



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA,
OFTALMOLOGÍA, OTORRINOLARINGOLOGÍA Y
FISIOTERAPIA

TESIS DOCTORAL:

**LA PRESIÓN PARCIAL DE OXÍGENO
INTRAOPERATORIA NO ESTÁ
RELACIONADA CON EL DESARROLLO
DE INFECCIÓN DEL SITIO
QUIRÚRGICO**

Presentada por D. Israel Cuenca García para
optar al grado de
Doctor por la Universidad de Valladolid

A Marta y a mi familia, por la ayuda que me ofrecen cada día.

"Haz lo necesario para lograr tu más ardiente deseo, y acabarás lográndolo."

Ludwig van Beethoven

"El secreto de la sabiduría, del poder y del conocimiento es la humildad."

Ernest Hemingway



Universidad de Valladolid

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

(Art. 3.2 de la Normativa para la defensa de la Tesis Doctoral en la UVa)

(Expedientes regulados por los Decretos 185 y 778)

D. Eduardo Tamayo Gómez, con D.N.I. nº 13087744-L y **D. José Ignacio Gómez Herreras**, con D.N.I. nº 12213549-C, profesores de los departamentos de Cirugía, Oftalmología y Otorrinolaringología, como Directores de la Tesis Doctoral titulada: La presión parcial de oxígeno intraoperatoria no está relacionada con el desarrollo de la infección del sitio quirúrgico, presentada por **D. Israel Cuenca García**, con DNI nº 09336953-B, alumno del programa ``Trasplantes de órganos y tejidos`` (M33), impartido por el departamento de Cirugía, Oftalmología y Otorrinolaringología, autoriza la presentación de la misma, considerando que reúne todos los requisitos para la presentación, lectura y defensa de la misma.

Valladolid, de de

Los Directores de la Tesis,

Fdo.: D. Eduardo Tamayo Gómez y D. José Ignacio Gómez Herreras

AGRADECIMIENTOS

A los miembros del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Clínico de Valladolid, por ser parte de este proyecto.

A Eduardo Tamayo Gómez, por su confianza en mí y estímulo constante. Guía incansable en el misterioso y complejo mundo de la investigación.

A José Ignacio Gómez Herreras, por su apoyo y ejemplo a seguir con su constancia, estudio y dedicación continua.

A César Aldecoa por su confianza en mi trabajo y su esfuerzo en modernizar nuestra práctica diaria.

A Enrique Ortega Ladrón de Cegama por despertar en mí el interés en el dolor crónico, parte importante de mi trabajo diario.

DIFUSIÓN DE RESULTADOS

Artículos en revistas

1. Bustamante J, Tamayo E, Alvarez FJ, Cuenca García I, Flórez S, Fierro I, Gómez-Herreras JI. Intraoperative PaO₂ is not related to the development of surgical site infections after mayor cardiac surgery. *J. Cardiothorac Surg.* 2011;11:6:4
2. Carrasco Serrano E, Fernández Urbón A, Heredia M, Mata N, Cuenca García I, Tamayo E. Intraoperative PaO₂ is not related to the development of surgical site infections. *European Journal of Anaesthesiology.* 2011;28:48. *Euroanaesthesiology* 2011.

Comunicaciones nacionales

Bustamante J, Martínez Rafael B, Tamayo E, Gómez-Martínez ML, Cuenca-García I, Álvarez FJ, Gómez Herreras JI. Impacto de la neumonía asociada a ventilación mecánica en la mortalidad quirúrgica cardíaca. Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares. 2010. SEC 21-23 Octubre. Valencia. España.

Comunicaciones internacionales

Carrasco Serrano E, Fernández Urbón A, Heredia M, Mata N, Cuenca García I, Tamayo E. Intraoperative PaO₂ is not related to the development of surgical site infections. 11-14 June 2011. Amsterdam, the Netherlands. *Euroanaesthesia* 2011.

LA PRESIÓN PARCIAL DE OXÍGENO NO ESTÁ RELACIONADA CON EL DESARROLLO DE INFECCIÓN DEL SITIO QUIRÚRGICO

**Intraoperative PaO₂ is not related to the development
of surgical site infections**

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 LA INFECCIÓN QUIRÚRGICA	2
1.1.1 HISTORIA	2
1.1.2 EPIDEMIOLOGÍA	4
1.1.2.1 Definición de la infección quirúrgica del sitio quirúrgico (ISQ)	
1.1.2.1.1 Infección quirúrgica superficial de la incisión	
1.1.2.1.2 Infección quirúrgica profunda de la incisión	
1.1.2.1.3 Infección quirúrgica de órganos o espacios	
1.1.2.2 Factores de riesgo	
1.1.2.2.1 Factores preoperatorios	
1.1.2.2.2 Factores intraoperatorios	
1.1.2.2.3 Factores postoperatorios	
1.1.2.3 Clasificación de los procedimientos quirúrgicos	
1.1.2.4 Epidemiología hospitalaria y calidad asistencial	
1.1.2.5 Prevalencia y repercusión económica	
1.1.3 MICROBIOLOGÍA	14
1.1.4 PATOGENIA	15
1.1.4.1 Mecanismos de defensa	
1.1.4.2 Riesgo de infección quirúrgica	
1.1.4.3 Respuesta inflamatoria sistémica tras cirugía	
1.1.5 PROFILAXIS ANTIMICROBIANA	18
1.1.5.1 Aspectos generales	
1.1.5.2 Indicaciones y recomendaciones	
1.1.5.3 Desventajas potenciales de la profilaxis antibiótica	
1.1.5.4 Conclusiones y Recomendaciones	
1.2 INFECCIÓN DEL SITIO QUIRÚRGICO EN CIRUGÍA CARDÍACA	25
1.2.1 FACTORES GENERALES DE RIESGO INFECTIVO	25
1.2.1.1 Circulación extracorpórea (CEC)	

1.2.1.2 Respuesta inflamatoria sistémica asociada a la CEC	
1.2.1.3 Catéteres vasculares percutáneos	
1.2.1.4 Injuria endotelial	
1.2.1.5 Arteria mamaria interna	
1.2.1.6 Sustitutos arteriales y valvulares	
1.2.1.7 Hemoderivados	
1.2.1.8 Hipotermia	
1.2.1.9 Dispositivos de asistencia ventricular	
1.2.1.10 Marcapasos cardíaco y desfibrilador automático implantable	
1.2.2 MICROBIOLOGÍA EN CIRUGÍA CARDÍACA	30
1.3 ACTUACIÓN SOBRE FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES DE LA ISQ	30
1.3.1 PRINCIPIOS BÁSICOS	30
1.3.2 ESTADO ACTUAL	31
1.3.3 REVISIÓN DE ESTUDIOS PREVIOS	31
1.3.4 CONSIDERACIONES FINALES	34
2. JUSTIFICACIÓN	35
3. HIPÓTESIS	38
4. OBJETIVOS	40
5. MATERIAL Y MÉTODO	42
5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	43
5.2 PACIENTES	43
5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	43
5.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	43
5.5 PREPARACIÓN QUIRÚRGICA Y DETALLES TÉCNICOS	43
5.6 EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES	44
5.7 MUESTRAS BACTERIANAS	45

5.8 DEFINICIONES	45
5.9 ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE ISQ	46
5.10 PRESENTACIÓN CLÍNICA	46
5.11 TAMAÑO DE LA MUESTRA	47
5.12 FACTORES DE RIESGO INFECTIVO Y DE MORTALIDAD	47
5.13 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	48
6. RESULTADOS	50
6.1 CARACTERÍSTICAS PREOPERATORIAS, INTRAOPERATORIAS Y POSTOPERATORIAS EN PACIENTES CON Y SIN ISQ	51
6.1.1 Características demográficas y clínicas preoperatorios en pacientes con y sin ISQ	51
6.1.2 Características clínicas intraoperatorias en pacientes con y sin ISQ	53
6.1.3 Características clínicas postoperatorias en pacientes con y sin ISQ	54
6.1.4 Análisis multivariante de factores de riesgo de ISQ	58
6.2 INCIDENCIA, HALLAZGOS MICROBIOLÓGICOS DE LA ISQ	59
6.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD PREOPERATORIOS, INTRAOPERATORIOS Y POSTOPERATORIOS	64
6.3.1 Factores de riesgo de mortalidad preoperatorios	64
6.3.2 Factores de riesgo de mortalidad intraoperatorios	65
6.3.3 Factores de riesgo de mortalidad postoperatorios	66
6.3.4 Factores de riesgo independientes de mortalidad. Multivariante de mortalidad	66
7. DISCUSIÓN	70
7.1 HALLAZGOS RELEVANTES	71
7.2 VISIÓN GLOBAL DEL TEMA	72
7.3 ENFOQUE MICROBIOLÓGICO	73
7.4 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	73
8. LIMITACIONES	82
9. CONCLUSIONES	84

10. BIBLIOGRAFÍA

86

ABREVIATURAS

ISQ = Infección del sitio quirúrgico.

FiO₂ = Fracción inspiratoria de oxígeno.

CEC = Circulación extracorpórea.

PaO₂ = Presión arterial de oxígeno.

PsqO₂ = Presión parcial de oxígeno tisular.

CDC = Centro de Control y Prevención de Enfermedades.

SENIC = Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control.

CMI = Concentraciones Mínimas Inhibitorias.

NNIS = National Nosocomial Infection.

ASA = American Society of Anesthesiologist Surveillance.

OMS = Organización mundial de la Salud.

EPINE = Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en los Hospitales Españoles.

Enf. = Enfermedad.

% = Porcentaje.

DS = Desviación estándar.

n = Números.

IOT = Intubación orotraqueal.

BIAC = Balón de contrapulsación intraaórtico.

MCP = Marcapasos.

IAM = Infarto agudo de miocardio.

FA = Fibrilación auricular.

ACV = Accidente vascular cerebral.

CH = Concentrado de hematíes.

HTA = Hipertensión arterial.

Hto = Hematocrito.

d = Días.

ml = Mililitros.

Min = Minutos.

La presión parcial de oxígeno intraoperatoria no está relacionada con el desarrollo de infección del sitio quirúrgico

Nº = Número.

OR = Odds Ratio.

RR = Riesgo Relativo.

IC = Intervalo de Confianza.

UCI = Unidad de Cuidados Intensivos.

SIRS = Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.

La presión parcial de oxígeno intraoperatoria no está relacionada con el desarrollo de infección del sitio quirúrgico

1. INTRODUCCIÓN

1.1 LA INFECCIÓN QUIRÚRGICA

1.1.1 HISTORIA

La primera anestesia realizada en 1846, por William Thomas Greene Morton en el Hospital General de Massachussets, permitió al cirujano John Collins Warren extirpar bajo sus efectos una malformación congénita.

Sin embargo, debieron de transcurrir más de 20 años para que la cimentación de otros dos grandes pilares propiciara el desarrollo de la cirugía: las medidas de antisepsia propuestas Joseph Lister y las de hemostasia por Pen. A raíz de estos avances, entrada la segunda mitad del siglo XIX, la cirugía pasó de ser una práctica seguida frecuentemente por la infección y la muerte, a constituir una disciplina capaz de eliminar el sufrimiento del paciente y prolongar su vida¹. Complementando a estos avances, durante el siglo XIX se inicia, por médicos y otros científicos, la realización de importantes investigaciones sobre la patogenia, prevención y tratamiento de la infecciones quirúrgicas.

En 1846, Ignaz Philipp Semmelweis descubre que la fiebre puerperal de las parturientas obedece a la transmisión, a través de las maniobras de exploración manual practicadas por los médicos y estudiantes de medicina, de gérmenes microbianos desde otras pacientes infectadas². Adicionalmente, el cirujano inglés Joseph Lister puede constatar la importante diferencia de mortalidad existente entre pacientes afectos de fracturas abiertas y cerradas, observación que propició su interés por los experimentos del químico Louis Pasteur. Son las investigaciones de este último, las que permiten establecer el principio de que las enfermedades contagiosas son secundarias a microbios específicos extraños al organismo infectado y las que sientan las bases de la microbiología moderna, conocida en aquella época como ``teoría de los germenés´´. A raíz del desarrollo de la ``teoría de los gérmenes´´, Lister emplea por primera vez el tratamiento antiséptico, desinfectando heridas, manos de operadores e instrumental quirúrgico. Métodos que pese al escepticismo inicial y a su mala tolerancia para la piel

de muchos médicos y pacientes, se extendieron con celeridad por toda Europa³. En simultaneidad con los intentos de destruir al agente patógeno mediante la antisepsia, se desarrolla por Ernst von Bergman el tratamiento antiséptico. La esterilización de los vendajes con vapor de agua a alta presión y el hervido del instrumental en una solución de carbonato sódico, constituían las bases del mismo. Los cirujanos se lavaban rigurosamente las manos y las envolvían con guantes esterilizados de goma, estableciéndose complementariamente el uso de batas esterilizadas y mascarillas.

A raíz del desarrollo de las técnicas que le permitieron reconocer los microorganismos causantes del carbunco, el cólera y la tuberculosis, Robert Koch elabora los postulados para identificar la relación de agentes patógenos y enfermedades específicas y permitir comprender las infecciones quirúrgicas, constituyendo sus trabajos el fundamento bacteriológico de la asepsia moderna⁴. En concurrencia con estos hechos, en 1889 Charles McBurney tras siete extirpaciones de apéndice, con resultado de curación en seis de ella, presenta a la apendicectomía como la primera técnica quirúrgica encaminada a eliminar una infección mediante el "control de su origen"⁵.

Ya en el siglo XX, se produce un hecho trascendente, el hallazgo por Alexander Fleming en 1928 del primer antibacteriano eficaz, la penicilina, que supuso una auténtica revolución médica. Unos años después, H. Florey y E. Chain logran producirla en cantidad suficiente para su uso, convirtiéndola en el primer antibiótico con uso práctico. El descubrimiento de la penicilina permitió notables avances en la investigación y el desarrollo de decenas de antibióticos potentes. Ello, supuso el disponer de un instrumento fundamental en la lucha contra las enfermedades infecciosas, el sentar la base de la profilaxis contra las infecciones postoperatorias y el disponer de un componente esencial para el tratamiento de las infecciones quirúrgicas.

Simultáneamente al desarrollo y expansión de agentes terapéuticos antimicrobianos, asistimos a una fase de trascendentales avances en el campo de la microbiología, identificando nuevos microorganismos, definiendo la flora autóctona de las diferentes partes del cuerpo humano, estableciendo el concepto de sinergismo entre

gérmenes aerobios y anaerobios, y aceptando que gran parte de las infecciones que siguen a la cirugía son de naturaleza polimicrobiana.

La observación hecha a principios del siglo XX por William Osler⁶, sobre el papel transcendental en el control de las infecciones de la respuesta orgánica, se ve muchos años después respaldada por el descubrimiento de las citocinas y la descripción de la respuesta inflamatoria sistémica a la infección. En la actualidad, son múltiples las líneas de investigación existentes con el objetivo principal encaminado al diseño de nuevas modalidades terapéuticas, capaces de minimizar, neutralizar o eliminar las consecuencias adversas de esta reacción inflamatoria.

El estudio de la relación entre el oxígeno tisular y la infección del sitio quirúrgico (ISQ), no es nueva. Ya en 1978 Babor et al.⁷ estudiaron el papel del oxígeno como primera línea de defensa en la actuación del sistema inmunitario y Knighton et al.⁸ en 1984 publicaron su trabajo asignando al oxígeno atributos de antibiótico. En 1987, Gottrup et al.⁹ desarrollaron las medidas del oxígeno tisular y de su presión parcial en los tejidos. En los años noventa creció el interés por este tema y Hopf et al.¹⁰ y Allen et al.¹¹, estudiaron la relación entre la hipoxemia tisular y el desarrollo de la ISQ. Previamente Hartmann et al.¹² estudiaron en un estudio randomizado en pacientes sometidos a cirugía mayor abdominal, el efecto de la perfusión y oxigenación tisular y el colágeno de las heridas quirúrgicas. La relación de otros factores como el dolor postoperatorio y la presión tisular de oxígeno ha sido también estudiada por Akca et al.¹³ Todos estos estudios conducen hasta la investigación actual, que en razón de la importancia de la ISQ en nuestra sociedad, se centra en la búsqueda de los factores que influyen en dicha infección y de los tratamientos para prevenirlos y tratarlos.

1.1.2 EPIDEMIOLOGÍA

1.1.2.1 Definición de infección del sitio quirúrgico¹⁴

1.1.2.1.1 Infección quirúrgica superficial de la incisión

Infección que aparece antes de transcurridos 30 días de la intervención, se manifiesta con afectación exclusiva de la piel y tejido celular subcutáneo a la incisión y cumple al menos uno de los siguientes criterios:

- Drenaje purulento, con o sin confirmación microbiológica por la incisión superficial.
- Organismos aislados en un cultivo de fluido o tejido obtenido asépticamente.
- Mínimo uno de los siguientes signos o síntomas de infección: dolor, inflamación, eritema, calor o que el cirujano haya abierto deliberadamente la herida quirúrgica, excepto si el cultivo es negativo.
- Diagnóstico de infección quirúrgica superficial de la incisión por el cirujano o médico responsable.

1.1.2.1.2 Infección quirúrgica profunda de la incisión

Se presenta antes de transcurridos los 30 días de la intervención si no se ha implantado ningún dispositivo, o durante el año siguiente a la cirugía si hay un implante. La infección parece estar relacionada con la intervención y la infección afecta a los tejidos blandos más profundos de la incisión y cumple al menos uno de los siguientes criterios:

- Drenaje purulento de una incisión profunda, pero no del entorno de órganos y espacios de la zona quirúrgica.
- Dehiscencia espontánea de una incisión profunda o deliberadamente abierta por el cirujano cuando el paciente tiene al menos un signo o síntoma como la fiebre y el dolor localizado, a menos que el cultivo de la zona sea negativo.
- Sí en el examen directo de la incisión o en la reintervención o mediante el examen histopatológico o radiológico se encuentra un absceso u otro signo de infección afectando a la incisión profunda.
- Diagnóstico de infección quirúrgica profunda de la incisión por el cirujano o médico responsable.

1.1.2.1.3 Infección quirúrgica de órganos o espacios

La infección que se presenta en los 30 días siguientes a la intervención, si no se ha implantado ningún dispositivo, o durante el año siguiente a la misma si se ha efectuado un implante. La infección parece estar relacionada con la intervención y puede afectar a cualquier parte del cuerpo distinta de la incisión que se abrió o manipuló durante el procedimiento si cumple al menos uno de los siguientes criterios:

- Secreción purulenta de un drenaje en un órgano o espacio que se ha colocado a propósito a través de un orificio.
- Organismos aislados en un cultivo de fluido o tejido obtenidos asépticamente en el órgano o espacio.
- Sí en el examen directo de la incisión, en la reintervención, o en el exámen histopatológico o radiológico, se encuentra un absceso u otro signo de infección afectando el órgano o espacio.
- Diagnóstico de infección quirúrgica del órgano o espacio por el cirujano o médico responsable.

1.1.2.2 Factores de riesgo

1.1.2.2.1 Factores preoperatorios

- Edad.

Es un factor clásico relacionado con la infección. Sin embargo, Haley et al.¹⁵, en uno de los trabajos de mayor importancia sobre esta cuestión, tanto por el número de pacientes estudiados como por la metodología aplicada incluyendo una regresión múltiple para eliminar la influencia de otros factores, no objetivan una relación significativa entre la edad y la ISQ.

- Hábitos tóxicos.

No existen datos en la literatura que relacionen directamente la ISQ con el tabaquismo o el alcoholismo¹⁶, aunque si opiniones que atribuyen a dichos hábitos un retraso en la cicatrización.

- Diabetes Mellitus.

Los cambios tisulares causados por la neuropatía y angiopatía diabéticas incrementan la susceptibilidad a las infecciones en estos pacientes. En ellos, se producen alteraciones sistémicas en la inmunidad, en los monocitos y los polimorfonucleares¹⁷. Dado el riesgo de infección objetivado, es fundamental que los pacientes diabéticos sean objeto de especial vigilancia y cuidados, tanto en la preparación prequirúrgica como en las medidas postoperatorias.

- Malnutrición.

La incidencia de malnutrición en pacientes hospitalizados puede llegar a afectar al 50% de ellos¹⁸. Esta situación, produce un estado catabólico que conlleva a una disminución y malfunción de la inmunidad celular y humoral y como consecuencia a un incremento del riesgo de desarrollar infección. El estrés quirúrgico puede a su vez, contribuir o desencadenar dicho estado catabólico. Desde que Studley et al.¹⁹ en 1936 publicaron por primera vez la asociación entre pérdida de peso y mortalidad operatoria, numerosos estudios han documentado la relación entre el estado nutricional deficiente y la ISQ.

- Obesidad.

El sobrepeso se acompaña de un aumento del riesgo de ISQ, fundamentalmente por alteraciones en los mecanismos de defensa, por cambios en la función de linfocitos y neutrófilos, tanto a nivel de la herida como del sistema inmunitario²⁰. Por otra parte, la menor vascularización del tejido adiposo, las dificultades técnicas para su manipulación y la dificultad para obliterar los espacios muertos, son otros factores que condicionan una mayor susceptibilidad a las infecciones en estos pacientes²¹.

- Insuficiencia renal crónica.

El estado de inmunodeficiencia adquirida de la insuficiencia renal predispone a la aparición de complicaciones en la herida. La adherencia y la quimiotaxis de los polimorfonucleares se encuentra reducida, así como la inmunidad celular. La inmunidad humoral se afecta en menor medida, permaneciendo los valores de inmunoglobulinas séricas normales. La infección de los accesos vasculares es la causa más frecuente de morbimortalidad de los pacientes en hemodiálisis²².

- Enfermedad pulmonar crónica obstructiva.

Es un predictor significativo de la ISQ²³.

- Hipoxemia.

Recientemente, múltiples estudios, Meyhoff C. et al.²⁴, Belda J. et al.²⁵, Greif R. et al.²⁶ han tratado de dilucidar la relación entre la hipoxemia tisular con el aumento del riesgo de la ISQ con resultados dispares. Estas investigaciones se basan en el principio de que incrementando la PaO₂ en los tejidos, donde la muerte oxidativa que llevan a cabo los neutrófilos es la principal defensa contra los patógenos quirúrgicos, disminuiría la ISQ.

- Estancia preoperatoria.

Existe una relación directa entre estancia hospitalaria pre-cirugía e infección quirúrgica.

1.1.2.2.2 Factores intraoperatorios

- Técnica quirúrgica.

Algunas intervenciones conllevan un factor de riesgo infeccioso añadido. Es el caso de la revascularización miocárdica quirúrgica con injertos arteriales o el de las intervenciones que precisan de apertura de vísceras intestinales.

- Carácter de la cirugía.

Los procedimientos emergentes o urgentes, consecuencia de la interacción de distintos factores de riesgo, implican una mayor facilidad para las infecciones¹⁶.

- Duración de la intervención.

Son varios los condicionantes relacionados con el aumento de infecciones y la prolongación de la cirugía. La mayor complejidad técnica a consecuencia de patología más grave, el aumento de dosis de contaminación bacteriana con el tiempo, la lesión celular por desecación, la exposición al aire y acción traumática de los separadores, la disminución de la resistencia local de la herida por el aumento del material de sutura y el uso de electrocoagulación, y por último la mayor probabilidad de pérdidas hemáticas.

1.1.2.2.3 Factores postoperatorios

- Reanimación quirúrgica.

La estancia preoperatoria y postoperatoria en unidades de vigilancia intensiva se acompaña de un mayor índice de infecciones nosocomiales. Los factores de riesgo preoperatorios e intraoperatorios, los procedimientos invasivos, la peor situación

hemodinámica y la potencial colonización por gérmenes resistentes, huéspedes habituales de estas unidades, justifican estos hechos.

1.1.2.3 Clasificación de los procedimientos quirúrgicos

El primer índice de riesgo que incluye como parámetros a evaluar, el grado de contaminación de la herida quirúrgica, propuesto por la National Academy of Sciences – National Research Council de los EEUU en 1964 y aceptado posteriormente por el Comité of Control of Surgical Infections del American Collegue of Surgeons, establece cuatro tipos o clases de cirugía²⁷.

- Cirugía limpia (Clase I)

Asepsia quirúrgica, ausencia de signos de inflamación y de material séptico, vías respiratorias, tracto digestivo y urológico preservado, cierre primario de la herida quirúrgica y, si es necesario, drenaje cerrado. Las incisiones quirúrgicas que se realizan después de traumatismos contusos no penetrantes, se incluirán en esta categoría si cumplen los criterios expuestos.

- Cirugía limpia – contaminada (Clase II)

Trauma quirúrgico extenso evidente, asepsia no garantizada. Apertura de vísceras huecas, tracto respiratorio, digestivo, genital o urinario, en condiciones controladas y sin una contaminación inusual. Se incluyen en esta categoría las intervenciones que afectan al tracto biliar, apéndice, vagina y orofarínge, siempre y cuando no haya signos de infección o de alteración importante en el procedimiento, y por último las reintervenciones precoces, los siete primeros días, de cirugías limpias.

- Cirugía contaminada (Clase III)

Heridas accidentales recientes y abiertas (menos de cuatro horas). Intervenciones con alteraciones importantes de la asepsia quirúrgica, contacto con material contaminante no séptico, grandes fugas de contenido gastrointestinal o inflamación aguda no purulenta.

- Cirugía sucia (Clase IV)

Cirugía en contacto con material séptico purulento, perforación de vísceras y heridas traumáticas con tejidos desvitalizados.

De acuerdo con este primer índice, y mediante el análisis multivariante retrospectivo en grandes grupos de pacientes, se estima para la cirugía limpia un riesgo de infección del 1-5 %, con valor promedio del 2%. Para las heridas limpias – contaminadas el riesgo de infección se sitúa entre el 5 – 15 %, con media algo menor del 10%. En las heridas clase III o contaminadas, los porcentajes de infección se sitúan entre el 15 – 25 % y , por último, en la cirugía sucia, el riesgo de infección supera el 25 % , alcanzando habitualmente cifras próximas al 40 %. Este índice, sigue siendo hoy uno de los más utilizados, aunque la no inclusión de determinantes importantes de la infección quirúrgica como son la edad y el tiempo de la intervención quirúrgica, le inhabilita como predictor de la infección en determinados grupos de enfermos.

En 1988 se propuso un nuevo índice de infección quirúrgica, el índice SENIC (Study on The Efficacy of Nosocomial Infection Control), que incluye cuatro factores de riesgo²⁸:

- Cirugía abdominal.
- Cirugía de duración mayor de cuatro horas.
- Cirugía contaminada o sucia.
- Paciente con tres o más diagnósticos al ingreso.

En acuerdo con el número de factores de riesgo, los pacientes presentan diferente probabilidad de infección:

- Ningún factor de riesgo, 1%.
- Un factor de riesgo, 3,6%.
- Dos factores de riesgo, 8,9%.
- Tres factores de riesgo, 17,2%.
- Cuatro factores de riesgo, 26,7% .

Comparando el valor predictivo del índice tradicional con el SENIC, se observó que este último era mejor predictor para las infecciones relacionadas con los procedimientos quirúrgicos. Sin embargo, todavía seguían estando ausentes algunas variables de importancia y otras eran seleccionadas de manera arbitraria, tales como tiempo transcurrido entre el diagnóstico y la intervención quirúrgica.

En razón de las limitaciones descritas, y ampliando el rango del número de factores de riesgo a valorar surge un nuevo índice, el NNIS (National Nosocomial Infection Surveillance). Índice que ha demostrado ser un buen predictor de infección quirúrgica, y que incluye los siguientes aspectos²⁹.

- Evaluación preoperatoria ASA (American Society of Anesthesiologists).
- Cirugía contaminada o sucia .
- Cirugía cuya duración sea mayor de t horas, siendo t un valor dependiente del tipo de cirugía.

La tasa de infección calculada en razón de los factores de riesgo detectados es:

- Ningún factor de riesgo, 1,5%.
- Un factor de riesgo, 2,9%.
- Dos factores de riesgo, 6,8%.
- Tres factores de riesgo, 13%.

1.1.2.4 Epidemiología hospitalaria y calidad asistencial

Las infecciones hospitalarias, por su importancia clínica, causa identificable, posibilidad de prevención y registro, son un instrumento útil para controlar la calidad de los servicios quirúrgicos, pudiendo monitorizarse el impacto de las medidas asistenciales en su prevención³⁰. Los indicadores de infección quirúrgica, deberían incluir y otorgar mayor protagonismo a las heridas con menos riesgo de infección, dónde este tipo de complicación está más relacionado con un fallo asistencial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) utiliza como índice de referencia para valorar la calidad de un servicio quirúrgico la infección en cirugía limpia, y dentro de su programa de Salud para Todos en el Año 2000 dedicó el objetivo 31, ``Asegurar la Calidad de los Servicios´´, a la infección en cirugía³¹.

La prevención integral de la infección quirúrgica, clásicamente ha incluido una serie de medidas específicas llevadas a cabo por el personal directamente relacionado con el enfermo intervenido, (modificación de los factores de riesgo, asepsia y antisepsia, profilaxis antibiótica, etc.). No obstante, es fundamental, la creación y desarrollo de un sistema elaborado de vigilancia y control de la infección quirúrgica.

La vigilancia epidemiológica, llevada a cabo por los servicios de medicina preventiva de nuestros hospitales, agrupa a los participantes de la asistencia integral del proceso quirúrgico del enfermo con otros facultativos especializados en medidas de prevención, control y tratamiento de las infecciones desarrolladas en el ámbito hospitalario. Este seguimiento intensivo, se fundamenta en el establecimiento de una base de datos capaz de describir las tasas de prevalencia de infección, sus localizaciones más frecuentes, los factores de riesgo implicados y las consecuencias a que conllevan los microorganismos que las producen, y posibilita las comparaciones entre servicios y hospitales de diferentes comunidades autónomas e incluso de diferentes países. La rigurosa vigilancia y publicación de las tasas de infección quirúrgica¹⁶, han sido consideradas como la mejor forma de disminuir la prevalencia de las mismas.

En 1992 la Surgical Wound Infection Task Force, compuesta por la Society for Hospital Epidemiology of America, la Association for Practitioners in Infection Control, el Center for Disease Control (CDC) y la Surgical Infection Society, publicó una serie de líneas para la vigilancia de la infección quirúrgica³²:

- Definiciones de infección quirúrgica adoptadas por todos los hospitales.
- Vigilancia de la infección quirúrgica tras el alta.
- Clasificación de los procesos quirúrgicos según el grado de contaminación de la herida quirúrgica y la susceptibilidad de los pacientes a la infección.
- Estandarización de los criterios del tipo de herida quirúrgica.
- Las tasas de infección de la herida quirúrgica deberían ser calculadas por el cirujano específico y estratificadas por riesgo, así como comunicadas al mismo y al jefe de cirugía de una forma confidencial.

- La relación de procedimientos quirúrgicos infectados / número de procedimientos totales, debería ser la más utilizada. Infravalora menos las cifras de infección quirúrgica que el cálculo por enfermo operado ingresado.

1.1.2.5 Prevalencia y repercusión económica

La contaminación de la herida quirúrgica es casi inevitable, incluso en las heridas consideradas como limpias, utilizando las más estrictas normas de asepsia, antisepsia y escrupuloso cuidado en la recogida de muestras para estudios microbiológicos. En el momento del cierre quirúrgico la contaminación de la herida por bacterias patógenas puede alcanzar hasta el 90%³³.

En nuestro país la ISQ, considerando los datos aportados por el grupo de trabajo EPINE (Estudio de Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en los hospitales Españoles), se presenta con una prevalencia del 11,8%³⁴. Considerando la totalidad de pacientes hospitalizados, la ISQ ocupa el segundo lugar en orden y representa del 15 al 18% de todas las infecciones nosocomiales. La gravedad de esta complicación es importante, principalmente afecta a infecciones que afectan a órganos y espacios³⁵.

La infección hospitalaria y por tanto la ISQ, aparte de sus implicaciones clínicas, conlleva una notoria repercusión económica. La infección profunda de la herida quirúrgica se asocia independiente a un incremento de la estancia media intrahospitalaria y por tanto del gasto por paciente, lleva consigo mayores esfuerzos diagnóstico-terapéuticos y, en definitiva, va a condicionar un alargamiento del proceso quirúrgico aumentando el período de incapacidad del paciente o las posibilidades de éxito del mismo³⁶.

La infección es la causa más importante del fracaso de la cirugía. En Estados Unidos, de los 23 millones de pacientes sometidos cada año a cirugía, las complicaciones relacionadas con la infección se presentan aproximadamente en un millón³⁷. La morbimorbilidad generada y los costes económicos derivados de la misma,

representan un factor que contribuye muy negativamente a la problemática sociosanitaria de cualquier país³⁸. La magnitud de esta cuestión ha propiciado la creación en los países con mayor nivel de desarrollo, a través de los servicios de Medicina Preventiva, de programas de estudio de prevalencia de infecciones nosocomiales cuya finalidad es paliar la repercusión social y económica del problema, en base a una elaboración integral coordinada que incluye tanto los aspectos preventivos como los relacionados con el tratamiento. Concretamente en España, han sido desarrollados varios programas comunitarios, teniendo como referencia a nivel nacional el EPINE, que vigila y estudia desde 1990 un promedio de más de 50.000 pacientes año.

1.1.3 MICROBIOLOGÍA

Las bacterias son los microorganismos responsables de la mayor parte de las ISQ. Dentro de estas, las gram positivas incluyen comensales aerobios de la piel, *Staphylococcus aureus* y *epidermidis* y *Streptococcus pyogenes*, y gérmenes entéricos como *Enterococcus faecalis* y *faecium*. Los primeros, son responsables de una alta proporción de ISQ y los *Enterococcus* precipitan el desarrollo de procesos infectivos nosocomiales en el contexto inmunitario que representa la actuación quirúrgica. Las especies bacterianas gram negativas aisladas en las infecciones quirúrgicas, la mayoría pertenecientes a la familia *Enterobacteriaceae*, entre las que destacamos: *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas* y *Xanthomonas*. Entre los microorganismos anaerobios, flora natural en muchas áreas del cuerpo, es preciso señalar entre los gram positivos a los *Clostridium* y *Peptostreptococcus*, y de los gram negativos a los *Bacterioides fragilis* y *Fusobacterium*. Bacilos acidorresistentes de crecimiento lento como las *Mycobacterias* y *Nocardia asteroides*, así como otras bacterias, *Legionella pneumophila* y *Listeria monocytogenes*, también deben ser tenidos en cuenta.

La participación fúngica en la ISQ incluye infecciones nosocomiales como parte de los procesos polimicrobianos, *Candida albicans* y especies relacionadas, *Mucor/Rhizopus* y los patógenos oportunistas, *Aspergillus*, *Blastomices*, *Coccidioides* y *Cryptococcus*.

Con respecto a los virus, recordar que casi todas las infecciones virales ocurren en pacientes inmunodeprimidos, particularmente en los trasplantados. Los más frecuentemente implicados son: *Citomegalovirus*, *Epstein-Barr*, *Hepatitis*, *Herpes*, *Varicela* y virus de la *Inmunodeficiencia humana*.

En resumen, los agentes infecciosos patógenos más frecuentemente relacionados con la ISQ son *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus coagulasa negativo*, *Enterococcus spp* y *Escherichia Coli*. Sin embargo es motivo de preocupación, la incidencia creciente de especies bacterianas resistentes a los antibióticos, como el *Staphylococcus aureus meticilin resistente (SAMR)*, *Enterococcus* resistente a la vancomicina o los bacilos gramnegativos³⁹. También y de forma paralela es evidente un incremento en el aislamiento de hongos, en particular de *Candida albicans*⁴⁰. Esta mayor proporción de ISQ provocadas por patógenos resistentes y algún tipo de hongos como la *Candida albicans* puede resultar reflejo de una mayor gravedad de los pacientes quirúrgicos, un mayor número de pacientes inmunocomprometidos o el inadecuado uso profiláctico o terapéutico de los fármacos antimicrobianos³⁵.

1.1.4 PATOGENIA

1.1.4.1 Mecanismos de defensa

En la respuesta del organismo al trauma quirúrgico, colaboran diferentes mecanismos de defensa que actúan a nivel local y sistémico, intentando impedir la entrada de gérmenes y partículas extrañas al interior del cuerpo humano. La barrera epitelial es el primer mecanismo implicado en evitar la entrada de microorganismos. Su ruptura mediante la incisión quirúrgica o a través de las canalizaciones percutáneas abre el camino por el que los microorganismos podrán penetrar dentro de la herida operatoria ó directamente al sistema cardiovascular.

La injuria traumática sobre los tejidos produce la rotura celular, que a su vez origina la liberación de sustancias que inician la respuesta inflamatoria local y

sistémica. Se produce una vasoconstricción vascular traumática seguida de vasodilatación de tejidos periféricos, aportando mayor cantidad de sangre, células y nutrientes que tendrán que ejercer una defensa activa del territorio injuriado. De esta manera, se lleva a cabo la activación de la defensa del organismo en el que está implicada un gran número de mecanismos dirigidos por el sistema inmunológico.

La respuesta inmunitaria consiste en el reconocimiento de un agente invasor, marcándole o destruyéndole. El reconocimiento es realizado exclusivamente por linfocitos, mientras que la destrucción pueden efectuarla tanto los linfocitos como las células fagocitarias. Los linfocitos responden de tres maneras a la invasión por parte de un agente patógeno. Los linfocitos B se desarrollan en células plasmáticas que segregan anticuerpos que se unen al agente patógeno, marcándole para su degradación por los fagocitos. Los linfocitos T pueden reconocer células tumorales y células tumorales infectadas, evolucionando a linfocitos T citotóxicos activos con capacidad para destruir las propias células alteradas. Las células T colaboradoras "helper", subdivisión de linfocitos T, reconocen el antígeno y secretan citoquinas, que a su vez favorecen el crecimiento y la capacidad de respuesta de las células T citotóxicas y los macrófagos, incrementando de esta manera la intensidad de respuesta inmune.

La respuesta inmunitaria celular y humoral serán pues las encargadas de la defensa activa contra agentes extraños, incentivando la liberación de citocinas, factor de necrosis tumoral, quininas, derivados del ácido araquidónico, radicales libres, inmunoglobulinas, y la activación de la cascada del complemento que atraerá a más linfocitos, neutrófilos, mastocitos, monocitos, etc., que deberán hacer frente a la colonización microbiológica y química.

La cascada de la coagulación se pone en marcha intentando controlar la hemorragia producida por la rotura de vasos sanguíneos tisulares. Se producen microtrombos y grandes coágulos, que junto al material necrótico producido en el acto quirúrgico serán colonizados por los gérmenes colonizadores cutáneos, obteniendo un caldo de cultivo idóneo lejos del acceso de las células y citocinas encargadas de la defensa del organismo, estando ya en marcha el inicio de la ISQ.

1.1.4.2 Riesgo de infección quirúrgica

La ISQ sólo se produce cuando los microorganismos invaden los tejidos en número suficiente para superar las defensas del organismo. Esta capacidad defensiva se ve influida negativamente por muchas circunstancias, las más importantes ya descritas en el apartado correspondiente a factores de riesgo infectivo.

El riesgo de ISQ, es directamente proporcional a la dosis de contaminación bacteriana y a la virulencia del germen e inversamente a la resistencia de la infección que presenta el paciente como expresa la fórmula de Cruse⁴¹: Riesgo de infección quirúrgica = Dosis de Contaminación Bacteriana x Virulencia / Resistencia del Huésped

Distintos trabajos, han demostrado que cuantitativamente las posibilidades de infección aumentan si la herida quirúrgica está contaminada con más de 10⁵ microorganismos por gramo de tejido, y que el riesgo infectivo se hace mayor cuando se implanta un material extraño como suturas, dispositivos permanentes o prótesis⁴². El reservorio primario de agentes infectantes es la flora endógena del propio paciente. Entre las fuentes patógenas exógenas se incluyen el entorno del quirófano, el personal sanitario o la diseminación hacia el foco operatorio desde un foco de infección distante. La diseminación a partir de focos distantes adquiere una particular importancia en aquellos enfermos en los que la intervención conlleva el uso de sustitutos artificiales, por el riesgo añadido que estos suponen para el anidamiento de los microorganismos.

1.1.4.3 Respuesta inflamatoria sistémica tras cirugía

Después de una intervención quirúrgica, y como consecuencia de la importante estimulación del sistema inmune, tiene lugar una respuesta inflamatoria, que a nivel sistémico se manifiesta mediante el espectro de signos clínicos que conforman las diferentes etapas del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS).

En el SIRS asociado a infección, es posible diferenciar los siguientes diez apartados²¹:

- Activación sistémica de la cascada de la inflamación, por diseminación de las bacterias y productos celulares bacterianos o por diseminación de mediadores proinflamatorios.
- Activación de los iniciadores de la inflamación tales como proteínas de la coagulación, plaquetas, células cebadas, sistema de activación de contacto y proteínas del complemento.
- Cambios sistémicos microcirculatorios que inducen vasodilatación e incremento de la permeabilidad vascular, conduciendo a una reducción de la velocidad del flujo microcirculatorio y edema tisular.
- Producción de citocinas y factores quimiotácticos que ocasionan cambios endoteliales y promueven tanto la marginación sistémica de neutrófilos como la liberación de citocinas proinflamatorias de los monocitos y otras poblaciones celulares. Además, probablemente provoquen una respuesta inflamatoria que puede inducir inmunosupresión.
- Marginación de neutrófilos y adhesión a las células endoteliales.
- Activación sistémica de monocitos-macrófagos con la liberación sistémica de citocinas proinflamatorias .
- El endotelio dañado y las plaquetas activadas producen mediadores vasoconstrictores como el tromboxano A2. Por otra parte, los radicales libres de oxígeno producidos por los neutrófilos contribuyen a la microlesión vascular.
- Las unidades microvasculares gravemente dañadas pueden estar completamente trombosadas con cese total de flujo y fallo microcirculatorio.
- El cese de flujo de la unidad microvascular produce necrosis isquémica de las células dependientes de esa unidad.
- La reactivación de los inhibidores de la inflamación por los tejidos necrosados conduce a un proceso que se autoperpetúa aunque la lesión original esté controlada.

1.1.5 PROFILAXIS ANTIMICROBIANA

1.1.5.1 Aspectos generales

La profilaxis antimicrobiana de una manera aislada no tiene sentido, sólo es un escalón secundario, únicamente eficaz ante el cumplimiento de una serie de medidas de profilaxis de la ISQ generales: 1. condiciones sanitarias óptimas; 2. adecuada preparación del paciente; 3. asepsia en las intervenciones; 4. meticulosa técnica quirúrgica; 5. cuidados postoperatorios complementarios correctos. Sólo después de cumplir todas ellas, es interesante considerar la utilización profiláctica de antibióticos.

En cirugía la profilaxis antibiótica¹⁹, consiste en la administración de un antimicrobiano, con la finalidad de reducir el número de patógenos hasta que las defensas del organismo sean suficientes y eficaces para evitar la infección. Actualmente nadie duda de la conveniencia y necesidad de esta medida profiláctica, hasta el punto de que su utilización alcanza cotas que pueden llegar a representar la mitad de todos los antimicrobianos usados intrahospitalariamente. Por lo tanto, la profilaxis antibiótica en cirugía tiene una importancia básica, con repercusión tanto clínica como económica, que hacen de ella una tarea multidisciplinar de interés prioritario. Su correcta aplicación permite disminuir la tasa de infección postoperatoria, sobre todo a nivel de la herida, la estancia hospitalaria y los costes derivados de estas complicaciones infecciosas. Por otra parte, su uso inapropiado condiciona una alta prevalencia de efectos no deseados (diarrea, neumonía, sepsis, etc.), reacciones alérgicas, incremento del gasto y la aparición de resistencias antimicrobianas⁵². Por ello la profilaxis antibiótica en cirugía se puede considerar como uno de los indicadores de calidad asistencial.

Sus recomendaciones deben estar bien fundamentadas, basadas en las mejores evidencias disponibles, y debiendo existir simultáneamente algún sistema efectivo de vigilancia activa de la infecciones nosocomiales (encuestas seriadas de prevalencia, estudios de incidencia)³¹⁻³⁵. Es importante desarrollar una buena colaboración con la participación activa del Departamento de Cirugía y la aprobación final del Comité de Farmacia y Terapéutica y del Comité de Control de Infecciones. Son requisitos previos a tener en cuenta antes del desarrollo de cualquier tipo de recomendaciones prácticas relacionadas con la profilaxis antibiótica.

El propósito básico de la profilaxis es lograr mantener, en el momento de la incisión y durante todo el procedimiento quirúrgico, adecuados niveles inhibitorios del antibiótico a nivel de los tejidos y plasma³³. Es importante la diferenciación entre profilaxis y tratamiento, reservando este último término para la infección ya instaurada.

La decisión de establecer una profilaxis, implica por parte del médico la puesta en marcha de un análisis detallado de diversas circunstancias que abarcan no sólo el tipo de infección y el microorganismo productor más probable de ésta, sino también las condiciones clínicas del paciente, las características del antibiótico más apropiado a emplear y por último del tipo de la intervención quirúrgica y su duración. En general, existen dos indicaciones claras para el uso de antibióticos profilácticos³⁵:

- Cuando existe un alto riesgo de infección .
- Cuando, aún siendo el riesgo de infección bajo, las consecuencias de las mismas pueden ser catastróficas.

Numerosos trabajos aleatorizados³⁵⁻³⁸, han demostrado el beneficio de la profilaxis antibiótica en este tipo de intervenciones, al reducir esta la incidencia de ISQ¹⁴.

1.1.5.2 Indicaciones y recomendaciones

De acuerdo con la evidencia actual se ha establecido que la profilaxis antibiótica está indicada (recomendación grado A) en los siguientes procedimientos quirúrgicos⁴³⁻⁴⁴.

- Procedimientos que comprometen el tracto gastrointestinal (esófago, estómago, intestino delgado, vía biliar, colón o apéndice).
- Procedimientos de cabeza y cuello que incluyen la orofaringe.
- Cirugía vascular de extremidades inferiores y abdominal.
- Craneotomía.
- Procedimientos ortopédicos con colocación de material de osteosíntesis.
- Procedimientos cardíacos con esternotomía media.

La presión parcial de oxígeno intraoperatoria no está relacionada con el desarrollo de infección del sitio quirúrgico

- Histerectomía.
- Cesáreas primarias o en los casos que presentan rotura prematura de membranas.
- Procedimientos que incluyen la colocación de prótesis.

La profilaxis es opcional y el nivel de evidencia que sustenta de recomendación es menor (recomendación de grado B) en los siguientes procedimientos⁴⁵⁻⁴⁶.

- Cirugía de mama y herniorrafia.
- Otros procedimientos limpios en los cuales el cuadro clínico del paciente, aplicando la escala de riesgo NNIS, indica un índice de infección alto.
- Cirugías de la vía biliar y gástrica de bajo riesgo.
- Procedimientos urológicos abiertos.

En relación a otros procedimientos como la colecistectomía laparoscópica, no existen suficientes estudios estadísticamente significativos que sustenten el uso de antibióticos profilácticos (recomendación grado C)⁴⁷.

Cuando el nivel de contaminación de la herida es muy bajo, los inconvenientes del uso de antimicrobianos pueden ser superiores a sus beneficios, ya que sólo se conseguirán pequeñas reducciones de las tasas de infección, tasas ya de por sí bajas. La utilización de profilaxis es discutible en procedimientos quirúrgicos con índices de infección por debajo del 3%. La decisión de emplear o no profilaxis antibiótica en procedimientos de cirugía limpia con índices de ISQ globalmente muy bajos debe ser considerada según criterios adicionales de riesgo, como los valorados en el proyecto SENIC o en el estudio NNIS. En estos estudios, se pone de manifiesto que una misma intervención limpia puede presentar índices de infección del 1% o inferior en los grupos sin factores de riesgo añadido y alcanzar índices del 8-10% en los grupos con mayor número de factores adicionales⁴⁸⁻⁵⁰. La profilaxis microbiana se usa por tanto en intervenciones limpias con criterios sumados de riesgo o que requieren implante de materiales extraños y en las cirugías limpias – contaminadas. El objetivo de la utilización de la profilaxis en las intervenciones limpias en las que se colocan prótesis, injertos o implantes, es prevenir la adhesión de organismos al dispositivo. En la cirugía

limpia – contaminada el objetivo de la utilización de la profilaxis es reducir el número de microorganismos asociados con las mucosas.

1.1.5.3 Desventajas potenciales de la profilaxis antibiótica

El abuso, o uso indebido de agentes antimicrobianos, se acompaña de efectos económicos cuantiosos, reacciones adversas secundarias a toxicidad del fármaco y alergias, nuevas infecciones como colitis por *Clostridium difficile* y desarrollo de resistencias a múltiples fármacos ante patologías nosocomiales. En las últimas dos décadas y especialmente en los últimos años, la incidencia de microorganismos resistentes ha crecido considerablemente⁵¹⁻⁵², siendo de especial relevancia, la creación de resistencias a cefalosporinas por enterobacterias y la de cepas de enterococos resistentes a vancomicina.

En este sentido, el centro para el control y prevención de las enfermedades (CDC) afirma que en unidades de enfermos críticos⁵³ de EEUU se ha producido un incremento de cepas resistentes de enterococos, pasando de 0,35% en 1989 al 25% en 1999, siendo numerosas las investigaciones que demuestran que una de las causas más importantes para el desarrollo de estas resistencias es el uso abusivo e indiscriminado de antibioterapia endovenosa. Las consecuencias producidas a todos los niveles por la aparición de microorganismos resistentes son muy serias. Pacientes infectados por bacterias resistentes a múltiples antibióticos presentan una mayor mortalidad, mayor estancia media intrahospitalaria e incremento de los costes respecto a los infectados por microorganismos no resistentes. Numerosos trabajos sobre diferentes tipos de cirugía, avalan la correlación entre el uso prolongado de antibióticos en el postoperatorio y la aparición de resistencias bacterianas⁵⁴⁻⁵⁹. La gran mayoría de estos trabajos no controlan el tiempo específico postoperatorio de su administración y existe una gran variación en los tipos de antibióticos utilizados en los grupos de pacientes estudiados.

1.1.5.4 Conclusiones y recomendaciones

Las siguientes recomendaciones generales se derivan de los principios básicos de la profilaxis antibiótica perioperatoria, y consideran también los estándares de calidad de profilaxis antimicrobiana en los procedimientos quirúrgicos, publicados conjuntamente por las siguientes sociedades: Infectious Diseases Society of America, Society for Hospital Epidemiology of America, Surgical Infection Society, Centers for Disease Control and Prevention⁴³, Association of Practitioners of Infection Control y por la Asociación Española de Cirujanos y el Plan Nacional para el Control de las Infecciones Quirúrgicas⁶⁰⁻⁶⁴:

- La administración del antimicrobiano debe realizarse siempre dentro del período de las dos horas previas al inicio del procedimiento quirúrgico. A efectos prácticos en el momento previo al de la incisión, siendo el de inducción anestésica es el más recomendable.
- La vía endovenosa es la vía de elección. Las cefalosporinas deben ser administradas en perfusión durante 5 minutos, la teicoplanina 15-20 minutos, los aminoglucósidos y la clindamicina en 30 minutos, y la vancomicina y el metronidazol deben ser infundidos más lentamente.
- La dosis de antibiótico administrada debe ser elevada y debe oscilar siempre dentro del intervalo superior de la dosis terapéutica, 2 gramos para las cefalosporinas, 3-5 mgr/kg para los aminoglucósidos, 600 mgr para la teicoplanina, y 1 gr para la vancomicina.
- Dosis adicional intraoperatoria si la cirugía se prolonga más allá de 3 horas, o las pérdidas hemáticas superan un litro. Esta segunda dosis debe ser administrada cada 2-3 horas para las cefalosporinas de vida media corta y cada 4 horas para las cefalosporinas de vida media larga.
- Acuerdo generalizado para la mayoría de los procesos quirúrgicos, sobre los beneficios del uso de las cefalosporinas de primera generación. En cirugía de íleon distal y colón se recomienda un antimicrobiano con actividad frente a bacterias anaerobias estrictas, incluido *Bacterioides fragilis*. Las cefalosporinas de tercera generación no deben de ser utilizadas de una manera rutinaria en la profilaxis quirúrgica, porque presentan una menor actividad in vitro frente a *Staphylococcus aureus*.

- La vancomicina sola o en combinación con un aminoglucósido, debería restringirse a pacientes con alergia mayor conocida a los antimicrobianos betalactámicos. Su uso rutinario sólo se debe considerar en aquellas instituciones donde las infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SAMR) sean muy prevalentes, generalmente por encima del 30%.
- La duración óptima de la profilaxis es desconocida, limitándola siempre que sea posible al período del procedimiento quirúrgico, y no convertirla en un tratamiento empírico excepto bajo circunstancias bien definidas.
- Como regla general debe suspenderse tras un máximo de 24 horas. En casos de continuación postoperatoria la segunda y sucesivas dosis deben ser administradas en un intervalo de tiempo con respecto a la primera no mayor a dos veces la vida media del fármaco.
- Es necesario revisar cuidadosamente la epidemiología de la ISQ, así como los patrones de sensibilidad de los antimicrobianos frente a los microorganismos aislados.
- Hay algunas situaciones en las que las recomendaciones generales no deben utilizarse o deben modificarse: alergia a fármacos o historia previa de enfermedad valvular cardíaca. No existen directrices establecidas para estas situaciones, excepto para la profilaxis de la endocarditis infecciosa en pacientes con enfermedad valvular.
- Si se utiliza un antibiótico con buena actividad contra los microorganismos potencialmente contaminantes, y se alcanzan niveles elevados de fármaco durante todo el procedimiento quirúrgico, la profilaxis será generalmente efectiva.
- La profilaxis es inadecuada cuando no se respetan las normas expuestas. Se identifican como errores más frecuentes la aplicación en indicaciones no establecidas, elección no adecuada del antimicrobiano, omisión de la dosis preoperatoria, y duración excesiva. Las consecuencias de este mal uso se traducen en una mayor frecuencia de efectos indeseables, desarrollo de resistencias bacterianas, favorecimiento de colonizadores e infecciones postoperatorias con su elevado coste.

1.2 INFECCIÓN DEL SITIO QUIRÚRGICO EN CIRUGÍA CARDÍACA

1.2.1 FACTORES GENERALES DE RIESGO INFECTIVO

En cirugía cardíaca, además de los factores de riesgo comunes a cualquier tipo de cirugía aparecen otros específicos que incrementan el riesgo de padecer infección durante el postoperatorio.

1.2.1.1 Circulación extracorpórea (CEC)

Concepto aplicable a cualquier sistema que, describiendo un circuito cerrado, permita un flujo continuo de sangre desde el organismo hasta el exterior y su retorno desde este al organismo. En cirugía cardíaca con CEC, el flujo de sangre se dirige, a través de un sistema de tubuladuras, desde las cavidades derechas del corazón hasta una membrana que permite el intercambio gaseoso retornando después al sistema arterial del paciente. La máquina de CEC recibe el nombre de máquina de corazón-pulmón, ya que al permitir el intercambio gaseoso y el bombeo de sangre, hace posible el suplir temporalmente la función del corazón y de los pulmones. Durante el tiempo que permanece funcionando la CEC, se interrumpe el paso de sangre por el corazón y los pulmones y por este motivo la CEC en cirugía cardíaca recibe también el nombre de derivación cardiopulmonar.

La necesidad de utilizar en la mayor parte de las intervenciones esta derivación cardiopulmonar, supone la introducción de un elemento que por sí sólo incrementa el riesgo de reacciones adversas y representa un claro factor de riesgo infectivo, existiendo la evidencia de una relación directa entre el tiempo de CEC y el porcentaje de procesos infecciosos.

En efecto, el empleo de la CEC supone implicaciones inmunológicas a nivel humoral y celular, inhibiendo la fagocitosis y la capacidad de los neutrófilos para

neutralizar microorganismos⁶⁵⁻⁶⁶. A su vez facilita el desarrollo de infecciones en base a la depresión de la respuesta inflamatoria y a la exposición de sangre a superficies de materiales extraños al organismo. Es un hecho, que el contacto hemático prolongado con los materiales plásticos, siliconas y conexiones metálicas de la máquina, atenúa la respuesta inflamatoria normal a través de una serie de complejas reacciones humorales y celulares que incluso pueden llegar a desencadenar un síndrome respuesta inflamatoria sistémica⁶⁷. Por otra parte el aislamiento de una serie de gérmenes en la bomba de CEC, hasta un 75% de cultivos positivos, típicos de la endocarditis protésica precoz, mayoritariamente *Staphilicoccus. epidermidis*, apoya la tendencia a propiciar estos procesos⁶⁸.

1.2.1.2 Respuesta inflamatoria sistémica asociada a la CEC

La exposición de sangre a un material extraño como es el circuito de CEC, exige el uso de anticoagulantes concomitantes para evitar la trombosis. Sin embargo, los anticoagulantes no impiden la activación del resto de componentes hemáticos como son el sistema de contacto, el complemento y el sistema leucocitario. Este hecho, condiciona la presencia de una respuesta inflamatoria sistémica de gran intensidad y de difícil control, responsable en gran medida de las complicaciones postoperatorias que presentan estos enfermos.

De menor a mayor gravedad se distinguen tres cuadro clínicos. En primer lugar existe una respuesta inflamatoria sistémica “whole body inflammatory response” (WBIR), que aparece en el 100% de los pacientes intervenidos con CEC⁶⁷. Esta entidad, se caracteriza por hallazgos fundamentalmente analíticos (leucocitosis, aumento transitorio de la concentración plasmática de IL1-b, IL6, C3a, C5a, elastasa, colagenasa, lactoferrina, proteína C reactiva, transaminasas, amilasa pancreática, enzimas tubulares renales) y por el deterioro ligero del intercambio alveólo-capilar. En segundo lugar, se ha descrito el síndrome de respuesta inflamatoria propiamente dicho “inflammatory response syndrome” (SIRS), que aparece en el 10% de los pacientes y que además de los datos clínicos antes citados se caracteriza por temperatura > 38°C, aumento del gasto cardíaco, reducción de la resistencia vascular sistémica y acidosis láctica. Por último,

existe un cuadro clínico denominado síndrome post-perfusión, que se caracteriza por aparecer en el 1-2% de los pacientes intervenidos⁶⁹. En este síndrome, además de todos los datos anteriormente descritos, aparece un distress respiratorio del adulto, e incluso, un fallo multiorgánico que se acompaña de una mortalidad aproximada del 50%. Los mediadores relacionados con estos acontecimientos son fundamentalmente TNF-alfa, IL1-b, IL-6, leucotrienos, factor activador de las plaquetas, péptido vasoactivointestinal, fragmentos activados del complemento, histamina, serotonina, y productos derivados de los sistemas de coagulación y fibrinólisis⁷⁰.

1.2.1.3 Catéteres vasculares percutáneos

Vías venosas centrales, catéteres de medición del gasto cardíaco y otros dispositivos intravasculares, son habituales en el seguimiento y control postoperatorio de la cirugía cardíaca, representando una puerta de entrada bacteriana con un alto potencial de contaminación. La presencia de infección se relaciona directamente con el tiempo de inserción de estos dispositivos⁷²⁻⁷⁵.

1.2.1.4 Injuria endotelial

La agresión endotelial que implica la cirugía cardiovascular, especialmente en cardiopatías valvulares degenerativas seniles ó reumáticas y la subsecuente precipitación de material trombótico, proporcionan un terreno fácilmente colonizable por los microorganismos. El desarrollo de endocarditis postoperatoria precoz, clínicamente manifiesta durante el año siguiente a la cirugía, está relacionada directamente con el procedimiento quirúrgico. Estudios recientes, relacionan la fisiopatología del desarrollo de la estenosis de aorta degenerativa o calcificante senil con el aislamiento en los velos valvulares resecaos de microorganismos del tipo de las nanobacterias, postulando una nueva teoría microbiológica del desarrollo de las valvulopatías, muy similar a las descritas en la formación de las placas de ateroma, aterogénesis por parte de estas mismas bacterias⁷¹.

1.2.1.5 Arteria mamaria interna

Su empleo bilateral para la cirugía de derivación aortocoronaria en la cardiopatía isquémica, con la consiguiente reducción de la vascularización esternal y de la pared torácica, representa otro factor favorecedor de la infección, especialmente en pacientes obesos, diabéticos y broncópatas crónicos⁷⁶.

1.2.1.6 Sustitutos arteriales y valvulares

El material sustitutivo vascular de origen sintético tiene una mayor capacidad infectiva que los biológicos, especialmente si estos últimos se obtienen del propio paciente. En el caso de válvulas cardíacas artificiales, mecánicas y biológicas, los resultados no son coincidentes, es probable que precozmente sean más sensibles a la infección las prótesis mecánicas que las biológicas, con tendencia a igualarse en estadios evolutivos posteriores. La alta mortalidad que supone las endocarditis protésicas, han llevado a desarrollar prótesis valvulares impregnadas de antibiótico y al desarrollo estricto de medidas preventivas en pacientes que se sometan a una intervención de este tipo⁷⁷⁻⁸².

1.2.1.7 Hemoderivados

En cirugía cardíaca bajo CEC se produce la degradación de los factores de coagulación y predisposición al sangrado, por lo que los pacientes requieren con frecuencia, 60-70%, aporte de hemoderivados (glóbulos rojos, plaquetas y plasma). En contacto con la superficie externa del circuito extracorpóreo se produce la activación de los componentes sanguíneos, factor XII, factor XI, prekalikreína y kininógeno de alto peso molecular. Por otra parte el sistema fibrinolítico se activa después del contacto con el material de la bomba y además la CEC produce activación, disfunción y restricción de plaquetas. Las pérdidas hemáticas superiores a un litro incrementan la susceptibilidad de infección, al parecer consecuencia de complicaciones aún no bien definidas, con efectos inmunosupresores provocados por la transfusión homóloga y de la disminución de la concentración sanguínea del antibiótico empleado⁸³⁻⁸⁶.

1.2.1.8 Hipotermia

Estado en el que la temperatura central del organismo está por debajo del rango normal de la especie. Atendiendo al mecanismo de producción, la hipotermia se clasifica en accidental o no intencionada o inducida.

La hipotermia inducida es un método ideado para disminuir el metabolismo corporal como un todo, y reducir los peligros de la hipoxia y el daño celular resultante de la oclusión regional de la circulación cerebral, cardíaca, hepática y renal. El enfriamiento facilita que ciertos tejidos puedan resistir períodos de hipoxia, que en su ausencia provocarían lesiones, a veces irreversibles. La hipotermia postoperatoria es una complicación frecuente tras la cirugía de larga duración, especialmente tras cirugía cardíaca con hipotermia central inducida. Es evidente que en la hipotermia de 35°C hay una menor cicatrización de las heridas y por consiguiente un aumento de las infecciones. La hipotermia de 34°C incrementa la incidencia de infección (19%) si se compara con pacientes normotérmicos. Este efecto está relacionado con la alteración de la función macrófaga, debido a la reducción del oxígeno tisular secundario a vasoconstricción termorreguladora. Por otra parte, en estudios animales se ha observado que la hipotermia incrementa la susceptibilidad a la infección al tiempo que la introducción de bacterias a la piel⁸⁷⁻⁹¹.

1.2.1.9 Dispositivos de asistencia ventricular

Después de la hemorragia, la infección es la complicación postoperatoria más común de los dispositivos de asistencia ventricular, localizándose habitualmente en el sitio de punción del catéter, siendo menos frecuentes en los dispositivos de localización ortotópica⁹².

1.2.1.10 Marcapasos cardíaco y desfibrilador automático implantable

El implante endovascular o endocavitario de electrodos o cables para la estimulación y/o resincronización cardíaca, marcapasos y desfibriladores, representan

un condicionante más de infección. Constituidos por materiales sintéticos, que permanecen durante años en contacto con la circulación sistémica, relacionan directamente el corazón con el tejido celular subcutáneo, facilitando la llegada de gérmenes al endocardio cuando se produce cualquier transgresión cutánea a nivel de la bolsa del generador. Además el desarrollo de cualquier tipo de bacteriemia puede favorecer la colonización de estos materiales, cronificando la infección y facilitando el desarrollo de endocarditis⁹³⁻⁹⁴.

1.2.2.11 Otras causas favorecedoras de la infección, son la ventilación mecánica prolongada, el uso de cera ósea con finalidad hemostática, el deterioro de la función ventricular izquierda, el exceso de personal durante la realización de la técnica quirúrgica y el tratarse de una cirugía prolongada en el tiempo y técnicamente compleja⁹⁵⁻¹⁰¹.

1.2.2 MICROBIOLOGÍA EN CIRUGÍA CARDÍACA

Los gérmenes patógenos más comúnmente implicados en la resolución quirúrgica de las enfermedades cardiovasculares están encabezados por los *Staphylococcus*. Cerca del 80% de las heridas esternales son contaminadas transoperatoriamente por *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*. Los *Streptococcus* ocupan a gran distancia el segundo lugar, y con creciente importancia a estos microorganismos se están sumando las bacterias gramnegativas (*Pseudomonas*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* y *Serratia*) y hongos. En el 70-90% de la infecciones quirúrgicas el perfil microbiológico viene constituido por *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa negativos* (*Staphylococcus epidermidis*), son de origen mixto.

1.3 ACTUACIÓN SOBRE FACTORES DE RIESGO MODIFICABLES DE INFECCIÓN QUIRÚRGICA.

1.3.1 PRINCIPIOS BÁSICOS

La ISQ es la segunda causa más frecuente de infección y provoca un aumento de la morbilidad, mortalidad, tiempo de estancia hospitalaria y costes médicos. Como hemos comentado en apartados anteriores hay numerosos factores de riesgo asociados a cirugía cardíaca tanto preoperatorios, intraoperatorios como postoperatorios. Recientemente han surgido estudios e investigaciones sobre factores de riesgo modificables durante el proceso perioperatorio, principalmente centrándose en tres de ellos: fracción inspiratoria de oxígeno (FiO_2), control de la glucosa y mantenimiento de la normotermia del paciente.

Parece haber cierto consenso con respecto al mantenimiento de la normoglucemia y de la normotermia, pero en cuanto a la FiO_2 , múltiples estudios han tratado de dilucidar la relación entre la hipoxemia tisular y el aumento del riesgo de la ISQ con resultados dispares. Estas investigaciones se basan en el principio de que incrementando la presión parcial tisular de oxígeno ($P_{t}O_2$) en los tejidos, donde la muerte oxidativa que llevan a cabo los neutrófilos es la principal defensa contra los patógenos quirúrgicos, disminuiría la ISQ. Es en esta variable en la que nos vamos a centrar para desarrollar nuestro trabajo.

1.3.2 ESTADO ACTUAL

Tras revisar la amplia literatura médica existente, creciente de manera exponencial en los últimos años debido al aumento del interés por este tema, sorprende los muchos interrogantes e incluso factores de confusión relacionados con la FiO_2 . Esto es así por diversas causas: diferencias en cuanto a la metodología empleada en los diferentes estudios, diferencias en cuanto a la FiO_2 empleada, forma y duración de su administración, tipo de cirugía sobre los que actúa, tipo de pacientes incluidos, etc. Estos factores de sesgo estadístico oscurecen los resultados y no facilitan el establecer consideraciones acerca de las diferentes pautas de tratamiento a aplicar, ni siquiera los estudios randomizados publicados hasta el momento permiten extraer directrices al respecto.

1.3.3 REVISIÓN DE ESTUDIOS PREVIOS

El interés por la actuación sobre el oxígeno tisular y su relación con la infección no es nuevo, ya en 1978 Babior et al.⁷ estudió el papel del oxígeno como primera línea de defensa en la actuación del sistema inmunitario y en 1984 Knighton et al.⁸ publicó un trabajo que hablaba del oxígeno como un antibiótico. En 1987 Gottrup et al.⁹ desarrolló las medidas de oxígeno tisular y la presión parcial del mismo en los tejidos.

En los años noventa creció el interés por este tema y Hopf et al.¹⁰ y Allen et al.¹¹ relacionaron la hipoxemia tisular con el desarrollo de la ISQ. Previamente Hartmann et al.¹² estudió el efecto de la perfusión y oxigenación tisular con el acúmulo de colágeno en las heridas quirúrgicas en un estudio randomizado en pacientes sometidos a cirugía mayor abdominal. También se relacionaron otros factores por Akca et al.¹³ como era el dolor postoperatorio y la $PsqO_2$.

La explosión del tema ha tenido lugar en los últimos años, teniendo en cuenta que en Estados Unidos se realizan más de 27 millones de procedimientos quirúrgicos al año y que la ISQ es una de las infecciones nosocomiales más frecuente, multiplicaron los esfuerzos por prevenirlas. En el año 2000 un estudio randomizado de Greif et al.²⁶ demostró la reducción de la ISQ en pacientes intervenidos de cirugía de colon a los pacientes que se les administró una FiO_2 del 80% intraoperatoriamente y durante las primeras dos horas después de la cirugía. Posteriormente los estudios de Belda et al.²⁵ y Myles et al.¹⁰² ratificaron el uso de altas concentraciones de oxígeno para reducir el riesgo de ISQ en similares grupos de pacientes. En cambio en el trabajo de Pryor et al.¹⁰³ la hiperoxia perioperatoria no fue efectiva para evitar el proceso infectivo, de hecho en sus resultados se apreciaba un aumento de las mismas.

En un metaanálisis de estos trabajos de Qadan et al.¹⁰⁴, que incluían 3001 pacientes, encontró que la administración de alta FiO_2 (80%), se asociaba a una reducción de la ISQ. Recientemente Meyhoff et al.²⁴ se posicionó junto Pryor et al.¹⁰³ y no relacionó de una manera estadísticamente significativa las diferencias de ISQ con la administración de altas FiO_2 , pero por otra parte adelantaba como novedad, que no hay diferencias en cuanto a complicaciones pulmonares, incluyendo atelectasias, neumonía

e insuficiencia respiratoria en ambos grupos. Cabe destacar que todas estas investigaciones tenían lugar sobre pacientes sometidos a cirugía mayor abdominal abierta. Es Maragakis et al.¹⁰⁵ quien profundizó en otro tipo de cirugía como la de la columna vertebral, demostrando que la FiO_2 intraoperatoria menor del 50% es un factor de riesgo para el desarrollo de la ISQ.

Estudios previos de laboratorio y clínicos, han demostrado que la presión parcial de oxígeno (PaO_2) en las heridas quirúrgicas es importante para la curación y cicatrización de las mismas. La PaO_2 se encuentra disminuida en las heridas quirúrgicas como resultado de las lesiones, coagulación, inflamación y, en gran medida por la estimulación del sistema nervioso simpático y la consecuente vasoconstricción causada por la hipotermia, hipovolemia y el dolor. Por otra parte, el oxígeno es un importante factor para la erradicación de la infección. Estudios en los que se han usado modelos de heridas experimentales, han demostrado que *Pseudomona aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, y *Escherichia coli* inyectados en la herida pueden ser erradicados con tasas proporcionales de FiO_2 o PaO_2 , y que los antibióticos son cada vez más efectivos a mayores concentraciones de FiO_2 . Knighton et al.⁸, Allen et al.¹¹ y Kohanski et al.¹⁰⁶ demostraron en el año 2007 otro mecanismo potencial de acción del oxígeno: que los principales grupos de antibióticos bactericidas requerían oxígeno para ejercer su función sobre los microorganismos patógenos.

Por lo tanto la discusión de si las altas FiO_2 son buenas, tóxicas, efectivas o irrelevantes para la prevención de la infección, se ha convertido en el centro del debate. La PaO_2 de la herida puede incrementarse con el incremento del oxígeno suplementario, pero sólo en ausencia de vasoconstricción y bajo condiciones que conduzcan a alcanzar a este oxígeno suplementario los tejidos periféricos, como son el control estricto de la temperatura y el llenado de fluidos apropiado. Así en su ensayo clínico Kurz et al.¹⁰⁷ mantuvo a los pacientes en normotermia durante el período perioperatorio y demostró una reducción significativa de la ISQ, con un incremento también significativo de tejido conjuntivo de la herida con respecto al otro grupo de pacientes. Comparando los estudios de Greif et al.²⁶ y Belda et al.²⁵ con el de Meyhoff et al.²⁴, en los dos primeros había un reemplazamiento de fluidos correcto y normotermia, en cambio en el tercer

La presión parcial de oxígeno intraoperatoria no está relacionada con el desarrollo de infección del sitio quirúrgico

trabajo el mantenimiento de fluidos fue menor y no se mantuvo la normotermia en todos los pacientes.

1.3.4 CONSIDERACIONES FINALES

En definitiva, el hecho de si las altas FiO_2 deben considerarse como un estándar para la mayoría de las intervenciones quirúrgicas esta aún por determinar. Por otra parte, el garantizar un riguroso cuidado perioperatorio incluyendo una administración de fluidos adecuada, mantenimiento de normotermia, normoglucemia, y un apropiado uso perioperatorio de los antibióticos será fundamental para la prevención de la ISQ.

La presión parcial de oxígeno intraoperatoria no está relacionada con el desarrollo de infección del sitio quirúrgico

2. JUSTIFICACIÓN

Del análisis de la introducción de este trabajo, se desprenden algunos hechos que consideramos pueden justificar tanto el planteamiento de su hipótesis como el de su validación a través del análisis de los datos de los pacientes elegidos para llevarlo a cabo.

Los beneficios potenciales del uso perioperatorio de una alta FiO_2 para prevenir la ISQ ha suscitado gran interés los últimos años. Ensayos clínicos de Greif et al.²⁶ y Belda et al.²⁵ demostraron la disminución significativa de la ISQ en pacientes que recibieron FiO_2 del 80% en el intraoperatorio y durante las primeras horas del postoperatorio.

En contraste con los resultados obtenidos por Belda et al.²⁵, ensayos clínicos de Pryor et al.¹⁰³ y, más recientemente Meyhoff et al.²⁴, no encontraron en cirugía abdominal diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de desarrollar ISQ cuando se administraba oxígeno al 80% frente al 30%, durante la intervención y las dos primeras horas del postoperatorio. Sus resultados, sugirieron que la hiperoxia perioperatoria no era efectiva para reducir la ISQ. En consecuencia, sus datos resultaban contradictorios con los que afirmaban el posible beneficio de la FiO_2 alta para la prevención de la ISQ.

La ISQ es una de las complicaciones más frecuentes del procedimiento quirúrgico, usándose como uno de los parámetros principales de calidad asistencial de un centro sanitario. En el ámbito de la cirugía cardíaca, además de los factores de riesgo de ISQ comunes en otros tipos de cirugía, la intervención quirúrgica requiere de procedimientos y actuaciones capaces de incrementar la posibilidad del desarrollo de la ISQ. La utilización de CEC, el uso de catéteres endovasculares y sistemas de drenajes, el empleo bilateral de la arteria mamaria interna, la administración de hemoderivados, el uso de hipotermia y la utilización de diferentes sustitutos valvulares y vasculares, entre otros, incrementan el riesgo de que se produzca el suceso.

La ISQ en cirugía cardíaca puede acompañarse de una alta morbilidad y mortalidad y del consecuente aumento de la estancia hospitalaria y gasto sanitario.

Resulta lógico que para prevenir la ISQ, sea esencial optimizar las condiciones perioperatorias en las primeras horas tras la posible contaminación bacteriana del sitio quirúrgico durante la intervención.

En principio, la PaO_2 se encuentra a menudo disminuida en heridas quirúrgicas y anastomosis. Por ello, parecería lógica la justificación de la administración de altas FiO_2 para evitar la ISQ, es producir un aumento de la PaO_2 y así producir un incremento en la presión parcial de oxígeno tisular ($PsqO_2$) donde la muerte oxidativa que llevan a cabo los neutrófilos es la principal defensa contra los patógenos quirúrgicos. De este modo, el riesgo de la ISQ podría resultar inversamente proporcional a la $PsqO_2$. La PaO_2 en los tejidos puede incrementarse de una manera sencilla aumentando la FiO_2 .

En razón de lo expuesto y de las contradicciones observadas al respecto en la revisión de la literatura, consideramos adecuado el planteamiento de nuevos estudios que con carácter prospectivo analicen, en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, la eficacia y seguridad de distintas pautas de administración de oxígeno, y su valor para la prevención de la ISQ, generando en nuestro caso la formulación de la hipótesis que da título a nuestro trabajo.

La presión parcial de oxígeno intraoperatoria no está relacionada con el desarrollo de infección del sitio quirúrgico

3. HIPÓTESIS

La presión parcial de oxígeno intraoperatoria no está relacionada con el desarrollo de infección del sitio quirúrgico

La estrategia de administrar una elevada fracción inspirada de oxígeno (FiO_2) durante la intervención quirúrgica en pacientes adultos de cirugía cardíaca, produce un aumento de la presión arterial de oxígeno (PaO_2) que no se correlaciona con la disminución en la incidencia de la infección del sitio quirúrgico (ISQ).

La presión parcial de oxígeno intraoperatoria no está relacionada con el desarrollo de infección del sitio quirúrgico

4. OBJETIVOS

1 Objetivo principal

Analizar la relación entre valores elevados de la PaO₂ y la ISQ en una muestra de pacientes adultos intervenidos quirúrgicamente de cirugía cardíaca en un hospital de tercer nivel.

2 Objetivos secundarios

- Determinar la influencia de otros factores de riesgo preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios, y su relación con la aparición de ISQ.
- Determinar los patógenos aislados en los pacientes con ISQ durante el postoperatorio de cirugía cardíaca.
- Determinar el impacto de la PaO₂ en la mortalidad de pacientes intervenidos de cirugía cardíaca.
- Determinar la influencia de otros factores de riesgo preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios en la mortalidad de pacientes intervenidos de cirugía cardíaca.

La presión parcial de oxígeno intraoperatoria no está relacionada con el desarrollo de infección del sitio quirúrgico

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente estudio es de tipo prospectivo observacional, cuyo protocolo ha sido aprobado por la Comisión de Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Se han cumplido todos los criterios de la declaración de Helsinki y todos los pacientes fueron informados, dando su consentimiento por escrito accediendo a entrar a formar parte en el estudio.

5.2 PACIENTES

El estudio se ha llevado a cabo entre el 30 de enero de 2009 y el 30 de junio de 2011 en intervenciones de cirugía cardíaca realizadas en pacientes adultos. Estas intervenciones han tenido lugar en el Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España.

5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes adultos de más de 18 años programados para cirugía cardíaca electiva mediante esternotomía media incluidos en el tipo de cirugía limpia.

5.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se ha considerado motivo de exclusión la presencia de infección activa, cirugía limpia – contaminada o contaminada, cirugía sucia, administración de antibioterapia durante 48 horas previas a la intervención, cirugía realizada de manera urgente y alergia a betalactámicos. Los pacientes en los que se realizó un trasplante cardíaco no se han incluido, al igual que aquellos que se negaron a participar en el estudio tras ser informados del mismo.

5.5 PREPARACIÓN QUIRÚRGICA Y DETALLES TÉCNICOS

Han sido aplicadas las normas preoperatorias según protocolos de aceptación general, entre las cuales se incluyen el rasurado del área quirúrgica el día previo a la cirugía, limpieza de la piel del campo quirúrgico con un antiséptico de povidona yodada al 10 % o clorhexidina, control de la glucemia y manteniendo niveles de normotermia durante el intraoperatorio y las primeras horas del postoperatorio.

Las intervenciones se realizaron bajo derivación cardiopulmonar convencional en hipotermia ligera (temperatura esofágica 30-34°), con oxigenador de membrana. Una solución cardiopléjica anterógrada y retrógrada de mantenimiento ha sido utilizado como factor de protección miocárdica. La arteria mamaria o torácica interna fue la elegida para los pacientes intervenidos de revascularización miocárdica. El tejido celular subcutáneo fue aproximado mediante sutura continua trenzada reabsorbible, cerrándose la piel mediante grapas metálicas de acero inoxidable. Por último todas las intervenciones han sido realizadas por un grupo de cirujanos reducido con una dilatada experiencia en este campo.

5.6 EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES

Los pacientes han sido evaluados diariamente por el equipo quirúrgico durante el período que han permanecido hospitalizados. En los pacientes en los que se desarrolló una infección postoperatoria, hubo supervisión por parte de la Unidad de Enfermedades Infecciosas. Según los protocolos habituales de la Institución los cultivos se indicaron bajo sospecha clínica siguiendo los criterios del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) para definir la ISQ¹⁴.

En las consultas externas de cirugía cardíaca se llevó a cabo el examen periódico tras el alta hospitalaria, con una primera visita a los tres meses del alta hospitalaria y controles sucesivos durante el primer año a los pacientes portadores de dispositivos intracardíacos o intravasculares y de válvulas protésicas.

Sólo antes los casos extraordinarios de imposibilidad de traslado al hospital, el seguimiento tuvo lugar mediante contacto telefónico y a través del Médico de Atención Primaria.

5.7 MUESTRAS BACTERIANAS

Las muestras de las series de hemocultivos, material extraído de órganos con posible infección (esputo, orina, etc) y exudados procedentes de la herida quirúrgica fueron cultivadas en medios aerobios y anaerobios durante 5 días (agar-sangre) y en caldos enriquecidos durante 7 días. El agente causal ha sido seleccionado cuando ha sido posible y las muestras en las que ha habido un crecimiento de múltiples microorganismos han sido desestimados en posteriores análisis, considerados como contaminaciones. En la identificación de cepas bacterianas fueron utilizados los procedimientos de diagnóstico estándar microbiológico. El test de sensibilidad a antibióticos fue realizado mediante el método de difusión de disco y la determinación de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI), mediante el E test. Se consideraron susceptibles aislamientos de *Staphylococcus* con CMI menor o igual a 1 mg/l para cloxacilina al igual que para la gentamicina y menor o igual a 4 mg/l para vancomina.

5.8 DEFINICIONES

Las ISQ fueron realizadas de acuerdo con las definiciones del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) ¹⁴:

- Infección superficial del sitio quirúrgico. La infección envuelve la piel y el tejido celular subcutáneo y se acompaña de uno de los siguientes eventos: drenaje purulento a través de la incisión, cultivo positivo del exudado purulento, signos clásicos de inflamación que permiten la apertura de la herida por el cirujano excepto en los que el cultivo de exudado fue negativo.
- Infección profunda del sitio quirúrgico. La infección envuelve tejidos más profundos y se acompaña de uno de los siguientes acontecimientos: drenaje

purulento a través de la incisión, dehiscencia espontánea de la herida o apertura de la misma deliberadamente por parte del cirujano en presencia de fiebre, dolor local, o evidencia de infección profunda en el examen directo o reintervención.

- Osteomielitis esternal. Infección de órgano o espacio caracterizada por drenaje purulento persistente a través de la herida postoperatoria confirmado por estudios microbiológicos o anatomopatológicos.
- Mediastinitis. Infección de órgano o espacio caracterizada por: cultivos positivos de exudado mediastínico o fluidos obtenidos en la intervención, fiebre, dolor esternal, inestabilidad esternal y datos obtenidos por tomografía axial computerizada.
- Endocarditis. Es definida como una infección de órgano o espacio y caracterizada por lo criterios de Duke.

5.9 ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO DE INFECCIÓN DEL SITIO QUIRÚRGICO

El riesgo estimado de ISQ es del 1-5% con un promedio del 2%, ya que todas las cirugías que se han incluido en nuestro estudio han sido clasificadas como limpias en base al grado de contaminación de la herida quirúrgica.

5.10 PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los signos y síntomas que definen la ISQ fueron la secreción de exudados a través de la herida operatoria, inestabilidad esternal, fiebre de $> 38.5^{\circ}\text{C}$ durante el proceso de infección o los días que anteceden a su diagnóstico. Los datos analíticos que se tienen en cuenta son leucocitosis y leucopenia, desviación izquierda y neutrofilia y los niveles en plasma de proteína C reactiva.

La endocarditis fue diagnosticada siguiendo los criterios de Duke y en el resto de infecciones se siguió la clasificación y criterios propuestos por el (CDC) ¹⁴.

5.11 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para la realización de la investigación científica planteada como un estudio observacional prospectivo se incluyeron 1024 pacientes intervenidos en nuestra institución desde el 30 de Enero de 2009 hasta el 30 de junio de 2011 de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea bajo las características descritas en el diseño del estudio.

Antes de comenzar el estudio estimamos el número adecuado de pacientes requeridos para un adecuado examen de la hipótesis de administrar una elevada FiO_2 , que produce un aumento de la PaO_2 no está relacionada con la reducción de la incidencia de la ISQ. Estimando que la tasa de ISQ de cirugía cardíaca es alrededor del 5%, un total de 419 pacientes fueron requeridos como mínimo en cada grupo para tener una viabilidad y mostrar una reducción significativa de la tasa de infección del sitio quirúrgico del 5% con un nivel alfa de 2,0 y un error beta de 0,5. La reducción del 0,5% fue elegida de acuerdo a la media de ISQ reportada por el National Nosocomial Infections Surveillance System para cirugías de revascularización miocárdica en pacientes con riesgo de categoría 2 ^{27,29}.

5.12 FACTORES DE RIESGO INFECTIVO Y DE MORTALIDAD

Los principales factores de riesgo para desarrollar ISQ han sido clasificados como preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios. Entre los preoperatorios se distinguen los demográficos como la edad y el sexo y aquellos recogidos en la historia clínica del paciente, tales como diabetes mellitus, hipertensión, dislipemia, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal crónica, enfermedad urológica, arteriopatía periférica, cirugía cardíaca previa, inmunosupresión, enfermedad dermatológica, enfermedad hematológica y enfermedad coronaria y valvular. Los factores de riesgo intraoperatorios están representados por la profilaxis intraoperatoria administrada, técnica quirúrgica y tipo de cirugía realizada, tiempo de CEC y de clampaje aórtico, temperatura de circulación extracorpórea, hematocrito de salida de bomba, glucemia y PaO_2 . Por último

los factores postoperatorios valorados han sido; el tiempo de conexión a ventilación mecánica, tiempo de estancia en la Unidad de Reanimación y hospitalaria, complicaciones postoperatorias en los diferentes órganos, procedimientos invasivos realizados, glucemias, PaO₂, temperatura y determinaciones analíticas del hemograma.

A su vez analizamos los factores de riesgo relacionados con la mortalidad utilizando las mismas variables usadas para determinar los factores de riesgo de la ISQ.

5.13 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El grado de heterogeneidad entre los dos grupos ha sido estudiado mediante el test de la *t* Student ó por el test de Wilcoxon, para variables continuas y por el test de la Chi-Cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher para variables categóricas.

Para el análisis de los factores de riesgo utilizamos el análisis unidireccional de la varianza en caso de variables continuas y el test de la chi-cuadrado de Pearson para variables categóricas. Se utilizó el test exacto de Fisher cuando los valores esperados por el análisis de chi-cuadrado fueron inferiores a 5.

De los factores de riesgo analizados se realizó análisis de colinealidad y multicolinealidad seleccionando las variables de los modelos paso a paso siguiendo los criterios de: tolerancia mayor de 0,4 con inflación de la varianza menor de 2,5 y condición numérica menor de 10 y varianza de dos o más variables no mayores de 0,5. La variable dependiente respondió a dos categorías: 1) Pacientes con infección del sitio quirúrgico, y 2) pacientes sin infección del sitio quirúrgico. Realizamos análisis de regresión logística múltiple usando valores significativos de $p < 0,25$ para modelos formulados y $p < 0,05$ para modelos previos, con el fin de evaluar factores de riesgo de ISQ ajustando a los posibles factores de confusión. Ajustamos la odds ratio para los modelos de asociación de interés. El grado de significación estadística fue asumido por valor de $p < 0,05$. El análisis estadístico de los datos fue realizado mediante programa estadístico SPSS (Statistical Package for Social Science) versión 20.0.

Finalmente las curvas ROC fueron realizadas y el área bajo la curva fue calculada para determinar la sensibilidad y especificidad. Expresamos otras variables continuas a través de su media e intervalo de confianza al 95% cuando tuvieron una distribución normal y variables discretas como porcentajes. Se utilizó el test de la *t* Student para comparar variables continuas, el test U de Mann-Whitney para comparar variables continuas que no tenían distribución normal y el test de la chi-cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher para comparar proporciones.

La presión parcial de oxígeno intraoperatoria no está relacionada con el desarrollo de infección del sitio quirúrgico

6. RESULTADOS

6.1 CARACTERÍSTICAS PREOPERATORIAS, INTRAOPERATORIAS Y POSTOPERATORIAS EN PACIENTES CON Y SIN INFECCIÓN DEL SITIO QUIRÚRGICO (ISQ)

6.1.1 Características demográficas y clínicas preoperatorias en pacientes con y sin ISQ

En el período de tiempo establecido para la realización del estudio se incluyeron un total de 1024 pacientes, de los cuales 970 no desarrollaron ISQ y 54 desarrollaron ISQ. En la tabla 1 se reflejan las características demográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.

De los 1024 pacientes analizados, 628 (61,3%) fueron varones y 396 (38,7%) mujeres. La edad media de los pacientes analizados fue de $68,5 \pm 10,1$ no existiendo diferencias estadísticamente significativas en edad y sexo entre ambos grupos. Cabe destacar un mayor número y estadísticamente significativo de pacientes con antecedentes de infección respiratoria previa en el grupo de pacientes con ISQ, 18 (33,3%) frente a 202 (20,8%) que no la desarrollaron. En el grupo de pacientes con ISQ referían historia de tratamiento con betabloqueantes 21 (38,9%) y 23 (42,6%) tratamiento con estatinas. Antecedentes de diabetes mellitus tipo 1, 12 (77,8%), diabetes mellitus tipo 2, 4 (7,4%), hipertensión arterial 27 (50%), dislipemia 21 (38,9%). Insuficiencia renal preoperatoria con cifras de creatinina plasmática superiores a 2 mg/dl, 2 (3,7%). Por último ambos grupos comparados fueron similares tanto en patología coronaria y valvular previa sin resultados estadísticamente significativos.

Tabla 1. Características preoperatorias de los pacientes con y sin ISQ

VARIABLES	Total n = 1024	Pacientes sin ISQ n = 970	Pacientes con ISQ n = 54	p valor
Edad	68,5 ± 10,1	68,2 ± 10,1	69,1 ± 10,9	0,54
Sexo - Varones	628 (61,3)	591 (60,9)	37 (68,5)	0,26
Sexo - Mujeres	396 (38,7)	379 (39,1)	17 (31,5)	0,26
Betabloqueante	456 (44,6)	435 (44,9)	21 (38,9)	0,39
Estatina	396 (38,7)	373 (38,5)	23 (42,6)	0,55
Diabetes tipo 1	178 (82,6)	166 (82,9)	12 (77,8)	0,33
Diabetes tipo 2	123 (12)	119 (12,3)	4 (7,4)	0,29
HTA	454 (44,3)	427 (44)	27 (50)	0,39
I. Renal	52 (5,1)	50 (5,2)	2 (3,7)	0,64
I. Respiratoria	220 (21,5)	202 (20,8)	18 (33,3)	0,03
Dislipemia	320 (31,3)	299 (30,8)	21 (38,9)	0,21
Enf. Urológica	21 (2,1)	21 (2,2)	0 (0)	0,27
Art. Periférica	76 (7,4)	74 (7,6)	2 (3,7)	0,28
InmunosupHematot.	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0)	0,81
Enf. Dermatológica	7 (0,7)	7 (0,7)	0 (0)	0,53
Enf. Hematológica	17 (1,7)	16 (1,6)	1 (1,9)	0,91
Corticoides/Inmunosupresores	20 (2,0)	19 (2,0)	1 (1,9)	0,95

$p \leq 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

Los valores están expresado en números (n), y porcentajes (%) y medias ± desviación estándar.

Tabla 1. Características preoperatorias de los pacientes con y sin ISQ

VARIABLES	Total n = 1024	Pacientes sin ISQ n = 970	Pacientes con ISQ n = 54	p valor
Enf. Aórtica	511(49,9)	480 (49,5)	31 (57,4)	0,25
Enf. Mitral	303 (29,6)	292 (30,1)	11 (20,4)	0,12
Enf. Mitral-Aórtica	121 (11,8)	118 (12,2)	3 (5,6)	0,14
Enf. Tricuspídea	28 (2,7)	28 (2,9)	0 (0)	0,20
Enf. Coronaria	415 (40,5)	397 (40,9)	18 (33,3)	0,27

$p \leq 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo. Los valores están expresado en números (n), y porcentajes (%) y medias \pm desviación estándar. NNIS: Nacional Nosocomial Infection Surveillance System.

6.1.2 Características clínicas intraoperatorias en pacientes con y sin ISQ

En la tabla 2, se refleja la distribución de variables intraoperatorias y procedimientos quirúrgicos realizados. Los dos grupos fueron comparables y homogéneos en sus variables intraoperatorias

De los 984 pacientes tratados con cefazolina, 938 (96,7%) no desarrollaron ISQ frente a 46 (85,2%) en los que fue positiva. Del total de la muestra, 40 pacientes fueron tratados con teicoplanina, de los cuales 8 (14,8%) desarrollaron ISQ. Comparando estos pacientes, con los pacientes tratados con cefazolina, se observó un aumento de la ISQ en el grupo tratado con teicoplanina estadísticamente significativo p valor $< 0,001$. Destacamos a su vez que de los 356 (34,8%) de los pacientes en los que se utilizó la arteria mamaria interna como injerto en la derivación cardiopulmonar, 12 (22,2%) desarrollaron ISQ con p valor $< 0,04$.

Tabla 2. Características intraoperatorias de los pacientes con y sin ISQ

VARIABLES	Total n = 1024	Pacientes sin ISQ n = 970	Pacientes con ISQ n = 54	p valor
Cefazolina	984 (96,1)	938 (96,7)	46 (85,2)	0,001
Teicoplanina	40 (3,9)	32 (3,3)	8 (14,8)	0,001
Reintervención	65 (6,3)	61 (6,3)	4 (7,4)	0,74
Injerto Coronario	414 (40,4)	401 (41,3)	13 (24,0)	0,42
Doble Mamaria	24 (2,3)	24 (2,5)	0 (0)	0,24
AMI	356 (34,8)	344 (35,5)	12 (22,2)	0,04
N ^a Ant. Dist.	416 (40,6)	389 (40,1)	27 (50)	0,26
Cirugía Valvular	521 (50,8)	490 (50,5)	31 (57,4)	0,32
Cirugía Coronaria	310 (30,3)	296 (30,5)	14 (25,9)	0,47
Cirugía Valvular + Cirugía Coronaria	193 (18,8)	184 (19,0)	9 (16,7)	0,67

Tabla 2. Características intraoperatorias de los pacientes con y sin ISQ

VARIABLES	Total n = 1024	Pacientes sin ISQ n = 970	Pacientes con ISQ n = 54	p valor
Tiempo Total CEC, media± (DS), min.	93,8±35,2	92,8±38,2	96,3±35,7	0,50
Tiempo de clampado aórtico, media±(DS), min.	67,7±28,84	66,7±29,04	69,5±26,6	0,48
Glucosa, media± (DS), mg/dL	179,2±51,0	180,2±51,4	178,5±48,5	0,07
PaO ₂ , media ± (DS), mm Hg	149,7±38,1	148,4±38,4	150,1±34,2	0,74
Hematocrito durante CEC, media ± (DS), (%)	26,1±4,0	26,5±4,4	25,8±3,7	0,2

$p \leq 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo. Los valores están expresado en números (n), y porcentajes (%) y medias \pm (DS) desviación estándar. CEC: circulación extracorpórea. PaO₂: presión arterial de oxígeno. AMI: arteria mamaria interna.

6.1.3 Características clínicas postoperatorias en pacientes con y sin ISQ

En la tabla 3 se describen los problemas más habituales surgidos durante el período postoperatorio en ambos grupos. Dentro de estos eventos postoperatorios encontramos a 69 (6,7%) de pacientes con insuficiencia renal, de los cuales 8 (14,8%) desarrollaron ISQ con p valor $< 0,01$. Dentro de las variables postoperatorias se estudió el tiempo de estancia media postoperatoria y el tiempo de estancia media hospitalaria,

siendo ambas superiores en el grupo de pacientes con ISQ y con una diferencia estadísticamente significativa p valor $< 0,0001$. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de mortalidad a los 3 meses, siendo superiores en el grupo de ISQ.

Tabla 3. Características postoperatorias de los pacientes con y sin ISQ

Variables	Total n = 1024	Pacientes sin ISQ n = 970	Pacientes con ISQ n = 54	p valor
Fiebre < 48 h	23 (2,2)	22 (2,3)	1 (1,9)	0,98
Reintervención	32 (3,1)	31 (3,2)	1 (1,9)	0,58
Drenaje Torácico	49 (4,8)	47 (4,8)	2 (3,7)	0,70
Filtro Renal	33 (3,2)	32 (3,3)	1 (1,9)	0,55
IOT Prolongada	45 (4,4)	43 (4,4)	2 (3,7)	0,80
Traqueotomía	37 (3,6)	35 (3,6)	2 (3,7)	0,97
BIAC	26 (2,5)	26 (2,7)	0 (0)	0,22
Asistencia	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0)	0,81
MCP	5 (0,5)	4 (0,4)	1 (1,9)	0,14
Endocarditis	6 (0,6)	5 (0,5)	1 (1,9)	0,21
Bajo Gasto	53 (5,2)	48 (4,9)	5 (9,3)	0,16
IAM	12 (1,2)	11 (1,1)	1 (1,9)	0,63
FA	45 (4,4)	41 (4,2)	4 (7,4)	0,27
Taponamiento	11 (1,1)	11 (1,1)	0 (0)	0,43
Insuficiencia Respiratoria	84 (8,2)	81 (8,4)	3 (5,6)	0,47
Neumonía	63 (6,2)	61 (6,3)	2 (3,7)	0,44
Derrame pleural	44 (4,3)	43 (4,4)	1 (1,9)	0,36
ACV	22 (2,1)	20 (2,1)	2 (3,7)	0,42
Hemorragia quirúrgica	26 (2,5)	25 (2,6)	1 (1,9)	0,74
Insuficiencia Renal	69 (6,7)	61 (6,3)	8 (14,8)	0,01
Endocarditis	32 (3,1)	30 (3,1)	2 (3,7)	0,94
Tpo est. media preoperatorio	11±9.2	10.4±9.8	12.1±8.8	0.209
Tpo est. media en reanimación	4.4±8.9	4.4 ± 9.4	4.1 ± 6.6	0.81
Tpo est. media postoperatorio	32.4±17.2	13.8±17.9	35.6±19.5	0.0001
Tpo est. media hospitalario	42.8±19.9	24.2±20.2	47.8±20.3	0.0001
Mortalidad hospitalario	83 (8,1)	76 (7,8)	7 (13,0)	0,17
Mortalidad 28 días	76 (7,4)	72 (7,4)	4 (7,4)	0,99
Mortalidad 3 meses	3 (0,3)	1 (0,1)	2 (3,7)	0,00

$p \leq 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo. Los valores están expresados en números (n), y porcentajes (%) y medias \pm desviación estándar. IAM: infarto agudo de miocardio. FA: fibrilación auricular. AVC: accidente vascular cerebral. MCP: marcapasos. IOT: intubación orotraqueal.

En la tabla 4, se describen una serie de variables cuantitativas recogidas en el postoperatorio en ambos grupos. Encontramos diferencias estadísticamente significativas en el número de neutrófilos en la primera semana postoperatoria, con valor superior en el grupo que desarrollaba ISQ. El número de plaquetas y el valor de la hemoglobina en esa primera semana, fue también superior en el grupo que desarrollaba ISQ, con diferencias estadísticamente significativas. Obtuvimos de igual manera un p valor de 0,03 en el drenaje que recogía el sangrado mediastínico, siendo menor en el grupo con ISQ. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la PaO_2 obtenida en el postoperatorio comparando los pacientes con y sin ISQ.

Tabla 4. Variables postoperatorias cuantitativas

Variables	Pacientes sin ISQ n = 970	Pacientes con ISQ n = 54	p valor
Glucemia-ingreso (mg/dL)	166,2±47,5	159,6±52,4	0,32
Glucemia-8 h (mg/dL)	180,2±51,4	178,5±48,5	0,80
Glucemia-24h (mg/dL)	169,1±63	156,30±40,8	0,14
T ^a ingreso (C°)	36,1±0,7	36,1±0,6	0,47
PaO ₂ ingreso (mmHg)	134,8±1,3	136,5±39,5	0,77
PaO ₂ máxima (mmHg)	148,4±38,4	150,1±34,2	0,74
PaO ₂ mínima (mmHg)	116,6±33,8	110,7±28,8	0,21
SatO ₂ ingreso (%)	98,1±1,7	98,2±1,4	0,83
PaO ₂ 8 h (mmHg)	130,1±37,5	124,4±34,02	0,27
Leucocitos <48h (x10 ⁹ /l)	10,9±3,8	11,3±3,6	0,47
Neutrófilos <48h (%)	83,2±29,8	83,6±5,9	0,91
Linfocitos <48h (%)	11,4±6,7	9,8±4,7	0,09
Plaquetas <48h (x10 ⁹ /l)	145±70	162±72	0,08
Hemoglobina <48h (gr/dl)	10,4±2,3	10,5±1,3	0,61
Hematocrito <48h (%)	30,2±4,6	31,4±3,9	0,06

Tabla 4. Variables postoperatorias cuantitativas

Variables	Pacientes sin ISQ n = 970	Pacientes con ISQ n = 54	p valor
Leucocitos <7d (x10 ⁹ /l)	9,8±6,3	10,8±4,3	0,22
Neutrófilos <7d (%)	72,4±10,4	86,7±91,4	0,00
Linfocitos <7d (%)	17,0±13,5	15,4±7,6	0,39
Plaquetas <7d (x10 ⁹ /l)	245143,3±104437	284259,2±109249,7	0,008
Hemoglobina <7d (gr/dl)	10,6±1,8	11,2±3,0	0,05
Hematocrito <7d (%)	32,1±4,2	32,1±5,5	0,93
N° Sangre (CH)	2,02±2,8	2,2±2,5	0,54
N° Plaquetas (unidades)	0,3±1,8	0,2±1,1	0,65
Tiempo IOT	51,4±200,7	44,5±146,3	0,80
Drenaje mediastínico (ml)	828,9±554,3	709,9±92,5	0,03

$p \leq 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo

Los valores están expresados en medias ± desviación estándar. T.IOT: tiempo de intubación.

Hto: hematocrito. IOT: intubación orotraqueal. PaO₂: presión arterial de oxígeno. SatO₂ : saturación arterial de oxígeno. CH concentrados de hemáties.

6.1.4 Análisis multivariante de factores de riesgo de infección

En el análisis multivariante identificamos como factor de riesgo independiente para el desarrollo de ISQ, al tiempo de estancia media en el hospital, con un p valor de 0,0001

Tabla 5. Factores de riesgo de infección

Variables	OR ajustada (IC 95%)	p valor
Estatinas	1.29 (0.71 a 2.33)	0.39
Tiempo total CPB	1.001 (0.99 a 1009)	0.77
Glucosa media	1.00 (0.99 a 1.01)	0.95
Glucosa 1ª hora ingreso UCI	0.99 (0.98 a 1.01)	0.19
Temperatura al ingreso en ICU	1,13 (0.74 a 1.71)	0.56
PaO ₂ 1ª h ingreso UC	1.00 (0.99 to1.01)	0.29
PaO ₂ 8ª h ingreso UCI	0.99 (0.98 a 1.00)	0.22
Tiempo de estancia media en el hospital	1.01 (1.008 a 1.02)	0.0001

$p \leq 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo. PaO₂: presión arterial de oxígeno. UCI: unidad de cuidados intensivos. IC: intervalos de confianza. OR: Odds ratio. IC: Intervalo de confianza.

6.2 INCIDENCIA, HALLAZGOS MICROBIOLÓGICOS DE LA ISQ

Desglosamos en las siguientes tablas la distribución de los gérmenes patógenos aislados en el total de pacientes estudiados con y sin ISQ, agrupándoles de acuerdo a los diferentes tipos de infecciones recogidas; neumonía, bacteriemia asociada a dispositivo intravascular, infección superficial de la incisión quirúrgica e infección de las vías urinarias.

En cuanto a la distribución de gérmenes aislados en pacientes con diagnóstico de neumonía e infección del sitio quirúrgico cabe destacar los Cocos Gram positivos, *Staphylococcus aureus meticilin resistente*, 4 (25%), de los que tenían ISQ. Referente a Bacilos Gram negativos era de gran importancia el número de *Pseudomona aeruginosa* con 4 (25%). Después en menor número aislamos *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* y *Haemophilus influenzae* con un 6,2% respectivamente. Cabe destacar otro grupo importante de gérmenes aislados como son los hongos, *Candida albicans* con 3 pacientes representando un total del 18,7% de los mismos y *Candida spp* en menor número con un 6,2%.

Su distribución en el grupo de pacientes que no desarrollaron ISQ, muestra un cierto paralelismo con un 33,2% de pacientes que fueron diagnosticados de neumonía por Cocos Gram positivos, siendo el más destacado el *Staphylococcus aureus* (19,8%), *S. aureus meticilin resistente (SAMR)* (7,9%), *Staphylococcus epidermidis* (3,1%), *S. pneumoniae (neumococo)* (1,6%). Cabe destacar en cuanto al grupo de Bacilos Gram negativos la *Pseudomonas aeruginosa* (11,9%) y *Acinetobacter baumannii* (22,2%). Determinamos una gran similitud de hongos, al igual que en los pacientes con ISQ, teniendo que subrayar la *Candida Albicans* (16,7%) y en menor porcentaje *Aspergillus spp* y *Candida spp*. Tabla 6.

Tabla 6. Gérmenes aislados en neumonía

Variables	ISQ n=16	No ISQ n=126
<i>Acinetobacter Baumannii</i>	1 (6,2)	28 (22,2)
<i>Acinetobacter Iwoffii</i>	0 (0)	2 (1,6)
<i>Escherichia Coli</i>	1 (6,2)	1 (0,8)
<i>Haemophilus Influenzae</i>	1 (6,2)	11 (8,7)
<i>Morganella Morgagni</i>	0 (0)	1 (0,8)
<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	4 (25)	15 (11,9)
<i>Pseudomonas Spp.</i>	0 (0)	1 (0,8)
<i>Serratia Marcescens</i>	0 (0)	1 (0,8)
<i>Staphilococcus Aureus</i>	1 (6,2)	25 (19,8)
<i>S. Aureus Meticilin Resistente (SAMR)</i>	4 (25)	10 (7,9)
<i>Staphilococcus Epidermidis</i>	0 (0)	4 (3,1)
<i>Staphilococcus Otros</i>	0 (0)	1 (0,8)
<i>S. Pneumoniae (Neumococo)</i>	0 (0)	2 (1,6)
<i>Stenotrophomonas Maltophilia</i>	0 (0)	1 (0,8)
<i>Aspergillus Spp.</i>	0 (0)	1 (0,8)
<i>Candida Albicans</i>	3 (18,7)	21 (16,7)
<i>Candida Spp.</i>	1 (6,2)	1 (0,8)

Los valores están expresados en números (n) y porcentajes (%)

En la tabla 7 analizamos los pacientes con bacteriemia asociada a dispositivo intravascular. El microorganismo patógeno aislado de forma más frecuente fue el *Staphilococcus epidermidis* 2 (66,6%) y *Staphilococcus aureus* 1(33,3%), no dándose casos de ningún otro germen en el grupo de la ISQ. En el que no desarrollaron ISQ destacaron los Cocos Gram positivos con la siguiente distribución: *Staphilococcus epidermidis* 14 (40%), *Staphilococcus aureus* 2 (5,7%), *Staphilococcus otros* 3 (8,6%). Desglosamos las bacteriemias asociadas a dispositivo intravascular en este grupo de no ISQ, apareciendo como más destacadas la *Pseudomonas aeruginosa* 4 (11,4%) y *Acinetobacter baumannii* 3 (8,6%). En menor medida *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas putida*, *Pseudomonas otras*, *Serratia marcescens* con un 2,9% cada una de ellos. Por último aparecieron casos de hongos representados por *Candida albicans* 2 (5,7%) y *Candida spp.*1 (2,9%).

Tabla 7. Bacteriemia asociada a dispositivo intravascular

Variables	ISQ n=3	No ISQ n=35
<i>Acinetobacter Baumannii</i>	0 (0)	3 (8,6)
<i>Enterococcus Faecalis</i>	0 (0)	1 (2,9)
<i>Escherichia Coli</i>	0 (0)	1 (2,9)
<i>Proteus Mirabilis</i>	0 (0)	1 (2,9)
<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	0 (0)	4 (11,4)
<i>Pseudomonas Putida</i>	0 (0)	1 (2,9)
<i>Pseudomonas OTRAS</i>	0 (0)	1 (2,9)
<i>Serratia Marcescens</i>	0 (0)	1 (2,9)
<i>Staphilococcus Aureus</i>	1 (33,3)	2 (5,7)
<i>Staphilococcus Epidermidis</i>	2 (66,6)	14 (40)
<i>Staphilococcus Otros</i>	0 (0)	3 (8,6)
<i>Candida Albicans</i>	0 (0)	2 (5,7)
<i>Candida Spp.</i>	0 (0)	1 (2,9)

Los valores están expresados en números (n) y porcentajes (%)

Analizamos en la tabla 8 los pacientes con infección superficial de la incisión quirúrgica, resultando que todos desarrollaron ISQ. Destacaron el *Staphilococcus epidermidis* 43 (43,9%), en segundo lugar *Staphilococcus aureus* 16 (16,3%) y *S. aureus meticilin resistente (SAMR)* 9 (9,2%). Por otra parte *Enterococcus faecalis* 3 (3,1%) y *Enterococcus faecium* 2 (2,1%) aparecieron aislados en menor número. En cuanto al resto de gérmenes patógenos reseñamos por número de aparición de casos *Proteus mirabilis* 4 (4,1%), *Klebsiella pneumoniae* 2 (2,1%) y *Acinetobacter baumannii* 2 (2,1%).

Tabla 8. Infección superficial de la incisión quirúrgica

VARIABLES	ISQ n=98	No ISQ n=0
<i>Acinetobacter Baumannii</i>	2 (2,1)	0 (0)
<i>Enterobacter Spp.</i>	1(1)	0 (0)
<i>Enterococcus Faecalis</i>	3 (3,1)	0 (0)
<i>Enterococcus Faecium</i>	2 (2,1)	0 (0)
<i>Escherichia Coli</i>	2 (2,1)	0 (0)
<i>Gemella Spp.</i>	1 (1)	0 (0)
<i>Haemophilus Influenzae</i>	1 (1)	0 (0)
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	2 (2,1)	0 (0)
<i>Proteus Mirabilis</i>	4 (4,1)	0 (0)
<i>Serratia Marcescens</i>	1 (1)	0 (0)
<i>Staphilococcus Aureus</i>	16 (16,3)	0 (0)
<i>S. Aureus Meticilin Resistente (SAMR)</i>	9 (9,2)	0 (0)
<i>Staphilococcus Epidermidis</i>	43 (43,9)	0 (0)
<i>Staphilococcus Otros</i>	9 (9,2)	0 (0)
<i>Candida Albicans</i>	1 (1)	0 (0)
<i>Candida Spp.</i>	1 (1)	0 (0)

Los valores están expresados en números (n) y porcentajes (%)

En la tabla 9 analizamos la infección en la vías urinarias en los pacientes de nuestro estudio. Destacamos en el grupo con ISQ *Escherichia coli* 3 (30%) y *Candida albicans* 3 (30%), una distribución parecida a la población general. En menor número aparecían *Acinetobacter baumannii* 1 (10%), *Klebsiella pneumoniae* 1 (10%) y *Enterococcus faecalis* 1 (10%). Por otra parte esta distribución de microorganismos patógenos fue similar en ambos grupos, dándose un aumento del espectro de microorganismos en el grupo que no desarrolló ISQ. Persistía un aumento de *Escherichia coli* 20 (43,4%) y de hongos, en total un 30,3% que desglosamos en *Candida albicans* 6 (13%) y *Candida spp.* 8 (17,3%). Como representantes en este grupo de los Cocos Gram positivos destacamos *Enterococcus faecium* y *Enterococcus faecalis* con las mismas apariciones 1 (2,2%).

En cuanto al resto de microorganismos nos encontramos con un variado número de representantes entre los que se encontraban como más numerosos *Klebsiella Pneumoniae* y *Acinetobacter Baumannii* con 2 (4,3%) cada uno y en menor porcentaje

La presión parcial de oxígeno intraoperatoria no está relacionada con el desarrollo de infección del sitio quirúrgico

Enterobacter aerogenes, Enterobacter Sakazakii, Morganella Morgagni, Proteus Mirabilis, Pseudomonas Aeruginosa, Serratia Marcescens.

Tabla 9. Infección de las vías urinarias

VARIABLES	ISQ n=10	No ISQ n=46
<i>Acinetobacter Baumannii</i>	1 (10)	2 (4,3)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	0 (0)	1 (2,2)
<i>Enterobacter Sakazakii</i>	0 (0)	1 (2,2)
<i>Enterococcus Faecalis</i>	1 (10)	1 (2,2)
<i>Enterococcus Faecium</i>	0 (0)	1 (2,2)
<i>Escherichia Coli</i>	3 (30)	20 (43,4)
<i>Klebsiella Pneumoniae</i>	1 (10)	2 (4,3)
<i>Morganella Morgagni</i>	0 (0)	1 (2,2)
<i>Proteus Mirabilis</i>	0 (0)	1 (2,2)
<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	0 (0)	1 (2,2)
<i>Serratia Marcescens</i>	0 (0)	1 (2,2)
<i>Candida Albicans</i>	3 (30)	6 (13)
<i>Candida Spp.</i>	1 (10)	8 (17,3)

Los valores están expresados en números (n) y porcentajes (%)

6.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD PREOPERATORIOS, INTRAOPERATORIOS Y POSTOPERATORIOS

6.3.1 Factores de riesgo de mortalidad preoperatorios

En el análisis univariante fueron factores de riesgo preoperatorios de mortalidad la edad y factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión arterial, la diabetes tipo 2, la arteriopatía periférica, dislipemia y el tratamiento con estatinas. Comparando ambos grupos, supervivientes y no supervivientes, se observó un número mayor y estadísticamente significativo de pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria y enfermedad aórtica en el grupo de pacientes no supervivientes. En cambio aparecían aumentados y estadísticamente significativos, en el grupo de pacientes supervivientes, la alergia a penicilina, la enfermedad mitral, mitral-aórtica y la enfermedad coronaria. Estos datos aparecen desglosados en la tabla 10.

Tabla 10. Factores de riesgo de mortalidad preoperatorios

Variables	Total (n = 1024)	Pacientes supervivientes (n = 941)	Pacientes No supervivientes (n = 83)	p valor
Edad	67,8±9,4	67,9±10,3	71,2±8,3	0,005
Sexo - Varones	628 (61,3)	569 (60,5)	59 (71,1)	0,06
Sexo - Mujeres	396 (38,7)	372 (39,5)	24 (28,9)	0,06
Betabloqueante	456 (44,6)	416 (44,3)	40 (48,2)	0,49
Estatina	396 (38,7)	355 (37,8)	41 (49,4)	0,04
Diabetes tipo 1	178 (17,4)	163 (17,3)	15 (18,1)	0,87
Diabetes tipo 2	123 (12,0)	98 (10,4)	25 (30,1)	0,00
HTA	454 (44,3)	393 (41,8)	61 (73,5)	0,00
I. Renal	52 (5,1)	28 (3,0)	24 (28,9)	0,00
I. Respiratoria	220 (21,5)	192 (20,4)	28 (33,7)	0,005
Dislipemia	320 (31,3)	320 (34,0)	0 (0)	0,00
Enf. Urológica	21 (2,1)	21 (2,2)	0 (0)	0,17
Art. Periférica	76 (7,4)	76 (8,1)	0 (0)	0,007
InmunosupHematol.	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0)	0,77
Enf. Dermatológica	7 (0,7)	7 (0,7)	0 (0)	0,43
Enf. Hematológica	17 (1,7)	17 (1,8)	0 (0)	0,21
Alergia Penicilina	30 (2,9)	30 (3,2)	0 (0)	0,01
Corticoides/Inmunosupresores	20 (2,0)	20 (2,1)	0 (0)	0,18

Tabla 10 Factores de riesgo de mortalidad preoperatorios

VARIABLES	Total (n = 1024)	Pacientes supervivientes (n = 941)	Pacientes No supervivientes (n = 83)	p valor
Enf. Aórtica	511 (49,9)	428 (45,5)	83 (100)	0,00
Enf. Mitral	303 (29,6)	303 (32,2)	0 (0)	0,00
Enf. Mitral-Aórtica	121 (11,8)	121 (12,9)	0 (0)	0,001
Enf. Tricúspidea	28 (2,7)	28 (3,0)	0 (0)	0,11
Enf. Coronaria	415 (40,5)	415 (44,1)	0 (0)	0,00

$p \leq 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo. Los valores están expresados en números (n), y porcentajes (%) y medias \pm desviación estándar.

6.3.2 Factores de riesgo de mortalidad intraoperatorios

En la tabla 11, aparece el análisis univariante de los potenciales factores de riesgo intraoperatorios de mortalidad hospitalaria. En el grupo de pacientes supervivientes, destacamos como estadísticamente significativos el injerto coronario y el que dicho injerto fuera realizado con la arteria mamaria interna.

Tabla 11. Factores de riesgo de mortalidad intraoperatorios

VARIABLES	Total (n = 1024)	Pacientes supervivientes (n = 941)	Pacientes No supervivientes (n = 83)	p valor
Injerto Coronario	414 (40,4)	414 (43,9)	0 (0)	0,00
Doble Mamaria	24 (2,3)	24 (2,6)	0 (0)	0,14
AMI	356 (34,8)	356 (37,8)	0 (0)	0,00
N ^a Ant. Dist.	416 (40,6)	376 (39,9)	40 (48,1)	0,60
Tiempo CEC (min)	92,9 \pm 37,3	93,0 \pm 37,6	93,1 \pm 43,8	0,97
Tiempo Clampaje (min)	66,7 \pm 29,8	66,6 \pm 28,5	69,7 \pm 32,7	0,34
Hto CEC (%)	26,3 \pm 4,2	26,5 \pm 4,3	26,9 \pm 4,8	0,40

$p \leq 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo. Los valores están expresados en números (n), y porcentajes (%) y medias \pm desviación estándar. AMI: arteria mamaria interna. CEC: circulación extracorpórea. Hto: hematocrito.

6.3.3 Factores de riesgo de mortalidad postoperatorios

En la tabla 12 analizamos los potenciales factores de riesgo de mortalidad postoperatorios. En el grupo de pacientes no supervivientes, observamos un mayor número y estadísticamente significativo en variables relacionadas con el sistema respiratorio, como el drenaje torácico, la intubación orotraqueal prolongada y la realización de traqueotomía. La fiebre precoz en menos de 48 horas también resultó estadísticamente significativa en este mismo grupo de pacientes.

Tabla 12. Factores de riesgo de mortalidad postoperatorios

Variables	Total (n = 1024)	Pacientes supervivientes (n = 941)	Pacientes No supervivientes (n = 83)	<i>p</i> valor
Fiebre < 48 h	24 (2,34)	17 (1,8)	7 (8,4)	0,001
Reintervención	32 (3,1)	27 (2,9)	5 (6,0)	0,11
Drenaje Torácico	49 (4,8)	41 (4,4)	8 (9,6)	0,03
Filtro Renal	33 (3,2)	28 (3,0)	5 (6,0)	0,13
IOT Prolongada	45 (4,4)	36 (3,8)	9 (10,8)	0,003
Traqueotomía	37 (3,6)	30 (3,2)	7 (8,4)	0,01
BIAC	26 (2,5)	23 (2,4)	3 (3,6)	0,51
Asistencia	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0)	0,76
MCP	5 (0,5)	5 (0,5)	0 (0)	0,50
Endocarditis	6 (0,6)	5 (0,5)	1 (1,2)	0,44

$p \leq 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo. Los valores están expresados en números (n), y porcentajes (%). IAM: infarto agudo de miocardio. FA: fibrilación auricular. BIAC: balón de contrapulsación intraaórtico. MCP: marcapasos. IOT: intubación orotraqueal.

En la tabla 13 desglosamos los potenciales factores de riesgo de mortalidad postoperatorios, representados por una serie de variables cuantitativas postoperatorias. Comparando ambos grupos, no supervivientes y supervivientes, determinamos valores superiores de glucemia al ingreso y a las 8 horas de su estancia en reanimación, en el grupo de no supervivientes, siendo estos resultados estadísticamente significativos. Todas las variables analizadas en relación con la PaO₂ fueron factores de riesgo de mortalidad postoperatorio, y sus valores superiores en el grupo de pacientes supervivientes con p valor < 0,05.

La presión parcial de oxígeno intraoperatoria no está relacionada con el desarrollo de infección del sitio quirúrgico

Por último, destacamos con p valor $< 0,05$ el valor del hematocrito obtenido en las primeras 48 horas tras la intervención quirúrgica, siendo menor este valor, en el grupo de pacientes no supervivientes. A su vez identificamos como estadísticamente significativa la transfusión de un mayor número de concentrados de hematíes y plaquetas en el grupo de no supervivientes.

Tabla 13. Factores de riesgo de mortalidad postoperatorios. Variables cuantitativas

Variables	Pacientes supervivientes (n=941)	Pacientes No supervivientes (n=83)	p valor
Glucemia-ingreso (mg/dL)	164,8±47,1	178,4±53,5	0,01
Glucemia-8 horas (mg/dL)	178,8±50,6	195,5±56,2	0,004
Glucemia-24horas (mg/dL)	167,4±62,2	179,9±59,5	0,07
Tª ingreso (°C)	36,1±0,7	36,0±0,73	0,22
PaO ₂ ingreso (mmHg)	136,1±41,0	121,8±41,3	0,003
PaO ₂ –máxima (mmHg)	149,9±37,8	132,3±38,1	0,00
PaO ₂ –mínima (mmHg)	117,5±33,9	102,1±26,5	0,00
SatO ₂ ingreso (%)	98,2±1,6	97,4±2,3	0,00
PaO ₂ -8 horas (mmHg)	131,3±37,6	112,6±29,4	0,00
Leucocitos<48h (x10 ⁹ /l)	10,9±3,8	10,7±3,9	0,53
Neutrófilos<48h (%)	83,3±27,1	81,7±8,3	0,59
Linfocitos<48h (%)	11,3±6,5	11,2±8,4	0,93
Plaquetas<48h (x10 ⁹ /l)	147±71	137±52	0,23
Hemoglobina<48h (gr/dL)	10,3±2,11	10,8±4,1	0,06
Hto<48h (%)	30,4±4,4	29,3±6,4	0,04

Tabla 13. Factores de riesgo de mortalidad postoperatorios. Variables cuantitativas

Variables	Pacientes supervivientes (n=941)	Pacientes No supervivientes (n=83)	p valor
Leucocitos<7d (x10 ⁹ /l)	9,8±6,3	9,9±4,3	0,96
Neutrófilos<7d (%)	73,3±25,2	72,5±13,1	0,79
Linfocitos<7d (%)	16,8±13,2	17,4±13,6	0,73
Plaquetas<7d (x10 ⁹ /l)	248±105	236±98	0,36
Hemoglobina<7d (gr/dL)	10,7±1,8	10,6±2,8	0,88
Hto<7d (%)	32,2±4,1	31,2±5,8	0,07
NºSangre (CH)	1,9±2,7	2,6±3,2	0,02
NºPlaquetas (unidades)	0,29±1,6	0,76±2,6	0,02
Tiempo IOT	47,8±186,8	87,6±298,5	0,08
Drenaje mediastínico (ml)	821,3±542,5	837,5±603,7	0,79

$p \leq 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo. Los valores están expresados en números (n), y porcentajes (%) y medias \pm desviación estándar. Hto: hematocrito. IOT: intubación orotraqueal. PaO₂: presión arterial de oxígeno. SatO₂: saturación arterial de oxígeno. CH concentrados de hematíes.

6.3.4 Factores de riesgo independientes de mortalidad. Multivariante de mortalidad

El análisis multivariante identificó como factores de riesgo independientes de mortalidad, la hipertensión arterial, diabetes mellitus, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria, complicaciones cardíacas y la PaO₂ a las 8 horas del ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

Tabla 14. Regresión multivariante de COX

Variables	OR (95% IC)	<i>p</i> valor
HTA	3,93 (2,28-6,81)	0,00
Diabetes mellitus	2,76 (1,72-4,41)	0,00
Insuficiencia renal	8,98 (5,40-14,95)	0,00
Insuficiencia respiratoria	1,76 (1,05-2,93)	0,03
Complicaciones cardíacas	1,92 (1,04-3,52)	0,03
PaO ₂ a las 8 h del ingreso UCI	0,98 (0,97-0,99)	0,00

$p \leq 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo. HTA: hipertensión arterial. PaO₂: presión arterial de oxígeno. UCI: unidad de cuidados intensivos. IC: intervalos de confianza. OR: Odds ratio.

La presión parcial de oxígeno intraoperatoria no está relacionada con el desarrollo de infección del sitio quirúrgico

7. DISCUSIÓN

7.1 HALLAZGOS RELEVANTES

Como punto de inicio de este capítulo y para facilitar la lectura, manejo e interpretación de los resultados obtenidos, parece de interés realizar un recordatorio de los datos más relevantes obtenidos en nuestro trabajo de investigación.

Se realizó sobre 1024 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, de los cuales 54, (5,2%) desarrollaron ISQ.

En cuanto a las características perioperatorias se observó que los antecedentes de infección respiratoria previa y comparativamente el haber sido tratados los pacientes con teicoplanina en vez de cefazolina, constituyeron factores de riesgo presentes en el desarrollo de ISQ. Debemos destacar también como factores de riesgo para desarrollar ISQ, la insuficiencia renal postoperatoria, el tiempo de estancia media postoperatoria y hospitalaria del paciente, y el valor de los neutrófilos, plaquetas y hemoglobina determinados en la primera semana del postoperatorio. Por otra parte, señalar la ausencia de diferencias estadísticamente significativas en los valores la PaO₂ postoperatoria, entre los pacientes con y sin ISQ.

En nuestra experiencia, los gérmenes más habituales causantes de la ISQ fueron los Gram positivos y en particular el *Staphilococcus Epidermidis*, seguido por el *Staphilococcus Aureus* y su variante *S. Aureus meticilin resistente*.

Por último, se completó la investigación con el análisis de los factores de riesgo de mortalidad. Entre los preoperatorios, la edad, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria, dislipemia y tratamiento con estatinas, arteriopatía periférica y enfermedad de la válvula aórtica resultaron estadísticamente significativos. Por otra parte, en el postoperatorio los pacientes con intubación orotraqueal prolongada, traqueotomía, drenaje torácico, elevada glucemia postoperatoria y fiebre en las primeras 48 horas, presentaron un significativo mayor riesgo de mortalidad. A su vez, establecemos una relación estadísticamente significativa entre valores de superiores PaO₂ y menor riesgo de mortalidad postoperatoria.

7.2 VISIÓN GLOBAL DEL TEMA

La ISQ es la segunda causa de infección intrahospitalaria y provoca un aumento de la morbilidad, mortalidad, tiempo de estancia hospitalaria y costes médicos. Como hemos comentado en apartados anteriores, asociados a cirugía cardíaca existen numerosos factores de riesgo preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios. Recientemente, han surgido estudios e investigaciones sobre factores de riesgo modificables durante el proceso perioperatorio, centradas principalmente en tres de ellos: FiO_2 , control de la glucemia y mantenimiento de la normotermia del paciente. Parece haber cierto consenso con respecto al mantenimiento de la normoglucemia y de la normotermia, pero no en cuanto a la FiO_2 , múltiples estudios han tratado de dilucidar la relación entre la hipoxemia tisular y el aumento del riesgo de la ISQ con resultados dispares. Estas investigaciones se basan en el principio de que incrementando la PaO_2 en los tejidos, donde la muerte oxidativa que llevan a cabo los neutrófilos es el principal mecanismo de defensa contra los patógenos quirúrgicos, disminuiría la ISQ.

La ISQ es una complicación frecuente del procedimiento quirúrgico, y se usa como uno de los parámetros principales de calidad asistencial de un centro sanitario. En el ámbito de la cirugía cardíaca, además de los factores comunes de riesgo de ISQ con otros tipos de cirugía, hay una serie de características propias de este tipo de cirugía que la favorecen. Entre otros, la utilización de circulación extracorpórea, el uso de catéteres endovasculares y sistemas de drenajes, el empleo bilateral de la arteria mamaria interna, la administración de hemoderivados, el uso de hipotermia y la utilización de diferentes sustitutos valvulares y vasculares, incrementan el riesgo de que se produzca el suceso. Por tanto, para prevenir la ISQ, es esencial optimizar las condiciones perioperatorias en las primeras horas que siguen a la contaminación bacteriana.

La PaO_2 se encuentra a menudo disminuida en heridas quirúrgicas y anastomosis, punto de partida para el inicio de nuestro trabajo de investigación. Los beneficios o riesgos del uso del oxígeno en altas concentraciones está siendo continuamente

analizado de una forma cada vez más exhaustiva y ampliando el espectro de especialidades quirúrgicas. Hasta el momento de la conclusión de este trabajo, y como tendremos la oportunidad de ver en el análisis de la revisión bibliográfica, son escasos los estudios clínicos que han investigado la eficacia de la administración de altas concentraciones de oxígeno en la prevención de las ISQ durante el perioperatorio de pacientes sometidos a cirugía cardíaca, por su gran complejidad.

Finalmente como cierre de este enfoque global del tema, nuestro trabajo ha sido diseñado con el objetivo primordial de determinar la eficacia y seguridad de pautas de administración de oxígeno como prevención de la ISQ en pacientes de alto riesgo por sus características intrínsecas.

7.3 ENFOQUE MICROBIOLÓGICO

Las ISQ fueron producidas en su mayor parte por Cocos Gram positivos, destacando el *Staphilococcus epidermidis* en primer lugar y en segundo lugar el *Staphilococcus aureus* y su variante el *Staphilococcus aureus meticilin resistente*. Estos microorganismos fueron también los principales responsables de la infección asociada a dispositivo intravascular en nuestro estudio, en pacientes sometidos a un nivel de monitorización alto, tanto por su comorbilidad como por la complejidad de las intervenciones quirúrgicas practicadas. En menor número, destacaban *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* y un número variable de *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* y *Acinetobacter baumannii*. En cuanto a las características y distribución de microorganismos en las infecciones del tracto urinario eran muy similares en los pacientes con y sin ISQ. Destacaban *Escherichia coli* y *Candida albicans* en una proporción similar al resto de intervenciones quirúrgicas. Por último, en lo relativo a la infección del tracto respiratorio inferior, eran reseñables el *Staphilococcus aureus meticilin resistente* y como Bacilo Gram negativo la *Pseudomona aeruginosa*, lo cual supone un alto riesgo de morbimortalidad para este tipo de pacientes con una intervención que afecta a la caja torácica y a la dinámica respiratoria.

7.4 REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Son muchos los estudios surgidos para tratar de dilucidar la patogenia de la ISQ y de los factores de riesgo que intervienen en ese proceso. Ya en 1978 Babior et al.⁷ estudiaron el papel del oxígeno como primera línea de defensa en la actuación del sistema inmunitario y en 1984 Knighton et al.⁸ publicaron un trabajo que hablaba del oxígeno como un antibiótico. En 1987 Gottrup et al.⁹ desarrollaron las medidas de oxígeno tisular y la presión parcial del mismo en los tejidos. En los años noventa, creció el interés por este tema y Hopf et al.¹⁰ y Allen et al.¹¹ relacionaron la hipoxemia tisular con el desarrollo de la infección quirúrgica. Previamente Hartmann et al.¹² estudiaron en un estudio rdbomizado en pacientes sometidos a cirugía mayor abdominal, el efecto de la perfusión y oxigenación tisular con el acúmulo de colágeno en las heridas quirúrgicas. También Akca et al.¹³ se relacionaron otros factores como el dolor postoperatorio y la PaO₂.

Estos estudios previos, de laboratorio y clínicos, han demostrado que la PaO₂ en las heridas quirúrgicas es importante para la curación y cicatrización de las mismas. La PaO₂ se encuentra disminuida en las heridas quirúrgicas como resultado de las lesiones, coagulación, inflamación, y en gran medida por la estimulación del sistema nervioso simpático y la consecuente vasoconstricción causada por la hipotermia, hipovolemia y el dolor. Por otra parte, el oxígeno es un importante factor para la erradicación de la infección. Estudios en los que se han usado modelos de heridas experimentales, han demostrado que *Pseudomona aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, y *Escherichia coli* inyectados en la herida pueden ser erradicados con tasas proporcionales de FiO₂, y los antibióticos son cada vez más efectivos a mayores concentraciones de oxígeno. Knighton et al.⁸, Allen et al.¹¹ y Kohanski et al.¹⁰⁶ demostraron en el 2007 otro mecanismo potencial de acción del oxígeno: que los principales grupos de antibióticos bactericidas requieren oxígeno para ejercer su función sobre los microorganismos patógenos.

Recientemente han surgido múltiples estudios e investigaciones sobre factores de riesgo modificables durante el proceso perioperatorio evitando de ese modo el riesgo de la ISQ. Son tres los que han centrado estas investigaciones: control de la glucemia,

mantenimiento de la normotermia del paciente y el de elevadas $FiO_2 - PaO_2$, como es nuestro caso. Destacan por su impacto los estudios clínicos protagonizados por Greif R. et al.²⁶ y Belda J. et al.²⁵, tratando de dilucidar la relación entre la hipoxemia tisular y el aumento del riesgo de la ISQ.

Greif et al.²⁶ estudiaron 500 pacientes que fueron sometidos a cirugía colorrectal mayor. La mitad recibió un 80% de suplemento de oxígeno frente al 30% de oxígeno durante la intervención y las dos horas iniciales del postoperatorio que recibió la otra mitad. Estudio doble ciego, en el que el tratamiento anestésico y antibiótico estaba protocolizado y la herida era revisada a diario por un médico, con un seguimiento de 15 días de acuerdo con la escala ASEPSIS. Como resultado de los 250 pacientes que recibieron un 80% de oxígeno, 13 (5,2%) desarrollaron ISQ por 28 (11,2%) del grupo que recibió un 30% de oxígeno (RR 0.46, IC 95% 0.25-0.86). La diferencia porcentual absoluta entre ambos grupos fue del 6% (IC 95% 1.2-10.8), siendo la duración de la hospitalización similar en ambos. La administración suplementaria de oxígeno resultó por tanto una práctica beneficiosa para reducir la ISQ.

En 2005 Belda J. et al.²⁵ siguió el camino marcado por Greif et al.²⁶ y obtuvo los mismos resultados beneficiosos, con una reducción significativa del riesgo de la ISQ. En su estudio multicéntrico, doble ciego y randomizado, incluyó pacientes sometidos a cirugía colorrectal mayor abierta electiva, usando criterios del Center for Disease Control and Prevention. Se les administró una FiO_2 del 30% a 143 pacientes y del 80% a 148 pacientes, tanto en el intraoperatorio como durante las primeras 6 horas del postoperatorio. Desarrollaron ISQ 35 pacientes (24,4%) del grupo de FiO_2 del 30% y 22 pacientes (14,9%) del grupo de FiO_2 del 80%, con una diferencia estadísticamente significativa $p = 0.04$. El riesgo de ISQ era un 39% inferior en el grupo al que se administró FiO_2 del 80% , (RR 0.61 IC95% 0.38-0.98). Se trataba de un estudio multicéntrico de 14 hospitales españoles. El seguimiento postoperatorio de vigilancia de la ISQ se prolongaba durante 14 días.

En un metaanálisis en 2009 de Qadan et al.¹⁰⁴ de estos trabajos que incluían 3001 pacientes, encontró que la administración de una FiO₂ alta del 80%, se asociaba a una reducción absoluta de la ISQ y una reducción del riesgo relativo de ISQ del 25%.

En cambio el trabajo de Pryor et al.¹⁰³ demostró que la hiperoxia perioperatoria no fue efectiva para evitar o reducir la ISQ en pacientes intervenidos de cirugía intraabdominal mayor, de hecho en sus resultados se apreciaba un aumento de la misma. Se trataba de un estudio doble ciego, randomizado en el que se incluyeron 165 pacientes a los que se les administró un suplemento de oxígeno del 80% o del 35% durante la cirugía y dos horas tras la misma durante el postoperatorio. La presencia de ISQ fue seguida durante 14 días tras la intervención quirúrgica. La incidencia de ISQ fue del 18,1%, significativamente mayor en el grupo de pacientes tratados con FiO₂ del 80% comparado con el grupo tratado con FiO₂ del 35%, (25% vs 11,3% ; p=0,02). La FiO₂ actuaba como predictora de la ISQ, p=0,03, como demostró un análisis de regresión multivariante. Los pacientes que desarrollaron ISQ tuvieron una mayor estancia intrahospitalaria después de la cirugía, (9,9 vs 6,0 días; p< 0,001). En este estudio, Pryor et al.¹⁰³ incluyó pacientes sometidos no sólo a cirugía colorrectal, sino también resección anterior baja y resección abdominoperineal, gastrectomías, duodenopancreatectomías, laparotomía exploradora y cirugía ginecológica mayor. Este estudio tenía ciertas limitaciones como no delimitar la línea base de infección que usaron, haciendo imposible reclutar el adecuado número de pacientes para conseguir una reducción del 40% de la ISQ, con un 80% de potencia. Una segunda limitación, era la gran heterogeneidad de los grupos tratados. Pacientes asignados al grupo de FiO₂ del 80% tenían más del doble de índice de masa corporal, cirugías más largas, mayor pérdida de sangre y mayor requerimiento de fluidos. A su vez tampoco se tuvieron en cuenta procedimientos anestésicos, administración de fluidos, antibióticos y tratamiento del dolor. Por último, una tercera limitación importante, fue la determinar la ISQ mediante una revisión retrospectiva, que aparentemente no conducida a doble ciego por investigadores.

En 2009 Meyhoff et al.²⁴ se posicionaron con Pryor et al.¹⁰³, no pudiendo relacionar de forma estadísticamente significativa las diferencias de la ISQ con la

administración de FiO_2 altas, pero adelantaron como novedad, que no había diferencias en cuanto a complicaciones pulmonares, incluyendo atelectasias, neumonía e insuficiencia respiratoria entre ambos grupos. Cabe destacar que todas estas investigaciones tenían lugar en pacientes sometidos a cirugía mayor abdominal abierta, siendo laparotomías programadas o urgentes. El estudio se realizó a doble ciego, randomizado y multicéntrico, en hospitales daneses. Se incluyeron 1400 pacientes, asignados en 2 grupos: FiO_2 del 80% y FiO_2 del 30%, como suplemento de oxígeno durante la cirugía y 2 primeras horas del postoperatorio. El seguimiento de la ISQ se realizó durante 14 días, de acuerdo con las guías del Center for Disease Control and Prevention. Como medidas secundarias, incluyeron el seguimiento de atelectasias, neumonía, insuficiencia respiratoria y mortalidad. Como resultados, se presentó ISQ en 131 pacientes de 685 (19,1%) del grupo tratado con un suplemento del 80% de oxígeno y en 141 pacientes de 701 (20,1%) del grupo que recibió un 30% de suplemento (OR 0,94; IC 95% 0,72-1,22; $p=0,64$). En cuanto a los resultados respiratorios se diagnosticaron atelectasias en 54 de 685 pacientes (7,9%) del grupo del 80% de oxígeno vs 50 de 701 (7,1%) del grupo que recibió 30% de oxígeno (OR 1,11; IC 95% 0,75-1,66; $p=0,60$). Neumonía en 41 (6,0%) vs 44 (6,3%) (OR 0,95; IC 95% 0,61-1,48; $p=0,82$). Insuficiencia respiratoria en 38 (5,5%) vs 31 (4,4%) (OR 1,27; IC 95% 0,78-2,07; $p=0,34$) y mortalidad a los 30 días en 30 (4,4%) vs 20 (2,9%) (OR 1,56; IC 95% 0,88-2,77; $p=0,13$). Comparando los estudios de Greif et al.²⁶ y Belda et al.²⁵ con el de Meyhoff et al.²⁴, en los dos primeros hubo un reemplazamiento de fluidos correcto y mantenimiento de la normotermia, en cambio en este último estudio el mantenimiento de fluidos fue menor y no se mantuvo la normotermia en todos los pacientes.

Ampliando el campo de investigación, Maragakis et al.¹⁰⁵ estudiaron la ISQ en la cirugía de columna vertebral, en la que como en el resto de cirugías se incrementa la morbilidad y mortalidad postoperatoria, el tiempo de estancia hospitalaria y el coste económico. Se trataba de un estudio retrospectivo caso-control con 104 pacientes con ISQ comparados con 104 pacientes sin ISQ tras cirugía espinal en un hospital de tercer nivel de Estados Unidos. Como resultado del análisis multivariante, pudieron calificar como factores independientes de riesgo tras cirugía espinal los procedimientos de duración prolongada (OR 4,7; IC 95% 1,6-17 $p < 0,001$), escala ASA de 3 o mayor (OR

9,7; IC 95% 3,7-25 $p < 0,001$), nivel quirúrgico lumbo-sacro (OR 2,9; IC 95% 1,2-7,1 $p = 0,02$), aproximación quirúrgica posterior (OR 3,5; IC 95% 1,2-9,7 $p = 0,02$), instrumentación (OR 2,5; IC 95% 1,1-6,0 $p = 0,03$), obesidad (OR 4,0; IC 95% 1,6-10 $p < 0,01$), rasurado previo cirugía (OR 3,6; IC95% 1,2-11 $p = 0,02$) y administración intraoperatoria de una FiO_2 menor del 50% (OR 12; IC 95% 4,5-33 $p < 0,01$). En consecuencia, el estudio demostró que la FiO_2 intraoperatoria menor del 50% era un factor de riesgo independiente y modificable para el desarrollo de la ISQ tras cirugía espinal.

Por tanto, la discusión de si FiO_2 altas son buenas, tóxicas, efectivas o irrelevantes para la prevención de la ISQ, se ha convertido en el centro del debate. La PaO_2 de la herida puede incrementarse con el aumento del oxígeno suplementario, pero sólo en ausencia de vasoconstricción y bajo condiciones que conduzcan a alcanzar a este oxígeno suplementario los tejidos periféricos, como son el control estricto de la temperatura y el llenado de fluidos apropiado. Así en su ensayo clínico Kurz et al.¹⁰⁷, mantuvieron la normotermia durante el período perioperatorio y demostraron una reducción significativa de la ISQ, y un incremento también significativo de tejido conjuntivo de la herida con respecto al otro grupo de pacientes.

Así pues tras revisar la amplia literatura médica existente, creciente de manera exponencial en los últimos años, sorprende los muchos interrogantes e incluso factores de confusión relacionados con la FiO_2 . Esto es así por diversas causas: diferencias en cuanto a la metodología empleada en los diferentes estudios, diferencias en cuanto a la FiO_2 empleada, forma y duración de su administración, cirugías sobre las que actúa, tipos de pacientes incluidos, etc. Estos factores de sesgo estadístico oscurecen los resultados y no facilitan el establecer consideraciones acerca de los regímenes de concentración de O_2 a aplicar. Ni siquiera los estudios randomizados publicados hasta el momento permiten extraer directrices al respecto.

En definitiva, el hecho de si las altas FiO_2 deben considerarse como un estándar para la mayoría de las intervenciones quirúrgicas esta aún por determinar. Por otra parte, el garantizar un riguroso cuidado perioperatorio incluyendo una administración de

fluidos adecuada, mantenimiento de normotermia y normoglucemia, y un apropiado uso perioperatorio de los antibióticos será fundamental para la prevención de la ISQ.

El proyecto diseñado por nosotros, motivo de esta Tesis Doctoral, nació con la pretensión de aportar algo más de luz al tema de la duración y concentración de oxígeno a aportar al paciente que se va a someter a una intervención quirúrgica, con el riesgo inherente de ISQ de la misma. A su vez, ampliamos aún más el enfoque del tema analizando un campo como es de las intervenciones de cirugía cardíaca, con grandes peculiaridades periperatorias y grandes costes socioeconómicos. En nuestro trabajo, se estudia de manera prospectiva y observacional un amplio grupo de pacientes sometidos a cirugía cardíaca, a los que se les proporciona una FiO_2 del 50% durante el intraoperatorio y postoperatorio, e intentamos dilucidar su impacto sobre la ISQ. Tenemos en cuenta la dificultad y complejidad de este tipo de pacientes y de los tratamientos a los que son sometidos, manteniendo la mayor homogeneidad posible. En el análisis de nuestros datos en 1024 pacientes y tras administrar una elevada FiO_2 , del 50%, similar al estudio de Maragakis et al.¹⁰⁵, que produce un aumento de la $PsqO_2$ en pacientes adultos intervenidos de cirugía cardíaca, no evidenciamos una reducción de la incidencia de la ISQ. No alcanzamos una FiO_2 del 80% como en los estudios de mayor relevancia como los de Pryor et al.¹⁰³, Greif et al.²⁶, Belda et al.²⁵ y Meyhoff et al.²⁴, ya que aunque no parece haber indicios de efectos secundarios sobre el pulmón, esto no está suficientemente demostrado. A su vez, procuramos mantener el estado de normoglucemia y normotermia, como factores adicionales con mayor consenso de su efecto preventivo sobre la ISQ. En cambio, otros procedimientos presupuestos potenciadores de la ISQ, como la necesidad de reintervención, hemorragia quirúrgica, bajo gasto y la existencia de dispositivos externos, no aparecen en nuestro estudio como favorecedores de la ISQ.

Identificamos como factores de riesgo perioperatorios para la ISQ, los antecedentes de infección respiratoria previa, by pass realizado con arteria mamaria y pacientes tratados con teicoplanina. La insuficiencia renal postoperatoria, el tiempo de estancia media postoperatoria y hospitalaria, sumados al valor de los neutrófilos,

plaquetas y hemoglobina determinados en la primera semana del postoperatorio se mostraron como factores de riesgo para desarrollar ISQ.

En el análisis de los factores de riesgo de mortalidad perioperatoria de nuestro estudio, destacamos la edad, dislipemia y el tratamiento con estatinas, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, insuficiencia renal y respiratoria, arteriopatía periférica, alergia a penicilina y las enfermedades de la válvula aórtica como las de mayor riesgo potencial de causa de mortalidad. Todas estas variables se mostraron al respecto como estadísticamente significativas. Como factores postoperatorios relacionados con este efecto no deseable reseñamos, pacientes con intubación orotraqueal prolongada, traqueotomía, drenaje torácico y fiebre en las primeras 48 horas postoperatorias. Del mismo modo, el estricto control de la glucemia en el perioperatorio de estos pacientes se correlaciona significativamente con mayor o menor riesgo de mortalidad como muestran nuestros resultados. En nuestra experiencia, la temperatura del paciente a su ingreso en la unidad de reanimación postoperatoria, no se relaciona con la mortalidad.

El conocimiento que nos aporta la revisión exhaustiva del tema, nos permite una planificación dirigida y eliminar, aunque sea de una manera parcial, los defectos de metodología y diseño observados en las publicaciones existentes. Esto será a su vez la base fundamental de futuros estudios sobre PaO₂ en cirugía cardiovascular.

Para finalizar esta discusión, hemos de añadir que en estos últimos años han surgido, coincidiendo con la finalización de nuestro trabajo y a posteriori, numerosos estudios relacionados con el oxígeno, la ISQ y otros aspectos médicos, como la isquemia y reperfusión de la herida quirúrgica, la cicatrización de la misma y el requerimiento postoperatorio de oxígeno y su uso racional.

Destacar a Yu WK et al.¹⁰⁸, que remarcaba el uso del tratamiento con oxígeno hiperbárico como terapia para la infección esternal y osteomielitis tras esternotomía en cirugía cardiovascular, y concluían que resultaba beneficioso junto con el desbridamiento quirúrgico y el tratamiento antibiótico. Por su parte, Mariero LH et al.¹⁰⁹ concluía en su trabajo que la hiperoxia durante la reperfusión temprana no

incrementaba la lesión por la isquemia – reperfusión tisular. Eisenbud DE.¹¹⁰ hizo una revisión del oxígeno y la cicatrización de la herida quirúrgica, determinando en estudios preclínicos que el oxígeno tiene su papel para reducir la ISQ y facilitar el proceso de cicatrización. Mackintosh N et al.¹¹¹ publicó que el uso intraoperatorio de una FiO_2 de 0,9 no se asociaba a un incremento de los requerimientos de oxígeno postoperatorios, sugiriendo que no se induce hipoxemia postoperatoria tras la inducción anestésica y cirugía, justificando su uso en pacientes quirúrgicos con relativa normalidad de su función pulmonar. Meyhoff CS et al.¹¹² determinaba que los beneficios del uso suplementario de oxígeno no están aún confirmados y que los potenciales efectos colaterales deben ser considerados en el uso de la FiO_2 necesaria para mantener una saturación de oxígeno normal. Para finalizar, Tan HL et al.¹¹³ realizó una revisión de la terapia con oxígeno en cuidados intensivos, que mantiene este tema totalmente vigente en la actualidad.

La presión parcial de oxígeno intraoperatoria no está relacionada con el desarrollo de infección del sitio quirúrgico

8. LIMITACIONES

Este estudio prospectivo observacional se diseñó para verificar la hipótesis de que administrando una elevada FiO_2 , que produce un aumento de la PaO_2 en pacientes adultos intervenidos de cirugía cardíaca, su efecto no está relacionado con la reducción de la incidencia de la ISQ. El grupo analizado, es homogéneo en cuanto a sus datos demográficos y clínicos, siendo el tamaño muestral suficiente para encontrar resultados estadísticamente significativos. Sin embargo y con las premisas anteriormente expuestas, debemos tener en consideración una serie de limitaciones:

- Desde un punto de vista estrictamente metodológico, se puede aceptar como limitación el que no se trate de un estudio multicéntrico. Por lo tanto, sería aconsejable el conjuntar el esfuerzo de varios centros sanitarios para comparar los resultados y así poder obviar la flora microbiológica de cada hospital.
- El bajo número de pacientes con ISQ de nuestra serie (n=54), supone una limitación importante pero común a otros trabajos previamente publicados. A esta baja incidencia de eventos infecciosos, que pudiera resultar insuficiente para un análisis más preciso de las ISQ, se contraponen al rigor en la recogida de datos y su recogida de forma prospectiva.
- La complejidad del circuito y del manejo perioperatorio del paciente intervenido de cirugía cardiovascular, tanto en el quirófano como durante el postoperatorio limita el control exhaustivo de algunos factores de riesgo modificables. Además, de los factores de riesgo comunes a cualquier otro tipo de cirugía aparecen otros específicos de esta especialidad, que incrementan el riesgo de padecer la ISQ durante el postoperatorio como derivación cardiopulmonar, la exposición de sangre a un material extraño como es el circuito de CEC, uso de dispositivos invasivos para la monitorización, hipotermia, uso de hemoderivados, etc.
- En nuestro estudio, al igual que en muchos otros con estas características, no analizamos cirugías consideradas como no electivas. La cirugía de urgencia o emergencia no se realiza en unas condiciones óptimas, dificultando la aplicación de los protocolos ordinarios, provocan una pérdida de homogeneidad e introduce factores de confusión.

La presión parcial de oxígeno intraoperatoria no está relacionada con el desarrollo de infección del sitio quirúrgico

9. CONCLUSIONES

La presión parcial de oxígeno intraoperatoria no está relacionada con el desarrollo de infección del sitio quirúrgico

- Después de analizar los resultados de nuestro estudio, se objetivó que la PaO₂ intraoperatoria no está relacionada con la ISQ en el postoperatorio de cirugía cardíaca.
- Como factor de riesgo independiente para el desarrollo de ISQ identificamos el tiempo de estancia hospitalario.
- Los gémenes más habituales causantes de la ISQ en nuestra serie, fueron los Gram positivos y en particular el *Staphylococcus Epidermidis*, seguido por el *Staphylococcus Aureus* y su variante *S. Aureus meticilin resistente*.
- Se identificó la PaO₂ como factor de riesgo de mortalidad en el postoperatorio de la cirugía cardíaca.
- Además, otros factores de riesgo independientes de mortalidad postoperatoria fueron la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria y las complicaciones cardíacas.

La presión parcial de oxígeno intraoperatoria no está relacionada con el desarrollo de infección del sitio quirúrgico

10. BIBLIOGRAFÍA

- 1- Riera Palmero J. Historia de la cirugía. Madrid. Editorial Médica Internacional, S.A . I.S.B.N. 84-86917-60-3.
- 2- Nuland SB. The Doctors' Plague: Germs, Childbed Fever and the Strange Story of Ignaz Semmelweis. WW Norton & CO. New York. 2003.
- 3- Singer C, Ashworth, Underwood E. Breve Historia de la Medicina. Madrid. Ediciones Guadarrama.
- 4- Wagensteen OH, Wagensteen SD. Germ theory of infection and disease. In Wagensteen OH, Wagensteen SD. The Rise of Surgery. From Empiric Craft to Scientific Discipline. University of Minnesota Press. Minneapolis. 1978. p 347
- 5- Rutkow E. Apendicitis: The quintessential American Surgical Disease. Arch Surg.1998;133: 1024.
- 6- Osler W. The Evolution of Modern Medicine. CT: Yale University Press. New Haven. 1913.
- 7- Babior BM. Oxygen-depent microbial killing by phagocytes (first of two parts). N Engl J Med 1978;298:659-688.
- 8- Knighton DR, Halliday B, Hunt TK. Oxygen as an antibiotic: the effect of inspired oxygen on infection. Arch Surg. 1984;119:199-204.
- 9- Gottrup F, Firmin R, Rabkin J, Halliday BJ, Hunt TK. Directly measured tissue oxygen tension and arterial oxygen tension assess tissue perfusion. Crit Care Med. 1987;15:1030-1036.
- 10- Hopf HW, Hunt TK, West JM, et al, Wound tissue oxygen predicts the risk of wound infection in surgica patients. Arch Surg. 1997;132:997-1005.
- 11- Allen DB, Maguire JJ, Mahdavian M, et al. Wound hypoxia and acidosis limit neutrophil bacterial killing mechanisms. Arch Surg. 1997;132:991-996.
- 12- Hartmann M, Jonsson K, Zederfeldt B. Effect of tissue perfusion and oxygenation on accumulation of collagen in healing wounds: randomized study in patients after mayor abdominal operations. Eur J Surg. 1992;158:521-526.
- 13- Akça O, Melischek M, Scheck T, et al. Postoperative pain and subcutaneous oxygen tension. Lancet. 1999;354:41-42.
- 14- Horan TC, Gaynes RP, Martone WJ et al. CDC definitions of nosocomial surgical site infections, 1992; a modification of CDC definitions of surgical site infections. Infect Control Hosp Epidemiol. 1992;13:606-608.

- 15- Haley RW, Culver DH, Morgan WM, White JW, Emori TG, Hoton TM. Identifying patients at high risk of surgical wound infection. *Am J Epidemiol.* 1985;121:206-215.
- 16- Sawyer RG, Pruett TL. Wound Infections. *Surg Clin North Am.* 1994;74:519-536.
- 17- Nohr C, Host Defenses. En: Meakins JL. *Surgical Infections. Diagnosis and Treatment 1ª de New York: Scientific American Medicine, 1994.p. 21-28.*
- 18- Mainous MR, Deitch EA. Nutrition and Infection. *Surg Clin North Am.* 1994;74:659-676.
- 19- Meains JL. Guidelines for prevention of surgical site infections. En: Meakins JL. *Surgical Infections Diagnosis and treatment. 1ª ed New York: Scientific American Medicine 1994. p. 127-138.*
- 20- Byrne TK. Complications of surgery for obesity. *Surg Clin North Am.* 2001;1181 - 1182.
- 21- Arnak MJ, Bentrland L. Mortality caused by sepsis in patients with end stage renal disease compared with the general population. *Kidney International. Vol 58. 4ed. 2000. p.1758-1764.*
- 22- Taylor B, Sigley RD, May KJ. Fate of infected and eroded haemodialysis grafts and autogenous fistulas. *Am J Surg.* 1993;165:632-636.
- 23- Sawyer RG, Pruett TL. Wound Infections. *Surg Clin North Am.* 1994;74:519-536.
- 24- Meyhoff CS, Wetterslev J, Jorgensen LN, et al; for the PROXI Trial Group. Effect of high perioperative oxygen fraction on surgical site infection and pulmonary complications after abdominal surgery: the PROXI randomized clinical trial. *JAMA* 2009;302:1543-1550.
- 25- Belda FJ, Aguilera L, García de la Asunción J, et al. Supplemental perioperative oxygen and the risk of surgical wound infection: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294:2032-2042.
- 26- Greif R, Akça O, Horn EP, Kurz A, Sessler DI. Supplemental perioperative oxygen to reduce the incidence of surgical wound infection . *N Engl J Med.* 2000;342:161-167.
- 27- Howard JM, Baker WF, Culberston WR, GrotzingerPJ, Iovine VM, Keehn RJ, Radvin RG. National Academy of Sciences – National Research Council, Division of

Medical Sciences. Postoperative Wound Infections: The influence of operative irradiation of the operating room and various others factors. *Ann Surg.* 1964;160.

28- Haley RW. Management of Hospital Infection Control for cost-effectiveness. Am Hospital Association Chicago. 1986.

29- Culver DH, Horan TC, Gaynes RP. Surgical Wound Infection rates at wound class, operative procedure, and patient risk index. *Am J Med.* 1991;9:152-157.

30- Nystrom B. The role of hospital infection control in the quality system of hospitals. *J Hops Infect.* 1992;21:169-177.

31- World Health Organization: Workshop on the DANOP-DATA computerized system for the continuous surveillance of surgical wound infections. Copenhagen, 26-28. Abril 1989.

32- The Surgical Wound Infection Task Force. Consensus paper on the surveillance of surgical wound infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1992;13:599-605.

33- Alexander JW, Alexander NS. The influence of route of administration on wound fluid concentration of prophylactic antibiotics. *J. Trauma*1976;16:488-495.

34- Vaqué J. Grupo de trabajo EPINE. Evolución de la Prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en los Hospitales Españoles. Proyecto EPINE. Sociedad Española de Medicina Preventiva e Higiene. Madrid. 1998.

35- Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML et al . Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for the prevention of surgical site infections. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1999;20:251.

36- Cruse P. Wound Infection surveillance. *Rev Infect Dis.* 1981;4:734-737. Vegas AA, Jodra VM, García ML. Nosocomial infection in surgery wards: a controlled study of increased duration of hospital stays and direct cost of hospitalization. *Eur J Epidemiol* 1993;9:504-510.

37- Wenzel RP. Preoperative antibiotic prophylaxis. *New Engl J Med.* 1992;326:337-339.

38- Guglielmo BJ, Hohn DC, Koo PJ, Hunt TK, Seet RL, Conti JE. Antibiotic prophylaxis in surgical procedures: A critical analysis of the literature. *Arch Surg.* 1983;118:943-955.

39- Schaberg DR. Resistant Gram Positive organisms. *Ann Emerg Med.* 1994; 24: 42-464.

- 40- Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on *Candida* species. *Clin Infect Dis*. 1995;20:1526-1530.
- 41- Cruse PJ. Surgical Wound Infection. In: Wonsiewicz MJ ed. *Infectious Diseases*. Philadelphia: WB Saunders Company;1992. p. 758-764.
- 42- Krizek TJ, Robson MC. Evolution of quantitative bacteriology in wound management. *Am J Surgery*. 1975;130:579-584.
- 43- Page CP, Bohnen JM, Fletcher JR, McManus AT, Solomkin JS, Wittmann DH. Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds: guidelines for clinical care. *Arch Surg*. 1993;128:79-88.
- 44- ASHP Commission on Therapeutics. ASHP therapeutic guidelines on antimicrobial prophylaxis in surgery. *Clin Pharm*. 1992;11:483-513.
- 45- Byrd Dr, Brown BW, Hohn DC. Antibiotic prophylaxis for herniorrhaphy and breast surgery. *N Engl J Med*. 1990;322:184-185.
- 46- Platt R, Zucker JR, Zaleznik DF et al. Perioperative antibiotic prophylaxis and wound infection following breast surgery. *J Antimicrob Chemother*. 1993;31:43-48.
- 47- Platt R, Zucker JR, Zaleznik DF et al. Perioperative antibiotic prophylaxis and wound infection following herniorrhaphy or breast surgery. *J Infect Dis* 1992;166:556-560.
- 48- ASHP Commission on Therapeutics. ASHP therapeutic guidelines on antimicrobial prophylaxis in surgery. *Clin Pharm*. 1992;11:483-513.
- 49- Trilla A, Mensa J. Perioperative Antibiotic Prophylaxis. En Wenzel RP Ed. *Prevention and Control of Nosocomial Infections*. Baltimore. Williams and Wilkins. 1997.
- 50- Kernodle AS, Kaiser AB. Surgical infection and antimicrobial prophylaxis. En Mandell G, Bennet JE, Dolin R, editors. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5a ed. Philadelphia. Curchill Livingstone; 2000. p. 3177-3191.
- 51- Harbarth S, Cosgrove S, Carmeli Y. Effects of antibiotics on nosocomial epidemiology of vancomycin-resistant enterococci. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:1619-1628.
- 52- Kollef MH, Fraser VJ. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Int Med*. 2001;134: 298-314.

- 53- Harbath S, Samore MH, Lnichtenberg D, Carmeli Y. Prolonged antibiotic prophylaxis after cardiac surgery and its effects on surgical site infections and antimicrobial resistance. *Circulation*. 2000;101:2916-2921.
- 54- Lafreniere R, Berguer R, Seifert PC, et al. Preparation of the operating room. In: Wilmore DW, ed. *ACS Surgery: principles and practice*. New York NY: WebMD; 2004. p. 12-13.
- 55- Meakins JI, Masterson BL. Prevention of postoperative infection. In: Wilmore DW, ed. *ACS Surgery: principles and practice*. New York NY: WebMD; 2004. p. 26-35.
- 56- Ariano R, Zanel GG. Antimicrobial prophylaxis in coronary bypass surgery: a critical appraisal. *DICP Ann Pharmacother*. 1991;25:478-484.
- 57- Carrir M, Marchand R, Auger P, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in a cardiac surgical unit. *J Thorac Cardiovasc Surgery*. 2002;123:40-44.
- 58- Terpstra S, Noordhoek GT, Voersten HG, et al. Rapid emergence of resistant coagulase-negative staphylococci in the skin after antibiotic prophylaxis. *J Hosp Infect*. 1999;43:195-202.
- 59- Archer GL, Armstrong BC. Alteration of staphylococcal flora in cardiac surgery patients receiving antibiotic prophylaxis. *J Infect Dis*. 1983;147:642-649.
- 60- Dellinger EP, Gross PA, Barret TL, Krause PJ, Martone WJ, McGowan JE et al. Quality standard for antimicrobial prophylaxis in surgical procedures. *Clin Infect Dis*. 1994;18:422-427.
- 61- Cainzos M, Lozano F, Dávila D, Alcaraz P, Balibres JL, Bouza E. Protocolos recomendables de profilaxis antibiótica. *Rev Cir Esp*. 1996;59:3-6.
- 62- Cainzos M. Asepsia y antisepsia en cirugía. *Protocolos de Profilaxis antibiótica. Plan Nacional para el control de las Infecciones Quirúrgicas. Ministerio de Sanidad y Consumo*. 1999; C- 958.
- 63- Vega D, Tellado JL. Medicina basada en la evidencia en profilaxis quirúrgica antimicrobiana. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1999;17(2):32-58.
- 64- Mangran AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for prevention of surgical site infection. *Centres for Disease Control and Prevention (CDC). Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. An J Infect Control*. 1999;27:97-132.

- 65- Ulicny KS Jr, Hiratzka LF. The risk factors of median sternotomy infection. A current review. *J Card Surg.* 1991;6(2):338-351.
- 66- Sarr MG, Gott VI, Townsend TR. Mediastinal infection after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 1984;38(4):415-423.
- 67- Sistino JJ, Acsell JR. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS) following emergency cardiopulmonary bypass: a case report and literature review. *J Extra Corpor Technol.* 1999;31(1): 37-43.
- 68- Blakemore WS, Mc Garrity GJ, Thurer RJ, Wallace HW, Mac Vaugh H, Corieli LL. Infection by air-borne bacteria with cardiopulmonary bypass. *Surgery* 1972;70:830-837.
- 69- Edmundo LH. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1998;66: 12-16.
- 70- Picone AL, Lutz CJ, Finck C, Carney D, Gatto LA, Paskanik A, Searles B, Zinder K, Nieman G. Multiple sequential insults cause post-pump syndrome. *Ann Thorac Surg.* 1999;67:978-985.
- 71- Miller VM, Rodgers G, Cockerill FR, Folk RL, Rzwuska-Lech E, Rasmussen TE, Yagubyan M, Lieske JC. Evidence of nanobacterial-like structures in calcified human arteries and cardiac valves. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004; 287(3):1115-1124.
- 72- Freeman R, King D. Analysis of results of catheter tip cultures in open heart surgery patients. *Thorax.* 1975;30:26-30.
- 73- Banton J, Techniques to prevent central venous catheter infections: products, research and recommendations. *Nutr Clin Pract.* 2006;21(1):56-61.
- 74- Aygun G, Yasar H, Yilmaz M, Karasahin K, Dikmen Y, Polat E et al. The value of Gram staining of catheter segments for rapid detection of peripheral venous catheter infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2006;16.
- 75- Osma S, Kahveci SF, Kaya FN, Akalin H, Ozakin C, Yilmaz E, et al. Efficacy of antiseptic-impregnated catheters on catheter colonization and catheter-related bloodstream infections in patients in a intensive care unit. *J Hosp Infect.* 2006;62(2):156-162.
- 76- He GW, Ryan WH, Acuff TE. Risk factors for operative mortality and sterna wound infection in bilateral internal mammary artery grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.*1994;107:196-202.

- 77- Calderwood SB, Swinski LA, Waternaux CM, Karchmer AW, Buckley MJ. Risk factors for the development of prosthetic valve endocarditis. *Circulation*. 1985;72:31-37.
- 78- Hyde JA, Darouiche RO, Costernon JW. Strategies for prophylaxis against prosthetic valve endocarditis. *J Heart Valve Dis*. 1989;7:316-326.
- 79- Cimbollek M, Nies B, Wenz R, Kreuter J. Antibiotic-impregnated heart valve sewing rings for treatment and prophylaxis of bacterial endocarditis. *Antimicrob Agents Chemother*. 1996;40:1432-1437.
- 80- French BG, Wilson K, Wong M, Smith S, O'Brien MF. Rifampicin antibiotic impregnation of the St Jude Medical mechanical valve sewing ring: a weapon against endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;112:248-252.
- 81- Mahesh B, Angelini G, Caputo M, Jin XY, Bryan A. Prosthetic Valve Endocarditis. *Ann Thorac Surg*. 2005;80:1151-1158.
- 82- Dajani AS, Tauber KA, Wilson W et al. Prevention of bacterial endocarditis. Recommendations by the American Heart Association. *Circulation*. 1997;96:358-366.
- 83- Banbury MK, Brizzio ME, Rajeswaran J, Lytle BW, Blackstone EH. Transfusion increases the risk of postoperative infection after cardiovascular surgery. *J Am Coll Surg*. 2006;202(1):131-138.
- 84- Spiess BD. Transfusion of blood products affects outcome in cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;8(4):267-281.
- 85- Bilgin YM, Van der Watering LM, Eijnsman L, Versteegh MI, Brand R, Van Oers MH, et al. Double-blind randomized controlled trial on the effect of leukocyte depleted erythrocyte transfusions in cardiac valve surgery. *Circulation*. 2004;109(22):2755-2760
- 86- Ali ZA, Lim E, Motalleb-Zadeh R, Ali AA, Callaghan CJ, Gerrard C, Vuylsteke A, et al. Allogenic blood transfusion does not predispose to infection after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2004;78(5):1542-1546.
- 87- MacFie CC, Melling AC, Leaper DJ. Effects of warming on healing *J Wound Care*. 2005;14 (3):133-136.
- 88- Xiao H, Remick DG. Correction of perioperative hypothermia decreases experimental sepsis mortality by modulating the inflammatory response. *Crit Care Med*. 2005;33(1):161-167.

- 89- Peivandi AA, Kasper-Koning W, Quinkenstein E, Loos AH, Dahm M. Risk factors influencing the outcome after surgical treatment of complicated deep sternal wound complications. *Cardiovasc Surg.* 2003;11(3):207-212.
- 90- Kurtz A, Sessler DI. Perioperative normothermia to reduce incident of surgical-wound infection and shorten hospitalization. *New Engl J Med.* 1996;334:1209-1215.
- 91- Sheffield CW, Sessler DL, Hunt TK. Mild hypothermia during halothane anesthesia decreases resistance to *S. Aureus* Thermal infection in guinea pigs. *Wound Rep Reg.* 1994;2:48-56.
- 92- Navia JL, Mc Carthy PM, Hoercher KJ, Smedira NG, Banbury MK, Blackstone LH. Do left ventricular assist device (LVA) bridge to transplantation outcomes predict the results of permanent LVAD implantation?. *Ann Thorac Surg.* 2002;74:2051.
- 93- Mousney JP, Griffith MJ, Tynam M, et al. Antibiotic prophylaxis in permanent pacemaker implantation: a prospective randomized trial. *Br Heart J.* 1994;72:339-43.
- 94- Niederhauser U, von Segesser LK, Carrel TP, Laske A, Bauer E, et al. Infected endocardial pacemaker electrodes: successful open intracardiac removal. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1993;16 (2):303-308.
- 95- Ensminger SA, Wright RS, Baddour LM, Afessa B. Suspected ventilator – associated pneumonia in cardiac patients admitted to the coronary care unit. *Mayo Clin Proc.* 2006;81:32-35.
- 96- Ferrer M, Ioanas M, Arancibia F, Marco MA, de la Bellacasa JP, Torres A. Microbial airway colonization is associated with noninvasive ventilation failure in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med.* 2005;33(9):2003-2009.
- 97- Tulamait A, Laghi F, Mikrut K, Carey RB, Budinger GR. Potassium sorbet reduces gastric colonization in patients receiving mechanical ventilation. *J Crit Care.* 2005;20(3):281-287.
- 98- Baskett RJ, MacDougall CE, Ross DB. Is mediastinitis a preventable complication?. *Ann Thorac Surg.* 1999;67(2):462-465.
- 99- Nelson DR, Buxton TB, Luu QN, Riising JP. The promotional effect of bone wax on experimental *Staphylococcus aureus* osteomyelitis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;99(6):977-980.

- 100- Fenton KE, Sable CA, Bell MJ, Patel KM, Berger JT. Increases in serum levels of troponin I are associated with cardiac dysfunction and disease severity in pediatric patients with septic shock. *Pediatr Crit Care Med*. 2004;5(6):533-538.
- 101- Morelli A, De Castro S, Teboul JL, Singer M, Rocco M, Conti G, et al. Effects of levosimendan on systemic and regional hemodynamics in septic myocardial depression. *Intensive Care Med*. 2005;31(5):638-644.
- 102- Myles PS, Leslie K, Chan MT, et al. Avoidance of nitrous oxide for patients undergoing major surgery: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*. 2007;107:221-223.
- 103- Pryor KO, Fahey TJ III, Lien CA; Goldstein PA. Surgical site infection and the routine use of perioperative hyperoxia in a general surgical population: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:79-87.
- 104- Qadan M, Akça O, Mahid SS, Hornung CA, Polk HC Jr. Perioperative supplemental oxygen therapy and surgical site infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg*. 2009;144:359-364.
- 105- Maragakis L, Cosgrove S, Martinez E. Intraoperative fraction of inspired oxygen is a modifiable risk factor for surgical site infection after spinal surgery. *Anesthesiology* 2009;110:556-562.
- 106- Kohanski MA, Dwyer DJ, Hayete B, Lawrence CA, Collins JJ. A common mechanism of cellular death induced by bactericidal antibiotics. *Cell*. 2007;130:797-810.
- 107- Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Study of Wound Infection and Temperature Group. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical wound infection and shorten hospitalization. *N Engl J Med*. 1996;334:1209-1215.
- 108- Yu WK, Chen YW, Shie HG, Lien TC, Kao HK, Wang JH. Hyperbaric oxygen therapy as an adjunctive treatment for sternal infection and osteomyelitis after sternotomy and cardiothoracic surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2012;17;6:141.
- 109- Mariero LH, Rutkovskiy A, Stenslokken KO, Vaage J. Hyperoxia during early reperfusion does not increase ischemia/reperfusion injury. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41(1):149-53.
- 110- Eisenbud DE. Oxygen in wound healing: nutrient, antibiotic, signaling molecule and therapeutic agent. *Clin Plast Surg*. 2012;39(3):293-310.

- 111- Mackintosh N, Gertsch MC, Hopf HW, Pace NL, White J, Morris R, Morrissey C. High Intraoperative Inspired Oxygen Does Not Increase Postoperative Supplemental Oxygen Requirements. *Anesthesiology* 2012; 7.
- 112- Meyhoff CS, Staehr AK, Rasmussen LS. Rational use of oxygen in medical disease and anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2012 Jun;25(3):363-70.
- 113- Tan HL, Wijeweera O. Oxygen in critical care. *Trends in Anaesthesia and Critical Care* 2014; 4:102-108.