltrados alveolares difusos asimétricos en ambos hemitórax, que a diferencia de la LPA la hipoxemia es más grave: índice de Kirby (PaO_2/FIO_2) < 200 mmHg.

Definición operacional: Se realizara con los siguientes criterios:

a). Índice ventilación perfusión menor a 200; b). Presencia de infiltrados pulmonares bilaterales en radiografía de tórax y /o atelectasia; c). Presión capilar pulmonar <18mmHg; d). Uso de presión positiva al final de la espiración mayor a 8; eventos que se presenten en el posoperatorio inmediato o durante su estancia en la terapia posquirúrgica.

Tipo de variable: nominal cualitativa

Escala de medición: presente y ausente

PROCEDIMIENTOS

El protocolo se sometió a revisión por el Comité de Ética e Investigación de Hospital de Cardiología del Centro Médico Siglo XXI, para su aprobación.

Se revisaron 425 expedientes radiográficos de pacientes sometidos a cirugía cardiaca en el periodo comprendido entre Julio 2010 y Julio 2011, todos ellos revisados por un especialista en medicina crítica, un cardiólogo y el investigador, posteriormente se revisó el expediente clínico para corroborar gasometricamente se cumplieran los criterios para el diagnóstico de ALI y/o SIRA en las primeras 6 hrs del postquirúrgico. 300 pacientes cumplieron los criterios seleccionándose para el análisis, 200 pacientes de cirugía valvular sin patología congénita. De los seleccionados 55 pacientes cumplieron criterios para diagnóstico de SIRA, 63 para ALI y 82 no presentaron datos de lesión pulmonar. Todos los pacientes fueron pareados en cuanto a sus características, excepto los factores de riesgo potenciales para ALI.

Durante la revisión del expediente clínico se identificaron las características demográficas de cada paciente, así como del evento quirúrgico y anestésico tomando en cuenta el tipo de cirugía realizada, el tiempo de DCP, tiempo de PAo, sangrado total y las complicaciones de la misma, así también el IVP y el estado metabólico trasquirúrgico. Se revisaron hojas de hemotransfusión para determinar el tipo de hemoderivados transfundidos en cada paciente. Así mismo, se verificó en Banco de Sangre, de acuerdo con el número de folio de cada hemoderivado transfundido, el género y características del donador.

Se tomaron en consideración las gasometrías arteriales al ingreso a la terapia posquirúrgica de cada paciente, todas ellas fueron con toma mediante punción de la arteria radial previa maniobra de Allen o por línea arterial y fueron analizadas en el equipo GEM 2000, los resultados de lactato, déficit o exceso de base, saturación e índice ventilación perfusión fueron registrados. Se identificó la estrategia y modo de ventilación mecánica en cada paciente, así como, el tiempo de asistencia mecánica ventilación, el tiempo de retiro, se tomaron en cuenta los parámetros de modo de ventilación (de ser ciclado por presión o volumen), volumen tidal (en caso de volumen control) así como el PEEP. En el caso de que el paciente contara con monitoreo

hemodinámico invasivo (Swan-Ganz) se registraron las presiones, principalmente la vena capilar pulmonar o en caso de no contar con éste, se registró el no invasivo mediante ecocardiografía doppler tisular, con relación E/E' para determinación de PCP, con un equipo Phillips Matrix ie33.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizó estadística descriptiva, las medidas de resumen, de acuerdo con la distribución de las variables cuantitativas se empleo media y desviación estándar o mediana y percentilas o rangos; para variables nominales se expresaran en porcentaje de frecuencia. Para el análisis bivariado de las variables cuantitativas así como para la comparación de los grupos se utilizó con t de Student no pareada o U de Mann-Whitney en caso de distribución no normal. Se empleo t pareada o Wilcoxon para variables dependientes. Las variables categóricas demográficas se compararon mediante χ^2 , o prueba exacta de Fisher de acuerdo con los valores esperados. Se realizó cálculo de razón de momios con intervalo de confianza al 95%. Para determinar el efecto de cada una de las variables independientes se utilizó análisis multivariado mediante regresión logística binaria, el contraste de modelos se hizo mediante prueba de Cox. El criterio de entrada a la regresión es por antecedentes teóricos sólidos y también por criterio estadístico (entrada $p \leq 0.20$, salida $p > 0.05$).

CONSIDERACIONES ETICAS.

El estudio fue sometido a revisión por el comité de ética e investigación del Hospital de Cardiología Centro Médico Siglo XXI.

Se apego a las normas establecidas por la declaración de Helsinky y al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación. Se clasifica en el título segundo capítulo I del artículo 17 sección II como una investigación sin riesgo, o riesgo mínimo, que establece lo siguiente.

Aunque se trata de una investigación puramente observacional se solicito carta de consentimiento informado a los pacientes o sus familiares para recuperar los datos de sus expedientes.

RECURSOS Y FACTIBILIDAD

Factibilidad: Al mes se realizan un promedio de 30 a 40 cirugías cardíacas con CEC lo cual hace factible la realización de este proyecto. Todos los estudios incluyendo el ecocardiograma son estudios de rutina que se realizan en paciente posquirurgicos de corazón por lo cual no se necesita ningún insumo especial para el seguimiento.

Recursos Humanos: Un médico cardiólogo y un intensivista de base participaran, evaluando clínicamente y en el seguimiento de los pacientes.

Un médico cardiólogo con subespecialización en ecocardiografía será quien realice los estudios.

Un residente de cardiología.

RECURSOS MATERIALES

Pruebas de laboratorio rutinarios. Biometria hematica, química Sanguínea, EGO, perfil de lípidos, de electrocardiografía, radiología y gasometrías, son estudios que se realizan en forma rutinaria a los pacientes que son sometidos a cirugía de corazón, por lo que no se ocuparon recursos extras a los necesarios para la realización del presente protocolo.

RESULTADOS:

Durante el estudio encontraron 55 pacientes que cumplieron criterios para SIRA, 63 para lesión pulmonar aguda y se comparó con 82 pacientes sin datos de lesión pulmonar. Durante el análisis no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la edad y el género. Se encontró mayor frecuencia de diabetes mellitus 2 insulino dependiente tanto en el grupo de SIRA y ALI en comparación con los pacientes sin lesión pulmonar (56.4% vs 60.3% vs 8.5%, $p < 0.0001$), así como de tabaquismo (45.5% vs 58.7% vs 34.1%, $p = 0.03$), obesidad (52.7% vs 76.2% vs 11%, $p < 0.0001$) y el antecedente de cirugía previa (40% vs 38.1% vs 7.7%, $p < 0.0001$), respectivamente. En cuanto a la presencia de EPOC no hubo diferencia estadística cuando se compararon los grupos con y sin ALI; sin embargo, al comparar SIRA con pacientes sin ALI se encontró diferencia significativa (10.9 % vs 0% $p < 0.0001$). No así, en la presencia de hipertensión arterial sistémica (49.1%, 52.4% y 67.1%) en donde no se encontraron diferencia significativa (**tabla 1**).

En el análisis de las variables quirúrgicas, el IVP transoperatorio que se encontró fue, para SIRA mediana 323mmHg (rangos 119-398), comparado con los pacientes con ALI que fue de mediana 318 mmHg (rangos 189-376) y los pacientes sin datos de lesión pulmonar mediana 327mmHg (rangos 298-397), $p < 0.0001$ (**tabla 2**). El tiempo de derivación cardiopulmonar fue mayor en los casos con ALI y SIRA (mediana 121, 69-214min vs mediana 117, 43-300min) que aquellos sin lesión pulmonar ($p < 0.0001$), así como, sangrado mayor transquirúrgico, ($p < 0.0001$) (**tabla 3**), mayor necesidad de transfusión de paquetes globulares (PG) y plasmas frescos congelados (PFC) ($p = 0.008$ y $p = 0.001$ respectivamente) (**tabla 4, figura 1 y 2**). La transfusión de hemoderivados procedentes de donadores de género femenino se asociaron con mayor frecuencia a la presencia de SIRA y ALI con respecto a los controles (**figura 3**). El análisis multivariante de regresión logística mostró que la cirugía previa, sangrado mayor y transfusión de PFC procedente de donador de género femenino fueron factores de riesgo independientes para SIRA y ALI. (**figura 4 y 5**). Durante el estudio 62% de pacientes con ALI tuvieron monitoreo hemodinámico, con PCP de (mediana de 14 mmHg, rangos 10-14 mmHg). La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) medida

posterior a la cirugía se obtuvo en el 50% de los casos (mediana de 60%, 55-62%) por grupo. Todos los pacientes previos a la cirugía tenían FEVI mayor del 55%.

Tanto el ALI como el SIRA se asociaron a mayor número de días de ventilación mecánica [SIRA mediana 10 días (rangos 3-22) vs ALI mediana 14.5días (rangos 1-28) y sin lesión pulmonar que fue con una mediana de 1día (rangos 1-5 días), $p < 0.0001$], mayor frecuencia de neumonía nosocomial (65.5% vs 33.3% vs 2.4%, $p < 0.0001$), sepsis (43.6% vs 34.9% vs 2.4%, $p < 0.0001$) y mortalidad intrahospitalaria (63.6% vs 19% vs 1.2%, $p < 0.0001$), respectivamente (**figura 6**).

DISCUSIÓN.

Los resultados del análisis realizado en pacientes sometidos a cirugía valvular con CEC, coinciden con lo reportado en la literatura. Se encontraron factores de riesgo asociados al desarrollo de ALI y SIRA desde demográficos como la obesidad, el tabaquismo y la presencia de DM2 insulino dependiente previo al evento quirúrgico.

En el presente estudio se encontraron factores de riesgo independientes para la presentación de ALI y SIRA. La cirugía previa al igual que lo reportado en la literatura aumenta el riesgo de la presentación de complicaciones respiratorias, esto debido principalmente a la exposición a los antígenos HLA de las transfusiones previas, además del daño por CEC que se presenta durante cada evento. Esto ha sido demostrado debido al cebado de neutrófilos por la CEC y también por el proceso de ventilación durante la cirugía el cual causa colapso alveolar y mayor daño durante la primera fase de la lesión pulmonar^{38,39}. La segunda fase de la lesión pulmonar es explicada fisiológicamente por dos factores de riesgo encontrados en nuestro análisis, el sangrado y la transfusión de plasma fresco congelado procedente de donadores de género femenino.

El sangrado mayor al habitual se ha definido, en varios reportes de la literatura, como más del 20% del volumen circulante durante la cirugía y por otros autores el uso de 5 o más hemoderivados en el quirúrgico y durante las primeras 24hrs⁴⁰. Sin embargo, ya desde inicio de la primera década del siglo XXI se tenía la perspectiva que no importaba la cantidad del hemoderivado para desencadenar ALI⁴¹.

Este sangrado conlleva a que la necesidad de transfusión sea mayor, desde el año 2005 se establecieron los lineamientos (guidelines) para el uso racional de hemoderivados, en este documento se menciona el fenómeno de la anemia con estabilidad hemodinámica, esta situación es particularmente frecuente en pacientes con cirugía cardíaca⁴². En dichas recomendaciones, además de hacer mención de este fenómeno se recomienda el uso de de soluciones parenterales y restringir el empleo de hemoderivados a pacientes que alcancen cifras de hemoglobina menor a 8 mg/dl con hipovolemia, esto debido a que el riesgo de presentación de ALI y otras complicaciones aumenta. Además, se ha demostrado que los paquetes globulares que se transfunden posterior a que han estado

almacenados por un tiempo superior a 14 días, no tiene la misma función que los eritrocitos in vivo, debido a que carecen de una gran cantidad de 2,3 difosfoglicerato transportador de oxígeno⁴³.

Las situación del ALI relacionado a la transfusión es motivo aun de discusión por diferentes autores, siendo la principal causa del mismo la alloinmunización de HLA/HNA durante el embarazo, siendo causa por la cual el *United Kingdom National Blood Service* cesó la autorización para permitir transfusiones procedentes de donadores de género femenino, sobre todo para PFC a partir del año 2003, porque se demostró que aún cantidades tan pequeñas como 10 ml de hemoderivado contienen estos anticuerpos suficientes para causar ALI^{44,45}. Así también el *Dutch National Blood Bank*⁴⁶ bajo el mismo sustento científico, suspendió la autorización para la generación de PFC procedente de donador de género femenino, aun cuando, posteriormente se reportó no haber encontrado diferencias en la presentación del ALI con dichos hemoderivados; sin embargo cuando se reanalizaron estos resultados se encontró que las AP que se transfundieron también fueron procesadas con PFC de género femenino con HLA.

Con lo antes mencionado, ambas asociaciones de control de hemoderivados realizan de manera rutinaria el análisis de HLA a todos los donadores y se demostró una disminución en la incidencia de ALI secundario a transfusión sanguínea.

Otros de los determinantes aún en estudio es la presencia de lípidos bioactivos o lisofosfatidilcolinas (lysoPCs) que se acumulan durante el almacenamiento de los hemoderivados, sobre todo los almacenados por mas de 14 días, causando daño directo al endotelio pulmonar y al epitelio alveolar⁴⁷, esto no se presenta con frecuencia en nuestro hospital debido a la alta demanda de productos sanguíneos y la escasees de hemoderivados, por lo que no permanecen tanto tiempo almacenados.

Tanto el ALI como el SIRA se asociaron a mayor número de días de ventilación mecánica, con ello, aumento en la frecuencia de complicaciones como neumonía nosocomial, sepsis y mortalidad intrahospitalaria.

Consideramos que es importante tomar en consideración los diferentes factores de riesgo que se han encontrado asociados a la presencia de ALI y/o SIRA, es prioritario

establecer medidas de control con respecto a la evaluación de anticuerpos HLA y HNA en hemoderivados procedentes de donadores de género femenino, ya que se demostró una fuerte asociación con la frecuencia de ALI en nuestra población, más aun en pacientes que son sometidos a una segunda cirugía cardíaca y con antecedentes de hemotransfusiones previas. Esto conlleva a múltiples complicaciones que tienen impacto tanto en el costo del tratamiento por días de estancia en Terapia postquirúrgica, mayor días de ventilación mecánica así como sobre todo y lo mas importante mayor morbi-mortalidad.

Este estudio presenta algunas debilidades, de manera inicial por el propio diseño metodológico, expuestos a sesgos de selección por la forma en que se ingresaron los pacientes ya con el fenómeno, pudiendo sobre estimar la frecuencia del fenómeno. Dentro de las medidas evitar sesgos como el ya mencionado de selección, se incluyeron pacientes con un solo tipo de patología, en este caso la valvular, así como se realizó pareamiento de las características principales. Otro tipo de error sistemático al que se esta propenso por el diseño es el sesgo de información, únicamente se incluyeron pacientes que contaran con las imágenes radiográficas y expedientes completos. De cualquier forma, para poder realizar la confirmación diagnóstica de los casos se solicitó a diferentes especialistas para la evaluación de la información son la que se contaba, esto para evitar, que la existencia del resultado afectara la calidad de la exposición.

Otra de las debilidades del estudio no relacionada al diseño es que solo al 62% de pacientes con diagnóstico de ALI o SIRA se tuvo registro de la PCP, por lo que existe la posibilidad de que se esté mal diagnosticando o subestimando dicho diagnóstico. Sin embargo, cabe mencionar que aquellos pacientes que no contaban con PCP, tenían evaluación ecocardiográfica y en quienes se demostró una FEVI después de la cirugía normal (mediana de 60%, rangos 55-62%) y/o se obtuvo la D₂VI ya sea por inferencia por relación E/E' por ecocardiografía o por método invasivo la PCP (mediana de 14mmHg, rangos de 10-14 mmHg). De cualquier forma, se debe tomar en consideración que empleo de presión positiva al final de la espiración (PEEP) altos puede alterar las mediciones de la PCP. El resto de los criterios para establecer diagnóstico de ALI o SIRA se cumplieron, además, también observamos que en todos

los pacientes con dichos diagnósticos, la necesidad del empleo de PEEP alto (mediana 9 mmHg, rangos 8-15mmHg, lo cual constata el daño pulmonar presentado.

A pesar de las debilidades mencionadas, nuestros resultados son similares a los ya reportados en la literatura mundial, tanto en la presencia de algunos factores de riesgo, como en la mayor frecuencia de complicaciones y mortalidad intrahospitalaria en los pacientes que completan diagnóstico de ALI o SIRA. Por lo que consideramos relevante plantear la posibilidad de un estudio prospectivo no solo encaminado a detectar los posibles factores de riesgo, sino a controlar en lo posible la presencia de éstos como pudiera ser un modelo para la evaluación de la presencia de anticuerpos HLA en donadores de género femenino, sobre todo si serán empleados en pacientes con antecedentes de cirugía previa o antecedentes de hemotransfusiones previas, para evitar las complicaciones que ya se mencionaron.

Conclusiones.

EL ALI y el SIRA son dos complicaciones frecuentes en pacientes operados de cirugía cardiaca y se asocian a una morbi-mortalidad elevada. La cirugía previa, el sangrado mayor y la transfusión de PFC procedente de donador de género femenino, son factores de riesgo independiente para el desarrollo de estas complicaciones, en pacientes sometidos a cirugía valvular con CEC.

Es necesaria hacer la determinación de HLA para el mejor control de esta complicación además de un uso racional de los hemoderivados y de tomar en cuenta algunos términos como la anemia con estabilidad hemodinámica, el adecuado uso de los lineamientos para el uso de hemoderivados sobre todo en pacientes ya expuestos a transfusiones por cirugía previa.

Con todo lo mencionado es de considerarse una estratificación diferente para este grupo de pacientes y sobre todo proponer un nuevo score de riesgo y considerar la cirugía previa o la alta probabilidad de sangrado dentro de los puntos de dicho score.

Tabla 1. Características demográficas.

Variable	Sin ALI % (n)	Con ALI % (n)	SIRA % (n)	Valor de p	Valor de *p
Edad años	61 (41-79)	63 (32-84)	63 (19-81)	NS	NS
Género femenino	61 (52)	52.4 (33)	63.7 (37)	NS	Ns
DM2 insulino dependiente	8.5 (7)	60.3 (38)	56.4 (31).	<0.0001	0.01
Tabaquismo	34.1 (28)	58.7 (37)	45.5 (25)	0.03	NS
Dislipidemia	14.6 (12)	50.8 (32)	34.5 (19)	<0.0001	NS
EPOC.	0	1.6 (1)	10.9 (6)	NS	<0.0001
Hipertensión Arterial sistémica.	67.1 (55)	55.6 (35)	49.1 (27)	NS	NS
Obesidad.	11 (9)	76 (48)	52 (29)	<0.0001	NS

***p SL vs SIRA**

Características demográficas de los pacientes en estudio llama la atención mayor frecuencia de Dm2 insulino dependiente, obesidad y tabaquismo en el grupo de ALI comparado con los pacientes SL. fem= femenino; DM2=diabetes mellitus;EPOC= enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SL= sin lesión;ALI= lesión pulmonar aguda;SIRA síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. (chi cuadrada)

Tabla 2. Características ventilatorias transquirúrgicas.

Variable	Sin ALI Mediana y rangos en mmHg	Con ALI Mediana y rangos en mmHg	SIRA Mediana y rangos en mmHg	Valor de P
IVP transquirúrgico	327 (298-397)	318 (189-376)	323 (119-398)	<0.0001
Co2 transquirúrgico	35 (34.6-36.44)	29 (27.8-31.5)	29 (27.3-32.09)	0.06

- Se observó diferencia significativa en el IVP transquirúrgico. IVP= índice ventilación perfusión; Co2= dióxido de carbono. (Kruskall wallis y post Hoc U de man Withney).

Tabla 3 Características quirúrgicas.

Variable	Sin ALI	Con ALI	SIRA	Valor de p
Cirugía Previa (n)	3.7 % (3)	38.1 (24)	40 (22)	<0.0001
DGP min	80 (45-167)	121 (69-210)	117 (46-300)	<0.0001
PAo min	64 30-124	108 37-177	93 33-165	<0.0001
Sangrado ml	430 (150-1050)	789 (190-2500)	760 (230-1950)	<0.0001

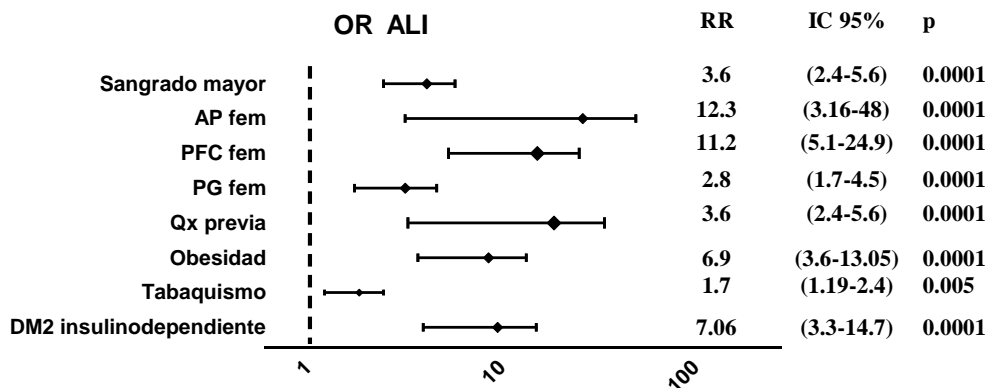
Se observó diferencia estadística significativa entre los grupos de ALI y SIRA comparados con SL: DGP= Derivación cardiopulmonar en min.; PAo =pinzamiento aórtico en min. (chi cuadrada, mediana y rangos con Kruskall wallis y post Hoc U de man Withney).

Tabla 4. Características de los hemoderivados

Variable	Sin ALI % (n)	Con ALI % (n)	SIRA % (n)	Valor de p
Hemotipo				
A	4.9 (4)	38.1 (24)	41.8% N (23)	
B	17.1 (14)	9.5 (6)	18.2 N (10)	
0	78 (64)	52.4 (33)	40% N (22)	<0.0001
Gen PG	3 (1-4)	3 (1-7)	3 (1-15)	0.008
Gen PFC	2 (2-6)	3 (1-8)	3 (1-13)	0.001
Gen AP	1 (1-3)	1 (1-4)	1 (1-4)	0.016

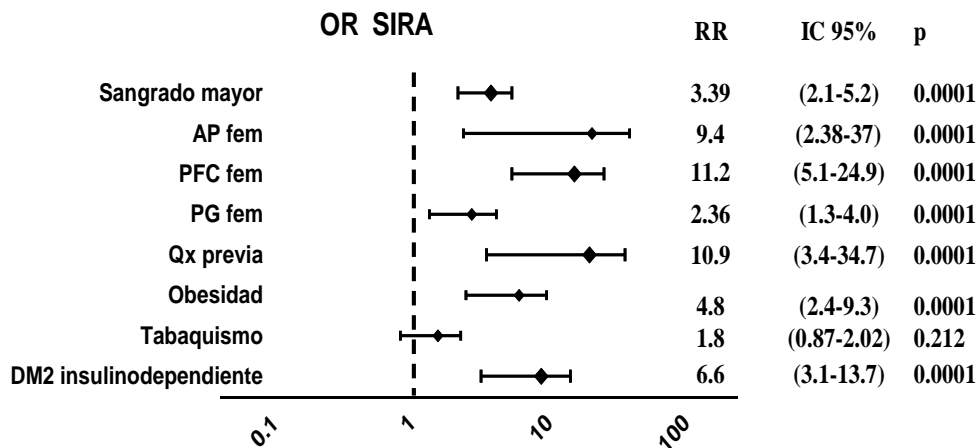
*Llama la atención diferencia significativa entre los hemotipos, así como en el uso de hemoderivados entre los grupos. Gen= género; fem=femenino; PG=paquete globular; PFC=plasma fresco congelado; AP=aféresis plaquetaria. **(chi cuadrada)**

Figura 1. Análisis del Odds Ratio ALI.



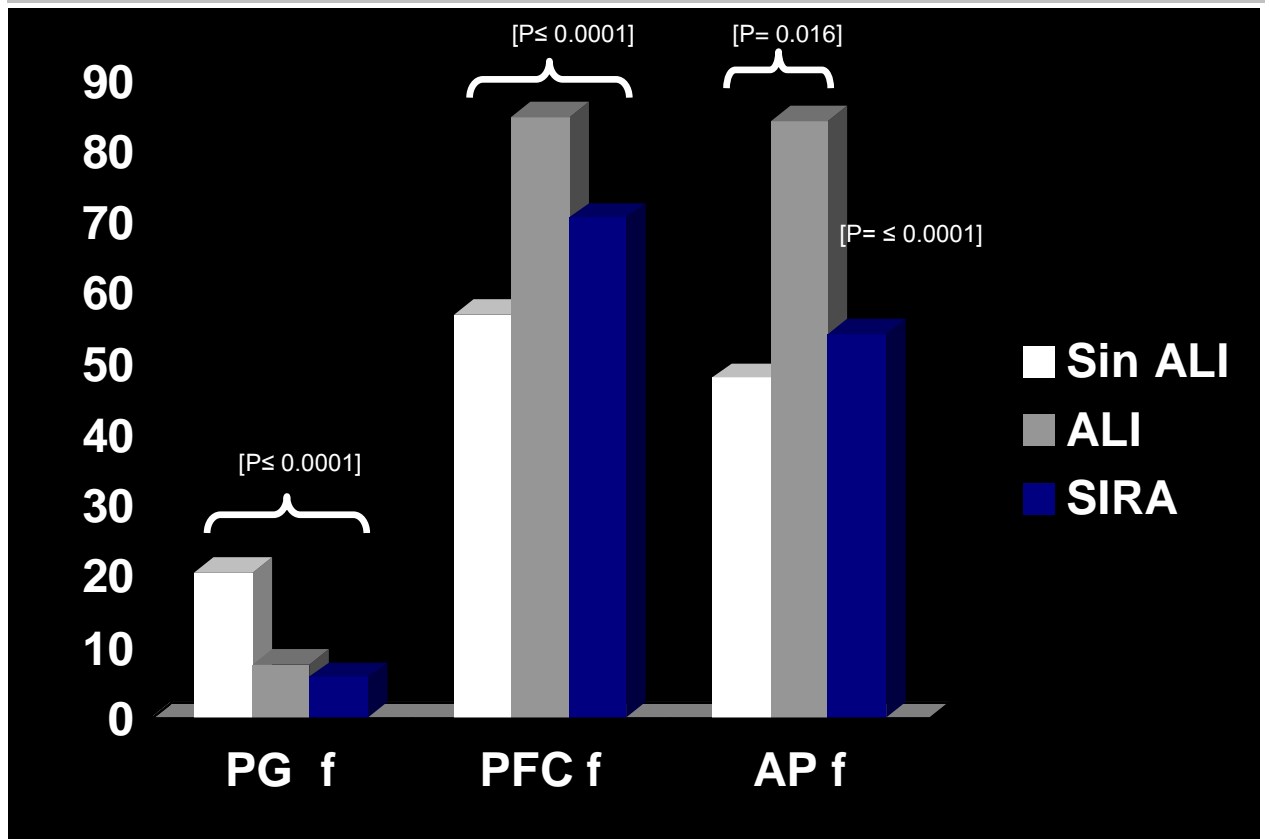
*Análisis bivariado muestra la asociación de todas las variables de riesgo a ALI. fem= femenino; DM2=diabetes mellitus; SIRA síndrome de insuficiencia respiratoria aguda; Qx=cirugía; PG=paquete globular; PFC=plasma fresco congelado; AP=aféresis plaquetaria .

Figura 2. Análisis del Odds Ratio SIRA.



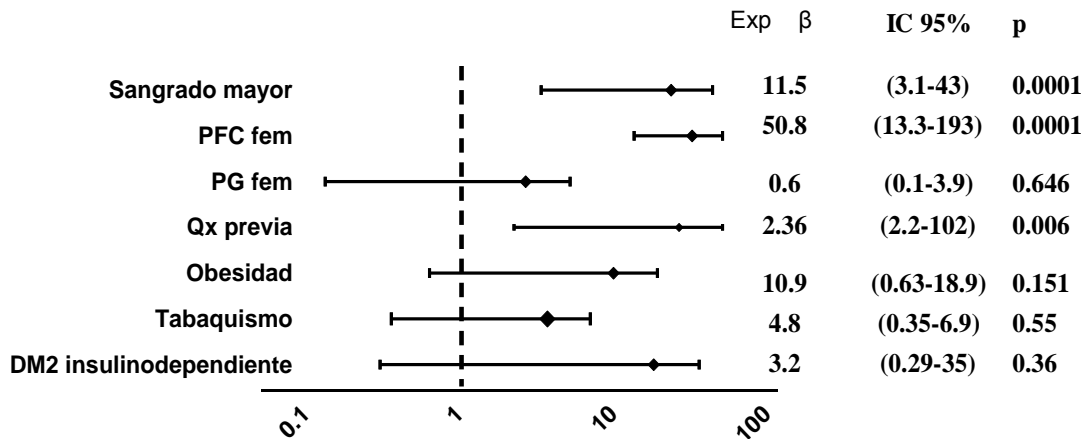
*Análisis bivariado muestra la asociación de todas las variables de riesgo a SIRA fem= femenino; DM2=diabetes mellitus; SIRA síndrome de insuficiencia respiratoria aguda; Qx=cirugía; PG=paquete globular; PFC=plasma fresco congelado; AP=aféresis plaquetaria .

Figura 3. Características de los hemoderivados



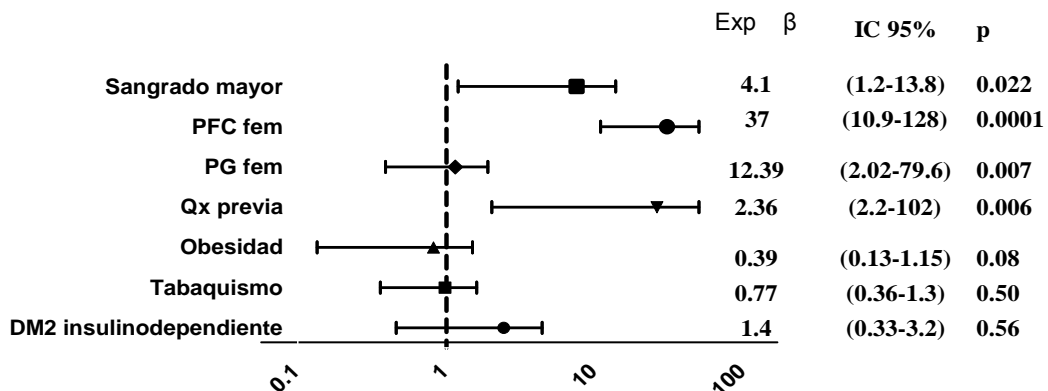
*Gráfico que representa el aumento de la presentación de ALI y SIRA con PFC de género femenino. fem=femenino; PG=paquete globular; PFC=plasma fresco congelado; AP=aféresis plaquetaria; ALI lesión pulmonar aguda; SIRA síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. . (chi cuadrada)

Figura 4. Análisis multivariado del Odds Ratio ALI.



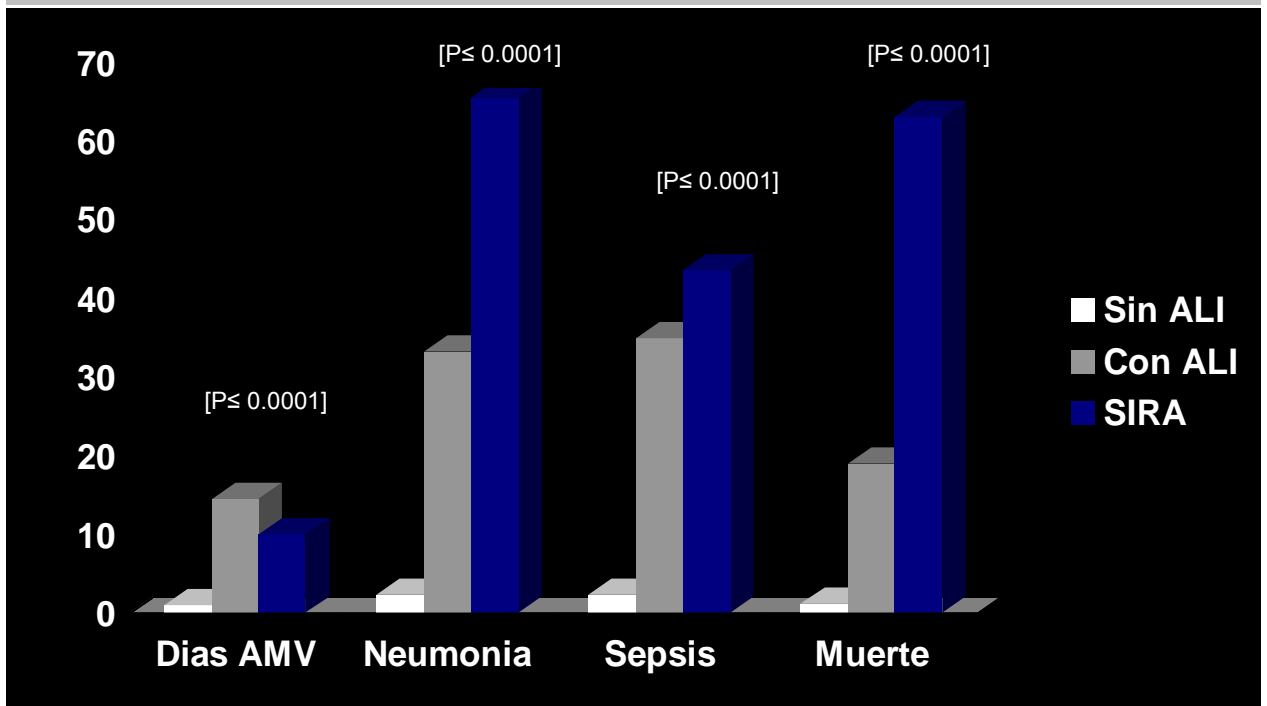
*Análisis multivariado demuestra como factores de riesgo independientes para ALI la transfusión de pfc fem, sangrado Qx y Qx previa. fem= femenino; DM2=diabetes mellitus; SIRA síndrome de insuficiencia respiratoria aguda; Qx=cirugía; PG=paquete globular; PFC=plasma fresco congelado; AP=aféresis plaquetaria . (Regresión logística).

Figura5. Análisis multivariado del Odds Ratio SIRA.



* Análisis multivariado demuestra como factores de riesgo independientes para SIRA la transfusión de pfc fem, sangrado Qx y Qx previa fem= femenino; DM2=diabetes mellitus; SIRA síndrome de insuficiencia respiratoria aguda; Qx=cirugía; PG=paquete globular; PFC=plasma fresco congelado; AP=aféresis plaquetaria. (Regresión logística).

Figura 7. Desenlaces finales.



*Gráfico de desenlaces finales con diferencia significativa en pacientes con ALI y SIRA comparados a SL. AMV= asistencia mecánica ventilatorias; ALI lesión pulmonar aguda; SIRA síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. (chi cuadrada)

REFERENCIAS

1. Cremer J, Martin M, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T, et al. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1714-20.
2. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW. Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med* 1981; 304: 497–503.
3. Fowler AA, Hamman RF, Good JT, Benson KN, Baird M, Eberle DJ, et al. Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions. *Ann Intern Med* 1983; 98: 593-597.
4. Utley JR. Pathophysiology of cardiopulmonary bypass: Current issues. *J Card Surg* 1990; 5: 177-89.
5. Kollef MH, Wragge T, Pasche T. Determinants of mortality and multiorgan dysfunction in cardiac surgery patient requiring prolonged mechanical ventilation *chest* 1995;107:1395-1401
6. Babik B, Asztalos T, Peták F, Deák ZI, Hantos Z. Changes in respiratory mechanics during cardiac surgery. *Anesth Analg* 2003; 96:1280-1287.
7. Nilsson L, Kulander L, Nyström SO, Eriksson O. Endotoxins in cardiopulmonary bypass. *J Thorac cardiovasc Surg* 1990; 100: 777-80.
8. Baue AE. The role of the gut in the development of multiple organ dysfunction in cardiothoracic patients. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 822-39.
9. Sinclair DG, Haslam PL, Quinlan GJ, Pepper JR, Evans TW. The effect of cardiopulmonary bypass on intestinal and pulmonary endothelial permeability. *Chest* 1995; 108: 718-24.

10. Riddington DW, Venkatesh B, Boivin CM, Bonser RS, Elliott TS, Marshall T, et al. Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *JAMA* 1996; 275: 1007-12.
11. Jansen PG, Te Velthuis H, Oudemans-Van Straaten HM, Bulder ER, Van Deventer SJ, Sturk A, et al. Perfusion-related factors of endotoxin release during cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994; 8: 125-29.
12. te Velthuis H, Jansen PG, Oudemans-van Straaten HM, Sturk A, Eijssman L, Wildevuur CR. Myocardial performance in elderly patients after cardiopulmonary bypass is suppressed by tumor necrosis factor. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1663-69.
13. Grau GE, Mili N, Lou JN, Morel DR, Ricou B, Lucas R, et al. Phenotypic and functional analysis of pulmonary microvascular endothelial cells from patients with acute respiratory distress syndrome. *Lab Invest.* 1996 Apr; 74:761-70.
14. Pugin J, Verghese G, Widmer MC, Matthay MA. The alveolar space is the site of intense inflammatory and profibrotic reactions in the early phase of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 1999; 27:304-12
15. Ko W, Hawes AS, Lazenby WD, Calvano SE, Shin YT, Zelano JA, et al. Myocardial reperfusion injury: platelet-activating factor stimulates polymorphonuclear leukocyte hydrogen peroxide production during myocardial reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 297-308.
16. Kubes P, Ibbotson G, Russell J, Wallace JL, Granger DN. Role of platelet activating factor in ischemia/reperfusion-induced leukocyte adherence. *Am J Physiol* 1990; 259: G300-5.
17. Weiss YG, Merin G, Koganov E, Ribo A, Oppenheim-Eden A, Medalion B, et al. Postcardiopulmonary bypass hypoxemia: a prospective study on incidence, risk factors, and clinical significance. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14:506-13.

18. Kaul TK, Fields BL, Riggins LS, Wyatt DA, Jones CR, Nagle D. Adult respiratory distress syndrome following cardiopulmonary bypass: incidence, prophylaxis and management. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1998; 39:777-81.
19. Asimakopoulos G, Taylor KM, Smith PL, Ratnatunga CP. Prevalence of acute respiratory distress syndrome after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 117:620-1.
20. Yende S, Wunderink R: Causes of prolonged mechanical ventilation after coronary artery bypass surgery. *Chest* 2002; 122:245-252.
21. Raijmakers PG, Groeneveld AB, Schneider AJ, Teule GJ, van Lingen A, Eijssman L, et al. Transvascular transport of ⁶⁷Ga in the lungs after cardiopulmonary bypass surgery. *Chest* 1993; 104:1825-183.
22. Bux J, Sachs UJ. The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Br J Haematol.* 2007; 136:788-99.
23. Hedenstierna G, Edmark L: The effects of anesthesia and muscle paralysis on the respiratory system. *Intensive Care Med* 2005; 31:1327-1335.
24. Roosens C, Heerman J, Se Somer F, Case F, Van Belleghem Y, Poelaert JJ. Effects of off-pump coronary surgery on the mechanics of the respiratory system, lung, and chest wall: comparison with extracorporeal circulation. *Crit Care Med* 2002; 30:2430-2437.
25. Johan Groeneveld J, Jansen EK and Verheij J. Mechanisms of pulmonary dysfunction after on-pump and off-pump cardiac surgery: a prospective cohort study. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2007; 2:1-7.
26. Kurki TS, Kataja M. Preoperative prediction of postoperative morbidity in coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:1740-5.
27. Canver CC, Chanda J. Intraoperative and postoperative risk factors for respiratory failure after coronary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2003;75:853-7.

28. Messent M, Sullivan K, Keogn BF, Morgan CJ, Evans TW. Adult respiratory distress syndrome following cardiopulmonary bypass: incidence and prediction. *Anesthesia*. 1992;47:267-8.
29. Nozawa E, Kobayashi E, Matsumoto ME, Feltrim MIZ, Carmona MJC, Auler Júnior JOC. Assessment of factors that influence weaning from long-term mechanical ventilation after cardiac surgery. *Arq BrasCardiol* 2003; 80:301-10.
30. Vlaar AP, Hofstra JJ, Determann RM, Veelo DP, Paulus F, Kulik W, et al. The incidence, risk factors, and outcome of transfusion-related acute lung injury in a cohort of cardiac surgery patients: a prospective nested case-control study. *Blood* 2011 Apr 21;117(16):4218-25
31. Stainsby D, Jones H, Asher D, Atterbury C, Boncinelli A, Brant L, et al. Serious hazards of transfusion: a decade of hemovigilance in the UK. *Transfus Med Rev*. 2006;20:273-82.
32. Toy P, Popovsky MA, Abraham E, Ambruso DR, Holness LG, Kopko PM, et al. Transfusionrelated acute lung injury: definition and review. *Crit Care Med*. 2005; 33:721-26.
33. Onorati F, Rubino AS, Cuda A, Foti D, Sica V, Santini F, et al. Impact of endothelial activation on infective and inflammatory complications after cardiac surgery in type II diabetes mellitus. *Int J Artif Organs*. 2011 Jun;34(6):469-80
34. Preisman S, Kogan S, Berkenstadt H, Perel A. Predicting fluid responsiveness in patients undergoing cardiac surgery: functional haemodynamic parameters including the Respiratory Systolic Variation Test and static preload indicators. *Br J Anaesth* 2005;95:746-55.
35. Gajic O, Frutos-Vivar F, Esteban A, Hubmayr RD, Anzueto A. Ventilator settings as a risk factor for acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*. 2005;31:922-6.

36. Castellana FB, Malbouisson LMS, Carmona MJC, Lopes CR, Auler Júnior JOC. Comparison between pressure controlled and controlled mandatory ventilation in the treatment of postoperative hypoxemia after myocardial revascularization. *Rev Bras Anesthesiol.* 2003; 53:440-8.
37. Sellke FW, DiMaio JM, Caplan LR, Ferguson TB, Gardner TJ, Hiratzka LF, et.al. Comparing On-Pump and Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting numerous studies but few conclusions: A Scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia in Collaboration With the interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. *Circulation* 2005;111;2858-2864.
38. Cameron D. Initiation of white cell activation during cardiopulmonary bypass: cytokines and receptors. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996;27 suppl 1:S1-S5.
39. Gillinov A, Bator J, Zehr K, Neutrophil adhesion molecule expression during cardiopulmonary bypass with bubble and membrane oxygenators. *Ann Thorac Surg* 1993;56(4):847-53
40. Mannuccio M, Marcel L. Prevention and Treatment of Major Blood Loss *N Engl J Med* 2007;356:2301-11
41. Popovsky M, Chaplin H, Moore S . *Transfusion-related acute lung injury: a neglected, serious complication of hemotherapy. Transfusion* 1992;32(6):589-92
42. Anonymous. Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on perioperative Blood Transfusion and Adjuvant Therapies. *Anesthesiology* 2006;105:198-208
43. Silliman C, Boshkov L, Mehdizadehkashi Z, et al. *Transfusion-related acute lung injury: epidemiology and a prospective analysis of etiologic factors. Blood* 2003;101(2):454-56
44. Vlaar AP, Binnekade J, Schultz M, Juffermans N, Koopman M. Preventing TRALI: ladies first, what follows?. *Critical Care Med.*2008;36(12):3283-84.

45. Wright S, Snowden C, Athery S et al. Acute lung Injury after ruptured abdominal aortic aneurysm repair; the effect of excluding donations from females from the production of fresh frozen plasma. *Crit Care Med.*2008;36(6):1796-1802.
46. Win N, Chapman C, Bowles K, et al. *How much residual plasma may cause TRALI? Transfus Med* 2008;18(5):276-280.
47. Koch C, Li L, Sessler D, et al. *Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. N Engl J Med* 2008;358(12):1229-39.

UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Lugar y fecha _____

Por medio de la presente autorizo que mi: _____

Participo en el protocolo de investigación titulado: “**Factores de riesgo asociados a la presentación de lesión pulmonar aguda en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extra-corpórea. Estudio de casos y controles**”.

Registrado ante el Comité Local de Investigación en Salud con el número: _____

El objetivo del estudio es: **Identificar los factores de riesgo clínicos y estadísticamente significativos para el desarrollo de LPA en pacientes con cirugía cardíaca con bomba de circulación extracorpórea.**

Se me ha explicado que la participación de mi familiar o representado consistirá en la revisión, por parte de los investigadores, de su expediente para la evaluación de los datos clínicos, estudios de laboratorio, rayos X y gabinete, que habitualmente se realizan a pacientes, como mi familiar o representado, que son sometidos a cirugía de corazón.

Declaro que se me ha informado que el presente estudio no implica ningún riesgo extra, inconveniente, molestia y/o beneficio derivado de la participación de mi familiar o representado en el estudio.

El Investigador Responsable se ha comprometido a darme información así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de la participación de mi familiar o representado en la investigación.

Entiendo que conservo el derecho de retirar del estudio a mi familiar o representado en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibe en el Instituto.

El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se identificará a mi familiar o representado en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con la privacidad de mi familiar o representado serán tratados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a la permanencia de mi familiar o representado en el mismo.

Nombre y firma de ambos padres o tutores o representante legal

Nombre y Firma del Testigo

Nombre, matrícula y firma del Investigador principal

Podré contactar al Dr. Rafael Rascón Sabido al número:

ANEXO 1

TERAPIA POSTQUIRURGICA
CMN SIGLOXXI HOSPITAL DE CARDIOLOGIA.
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

"Factores de riesgo asociados a la presentación de lesión pulmonar aguda en cirugía con bomba de circulación extracorporea".

No. de Paciente:

Nombre: _____

Grupo : _____

Antecedentes:

Edad:

Genero:

DM2: _____ Uso de insulina previo: _____

HAS:

Tabaquismo:

Dislipidemia:

Obesidad:

EPOC:

Qx previa: _____ Tipo: _____

Características de la cirugía:

Cirugía realizada:

DCP:

PAo:

Insuficiencia renal aguda:

Complicaciones:

Transfusiones Qx:

Pgs: _____ Genero: _____ Folio: _____

Pfc: _____ Genero: _____ Folio: _____

Aferesis: _____ Genero: _____ Folio: _____

Transfusiones TQx:

Pgs: _____ Genero: _____ Folio: _____

Pfc: _____ Genero: _____ Folio: _____

Aferesis: _____ Genero: _____ Folio: _____

Laboratorios:

Hb _____ Hto _____

Leuc _____ Plaquetas _____

Lactato _____ .

Ventilación transoperatoria:

Modo: _____ VC: _____

PEEP: _____ IK: _____

SAT : _____ Pco2: _____

Ventilación en TPQX.

Modo: _____ vc: _____

PEEP: _____ IK: _____

SAT: _____ PCO2 _____

Complicaciones:

INFECCION:

Neumonía:

Otras:

Germen:

Tx:

Otras especificaciones:

