



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA  
"IGNACIO CHAVEZ"



“USO DEL RECUPERADOR CELULAR Y SANGRADO POSTOPERATORIO EN CIRUGÍA  
VALVULAR AÓRTICA”

Tesis para obtener el título de:  
Especialista en Cirugía Cardiorádica

Presenta:

Dr. Dagoberto Muñoz Serret

Tutores:

Dr. Valentín Herrera Alarcón  
Jefe del departamento de Cirugía Cardiorádica

Dr. Jorge Catrip Torres  
Médico adscrito departamento de Cirugía Cardiorádica

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2016



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. JUAN VERDEJO PARÍS  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"

---

DR. VALENTÍN HERRERA ALARCÓN  
JEFE DE CIRUGÍA CARDIOTORÁCICA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"

---

DR. JORGE MANUEL CATRIP TORRES  
MÉDICO ADSCRITO DPTO. DE CIRUGÍA CARDIOTORÁCICA  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHÁVEZ"

---

<b>INDICE</b>	<b>Pág.</b>
<b>Resumen.....</b>	<b>3</b>
<b>Introducción.....</b>	<b>5</b>
<b>Marco Teórico.....</b>	<b>6</b>
<b>Planteamiento del problema.....</b>	<b>16</b>
<b>Justificación.....</b>	<b>17</b>
<b>Hipótesis.....</b>	<b>17</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>17</b>
<b>Material y Métodos.....</b>	<b>18</b>
Diseño de estudio.....	18
Población en estudio.....	18
Criterios de inclusión.....	18
Criterios de exclusión.....	18
Criterios de eliminación.....	19
<b>Metodología.....</b>	<b>19</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>20</b>
<b>Discusión.....</b>	<b>25</b>
<b>Conclusión.....</b>	<b>27</b>
<b>Referencias bibliográficas.....</b>	<b>28</b>

## RESUMEN

El sangrado postoperatorio es común después de una cirugía cardíaca y es una fuente importante de morbilidad y mortalidad. La primera causa de re-exploración mediastinal temprana después de una cirugía cardíaca es el sangrado.

Se han evaluado diferentes estrategias para disminuir la incidencia del sangrado postoperatorio. Una de estas estrategias es el empleo del recuperador celular (CELLSAVER, en inglés), gracias al cual a través de un circuito cerrado anti-coagulado se aspira la sangre del campo quirúrgico, se realiza un lavado y filtración de los glóbulos rojos, los cuales posteriormente se transfunden de nuevo al paciente. Nuestro objetivo es evaluar la relación entre el empleo del recuperador celular con el sangrado postoperatorio en cirugías de cambios valvulares aórticos aislados.

## MATERIALES Y METODOS

Se realizó un estudio transversal descriptivo, con muestreo no probabilístico a conveniencia. Se incluyeron los pacientes mayores de 18 años sometidos a cirugía de cambio valvular aórtico por prótesis mecánica o biológica en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" en el período comprendido desde Enero 2011 hasta Diciembre 2015.

## RESULTADOS

Se recolectaron retrospectivamente los expedientes de 467 pacientes adultos postoperados de cambio valvular aórtico aislado, luego de aplicar los criterios de exclusión y eliminación, analizaron los datos de 231 pacientes. La mortalidad global fue de 6.1% y la incidencia de re-exploración fue de un 12.6%. En el 72.3% de la población estudiada se empleó recuperador celular. Los niveles de hemoglobina se encuentran más disminuidos en el postoperatorio comparados con sus valores preoperatorios en el grupo en que se realiza la recuperación eritrocitaria con el recuperador celular (14 vs 10.9,  $p < 0.0001$ ).

## CONCLUSIONES

El empleo del recuperador celular en cirugía de cambio valvular aórtico, si bien no se asocia a un incremento en el sangrado postoperatorio de estos pacientes, tampoco encontramos evidencia en nuestro estudio de que disminuya la cantidad de hemocomponentes transfundidos al paciente.

## **INTRODUCCION**

El sangrado postoperatorio es común después de una cirugía cardíaca y es una fuente importante de morbilidad y mortalidad. En la literatura mundial, la incidencia de re-exploración en el período postoperatorio temprano de una cirugía cardíaca se presenta entre un 2-6%. La primera causa de re-exploración mediastinal temprana después de una cirugía cardíaca es el sangrado.

Muchos estudios han evaluado el efecto de la bomba de circulación extracorpórea en la discrasia sanguínea posterior al evento quirúrgico, y otros estudios han evaluado diferentes estrategias para la conservación sanguínea. Una de estas estrategias es el empleo del recuperador celular (CELLSAVER, en inglés), gracias al cual a través de un circuito cerrado anti-coagulado se aspira la sangre del campo quirúrgico, se realiza un lavado y filtración de los glóbulos rojos, los cuales posteriormente se transfunden de nuevo al paciente.

## MARCO TEÓRICO

El sangrado postoperatorio es común después de una cirugía cardíaca y es una fuente importante de morbilidad y mortalidad. La causa de este evento es multifactorial, que comprenden desde una disfunción plaquetaria, problemas de coagulación, etc., el producto final es el sangrado postoperatorio excesivo, que puede llegar a requerir la transfusión de grandes cantidades de hemoderivados (60-75%) y la reintervención quirúrgica (3-8%), con una mortalidad asociada del 10-22% (1-9).

El sangrado incrementa los costos hospitalarios, consecuencia del uso de productos sanguíneos, cuidados intensivos y estancia hospitalaria (2, 4, 6). Se considera un factor de riesgo independiente para fibrilación atrial e infección esternal. Es un predictor independiente de muerte perioperatoria, OR 2.0 (IC 95% 1.2-3.1,  $p= 0.005$ ); falla renal postoperatoria, OR 3.9 (IC 95% 2.6- 5.9,  $p<0.0001$ ); síndrome de dificultad respiratoria aguda, OR 2.1 (IC 95% 1.1-4.2,  $p=0.03$ ); ventilación mecánica prolongada, OR 3.1 (IC 95% 2.2 -3.1,  $p=0.0001$ ); sepsis, OR 3.0 (IC 95% 1.9-4.5,  $p< 0.0001$ ); y arritmias atriales, OR 1.5 (IC 95% 1.1-1.9,  $p= 0.006$ ) (12,13). Incrementa riesgo de enfermedad cerebro vascular de 2.2 veces, neumonía 2.9 veces, sepsis 4.3 veces y ventilación mecánica prolongada en 4.6 veces, y aumento de mortalidad en 4.5 veces (1, 8).

## MECANISMOS POSIBLES DE PRODUCCION DE SANGRADO POSTOPERATORIO

Cuando la sangre interactúa con superficies no endoteliales de la máquina de circulación extracorpórea, las vías celular y humoral son activadas incluyendo el sistema fibrinolítico, el sistema de complemento y el sistema de la coagulación. Se activan las células de respuesta inflamatoria como leucocitos y plaquetas, juntas, las vías celulares y las células activadas, causan las secuelas clínicas observadas (edema, daño orgánico y tisular e hiperfibrinólisis), siendo el sangrado una de las más frecuentes (1, 3, 10).



La circulación extracorpórea afecta adversamente el conteo plaquetario y la función plaquetaria. La hemodilución causa que el conteo plaquetario disminuya rápidamente alrededor del 50% de los niveles del preoperatorio, el conteo plaquetario usualmente requiere varios días para corregirse (13, 14).

Niveles altos de leptina y PAI 1, han sido asociados a sangrado. La activación del complemento se ha asociado con sangrado postoperatorio y lesión tisular. Esta activación ocurre durante CEC y después de la neutralización de heparina con protamina (1).

La hipotermia condiciona alteración de la función plaquetaria (por compromiso de la síntesis plaquetaria de Tromboxano A<sub>2</sub>), compromiso de la función de factores de la coagulación (por cada 1 grado de disminución en la temperatura hay una reducción del 10% de la función plaquetaria), inhibición enzimática y fibrinólisis. Temperaturas corporales menores de 34 grados comprometen la coagulación sanguínea. Los trastornos de la coagulación son agravados por acidosis debido al compromiso del aporte de oxígeno tisular (3, 10-13, 15).

La dilución de los factores de la coagulación como resultado de la resucitación de los fluidos y trastornos metabólicos puede afectar el proceso de la coagulación (3).

En un período corto después de la CEC, reducciones predecibles en la concentración plasmática de los factores de la coagulación del factor II, V, VII, IX, X y XIII ocurre primariamente debido a hemodilución. Sin embargo todos los factores de la coagulación incluyendo el factor V, permanecen arriba e niveles considerados adecuados para la hemostasia (> al 15% del factor V y mayor al 30% para factores de la coagulación), los niveles de factor VIII permanecen normales durante y después de la CEC a pesar de la hemodilución. Generalmente todos los factores de la coagulación (con excepción del fibrinógeno) se normalizan dentro de las primeras 12 horas después de la CEC. El tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) son usualmente normales después de la discontinuación de CEC y la administración de protamina (3, 13, 15, 16).

La circulación extracorpórea está asociada con defectos del receptor de las plaquetas como la disminución de la GPIIb-IIIa y el receptor de a GPIb. La fibrinólisis tiene efectos adversos en la función plaquetaria, aunque su contribución a la pérdida sanguínea postoperatoria ha disminuido gracias al uso de agentes antifibrinolíticos. El efecto de plasmina en las plaquetas depende de su concentración y de la temperatura; a bajas concentraciones, la activación plaquetaria inhibe la plasmina por trombina o colágeno, excepto a 22° C donde bajas concentraciones de plasmina activa a las plaquetas. A altas concentraciones de plasmina, las plaquetas son activadas. Una reducción de la concentración de GPIb en la superficie de las plaquetas ocurre durante la CEC. Este es probablemente el resultado de la activación plaquetaria por la plasmina y otras sustancias, debido a que la activación plaquetaria causa internalización de su receptor (11).

La administración de heparina es ajustada para mantener un tiempo de coagulación activado (ACT) entre 350 a 500 segundos (normal: menor o igual 130 segundos). Al final de la CEC, la heparina es rutinariamente neutralizada por la administración de sulfato de protamina. Diferentes protocolos de reversión son usados, pero usualmente alrededor de 1 mg de protamina se da por cada 100U de heparina administrada a través de la operación. El rebote de heparina ha sido propuesto como una causa de sangrado después de CEC, basado en la reaparición de TCA prolongado, algunas veces realizado en conjunto a la titulación de la protamina (10,13). La administración de la protamina para revertir los efectos de la heparina potencia los efectos antiplaquetarios de la heparina. Lo que sugiere que la protamina en si misma tiene propiedades independientes para hacer disfuncionar a las plaquetas (11, 15, 16).

Clopidogrel más aspirina tiene una acción sinergista que explica porque pacientes de cirugía cardíaca que han recibido esta combinación de drogas han tenido sangrado postoperatorio excesivo (11, 12).

La aspirina en una dosis de 75 a 300 mg diarios es un fuerte inhibidor de la ciclooxigenasa plaquetaria, inhibiendo la producción de tromboxano A2. El tromboxano A2 es esencial para la iniciación de la formación del trombo por las plaquetas. Esta pérdida de la función debido

a la aspirina es permanente por el tiempo de vida de la plaqueta. Debido a que la vida de la plaqueta es de 7 días, la medida de suspender la aspirina una semana antes de la cirugía fue considerada adecuada. En los pacientes de revascularización coronaria sin CEC el uso de aspirina y heparina no incremento riesgo de sangrado, lo que sugiere que la interacción de aspirina o heparina con la CEC es una causa significativa para incrementar el riesgo de re-esternotomía por sangrado (3).

Mehta en 2009, propone una escala para predecir el riesgo de sangrado y reoperación por sangrado, como medida para identificar este grupo de pacientes y disminuir su riesgo (8).

En el estudio de Jiménez Rivera y cols. en 2007, los factores de riesgo que se encontraron asociados a sangrado fueron: pacientes con índice de masa corporal baja  $<26.4 \text{ kg/m}^2$  (25-28) ( $p=0.03$ ), niveles bajos de PAI-1 (activador del plasminógeno tipo 1) ( $p=0.014$ ), puente de la arteria mamaria ( $p=0.03$ ) en cirugía de bypass, baja temperatura durante CEC ( $p=0.04$ ). En este estudio 20 minutos después de la reversión de heparina se mostró un gran consumo de factores de la coagulación, complemento y leptina, con incremento de la fibrinólisis en comparación a aquellos sin sangrado excesivo. Estas alteraciones persistieron durante las primeras 4 horas después de la cirugía, momento en el cual el mayor sangrado fue registrado (1).

En el estudio de Wolfe R (2007), la cirugía de urgencia, el compromiso renal, el reemplazo aórtico valvular y el sexo del paciente fueron asociados con riesgo de re-exploración, en el análisis multivariado los resultados de estas variables fueron: hombres OR 1.5 (IC 95% 0.9-2.4),  $p=0.11$ ; edad mayor de 70, OR 1.0 (IC 95% 0.7-1.5),  $p=0.97$ ; emergencia OR 2.6, (IC 95% 1.1-6.0),  $p=0.02$ ; compromiso renal preoperatorio, OR 1.9 (IC 95% 1.2-3.0),  $p=0.009$ ; reparación de válvula aortica, OR 2.7, (IC 95% 1.5-4.6),  $p<0.001$  (18).

De acuerdo a la Sociedad de cirujanos torácicos y a la sociedad de anestesiólogos cardiovasculares (19), los factores de riesgo más asociados a sangrado son edad avanzada o edad mayor de 70 años, anemia preoperatoria, género femenino, área corporal o área de

superficie corporal, terapia preoperatoria antitrombótica de alta intensidad (abciximab, clopidogrel, inhibidores directos de la trombina, heparina de bajo peso molecular, inhibidores directos de la trombina de larga duración, terapia trombolítica), de baja intensidad (aspirina, dipyridamol, eptifibán, tirofiban), coagulación preoperatoria, defecto plaquetario o coagulopatía hereditaria, enfermedad de von Willebrand, hemofilia A o deficiencias de factores de la coagulación), coagulopatía adquirida o anomalías de las plaquetas, defectos plaquetarios no específicos, leucemia linfocítica crónica, cirrosis, lupus, anticoagulante, policitemia vera relacionada a medicamentos, síndrome mielodisplásico, talasemia beta, etc., choque cardiogénico, falla cardíaca congestiva o pobre función ventricular izquierda, insuficiencia renal, diabetes mellitus de inicio en adultos insulinodependiente, enfermedad vascular periférica, sepsis preoperatoria, falla hepática o hipoalbuminemia, variables relacionadas al procedimiento, tiempo de CEC prolongado, reoperación, tipo de operación > válvula /bypass > válvula > bypass), Incremento de la dosis de protamina después de CEC, incremento del volumen del recuperador celular, donación autóloga intraoperatoria, necesidad de transfusión dentro de la CEC, uso de expansión de volumen con coloides polimerizados, variables relacionadas al proceso, uso de arteria mamaria interna, carencia de algoritmo de transfusión, reducción de dosis de heparina, baja temperatura corporal dentro de la unidad de cuidados intensivos (19).

En el estudio de Augusto L, 2004, los factores de riesgo de sangrado más asociados dentro de las primeras 24 h del postoperatorio acorde al análisis univariado fueron: cirugías de urgencias (<0.0001), el uso de anticoagulantes cumarínicos (<0.0001), trombocitopenia preoperatoria, uso de bypass cardiopulmonar, alta dosis de heparina, tiempo de circulación prolongado, temperatura en CEC, cirugía de aorta y acidosis metabólica en el periodo postoperatorio. Reoperaciones, ingestión de aspirina menor de 5 días antes de la cirugía y la falta intraoperatoria de infusión de antifibrinolíticos no influenciaron el volumen de sangrado postoperatorio. En el análisis multivariado: cirugía de urgencia ( $p=0.049$ ), acidosis metabólica postoperatoria ( $p= 0.001$ ), trombocitopenia preoperatoria ( $p=0.034$ ) y tiempo de circulación

prolongado (0.021) fueron reconocidos como factores significativos. La trombocitopenia preoperatoria fue uno de los factores de riesgo independientes para sangrado, el cual fue agravado por la CEC. La cirugía de emergencia presenta más sangrado que la electiva, esto atribuido al uso de aspirina y los inhibidores de proteína IIb/IIIa (13).

En el estudio de Nuttall G en 2006, definieron sangrado excesivo a un drenaje torácico mayor de 750 ml, encontraron que presentar sangrado en una cirugía cardíaca previa está asociado a un riesgo del doble de sangrado excesivo en una segunda operación con OR de 2.18 ( $p=0.03$ ) y un OR de 2.42 ( $p=0.03$ ) cuando se ajustó a edad, sexo, área de superficie corporal, uso de anticoagulantes preoperatorios, duración de CEC y tipo de procedimientos a la segunda cirugía (17).

En el estudio de Hammermeister, estudiaron 8569 pacientes divididos en dos grupos el de bypass coronario y el de cirugía valvular, las complicaciones asociadas con 50% o más de mortalidad operatoria fueron el bajo gasto cardíaco, reoperación por sangrado con bypass cardiopulmonar, falla renal que requiere diálisis y coma por al menos 24 horas. Una o más complicaciones ocurrieron en 15% de 8569 pacientes bajo cirugía coronaria y 24% de 1912 pacientes bajo cirugía valvular cardíaca, los pacientes que experimentaron una o más complicaciones incrementaron el riesgo de mortalidad perioperatoria de 8 a 10 veces comparado con los que no tuvieron complicaciones. Cirugía cardíaca previa fue un fuerte predictor de desarrollar una o más complicaciones en ambos grupos de procedimiento (20).

En el estudio de Lawrence, de 8586 pacientes bajo bypass coronario entre 1992 y 1995 un total de 305 (3.6%) se sometieron a re-exploración por sangrado postoperatorio, la mortalidad hospitalaria de pacientes quienes se sometieron a re-exploración por sangrado fue alta en comparación a los que no se reoperaron (9.5% vs 3.3%,  $P < 0.001$ ), también los días de estancia operatoria al hospital fue 6 días mayor en promedio (14.5 días vs 8.6 días,  $P < 0.001$ ). En el análisis multivariado únicamente la edad, área de superficie corporal, tiempo de bypass cardiopulmonar y número de anastomosis distales fueron mayormente encontradas significativamente asociadas con la frecuencia de re-exploración por sangrado. El modelo

tiene una eficacia predictiva moderada (área bajo la curva ROC de 0.66) y una buena calibración (Hosmer-Lemeshow 4.84,  $p = 0.77$ ) (6).

En el estudio de Moulton en 1996, la frecuencia de re-exploración por sangrado fue del 4.2% (253/6015). La frecuencia de re-exploración para paciente bajo bypass coronario en primera vez o reoperación fue del 3.3% (134/4092). Los pacientes bajo re-exploración por sangrado tuvieron larga estancia en UCI (4.5 +/- 7.9 días vs 9.7 +/- 12.7 días;  $p < 0.0001$ ) y una larga estancia hospitalaria (13.1 +/- 14.6 días vs 20.5 +/- 22.4 días;  $p < 0.0001$ ) que los pacientes que no requirieron re-exploración. Solo cuatro variables: edad OR 1.01 (1.00-1.02)  $p < 0.001$ ; insuficiencia renal preoperatoria 1.5 (1.0-2.1)  $p = 0.002$ ; otro procedimiento además de bypass coronario 1.9 (1.5-2.5)  $p < 0.001$ ; tiempo de CEC prolongado 1.003 (1.0-1.005)  $p = 0.03$ , fueron variables independientes para re-exploración. El uso de aspirina, heparina o agentes trombolíticos, la historia de trastornos de sangrado y el tiempo de sangrado no fueron variables predictoras de necesidad de re-exploración temprana (7).

En el estudio de Mehta 2009, la reoperación por sangrado en pacientes de bypass coronario se presentó en 12652 (2.39%) de 528 686 pacientes. Los que necesitaron reoperación por sangrado fueron de mayor edad mayor de 60 años OR 1.02 (1.02–1.20), sexo masculino OR 1.39 (1.32–1.47), con índice de masa corporal bajo OR 1.98 (1.53–2.57), y con mayor número de condiciones co-mórbidas, quienes tuvieron peor pronóstico (IAM en menos de 24 horas de cirugía, falla cardíaca congestiva, choque cardiogénico, bajo aclaramiento de creatinina). El uso de agentes potentes antiplaquetarios dentro de las 24 horas antes de la operación fueron significativamente más altos en pacientes de reoperación. Los tiempos de CEC y de pinzamiento aórtico fueron más altos en los reoperados. Concluyen que la reoperación por sangrado es una importante morbilidad después de bypass coronario que aún ocurre frecuentemente; afortunadamente la muerte en pacientes con este efecto adverso ha disminuido alrededor del tiempo (8).

En el estudio de Karthik 2004, los factores de riesgo más asociados a sangrado fueron edad mayor, índice de masa corporal bajo, largos tiempos de CEC, mayor número de anastomosis

distales y el uso de arteria mamaria interna. De 2898 pacientes en el estudio, 89 (3.1%) requirió re-exploración por sangrado después de bypass aislado. El análisis multivariado de regresión logística mostró que los predictores independientes de re-exploración por sangrado fueron IMC menor de 25 Kg/m<sup>2</sup>, OR 2.1 IC 95% 1.3 a 3.5, p=0.003; cirugía no electiva OR 1.7 IC 95% 1.1 a 2.8. p=0.022; cinco o más puentes OR 1.8 IC 95% 1.1 a 3.0 p= 0.035 y edad incrementada OR 1.03 IC 95% 1.01 a 1.05 p= 0.041. La habilidad discriminadora del modelo logístico fue de 0.65. Los pacientes que requirieron re-exploración por sangrado tuvieron una alta proporción de pacientes con aspirina preoperatoria p=0.004 y aspirina/heparina p=0.001 en pacientes bajo bypass coronario sin CEC. No hubo asociación entre la re-exploración por sangrado y la aspirina preoperatoria y uso de heparina en bypass sin CEC. Los pacientes que fueron re-explorados estuvieron más propensos a requerir soporte inotrópico, ventilación mecánica mayor de 24 h y tuvieron más días de estancia en la unidad de cuidados intensivos y en el hospital postoperatoriamente p<0.001 en todos los casos. La razón de que en pacientes con IMC menor de 25 sangren esta poco claro, sin embargo puede ser debido a dilución de factores de la coagulación (3).

En el estudio de Hernández-González 2008, en el análisis univariado la presencia de dislipidemia, hipertensión y obesidad (los tres junto con alteraciones del metabolismo de la glucosa, componentes del síndrome metabólico) fueron predictores de hemorragia. Por tipo de cirugía sangran más los de origen isquémico (más las revascularizaciones de más de tres puentes), que las cirugías por cambio valvular. El modelo de análisis de regresión logística arrojó que las variables que mejor predicen la presencia de hemorragia mayor durante la cirugía son en orden de importancia: 1a clase funcional OR 2.53, IC 95% 1.13-5.62, tiempo de derivación cardiopulmonar OR 1.07, IC 95% 1.04-1.20, dosis de heparina utilizada OR 0.99, IC 95% 0.99 – 1.0. Los factores de riesgo más asociados fueron tiempo quirúrgico, sobrepeso, dosis de heparina (5).

En el estudio de Sellman 1997, se incluyeron 8563 pacientes, el análisis univariado indicó que la edad mayor y procedimientos combinados fueron asociados con un incremento

significativo del riesgo de reoperación por sangrado, pacientes de 80 años de edad y más en quienes se realizaron procedimientos combinados fueron reoperados por sangrado. Edad temprana de cirugía y uso de arteria mamaria interna como significativos factores de riesgo para sangrado, más común en hombres que en mujeres  $p=0.03$  (9).

## TERAPIAS DE CONSERVACION

Una de las terapias de conservación es uso profiláctico de terapia antifibrinolítica. Un riesgo de terapia antifibrinolítica es la trombosis. La identificación de aquellos pacientes quienes pueden ser beneficiados por la terapia antifibrinolítica puede reducir el riesgo de trombosis con el uso de estas drogas (17). De los antifibrinolíticos más evaluados esta la aprotinina (2).

Se han sugerido algoritmos de manejo como el de Vuylsteke (17) y las guías de manejo de productos sanguíneos por la American Society of Anesthesiology (18) para la conservación y el buen uso de hemoderivados (4).

Con respecto al factor VII, la trombosis es uno de las principales complicaciones de su uso con una probabilidad que abarca desde 0 al 44%. El incremento de la producción de la trombina después de la administración del factor VII puede llevar a la formación del trombo en pacientes con placas ateroscleróticas vulnerables. Se ha reportado una incidencia del 29% para falla renal aguda, 4% para falla hepática, 8% para EVC, 2% para trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar y 6% para infarto del miocardio en pacientes que han recibido factor VII (6).

El uso del Recuperador celular se ha evaluado y se recomienda como reductor de la transfusión autóloga perioperatoria (51) con mayor o menor énfasis en múltiples disciplinas quirúrgicas como ortopedia (52,53), vascular (54-56), neurocirugía (57) cardiorácica (58-60); en cualquier caso el tipo de intervenciones en las que se utilice debe individualizarse según la institución y el equipo quirúrgico que lleve a cabo la operación. Tanto el hematocrito inicial del paciente como la edad, género y peso corporal deben tenerse en cuenta a la hora de evaluar el riesgo de recibir concentrados de hematíes (61).



Las recomendaciones de la *American Association of Blood Banks* (AABB) para el uso del Recuperador celular (62) (ver tabla a continuación) se derivan de comparar el coste de sangre alogénica con el coste calculado del recuperador celular; sin embargo desde que dichas recomendaciones fueron desarrolladas el coste de la sangre se ha disparado y el relacionado con el RC está más ajustado.

### **Recomendaciones de la AABB para el uso de Recuperador Celular**

<p>Pérdida prevista de volumen sanguíneo mayor o igual al 20%.</p> <p>Reserva de concentrados de hematíes requerida por protocolo para la intervención.</p> <p>Un porcentaje superior al 10% de los pacientes sometidos a dicha intervención han requerido transfusión.</p> <p>La media de las transfusiones excede la unidad.</p>
--

Los recuperadores sanguíneos intra-operatorios se han utilizado ampliamente en cirugía cardiaca durante los últimos 20 años como coadyuvantes al ahorro de sangre. El proceso consiste en la recolección de sangre procedente del campo quirúrgico y su mezcla inmediata con heparina para evitar que coagule. A continuación, esta sangre heparinizada se pasa a través de un filtro de 25  $\mu\text{m}$  hacia un reservorio. Una vez se ha recolectado el volumen suficiente desde dicho reservorio la sangre pasa a un centrifugado diferencial que separa y lava los hematíes en suero fisiológico. El remanente del contenido: plasma, plaquetas, factores de coagulación, Hemoglobina libre, heparina y restos del campo quirúrgico, se deshecha. Los glóbulos rojos y su solución salina (con un hematocrito del 55%) se bombean hacia una bolsa de re-infusión (63). El recuperador sanguíneo también puede utilizarse para concentrar sangre residual de la bomba cardiopulmonar.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El sangrado postoperatorio en cirugía cardíaca continúa siendo una gran preocupación para el HEART TEAM (compuesto por cirujanos, anestesiólogos, intensivistas, etc.). No cabe duda de que aparte de aumentar la morbi-mortalidad del paciente que presenta este evento, también se observa un mayor uso de recursos hospitalarios en estos pacientes. Se han desarrollado nuevas estrategias para disminuir la incidencia de sangrados en la población de pacientes postoperados de cirugía cardíaca, como abordajes de mínima invasión, medicamentos antifibrinolíticos, etc. Estas estrategias han demostrado ser de gran utilidad en la disminución de los episodios de sangrado postoperatorio en esta población de pacientes quirúrgicos. No obstante, aún es común realizarles a los pacientes una re-exploración mediastinal por sangrado o taponamiento.

En una cantidad importante de pacientes que son llevados a quirófano a re-exploración mediastinal por sangrado o taponamiento no se observa un sitio activo de sangrado, dichos pacientes son encasillados en el grupo de "Sangrado Médico", y la razón del sangrado atribuida empíricamente a una "Fibrinólisis". Sin embargo, continúa siendo un enigma el por qué estos pacientes sangran. Los posibles factores que influyen en estos sangrados podrían ser múltiples, desde una reversión errónea de la dosis de heparina administrada para la circulación extracorpórea hasta una reposición deficiente de los hemocomponentes alterados durante la reacción inflamatoria causada por la circulación extracorpórea, etc.

Una de estas estrategias es el empleo del recuperador celular (CELLSAVER, en inglés), gracias al cual a través de un circuito cerrado anti-coagulado se aspira la sangre del campo quirúrgico, se realiza un lavado y filtración de los glóbulos rojos, los cuales posteriormente se transfunden de nuevo al paciente justo antes de salir de sala de cirugía. Nos queda la duda de que si el empleo de este sistema anticoagulado, que expone a la sangre al contacto con superficies no biológicas (igual que la bomba de circulación extracorpórea, pero en menor dimensión), no favorecerá el sangrado en el período postoperatorio.

## **JUSTIFICACION**

El sangrado postoperatorio en cirugía cardíaca representa una fuente importante de morbilidad y mortalidad para el paciente. En la causa de dicho sangrado intervienen múltiples factores. Decidimos realizar un estudio enfocado en analizar el empleo del recuperador celular, identificando el perfil de los pacientes en quienes se emplea este dispositivo, su impacto en el uso de hemocomponentes, así como evaluar si su utilización puede ser un factor de riesgo para sangrado postoperatorio que obliga a realizar una re-exploración mediastinal en el período postoperatorio.

## **HIPOTESIS**

El empleo del recuperador celular es uno de los factores relacionados con el sangrado postoperatorio en el cambio valvular aórtico.

## **OBJETIVOS**

### **Generales**

1. Determinar la incidencia de sangrado postoperatorio en los pacientes postoperados de cirugía de cambio valvular aórtico aislado de acuerdo al empleo del recuperador celular.
2. Evaluar la prevalencia de la mortalidad asociada con los pacientes de cambio valvular aórtico que son re-explorados por sangrado postoperatorio.

### **Específicos**

1. Identificar la incidencia global del sangrado postoperatorio en la población de pacientes operados de cirugía de cambio valvular aórtico.
2. Determinar el porcentaje de pacientes de cambio valvular aórtico en los cuales se usa el recuperador celular.
3. Conocer el comportamiento de los hemocomponentes por estrato de empleo de recuperador celular, en la etapa transoperatoria y postoperatoria.

4. Determinar la mortalidad de los pacientes que son re-explorados por sangrado postoperatorio.

## **MATERIALES Y METODOS**

### **Diseño de estudio**

Se realizó un estudio transversal descriptivo, con muestreo no probabilístico a conveniencia.

### **Población de estudio**

Se recolectaron retrospectivamente los expedientes de 467 pacientes adultos postoperados de cambio valvular aórtico aislado que cumplieran con los criterios de inclusión, luego de aplicar los criterios de exclusión y eliminación, se analizaron los datos de 231 pacientes.

De cada paciente se obtuvieron datos demográficos, clínicos y bioquímicos, así como del uso de recuperador celular, variable por la cual se estratificó a la población de estudio.

Se incluyeron las variables, como edad, género, tiempo de circulación extracorpórea, empleo de recuperador celular, tiempo de pinzamiento, días de estancia hospitalaria, días de estancia en Unidad de cuidados intensivos postoperatorios.

### **Criterios de Inclusión**

- Pacientes operados de cambio valvular aórtico en el instituto nacional de cardiología Ignacio Chávez en el período comprendido entre desde Enero 2011 hasta Diciembre 2015.
- Pacientes mayores de 18 años de edad.
- Paciente que requirieron re-exploración mediastinal por sangrado o taponamiento cardiaco en el periodo postoperatorio.

### **Criterios de Exclusión**

- Pacientes con historia de cirugía cardiaca previa.
- Pacientes con medicamentos que alteren la hemostasia.

- Procedimientos concomitantes.
- Pacientes con antecedentes de patologías hematológicas que predisponen a sangrado.

### **Criterios de Eliminación**

- Pacientes con datos incompletos en el expediente.
- Pacientes con defunción en el período transoperatorio.

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Se obtuvo el consentimiento informado de cada paciente previo al procedimiento quirúrgico.

### **ANALISIS ESTADISTICO**

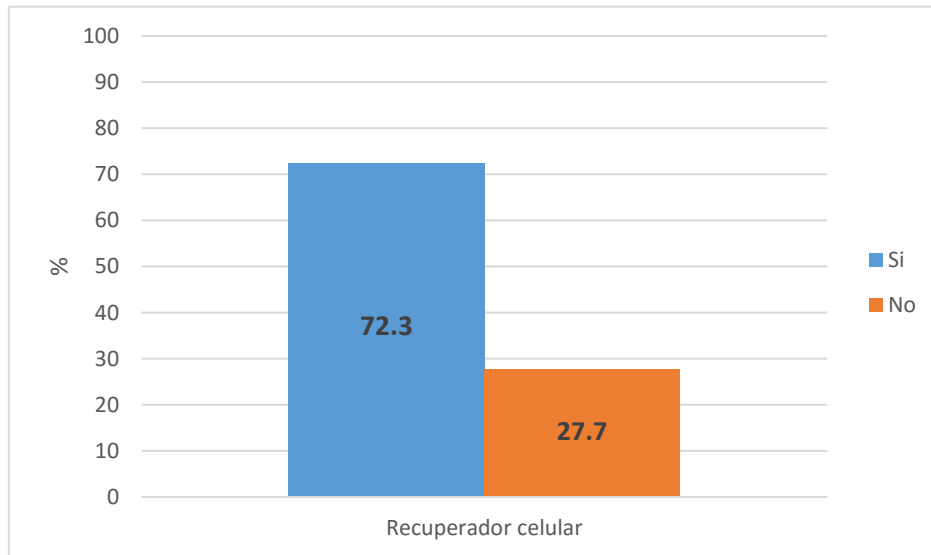
Las variables se presentan como media  $\pm$  DE, para las variables con distribución paramétrica; mediana (rango intercuartil), para las variables no paramétricas o porcentaje para las variables categóricas. La comparación intergrupo se realizó con las pruebas estadísticas t-Student, U de Mann-Whitney y  $\chi^2$ , según correspondiera, y la comparación intragrupo con la prueba de Wilcoxon generalizada.

El valor de  $p < 0.05$  fue considerado significativo. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS Versión 16 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EE. UU.).

## RESULTADOS

Se incluyeron 231 pacientes, en 72.3% de la población estudiada se empleó recuperador celular (*Figura 1*).

**Figura 1. Distribución del uso de recuperador celular en la población de estudio**



Las características demográficas, se muestran en la tabla 1. La mediana de edad en el grupo de recuperador celular fue de 58 años, mientras que en su contraparte se observa una mediana de 63 años, diferencia que fue estadísticamente significativa ( $p= 0.01$ ). En ambos grupos alrededor del 60% fueron del género masculino ( $p= 0.24$ ), con un IMC de 26 kg/m<sup>2</sup> ( $p= 0.85$ ). La clasificación funcional (NYHA) fue proporcional en ambos grupos para cada clase ( $p= 0.98$ ). Ambos grupos muestran prevalencias similares de diabetes mellitus (20.5% vs 21.9%,  $p=0.81$ ) e hipertensión (38.6 vs 41.3,  $p= 0.70$ )

**Tabla 1. Características demográficas de acuerdo al empleo de recuperador celular**

	RECUPERADOR CELULAR		p
	SI	NO	
	n: 167	n: 64	
Edad (años)	58 [47-66]	63 [53-71]	0.01
Masculino n (%)	101 (60.5)	44 (68.8)	0.24
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26.5 ± 4.2	26.4 ± 3.1]	0.85
Área valvular aortica (cm <sup>2</sup> )	0.7 [0.5-0.9]	0.6 [0.5-0.7]	0.002
Escala NYHA n (%)			
I	47 (28.3)	18 (28.6)	0.98
II	94 (56.6)	36 (57.1)	
III	16 (9.6)	6 (9.5)	
IV	9 (5.4)	3 (4.8)	
Tipo de cirugía			
Urgente	4 (2.4)	1 (1.6)	0.99
Electiva	163 (97.6)	63 (98.4)	
Diabetes n (%)	34 (20.5)	14 (21.9)	0.81
Hipertensión n (%)	64 (38.6)	26 (41.3)	0.70

Las variables se presentan como media ± DE, mediana (rango intercuartil), o n (%). p<0.05: t-Student, U de Mann-Whitney y Chi<sup>2</sup>. IMC: índice de masa corporal.

Los datos preoperatorios (tabla 2) muestran que el grupo con recuperador celular tuvo valores significativamente menores de creatinina (p= 0.003) y TTP (p=0.01) y una concentración mayor, pero no estadísticamente significativa de plaquetas (p= 0.05). La hemoglobina y el TP fueron similares en ambos grupos.

**Tabla 2. Datos preoperatorios**

	RECUPERADOR CELULAR		p
	SI	NO	
	n: 167	n: 64	
Hemoglobina	14 [13-15]	14.2 [13.3-15.3]	0.08
Creatinina	0.9 [0.7-1.0]	1.0 [0.8-1.1]	0.003
Plaquetas	202.9 ± 75.5	187.7 ± 42.7	0.05
TP	12 [11-13]	11.9 [11-12.7]	0.73
TTP	32 [29.7-35.0]	35 [31-38]	0.01

Las variables se presentan como media ± DE, mediana (rango intercuartil), o n (%). p<0.05: t-Student, U de Mann-Whitney y Chi<sup>2</sup>.

En las variables transoperatorias (tabla 3) no se observa diferencia entre usar o no usar recuperador celular.

**Tabla 3. Datos transoperatorios**

	RECUPERADOR CELULAR		P
	SI	NO	
	n: 167	n: 64	
Prótesis	21 [21-23]	21 [20-23]	0.86
Tiempo de CEC	100 [89-114]	97 [85-120]	0.94
Tiempo de pinzamiento	71 [63-84]	74 [63-91]	0.30
Heparina	21 000[18 500-24 500]	20 000 [18 000-23 750]	0.43
Protamina	366.4 ± 83.3	353.1 ± 70.9	0.22
Paquete globular‡	1.05 [0-6]	0.92 [0-2]	0.10
Plaquetas ‡	1.0 [0-4]	1.3 [0-4]	0.24
Plasma ‡	1.33 [0-5]	1.6 [0-6]	0.13
Crioprecipitados ‡	0.87 [0-7]	1.08 [0-8]	0.85

Las variables se presentan como media ± DE, mediana (rango intercuartil), ‡ Media (mínimo-máximo). p<0.05: t-Student, U de Mann-Whitney.

Los datos postquirúrgicos (tabla 4) señalan que no hay diferencia en las concentraciones de hemoglobina, creatinina, TTP, plaquetas, días en la UCI y días de hospitalización total entre



el grupo en que se empleó recuperador celular y su comparador. Únicamente el TP fue significativamente mayor ( $p=0.03$ ) en el grupo con recuperador celular.

**Tabla 4. Datos postoperatorios**

	RECUPERADOR CELULAR		p
	SI	NO	
	n: 167	n: 64	
Hemoglobina	10.9 [9.9-12.1]	11 [10-12]	0.16
Creatinina	0.9 [0.7-1.0]	0.9 [0.8-1.0]	0.64
Plaquetas	162 [118-200]	151 [128-184]	0.94
TP	15 [13.8-17]	14.5 [13-16]	0.03
TTP	34 [31-40]	34.7 [31.1-38]	0.88
Días UCI	3 [3-5]	4 [3-5]	0.49
Días hospitalización	18 [10-28]	21 [11-30]	0.49

Las variables se presentan como media  $\pm$  DE, mediana (rango intercuartíl)  $p<0.05$ : t-Student, U de Mann-Whitney.

Al realizar la comparación intragrupo (tabla 5), de las variables relacionadas con el sangrado, la hemoglobina y plaquetas muestran una disminución estadísticamente significativa después de la cirugía, mientras que el TP incremento significativamente ( $p<0.0001$ ), esto en ambos grupos.

Por otro lado, la creatinina muestra una ligera disminución únicamente en el grupo sin recuperador celular ( $p= 0.02$ ). Se observa también un aumento significativo ( $p<0.0001$ ) de TTP solo en el grupo con recuperador celular.

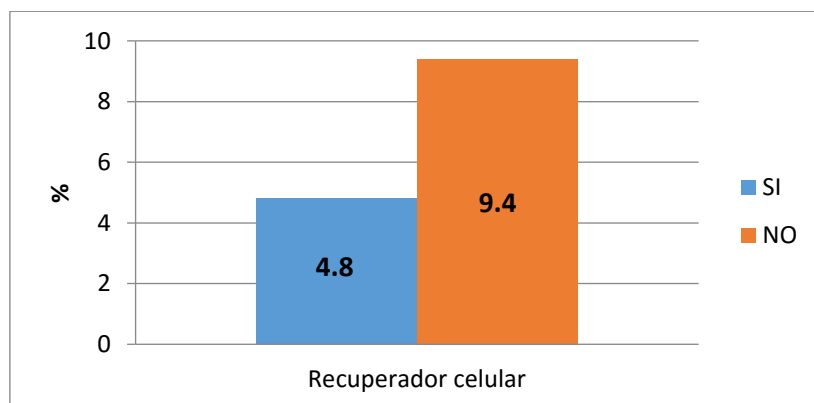
**Tabla 5. Comparación intragrupo de variables preoperatorias y postoperatorias**

	<b>RECUPERADOR CELULAR</b>					
	<b>SI</b>			<b>NO</b>		
	<b>n: 167</b>			<b>n: 64</b>		
	<b>pre</b>	<b>post</b>	<b>p</b>	<b>pre</b>	<b>Post</b>	<b>p</b>
Hemoglobina	14 [13-15]	10.9 [9.9-12.1]	<0.0001	14.2 [13.3-15.3]	11 [10-12]	<0.0001
Creatinina	0.9 [0.7-1.0]	0.9 [0.7-1.0]	0.35	1.0 [0.8-1.1]	0.9 [0.8-1.0]	0.02
Plaquetas	194 [158-241]	162 [118-200]	<0.0001	191 [156.7 - 213]	151 [128-184]	0.01
TP	12 [11-13]	15 [13.8-17]	<0.0001	11.9 [11-12.7]	14.5 [13-16]	<0.0001
TTP	32 [29.7-35.0]	34 [31-40]	<0.0001	35 [31-38]	34.7 [31.1-38]	0.21

Los datos se muestran como mediana (rango intercuartil). p sig <0.05: prueba de Wilcoxon generalizada.

A pesar de que se observa una mayor mortalidad en el grupo en el que no se utilizó recuperador celular, esta diferencia no es estadísticamente significativa (p= 0.22).

**Figura 2. Prevalencia de mortalidad de acuerdo al uso de recuperador celular**



La mortalidad global fue de 6.1% y la incidencia de re-exploración fue de un 12.6%.

## DISCUSIÓN

El sangrado postoperatorio es común después de una cirugía cardíaca y es una causa importante de morbilidad y mortalidad.

Muchos estudios han evaluado el efecto de la bomba de circulación extracorpórea en la discrasia sanguínea posterior al evento quirúrgico, y otros estudios han evaluado diferentes estrategias para la conservación sanguínea. Una de estas estrategias es el empleo del recuperador celular.

En nuestro estudio se observa que en el 75% de todas las cirugías de cambio valvular aórtico se usó el recuperador celular.

Según lo comprobado en la literatura mundial, los pacientes añosos tienden a presentar mayor sangrado que los pacientes más jóvenes por distintas causas (huesos osteoporóticos, mala calidad de los tejidos, etc.), lo que podría llevar a pensar que esta población se vería más beneficiada del uso de un recurso de recuperación sanguínea como es el recuperador celular, sin embargo, nuestro estudio reveló que la población en que más se utilizó este recurso fue más joven en comparación con su contraparte, con una mediana de 58 años versus mediana de 63 años, siendo esta diferencia significativa al realizar el análisis estadístico ( $p=0.001$ ).

Al analizar los datos preoperatorios de ambos grupos (en los que se usó recuperador celular y en los que no), vemos que sólo la creatinina y el TTP presentaron diferencia significativa, pero ambos en rangos normales.

Entre los mecanismos de alteración de la función plaquetaria esta incluido el daño en la membrana debido al contacto con material extraño; el revestimiento de los circuitos con proteínas no específicas, que puede resultar en la liberación de los contenidos plaquetarios y alteraciones de los sistemas reguladores del sangrado, volviéndose aún más pronunciados en perfusiones que duran más de una hora. En este estudio, resulta interesante resaltar de nuestros resultados, que a pesar de no presentar diferencia estadísticamente

significativa, los niveles preoperatorios de plaquetas del grupo en que no se utilizó el recuperador celular fueron menores con respecto a su contraparte ( $187.7 \pm 42.7$  vs  $202.9 \pm 75.5$ ), sin embargo, esto no influyó en la cantidad de hemocomponentes transfundidos al paciente (Tabla 3).

Por último, a raíz de los datos postoperatorios presentados en la Tabla 4 y 5, podemos ver que el uso del sistema cerrado anticoagulado del recuperador celular aumenta de manera estadísticamente significativa los niveles de anticoagulación postoperatorios (evaluado por los valores de TP y TTP), sin embargo estos se mantienen dentro del rango normal. Irónicamente, los niveles de hemoglobina se encuentran más disminuidos en el postoperatorio comparados con sus valores preoperatorios en el grupo en que se realiza la recuperación eritrocitaria con el recuperador celular (14 vs 10.9,  $p < 0.0001$ ).

A pesar que la finalidad de la utilización del recuperador celular es disminuir la necesidad de transfusiones, nuestros resultados no revelaron diferencias en cuanto a la cantidad de hemocomponentes utilizados.

Tanto en la mortalidad, como en la estancia en la unidad de cuidados intensivos y hospitalaria en general, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el grupo en el que se utilizó recuperador celular y en el que no.

## **CONCLUSIONES**

El empleo del recuperador celular en cirugía de cambio valvular aórtico, si bien no se asocia a un incremento en el sangrado postoperatorio de estos pacientes, tampoco encontramos evidencia en nuestro estudio de que disminuya la cantidad de hemocomponentes transfundidos al paciente.

El recuperador celular es un recurso más de conservación sanguínea para los pacientes quirúrgicos, sin embargo, como todo recurso hospitalario debe usarse de manera restringida a aquellos pacientes que lo necesiten.

Exhortamos a la expansión del presente estudio a una muestra más amplia con un diseño prospectivo y aleatorizado para librar las limitaciones del presente.

## REFERENCIAS

1. Jimenez R, Iribarren J, Raya J, et al. Factors associated with excessive bleeding in cardiopulmonary bypass patients: a nested case-control study. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 2007, 2:17.
2. Munoz J, J.O. Birkmeyer, Nancy; Birkmeyer J. Is e-Aminocaproic acid as effective as aprotinin in reducing bleeding with cardiac surgery? A Meta-analysis. *Circulation* 1999; 99:81-89.
3. Richard C; Woodman and Laurence, H. Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. *Blood* 1990; 76(9):1680-97.
4. Nuttall G, Oliver W, Ereth M; Santrach P, et al. Cardiac surgery patients at high risk for bleeding. *Anesthesiology* V92, No 3, Mar 2000.
5. Kolh P, Kerxmann A, Lahaye L, et al. Cardiac surgery in octagenarians. Perioperative outcome and long-term results. *European Heart Journal* (2001) 22, 1235-1243.
6. Lawrence, Dacey, Munoz Juhn, Baribeau Yvon, Edward Johnson, et al. Reexploration for hemorrhage following coronary artery bypass grafting: incidence and risk factors. *Archives of Surgery*. Vol 133(4), 1998: 442-447.
7. Moulton Michael, Creswell L, Mackey M, et al. Reexplorations for bleeding is a risk for adverse outcomes after cardiac operations. *J Thorac Cardiovas Surg* 1996; 111: 1037-46.
8. Mehta R, Sheng Shubin, O'Brien S, et al. Reoperation for bleeding in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Circ Cardiovas Qual Outcomes*, 2009; 2: 583-590.
9. Sellman Mikael, Intonti A, Ivert Torbjö. Reoperation for bleeding after coronary artery bypass procedures during 25 years. *European journal of cardio-thoracic surgery* 11 (1997) 521-527.
10. Achneck H, Sileshi B, Parikh A, et al. Pathophysiology of bleeding and clotting in the cardiac surgery patient. *Circulation* 2010; 122: 2068-2077.
11. Vincent J, Rossaint R, Riou B, Ozier Y, Zideman D, et al. Recommendations on the use of recombinant activated factor VII as an adjunctive treatment for massive bleeding a European perspective.
12. Rockett B. Bleeding after cardiopulmonary bypass. *The New Eng Journal of Medicine*. 1986: Vol 314:22, 1446-1449.
13. Augusto L, Antibas F, Moreira L, et al. Risk factors for postoperative bleeding after adult cardiac surgery. *Braz J Cardiovasc Surg* 2004; 19 (3), 280-286.
14. Shore-Lesserson Linda, Platelet inhibitors and monitoring platelet function, implications for bleeding. *Hematol Oncol Clin N Am* 21 (2007) 51-63.
15. Harker, Malpass T, Branson H, et al. Mechanism of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass: acquired transient platelet dysfunction associated with selective alfa-granule release. *Blood* Vol 56 No 5 (Novembre) 1980.
16. Poston R, Gu J, Manchio J, Lee A, Brown J, et al. Platelet function tests predict bleeding and thrombotic events after off-pump coronary bypass grafting. *European Journal of CardioThoracic Surgery* 27 (2005) 584-591.

17. Ferraris V, Ferraris S, Saha S. Et al. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: the society of thoracic surgeons and the society of cardiovascular anesthesiologists clinical practice guideline. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: 527-86.
18. Nutall G, Henderson N, Quinn M, et al. Excessive bleeding and transfusion in a prior cardiac surgery is associated with excessive bleeding and transfusion in the next surgery. *Anesth Analg* 2006; 102: 1012-17.
19. Leguizamon B, El sangrado como complicación en la cirugía cardiovascular. *Rev Latinoameri Tecnol Extracorp* XIII, 1, 2006.
20. Hammermeister K, Burchfiel C, Johnson R, et al. Cardiopulmonary bypass and other problems in cardiovascular surgery. Identification of patients at greatest risk for developing major complications at cardiac surgery. *Circulation* 1990; 82 (suppl 1V): 1V-380-1V-389.
21. Pothula S, Sanchala V, Nagappala B, Inchiosa Ma Jr. The effect of preoperative antiplatelet anticoagulant prophylaxis on postoperative blood loss in cardiac surgery. *Anesth Analg* 2004; 98: 4-10.
22. Kallis P, Segal H, Sajila S. Complement activation during major surgery: The effect of extracorporeal circuits and high-dose aprotinin. *J Cardiothorac and Vasc Anesth* 1998; 12: 542-547.
23. Mohamed R, Thomas R, Norman J, et al. Perioperative determinants of morbidity and mortality in elderly patients undergoing cardiac surgery. *Critical care medicine* 1998, V26: 225-235.
24. Hernández M, Solorio S, Marquez R, et al. Factores relacionados con hemorragia mayor durante la cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea. *Arch Cardiol Mex* 2008, 78(3): 273-278.
25. Biebuyck J, Pbil D. The pathophysiology of aortic cross-clamping and unclamping. *Anesthesiology* 1995, V 82: 1026-1060.
26. Anderson R, O'Brien M, Mawhinney S, Villanueva C, Moritz T, et al. Mild renal failure is associated with adverse outcome after cardiac valve surgery. *Am J Cardiothorac* 2000; 35:1127-1134.
27. Pardeep A, Hari K, Neha N, Nader N, et al. Preventable risk factors for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *c*, 2012, V 26: 687-697.
28. Holzmann M, Ahnve S, Hammar N, Jörgensen L, Klerdal K, et al. Creatinine clearance and risk of early mortality in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovas surg* 2005; 130: 746-52.
29. Kowalik M, Lango R, Klajbor K, Musiał V, Kołaczowska W, et al. Incidence- and mortality-related risk factors of acute kidney injury requiring hemofiltration treatment in patients undergoing cardiac surgery: a single-center 6-year experience. *J Cardiothorac and Vasc Anesth* 2011, V 25: 619-624.
30. Vuylsteke A, Saravanan P, Gerrad C et al. The impact of administration of tranexamic acid in reducing the use of red blood cells and other blood products in cardiac surgery. *Anesthesiology* 2006, 6:9.

31. Wolfe R, Bolsin S, Colson M, Stow P. Monitoring the rate of reexploration for excessive bleeding after cardiac surgery in adults. *Qual Saf Health Care* 2007; 16: 192-96.
32. Pagano Domenico, Howell Neil J, Freemantle Nick, et al. Bleeding in cardiac surgery: the use of aprotinin does not affect survival. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 495-502.
33. Geg Stone, Tim Clayton, Roxana Mehran, Helen Parise, et al. Impact of major bleeding after cardiac surgery on subsequent mortality: the ACUTY trial. *JACC*. April 5, 2011, V 57, Issue 14.
34. Nutall G, Oliver W, Ereth M, Santrach P, et al. Comparison of blood-conservation strategies in cardiac surgery patients at high risk for bleeding. *Anesthesiology* 2000; 92: 674-82.
35. Iribarren Jose L, Jimenez Juan J, Hernández Domingo, Brouard Maitane, Riverol Debora, Lorente Leonardo, et al. Postoperative bleeding in cardiac surgery. *Anesthesiology* 2008; 108: 596-602.
36. Heymann Christian, Redlich Uwe, Jain Uday, Kastrup Marc, et al. Recombinant activated factor VII for refractory bleeding after cardiac surgery. A retrospective analysis of safety and efficacy. *Crit Care Med* 2005; 33: 2241-2246.
37. Whitlock R, Crowther Ma, Bleeding in Cardiac Surgery; its prevention and treatment an evidence based review. *Crit Care Clin* 2005; 21, 589-610.
38. Yende S, Wunderink R. Effect of clopidogrel on bleeding after coronary artery bypass surgery. *Crit Care Med* 2001; 29: 2271-5.
39. Hongo R, Ley J, Dick S, Yee R. The effect of clopidogrel in combination with aspirin when given before coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40; 231-7.
40. Levy J. Pharmacologic preservation of the hemostatic system during cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2001; 72 (Suppl): S1814-20.
41. Despotis G, Levine V, Joist Jh, et al. Antithrombin III during cardiac surgery: effect on response of activated clotting time to heparin and relationship to markers of hemostatic activation. *Anesth Analg* 1997; 85: 498-506.
42. Hernández M, Solorio Sergio, Luna Quintero Carlos, et al. Factores relacionados con hemorragia mayor durante la cirugía cardiaca bajo circulación extracorpórea. *Arch Cardiol Mex* 2008, V 78.
43. Achneck H, Sileshi Bantayehu, Parikh Amar, et al. Pathophysiology of bleeding and clotting in the cardiac surgery patient from vascular endothelium to circulatory assist device surface. *Circulation* 2010, 122: 2068-207.
44. Goodnough L, Despotis G. Transfusión medicine support of patient undergoig cadiac surgery. *Am J Cardiovasc Drugs* 2001; V1: 337-351.
45. Despotis, G, Hogue C. Pathophysiology, prevention and treatment of bleeding after cardiac surgery: a primer for cardiologist and an update for the cardiothoracic team. *Am J Cardiol* 1999; 83: 15b-30 b.
46. Gill R, Hernertson M, Vuylsteke A, Skov Or, et al. Safety and efficacy of recombinat activated factor VII. A ramdomized placebo-controlled trial in the setting of bleeding after cardiacsurgery. *Circulation*, 2009; 120: 21-27.



47. Ebrahimi R, Dyke C, Mehran R, Manoukian S, Feit f, Cox D, et al. Outcomes following preoperative clopidogrel administration in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery. The acuity (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll of Cardiol* 2009; 53: 1965-72.
48. Maslow A, Chaudrey A, Bert A, Schwartz C, Singh A. Perioperative renal outcome in cardiac surgical patients with preoperative renal dysfunction: aprotinin versus epsilon aminocaproic acid. *J Cardiothorac and Vasc Anesth* 2008, V 22: 6-15.
49. Maslow A, Chaudrey A, Bert A, Schwartz C, Singh A, et al. Perioperative renal outcome in cardiac surgical patients with preoperative renal dysfunction: aprotinin versus epsilon aminocaproic acid. *J Cardiothorac and Vasc Anesth* 2008, V22: 6-15.
50. Sohal A, Gangji A, Crowther M, Treleaven D. Uremic bleeding: pathophysiology and clinical risk factors. *J Thrombosis* 2006, V 118: 417- 422.
51. Carless PA, Henry DA, Moxey AJ, O'Connell DL, Fergusson DA. Cell salvage for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD001888.
52. OSTHEO Study: blood management in elective knee & hip arthroplasty in Europe. *Transfusion.* 2003; 43:459.
53. Shenolikar A, Wareham K, Newington D, Thomas D, Hughes J, Downes M. Cell salvage auto transfusion in total knee replacement surgery. *Transfus Med.* 1997; 7(4):277-80.
54. Freischlag JA. Intraoperative blood salvage in vascular surgery- worth the effort? Review. *Critical Care* 2004; 8(Suppl 2):S53-S56 (DOI10.1186/cc2409).
55. Serrano FJ, Monux G, Aroca M. Should the cell saver autotransfusion system be routinely used in elective aortic surgery? *Ann Vasc Surg.* 2000; 14(6):663-8.
56. Kelley-Paterson C, Ammar AD, Kelley H. Should the Cell Saver Autotransfusion Device be used routinely in all infrarenal abdominal aortic bypass operations? *J Vasc Surg.* 1993; 18(2):261-5.
57. Reitman CA, Watters W C 3rd, Sassard WR. The Cell Saver in adult lumbar fusion surgery: a cost-benefit outcomes study. *Spine.* 2004; 29(14):1580-3.
58. Murphy GJ, Allen SM, Unsworth-White J, Lewis CT, Dalrymple-Hay MJ. Safety and efficacy of perioperative cell salvage and autotransfusion after coronary artery bypass grafting: a randomized trial. *Ann Thorac Surg.* 2004; 77(5):1553-9.
59. Sakert T, Gil W, Rosemberg I, Carpellotti D, Boss K, Williams T et al. Cell saver efficacy for routine coronary artery bypass surgery. *Perfusion.* 1996; 11(1):71-7.
60. Hall RI, Schweiger IM, Finlayson DC. The benefit of the Hemonetics cell saver apparatus during cardiac surgery. *Can J Anaesth.* 1990; 37(6):618-23.
61. Scott BH, Seifert FC, Glass PS, Grimson R. Blood use in patients undergoing coronary artery bypass surgery: impact of cardiopulmonary bypass pump, hematocrit, gender, age, and body weight. *Anesth Analg.* 2003; 97(4):958-63.
62. AABB Autologous Transfusion Committee. Guidelines for blood recovery and reinfusion in surgery and trauma. Bethesda: American Association of Blood Banks; 1997.

63. Cross MH. Autotransfusion in cardiac surgery. *Perfusion*. 2001; 16(5): 391-400.