



---

# Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA,  
OFTALMOLOGÍA, OTORRINOLARINGOLOGÍA  
Y FISIOTERAPIA

**TESIS DOCTORAL**

**PREDICCIÓN DE MORTALIDAD EN CIRUGÍA CARDÍACA MEDIANTE LA  
COMBINACIÓN DEL TIEMPO DE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA,  
PROCALCITONINA SÉRICA Y EUROSCORE**

Presentada por Mario Lorenzo López para optar al grado de doctor por la  
Universidad de Valladolid

Dirigida por:

DR. D. JOSÉ IGNACIO GÓMEZ HERRERAS  
DR. D. EDUARDO TAMAYO GÓMEZ

VALLADOLID, 2016





---

# **Universidad de Valladolid**

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA,  
OFTALMOLOGÍA, OTORRINOLARINGOLOGÍA  
Y FISIOTERAPIA

**TESIS DOCTORAL**

**PREDICCIÓN DE MORTALIDAD EN CIRUGÍA CARDÍACA MEDIANTE LA  
COMBINACIÓN DEL TIEMPO DE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA,  
PROCALCITONINA SÉRICA Y EUROSCORE**

MARIO LORENZO LÓPEZ

VALLADOLID, 2016





---

**Universidad de Valladolid**

**AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS**

*(Art. 2.1. c de la Normativa para la presentación y defensa de la Tesis Doctoral en la UVa)*

D. José Ignacio Gómez Herreras, con D.N.I. nº 12213549-C, profesor asociado del Departamento de Cirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología y Fisioterapia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid, como director de la Tesis Doctoral titulada “Predicción de mortalidad en cirugía cardíaca mediante la combinación del tiempo de circulación extracorpórea, procalcitonina sérica y EuroSCORE”, presentada por D. Mario Lorenzo López, alumno del programa “Investigación en Ciencias de la Salud”, impartido por el Departamento de Biología Celular, Histología y Farmacología, autoriza la presentación de la misma, considerando que la estructura y ejecución de este trabajo se ajusta a los objetivos propuestos inicialmente en su redacción y por ello puede ser presentada como trabajo original para la obtención del Título de Doctor.

Valladolid,..... de..... de 2016.

El Director de la Tesis,

Fdo.: Dr. D. José Ignacio Gómez Herreras

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE DOCTORADO





---

**Universidad de Valladolid**

**AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS**

*(Art. 2.1. c de la Normativa para la presentación y defensa de la Tesis Doctoral en la UVa)*

D. Eduardo Tamayo Gómez, con D.N.I. nº 13087744-L, profesor titular del Departamento de Cirugía, Oftalmología, Otorrinolaringología y Fisioterapia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid, como director de la Tesis Doctoral titulada “Predicción de mortalidad en cirugía cardíaca mediante la combinación del tiempo de circulación extracorpórea, procalcitonina sérica y EuroSCORE”, presentada por D. Mario Lorenzo López, alumno del programa “Investigación en Ciencias de la Salud”, impartido por el Departamento de Biología Celular, Histología y Farmacología, autoriza la presentación de la misma, considerando que la estructura y ejecución de este trabajo se ajusta a los objetivos propuestos inicialmente en su redacción y por ello puede ser presentada como trabajo original para la obtención del Título de Doctor.

Valladolid,..... de..... de 2016.

El Director de la Tesis,

Fdo.: Dr. D. Eduardo Tamayo Gómez

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE DOCTORADO





*A mis padres, Ana y Goyo.*

*A mi hermana, Laura.*

*A mi mujer, Estefanía.*

*A mi hija, Martina.*



*“La inspiración existe pero tiene que encontrarte trabajando”*

Pablo Picasso



## **AGRADECIMIENTOS**

Mi más sincero agradecimiento a mis compañeros y amigos del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Universitario Río Hortega, por dedicar gran parte de su tiempo y de su paciencia en mi formación.

Gracias a mis compañeros y amigos del Hospital Clínico Universitario, con los que comparto cada día horas de intenso trabajo y nuevas experiencias de nuestra especialidad.

A mi tío, el Dr. José Ignacio Gómez Herreras, porque desde pequeño me enseñó el maravilloso mundo de la Medicina y de la Anestesiología. Gracias por transmitirme tus conocimientos cada día, por tus consejos, por tu apoyo incondicional y por enseñarme que con esfuerzo y trabajo, cualquier objetivo que te propongas, es posible.

A mi amigo, el Dr. Eduardo Tamayo Gómez, por su infinita paciencia, por iniciarme en el maravilloso campo de la investigación, por enseñarme a ver el lado positivo en los momentos difíciles en el desarrollo de un trabajo y sobretodo, por seguir confiando en mi en todo momento.

Muchas gracias a la Dra. Inmaculada Fierro por su ayuda inestimable en el análisis estadístico y por sus explicaciones sencillas y cercanas que me han ayudado a entender una pequeña parte del complejo campo de la estadística.

A mis amigos los doctores César Aldecoa y Jesús Rico Feijoo, por compartir conmigo toda su experiencia y por despertar en mi la ilusión de seguir adquiriendo nuevos conocimientos en el campo de la Anestesiología y de los Cuidados Críticos.

A mis amigos de toda la vida, Isma, Jaime, Mario, Carlos, Diego y Alfonso por todos los buenos momentos que hemos vivido y por los que nos faltan por vivir.

A mis amigos y compañeros Dani, Julio, Pablo, Juan y David Hernández, por todas las horas que hemos vivido juntos en el hospital y por la búsqueda de la anestesia “*óptima*”.

Igualmente quiero hacer partícipe de este sentimiento a todas aquellos pacientes que han colaborado en el estudio sin los cuales este trabajo de investigación no hubiera sido posible.

Y finalmente, quiero mostrar mi más profundo agradecimiento a toda mi familia.

A mis padres, Ana y Goyo, porque ellos son los que han permanecido junto a mí desde el primer día de mi vida, educándome y marcándome el camino que debo seguir. Gracias por los sacrificios que habéis hecho y hacéis cada día para darme lo mejor. Por mucho que yo haga, jamás podré recompensaros. A mi hermana, Laura, por todos los momentos vividos juntos desde nuestra infancia. A mi abuela Carmen, a la que queremos y apoyamos toda la familia. A mis tíos y primos, por todos los momentos de alegría que compartimos a lo largo del año y las horas interminables de conversaciones con las que intentamos “arreglar” el mundo.

A mi mujer, Estefanía, que ha cambiado mi vida y me apoya en todos los buenos y malos momentos que me toca vivir. Gracias por todos los días que estamos viviendo y por los grandes acontecimientos que nos depara el futuro.

Y por último, a nuestra hija Martina, que nos acompaña desde hace poco tiempo y que se ha convertido en nuestra mayor ilusión.

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>LISTADO DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>XIX</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS .....</b>	<b>XXIII</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS .....</b>	<b>XXV</b>
<b>RESUMEN .....</b>	<b>XXVII</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. HISTORIA DE LA CIRUGÍA CARDÍACA.....</b>	<b>3</b>
<b>1.2. LA RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA EN CIRUGÍA     CARDÍACA .....</b>	<b>11</b>
1.2.1. Componentes proteicos.....	13
1.2.1.1. El sistema de contacto .....	13
1.2.1.2. El sistema de la coagulación y la fibrinólisis .....	13
1.2.1.3. El sistema del complemento .....	15
1.2.2. Componentes celulares .....	16
1.2.2.1. El endotelio y las endotelinas .....	16
1.2.2.2. Los leucocitos y la activación leucocitaria .....	18
1.2.2.3. Las plaquetas y el factor activador plaquetario .....	20
1.2.3. El fenómeno de isquemia-reperfusión.....	21
1.2.3.1. Citoquinas .....	22
1.2.3.2. Producción de óxido nítrico.....	22
1.2.3.3. Ácido araquidónico y metabolitos .....	23
1.2.3.4. Radicales libres del oxígeno .....	23
1.2.4. Activación del SRIS por endotoxinas.....	23
1.2.5. Implicaciones clínicas de la respuesta inflamatoria en cirugía cardíaca .....	24
1.2.5.1. Repercusión neurológica .....	24
1.2.5.2. Repercusión pulmonar .....	25
1.2.5.3. Repercusión cardiovascular .....	25
1.2.5.4. Repercusión renal .....	25
1.2.5.5. Repercusión hepática.....	26
1.2.5.6. Repercusión hemostática .....	26

1.2.5.7. Repercusión inmunosupresora.....	26
1.2.6. Medidas terapéuticas .....	27
1.2.6.1. Medidas farmacológicas .....	28
1.2.6.1.1. Corticoesteroides .....	28
1.2.6.1.2. Inhibidores de la serin proteasa .....	29
1.2.6.1.3. Inhibidores de la fosfodiesterasa .....	30
1.2.6.1.4. Antioxidantes.....	30
1.2.6.1.5. Liberadores de óxido nítrico.....	31
1.2.6.1.6. Inhibidores del complemento .....	31
1.2.6.2. Estrategias mecánicas .....	32
1.2.6.2.1. Hemofiltración.....	32
1.2.6.2.2. Filtros de leucocitos.....	32
1.2.6.2.3. Temperatura.....	33
1.2.6.2.4. Flujo de CEC .....	33
1.2.6.2.5. Circuitos recubiertos de heparina .....	33
1.2.6.3. Descontaminación digestiva selectiva .....	34
1.2.6.4. Técnicas de ahorro de sangre.....	34
1.2.6.5. Cirugía cardíaca sin CEC .....	34
<b>1.3. PROCALCITONINA.....</b>	<b>35</b>
1.3.1. Características bioquímicas .....	36
1.3.2. Mecanismos moleculares implicados en la secreción de PCT .....	37
1.3.3. Síntesis de la PCT .....	39
1.3.4. Eliminación de la PCT.....	40
1.3.5. Importancia fisiológica de la PCT .....	40
1.3.6. PCT en cirugía cardíaca.....	42
1.3.6.1. PCT en cirugía cardíaca sin complicaciones .....	42
1.3.6.2. PCT como predictor de complicaciones postoperatorias y muerte .....	43
<b>1.4. ESCALAS DE RIESGO EN CIRUGÍA CARDÍACA.....</b>	<b>45</b>
1.4.1. EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) ...	46
1.4.2. STS score (Society of Thoracic Surgeons).....	49
1.4.3. Parsonnet .....	50
1.4.4. Cleveland Clinic .....	52



1.4.5. ACEF (Age, Creatinine, Ejection Fraction) .....	53
<b>2. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>55</b>
<b>3. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....</b>	<b>61</b>
<b>4. OBJETIVOS .....</b>	<b>65</b>
<b>4.1. Objetivo principal.....</b>	<b>67</b>
<b>4.2. Objetivos secundarios.....</b>	<b>67</b>
<b>5. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>69</b>
<b>5.1. Diseño del estudio .....</b>	<b>71</b>
<b>5.2. Población de estudio .....</b>	<b>71</b>
<b>5.3. Criterios de inclusión.....</b>	<b>72</b>
<b>5.4. Criterios de exclusión .....</b>	<b>72</b>
<b>5.5. Clasificación de los pacientes.....</b>	<b>72</b>
<b>5.6. Anestesia y cuidados intraoperatorios.....</b>	<b>72</b>
<b>5.7. Cuidados postoperatorios .....</b>	<b>74</b>
<b>5.8. Variables del estudio .....</b>	<b>75</b>
5.8.1. Variable principal .....	75
5.8.2. Variables independientes.....	75
<b>5.9. Recogida de datos .....</b>	<b>76</b>
5.9.1. Características preoperatorias.....	76
5.9.2. Características intraoperatorias.....	78
5.9.3. Características postoperatorias .....	78
5.9.4. Parámetros de laboratorio al ingreso en la Unidad de Reanimación.....	79
5.9.5. Método de determinación de los niveles séricos de PCT .....	80
<b>5.10. Análisis estadístico.....</b>	<b>80</b>
<b>6. RESULTADOS .....</b>	<b>83</b>
<b>6.1. Características preoperatorias y demográficas de la cohorte de derivación</b>	<b>85</b>
<b>6.2. Características clínicas intraoperatorias.....</b>	<b>86</b>
<b>6.3. Complicaciones postoperatorias.....</b>	<b>88</b>
<b>6.4. Estancias .....</b>	<b>89</b>
<b>6.5. Parámetros analíticos al ingreso en la Unidad de Reanimación .....</b>	<b>89</b>
<b>6.6. Concentración de PCT en el postoperatorio .....</b>	<b>91</b>

6.7. Modelo predictivo de mortalidad postoperatoria derivado de la puntuación de la escala de riesgo EuroSCORE estándar con la inclusión de factores de riesgo intraoperatorios y postoperatorios .....	93
6.8. Validación del nuevo modelo de predicción de mortalidad.....	99
6.9. Capacidad de discriminación de la escala EuroSCORE para la predicción de complicaciones en el postoperatorio de cirugía cardíaca con CEC .....	103
7. DISCUSIÓN .....	107
7.1. Características demográficas y clínicas .....	110
7.2. Incidencia de mortalidad .....	112
7.3. Incidencia de complicaciones.....	113
7. 4. Euroscore.....	118
7.5. PCT .....	127
7.6. Tiempo de CEC.....	131
7.7. Aplicación de los resultados y futuros estudios.....	134
7.8. Limitaciones del estudio .....	135
8. CONCLUSIONES .....	137
9. BIBLIOGRAFÍA .....	141
10. ANEXOS.....	163

## LISTADO DE ABREVIATURAS

**a. C:** Antes de Cristo.

**aa:** Aminoácido.

**ABC:** Área bajo la curva.

**APACHE II:** Acute physiology and chronic health evaluation II.

**ATP:** Angioplastia transluminal percutánea.

**AV:** Aurículo ventricular.

**BCIAo:** Balón de contrapulsación intraaórtico.

**BNP:** Péptido natriurético tipo B.

**cAMP:** Adenosin monofosfato fosfodiesterasa cíclico

**CDAC:** Cirugía de derivación aortocoronaria.

**CEC:** Circulación extracorpórea.

**CGRP:** Calcitonin gene-related peptides.

**CK-MB:** Creatinin quinasa mioglobina.

**cm:** Centímetro

**eNOS:** Enzima calcio dependiente óxido nítrico sintetasa.

**COR:** Característica operativa del receptor (*receiver operating characteristic*)

**dl:** Decilitro.

**EEUU:** Estados Unidos de América.

**EuroSCORE:** European System for Cardiac Operation Risk.

**FAP:** Factor activador plaquetario.

**FDA:** Food and drug administration.

**FEVI:** Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

**FiO<sub>2</sub>:** Fracción inspirada de oxígeno.

**fMLP:** Péptido formyl metionyl leucocyl fenilalanina.

**FV:** Fibrilación ventricular.

**g:** gramo

**IC:** Intervalo de confianza.

**ICAM-1:** Molécula de adhesión intercelular 1.

**IL:** Interleuquina.

**IL-1ra:** Receptor antagonista de interleuquina 1.

**iNOS:** Óxido nítrico sintetasa inducible.  
**INR:** International normalized ratio.  
**IRA:** Insuficiencia renal aguda.  
**K:** Potasio  
**kDa:** Kilodalton.  
**kg:** Kilogramo  
**L:** Litro  
**LBP:** Lipoproteína plasmática de la unión.  
**mbr:** Milibares  
**mEq:** Miliequivalentes.  
**min:** Minuto  
**mL:** Mililitro  
**MMII:** Miembros inferiores.  
**mmol:** Milimol  
**μl:** Microlitros.  
**μmol:** Micromol.  
**Na:** Sodio  
**NF-κB:** Factor de transcripción nuclear κB.  
**ng:** Nanogramo  
**nm:** Nanómetro  
**°C:** Grados Celsius.  
**OR:** Odds ratio.  
**PaCO<sub>2</sub>:** Presión parcial de dióxido de carbono arterial.  
**PAM:** Presión arterial media.  
**PaO<sub>2</sub>:** Presión parcial de oxígeno arterial.  
**PCR:** Proteína C reactiva.  
**PCT:** Procalcitonina.  
**PEEP:** Presión positiva al final de la espiración.  
**PSAP:** Presión sistólica de arteria pulmonar  
**RASS:** Richmond-agitation sedation scale.  
**RIS:** Respuesta inflamatoria sistémica.  
**RLUs:** Unidades relativas de luz.

**s:** segundo.

**SAPS:** Simplified acute physiology score.

**SNP:** Single nucleotide polymorphisms.

**SPSS:** Statistical package for social sciences.

**SOFA:** Sequential organ failure assessment.

**SRIS:** Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

**STS:** Society of thoracic surgeons.

**SvcO<sub>2</sub>:** Saturación venosa central de oxígeno.

**T<sup>a</sup>:** Temperatura.

**TAC:** Tomografía axial computarizada.

**TCA:** Tiempo de coagulación activado.

**TGF- $\beta$ :** Factor de crecimiento transformante beta.

**TNF:** Factor de necrosis tumoral.

**TNF- $\alpha$ :** Factor de necrosis tumoral alfa.

**TnT:** Troponina T.

**TRACE:** Time resolved amplified cryptate emission.

**TRR:** Terapia de reemplazo renal.

**TTPA:** Tiempo de tromboplastina parcial activado.

**TV:** Taquicardia ventricular.

**VCAM-1:** Molécula de adhesión a las células vasculares 1.



## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Medidas terapéuticas para atenuar la respuesta inflamatoria de la CEC .....	27
<b>Tabla 2.</b> Modelo estándar de la escala de riesgo de mortalidad EuroSCORE.....	47
<b>Tabla 3.</b> Mortalidad esperada según estratos de riesgo en el modelo estándar de EuroSCORE.....	48
<b>Tabla 4.</b> Modelo lineal, aditivo de la escala de riesgo de Parsonnet inicial .....	51
<b>Tabla 5.</b> Características preoperatorias y demográficas de los pacientes fallecidos y no fallecidos.....	86
<b>Tabla 6.</b> Características de los procedimientos quirúrgicos realizados y de la CEC.....	87
<b>Tabla 7.</b> Complicaciones postoperatorias .....	88
<b>Tabla 8.</b> Estancias .....	89
<b>Tabla 9.</b> Parámetros analíticos registrados al ingreso en la Unidad de Reanimación ...	90
<b>Tabla 10.</b> Concentraciones de PCT (ng/ml) de ambos grupos de pacientes durante su estancia en la Unidad de Reanimación .....	91
<b>Tabla 11.</b> Modelo de regresión logística: factores pronósticos de mortalidad .....	97
<b>Tabla 12.</b> Características de la cohorte de validación.....	100
<b>Tabla 13.</b> Áreas bajo la curva para EuroSCORE estándar y cada una de las complicaciones registradas .....	103





## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Stephen Paget.....	4
<b>Figura 2.</b> Theodor Billroth.....	4
<b>Figura 3.</b> John Gibbon y su máquina de “corazón-pulmón”.....	6
<b>Figura 4.</b> Walton Lillehei y su técnica de circulación cruzada o “cross-circulation”.....	8
<b>Figura 5.</b> Denton A. Cooley.....	10
<b>Figura 6.</b> Michael E. DeBakey.....	10
<b>Figura 7.</b> Esquema de la respuesta inflamatoria sistémica durante la CEC.....	14
<b>Figura 8.</b> Sistema del complemento.....	17
<b>Figura 9.</b> Fases de activación leucocitaria.....	20
<b>Figura 10.</b> Estructura molecular de la PCT.....	38
<b>Figura 11.</b> Representación gráfica de la escala de riesgo ACEF.....	54
<b>Figura 12.</b> Representación de los valores de PCT (ng/ml) a las 24 horas del ingreso en la Unidad de Reanimación en ambos grupos de pacientes, fallecidos y no fallecidos...92	
<b>Figura 13.</b> Curva COR de PCT a las 24 horas del ingreso en la Unidad de Reanimación para predecir mortalidad en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con CEC.....	94
<b>Figura 14.</b> Curva COR de tiempo de CEC para predecir mortalidad en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con CEC.....	95
<b>Figura 15.</b> Curva COR de EuroSCORE estándar para predecir mortalidad en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con CEC.....	96
<b>Figura 16.</b> Curvas COR de la nueva ecuación, EuroSCORE estándar, tiempo de CEC y PCT 24 horas.....	98
<b>Figura 17.</b> Curva COR en la cohorte de validación. ABC (IC 95%) = 0,83 (0,75-0,91).....	102
<b>Figura 18.</b> Curvas COR de EuroSCORE estándar para predecir estancia prolongada en la Unidad de Reanimación (>5 días), BCIA <sub>0</sub> , parada cardíaca y sangrado mediastínico.....	104
<b>Figura 19.</b> Curvas COR de EuroSCORE estándar para predecir fallo respiratorio, fallo renal, empleo de técnicas de reemplazo renal y shock séptico.....	105



## **RESUMEN**

### **Introducción**

La cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (CEC) constituye una intervención agresiva en la que la mortalidad puede oscilar entre el 3,7%-34% según las series consultadas. En las últimas décadas se han elaborado numerosas escalas de riesgo que tienen como objetivo principal estimar el riesgo individual de un paciente, siendo el modelo EuroSCORE el más empleado en la mayoría de los centros hospitalarios de nuestro país.

Estos modelos de predicción que empleamos diariamente, tienen en cuenta generalmente factores preoperatorios y relacionados con el tipo de cirugía. Sin embargo, no incluyen parámetros intraoperatorios ni relacionados con la respuesta inflamatoria, de gran importancia en los pacientes sometidos a CEC.

El objetivo principal de nuestro estudio es demostrar y validar un modelo de predicción de mortalidad en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, elaborado a partir de la inclusión de factores intraoperatorios y de parámetros de inflamación a la escala de riesgo EuroSCORE estándar.

Como objetivo secundario describiremos la capacidad de la escala EuroSCORE estándar para predecir complicaciones en el postoperatorio de cirugía cardíaca en nuestra población de estudio.

### **Material y métodos**

Se diseñó un estudio prospectivo, observacional de cohortes de pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con CEC. El estudio se dividió en una fase inicial de derivación y una segunda fase de validación. En la cohorte de derivación se incluyeron un total de 807 pacientes mayores de 18 años, recogidos de forma consecutiva entre enero de 2011 y 2013. Los pacientes incluidos en el estudio fueron divididos en dos

grupos: pacientes supervivientes y pacientes no supervivientes a los 30 días. Recogimos diversas variables pre, intra y postoperatorias y se determinaron las concentraciones de procalcitonina (PCT) al ingreso y cada 24 horas durante su estancia en la Unidad de Reanimación. Se realizó un análisis univariante con cada una de las variables que podrían constituir predictores de mortalidad. A continuación, para determinar la precisión para predecir mortalidad de cada una de las variables que fueron significativas en el análisis univariante, realizamos un análisis de curvas COR con cada una de ellas. Las variables con mejor área bajo la curva (ABC) fueron analizadas en un modelo de regresión logística y obtuvimos un modelo predictivo para la mortalidad a los 30 días. Posteriormente el estudio fue validado con una segunda cohorte, constituida por 798 pacientes recogidos de forma consecutiva entre marzo de 2013 y 2015.

Finalmente se evaluó la capacidad de la escala de riesgo EuroSCORE para predecir complicaciones en el postoperatorio de cirugía cardíaca, para lo cual realizamos un análisis mediante curvas COR de cada una de las complicaciones registradas y calculamos el ABC con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

## **Resultados**

Durante el período de estudio, un total de 62 (7,7%) pacientes fallecieron a los 30 días. Tras realizar el análisis estadístico se confirmó que las variables EuroSCORE, tiempo de CEC y la concentración de PCT a las 24 horas eran predictores de mortalidad en la población estudiada: EuroSCORE (odds ratio [OR], 1,49; [IC 95%] : 1,34 -1,66;  $p < 0,001$ ), tiempo de CEC (OR, 1,01; [IC 95%]: 1,00 - 1,02;  $p < 0,001$ ) y PCT a las 24 horas (OR, 1,1; [IC 95%] :1,06 - 1,15;  $p < 0,001$ ).

A continuación, se estableció una ecuación de predicción de mortalidad que incluía estas tres variables. La capacidad de discriminación del nuevo modelo se estableció mediante un análisis de curva COR, mostrando un ABC = 0,89 (IC 95%: 0,85 - 0,95), y siendo superior al ABC del modelo EuroSCORE estándar,  $ABC_{\text{EuroSCORE}} = 0,82$  (IC 95%: 0,75 - 0,89).

El nuevo modelo de predicción de mortalidad mostró una buena capacidad de discriminación en la cohorte de validación, con una ABC = 0,83 (IC 95%: 0,75 - 0,91)

Finalmente se evaluó la capacidad de la escala de riesgo EuroSCORE para discriminar entre los pacientes que presentaron complicaciones en el postoperatorio de cirugía cardíaca y los pacientes que no presentaron complicaciones, obteniéndose los siguientes resultados. Estancias prolongadas en la Unidad de Reanimación superiores a 5 días (ABC: 0,75; IC 95%: 0,71 - 0,80;  $p < 0,001$ ), empleo de balón de contrapulsación intraaórtico (BCIAo) (ABC: 0,70; IC 95%: 0,61 - 0,79;  $p < 0,001$ ), parada cardíaca (ABC: 0,74; IC 95%: 0,65 - 0,83;  $p < 0,001$ ), sangrado mediastínico (ABC: 0,69; IC 95%: 0,62 - 0,76;  $p < 0,001$ ) fallo respiratorio (ABC: 0,70; IC 95%: 0,61 - 0,79;  $p < 0,001$ ), fallo renal (ABC: 0,73; IC 95%: 0,67 - 0,79;  $p < 0,001$ ), empleo de técnicas de reemplazo renal (TRR) (ABC: 0,72; IC 95%: 0,58 - 0,88;  $p < 0,001$ ) y shock séptico (ABC: 0,75; IC 95%: 0,70 - 0,80;  $p < 0,001$ ).

## **Conclusiones**

La inclusión del tiempo de CEC y de la concentración de PCT a las 24 horas del ingreso en la Unidad de Reanimación, a la escala EuroSCORE estándar, son capaces de mejorar su precisión para predecir mortalidad en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con CEC.

La escala EuroSCORE estándar ha demostrado tener una capacidad moderadamente buena para predecir estancias prolongadas en la Unidad de Reanimación, fallo renal, el empleo de TRR, fallo respiratorio, la parada cardíaca y el shock séptico.









# **1. INTRODUCCIÓN**







## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. HISTORIA DE LA CIRUGÍA CARDÍACA

El corazón durante siglos ha permanecido como un órgano intocable, hasta el punto de que se ha llegado a decir que el camino existente entre la piel y el pericardio, de apenas tres centímetros, se ha tardado en recorrer más de 2500 años. Broussais (1772-1838), quien hoy da nombre a un prestigioso Hospital de Cirugía Cardíaca, hablaba por entonces de las enfermedades del corazón como de *“un estudio de pura curiosidad, que no aporta nada a la terapéutica y proponerse a profundizar, es exponerse a lo temerario, a lo hipotético y hasta a lo imaginario...”*. Corvisart (1755-1821), médico de Napoleón, afirmaba que *“en todas ellas se encuentra el fatal pronóstico de la muerte. Es posible algunas veces prevenir la enfermedad, pero curarla nunca”*. No lejos de estas consideraciones están aquellas otras de cirujanos famosos y autoridades de su tiempo, como la de Billroth que llegó a decir en 1883 *“el cirujano que intentara suturar el corazón, perdería el respeto de sus colegas...”* o la de Stephen Paget, quien en 1896 declaró que *“...la cirugía del corazón escapa probablemente de los límites de la cirugía (1)”*.

Curiosamente uno queda sorprendido de que un órgano, cuyo simbolismo ha dominado a través de los tiempos, pueda haber sido tan desconocido, ya que prácticamente hasta el siglo XVIII las afecciones cardíacas no son estudiadas y ni siquiera se habla de ellas en los tratados de medicina, negándose incluso, su existencia. Son muchos los hombres que con su esfuerzo y dedicación fueron capaces de transformar la oscuridad en luz, la ignorancia en sabiduría, el malestar en bienestar y la enfermedad en salud.

Los primeros pasos en el campo de la cirugía cardíaca tienen lugar en el siglo XIX, cuando en 1815, el español Francisco Romero realiza con éxito la primera toracotomía seguida de pericardiectomía logrando así la curación del enfermo. No obstante, durante el periodo de colonización del continente americano, existen escritos

en los que se afirma que fue Alvar Nuñez Cabeza de Vaca, conquistador de la Florida, el primero en realizar una toracotomía con éxito. Cuentan las crónicas en boca del propio Alvar Nuñez “...aquí me trajeron un hombre que le habían herido con una flecha por la espalda y tenía la punta de ella sobre el corazón...y con un cuchillo que tenía le abrí el pecho hasta aquel lugar, tomé a cortar más y con gran trabajo, en fin la saqué...y con un hueso de venallo di dos puntos y otro día le corté los dos puntos y estaba sano... (1)”.



**Figura 1. Stephen Paget**



**Figura 2. Theodor Billroth**

En 1891, Henry C. Dalton fue el primer cirujano en reparar una herida pericárdica en el ser humano. En 1893, Daniel Hale Williams, en Chicago, alcanzó el mismo éxito. En 1896, Ludwig Rehn realiza la primera sutura de una herida cardíaca de la que se tiene constancia a un jardinero de 22 años víctima de un apuñalamiento (2). Comienzan así una serie de eventos que van a cimentar de manera sólida y definitiva la cirugía cardíaca.

En 1923, Cutler y Souttar realizan de forma separada la dilatación digital de la válvula mitral, intervención conocida como “comisurotomía digital cerrada”, que a pesar del éxito obtenido, no fue bien acogida por sus colegas (3).

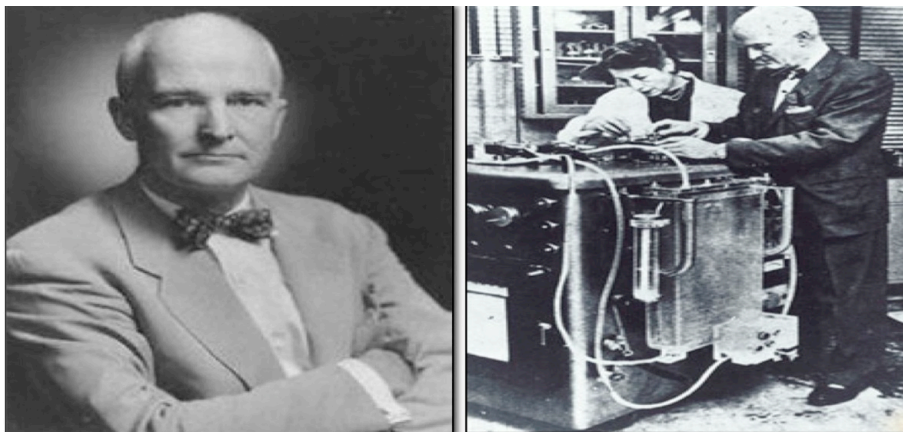
En 1938, Robert Gross, realiza con éxito en un niño el cierre de un conducto arterioso persistente. Por otro lado, Helen Taussig y Alfred Blalock estudian los niños azules o cianóticos y en 1945, practican la derivación de la arteria subclavia a la arteria pulmonar para mejorar la cianosis, mostrando que sí se puede tentar el tratamiento quirúrgico de las cardiopatías congénitas (4). Charles Bailey y Dwight Harken en 1948, practican comisurotomías mitrales, digitales y cerradas, empleando una técnica similar a la de Cutler y Souttar (5).

Sin embargo, el 6 de mayo de 1953 es la fecha que marca el inicio de una nueva era, la era de los cirujanos cardiovasculares. John Gibbon mediante su invento conocido como “la máquina oxigenadora”, el “aparato corazón pulmón artificial” o “circulación extracorpórea ” permite darle al mundo un instrumento para poder operar el corazón (6).

John Gibbon concibió la idea de una máquina corazón-pulmón en 1931, a la edad de 28 años, siendo residente de cirugía en el Hospital General Massachussets. Una joven mujer, a quien 15 días antes se le había efectuado una colecistectomía, presentó una embolia pulmonar masiva. La operación de Trendelenburg para la embolia pulmonar no se había efectuado nunca con éxito en Estados Unidos. Por ello, Edward Churchill, jefe de cirugía de dicho hospital, decidió operar a la paciente sólo como última alternativa. De esta forma, la paciente fue trasladada al pabellón de operaciones en donde Churchill y Gibbon permanecieron toda la noche. A las ocho de la mañana del día siguiente la paciente perdió la consciencia y dejó de respirar. Churchill abrió la arteria pulmonar, removió el émbolo y la cerró en 6 minutos y 30 segundos, pero la paciente no sobrevivió (7). Gibbon señaló más tarde que durante esa larga noche, observando desesperadamente a la paciente luchar por su vida, surgió en él la idea de inventar un aparato capaz de oxigenar la sangre venosa y restituirla de nuevo al organismo ya oxigenada. Con esta idea y la ayuda de su profesor Edward Churchill, quien le consiguió una beca y un laboratorio para trabajar en su proyecto, inició sus experimentos.

Hubo dos acontecimientos fundamentales que permitieron a Gibbon coronar con éxito su invento. El primero, tuvo lugar en 1936, cuando Charles Best logró sintetizar la

heparina en cantidad suficiente para su uso clínico (8). Y el segundo sucedió en 1946, cuando conoció a Thomas Watson, presidente de la IBM, quien le dio apoyo tecnológico y financiero para el diseño y la construcción de una máquina corazón-pulmón suficientemente grande y eficiente para su utilización en humanos, la máquina “Gibbon-IBM”. Después de muchos años, Gibbon, en Mayo de 1953 sería el primer cirujano en realizar una intervención a corazón abierto al cerrar un defecto del corazón de una joven. Sin embargo, tras su primer éxito, Gibbon perdió los cuatro pacientes siguientes y abandonó todo intento ulterior. Veinte años después de haberse convertido en el primer cirujano que corrigió un defecto intracardiaco con una máquina corazón-pulmón, John Gibbon, un entusiasta tenista, falleció de un infarto de miocardio a los 69 años mientras jugaba un partido de tenis (7, 9).



**Figura 3. John Gibbon y su máquina de “corazón-pulmón”**

El desarrollo de la máquina de CEC sería continuado por John Kirklin, en la Clínica Mayo, que desarrolló el prototipo “Mayo-Gibbon-IBM”, y que convirtió a la Clínica Mayo en uno de los centros de vanguardia de la cirugía de corazón abierto de la época (10). Poco antes de que Gibbon realizará su primera experiencia clínica en 1953, el grupo de cirujanos de la Universidad de Minnessota, cuyo jefe era el doctor Lewis y del que destacaría la figura de Walton Lillhei, acogen las ideas del doctor Bigelow que había estudiado el proceso de hibernación en algunos animales y la tolerancia del cerebro al frío, para permitir algún minuto sin circulación del mismo (11). Ellos inician

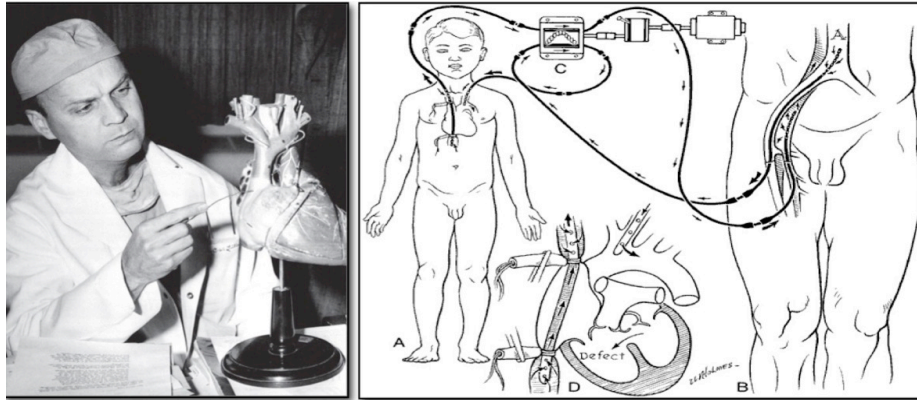


la cirugía a corazón abierto con hipotermia general, lo que permitía parar el corazón durante 8-12 minutos y corregir defectos dentro del mismo. Pero este corto período de tiempo, hace que muchos defectos complejos no puedan ser corregidos, lo que unido a los malos resultados iniciales de la CEC hacen que Walton Lillehei conciba y realice su técnica de circulación cruzada o “*cross - circulation*” en 1954. Esta técnica consistía en emplear como sistema de CEC el corazón y los pulmones de un familiar o voluntario al que se le derivaba la sangre del paciente mediante cánulas conectadas a las arterias femorales mientras se intervenía quirúrgicamente el corazón enfermo. No es sorpresa que Lillehei fuera severamente criticado por algunos compañeros por efectuar una intervención con un altísimo riesgo de mortalidad, sin embargo, como el propio Lillehei sostuvo tiempo después “ *la circulación cruzada fue un paso esencial, porque cambió el pesimismo mundial sobre la circulación extracorpórea en optimismo, de la noche a la mañana*” y agregó que “*predecía un futuro brillante en este campo de la cirugía para los oxigenadores artificiales*”. De esta forma, el 16 de Mayo de 1955, Lillehei cumplió su promesa e introdujo en la clínica el “oxigenador De Wall-Lillehei” que permitió que la cirugía a corazón abierto, estuviera al alcance de todo el mundo (12). Gracias a este avance tecnológico, se consigue intervenir con éxito a muchos pacientes y la Universidad de Minnessotta se convierte en el semillero de grandes cirujanos (9). Por aquel entonces, cirujanos de todo el mundo acudían primero a Minnessotta y posteriormente a Houston, donde se encontraba el Servicio del profesor DeBakey, una de las figuras claves en el desarrollo de la cirugía cardiovascular, al que se le atribuyen entre otros méritos el desarrollo del “*Roller Pump*”, que serviría como bomba cardíaca en el aparato corazón-pulmón de Gibbon, y el diseño de dispositivos de asistencia ventricular (1).

Mientras, en nuestro país, la primera intervención quirúrgica con CEC, se realizó en 1958 por Gregorio Rábago, en la Clínica de la Concepción, en Madrid, a un paciente afecto de estenosis pulmonar.

Posteriormente en la década de los años sesenta, aparecen numerosos cirujanos que contribuyen al desarrollo de esta especialidad. Comienza el desarrollo de la cirugía valvular que ha sido uno de los avances más importantes en los últimos 30 años.

Destacan las figuras de Albert Starr y Milles Lowell Edwards, que idearon sus prótesis de bola de material de plástico encerradas en armaduras de vitalio (13).



**Figura 4. Walton Lillehei y su técnica de circulación cruzada o “cross-circulation”**

Dwight Harken fue el primer cirujano en realizar una sustitución valvular aórtica por una válvula mecánica (14). Posteriormente se idearon nuevos modelos de bola y de disco que serían ampliamente utilizados, como los de Beall, Wada, Bjork-Shiley, etc. En esta misma época y con el fin de evitar los inconvenientes de las prótesis mecánicas, comienzan a idearse prótesis biológicas que no presentan los problemas de trombosis y anticoagulación propios de las prótesis mecánicas. Destacan los trabajos de Donald Ross, Binet y Carpentier (1, 13).

En esta época tendrá también lugar el desarrollo de los marcapasos cardíacos, uno de los dispositivos más sofisticados y útiles empleados en la cirugía cardíaca y que permitirán solucionar los problemas de los trastornos de la conducción eléctrica del corazón (1).

Por otro lado, durante estos años surge uno de los avances más espectaculares en la cirugía cardíaca moderna: la cirugía de las coronarias. Ya en el siglo IV antes de Cristo (a. C), Hipócrates había descrito a los pacientes afectados de síntomas de enfermedad coronaria y Heberden en el siglo XIX, había definido las diferentes formas

de enfermedad y acuñó el término de angina de pecho o “*angor pectoris*” (1). La enfermedad coronaria es una de las principales causas de mortalidad en nuestros días por lo que el desarrollo de técnicas quirúrgicas que permiten solucionar este problema ha sido uno de los mayores avances en el campo de la cirugía cardíaca.

La cirugía de revascularización en la cardiopatía isquémica fue propuesta por Alexis Carrel en 1913, quien realizó una derivación aortocoronaria en un perro empleando un segmento de carótida como puente entre la aorta y la coronaria izquierda. En 1960, Hans Goetz realiza el primer baipás coronario exitoso del que se tiene constancia (15). En 1962, David Sabiston realizó una cirugía de derivación aortocoronaria con vena safena, sin embargo, el paciente falleció a los tres días de la intervención por complicaciones neurológicas. En 1964, Garret y DeBakey realizan el primer injerto coronario con vena safena que permaneció permeable durante varios años (16). Pero sin duda alguna, será René Favaloro, un médico argentino afincado en la Cleveland Clinic, en 1967, el pionero de la cirugía coronaria al realizar un injerto de aorta a arteria coronaria derecha con injerto de vena en una paciente de 51 años (17, 18).

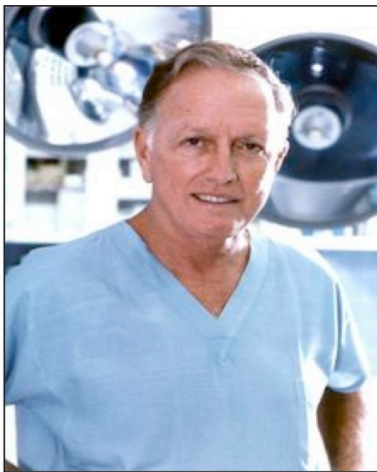
En la década de los sesenta tendrá lugar el desarrollo de otro de los grandes hitos en el campo de la cirugía cardíaca, el trasplante de corazón. En 1967, Adrian Kantrowitz en Nueva York y Norman Shumway en California, habían realizado múltiples estudios en animales y estaban próximos a practicar un trasplante cardíaco en humanos. Sin embargo, el 3 de Diciembre de 1967, una noticia asombra al mundo, Christiaan Barnard y sus colegas de Ciudad del Cabo, realizan con éxito su primer trasplante cardíaco en seres humanos.

Posteriormente, Shumway en 1968 junto a su equipo de la Universidad de Standford de California realizan el cuarto trasplante con éxito a nivel mundial (1).

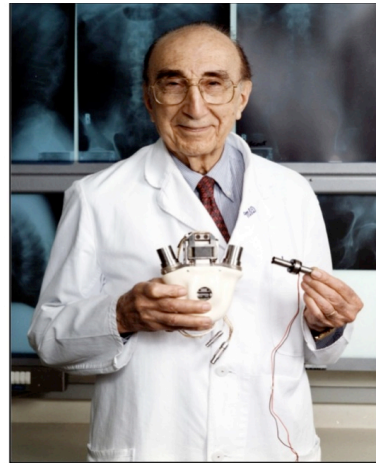
A pesar de los éxitos logrados en el campo del trasplante cardíaco, los múltiples problemas relacionados con el rechazo hacen que el entusiasmo por el trasplante decaigan. Ahora bien, en 1972 se descubre la ciclosporina, un agente inmunosupresor

producido por el hongo *Tolyocladium Inflatum Gams*, aislado inicialmente en la tundra de suelo noruego y desarrollado por la farmacéutica Sandoz (actualmente Novartis). Su uso fue aprobado en 1983 y ha permitido que los trasplantes sean un método quirúrgico adecuado y salvador (19).

En las últimas décadas, y paralelo al desarrollo del trasplante cardíaco, está el sueño de crear un corazón artificial, creando un dispositivo que sustituya sus funciones de bombeo. El primer implante de corazón artificial total en el hombre lo realiza Denton A. Cooley en 1969 como terapia puente al trasplante cardíaco. El paciente se recuperó sin problemas y tras 64 horas se le retiró y reemplazó por el corazón donante, falleciendo posteriormente por un problema pulmonar bilateral. Esto le supuso graves problemas en su relación con DeBakey quien aducía que el dispositivo no estaba listo para su empleo en humanos. Finalmente el primer implante definitivo en el hombre lo llevó a cabo William Castel Devries en 1982 (20, 21).



**Figura 5. Denton A. Cooley**



**Figura 6. Michael E. DeBakey**

¿Como llamar a estos genios de la medicina o de la cirugía cardiovascular de nuestro tiempo sólo pioneros?. Deberíamos llamarlos héroes de la cirugía cardiovascular. Hace tres mil años, en la época de la civilización griega, serían llamados dioses y se les erigirían estatuas gigantescas y grandes templos para recordarlos. Ha

sido gracias a ellos y a todas las personas que dedican su vida al estudio de esta especialidad, lo que ha permitido que ese corazón, que durante miles de años ha sido un símbolo universal, un recipiente de sentimientos y pasiones del hombre, centro y vida del ser humano y que ha permanecido durante siglos como un órgano intocable, encuentre remedio a sus males de manera definitiva y continúe latiendo, dando vida.

### 1.2. LA RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA EN CIRUGÍA CARDÍACA

La aparición de los dispositivos de CEC y las técnicas de baipás cardiopulmonar han permitido que la cirugía cardíaca experimente un gran desarrollo en las últimas décadas. Sin embargo, y a pesar de que estas técnicas son imprescindibles para la mayoría de las intervenciones de cirugía cardíaca, son responsables de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) (22, 23). Esta respuesta sistémica ya fue descrita por los pioneros de la cirugía cardíaca, como J.K.Kirklin quien propuso que los *“efectos deletéreos del baipás cardiopulmonar son secundarios al contacto de la sangre con superficies no endoteliales durante la circulación extracorpórea (24)”*.

Con el propósito de unificar criterios en relación a la definición de este síndrome, en 1991 se celebró una Conferencia de Consenso, patrocinada por el *American College of Chest Physicians* y la *Society of Critical Care Medicine* en la que definieron el SRIS como la respuesta clínica generalizada del organismo ante una variedad de agresiones clínicas que se manifiesta por dos o más de las siguientes condiciones (25):

- Temperatura  $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$  o  $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$ .
- Frecuencia cardíaca  $> 90$  latidos/minuto.
- Frecuencia respiratoria  $> 20$  respiraciones/minuto o presión arterial de dióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$ )  $< 32$  mmHg.
- Leucocitos  $> 12000/\text{mm}^3$ ,  $< 4000/\text{mm}^3$  con  $> 10\%$  de células inmaduras.

La importancia del SRIS en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca radica en que contribuye a la aparición de complicaciones que van a determinar su pronóstico, tales como la disfunción neurológica, el infarto de miocardio, el fallo respiratorio y renal, alteraciones en la función hepática y de la coagulación y finalmente, el fallo multiorgánico (26-29). A ello hay que añadir que un SRIS exacerbado predispone a desarrollar complicaciones infecciosas, de tal forma que la prevalencia de sepsis en el postoperatorio de cirugía cardíaca se ha estimado entre un 1,5-2%, con una mortalidad que alcanza el 80% (30). Por tanto, parece lógico pensar que si queremos valorar el riesgo de fallecer de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, debemos conocer la intensidad de la respuesta inflamatoria a la que se ven sometidos. Sin embargo, como especificaremos a lo largo de nuestro trabajo, las escalas de riesgo que empleamos habitualmente en cirugía cardíaca (EuroSCORE, Parsonnet, Cleveland Clinic, etc) no tienen en cuenta esta respuesta inflamatoria, por lo que pueden presentar errores a la hora de estimar la probabilidad de fallecer de un paciente una vez que ha sido intervenido y se encuentran en la Unidad de Reanimación postquirúrgica.

El mecanismo por el cual se origina la respuesta inflamatoria sistémica (RIS) en cirugía cardíaca es multifactorial. En ella intervienen factores no específicos como el trauma quirúrgico, las pérdidas sanguíneas, la transfusión y la hipotermia. Además, la CEC activa la respuesta inflamatoria mediante tres mecanismos principales: el contacto de la sangre con superficies no endoteliales, los fenómenos de isquemia-reperfusión y la endotoxemia que se origina por la hipoperfusión esplácnica y que favorece la translocación de endotoxinas (31).

La fase inicial de la respuesta inflamatoria tiene lugar cuando la sangre entra en contacto con los materiales sintéticos del circuito de CEC. La administración de heparina para evitar la coagulación del sistema, provoca que las proteínas del plasma se depositen en la superficie del circuito formando una monocapa. Algunas de estas proteínas experimentan cambios en su conformación y favorecen por un lado la activación de los sistemas de contacto, coagulación, fibrinolítico y del complemento; y por otro lado, la activación de las células endoteliales, linfocitos, monocitos, neutrófilos y plaquetas (32). El papel que desempeñan estos sistemas de proteínas en combinación

con los grupos celulares es complejo y son los principales responsables de la respuesta inflamatoria asociada a la CEC y de las complicaciones que desencadena.

Numerosas estrategias, incluyendo nuevas terapias farmacológicas, sistemas de CEC y de baipás cardiopulmonar, y técnicas quirúrgicas, se han empleado en los últimos años con la intención de minimizar el impacto que supone el SIRS en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca. Sin embargo, la complejidad de la fisiopatología de este proceso, no ha permitido, hasta el momento, encontrar una única estrategia común.

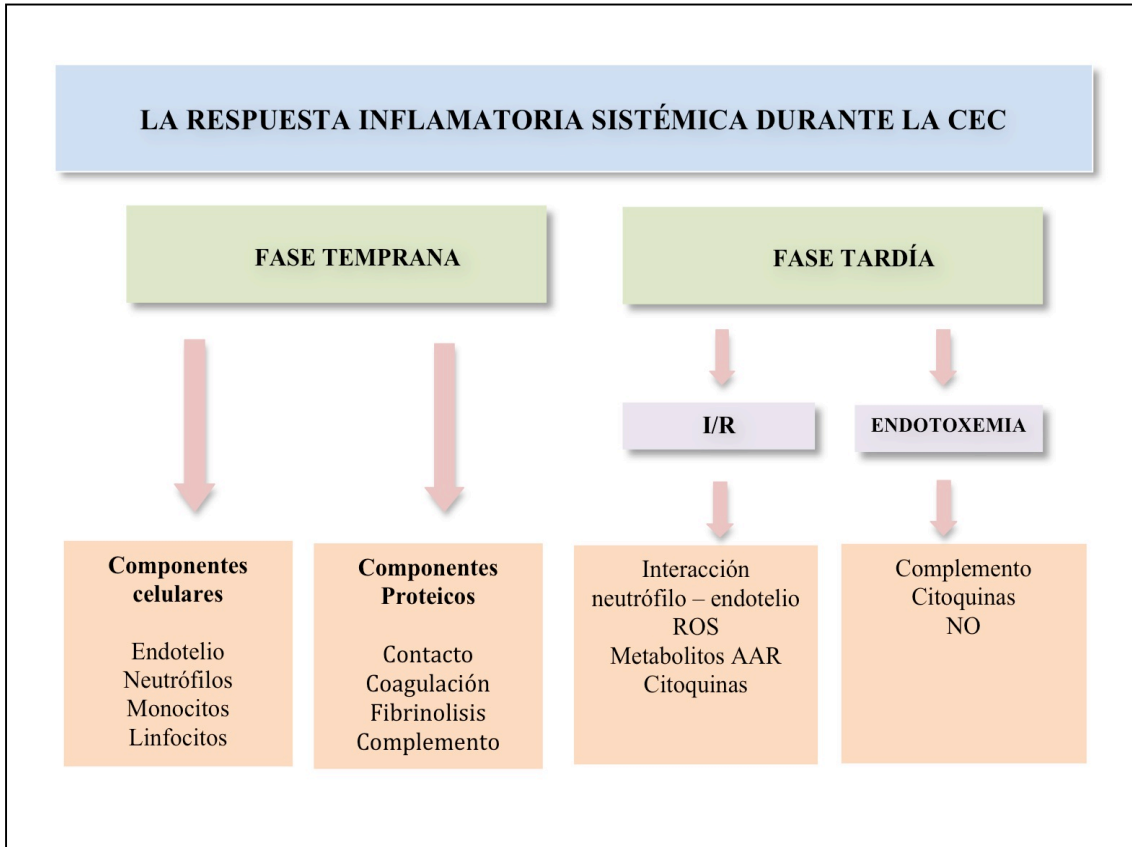
### **1.2.1. Componentes proteicos**

#### **1.2.1.1. El sistema de contacto**

El sistema de contacto está constituido por cuatro proteínas plasmáticas: el factor XII (factor de Hageman), el factor XI, la precalicreína y el ciminógeno. Cuando la sangre entra en contacto con la superficie sintética del circuito de CEC, el factor XII, en presencia de la precalicreína y del ciminógeno, se activa y es escindido en dos serin proteasas, el factor XIIa y el factor XIIf. El factor XIIa será el encargado de activar por un lado el sistema de la coagulación y por otro a la precalicreína, que a su vez dará lugar a la bradicinina; un potente vasodilatador, y a la calicreína; un potente activador de los neutrófilos y del sistema fibrinolítico (33).

#### **1.2.1.2. El sistema de la coagulación y la fibrinólisis**

Durante la CEC se produce una activación generalizada de la cascada de la coagulación. La trombina que se origina durante este proceso presenta una actividad proinflamatoria y favorece la lesión tisular.



**Figura 7. Esquema de la respuesta inflamatoria sistémica durante la CEC**  
 I/R, Isquemia-reperfusión; ROS, Especies reactivas del oxígeno (“*reactive oxygen species*”); AAR, Ácido araquidónico; NO, Óxido nítrico

La heparina empleada durante la CEC, al unirse a la antitrombina III es capaz de inhibir la formación de trombina, y evitar la coagulación del sistema. Sin embargo, se ha demostrado que los complejos heparina-antitrombina también incrementan la respuesta inflamatoria al activar la vía del complemento y la liberación de histamina, tromboxano y óxido nítrico (27, 28, 31).

La protamina que se emplea para neutralizar los efectos de la heparina origina un incremento en las resistencias vasculares pulmonares y disminuye las resistencias vasculares sistémicas, la presión arterial sistólica y diastólica y el gasto cardíaco (27).

El sistema fibrinolítico también se activa durante la cirugía cardíaca, especialmente durante la manipulación del pericardio (34). Está representado por el



plasminógeno, una proteína sintetizada en el hígado, que es transformada en su forma activa plasmina, por acción del factor activador de plasminógeno y permite limitar el proceso de la coagulación y una trombosis e isquemia generalizada.

### **1.2.1.3. El sistema del complemento**

La activación por contacto por la superficie del circuito de derivación cardiopulmonar da lugar a una activación del sistema de complemento. El sistema del complemento está constituido por al menos 20 proteínas plasmáticas que están implicadas en la quimiotaxis, activación, opsonización y lisis de las células. Existen tres vías de activación del sistema del complemento; la vía alternativa, la vía clásica y la vía de las lecitinas (35).

La vía alternativa es la principal vía de activación del sistema del complemento durante la CEC. Su activación tiene lugar una vez que la sangre entra en contacto con la superficie del sistema de CEC, esto origina una hidrólisis de C3 en C3a y C3b. A continuación, C3b se une al factor B que se divide en Ba y Bb. Por un lado, el factor Bb se une a C3b para formar el complejo C3bBb, mientras que por el otro lado, el factor Ba permanece libre en el medio. C3bBb juega un papel fundamental, ya que constituye la C3 convertasa de la vía alternativa, que se encarga de escindir las proteínas C3 en C3a y C3b y además al unirse a otro fragmento C3b crea C3bBbC3b, que permite la activación de C5 en C5a y C5b, dos componentes fundamentales del sistema del complemento. C5a se encarga de la activación de los neutrófilos y C5b en combinación con C6, C7, C8 y C9 constituyen el complejo de ataque de membrana, que es responsable de la lisis y muerte celular.

La activación de la vía clásica en cirugía cardíaca se activa mediante tres mecanismos principales. La formación de complejos heparina-protamina tras la administración de protamina para revertir los efectos de la heparina al final de la CEC. Las endotoxinas, que forman complejos antígeno-anticuerpo con los anticuerpos antitoxina. Y la activación de C1 por el factor XIIa originado por el sistema de contacto. La vía clásica necesita de tres proteínas, C1, C2 y C4. Cuando C1 se une a un complejo

antígeno-anticuerpo, se une a C2 y C4, y los divide en C2a y C4b que al unirse forman C2aC4b, que constituye la convertasa C3 de la vía clásica (28).

El sistema del complemento juega un papel fundamental en el daño tisular que origina la CEC. C3a, C4a y C5a son anafilotoxinas, con actividad anafiláctica y quimiotáctica que originan la liberación de mediadores como la histamina, leucotrieno B, factores de activación plaquetaria, prostaglandinas, tromboxanos y el factor de necrosis tumoral (TNF), que cuando son liberados de los mastocitos incrementan la permeabilidad capilar y alteran el tono vasomotor, favoreciendo la hipotensión.

C5a en combinación con el complejo de ataque de membrana activa a los neutrófilos y a las plaquetas y está implicado en la lisis de las células endoteliales, plaquetas y miocitos cardíacos. Finalmente el sistema del complemento se encuentra implicado en la formación de radicales libres del oxígeno que se relacionan con un incremento en la mortalidad (36).

### **1.2.2. Componentes celulares**

#### **1.2.2.1. El endotelio y las endotelinas**

El endotelio juega un papel fundamental en la respuesta inflamatoria tras la cirugía cardíaca. Se encarga de controlar el tono y la permeabilidad vascular, regula la coagulación y los fenómenos de trombosis y el paso de los leucocitos responsables de la inflamación tisular. La CEC es responsable de una activación generalizada del endotelio vascular y de una alteración de sus funciones.

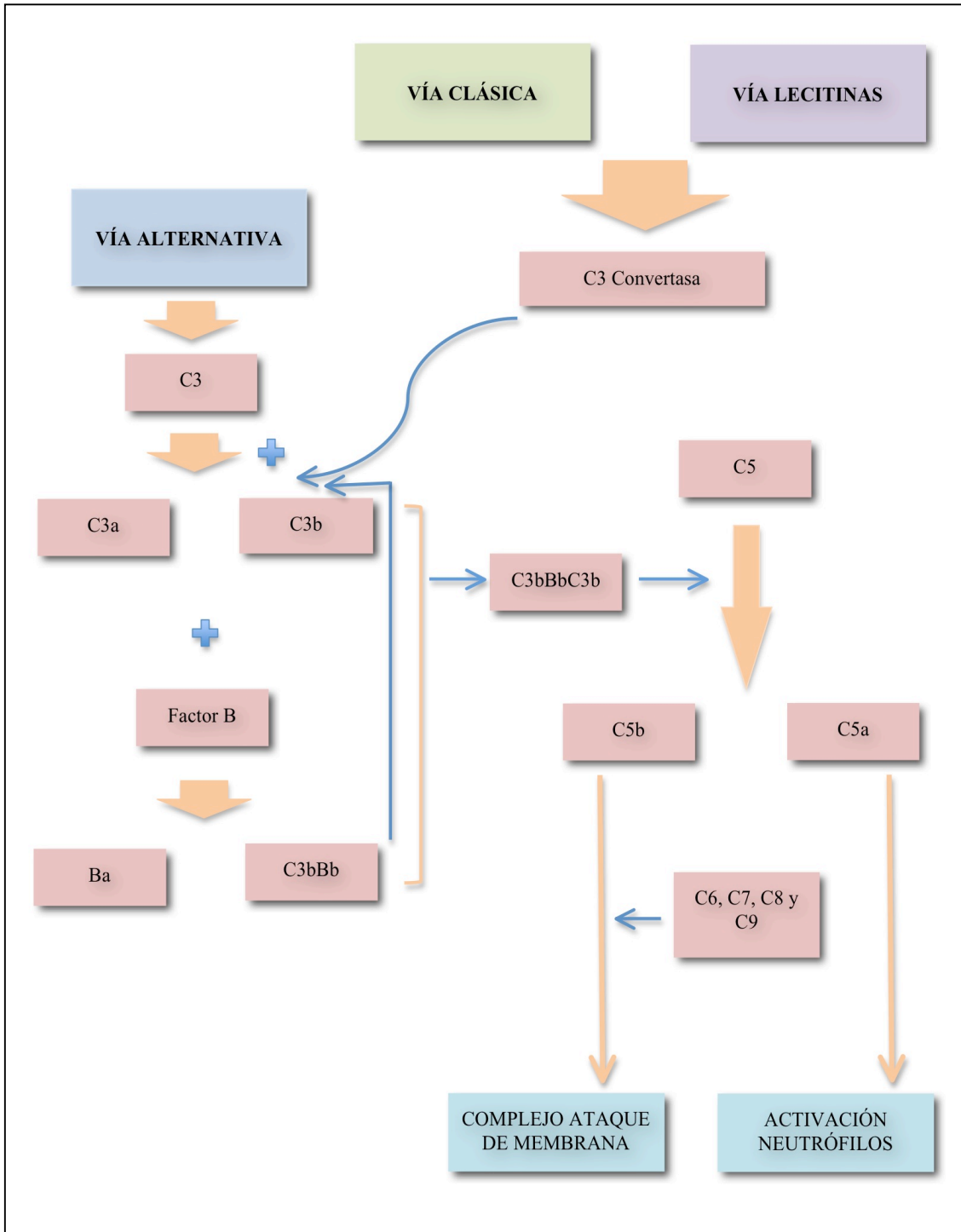


Figura 8. Sistema del complemento

El complemento, las endotoxinas y citoquinas y los fenómenos de isquemia-reperusión se encuentran implicados en este proceso al activar el factor de transcripción nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) que regula la transcripción de múltiples genes proinflamatorios (27, 37).

La endotelina-1 es un péptido de 21 aminoácidos (aa) liberado por el endotelio. Constituye un potente vasoconstrictor que regula la presión arterial y el gasto cardíaco. Zhu *et al.* encontraron un pico de endotelina-1 al final de la CEC que estaba relacionado con la duración de la CEC e inversamente relacionado con el volumen urinario registrado durante la intervención quirúrgica, indicando así una posible relación entre valores elevados de endotelina-1 en la disfunción renal tras la CEC (38).

### **1.2.2.2. Los leucocitos y la activación leucocitaria**

Inicialmente, tras el cebado del sistema de CEC, se produce una hemodilución responsable de una reducción del número de leucocitos. Sin embargo, durante la CEC y posteriormente, se incrementa tanto su número como su actividad (39).

Los neutrófilos son atraídos desde la sangre hacia los focos inflamatorios como consecuencia de su unión a las células endoteliales a través de moléculas de adhesión y la liberación de factores quimiotácticos. Los monocitos son activados durante la CEC pero más lentamente que los neutrófilos y es posible que desempeñen un papel importante en la hemostasia durante la cirugía cardíaca (28). Los linfocitos disminuyen en número durante 3 a 7 días tras la cirugía, que unido a una alteración de la función fagocítica de los leucocitos, puede favorecer una mayor susceptibilidad a desarrollar infecciones (40). Las fases en las que se produce la activación de los leucocitos son las siguientes:

### **Rodamiento de los leucocitos sobre el endotelio**

Las citoquinas proinflamatorias, los fenómenos de isquemia-reperusión, el trauma quirúrgico y las endotoxinas median la activación de las células endoteliales que

expresan en su superficie unas proteínas llamadas selectinas (selectina E y selectina P) mientras que los leucocitos expresan los ligandos para estas selectinas. La interacción entre selectinas endoteliales y sus ligandos son de baja afinidad y rápida disociación por lo que los leucocitos se desprenden y vuelven a unirse repetidas veces, “rodando” a lo largo de la superficie endotelial.

### **Activación de las integrinas**

Las células endoteliales en respuesta a la IL-1, al TNF y productos microbianos, generan quimiocinas (un tipo específico de citoquinas) que son transportadas a su superficie donde se unen a los receptores específicos de los leucocitos en rodamiento. Los leucocitos expresan a continuación las “integrinas” (CD11a/CD18, CD11b/CD18, CD11c/CD18) que aumentan la intensidad de la unión con las células endoteliales.

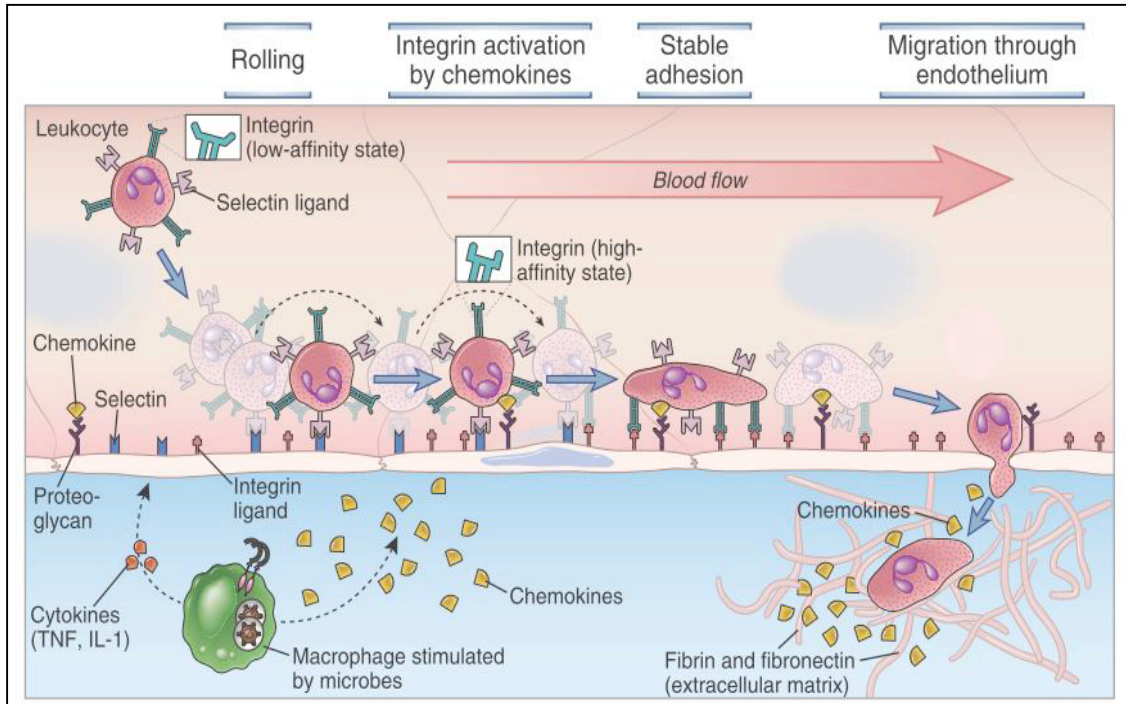
### **Adhesión de los leucocitos al endotelio**

Paralelamente a la activación de las integrinas, las células endoteliales expresan ligandos para las integrinas leucocitarias, la VCAM-1 y la ICAM-1. De esta forma los leucocitos se unen de una forma firme al endotelio.

### **Transmigración de los leucocitos a través del endotelio**

Las quimiocinas actúan sobre los neutrófilos adheridos y estimulan la migración celular a través de los espacios interendoteliales. Una vez que los neutrófilos se encuentran en el espacio intersticial, aumentan sus enzimas intracelulares como la elastasa y la mieloperoxidasa produciendo un daño tisular y aumentando la permeabilidad microvascular, favoreciendo el edema tisular y fenómenos de trombosis.

La mayoría de los investigadores consideran que los neutrófilos desempeñan un papel fundamental en el daño tisular como consecuencia de la CEC, y que el desarrollo de terapias dirigidas contra su activación atenuarían la respuesta inflamatoria (27, 28, 37).



**Figura 9. Fases de activación leucocitaria**

### 1.2.2.3. Las plaquetas y el factor activador plaquetario

Durante la CEC hay una reducción en el número absoluto de plaquetas que oscila entre el 30% y el 50% y una alteración de su función que favorece una coagulopatía en el postoperatorio. Esto se debe a la activación que experimentan durante la CEC, a la hemodilución, a la destrucción mecánica, a su adhesión a la superficie del circuito, al secuestro plaquetario en algunos órganos y a una coagulopatía de consumo (22).

La activación plaquetaria es multifactorial, y en ella se encuentran implicados la trombina, la heparina, la hipotermia y el contacto directo con el sistema de CEC. Una vez que las plaquetas son activadas, se adhieren a la superficie y contribuyen a la formación de trombos y microémbolos (22).

El factor de activación plaquetario (FAP) es un fosfolípido sintetizado por las plaquetas, las células endoteliales y miocárdicas. Además de participar en la activación plaquetaria, constituye un potente agente quimiotáctico de los neutrófilos que favorece la aparición de trombos al formar agregados. Numerosos estudios demuestran el efecto deletéreo que presenta el FAP durante la CEC originando un daño pulmonar y cardíaco, y su inhibición se ha considerado como una opción terapéutica para reducir la mortalidad asociada a la CEC (41, 42).

### **1.2.3. El fenómeno de isquemia-reperusión**

Durante la cirugía cardíaca, el pinzamiento aórtico origina un desplazamiento completo del flujo sanguíneo cardíaco y de gran parte del flujo sanguíneo pulmonar (ya que reciben una pequeña cantidad de sangre oxigenada procedente de las arterias bronquiales) lo que origina que el corazón, y en menor medida los pulmones, presenten inicialmente una situación de isquemia (39).

Como consecuencia de esta fase de isquemia, se produce un daño endotelial, responsable de una activación de los neutrófilos. A esto hay que añadir un incremento en la producción de radicales libres del oxígeno (peróxido de hidrógeno y anión superóxido), la liberación de metabolitos del ácido araquidónico (prostaciclina), de citoquinas proinflamatorias por las células isquémicas (TNF- $\alpha$  e interleuquinas) y la activación del sistema del complemento y de la coagulación (35).

Tras retirar el pinzamiento aórtico y durante la fase de recalentamiento, tiene lugar la reperusión, que favorece la entrada de oxígeno y una elevación de los niveles de radicales libres, que son responsables de dañar las células endoteliales de la microcirculación y estimular la respuesta inflamatoria (43). Los macrófagos alveolares

y los polimorfonucleares activados se adhieren a las células endoteliales, originando una desestructuración de la arquitectura broncoalveolar y la aparición de edema intersticial y parenquimatoso (44, 45).

### **1.2.3.1. Citoquinas**

Las citoquinas son proteínas liberadas por macrófagos, monocitos, fibroblastos y células endoteliales activadas. Constituyen un componente fundamental en la respuesta inflamatoria asociada a cirugía cardíaca al favorecer la activación y la unión de células del sistema inmune a las áreas que han sufrido un daño tisular o infección. Para llevar a cabo sus funciones, se unen a receptores específicos de la superficie celular. El balance entre las citoquinas proinflamatorias (TNF, IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$ ) y antiinflamatorias (IL-10, IL-1ra, TGF- $\beta$ ) va a determinar la evolución del paciente (35). De esta forma, niveles elevados de citoquinas proinflamatorias han sido relacionadas con la aparición de complicaciones tras la cirugía cardíaca.

### **1.2.3.2. Producción de óxido nítrico**

El óxido nítrico es un mediador biológico que se encuentra implicado en la regulación del tono vasomotor de la circulación sistémica y pulmonar, desempeña una función protectora en la respuesta inflamatoria y juega un papel fundamental en la nocicepción, en la memoria y en la función eréctil (27).

En condiciones normales es sintetizado por las células endoteliales tras la conversión del aminoácido L-arginina a L-citrulina por la enzima calcio dependiente óxido nítrico sintetasa (cNOS) y rápidamente oxidado a nitrito, que a su vez es transformado en nitrato. Sin embargo, durante la respuesta inflamatoria desencadenada por la CEC, como consecuencia de la liberación de citoquinas y de endotoxinas se produce un incremento de la isoforma enzimática óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) que se encuentra en una gran variedad de tejidos (células endoteliales, hepatocitos, células de Kuppfer, etc) y favorecerá la producción de óxido nítrico en



cantidades mucho mayores, originando un aumento de la permeabilidad vascular, una vasodilatación exagerada y favoreciendo la agregación leucocitaria y plaquetaria en el endotelio vascular (27, 46).

#### **1.2.3.3. Ácido araquidónico y metabolitos**

La CEC origina una disminución en los niveles de tromboxano A<sub>2</sub>, un potente vasoconstrictor que promueve la agregación plaquetaria; y se incrementan los niveles de prostaglandina E<sub>1</sub>, prostaglandina E<sub>2</sub>, prostaciclina y leucotrienos. Como resultado, se produce una tendencia hacia la vasodilatación y un aumento de la permeabilidad vascular (38).

#### **1.2.3.4. Radicales libres del oxígeno**

La activación leucocitaria da lugar a la producción de radicales libres del oxígeno, tales como el anión superóxido y el peróxido de hidrógeno que actúan a nivel de la membrana lipídica, aumentando su permeabilidad y disminuyendo la función cardíaca y pulmonar. Además actúan sobre el óxido nítrico, lo que precipita fenómenos de trombosis y vasoespasmo (47).

#### **1.2.4. Activación del SRIS por endotoxinas**

La endotoxemia hace referencia a la presencia de endotoxinas en la sangre. Las endotoxinas, también conocidas como lipopolisacáridos (LPS), son un componente de las paredes celulares externas de las bacterias Gram negativas que son liberados durante su crecimiento y replicación o tras su destrucción como consecuencia de la administración de antibióticos. Son potentes activadores del sistema del complemento y de las citoquinas y constituyen uno de los mayores estímulos para el desarrollo del SRIS (48, 49).

En el plasma, las endotoxinas se unen a una proteína plasmática de la unión (LBP), y el complejo se une a CD40 en los macrófagos y células dendríticas. Cuando entran en contacto con los receptores CD14 de los macrófagos se produce la activación de la proteinquinasa e inducen la producción de TNF- $\alpha$  y óxido nítrico y se incrementa el consumo de oxígeno en el postoperatorio (50).

La endotoxemia es frecuente en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca. Durante la derivación cardiopulmonar tiene lugar una disminución del flujo sanguíneo esplácnico que puede desembocar en isquemia de la mucosa intestinal y en una translocación bacteriana que libera endotoxinas hacia el torrente sanguíneo (50, 51).

No está claro que la endotoxemia constituya un importante factor de morbilidad en el postoperatorio de cirugía cardíaca sin embargo, se ha demostrado la presencia de endotoxinas en sangre en numerosos estudios y se han encontrado niveles elevados de endotoxinas en pacientes pediátricos intervenidos de defectos cardíacos congénitos (52).

### **1.2.5. Implicaciones clínicas de la respuesta inflamatoria en cirugía cardíaca**

La respuesta inflamatoria sistémica que se origina tras la cirugía cardíaca, juega un papel muy importante en la morbilidad y mortalidad de los pacientes sometidos a CEC. La respuesta inflamatoria contribuye a la patogénesis de la disfunción neurológica, pulmonar, cardiovascular, hematológica y del sistema inmune en el postoperatorio de cirugía cardíaca.

#### **1.2.5.1. Repercusión neurológica**

Las complicaciones neurológicas incrementan la morbimortalidad perioperatoria en cirugía cardíaca. Los infartos cerebrales tienen una incidencia de hasta el 1% al 3%, mientras que otras alteraciones como las convulsiones aparecen hasta en un 5%-10 %. La disfunción cognitiva durante el postoperatorio inmediato aparece hasta en un 69% y puede persistir hasta un mes en el 36% de los casos (53).

### **1.2.5.2. Repercusión pulmonar**

La disfunción pulmonar tras cirugía cardíaca incrementa la morbilidad favoreciendo la aparición de complicaciones neurológicas, renales e infecciosas, y está relacionada con un aumento en el tiempo de ventilación mecánica y de estancia hospitalaria. El daño pulmonar agudo grave aunque sólo se presenta en un 1%-3% se ha asociado con una mortalidad del 50%. Sin embargo, lesiones de menor gravedad, como alteraciones en la complianza pulmonar y alteraciones de la relación ventilación/perfusión aparecen hasta en un 12% de los pacientes. El riesgo y la gravedad del daño pulmonar se relaciona con el tiempo de CEC, y posiblemente con el tipo de oxigenador empleado (27).

### **1.2.5.3. Repercusión cardiovascular**

La respuesta inflamatoria sistémica está relacionada con la disfunción cardiovascular tras la CEC. La inestabilidad hemodinámica que tiene lugar tras la cirugía cardíaca está relacionada con la liberación de citoquinas proinflamatorias como la IL-6. Además, existe una relación clara entre la liberación de mediadores inflamatorios y el “stunning” miocárdico, isquemia y desensibilización  $\beta$ -adrenérgica. Alteraciones en el movimiento de la pared del ventrículo izquierdo y episodios de isquemia miocárdica se correlacionan con un incremento en las concentraciones de IL-6 e IL-8. Las alteraciones en la homeostasis del óxido nítrico pueden estar relacionadas también con la patogénesis de la disfunción cardíaca (28).

### **1.2.5.4. Repercusión renal**

La disfunción renal postoperatoria aparece en un 7%-13% de los pacientes, y un 1%-1,5% requieren algún tipo de terapia de reemplazo renal (TRR). La insuficiencia renal relacionada con la cirugía cardíaca aumenta el tiempo de estancia hospitalaria y la mortalidad. La mortalidad de los pacientes que requieren de terapias de diálisis es de un 28%-64%. Existe una clara relación entre el tiempo de CEC y la disfunción renal (27). El daño originado por los fenómenos de isquemia-reperfusión en combinación con la

respuesta inflamatoria de la CEC parecen ser las principales causas. La respuesta inflamatoria es responsable de una hipoperfusión renal al originar una inestabilidad hemodinámica y una vasoconstricción de las arteriolas renales que alteran el flujo renal (27).

### **1.2.5.5. Repercusión hepática**

La disfunción hepática es frecuente, y hasta un 47% de los pacientes desarrollan una disfunción transitoria en el postoperatorio. Está relacionada con el tiempo de CEC y con un aumento en la mortalidad. Los fenómenos de isquemia-reperfusión y la liberación de TNF- $\alpha$ , IL-6 y el complemento (C3a y C4a) están implicados en la patogénesis de la disfunción hepatocelular (27).

### **1.2.5.6. Repercusión hemostática**

La CEC origina defectos hemostáticos que pueden contribuir significativamente a la morbilidad perioperatoria. Algunos de los mecanismos incluyen la activación por contacto de las cascadas de la coagulación y fibrinolítica por el circuito de la CEC, la disfunción plaquetaria y la alteración de la permeabilidad capilar durante el daño endotelial. Por otro lado, la cantidad de sangrado durante el postoperatorio se relaciona con el grado de activación de la cascada del complemento (28, 31).

### **1.2.5.7. Repercusión inmunosupresora**

La CEC se relaciona con un aumento en la inmunosupresión de los pacientes y juega un papel importante en el desarrollo de infecciones en el postoperatorio. La inmunosupresión se relaciona con una producción excesiva de citoquinas antiinflamatorias y una disminución en el número de linfocitos T colaboradores y de monocitos (28, 31).

### 1.2.6. Medidas terapéuticas

Numerosas estrategias se han propuesto para limitar o prevenir la inflamación inducida por la CEC en modelos experimentales, sin embargo, sus resultados en seres humanos no han sido totalmente concluyentes.

**Tabla 1. Medidas terapéuticas para atenuar la respuesta inflamatoria de la CEC**

<b>. Medidas farmacológicas</b>
- Corticoesteroides
- Inhibidores de la serin proteasa: Aprotinina
- Inhibidores de la fosfodiesterasa: Pentoxifilina, milrinona
- Antioxidantes: Superóxido dismutasa, N-acetilcisteína, alopurinol, catalasa, manitol, calcio antagonistas, vitaminas C y E
- Liberadores del óxido nítrico: Nitroprusiato sódico
- Inhibidores del complemento: Pexilizumab (anti – C5)
<b>. Estrategias mecánicas</b>
- Hemofiltración
- Filtros de leucocitos
- Control de la temperatura
- Flujo de la CEC
- Circuitos recubiertos de heparina
<b>. Descontaminación digestiva</b>
<b>. Técnicas de ahorro de sangre</b>

### 1.2.6.1. Medidas farmacológicas

#### 1.2.6.1.1. Corticoesteroides

Los corticoesteroides se han empleado en cirugía cardíaca durante más de 30 años. Sin embargo su mecanismo de acción no está completamente definido. Se piensa que son capaces de suprimir el estímulo responsable de la expresión de proteínas proinflamatorias mediante la inhibición de los procesos de transcripción en diferentes tipos celulares. Algunas líneas de estudio sugieren que el empleo de corticoesteroides reduce la inflamación originada por la CEC disminuyendo la permeabilidad capilar, la formación de edema, la migración leucocitaria, la proliferación capilar y el depósito de colágeno. Además de limitar la activación del sistema del complemento y la liberación de endotoxinas, permitirían disminuir la adhesión leucocitaria y la liberación de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8 y aumentar la expresión de citoquinas antiinflamatorias como IL-10 (38, 41).

Aunque algunos estudios proponen que el empleo de corticoesteroides mejoran la hemodinámica, la perfusión miocárdica, el índice cardíaco, la inflamación bronquial y la hipertermia tras la CEC, existen controversias en este punto. A pesar de que teóricamente su empleo pudiera incrementar el riesgo de infección postoperatoria, hiperglucemia y mayor tiempo de ventilación mecánica, no existen datos concluyentes para asegurar que su uso esté relacionado con un pronóstico negativo (31, 38, 41).

Como recomendación general, las guías de expertos elaboradas por la *American Heart Association* y la *American College of Cardiology* consideran que los corticoesteroides son fármacos de bajo coste económico y que podrían reducir la respuesta inflamatoria originada por la CEC. Aunque son necesarios más estudios que demuestren de forma definitiva sus beneficios, son fármacos que se emplean diariamente en la práctica de la cirugía cardíaca en todo el mundo (27, 54).

#### 1.2.6.1.2. Inhibidores de la serin proteasa

La aprotinina es un inhibidor potente y no específico de la serin proteasa sintetizado a partir del tejido pulmonar bovino que inhibe numerosas proteasas como la enzima fibrinolítica tripsina, la calicreína y la plasmina, las cuales constituyen elementos principales en la cascada de la inflamación. Durante años, la aprotinina ha sido administrada como agente antifibrinolítico con el propósito de reducir el sangrado en las intervenciones de cirugía cardíaca.

En la última década hay numerosos estudios que demuestran el papel que juega la aprotinina en la reducción de la respuesta inflamatoria originada por la CEC, probablemente por su acción antiinflamatoria, similar a la de los corticoesteroides y su capacidad de actuar sobre la liberación de citoquinas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$  y la IL-6 y reducir la activación del complemento (35).

A partir de 1980 algunos estudios demostraron su capacidad de reducir el sangrado postoperatorio y la necesidad de transfusiones sanguíneas (55). Sin embargo, en el año 2006, los estudios publicados por Karkouti y Mangano, cuestionaban la seguridad de este fármaco al observar hasta el doble de complicaciones cardíacas, renales y cerebrales en los pacientes a los que se les administraba aprotinina (55). Finalmente se diseñó el estudio BART (*“Blood Conservation using Antifibrinolytics: a Randomized Trial in high-risk cardiac surgery patients”*). El estudio se realizó en pacientes de elevado riesgo intervenidos de cirugía cardíaca y se compararon la aprotinina con el ácido tranexámico y el ácido aminocaproico. Los resultados demostraron que la aprotinina, comparada con los otros dos agentes antifibrinolíticos era el fármaco más eficaz para el control del sangrado. Sin embargo, el estudio también reveló que aquellos pacientes que habían recibido aprotinina presentaban una mortalidad a los 30 días un 50% mayor que el grupo que no la había recibido. Tras estos primeros resultados del estudio, la FDA (*Food and Drug Administration*) anunció en 2007, que la aprotinina debía dejar de comercializarse, algo que no ha cambiado hasta la fecha (56, 57).

#### **1.2.6.1.3. Inhibidores de la fosfodiesterasa**

Los inhibidores de la fosfodiesterasa constituyen un grupo de fármacos que han sido estudiados durante décadas por sus efectos antiinflamatorios. Estos fármacos previenen la escisión del adenosin monofosfato fosfodiesterasa cíclico (cAMP). El incremento intracelular de la cAMP y de los niveles de calcio, aumentan el inotropismo miocárdico y reducen las resistencias vasculares originando una vasodilatación periférica. Además presentan un efecto antiinflamatorio, posiblemente mediante el mismo mecanismo y podrían ser especialmente útiles en el tratamiento de la disfunción ventricular tras la cirugía cardíaca (58).

La pentoxifilina ha demostrado que es capaz de reducir los requerimientos energéticos de la célula y la respuesta inflamatoria mediante la inhibición de la 5' nucleotidasa (27).

La milrinona, un inhibidor específico de la fosfodiesterasa III, administrado en perfusión durante la CEC disminuye la producción de IL-6 y de IL- $\beta$  y la liberación de endotoxinas y mejora la función ventricular izquierda durante la cirugía de baipás coronario (41, 58). Otro de los efectos de la milrinona es mejorar la circulación esplácnica en pacientes sometidos a CEC disminuyendo los niveles de mediadores de la inflamación y aumentando el pH de la mucosa gástrica (un indicador de perfusión gastrointestinal) (59).

Sin embargo, muchos de los posibles efectos beneficiosos del empleo de inhibidores de la fosfodiesterasa en la CEC aún tienen que demostrarse y hay que valorar los efectos secundarios que pueden tener como la vasodilatación e hipotensión excesiva.

#### **1.2.6.1.4. Antioxidantes**

Como regla general, las células toleran un tiempo límite de isquemia a partir del cual tiene lugar la muerte celular que desemboca en fenómenos de isquemia-



reperusión. El restablecimiento del flujo sanguíneo en los tejidos isquémicos libera radicales libres de oxígeno responsables del daño endotelial. La depleción de sustancias antioxidantes como la vitamina C y E que origina la CEC, agrava esta situación (28).

La terapia con compuestos antioxidantes, tales como el superóxido dismutasa, catalasa, manitol, alopurinol, N-acetilcisteína, calcio antagonistas y vitaminas C y E, ha demostrado su eficacia en estudios experimentales en animales. Sin embargo, estos estudios no han sido concluyentes en seres humanos (27, 58, 60).

### **1.2.6.1.5. Liberadores de óxido nítrico**

Las citoquinas proinflamatorias y las endotoxinas son responsables de una producción excesiva de óxido nítrico mediante la activación de la isoforma enzimática iNOS. La administración de compuestos liberadores de óxido nítrico puede que prevengan los efectos proinflamatorios de iNOS.

El nitroprusiato sódico es un fármaco liberador de óxido nítrico con efectos vasodilatadores empleado para tratar la hipertensión severa. Varios estudios han propuesto que su administración puede atenuar la respuesta inflamatoria originada por la CEC, así como la activación del complemento (58, 61).

### **1.2.6.1.6. Inhibidores del complemento**

La proteína C5 juega un papel fundamental en la cascada del complemento. El anticuerpo recombinante pexelizumab es capaz de bloquear C5, evitando la formación de C5a y C5b-9, y es posible que pudiera tener utilidad en la supresión de la respuesta inflamatoria, especialmente en aquellos pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas con períodos prolongados de pinzamiento aórtico. Sin embargo, su uso no está aún extendido (62).

### **1.2.6.2. Estrategias mecánicas**

#### **1.2.6.2.1. Hemofiltración**

Como consecuencia del cebado del sistema de CEC y de las soluciones de cardioplegia que son administradas durante la cirugía, se produce una hemodilución que favorece la aparición de complicaciones neurológicas, pulmonares, renales y hemostáticas (58).

El uso de filtros de hemoconcentración que permiten la eliminación del exceso de agua libre y las moléculas de bajo peso molecular del plasma, han demostrado mejorar la hemodinámica y reducir la activación del sistema del complemento, las pérdidas de sangre y la liberación de citoquinas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 e IL-8, especialmente en pacientes pediátricos intervenidos de cirugía cardíaca (38).

Sin embargo, los efectos beneficiosos de la hemofiltración sobre la activación de la respuesta inflamatoria tras la CEC en adultos y la disminución de la mortalidad y las complicaciones postoperatorias no se han demostrado (41).

#### **1.2.6.2.2. Filtros de leucocitos**

La activación leucocitaria, especialmente de neutrófilos, constituye una parte importante de la respuesta inflamatoria durante la CEC. Con esta idea en mente, se desarrollaron estudios para observar los efectos de la leucorreducción en cirugía cardíaca. Aunque la depleción de leucocitos en modelos animales ha demostrado reducir el daño pulmonar inducido por los radicales libres del oxígeno y la disfunción cardíaca tras la CEC, no hay datos concluyentes de que en humanos logren un claro beneficio (38, 41).

#### **1.2.6.2.3. Temperatura**

No está claro la temperatura óptima con la que llevar a cabo la CEC. La hipotermia en torno a 28-30 °C ha logrado reducciones significativas en las moléculas de adhesión leucocitaria, neutrófilo elastasa, TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6 en comparación con pacientes en normotermia. Aunque hay datos que sugieren que el uso de la hipotermia durante la CEC es capaz de reducir los requerimientos de fármacos vasopresores, no hay evidencias que permitan reducir la mortalidad, mejore la función miocárdica o disminuya el riesgo de disfunción neurológica (63).

#### **1.2.6.2.4. Flujo de CEC**

En condiciones fisiológicas el flujo sanguíneo es pulsátil. Se ha propuesto que el empleo de un flujo pulsátil durante la CEC sería capaz de reducir la respuesta inflamatoria. Aunque se han realizado estudios en los que se ha visto una reducción de la liberación de endotoxinas y otros mediadores proinflamatorios, la mayoría de los estudios no han demostrado que este flujo pulsátil atenúe la respuesta inflamatoria (41).

#### **1.2.6.2.5. Circuitos recubiertos de heparina**

El empleo de circuitos recubiertos de heparina han demostrado reducir la activación de la cascada del complemento, los niveles de citoquinas proinflamatorias y la expresión de moléculas de adhesión de los leucocitos y mejorar la función plaquetaria (35, 38, 41). En 2007, Mangoush *et al.* (64) en un metaanálisis de 3434 pacientes, observó una disminución en el tiempo de ventilación mecánica, en la incidencia de transfusión sanguínea en el postoperatorio y en la estancia en cuidados intensivos y hospitalaria.

### **1.2.6.3. Descontaminación digestiva selectiva**

La descontaminación digestiva es una técnica que pretende reducir el contenido de enterobacterias intestinales mediante la administración de antibióticos orales no absorbibles como la polimixina E, la tobramicina y la anfotericina B. Hay estudios que demuestran una reducción de las concentraciones de endotoxinas, TNF- $\alpha$  e IL-6 en pacientes sometidos a CEC. Sin embargo, no se ha demostrado una disminución en la mortalidad mediante estas técnicas, por lo que deben realizarse más estudios (27).

### **1.2.6.4. Técnicas de ahorro de sangre**

La transfusión de concentrados de hematíes es uno de los factores que más contribuye a la respuesta inflamatoria durante la CEC y está relacionada con una mayor incidencia de complicaciones infecciosas y pulmonares (58). Se han propuesto diferentes intervenciones para reducir la incidencia de transfusiones sanguíneas durante la cirugía cardíaca entre las que se encuentran el manejo adecuado de la medicación antitrombótica y antiagregante antes de la cirugía, el empleo de medicación antifibrinolítica, la cirugía de revascularización coronaria sin CEC, los recuperadores de sangre y el seguimiento de guías de transfusión sanguínea (27, 58).

### **1.2.6.5. Cirugía cardíaca sin CEC**

Inicialmente se pensó que la cirugía cardíaca sin CEC no originaría una respuesta inflamatoria. Con este propósito, se ha intentado impulsar en las últimas décadas la cirugía sin derivación cardiopulmonar. Varios estudios se han realizado en los últimos años y es posible que mediante esta técnica se reduzcan las transfusiones sanguíneas, el daño miocárdico, las complicaciones neurológicas y el coste y el tiempo de estancia en las unidades de cuidados intensivos. Raja *et al.* (65) observaron que los niveles de estrés oxidativo, la liberación de citoquinas y complemento, neutrófilos y activación endotelial eran significativamente menores que en la cirugía con CEC sin embargo, no se ha demostrado claramente que la disminución de la respuesta inflamatoria se relacione con un mejor pronóstico y una mayor supervivencia.

Posiblemente, la lesión quirúrgica, la succión del corazón para su manipulación, el empleo de protamina y otros fármacos ocasionen esta respuesta inflamatoria, que aunque es menos conocida, no se llega a prevenir (66, 67).

### 1.3. PROCALCITONINA

En el año 1962 se tuvo constancia por primera vez de la existencia de una hormona que intervenía en la regulación del metabolismo del calcio. El origen de esta nueva hormona, que sería conocida con el nombre de calcitonina, se le atribuyó a la glándula tiroides. Los precursores intracelulares de la calcitonina fueron descubiertos por Moya *et al.* en 1975 (68). Entre estos precursores se encuentra la procalcitonina (PCT), una proteína que en los últimos años ha tenido una importancia fundamental en la detección y en el diagnóstico diferencial de los estados de inflamación y cuya estructura exacta se conoce desde 1981 (69).

Inicialmente, fue difícil entender el papel fisiológico que desempeñaba la PCT, ya que sólo se observaron niveles elevados en pacientes afectados por carcinomas de tiroides o por carcinomas de pulmón de células pequeñas. Sin embargo, en 1991, meses antes de la guerra del Golfo, un grupo de médicos franceses, Bomande *et al.* estudiando marcadores de daño pulmonar grave en pacientes quemados que inhalaban gases tóxicos, observaron niveles elevados de PCT en pacientes sépticos. Posteriormente, en el año 1993, los trabajos realizados por Assicot *et al.* (70) revelaron niveles elevados de PCT en pacientes que presentaban infecciones bacterianas. Estos hallazgos supusieron que la PCT adquiriera la importancia que hoy en día se le da en el diagnóstico de procesos inflamatorios. A pesar de ello, actualmente existen muchas dudas sobre su metabolismo y la función que desempeña.

### 1.3.1. Características bioquímicas

La PCT, constituye junto con la amilina, adrenomedulina, calcitonina y CGRP I y II (calcitonin gene-related peptides) un grupo de proteínas conocidas como “CAPA protein family” (Calcitonin gene-related peptide Amylin-(Pro-)calcitonin-Adrenomedullin family) debido a las características comunes en su estructura de aa, lugares de escisión enzimática y sus propiedades de unión a receptores.

Existen un total de cinco genes “CALC” que codifican a las diferentes proteínas de este grupo. El gen CALC-I, se localiza en el brazo corto del cromosoma 11, y es el precursor de la PCT y de CGRP-I. El gen CALC-II, que codifica a CGRP-II. El gen CALC -III, constituye un pseudogén que no se encuentra implicado en la codificación de ninguna proteína. Y los genes CALC-IV y CALC-V, que contienen la información de la adrenomedulina y la amilina, respectivamente (71).

El producto original del gen CALC-I es un polipéptido de 141 aa y 16 kilodaltons (kDa) conocido como preprocalcitonina, que tras ser escindido por una endopeptidasa en su porción N-terminal, originará la PCT en las células C del tiroides. La PCT es una proteína de 116 aa con un peso molecular de 13 kDa. Está constituida estructuralmente por una región aminoterminal de 57 aa (N-PCT), una región media, la calcitonina inmadura de 32 aa (CT), y una región carboxiterminal con 21 aa, la katalcalcina o péptido-I-carboxiterminal de CT (CCP-I). Por acción de la prohormona convertasa, la PCT se fragmenta en N-PCT y en el conjugado CT-CCP-I, que nuevamente por proteólisis se transformará en CT y CCP-I libre. La calcitonina inmadura por acción de la enzima monooxigenasa amidante de peptidil-glicina (PAM) dará lugar a la hormona calcitonina activa biológicamente (69, 71, 72).

En condiciones fisiológicas, prácticamente la totalidad de la PCT que se origina en las células C del tiroides es transformada en calcitonina. A ello hay que añadir que la transcripción extratiroidea del gen CALC-I, en órganos como el hígado, pulmón, páncreas, riñón y testículos es escasa, por lo que los niveles de PCT que se encuentran en la circulación general en las personas sanas, son inferiores a 0,5 ng/ml o en muchos

casos indetectables. Por otra parte, no existen enzimas que se encarguen del metabolismo de la PCT circulante. Esto significa que si, por cualquier circunstancia, parte de la PCT escapa a la proteólisis intracelular y es segregada a la circulación, permanecerá inalterada durante su vida media de 25-30 horas, a diferencia de la calcitonina, que presenta una vida media de 4-5 minutos (72).

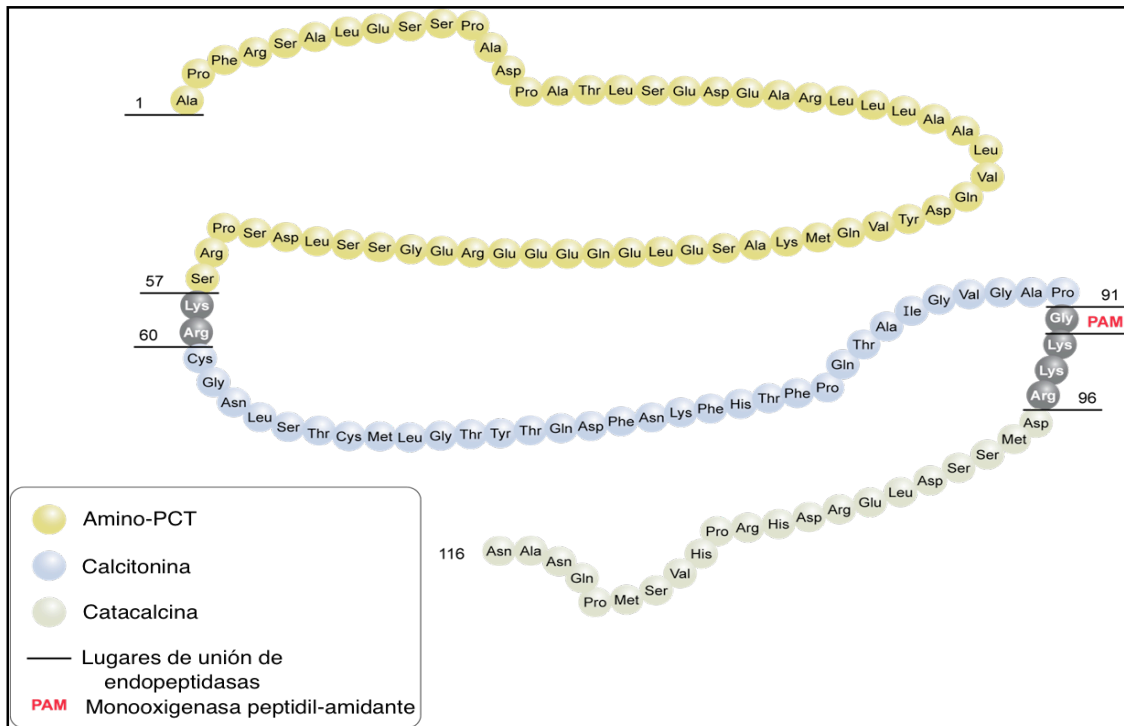
Sin embargo, la síntesis de PCT puede ser inducida por una gran variedad de estímulos. Las endotoxinas bacterianas, principalmente los LPS de las bacterias Gram negativas, constituyen el mayor estímulo para su producción. Las infecciones parasitarias también son responsables de un aumento de los niveles de PCT y respecto a las infecciones fúngicas los datos son controvertidos. Por el contrario, la concentración de PCT es baja cuando la infección es de origen vírico o está localizada y no conduce a una respuesta inflamatoria sistémica. Por otra parte, en situaciones críticas no asociadas a infección, como quemaduras graves, politraumatismos, pancreatitis, neumonitis químicas, cirugía mayor, shock cardiogénico prolongado, enfermedades autoinmunes y neoplasias, también pueden encontrarse concentraciones elevadas de PCT, aunque en menor cuantía (73).

Una excepción la constituyen los recién nacidos en los que, haya o no un proceso infeccioso, se observa una elevación fisiológica de PCT durante las primeras horas de vida, alcanzando el pico máximo entre las 18-30 horas (74).

### **1.3.2. Mecanismos moleculares implicados en la secreción de PCT**

La regulación que experimenta la PCT precursora de la hormona calcitonina en el tiroides es diferente a la que tiene lugar en los procesos inflamatorios. En las células C del tiroides, los niveles elevados de calcio y otros estímulos como los glucocorticoides, el glucagón, la gastrina o una estimulación beta adrenérgica, inducen la expresión del gen de la calcitonina, a diferencia de la somatostatina y de la vitamina D que suprimen su producción (69).

Sin embargo, durante los procesos inflamatorios, la PCT no es producida por las células C del tiroides y ni la hipercalcemia ni ningún otro estímulo de los citados con anterioridad son responsables de su incremento. La producción de PCT durante los procesos inflamatorios esta ligada a las citoquinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ ) y a las endotoxinas bacterianas (75, 76).



**Figura 10. Estructura molecular de la PCT**

Se ha demostrado que los LPS bacterianos constituyen el mayor estímulo para producción de PCT. Tras la administración intravenosa en un paciente sano de LPS, se produce una elevación inicial de TNF- $\alpha$  que alcanza su valor pico a los 90 minutos, seguido de la IL-6, cuyo valor máximo se alcanza a los 180 minutos. Mientras que la PCT comienza a elevarse a las 3-6 horas, alcanzando su valor pico a las 6-8 horas (77). Este comportamiento es el mismo que se observa en aquellos pacientes que presentan



un cuadro séptico. Con una vida media de 24-30 horas en la circulación sistémica, la PCT es muy estable y fácilmente detectable en plasma y en suero.

### 1.3.3. Síntesis de la PCT

Desde que en 1993 se describiera por primera vez la presencia de PCT en sangre en pacientes sépticos, son muchos los estudios que han tratado de identificar su lugar de producción y sus mecanismos de regulación. Assicot *et al.* (70) demostraron la presencia de concentraciones elevadas de PCT en pacientes sépticos que estaban tiroidectomizados, lo que indicaba que su origen no se encontraba en las células C del tiroides. Por tanto, en ausencia de infección, la transcripción extratiroidea del gen CALC-I, está suprimida, pero cuando tiene lugar un proceso infeccioso o inflamatorio, este gen es expresado por diferentes tipos de células distribuidas por todo el cuerpo, y la PCT es liberada al torrente sanguíneo de forma continua. Desde finales de los años noventa, han aparecido estudios que indican la presencia de una cantidad variable de mRNA de PCT-I y PCT-II en diferentes tejidos y cuya máxima expresión se encuentra en el hígado, el pulmón, el riñón y los testículos (78). El incremento de los niveles de PCT en estas situaciones no va seguido de un incremento en la concentración de calcitonina, algo que puede explicarse por un doble mecanismo. Por un lado, las citoquinas proinflamatorias y las endotoxinas inhibirían la proteólisis de la cadena de PCT, y por otro lado, fuera de las células C del tiroides no existirían los gránulos y las enzimas necesarias para su procesamiento (79).

Se ha propuesto que uno de los principales puntos de producción de la PCT eran los leucocitos. Sin embargo, parece que esta hipótesis no es correcta, ya que como se ha podido demostrar, los pacientes leucopénicos con sepsis, aunque pueden presentar valores de PCT inferiores, sus concentraciones son todavía marcadamente elevadas (80).

En un experimento en el que se obtuvieron muestras sanguíneas de diferentes zonas de pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con CEC, se observó que los niveles de PCT fueron mayores en las muestras extraídas de las venas hepáticas, lo que hizo

suponer que la PCT se sintetizaba en el área hepatoesplénica. Sin embargo, debido al daño que experimenta la barrera mucosa del intestino durante la CEC, es posible que una cantidad variable de endotoxinas alcancen la circulación portal y sean las responsables de la estimulación de la PCT (78).

### **1.3.4. Eliminación de la PCT**

La ruta específica de eliminación de la PCT no se ha conseguido establecer aunque posiblemente, al igual que otras proteínas, sea degradada por proteólisis. Según los estudios realizados por Meisner *et al.* (81) la excreción renal de la PCT es de aproximadamente un tercio de la concentración plasmática. Aunque se ha observado que la tasa de eliminación de la PCT en pacientes con disfunción renal grave puede estar prolongada hasta en un 30%-50% (82).

Las técnicas de hemofiltración y hemodiálisis pueden eliminar cantidades significativas de PCT. La influencia en las concentraciones plasmáticas pueden diferir en función del tipo de procedimiento y de los filtros empleados. Debido además a los fenómenos de adsorción, la influencia parece ser mayor en las primeras horas de utilización del filtro (83, 84).

### **1.3.5. Importancia fisiológica de la PCT**

Se han llevado a cabo numerosos intentos para conocer la función biológica de la PCT. Es difícil pensar que durante un proceso inflamatorio, el organismo malgaste energía en producir una proteína que no vaya a desempeñar ninguna función. Sin embargo, hasta la fecha, se desconoce el papel fisiológico que juega la PCT en la circulación general.

La posible relación de la PCT en el metabolismo del calcio y el fosfato se basa en la similitud estructural que presenta con la calcitonina. Sin embargo, a pesar de que los pacientes sépticos presentan en ocasiones hipocalcemia, no se ha demostrado una relación concluyente entre los niveles de calcio, fosfato y PCT (85).

La hipótesis de que la PCT tenga un efecto “proinflamatorio” o favorecedor de la inflamación también ha sido planteada, aunque no ha suscitado una gran atención. Es conocido que una concentración elevada de PCT durante la sepsis es un indicador de mal pronóstico. Sin embargo, es posible que la PCT no sólo sea un simple marcador de mal pronóstico, sino que además sea un factor favorecedor de mortalidad. De esta forma, hay estudios que revelan que la administración de PCT intravenosa es capaz de inducir la liberación de citoquinas proinflamatorias. En un estudio se demostró cómo la administración de PCT multiplicó por dos la tasa de mortalidad de ratones con sepsis, mientras que su neutralización con anticuerpos policlonales aumentó la tasa de supervivencia (86). Se ha observado además que la PCT es capaz de disminuir la capacidad fagocítica y candida de los neutrófilos (87).

Por otro lado, se encuentra la teoría de la función antiinflamatoria de la PCT. Se ha propuesto la idea de que la PCT actúe como un “anti-inflamatorio no esteroideo” durante el proceso inflamatorio. Desde hace tiempo se conoce el efecto analgésico de la calcitonina, y aunque el mecanismo exacto se desconoce, se ha empleado en el tratamiento del dolor asociado a metástasis osteolíticas. La PCT, podría ejercer un efecto similar. *In vitro* se ha observado una disminución en los niveles de tromboxano B2 tras añadir calcitonina o PCT al medio. Este efecto fue dosis dependiente y era más llamativo para la PCT. El mecanismo por el cual pueda ejercer esta función posiblemente esté mediado por la inhibición de la prostaglandina-G,H-sintetasa, similar al que ejercen los antiinflamatorios no esteroideos y no requeriría la unión de la hormona a un receptor específico celular (69).

En relación al sistema inmune, estudios experimentales apoyan la hipótesis de un papel inmunomodulador de la PCT. Los LPS de las bacterias Gram negativas constituyen uno de los mediadores más potentes en la patogénesis de la sepsis y del shock séptico. Ante una infección bacteriana, los monocitos y los neutrófilos son estimulados por los LPS y otros productos proinflamatorios como el péptido formyl metionyl leucocyl fenilalanina (fMLP), el cual induce la producción de la integrina CD11b, implicada en la quimiotaxis leucocitaria. Los estudios demuestran que la PCT es capaz de atraer por si misma a los leucocitos al mismo tiempo que disminuye los

niveles de LPS y la expresión de CD11b mediada por el péptido fMLP (88, 89) en forma dosis dependiente (90). Además, estudios recientes han demostrado como la administración de PCT origina una disminución de las concentraciones de TNF- $\alpha$ , una de las principales citoquinas implicadas en el proceso inflamatorio (91).

También se sabe que la PCT es capaz de modular la producción de óxido nítrico. Los estudios demuestran que la PCT amplifica la expresión del gen que codifica para la óxido nítrico sintetasa, aumentado de esta forma los niveles de óxido nítrico, el cual actúa como un potente vasodilatador, reduce el estrés oxidativo y es responsable de la actividad citotóxica de los macrófagos (92).

### **1.3.6. PCT en cirugía cardíaca**

Los pacientes intervenidos quirúrgicamente son sometidos generalmente a procedimientos intraoperatorios que inducen una inflamación tisular y la liberación de citoquinas (93). La cirugía cardíaca y la CEC son responsables de una liberación exacerbada de citoquinas responsables de una RIS similar a la que se observa en los procesos infecciosos, lo que en muchos casos dificulta el diagnóstico diferencial entre un postoperatorio normal y un postoperatorio con complicaciones (27). Dado que el tiempo que transcurre hasta el diagnóstico de una posible complicación es fundamental, entender la cinética de la PCT permitirá emplear este marcador como una herramienta diagnóstica.

#### **1.3.6.1. PCT en cirugía cardíaca sin complicaciones**

Los niveles de PCT experimentan un incremento tras procedimientos de cirugía cardíaca sin complicaciones. Esta elevación se puede explicar por la cinética normal de la PCT, que alcanza sus valores máximos en torno a las 24 horas y regresa a sus valores normales en los días siguientes. El valor máximo que suele alcanzar la PCT, medida mediante ensayos inmunoluminométricos, varía en función del estudio pero suele oscilar entre 0.5 y 7 ng/ml (94).

Varios factores parecen influir en la evolución de la PCT en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca sin complicaciones. La técnica quirúrgica empleada parece ser uno de ellos, de esta forma Franke *et al.* (95) demostraron niveles de PCT más elevados en aquellos pacientes intervenidos de cirugía coronaria con CEC que los pacientes de cirugía coronaria sin CEC.

Los estudios de Loebe *et al.* (94) mostraron niveles de PCT más elevados en los pacientes intervenidos de cirugía valvular y cirugía de aorta torácica que en aquellos sometidos a cirugía coronaria. Así mismo, se reflejaron niveles más elevados en aquellos pacientes a los que se les realizó ventriculotomía en vez de atriotomía.

Por otro lado, factores intraoperatorios tales como el tiempo de pinzamiento aórtico, la duración de la CEC y el tiempo de cirugía parecen influir en los niveles de PCT posquirúrgicos (96).

### **1.3.6.2. PCT como predictor de complicaciones postoperatorias y muerte**

La asociación existente entre los niveles de PCT y la disfunción orgánica y muerte ha sido también motivo de estudio. Varios trabajos han intentado demostrar la relación existente entre valores elevados de PCT y la probabilidad de fallecer. Sin embargo, el poder discriminativo de la PCT y sus valores de corte, no han sido aún establecidos.

Dörge *et al.* (97) encontraron valores de PCT por encima de 10 ng/ml en las primeras 24 horas del postoperatorio en pacientes de alto riesgo sometidos a CEC que no sobrevivieron, con una sensibilidad del 72% y una especificidad baja del 51,3%.

Fritz *et al.* (96) observaron que niveles de PCT de 2,8 ng/ml constituían el mejor punto de corte para predecir mortalidad a los 28 días en pacientes intervenidos quirúrgicamente de cirugía de baipás coronario.

Celebi *et al.* (98) estudiaron los valores de PCT y su asociación con la mortalidad en niños intervenidos de cirugía cardíaca, y observaron que un valor de PCT de 34,2 ng/ml tenía una sensibilidad del 100% y una especificidad del 90%, mientras que un valor de 5 ng/ml tenía una sensibilidad del 100% y una especificidad del 65 % para predecir mortalidad.

Los valores de PCT parecen estar relacionados con la posibilidad de desarrollar complicaciones en el postoperatorio. Lecharny *et al.* (98) describen valores de PCT más elevados en los pacientes que desarrollan infarto de miocardio que en aquellos que presentan un postoperatorio normal.

Mesiner *et al.* demostraron una correlación entre valores postoperatorios de PCT y el desarrollo de SRIS, fallo respiratorio y la necesidad de emplear soporte inotrópico. Dorge *et al.* registraron niveles más elevados de PCT en pacientes que presentaron un fallo multiorgánico que en aquellos que desarrollaron un postoperatorio normal y Adamik *et al.* observaron que tras la CEC, los pacientes que desarrollaron complicaciones, especialmente hepáticas y renales, presentaron valores más elevados de PCT que los pacientes con un postoperatorio normal (23, 97, 98).

Por otra parte, numerosos estudios han registrado valores de PCT superiores en pacientes que desarrollaron infección en el postoperatorio de cirugía cardíaca. Rothenburger *et al.* afirmaron que un valor de PCT de 4 ng/ml tiene una sensibilidad del 86% y una especificidad del 98% para predecir infección. Meisner *et al.* estableció un punto de corte de 2 ng/ml para predecir infección, con una sensibilidad del 83% y una especificidad del 75%, mientras que Dörge *et al.* afirmaban que valores superiores a 5 ng/ml tenían una sensibilidad del 82% pero una especificidad de sólo el 45% (97, 99, 100).

Finalmente, parece existir una relación clara entre los valores que alcanza la PCT y la gravedad de las complicaciones que presenta el paciente. Aoufi *et al.* observaron que los pacientes con sepsis presentaban valores de PCT de hasta 20 ng/ml mientras que los que desarrollaron un shock séptico alcanzaron valores de hasta 97

ng/ml. Mientras que Sablotzki *et al.* demostraron que los pacientes con valores por encima de 20 ng/ml durante los tres primeros días del postoperatorio desarrollaban fracaso multiorgánico (96, 101)

Por tanto, podemos decir que los niveles de PCT son generalmente más elevados en aquellos pacientes que presentan un postoperatorio con complicaciones o en aquellos pacientes que fallecen o presentan complicaciones tras la cirugía. Sin embargo, son necesarios más estudios para establecer puntos de corte e incorporar los valores de PCT en modelos de predicción.

#### **1.4. ESCALAS DE RIESGO EN CIRUGÍA CARDÍACA**

En España se realizan actualmente cerca de 32 000 intervenciones de cirugía cardíaca al año, de las cuales hasta un total 17 200 se llevan a cabo con CEC. Sin embargo, a pesar de que la cirugía cardíaca ha experimentado grandes avances, el porcentaje de mortalidad sigue siendo elevado (102). Por tanto, la capacidad de predecir el riesgo que presenta un paciente de fallecer y de desarrollar complicaciones en los procedimientos quirúrgicos de cirugía cardíaca ha adquirido una gran relevancia.

En las últimas décadas se han diseñado diferentes escalas de riesgo en cirugía cardíaca. Estas escalas o “*scores*” pronósticos pretenden proporcionar al médico y al paciente información sobre la probabilidad de fallecer como consecuencia del procedimiento quirúrgico al que se va a someter. Asimismo, permiten que el propio paciente y sus familiares sean conscientes de los riesgos y beneficios de una cirugía y clarifican sus expectativas (103).

Por otro lado, las escalas de riesgo constituyen una herramienta de gran importancia para analizar los resultados obtenidos de forma objetiva, lo que permite estudiar la calidad y el efecto que supone la modificación de una técnica quirúrgica y posibilita las comparaciones entre diferentes naciones, instituciones e incluso cirujanos

(104). Entre los sistemas más empleados para estimar el riesgo quirúrgico en cirugía cardíaca destacamos los siguientes.

### **1.4.1. EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) (104)**

Constituye la escala de riesgo de mortalidad secundaria a cirugía cardíaca más empleada en Europa y Canadá. Fue introducida por primera por Nashef en 1999. Para su elaboración se empleó una base de datos con 19 030 pacientes adultos procedentes de 128 hospitales de ocho países europeos (España aportó el 10% de los casos). Emplearon a 13 302 pacientes para la creación de la escala y al resto para su validación. Se definió mortalidad operatoria como la muerte que ocurría durante los 30 días que sucedían a la intervención quirúrgica o durante el mismo ingreso de la cirugía, independientemente del tiempo (104, 105).

Se recogieron hasta 97 factores de riesgo procedentes del paciente, de su situación cardiológica y de la intervención quirúrgica (68 preoperatorios y 29 relacionados con la intervención quirúrgica) que, posteriormente, se relacionaron con el resultado final (sobrevivir/morir). La escala de riesgo se configuró finalmente con 17 factores de riesgo, aquellos que resultaron ser los más relevantes y objetivos en valorar mortalidad (tabla 2) (104).

Existen dos métodos para calcular la probabilidad de morir con la escala EuroSCORE: el modelo estándar o aditivo y el modelo logístico. El modelo estándar fue el primero en desarrollarse. Constituye un método sencillo para calcular el riesgo de mortalidad operatoria a la cabecera del paciente. Cada factor de riesgo tiene un valor asignado, siendo el resultado final la suma de los factores de riesgo presentes. Uno de los inconvenientes que presenta, es sobrestimar el riesgo de morir en personas de bajo riesgo, e infraestimar el riesgo en personas de riesgo elevado.

El modelo logístico se realizó con la intención de aumentar la precisión de esta escala. Se considera que presenta mayor validez para calcular la probabilidad de morir en pacientes de alto riesgo; sin embargo, también sobrestima el riesgo de mortalidad de los pacientes con bajo riesgo. Su mayor inconveniente es la dificultad para calcularlo de



forma directa con papel y bolígrafo a la cabecera del paciente, aunque en la página web [www.euroscore.org](http://www.euroscore.org), está disponible una calculadora para este propósito.

**Tabla 2. Modelo estándar de la escala de riesgo de mortalidad EuroSCORE**

FACTOR DE RIESGO	DESCRIPTOR	VALOR
<b>Edad</b>	Por cada 5 años mayor de 60	1
<b>Sexo</b>	Femenino	1
<b>Enfermedad pulmonar crónica</b>	Uso prolongado de broncodilatadores o esteroides	2
<b>Arteriopatía extracardiaca</b>	Claudicación de MMII y/u oclusión carotídea o estenosis de >50% y/o cirugía vascular previa o prevista sobre la aorta abdominal, carótidas o arterias periféricas	2
<b>Enfermedad neurológica</b>	Afecta la deambulación o actividad cotidiana	2
<b>Cirugía cardíaca previa</b>	Con apertura del pericardio	3
<b>Creatinina sérica</b>	> 200 µmol/L	2
<b>Endocarditis activa</b>	Recibiendo tratamiento antibiótico en el momento de la cirugía	3
<b>Estado crítico preoperatorio</b>	TV/FV/muerte súbita recuperada y/o masaje cardíaco y/o ventilación mecánica, inotrópicos, BCIAo, fallo renal (oliguria/anuria < 10ml/h)	3
<b>Angina inestable</b>	Angina de reposo que requiere nitratos intravenosos hasta la llegada a quirófano	2
<b>Disfunción ventricular izquierda</b>	Moderada (FEVI 30-50%)	1
	Grave (FEVI <30%)	3
<b>Infarto de miocardio reciente</b>	En los últimos 90 días	2
<b>Hipertensión pulmonar</b>	PSAP > 60 mmHg	2
<b>Emergencia</b>	Cirugía realizada antes del próximo día de trabajo	2
<b>Otra cirugía distinta de la derivación coronaria</b>	Otra cirugía cardíaca asociada o distinta a la derivación coronaria	2
<b>Cirugía en la aorta torácica</b>	Aorta ascendente, arco aórtico o aorta descendente	3
<b>Rotura septal postinfarto</b>		4

MMII, miembros inferiores; TV, taquicardia ventricular; FV, fibrilación ventricular; BCIAo, balón de contrapulsación intraaórtico; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; PSAP, presión sistólica de arteria pulmonar.

En Europa, la escala de riesgo EuroSCORE se considera de referencia para estimar la mortalidad después de la cirugía cardíaca, siendo el resto de escalas evaluadas con respecto a ella. Cuando se compara con el resto de escalas disponibles en la actualidad, es una de las que muestra una mayor capacidad para discriminar supervivientes de no supervivientes (103, 106-108).

**Tabla 3. Mortalidad esperada según estratos de riesgo en el modelo estándar de EuroSCORE**

RIESGO	MORTALIDAD (%)	CI 95 (%)
0 - 2	0,8	0,6 - 1,1
3 - 5	3,0	2,6 - 3,5
6 - 8	7,4	6,5 - 8,4
9 - 11	16,4	14,0 - 19,1
>11	36,5	31,0 - 42,3

En febrero de 2012, fue publicada la nueva escala EuroSCORE II. Este modelo predictivo de mortalidad postoperatoria se construyó en base a los resultados quirúrgicos observados en 22 381 pacientes intervenidos en 154 hospitales de 43 países de todo mundo durante un período de 12 semanas (mayo-julio del año 2010). Como aspectos novedosos, cabe destacar que el nuevo modelo incluye variables predictoras como la clase funcional New York Heart Association, la diabetes mellitus insulino dependiente e introduce el aclaramiento de creatinina estimado como medida de la función renal, en lugar de la creatinina sérica. Por otro lado, elimina la rotura septal postinfarto e introduce una nueva escala de complejidad quirúrgica con base en el número de procedimientos realizados. El desarrollo de este nuevo modelo obedece a algunas deficiencias observadas a lo largo de los años de la aplicación del modelo EuroSCORE, como la baja prevalencia de pacientes octogenarios (< 2%) o cirugía valvular (< 30%) en la cohorte en la que fue estimada, un elevado número de pacientes coronarios y la necesidad de analizar el impacto de la función renal en la estimación de la mortalidad. EuroSCORE II fue capaz de predecir mortalidad hospitalaria después de

una cirugía cardíaca con una excelente capacidad discriminativa (ABC = 0,81; IC 95% 0,782 - 0,836) (109, 110).

### **1.4.2. STS score (Society of Thoracic Surgeons)**

Representa la escala de riesgo de la Sociedad de Cirugía Torácica de Estados Unidos de América. Se emplea para predecir la probabilidad de morir y de comorbilidades secundarias a una cirugía cardíaca en pacientes adultos (18-110 años), utilizando variables preoperatorias del paciente y de la intervención quirúrgica.

Se elaboró empleando una base muy extensa de datos de pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en hospitales de EEUU, y que actualmente sigue ampliándose a medida que transcurre el tiempo. En el año 2010, la base reunía información de aproximadamente 2 500 000 cirugías cardíacas, procedentes de unos 1100 centros de los Estados Unidos de América (EEUU).

En 1999, utilizando los datos recogidos entre los años 1994-97, se publicaron los primeros modelos, que servían sólo para predecir mortalidad después de una cirugía de reemplazo valvular mitral o aórtica con/sin cirugía concomitante de derivación vascular a coronarias.

Los modelos que se utilizan actualmente fueron publicados en el año 2007, empleando una base de datos relativa a pacientes intervenidos entre los años 2002 - 2006. Pueden ser aplicados a pacientes operados de sustitución valvular mitral o aórtica, reparación de válvula mitral y en derivaciones vasculares a las coronarias, bien de forma aislada o combinadas con cirugía valvular. Estos modelos permiten calcular la probabilidad de morir, de desarrollar complicaciones en el postoperatorio (accidentes cerebrovasculares, fallo renal, necesidad de ventilación mecánica en el postoperatorio de más de 24 horas, infección profunda de herida esternal) y de salir del hospital con vida ( $\leq 5$  días,  $> 14$  días del postoperatorio). La STS considera muerte debida a la intervención quirúrgica a aquellas que suceden durante el período de hospitalización en el que la intervención de cirugía cardíaca fue llevada a cabo, independientemente del

tiempo; y a aquellas que suceden después del alta hospitalaria, siempre que hayan transcurrido menos de 30 días desde que se intervino al paciente. Se eliminan todas aquellas muertes en las que la causa no estuviera claramente relacionada con la intervención quirúrgica (111, 112). Es posible calcular el riesgo mediante la calculadora disponible en la página web de la *Society of Thoracic Surgeons* (<http://www.sts.org>).

La capacidad de predecir mortalidad es similar a la de la escala Euroscore (107), aunque Nilson *et al.*, (113) a raíz de un estudio realizado dentro de un solo centro de Suiza, observaron que la escala EuroSCORE presentaba una mayor capacidad para discriminar pacientes que fallecen frente a los que no fallecen.

### **1.4.3. Parsonnet (114)**

La escala de riesgo de Parsonnet permite estimar el riesgo de mortalidad operatoria en cirugía cardíaca abierta. Se calcula a través de factores de riesgo preoperatorios relacionados con el paciente y con el tipo de cirugía que se va a realizar. Fue la primera escala de riesgo de mortalidad operatoria simple, aditiva y validada en cirugía cardíaca que se ha publicado, realizándose por primera vez en EEUU, en el año 1989 (114).

El primer modelo, lineal y aditivo, se diseñó utilizando datos de forma retrospectiva, relativos a 3500 pacientes que, consecutivamente, habían sido intervenidos de cirugía cardíaca abierta en los últimos cinco años en un centro hospitalario de EEUU; y se validó con 1332 pacientes de forma prospectiva. Se consideró mortalidad operatoria a aquella que sucedía en los 30 días que seguían a la intervención quirúrgica. Posteriormente se realizó un segundo modelo empleando la misma base de datos de pacientes, esta vez logístico, que resultó ser menos preciso al compararlo con el primero (114). La suma de los puntos correspondientes a los factores de riesgo constituye el riesgo de mortalidad operatoria (tabla 4).

Este modelo ha recibido numerosas críticas debido fundamentalmente a la existencia de factores de riesgo generales y subjetivos (“estados catastróficos”, “otras

situaciones raras”, etc) y la inclusión de factores de riesgo que no son independientes entre sí (aneurisma ventricular-fracción de eyección, etc), situación que hacía que el riesgo de mortalidad calculado fuera sobrestimado (107, 115).

**Tabla 4. Modelo lineal, aditivo de la escala de riesgo de Parsonnet inicial**

<b>FACTOR DE RIESGO</b>	<b>PUNTUACIÓN</b>
<b>Sexo femenino</b>	1
<b>Obesidad mórbida (<math>\geq 1,5</math> peso ideal)</b>	3
<b>Diabetes (independiente del tipo)</b>	3
<b>Hipertensión (sistólica <math>&gt; 140</math> mmHg)</b>	3
<b>Fracción de eyección (%)</b>	
<b><math>&gt; 50\%</math></b>	0
<b>30 - 49%</b>	2
<b><math>&lt; 30\%</math></b>	4
<b>Edad (años)</b>	
<b>70 - 74</b>	7
<b>75 - 79</b>	12
<b><math>\geq 80</math></b>	20
<b>Reintervención</b>	
<b>Primera</b>	5
<b>Segunda</b>	10
<b>BCIAo previo a la cirugía</b>	2
<b>Aneurisma ventricular izquierdo</b>	5
<b>Cirugía de urgencia tras complicación de cateterismo o ATP</b>	10
<b>Diálisis</b>	10
<b>Estados catastróficos (Ej: shock cardiogénico, IRA, defectos estructurales agudos)</b>	10 – 50
<b>Otras circunstancias (Ej: paraplejía, dependencia del marcapasos, cardiopatía congénita en adultos, asma grave)</b>	2 – 10
<b>Cirugía de la válvula mitral</b>	5
<b>PSAP <math>\geq 60</math> mmHg</b>	8
<b>Cirugía de la válvula aórtica</b>	5
<b>Gradiente de presión <math>&gt; AV</math> 120 mmHg</b>	7
<b>Cirugía de derivación coronaria</b>	2

De 0-4 puntos, riesgo operatorio del 0-4% (bajo). De 5-9 puntos, riesgo operatorio del 5-9% (elevado). De 10-14 puntos, riesgo operatorio del 10-14 % (significativamente elevado). De 15-19 puntos, riesgo operatorio del 15-19 % (riesgo alto).  $> 19$  puntos, riesgo operatorio  $> 20$  % (muy alto riesgo)

BCIAo, balón de contrapulsación intraaórtico; ATP, angioplastia transluminal percutánea; IRA, insuficiencia renal aguda; PSAP, presión sistólica de arteria pulmonar; AV, aurículo ventricular.

En el año 2000, se publicó otro modelo logístico de la escala de riesgo Parsonnet. Para su elaboración se utilizó una base de datos con 10 703 pacientes (8593 para la elaboración de la escala y el resto para su validación) intervenidos de cirugía cardíaca de forma consecutiva durante dos años (1994-1995) y procedentes de 10 centros de Nueva Jersey (EEUU). Se registraron 47 factores de riesgo objetivos, eliminando la subjetividad y la falta de independencia del modelo lineal inicial (aditivo). La mortalidad operatoria se definió como la muerte en cualquier momento, pero siempre que sucediera en el mismo ingreso hospitalario en el que se había realizado la cirugía (115).

El riesgo operatorio puede calcularse mediante la calculadora que está disponible en la página web de la Sociedad Francesa de Anestesiología y Reanimación (SFAR): [www.sfar.org/scores2/parsonnet2.html](http://www.sfar.org/scores2/parsonnet2.html) o mediante la suma de los distintos factores de riesgo, que nos permitirá obtener un número que posteriormente extrapolaremos a una gráfica y que nos indicará el riesgo de mortalidad con un IC 95% (107, 116).

#### **1.4.4. Cleveland Clinic (117)**

Esta escala permite predecir el riesgo de morbilidad y mortalidad secundaria a cirugía cardíaca de derivación coronaria exclusivamente, o combinada con endarterectomía carotídea y/o reparación o sustitución de válvula aórtica o mitral. El cálculo del riesgo se realiza de forma aditiva. Hay que tener en cuenta 9 factores de riesgo preoperatorios para calcular la mortalidad postoperatoria y 13 factores de riesgo preoperatorios para el cálculo de la morbilidad.

La mortalidad a la que hace referencia es aquella que sucede durante el ingreso y en el que la cirugía cardíaca es realizada independientemente del tiempo; o bien aquella que tiene lugar durante los siguientes 30 días después del alta hospitalaria. La morbilidad calculada incluye: cardíaca (infarto agudo de miocardio, síndrome de bajo gasto con BCIAo o asistencia ventricular), pulmonar (ventilación mecánica durante  $\geq 3$  días) del sistema nervioso (lesión cerebral focal determinada por la clínica y/o

tomografía axial computarizada [TAC], encefalopatía difusa con >24 horas de alteración mental y/o fallo en el despertar postoperatorio), renal (fallo renal oligo/anúrico con <400 ml/hora y/o hemodiálisis o venofiltración), infección (cultivo positivo en neumonía, mediastinitis, herida quirúrgica, septicemia).

Esta escala se realizó mediante un análisis retrospectivo de 29 factores de riesgo correspondientes a 5051 pacientes que habían sido sometidos a derivaciones coronarias en la clínica Cleveland en los años 1986 - 1988. Los datos se analizaron mediante un análisis univariante y posterior regresión logística por pasos hacia delante. El modelo fue validado con 4069 pacientes que habían sido intervenidos de derivación coronaria en el mismo centro, recogidos de forma prospectiva durante dos años (1988-1990). Finalmente fue publicada en 1992.

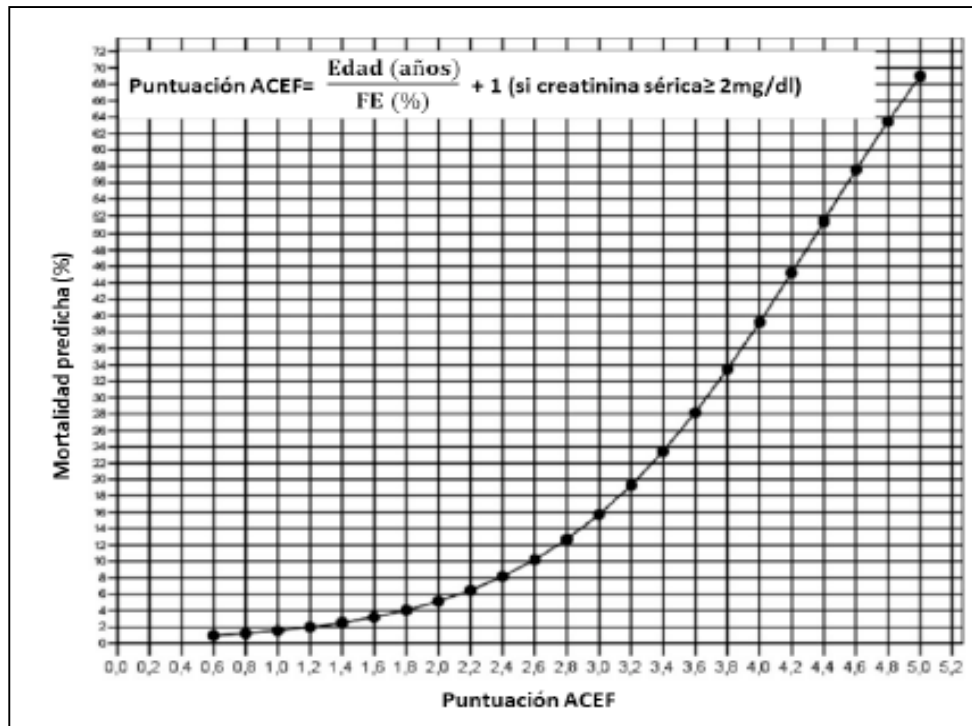
En cirugías de derivación coronaria, la escala Cleveland tiene una capacidad de predecir mortalidad similar a la de la escala EuroSCORE, aunque infraestima ligeramente la mortalidad (107, 117).

### **1.4.5. ACEF (Age, Creatinine, Ejection Fraction) (118)**

La escala ACEF fue publicada en el año 2009, y permite predecir mortalidad después de una cirugía cardíaca programada en pacientes adultos ( $\geq 18$  años) a partir de factores de riesgo preoperatorios. Se considera mortalidad operatoria a aquellas muertes que ocurren dentro de los primeros 30 días posteriores a la intervención quirúrgica o durante el periodo en el que el paciente se encontrara ingresado en el hospital, independientemente del tiempo transcurrido desde la intervención.

Para su realización, se empleó una base de datos elaborada de forma prospectiva, con 8648 pacientes procedentes de un hospital italiano. Se emplearon a 4557 pacientes, recogidos entre 2001-2003 para la elaboración de la escala, y a 4091 pacientes, recogidos entre 2004-2007 para su validación (figura 11)

El riesgo de mortalidad se calcula mediante la extrapolación a una gráfica de un número que se obtiene mediante la fórmula elaborada con tres factores de riesgo preoperatorios: edad, creatinina y fracción de eyección del ventrículo izquierdo.



**Figura 11. Representación gráfica de la escala de riesgo ACEF**

Tras realizar la curva COR, y compararla con otras escalas existentes (Cleveland Clinic, Parsonnet, Northern New England, EuroSCORE estándar y logístico), los autores observaron que era la más precisa, tras la escala Cleveland Clinic, para predecir mortalidad, y la que mostraba una mayor precisión si se tenían en cuenta las intervenciones de derivación coronaria aislada (118).



## **2. JUSTIFICACIÓN**



## 2. JUSTIFICACIÓN

La cirugía cardíaca con CEC constituye una intervención agresiva, en la que las características del enfermo (edad avanzada, hipertensión arterial, diabetes, insuficiencia renal, etc) y de la propia cirugía (respuesta inflamatoria, perfusión comprometida de los órganos, etc) (43) originan cifras de mortalidad que oscilan entre el 3,7% y el 34%. Actualmente, en España se realizan anualmente cerca de 32 000 intervenciones de cirugía cardíaca, de las cuales hasta un total de 17 200 se llevan a cabo con CEC, con un porcentaje de mortalidad que puede alcanzar el 6,5% (102).

Si tenemos en cuenta estos datos, es lógico pensar que los pacientes se muestren preocupados por conocer el riesgo de fallecer o de desarrollar complicaciones. Con este propósito, en las últimas décadas se han elaborado numerosas escalas que pretenden estimar el riesgo individual de un paciente, ayudar al cirujano en la toma de decisiones y llevar a cabo un control de calidad de los resultados obtenidos. Entre estos modelos de predicción destacan la escala EuroSCORE, la escala de la STS, la escala Parsonnet, la escala Cleveland Clinic y recientemente la escala ACEF (104, 113-115, 118).

En nuestro país y en la mayoría de los centros hospitalarios de Europa, la escala EuroSCORE se considera el modelo de referencia para estimar la mortalidad en cirugía cardíaca, siendo el resto de modelos evaluados con respecto a ella (104). Es cierto que EuroSCORE ha demostrado ser una herramienta eficaz para predecir mortalidad sin embargo, se han observado limitaciones a la hora de estratificar a ciertos grupos de pacientes (119). Un claro ejemplo lo representan aquellos individuos considerados de bajo riesgo antes de la cirugía y que finalmente fallecen como consecuencia de eventos que tuvieron lugar durante el período intraoperatorio (119).

Uno de las grandes inconvenientes que presenta EuroSCORE y el resto de las escalas empleadas en cirugía cardíaca, y motivo por el cual se producen errores en la estratificación, es que han sido elaboradas a partir de factores preoperatorios y relacionados con el tipo de cirugía, sin tener en cuenta eventos intraoperatorios (tiempo de CEC, protección miocárdica, hemorragia intraoperatoria, etc) ni la respuesta

inflamatoria que se desencadena (114, 117, 118). Esto implica que estos modelos de predicción puedan ser útiles para estimar el riesgo previsto previo a la cirugía, pero que no aporten una información adecuada una vez que el paciente ha sido intervenido y se encuentra ingresado en la Unidad de Reanimación.

La importancia que adquiere la respuesta inflamatoria ya ha sido descrita con anterioridad en múltiples trabajos, y debe tenerse en cuenta en todo paciente intervenido de cirugía cardíaca, ya que va a condicionar su pronóstico (27, 31, 53). Esto se debe a que es responsable de complicaciones postoperatorias como la disfunción neurológica, miocárdica, respiratoria, renal y hepática que pueden desembocar en un fracaso multiorgánico, con una mortalidad que alcanza el 40 % (38, 101).

Por otro lado, como consecuencia de esta reacción inflamatoria tiene lugar una alteración en el comportamiento de los biomarcadores que se emplean habitualmente, como la PCT (69). En condiciones fisiológicas, la PCT es sintetizada en la glándula tiroides, pero en procesos inflamatorios, como la sepsis, el trauma quirúrgico, las neoplasias y la hipertermia es liberada por una gran variedad de células del organismo. (73).

En el postoperatorio de cirugía cardíaca, la PCT habitualmente alcanza su concentración máxima dentro de las 24-48 horas y regresa a sus valores normales en la primera semana (94). Estas elevaciones parecen estar determinadas por el procedimiento quirúrgico y los eventos intraoperatorios como el pinzamiento aórtico, el tiempo de CEC y la duración de la cirugía (69, 77).

En los últimos años se ha observado la capacidad que tienen los biomarcadores, y concretamente la PCT, como herramientas para cuantificar la intensidad de la respuesta inflamatoria y como predictores de complicaciones y mortalidad en el postoperatorio de cirugía cardíaca. Estas cualidades han originado que se haya propuesto su inclusión en las escalas de riesgo ya existentes con el fin de mejorar su precisión en la predicción de eventos adversos (120, 121).

En nuestra opinión, teniendo en cuenta lo expuesto con anterioridad, consideramos que los eventos intraoperatorios y la respuesta inflamatoria tienen una gran relevancia en el pronóstico de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con CEC. Por tanto, creemos que la inclusión de parámetros intraoperatorios y de inflamación a la escala de riesgo EuroSCORE mejorará su capacidad para predecir mortalidad.



### **3. HIPÓTESIS DE TRABAJO**





### **3. HIPÓTESIS DE TRABAJO**

Los eventos intraoperatorios y la respuesta inflamatoria adquieren una gran importancia en el pronóstico de los pacientes intervenidos quirúrgicamente de cirugía cardíaca con CEC. Como hipótesis de trabajo planteamos que la inclusión de parámetros intraoperatorios y de biomarcadores de inflamación a la escala de riesgo EuroSCORE, son capaces de mejorar su precisión para predecir mortalidad en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con CEC.



## **4. OBJETIVOS**



## **4. OBJETIVOS**

### **4.1. Objetivo principal**

- Elaborar un modelo de predicción de mortalidad en cirugía cardíaca mediante la inclusión de parámetros intraoperatorios y biomarcadores de inflamación a la escala de riesgo EuroSCORE con el propósito de mejorar su precisión.

### **4.2. Objetivos secundarios**

- Buscar una asociación entre parámetros pre, intra y postoperatorios y biomarcadores de inflamación al ingreso en la Unidad de Reanimación de pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con CEC, y mortalidad a los 30 días.

- Validar prospectivamente el modelo predictivo elaborado en una nueva cohorte de pacientes de nuestro entorno geográfico.

- Describir las características clínicas de los pacientes que fallecieron y que no fallecieron.

- Describir las complicaciones que presentaron los pacientes durante el postoperatorio de cirugía cardíaca.

- Describir la capacidad de la escala EuroSCORE para predecir complicaciones en el postoperatorio de cirugía cardíaca en nuestra población de estudio.



## **5. MATERIAL Y MÉTODOS**





## **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **5.1. Diseño del estudio**

Se diseñó un estudio prospectivo, observacional de cohortes de pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con CEC. El protocolo de estudio fue aprobado previamente por la Comisión de Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Se cumplieron los principios de la declaración de Helsinki.

### **5.2. Población de estudio**

El estudio se dividió en una fase inicial de derivación y una segunda fase de validación. Durante los cuatro años (2011-2015) en los que se llevó a cabo el trabajo, se incluyeron un total de 1605 pacientes.

Durante el periodo inicial de derivación, se incluyeron 807 pacientes mayores de 18 años, intervenidos de forma consecutiva entre enero de 2011 y enero de 2013, en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid, España, centro médico de tercer nivel que cuenta con un total de 800 camas. El Servicio de Cirugía Cardíaca realiza aproximadamente 500 intervenciones al año de cirugía cardíaca abierta con CEC. Posteriormente a la cirugía, los pacientes son ingresados en una unidad de cuidados intensivos (Unidad de Reanimación) con una capacidad de diez camas, dedicadas exclusivamente a los cuidados postoperatorios de cirugía cardíaca.

Para el estudio de validación, se incluyeron 798 pacientes, intervenidos de forma consecutiva, entre marzo de 2013 y marzo de 2015, en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

### **5.3. Criterios de inclusión**

Pacientes adultos (edad igual o superior a 18 años) intervenidos de cirugía cardíaca con CEC, tanto de forma electiva como urgente, y con una estancia en la Unidad de Reanimación de al menos 24 horas.

### **5.4. Criterios de exclusión**

Se excluyeron aquellos pacientes menores de 18 años, pacientes fallecidos en quirófano y en las primeras 24 horas tras la intervención quirúrgica, pacientes trasplantados, pacientes con infección activa previa a la intervención quirúrgica, y pacientes intervenidos sin CEC.

### **5.5. Clasificación de los pacientes**

Los pacientes incluidos en el estudio fueron divididos en dos grupos: pacientes que no fallecieron a los 30 días (no exitus) y pacientes que fallecieron a los 30 días (exitus).

### **5.6. Anestesia y cuidados intraoperatorios**

La cirugía, las técnicas anestésicas, el tipo de derivación cardiopulmonar y el tratamiento recibido en la Unidad de Reanimación no difería de otros procedimientos ordinarios. A la llegada del paciente a quirófano se inició la monitorización que incluyó frecuencia cardíaca, electrocardiografía de cinco derivaciones, presión arterial no invasiva y saturación arterial de oxígeno mediante pulsioximetría. El monitor empleado fue Datex Ohmeda S/5<sup>TM</sup> Monitor compacto de anestesia (Datex Ohmeda Inc. ). Para la monitorización regional de oxígeno se emplearon sensores en ambos márgenes supraorbitarios derecho e izquierdo (Adult SomaSensor® SAFB-SM. Covidien IIC) y para la monitorización de la consciencia se colocó el sensor de SedLine® (SedLine®

System™. Massimo). La técnica anestésica y la medicación empleada fue similar en todos los casos. Todos los pacientes recibieron profilaxis antibiótica previa a la cirugía mediante cefazolina 2 gramos (g) intravenosos (Cefazolina Normon. Laboratorios Normon), o teicoplanina 400 mg intravenosos (Targocid®. Aventis Pharma) en los pacientes alérgicos. La inducción anestésica se realizó mediante una combinación de fármacos hipnóticos como etomidato (Hypnomidate®. Janssen) o propofol (Propofol Lipomed Fresenius 10mg/ml®. Fresenius Kabi); un opiode, fentanilo (Fentanest®. Kern Pharma), una benzodiacepina, midazolam (Midazolam B. Braun 1mg/ml®. Grupo B. Braun) y un relajante neuromuscular, bromuro de rocuronio (Esmeron®. N.V. Organon AB Oss). Una vez realizada la intubación traqueal, se ventilaron los pulmones con una mezcla de oxígeno/aire y se realizaron los ajustes correspondientes en el respirador (Datex Ohmeda Aestiva 5. Datex Ohmeda) para mantener normocapnia y oxemia dentro de los límites de la normalidad. El mantenimiento de la anestesia se llevó a cabo con una combinación de sevoflurano (Sevorane®. Abbvie) , midazolam y fentanilo. Se cateterizó la arteria radial, humeral o femoral (Arterial Leader Cath artériel. Laboratories Pharmaceutiques VYGON) para monitorizar la presión arterial de forma invasiva y para permitir la extracción de sangre con el fin de realizar controles gasométricos y de coagulación mediante una jeringa de gases (BD. Preset™. Becton, Dickinson and Company). Se canalizó la vena yugular interna o subclavia como acceso venoso central mediante un catéter de tres luces (Arrow CVC Systems. Teleflex Medical) para la medición de la presión venosa central y la administración de fármacos vasoactivos. Se canalizó un catéter de arteria pulmonar (catéter para arteria pulmonar Swan-Ganz CCombo. Edwards Lifesciences LLC) en aquellos pacientes que lo precisaron. La temperatura se monitorizó mediante una sonda esofágica. La diuresis se determinó de forma continua, previo sondaje vesical, con una sonda de Foley (Sonda de Foley Unidix 2 vías®. Grupo Unidix). El abordaje quirúrgico se realizó mediante esternotomía media convencional. Previamente al inicio de la CEC se administró heparina sistémica (Heparina Hospira 5%®. Hospira) según peso del paciente (350 U/kg). Para conseguir un tiempo de coagulación activado (TCA) >400 s (Hemochron®Response. Acrivva Diagnostics), se inyectaron bolos adicionales de heparina según las necesidades requeridas. El flujo de la bomba de CEC (Stöckert S5®. Sorin Group) se realizó a 45-55 ml/kg/min. En todos los pacientes se procedió a paro

electromecánico del corazón mediante pinzamiento aórtico y administración de solución de cardioplejia hipercalémica fría preparada por el perfusionista, por vía anterógrada (por raíz aórtica o directamente por los orificios coronarios) y/o por vía retrógrada (a través del seno coronario) según las características de la cirugía. Se administraron dosis sucesivas de solución de cardioplejia (Cardi-Braun Mantenimiento® Grupo B. Braun) y se empleó hipotermia sistémica según las características de la intervención quirúrgica para protección y mantenimiento del corazón en asistolia. El flujo no pulsátil se calculó en función del gasto cardíaco teórico con el objetivo de mantener una saturación venosa central de oxígeno (SvcO<sub>2</sub>) > 60% y se mantuvo una presión arterial media (PAM) entre 60 y 80 mmHg para garantizar la perfusión y el aporte de oxígeno a los diferentes órganos y sistemas del paciente. Una vez finalizada la CEC, y tras la retirada de la cánula venosa y arterial se revirtió la acción anticoagulante de la heparina con sulfato de protamina en perfusión intravenosa (Protamina Hospira 50 mg®. Hospira)

### **5.7. Cuidados postoperatorios**

Al final de la cirugía, los pacientes fueron trasladados a la Unidad de Reanimación, donde se trataron de acuerdo a un régimen estándar. Se conectaba al paciente a ventilación mecánica (Ventilador Evita 4 SW 4.n Dräger Medical AG&Co. KG), y se mantenía la sedación con perfusión continua de propofol mientras se realizaba una valoración desde el punto de vista hemodinámico, mediante monitorización no invasiva (monitorización electrocardiográfica continua, medición de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial no invasiva) e invasiva (monitorización mediante un catéter de arteria radial, humeral o femoral; presión venosa central y catéter de arteria pulmonar en aquellos casos en los que se precisara). Se realizó un mantenimiento de la frecuencia cardíaca entre 70 a 100 latidos por minuto según las condiciones del paciente. El valor de la PAM se trató de mantener entre 65-80 mmHg mediante el relleno vascular con fluidoterapia, administración de fármacos vasopresores y/o inotrópicos. La terapia hídrica básica consistió en suero glucosalino 0,3% (Glucosalino Braun Sol. 0,3%®. Grupo B. Braun) y relleno vascular con coloides tipo hidroxietil-almidón 130/0,4 (Voluven®6%. Fresenius Kabi) en caso necesario. Cada

hora se determinó: balance de líquidos, temperatura axilar y débito por drenajes. La glucemia se controló con insulina intravenosa (Actrapid Innolet 100 UI/ml®. Novo Nordisk) según el protocolo de la unidad, manteniendo valores por debajo de 180 mg/dl de glucosa en sangre. La ventilación mecánica se realizó con volumen tidal de 6-8 ml/kg, con 5 cm H<sub>2</sub>O de PEEP y una fracción inspirada de oxígeno (FiO<sub>2</sub>) del 50%. Inicialmente se mantuvo sedación con propofol para alcanzar un valor de -3 en la escala RASS (Richmond-Agitation Sedation Scale). Para el control del dolor en el postoperatorio se administraron antiinflamatorios no esteroideos y cloruro mórfico (Morfina hidrocloreuro B. Braun 10mg/ml®. Grupo B. Braun) en bolos intravenosos. Todos los pacientes eran extubados en la Unidad de Reanimación cuando presentaban estabilidad hemodinámica, un índice de Tobin (frecuencia respiratoria espontánea/volumen tidal en litros) menor de 105, una presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) mayor de 60 mmHg, una FiO<sub>2</sub> menor del 40%, una presión positiva continua en vía aérea menor de 5 mbar, una PaCO<sub>2</sub> menor de 50 mmHg, un pH arterial mayor de 7,35, una relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> mayor o igual a 200 y ausencia de sangrado significativo. Enjuagues de clorhexidina al 0,2 % (Lacer clorhexidina 0,2% ®. Lacer) eran realizados dos veces al día en todos los pacientes.

## **5.8. Variables del estudio**

### **5.8.1. Variable principal**

La variable principal del estudio fue evaluar la mortalidad hospitalaria a los 30 días.

### **5.8.2. Variables independientes**

Los factores de riesgo del preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio, fueron definidos como las variables independientes del estudio.

## 5.9. Recogida de datos

Se recogieron los siguientes datos de forma prospectiva en todos los pacientes incluidos en el estudio:

### 5.9.1. Características preoperatorias

Edad, sexo, peso, altura, FEVI medida mediante cateterismo cardíaco o ecocardiografía y EuroSCORE estándar.

Además se registraron los siguientes antecedentes clínicos:

- **Hipertensión arterial:** Entendida como el diagnóstico establecido de la misma en algún informe médico, o el uso de medicación específica o prescripción dietética (consumo bajo en sal) para el control de la presión arterial.
- **Diabetes mellitus:** Presencia de cifras de glucemia en ayunas elevadas en el tiempo, que requieran tratamiento dietético, antidiabéticos orales o insulina subcutánea para su control.
- **Obesidad:** Acumulación anormal o excesiva de grasa perjudicial para la salud, que es responsable de que el paciente presente un índice de masa corporal superior a  $30 \text{ kg/m}^2$  (122).
- **Fumador:** Consumo crónico y continuado de tabaco a lo largo de la vida del paciente, aunque lo haya dejado en el momento de la intervención.
- **Alcoholismo:** Consumo crónico y continuado o consumo periódico de alcohol que conlleva consecuencias físicas y mentales en la persona.

- **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC):** Pacientes con informes médicos en los que se establezca dicho diagnóstico, o que usen de forma crónica medicación broncodilatadora por vía inhalatoria.
- **Hipertensión pulmonar:** Se consideró aquellos pacientes con diagnóstico de hipertensión pulmonar grave, definida como un aumento de la presión sistólica en la arteria pulmonar superior a 60 mmHg en reposo medida mediante ecocardiografía (123).
- **Enfermedad hepática:** Pacientes con informes médicos en los que conste cualquier patología que curse con una alteración de las funciones normales del hígado.
- **Enfermedad renal crónica:** Pacientes con informes médicos en los que conste un diagnóstico establecido de insuficiencia renal crónica; o bien pacientes que estén en programa de hemodiálisis o diálisis peritoneal para el tratamiento de la insuficiencia renal terminal, de forma continuada y permanente.
- **Neoplasia:** Pacientes en los que se hubiese establecido el diagnóstico de enfermedad neoplásica maligna, habiendo recibido o no tratamiento específico para ello; se excluyeron de esta categoría aquellos casos en los que existiese remisión completa documentada de al menos cinco años de duración.
- **Inmunosupresión:** Alteración del sistema inmunitario como resultado de una enfermedad subyacente o como consecuencia de la administración de fármacos.

### 5.9.2. Características intraoperatorias

Cirugía valvular aislada, cirugía de revascularización miocárdica (CADC) aislada, cirugía combinada valvular + CADC, cirugía urgente o programada, tiempo de CEC y tiempo de pinzamiento aórtico.

### 5.9.3. Características postoperatorias

Tiempo de estancia preoperatoria, tiempo de estancia en la Unidad de Reanimación, tiempo de hospitalización en planta tras su alta en la Unidad de Reanimación, tiempo de hospitalización total, complicaciones en el postoperatorio y mortalidad.

Se registraron las siguientes complicaciones:

- **Empleo de BCIAo:** Inserción del BCIAo en quirófano o durante el postoperatorio en la Unidad de Reanimación.
- **Parada cardíaca:** Cese de la actividad mecánica cardíaca, confirmado por la ausencia de consciencia, pulso detectable y respiración (o respiración agónica entrecortada) (124).
- **Sangrado mediastínico:** Hemorragia brusca superior a 300 mL/hora o bien sangrado continuo y persistente, entendido como hemorragia superior a 400 mL en la primera hora después de la intervención; superior a 300 mL durante 2-3 horas o superior a 200 mL durante 4 horas (125).
- **Estancia prolongada en la Unidad de Reanimación:** Pacientes que permanecen en la Unidad de Reanimación 5 días o más desde su ingreso .



- **Fallo respiratorio:** Prolongación de la terapia ventilatoria durante más de 48 horas, reintubación o traqueostomía (126).
- **Insuficiencia renal:** Valores de creatinina superiores a 2 mg/dL o un incremento superior al 50% de los niveles de creatinina respecto a su valor basal (127).
- **Terapia de reemplazo renal (TRR):** Empleo de técnicas de hemodiálisis o hemodiafiltración veno-venosa continua (127).
- **Shock séptico:** Hipotensión arterial como consecuencia de un proceso infeccioso, que persiste a pesar de la administración de líquidos, acompañada de alteraciones de la perfusión o disfunción de órganos, y que requiere de fármacos vasoactivos para mantener la presión arterial dentro de los límites de la normalidad (128). Así mismo, el diagnóstico de infección fue establecido por dos médicos experimentados de forma independiente, y en caso de desacuerdo se alcanzó consenso mediante la colaboración de un tercer médico especialista. Fueron excluidos los pacientes con cultivos negativos.

#### 5.9.4. Parámetros de laboratorio al ingreso en la Unidad de Reanimación

Los siguientes datos se recogieron a la llegada de los pacientes a la Unidad de Reanimación tras la intervención quirúrgica: pH, bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ),  $\text{PaO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$ , temperatura ( $T^a$ ) corporal central, leucocitos, proteína C reactiva (PCR), PCT, lactato,  $\text{SvcO}_2$ , frecuencia cardíaca, PAM, glucosa, creatinina, hematocrito, sodio, potasio, troponina T (TnT), creatinina quinasa mioglobina (CK-MB), *International Normalized Ratio* (INR), ratio de tiempo de tromboplastina parcial activado (rTTPa) y plaquetas.

### **5.9.5. Método de determinación de los niveles séricos de PCT**

Tras la llegada del paciente a la Unidad de Reanimación, se realizaron determinaciones de PCT al ingreso y cada 24 horas hasta el día que fueron dados de alta a la planta.

La PCT se determinó mediante técnica inmunoluminométrica (LUMItest Procalcitonin; Brahms Diagnostica) adaptada al analizador Cobas 6000 (Roche Diagnostics®) con un límite de detección entre 0,2-100 ng/ml.

La técnica inmunoluminométrica es la que se emplea con mayor frecuencia. Tan solo se necesitan 20 microlitros ( $\mu$ l) de suero o plasma para realizar el test. Se trata de una reacción enzimática tipo sándwich, que consta de una fase sólida con un anticuerpo monoclonal contra el fragmento catacalcina de la PCT, donde se añade la muestra de suero y, posteriormente, anticuerpos monoclonales contra el fragmento calcitonina marcados con un derivado de la acridina. Se realiza una incubación de 1 hora. Los tubos con las muestras se introducen en un luminómetro y se inyecta una solución que contiene peróxido de hidrógeno e hidróxido de sodio. Estas sustancias reaccionan con la acridina que se encuentra unida al anticuerpo de anti-calcitonina, el cual emite luz al transformarse en acridona. La lectura de la luminescencia mediante el luminómetro, permite medir las unidades relativas de luz (RLUs) que son directamente proporcionales a la concentración de PCT de las muestras (129).

### **5.10. Análisis estadístico**

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa informático IBM Statistical Package for Social Sciences (IBM SPSS 23.0).

Para las comparaciones entre los dos grupos (no exitus/exitus) utilizamos la prueba de  $X^2$  Pearson con las variables categóricas y la t de Student con las variables continuas. Consideramos significativas las diferencias con una  $p \leq 0,05$ .

Se realizó un análisis univariante con cada una de las variables pre, intra y postoperatorias que podrían constituir predictores de mortalidad. A continuación, para determinar la precisión para predecir mortalidad de cada una de las variables que fueron significativas en el análisis univariante, realizamos un análisis de curvas COR con cada una de ellas. La precisión de cada variable la determinamos mediante la medición del ABC. Según el criterio establecido por estudios previos se consideró excelente para áreas bajo la curva  $> 0,80$ , muy bueno si  $>0,75$  y bueno si  $> 0,70$  (118, 130, 131).

Con las variables que presentaron mayor ABC ( $ABC > 0,7$ ) realizamos una regresión logística. Previamente se descartó la posible presencia de multicolinealidad mediante el factor de inflación de la varianza y la tolerancia.

Este modelo de regresión logística lo calibramos (medimos la bondad del ajuste del modelo) mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow- $X^2$ . De esta forma obtuvimos un modelo predictivo para la mortalidad a los 30 días.

Finalmente el nuevo modelo predictivo de mortalidad fue validado en una nueva cohorte de pacientes de nuestro entorno geográfico.



## **6. RESULTADOS**



## 6. RESULTADOS

### 6.1. Características preoperatorias y demográficas de la cohorte de derivación

En la tabla 5 se describe el perfil demográfico y las características preoperatorias de los pacientes que fallecieron y de los que no fallecieron. Durante el período inicial del estudio, se seleccionaron 807 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con CEC, de los cuales 575 (71,3%) fueron varones y 232 (28,7%) fueron mujeres.

De los 807 casos, un total de 62 (7,7%) pacientes fallecieron a los 30 días; 41 fueron varones (66,1%) y 21 fueron mujeres (33,9%). La edad media del grupo de fallecidos fue de  $71,7 \pm 9,9$  años mientras que en el grupo de pacientes que no fallecieron fue de  $66,5 \pm 11,2$  años, siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

En cuanto a la presencia de comorbilidades, en el grupo de fallecidos 39 (62,9%) presentaban antecedentes de hipertensión arterial, 18 (29%) diabetes mellitus, 8 (12,9%) obesidad, 8 (12,9 %) EPOC, 7 (11,3 %) hipertensión pulmonar, 3 (4,8 %) enfermedad hepática, 11 (17,7%) insuficiencia renal, 3 (4,8%) presentaban neoplasias y 4 (6,5%) fueron catalogados de pacientes inmunodeprimidos.

Comparando ambos grupos, en el grupo de fallecidos se observó un número mayor y estadísticamente significativo de pacientes con hipertensión pulmonar grave ( $p < 0,001$ ), insuficiencia renal ( $p < 0,001$ ) e inmunosupresión ( $p = 0,041$ ). Además su FEVI ( $48,5 \pm 12,8$ ) previa a la cirugía fue significativamente más baja y presentaban puntuaciones en la escala de riesgo EuroSCORE estándar significativamente más altas ( $9,1 \pm 4,1$ ) ( $p < 0,001$ ).

**Tabla 5. Características preoperatorias y demográficas de los pacientes fallecidos y no fallecidos**

VARIABLE	NO EXITUS n=745 (92,3%)	EXITUS n=62 (7,7%)	P-VALOR
<b>Edad (años)</b>	66,5 ± 11,2	71,7 ± 9,9	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Hombres</b>	534 (71,7)	41 (66,1)	0,35
<b>Mujeres</b>	211 (28,3)	21 (33,9)	
<b>Peso (kg)</b>	73,5 ± 14	72,8 ± 16	0,65
<b>Talla (cm)</b>	164,2 ± 8	162,3 ± 9,1	0,72
<b>FEVI (%)</b>	56,6 ± 10,9	48,5 ± 12,8	<b>&lt;0,001</b>
<b>EuroSCORE Estándar (puntos)</b>	4,7 ± 2,7	9,1 ± 4,1	<b>&lt;0,001</b>
<b>Hipertensión arterial</b>	417 (56)	39 (62,9)	0,29
<b>Diabetes Mellitus</b>	175 (23,5)	18 (29)	0,33
<b>Obesidad</b>	127 (17)	8 (12,9)	0,41
<b>Fumador</b>	103 (13,8)	6 (9,7)	0,36
<b>Alcoholismo</b>	44 (5,9)	1 (1,6)	0,24
<b>EPOC</b>	89 (11,9)	8 (12,9)	0,82
<b>Hipertensión pulmonar (&gt;60 mmHg)</b>	12 (1,6)	7 (11,3)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Enfermedad hepática</b>	23 (3,1)	3 (4,8)	0,44
<b>Insuficiencia renal</b>	43 (5,8)	11 (17,7)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Neoplasia</b>	18 (2,4)	3 (4,8)	0,64
<b>Inmunosupresión</b>	3 (0,4)	4 (6,5)	<b>0,041</b>

Los datos se han expresado como media ± DS y como número absoluto y porcentaje de la muestra. Se consideran significativas las diferencias con una  $p \leq 0,05$ . FEVI, Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

## 6.2. Características clínicas intraoperatorias

En la tabla 6 se muestra la distribución de los procedimientos quirúrgicos realizados en los dos grupos y las variables relacionadas con la CEC. Con respecto a la técnica quirúrgica, la cirugía valvular fue la que se realizó con mayor frecuencia. Del



grupo de no fallecidos, 366 (49,1%) recibieron algún tipo de cirugía valvular frente a 30 (48,4%) del grupo de fallecidos. La cirugía de revascularización coronaria fue más frecuente en el grupo de no fallecidos, 266 (35,7%) que en el grupo de fallecidos, 12 (19,4%). Mientras que la cirugía mixta (valvular y coronaria) fue porcentualmente más frecuente en el grupo de fallecidos, 20 (32,2%) frente a 113 (15,2%) del grupo de no fallecidos. Finalmente la cirugía de urgencia fue significativamente más frecuente en los pacientes que fallecieron, 23 (37,1%) en comparación a los que no fallecieron, 60 (8,1%)

**Tabla 6. Características de los procedimientos quirúrgicos realizados y de la CEC**

VARIABLE	NO EXITUS n (%)	EXITUS n (%)	P-VALOR
<b>Cirugía valvular</b>	366 (49,1)	30 (48,4)	<b>&lt;0,001</b>
<b>CDAC</b>	266 (35,7)	12 (19,4)	
<b>Cirugía valvular + CDAC</b>	113 (15,2)	20 (32,2)	
<b>Cirugía urgente</b>	60 (8,1)	23 (37,1)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tiempo de CEC (min)</b>	107,7 ± 44,6	154,7 ± 74,5	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tiempo de pinzamiento aórtico (min)</b>	77,6 ± 36,5	106,7 ± 56,7	<b>&lt;0,001</b>

Los datos se han expresado como media ± DS y como número absoluto y porcentaje de la muestra. Se consideran significativas las diferencias con una  $p \leq 0,05$ . CDAC, cirugía de derivación aorto-coronaria; CEC, circulación extracorpórea.

Dentro de las variables intraoperatorias en el grupo de fallecidos, se obtuvo un mayor tiempo de CEC (154,7 ± 74,5), y un mayor tiempo de pinzamiento aórtico (106,7 ± 56,7), ambos estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ).

### 6.3. Complicaciones postoperatorias

En la tabla 7 se describen las complicaciones más frecuentes durante el postoperatorio en ambos grupos. Los pacientes que fallecieron presentaron un mayor porcentaje de complicaciones, estadísticamente significativo ( $p < 0,001$ ). Dentro de los eventos postoperatorios en el grupo de pacientes fallecidos, encontramos por orden de mayor a menor frecuencia: estancia prolongada en la Unidad de Reanimación 43 (69,4%), fallo renal 22 (37,3%), parada cardíaca 20 (33,9%), sangrado mediastínico 19 (32,2%), fallo respiratorio 16 (27,1%), shock séptico 11 (17,7%), necesidad de TRR 4 (6,8%) y el empleo de BCIAo 7 (11,3%).

**Tabla 7. Complicaciones postoperatorias**

VARIABLE	NO EXITUS n (%)	EXITUS n (%)	P-VALOR
<b>Estancia Prolongada en Reanimación (&gt;5 días)</b>	101 (13,6)	43 (69,4)	<b>&lt;0,001</b>
<b>BCIAo</b>	16 (2,2)	7 (11,3)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Parada cardíaca</b>	20 (2,7)	20 (33,9)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Sangrado mediastínico</b>	36 (4,9)	19 (32,2)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Fallo respiratorio</b>	25 (3,4)	16 (27,1)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Fallo renal</b>	56 (7,5)	22 (37,3)	<b>&lt;0,001</b>
<b>TRR</b>	10 (1,3)	4 (6,8)	<b>0,015</b>
<b>Shock séptico</b>	21 (2,8)	11 (17,7)	<b>&lt;0,001</b>

Los datos se han expresado como media  $\pm$  DS y como número absoluto y porcentaje de la muestra. Se consideran significativas las diferencias con una  $p \leq 0,05$ .

BCIAo, Balón de contrapulsación intraaórtico; TRR, Terapia de reemplazo renal (hemodiálisis o hemodiafiltración veno-venosa continua)

#### 6.4. Estancias

En la tabla 8 se describen los tiempos de estancia en ambos grupos de pacientes. El grupo de fallecidos tuvo una estancia media hospitalaria más prolongada ( $30,2 \pm 19,7$ ), y un mayor tiempo de hospitalización en la Unidad de Reanimación ( $20,4 \pm 16,6$ ). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ). El tiempo de estancia preoperatoria también fue mayor en el grupo de los pacientes que fallecieron ( $8,4 \pm 9,2$ ) aunque sin ser estadísticamente significativo.

**Tabla 8. Estancias**

VARIABLE	NO EXITUS n=745	EXITUS n=62	P-VALOR
<b>Estancia preoperatoria (días)</b>	7,5 ± 5,9	8,4 ± 9,2	0,46
<b>Estancia en Reanimación (días)</b>	4,1 ± 7,7	20,4 ± 16,6	<0,001
<b>Estancia en planta (días)</b>	9,5 ± 8,8	1,4 ± 4,9	<0,001
<b>Estancia hospitalaria (días)</b>	21,1 ± 14,2	30,2 ± 19,7	<0,001

Los datos se han expresado como media ± DS y como número absoluto y porcentaje de la muestra. Se consideran significativas las diferencias con una  $p \leq 0,05$ .

#### 6.5. Parámetros analíticos al ingreso en la Unidad de Reanimación

En la tabla 9 se describen los parámetros analíticos recogidos al ingreso en la Unidad de Reanimación. Los pacientes que fallecieron presentaron diferencias significativas en todos los parámetros del ingreso excepto en los valores de PaCO<sub>2</sub>, T<sup>a</sup> central, glucosa, sodio, potasio y recuento plaquetario.

Tabla 9. Parámetros analíticos registrados al ingreso en la Unidad de Reanimación

VARIABLE	NO EXITUS n=745	EXITUS n=62	P-VALOR
pH	7,37 ± 0,06	7,32 ± 0,09	<0,001
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mEq/l)	24,7 ± 3,4	22,4 ± 3,8	<0,001
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	232,6 ± 79,3	187,5 ± 96,3	<0,001
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	40,9 ± 6,1	41,4 ± 6,7	0,72
T <sup>a</sup> central (°C)	36,6 ± 0,7	36,5 ± 1,4	0,31
Leucocitos (células/mm <sup>3</sup> )	10 800, 6 ± 5 088,8	15 535,1 ± 7 996,3	<0,001
PCR (mg/l)	2,3 ± 1,9	3,4 ± 2,2	<0,001
Lactato (mmol/l)	29,1 ± 13,9	45,1 ± 31,1	<0,001
SvcO <sub>2</sub> (%)	73,2 ± 8,5	64,9 ± 11,3	<0,001
Frecuencia cardíaca (latidos/min)	92 ± 18	112 ± 18	<0,001
PAM (mmHg)	73,2 ± 13,1	57,4 ± 12,7	<0,001
Glucosa (mg/dl)	179,2 ± 54,7	186,9 ± 64,4	0,16
Creatinina (mg/dl)	1,1 ± 0,5	1,7 ± 1,2	<0,001
Hematocrito (%)	29,1 ± 4,4	27,8 ± 4,6	0,03
Na (mmol/l)	140,1 ± 3,5	141,2 ± 4,2	0,62
K (mmol/l)	3,9 ± 0,6	4,1 ± 0,8	0,06
TnT (µg/l)	0,7 ± 1,3	4,3 ± 4,1	<0,001
CK-MB (ng/ml)	358,7 ± 273,1	234,6 ± 215,4	<0,001
INR	1,5 ± 0,4	2,1 ± 1,2	<0,001
rTTPA	1,2 ± 0,3	1,9 ± 1,4	<0,001
Plaquetas (células/mm <sup>3</sup> )	127 138,7 ± 62 157,3	134 129,1 ± 117 924,7	0,12

Los datos se han expresado como media ± DS y como número absoluto y porcentaje de la muestra. Se consideran significativas las diferencias con una  $p \leq 0,05$ .

HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, bicarbonato; PaCO<sub>2</sub>, presión parcial de dióxido de carbono arterial; T<sup>a</sup>, temperatura; PCR, proteína C reactiva; SvcO<sub>2</sub>, saturación venosa central de oxígeno; PAM, presión arterial media; Na, sodio; K, potasio; TnT, troponina T; CK-MB, creatinina quinasa mioglobina; INR, international normalized ratio; rTTPA, ratio de tiempo de tromboplastina parcial activado.

### 6.6. Concentración de PCT en el postoperatorio

En la tabla 10 se representan los valores de los niveles séricos de PCT obtenidos durante el postoperatorio, diferenciando aquellos pacientes que fallecieron de los que no lo hicieron. En la figura 11 se puede apreciar la concentración de PCT en las primeras 24 horas de estancia en la Unidad de Reanimación.

**Tabla 10. Concentraciones de PCT (ng/ml) de ambos grupos de pacientes durante su estancia en la Unidad de Reanimación**

PCT (Día)	NO EXITUS Mediana (p25 – p75) (ng/ml)	EXITUS Mediana (p25 – p75) (ng/ml)	P-VALOR
<b>Ingreso</b>	0,1 (0,04 - 0,23)	0,7 (0,2 - 2,1)	<b>&lt;0,001</b>
<b>1</b>	0,83 (0,40 - 1,72)	3,6 (1,68 - 6,13)	<b>&lt;0,001</b>
<b>2</b>	0,78 (0,33 - 1,96)	2,51 (0,83 - 4,99)	<b>&lt;0,001</b>
<b>3</b>	0,72 (0,28 - 1,31)	2,28 (0,71 - 4,86)	<b>&lt;0,001</b>
<b>4</b>	0,59 (0,25 - 1,23)	1,78 (0,47 - 4,42)	<b>0,002</b>
<b>5</b>	0,51 (0,22 - 1,27)	1,65 (0,75 - 3,80)	<b>&lt;0,001</b>
<b>6</b>	0,33 (0,17 - 0,75)	1,26 (0,61 - 3,00)	<b>&lt;0,001</b>

PCT Ingreso: Procalcitonina al ingreso en la Unidad de Reanimación. Cada uno de los valores numéricos se corresponde con el día de estancia en la Unidad de Reanimación.. La PCT se determinó mediante técnica inmunoluminométrica (LUMItest Procalcitonin; Brahms Diagnostica) adaptada al analizador Cobas 6000 (Roche Diagnostics®) con un límite de detección entre 0,2-100 ng/ml.

La PCT incrementó su concentración en ambos grupos de pacientes, alcanzando los valores máximos a las 24 horas del ingreso en la Unidad de Reanimación. Esta concentración fue significativamente mayor en el grupo de pacientes que fallecieron, 3,6 ng/ml (1,68 - 6,13) que en los pacientes que no fallecieron, 0,83 ng/ml (0,40 - 1,72).

Transcurridas 24 horas desde el ingreso en la Unidad de Reanimación, las concentraciones de PCT comenzaron a disminuir progresivamente. Estos valores fueron significativamente mayores en todas las determinaciones en el grupo de fallecidos.

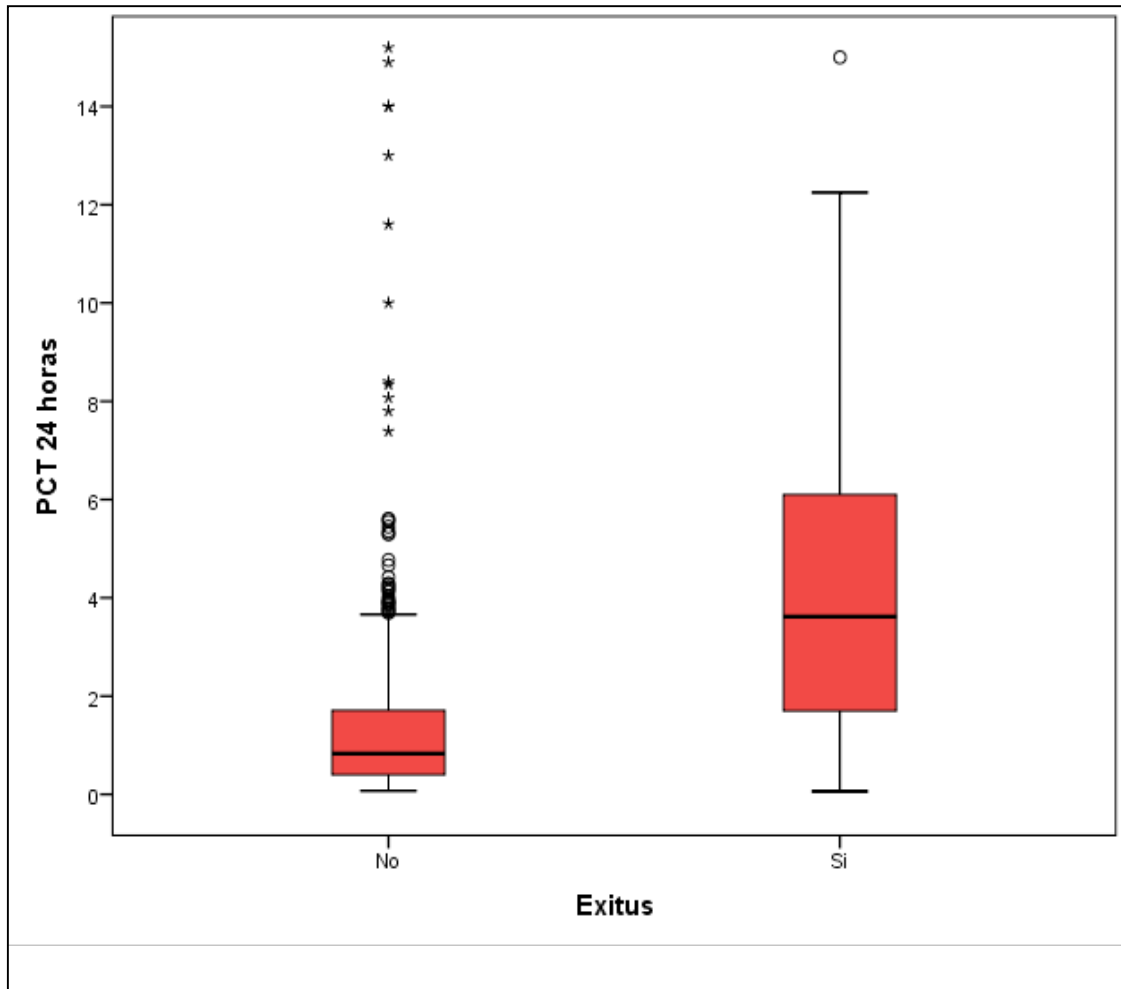


Figura 12. Representación de los valores de PCT (ng/ml) a las 24 horas del ingreso en la Unidad de Reanimación en ambos grupos de pacientes, no fallecidos y fallecidos.

### **6.7. Modelo predictivo de mortalidad postoperatoria derivado de la puntuación de la escala de riesgo EuroSCORE estándar con la inclusión de factores de riesgo intraoperatorios y postoperatorios**

Con cada una de las variables preoperatorias, intraoperatorias y postoperatorias, identificadas como predictores de mortalidad en el análisis univariante, realizamos un nuevo análisis mediante curvas COR para determinar su precisión para predecir mortalidad.

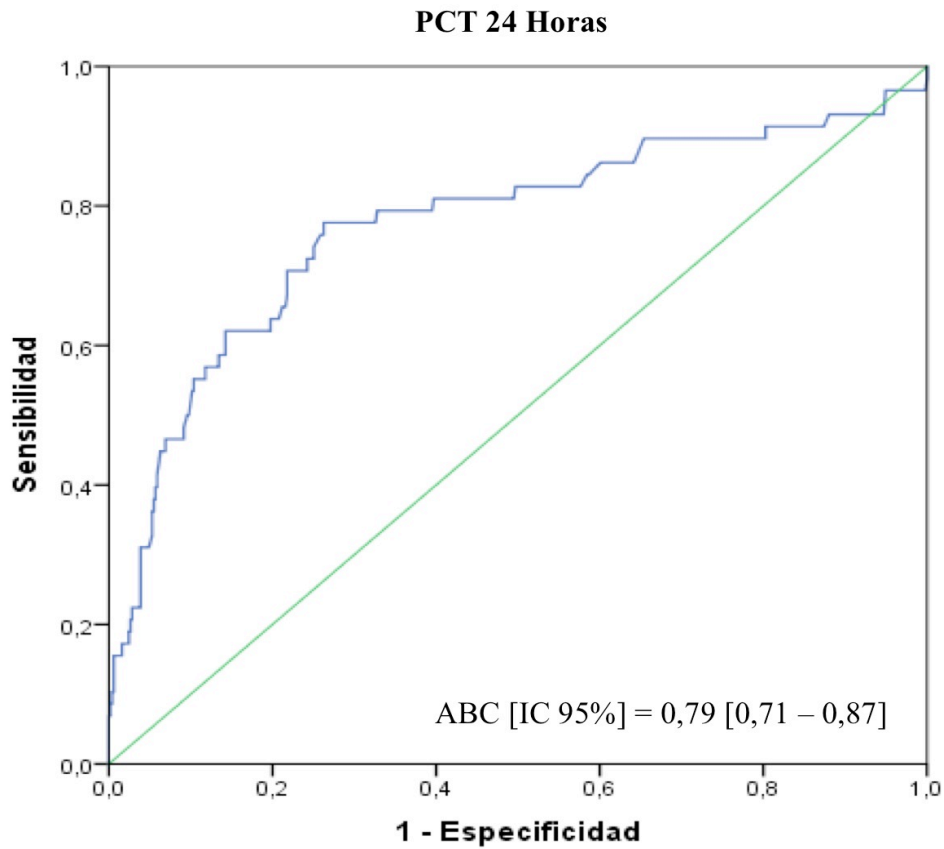
Calculamos el área bajo la curva (ABC) con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Las variables con mejor ABC fueron EuroSCORE estándar, tiempo de CEC, leucocitos, PCR, lactato, PCT a las 24 horas del ingreso en la Unidad de Reanimación, PAM, INR y creatinina.

Estas variables fueron utilizadas para elaborar un modelo de regresión logística. En este análisis multivariante se confirmó que las variables EuroSCORE, tiempo de CEC, y la concentración de PCT a las 24 horas eran predictores de mortalidad en la población estudiada.

Con el propósito de evitar la pérdida de casos debido a las variables que no resultaron significativas en el modelo inicial, realizamos un nuevo análisis multivariante incluyendo únicamente estas tres variables que resultaron significativas.

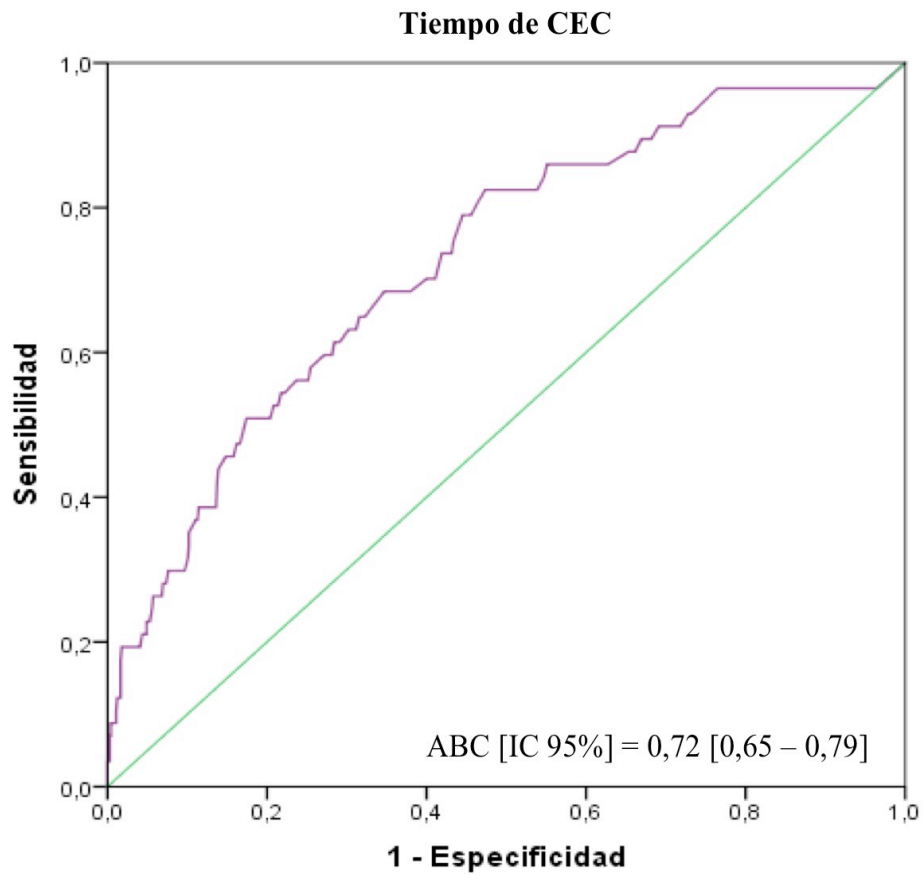
Según el análisis estadístico realizado, resultaron factores pronósticos de mortalidad el EuroSCORE (odds ratio [OR], 1,49; [IC 95%] : 1,34 -1,66), el tiempo de CEC (OR, 1,01; [IC 95%]: 1,00 - 1,02) y la PCT 24 horas (OR, 1,1; [IC 95%] :1,06 - 1,15). La prueba de Hosmer-Lemeshow- $X^2$ , mostró una buena calibración del modelo (Hosmer-Lemeshow- $X^2 = 3,06$ ;  $p = 0,93$ )

Calculamos la precisión de predicción de mortalidad individual de cada una de las variables mediante el análisis de curvas COR y el cálculo de su ABC.

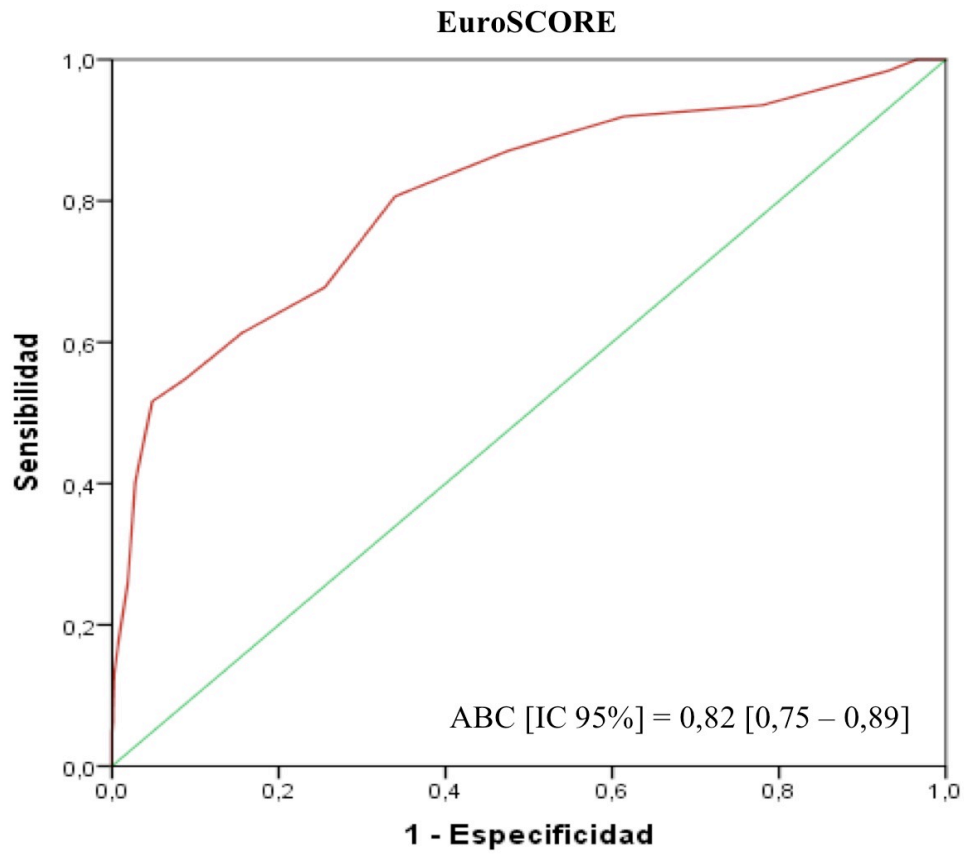


**Figura 13. Curva COR de PCT a las 24 horas del ingreso en la Unidad de Reanimación para predecir mortalidad en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con CEC. ABC (IC 95%) = 0,79 (0,71 - 0,87).**





**Figura 14. Curva COR de tiempo de CEC para predecir mortalidad en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con CEC. ABC (IC 95%) = 0,72 (0,65 - 0,79).**



**Figura 15. Curva COR de EuroSCORE estándar para predecir mortalidad en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con CEC. ABC (IC 95%) = 0,82 (0,75 - 0,89).**

A continuación, se estableció una ecuación de predicción de mortalidad que incluía las tres variables:

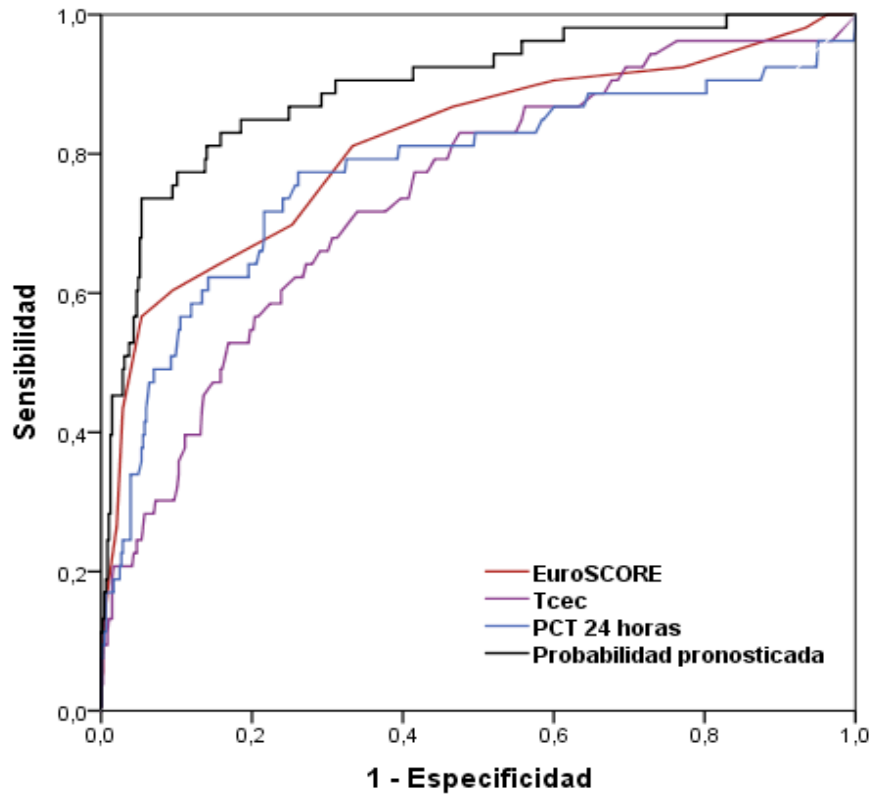
**Tabla 11. Modelo de regresión logística: factores pronósticos de mortalidad**

	B	ES	P-VALOR	OR	IC 95%
<b>Constante</b>	-6,990	0,706	<0,001		
<b>EuroSCORE (puntos)</b>	0,398	0,055	<0,001	1,489	1,338-1,658
<b>Tiempo de CEC (minutos)</b>	0,013	0,003	<0,001	1,013	1,006 – 1,019
<b>PCT 24 horas (ng/ml)</b>	0,098	0,021	<0,001	1,103	1,058 – 1,151

$$\ln p/(1 - p) = -6,990 + 0,398 \times \text{puntos EuroSCORE} + 0,013 \times \text{TCEC} + 0,098 \times \text{PCT}$$

La nueva ecuación estaba correlacionada de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) con la mortalidad en el postoperatorio de cirugía cardíaca.

La capacidad de discriminación del nuevo modelo de predicción se estableció mediante un análisis de curva COR, mostrando un ABC (IC 95%)= 0,89 (0,85 - 0,95), y siendo superior al área bajo la curva del modelo EuroSCORE estándar,  $ABC_{\text{EuroSCORE}}$  (IC 95%) = 0,82 (0,75 - 0,89).



	ABC	ES	P-VALOR	IC 95%
<b>Ecuación nueva</b>	0,898	0,024	<0,001	0,851 - 0,944
<b>EuroSCORE estándar</b>	0,815	0,034	<0,001	0,748 - 0,881
<b>Tiempo de CEC</b>	0,723	0,036	<0,001	0,652 - 0,793
<b>PCT 24 horas</b>	0,789	0,039	<0,001	0,712 - 0,865

**Figura 16. Curvas COR de la nueva ecuación [ABC (IC 95%) = 0,898 (0,851 - 0,944)], EuroSCORE estándar, tiempo de CEC y PCT 24 horas.**

ABC, área bajo la curva; ES, error estándar; IC, intervalo de confianza; CEC, circulación extracorpórea.

## 6.8. Validación del nuevo modelo de predicción de mortalidad

El nuevo modelo de predicción de mortalidad fue validado en una nueva cohorte de pacientes que cumplían los mismos criterios de inclusión y exclusión que la cohorte inicial de desarrollo.

En la tabla 12 se describen las principales características de los pacientes que fallecieron y de los que no fallecieron. Durante el período de estudio, se seleccionaron 798 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con CEC, de los cuales 490 (61,4%) fueron varones y 308 (38,6%) fueron mujeres.

De los los 798 casos, un total de 51 (6,4%) pacientes fallecieron a los 30 días; 28 (55,2%) de los cuales fueron varones y 23 (44,8%) mujeres.

La edad media del grupo de fallecidos fue de  $73 \pm 6$  años mientras que en el grupo de pacientes que no fallecieron fue de  $69 \pm 10$  años, siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,004$ ).

En cuanto a la presencia de comorbilidades, en el grupo de fallecidos 31 (60,8%) presentaban antecedentes de hipertensión arterial, 13 (25,4%) diabetes mellitus, 6 (11,8%) obesidad, 5 EPOC (9,8%), 6 (11,7%) hipertensión pulmonar grave, 1 (2%) enfermedad hepática, 8 (15,6%) insuficiencia renal, 1 (2%) presentaban neoplasias y 2 (3,9%) fueron catalogados de pacientes inmunodeprimidos.

Al igual que en la cohorte de derivación, en el grupo de fallecidos se observó un número mayor y estadísticamente significativo de pacientes con hipertensión pulmonar grave ( $p<0,001$ ) e insuficiencia renal ( $p<0,001$ ). Sin embargo la inmunosupresión no mostró significación estadística ( $p=0,26$ ).

Tabla 12. Características de la cohorte de validación

VARIABLE	NO EXITUS n=747	EXITUS n=51	P-VALOR
<b>Edad (años)</b>	69 ± 10	73 ± 6	<b>0,004</b>
<b>Hombres</b>	462 (61,9)	28 (55,2)	0,45
<b>Mujeres</b>	285 (38,1)	23 (44,8)	
<b>Peso (kg)</b>	73 ± 13	73,2 ± 13	0,95
<b>Talla (cm)</b>	162,1 ± 10	160 ± 10	0,56
<b>FEVI (%)</b>	61,3 ± 7,2	57,1 ± 7,2	<b>0,017</b>
<b>EuroSCORE Estándar (puntos)</b>	3,73 ± 1,7	7,4 ± 3,3	<b>0,005</b>
<b>Hipertensión arterial</b>	486 (65,1)	31 (60,8)	0,77
<b>Diabetes Mellitus</b>	146 (19,5)	13 (25,4)	0,47
<b>Obesidad</b>	107 (14,3)	6 (11,8)	0,62
<b>Fumador</b>	158 (21,2)	12 (23,5)	0,52
<b>Alcoholismo</b>	25 (3,3)	2 (3,9)	0,34
<b>EPOC</b>	61 (8,2)	5 (9,8)	0,38
<b>Hipertensión pulmonar (&gt;60 mmHg)</b>	17 (2,3)	6 (11,7)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Enfermedad hepática</b>	14 (1,9)	1 (2)	0,47
<b>Insuficiencia renal</b>	37 (4,9)	8 (15,6)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Neoplasia</b>	8 (1,1)	1 (2)	0,51
<b>Inmunosupresión</b>	7 (0,9)	2 (3,9)	0,26
<b>PCT</b>	0,71 ± 4,6	3,1 ± 5,2	<b>&lt;0,001</b>
<b>Cirugía valvular</b>	412 (55,2)	29 (56,8)	<b>&lt;0,001</b>
<b>CADC</b>	241 (32,3)	9 (17,7)	
<b>Cirugía valvular + CADAC</b>	94 (12,5)	13 (25,5)	
<b>Cirugía urgente</b>	55 (7,4)	16 (31,4)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tiempo de CEC (min)</b>	102,4 ± 31,2	163,1 ± 77,2	<b>&lt;0,001</b>
<b>Tiempo de pinzamiento aórtico (min)</b>	76,6 ± 26,7	114,2 ± 57,3	<b>0,001</b>

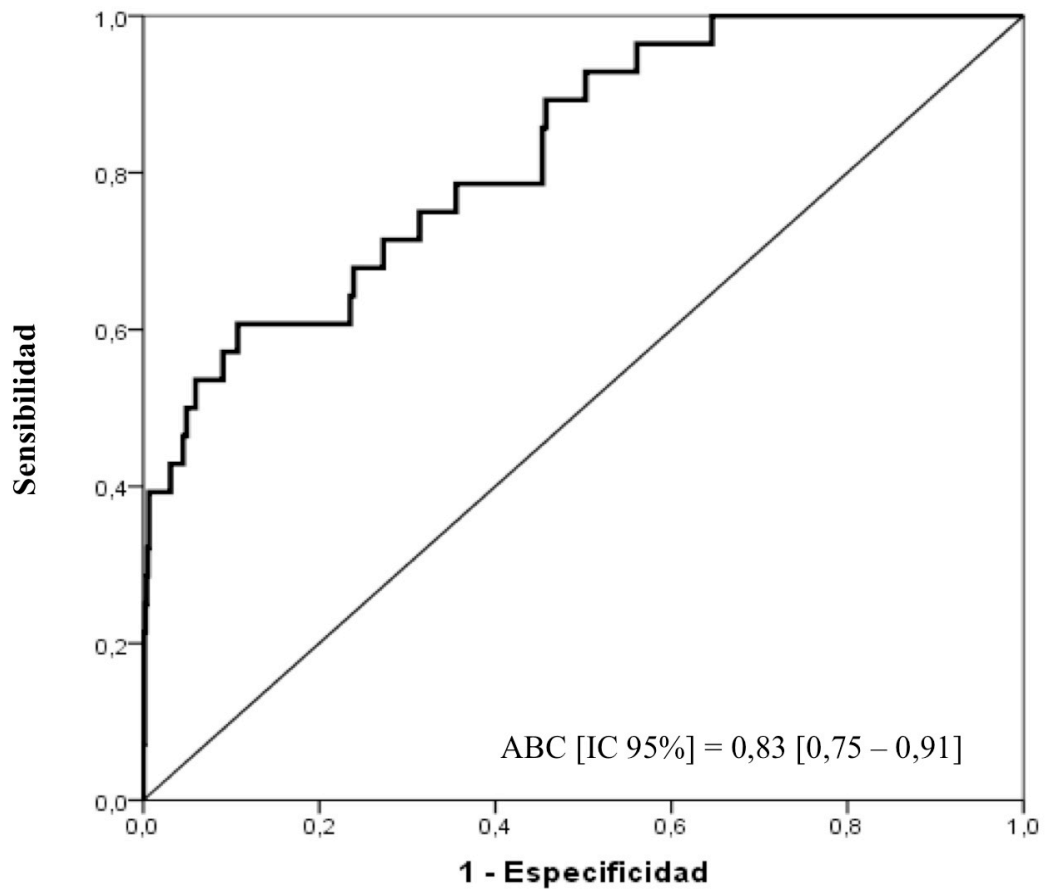
Los datos se han expresado como media ± DS y como número absoluto y porcentaje de la muestra. Se consideran significativas las diferencias con una  $p \leq 0,05$ . FEVI, Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; EPOC, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; CADAC, cirugía de derivación aorto-coronaria; CEC, circulación extracorpórea.

En el grupo de fallecidos, la FEVI ( $57,1 \pm 7,2$ ) previa a la cirugía fue significativamente más baja ( $p=0,017$ ) y presentaban puntuaciones en la escala de riesgo EuroSCORE estándar significativamente más altas ( $7,4 \pm 3,3$ ) ( $p=0,005$ ). Si bien es cierto, que en la cohorte de derivación el valor de EuroSCORE fue ligeramente superior ( $9,1 \pm 4,1$ )

Con respecto a la técnica quirúrgica, la cirugía valvular constituyó la cirugía que se realizó con mayor frecuencia. En el grupo de no fallecidos, 412 (55,2%) fueron intervenidos de algún tipo de cirugía valvular frente a 29 (56,8%) del grupo de fallecidos. La cirugía de revascularización coronaria fue más frecuente en el grupo de no fallecidos, 241 (32,3%) que en el grupo de fallecidos, 9 (17,7%). La cirugía mixta (valvular y coronaria) fue porcentualmente más frecuente en el grupo de fallecidos, 13 (25,5%) frente a 94 (12,5%) del grupo de no fallecidos. Finalmente la cirugía de urgencia fue significativamente más frecuente en los pacientes que fallecieron, 16 (31,4 %) en comparación a los que no fallecieron, 55 (7,4%).

En relación a las variables intraoperatorias, en el grupo de fallecidos, se obtuvo un mayor tiempo de CEC ( $163,1 \pm 77,2$ ), y un mayor tiempo de pinzamiento aórtico ( $114,7 \pm 57,3$ ), ambos estadísticamente significativos ( $p<0,001$ ).

Finalmente, en esta cohorte de pacientes se procedió a validar el nuevo modelo predictivo de mortalidad y se evaluó su capacidad de discriminación mediante un análisis de curva COR, que mostró un ABC= 0,83 (0,75-0,81;  $p<0,001$ )



**Figura 17. Curva COR en la cohorte de validación. ABC (IC 95%) = 0,83 (0,75 - 0,91).**



### 6.9. Capacidad de discriminación de la escala EuroSCORE para la predicción de complicaciones en el postoperatorio de cirugía cardíaca con CEC

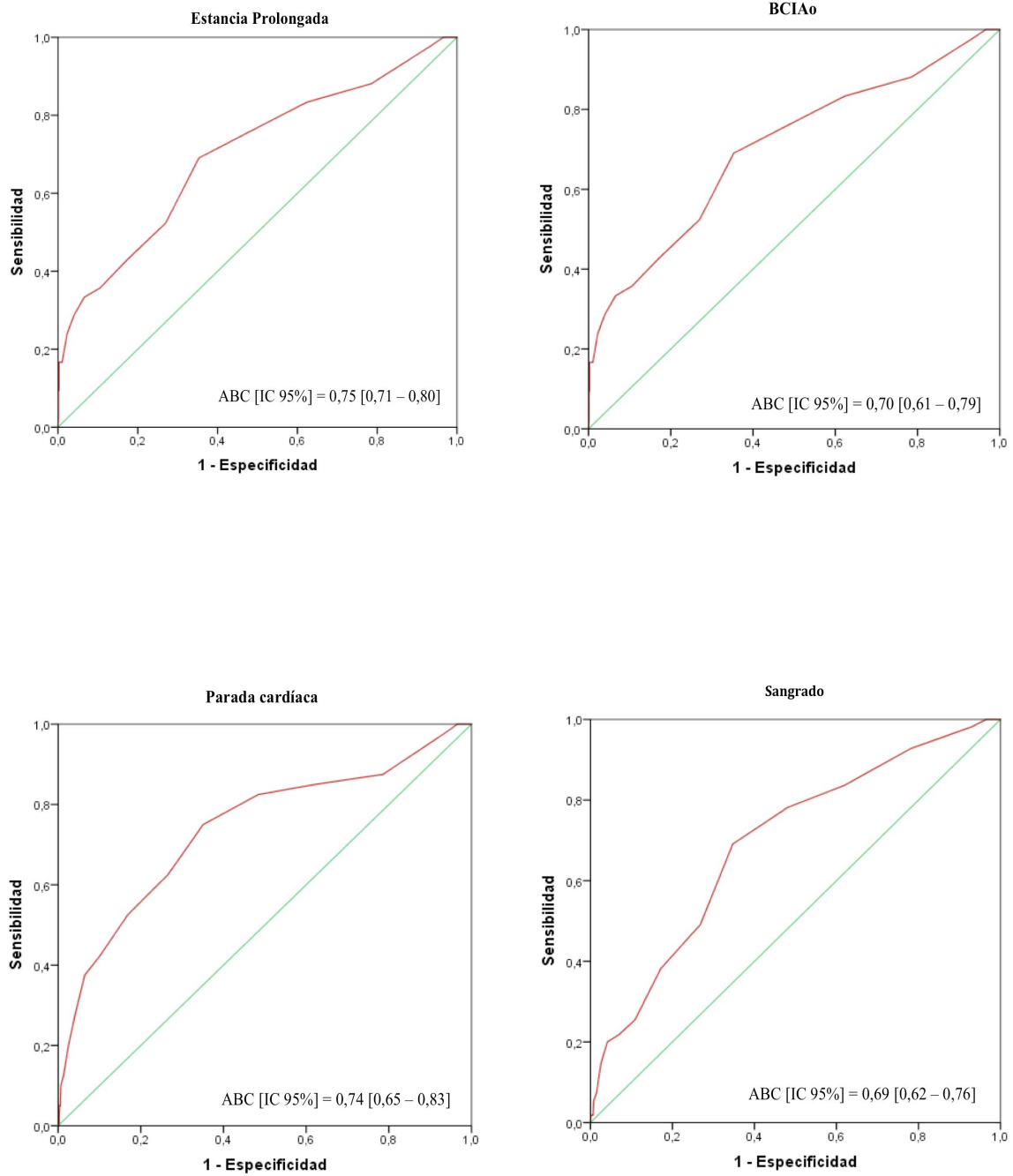
Como objetivo secundario de nuestro estudio, se evaluó la capacidad de la escala de riesgo EuroSCORE para discriminar entre pacientes que presentaron complicaciones en el postoperatorio de cirugía cardíaca y los pacientes que no presentaron complicaciones.

Con este propósito, realizamos un análisis mediante curvas COR de cada una de las complicaciones registradas. Calculamos el ABC con un intervalo de confianza (IC) del 95%. El nivel de significación estadística se estableció en  $p < 0,05$ . El modelo fue calibrado mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow- $X^2$ , que mostró en todos los casos un valor  $p > 0,05$ .

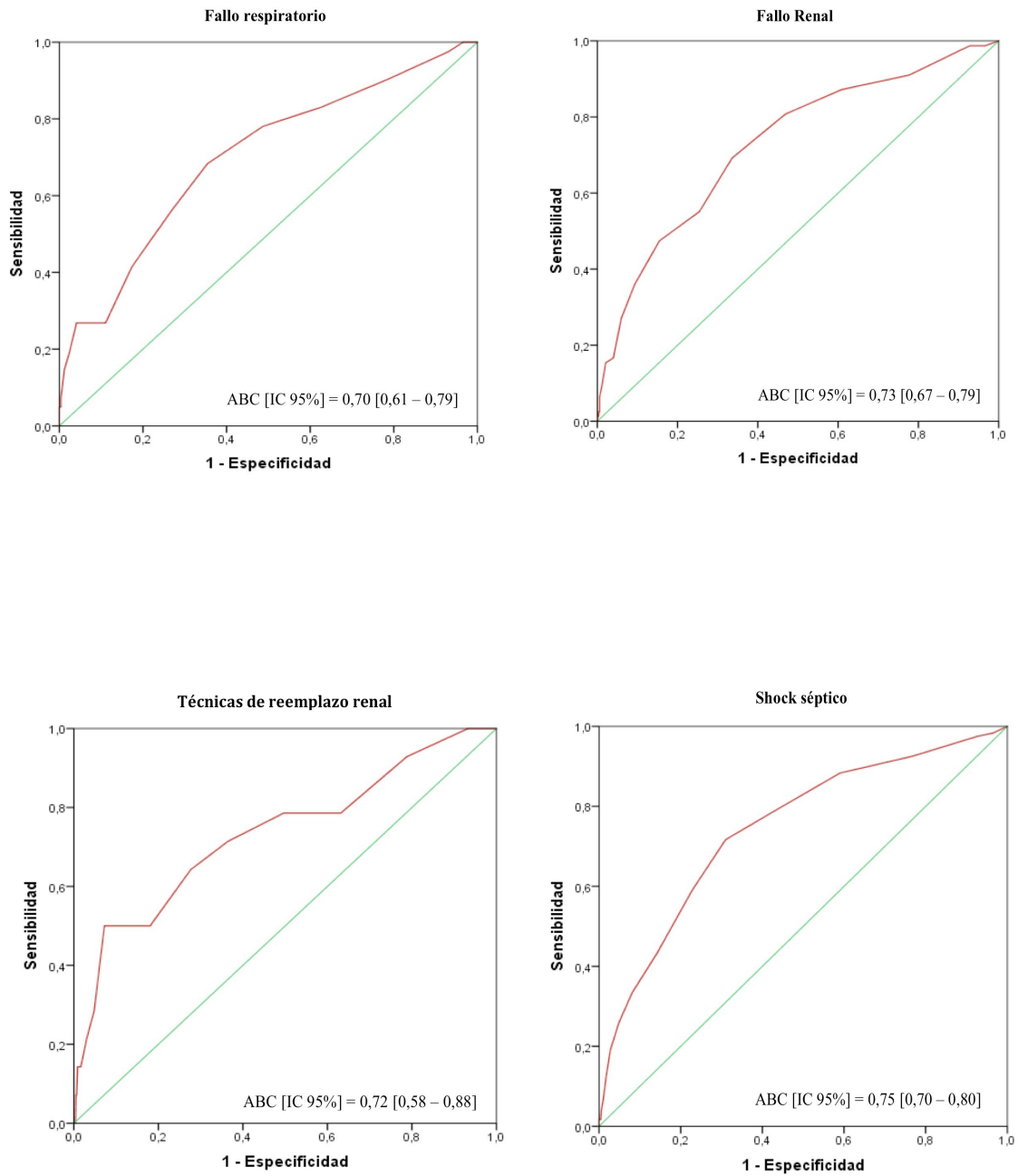
**Tabla 13. Áreas bajo la curva para EuroSCORE estándar y cada una de las complicaciones registradas**

COMPLICACIÓN	ABC [IC 95%]	P-VALOR
<b>Estancia prolongada en Reanimación (&gt; 5 días)</b>	0,75 (0,71 - 0,80)	<b>&lt; 0,001</b>
<b>BCIAo</b>	0,70 (0,61 - 0,79)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Parada cardíaca</b>	0,74 (0,65 - 0,83)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Sangrado mediastínico</b>	0,69 (0,62 - 0,76)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Fallo respiratorio</b>	0,70 (0,61 - 0,79)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Fallo renal</b>	0,73 (0,67 - 0,79)	<b>&lt;0,001</b>
<b>TRR</b>	0,72 (0,58 - 0,88)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Shock séptico</b>	0,75 (0,70 - 0,80)	<b>&lt;0,001</b>

BCIAo, Balón de contrapulsación intraaórtico; TRR, Terapia de reemplazo renal.



**Figura 18. Curvas COR de EuroSCORE estándar para predecir estancia prolongada en la Unidad de Reanimación (> 5 días), BCIAo, parada cardíaca, sangrado mediastínico.**



**Figura 19. Curvas COR de EuroSCORE estándar para predecir, fallo respiratorio, fallo renal, empleo de técnicas de reemplazo renal y shock séptico.**

Teniendo en consideración el análisis de las curvas COR, EuroSCORE mostró una buena capacidad para predecir estancias prolongadas en la Unidad de Reanimación superiores a 5 días (ABC: 0,75; IC 95%: 0,71 - 0,80;  $p < 0,001$ ), shock séptico (ABC: 0,75; IC 95%: 0,70 - 0,80;  $p < 0,001$ ), parada cardíaca (ABC: 0,74; IC 95%: 0,65 - 0,83;  $p < 0,001$ ), empleo de BCIAo (ABC: 0,70; IC 95%: 0,61 - 0,79;  $p < 0,001$ ), fallo renal (ABC: 0,73; IC 95%: 0,67 - 0,79;  $p < 0,001$ ), empleo de TRR (ABC: 0,72; IC 95%: 0,58 - 0,88;  $p < 0,001$ ) y fallo respiratorio (ABC: 0,70; IC 95%: 0,61 - 0,79;  $p < 0,001$ ). Sin embargo la capacidad para predecir sangrado mediastínico no fue adecuada (ABC: 0,69; IC 95%: 0,62 - 0,76;  $p < 0,001$ ).

## **7. DISCUSIÓN**



## 7. DISCUSIÓN

Los hallazgos más relevantes del presente estudio prospectivo de cohortes, validado, y diseñado con el objetivo principal de elaborar un modelo de predicción de mortalidad en cirugía cardíaca mediante la inclusión de parámetros intraoperatorios y biomarcadores de inflamación a la escala de riesgo EuroSCORE con el propósito de mejorar su precisión, son los siguientes:

- La incidencia de mortalidad registrada tanto en la cohorte inicial de derivación como en la cohorte de validación, así como las características clínicas de los pacientes que fallecieron y no fallecieron, coinciden con la de otros trabajos publicados con anterioridad.

- De las múltiples variables de riesgo analizadas, se han identificado factores preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios relacionados con la mortalidad.

- La presencia de complicaciones en el postoperatorio de cirugía cardíaca se relaciona con un aumento de la mortalidad, lo que refleja la importancia de prevenirlas desde el mismo acto quirúrgico.

- Se confirma la validez de la hipótesis propuesta según la cual, la inclusión de parámetros intraoperatorios (tiempo de CEC) y de biomarcadores de inflamación (concentración de PCT a las 24 del ingreso en la Unidad de Reanimación) a la escala de riesgo EuroSCORE estándar, permite mejorar su precisión para predecir mortalidad en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con CEC.

- La validación del nuevo modelo de predicción de mortalidad en una cohorte de pacientes de nuestro entorno geográfico, confirma los resultados obtenidos y proporciona una mayor fortaleza a nuestro trabajo.

- En nuestra población de estudio, el modelo EuroSCORE estándar presentó una buena capacidad para predecir estancias prolongadas en la Unidad de Reanimación

superiores a 5 días, parada cardíaca, fallo respiratorio, fallo renal, empleo de TRR y shock séptico. Sin embargo su capacidad para predecir sangrado mediastínico no fue adecuada.

### **7.1. Características demográficas y clínicas**

Las características demográficas y clínicas de nuestra población de estudio son similares a las de otros trabajos actuales consultados (127, 130). Nuestros pacientes son sujetos de edad comprendida entre los 60 y los 70 años, con importantes comorbilidades asociadas en las que se da un predominio de la hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad y tabaquismo tanto en el grupo de fallecidos como en el de no fallecidos.

En relación a los factores preoperatorios, la edad avanzada, una FEVI deprimida, la presencia de hipertensión pulmonar grave, la insuficiencia renal y la inmunosupresión constituyeron factores independientes de mortalidad. Estos hallazgos coinciden con los de estudios realizados con anterioridad como veremos a continuación.

La edad ha sido considerada como un factor predictivo independiente de mortalidad (132). El incremento del riesgo de estos pacientes está relacionado con cambios estructurales del corazón y con una reducción de las reservas fisiológicas de los órganos, un incremento de las enfermedades asociadas (diabetes, insuficiencia renal, hipertensión arterial, etc), la presencia de una cardiopatía avanzada con una mayor incidencia de insuficiencia cardíaca y depresión ventricular izquierda, la desnutrición, una depresión de la inmunidad celular postoperatoria y una mayor complejidad de la técnica quirúrgica asociada a tiempos de CEC prolongados (133, 134).

En relación a la FEVI preoperatoria, son varios los estudios publicados en los que se demuestra una clara relación entre valores disminuidos de la FEVI y un aumento de la mortalidad y de las complicaciones en el postoperatorio (135). Topkara *et al.* (136) publicaron un estudio en el que analizaron un total de 55 515 pacientes intervenidos de cirugía de revascularización coronaria. Los resultados obtenidos demostraron que aquellos pacientes con FEVI por debajo de los valores normales presentaban tasas de



mortalidad y de complicaciones (estancia hospitalaria prolongada, inserción de BCIAo, insuficiencia renal, etc) más elevadas.

Christakis *et al.* (137) sobre una muestra de 12 471 pacientes intervenidos de cirugía de revascularización coronaria, demostraron que el grupo de pacientes con FEVI superiores a 40% tenían una mortalidad de 2,3%, mientras que en el grupo con FEVI entre 20%-40% fue de un 4,8% y en el grupo de FEVI menor del 20% la mortalidad ascendió al 9,8%.

La insuficiencia renal representa el factor independiente más importante de daño renal en el postoperatorio de cirugía cardíaca y constituye un impacto importante en la morbilidad y mortalidad de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con CEC, así como un incremento de los costes sanitarios (138). La cirugía cardíaca constituye la segunda causa de insuficiencia renal en las Unidades de Cuidados Intensivos y la tasa de mortalidad oscila entre el 3,8 % y el 54,4 % según el grado de afectación renal (138). Estudios recientes han demostrado que incluso pequeños incrementos en la creatinina plasmática están asociados con efectos significativos en la mortalidad. Asimismo, la recuperación de la función renal se asocia con una mejor supervivencia (127, 139).

La presencia de hipertensión pulmonar previa a cualquier intervención de cirugía cardíaca está asociada con un incremento en la morbilidad y mortalidad del paciente (140). El fracaso del ventrículo derecho que se origina y el riesgo de fenómenos isquémicos tras la CEC, constituyen las principales causas de mortalidad (141). Reich *et al.* (142) publicaron un estudio retrospectivo en el que participaron 2149 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en el que observaron que la hipertensión pulmonar preoperatoria constituía un factor de riesgo independiente de mortalidad (OR 7.0,  $p < 0,001$ )

En un estudio retrospectivo Vincens *et al.* (143) estimaron que los pacientes con hipertensión pulmonar sometidos a recambio de la válvula mitral presentaban tasas de mortalidad entorno al 15% y 31%.

Así mismo, Cesnjevar *et al.* (144) en un estudio retrospectivo en el que analizaron 2316 pacientes intervenidos quirúrgicamente de sustitución de válvula mitral, observaron que aquellos con hipertensión pulmonar grave superior a 50 mmHg presentaron tasas de mortalidad más elevadas, de hasta un 10,5%.

Los pacientes inmunodeprimidos como consecuencia de una patología subyacente o bien por la administración de fármacos inmunosupresores, unido a la depresión de la inmunidad secundaria a la CEC, presentan un mayor riesgo de infecciones y de mortalidad (145).

LaPar *et al.* (146) llevaron a cabo un estudio en un total de 13 105 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con CEC que permanecieron ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos durante al menos 48 horas con el propósito de identificar los factores de riesgo de mortalidad tanto preoperatorios como intraoperatorios. Los resultados obtenidos confirmaron que la inmunosupresión constituía un factor de riesgo independiente de mortalidad.

Tamayo *et al.* (126) publicaron un estudio en el que intervinieron 1610 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con CEC y observaron que la inmunosupresión constituía un factor de riesgo para el desarrollo de neumonía asociada a ventilación mecánica y que era responsable de un aumento de la mortalidad.

En relación a los factores intraoperatorios, la cirugía de urgencia, tiempos prolongados de pinzamiento aórtico y de CEC se asocian con cifras más elevadas de mortalidad como veremos posteriormente (147, 148).

## **7.2. Incidencia de mortalidad**

La incidencia de mortalidad en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca presenta tasas muy variables, que oscilan entre el 2% y el 6% (149, 150). Esta variabilidad puede estar justificada por las diferencias interindividuales de los casos estudiados por las distintas instituciones (151).

En nuestro trabajo, de un total de 807 pacientes, 62 fallecieron. Esto supone que la incidencia de mortalidad registrada fue de un 7,68 %, lo que podría explicarse por el mayor número de cirugías mixtas realizadas (16,5%), las cuales presentan una mayor complejidad y constituyen un factor de riesgo de mortalidad (150). A este punto debemos añadir que los pacientes del grupo de fallecidos presentaron valores de EuroSCORE elevados ( $9,1 \pm 4,1$ ), factor que está claramente relacionado con un mayor riesgo de fallecer (104).

Hay que reseñar, sin embargo, que la mortalidad observada en nuestro trabajo es comparable a la de otros estudios llevados a cabo en el territorio nacional. Curiel-Balsera *et al.* en un estudio prospectivo en el que intervinieron un total de 4548 pacientes pertenecientes a 11 hospitales de la Comunidad de Andalucía, intervenidos quirúrgicamente de cirugía cardíaca, observaron una mortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivos de un 7,7% (152). Y Rodríguez-Riero *et al.* en su estudio realizado con pacientes intervenidos de derivación coronaria con CEC registraron una mortalidad del 7,69% (153).

### **7.3. Incidencia de complicaciones**

Las complicaciones postoperatorias fueron responsables de un aumento de la mortalidad, coincidiendo por tanto, con lo descrito en otros estudios como exponeremos a continuación. Este hecho recalca la importancia de prevenirlas desde el mismo acto quirúrgico.

La estancia prolongada en la Unidad de Reanimación superior a 5 días constituyó la complicación más frecuente en la población de estudio (17,84%) y la que se registró con más frecuencia tanto en el grupo de fallecidos (69,35%) como en el grupo de no fallecidos (13,56%).

Una estancia superior a la considerada como habitual en la Unidad de Reanimación se asocia a un incremento de la mortalidad y de las complicaciones postoperatorias y a un aumento en los costes sanitarios (154). Entre los factores

relacionados como predictores de estancia prolongadas, se encuentran la edad > 70 años, tabaquismo, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, FEVI < 40%, fallo de algún órgano, cirugía compleja y de urgencia, tiempo de CEC prolongado, transfusión de múltiples concentrados de hemáties, administración de elevadas dosis de fármacos inotrópicos y la reintervención quirúrgica (155).

Son múltiples los estudios publicados que relacionan una estancia prolongada en la Unidad de Reanimación y un incremento de la mortalidad (156, 157). Mahesh *et al.* (158) en un estudio en el que participaron 6101 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca entre los años 2003 y 2007, consideraron estancia prolongada aquella que superaba los 3 días en la Unidad de Reanimación. Un total de 1139 pacientes (18,7%) tuvieron estancias prolongadas, los cuales presentaron cifras de mortalidad superiores (10%) que los pacientes pertenecientes al grupo control (0,6%;  $p < 0,001$ ).

Herman *et al.* (159) publicaron un trabajo en el que estudiaron 3483 pacientes intervenidos quirúrgicamente de revascularización coronaria. Un total de 411 pacientes presentaron estancias en la Unidad de Reanimación superiores a 72 horas. La mortalidad registrada en este grupo (14,4%) fue estadísticamente superior a la mortalidad del grupo control (1,2%) con estancias inferiores a 72 horas.

La parada cardíaca representó la segunda complicación más frecuente de nuestra población de estudio, con un porcentaje global de 4,95%. Por lo que la incidencia registrada en nuestro trabajo es superior a la descrita en la literatura, donde se indican tasas en torno al 0,7-2,9%, con una supervivencia de entre el 17% y el 79% (160).

La insuficiencia renal representó la tercera complicación más frecuente, con un porcentaje de 9,67%. Dentro del grupo de fallecidos se observó hasta en un 37,3% frente a un 7,5% de los pacientes que no fallecieron. El empleo de TRR fueron necesarias en 4,8% de los pacientes que fallecieron frente al 1,3% del grupo de no fallecidos.

La incidencia de insuficiencia renal en el postoperatorio de cirugía cardíaca oscila entre un 5% y un 30% (161, 162) y se estima que hasta un 5% de los pacientes que desarrollan fallo renal grave requerirán de TRR (163). La insuficiencia renal se asocia a mayores tasas de mortalidad, que en los casos más graves puede ascender hasta el 60%, mayor número de complicaciones y de costes sanitarios (164).

Conlon *et al.* (165) en un trabajo en el que intervinieron 2843 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con CEC registraron un porcentaje de insuficiencia renal del 7,9 %, de los cuales 14% fallecieron (OR 15,  $p < 0,0001$ ).

Karkouti *et al.* (139) publicaron un estudio en el que intervinieron 3500 pacientes de cirugía cardíaca con CEC, pertenecientes a 7 hospitales diferentes. Un 24% de la muestra presentó una disminución del filtrado glomerular superior al 25%, en un 7 % la disminución del filtrado superó el 50% y hasta en un 3% de los pacientes la reducción del filtrado glomerular superó el 75%. En todos ellos la mortalidad fue significativamente mayor que en el grupo de pacientes que no desarrollaron insuficiencia renal.

El sangrado mediastínico se observó en un 6,8% de los pacientes, por lo que las cifras obtenidas son similares a las descritas en la literatura, en la que se registran porcentajes en torno al 2% y al 6% (166, 167). El sangrado mediastínico adquiere una gran importancia ya que se asocia a un incremento de la mortalidad de hasta un 10%, del tiempo de estancia hospitalaria y del coste sanitario (168).

Se han descrito varios factores que lo favorecen, entre los que destacan niveles de hemoglobina preoperatorios bajos, edad avanzada, sexo femenino, empleo de fármacos anticoagulantes y antiagregantes, alteraciones congénitas de la coagulación, la reintervención, técnicas quirúrgicas complejas y procedimientos de urgencia. El empleo de antifibrinolíticos y una mejoría en las técnicas quirúrgicas y en los cuidados postquirúrgicos han disminuido las tasas de sangrado (169).

El empleo del BCIAo se observó en un 2,85% de los pacientes, con un predominio en el grupo de pacientes que fallecieron (11,3%) con respecto al grupo de no fallecidos (2,2%).

El BCIAo representa el dispositivo de asistencia circulatoria más empleado en el postoperatorio de cirugía cardíaca, siendo su principal indicación el bajo gasto cardíaco refractario a dosis elevadas de inotrópicos (170). La mortalidad a los 30 días en los pacientes que requieren de BCIAo es elevada, con porcentajes que oscilan entre el 26% y el 50% (171).

Naunhein *et al.* (172) en un estudio en el que incluyeron 6856 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, 580 pacientes (8,5%) requirieron de BCIAo, de los cuales, un 44% fallecieron.

Parissis *et al.* (170) publicaron un trabajo en el que participó una cohorte de 2697 pacientes consecutivos entre los años 2000 y 2004 intervenidos de cirugía cardíaca. Un total de 136 pacientes (5,04%) precisaron de BCIAo. La mortalidad global observada fue del 35,5%.

Hausmann *et al.* (173) en un estudio retrospectivo en el que incluyeron 11 417 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, 391 pacientes precisaron de BCIAo como consecuencia del bajo gasto cardíaco originado tras la cirugía. Un total de 133 (34%) pacientes fallecieron.

El fallo respiratorio, que en nuestro trabajo ha sido definido como una prolongación de la terapia ventilatoria durante más de 48 horas, reintubación o traqueostomía, se presentó en un 5,08 % de los pacientes. En un 27,1% de los pacientes que fallecieron se registró esta complicación frente al 3,4% de los pacientes que no fallecieron. Si revisamos la bibliografía, observamos que la duración prolongada de la ventilación mecánica, constituye una complicación importante en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca. Su prevalencia oscila entre un 3% y un 9,9% y está

asociada a un incremento de la morbilidad y mortalidad, y de la prevalencia de traqueostomía (174, 175).

Totonchi *et al.* (175) en un estudio en el que se incluyeron 743 pacientes, 6,1% requirieron de ventilación mecánica prolongada durante un tiempo superior a 48 horas.

Siddiqui *et al.* (176) publicaron un trabajo retrospectivo en el que incluyeron 1617 operados de cirugía cardíaca con CEC. Un 4,76% requirieron ventilación mecánica prolongada. La mortalidad registrada en este grupo fue significativamente superior (32, 47%) que en el grupo control.

En el trabajo de Pappalardo *et al.* (177) en el que incluyeron 4827 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con CEC, un 3% de los pacientes requirieron de ventilación mecánica prolongada superior a 7 días y la mortalidad registrada en este grupo alcanzó el 45,3% frente al 2% del grupo control ( $p < 0,001$ ).

La sepsis en el postoperatorio de cirugía cardíaca representa una complicación poco frecuente, sin embargo es responsable de un gran incremento de la mortalidad, de la estancia hospitalaria y de los costes sanitarios (178). En el presente trabajo hemos considerado sepsis y shock séptico según los criterios establecidos en el año 2013 por Dellinger *et al.* (179) y no las nuevas definiciones propuestas en el presente año.

En nuestra población de estudio, un 3,97% de los pacientes desarrollaron un proceso séptico, constituyendo por tanto, una complicación poco frecuente. Su prevalencia fue superior en el grupo de fallecidos (17,7%) que en el grupo de no fallecidos (2,8%). Estas cifras, son similares a las registradas en publicaciones previas.

Michalopoulos *et al.* (180) evaluaron un total de 2615 pacientes de cirugía cardíaca y observaron una prevalencia de sepsis del 2%.

Tampoulis *et al.* (181) estudiaron 3720 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, con el propósito de identificar factores de riesgo para desarrollar endocarditis

y sepsis. La prevalencia de sepsis en el postoperatorio fue del 1,2%, sin embargo la mortalidad asociada fue superior al 70%, con un incremento de los costes sanitarios y de la estancia hospitalaria.

Fowler *et al.* (182) analizaron un total de 331 429 pacientes intervenidos de cirugía de revascularización coronaria. La prevalencia de infecciones mayores fue de un 3,5%, y un 1,2% de los pacientes desarrollaron sepsis.

### **7. 4. Euroscore**

La estratificación del riesgo constituye un elemento esencial en la práctica de la cirugía cardíaca. Diferenciar de forma precisa los pacientes de bajo y elevado riesgo, permite a los profesionales médicos informar al propio paciente y a sus familiares sobre el tipo de cirugía más adecuada para su situación y sobre las probabilidades que presenta de fallecer. Por otro lado, los sistemas de estratificación permiten comparar los resultados obtenidos a nivel individual entre los diferentes cirujanos y hospitales y realizar estudios de coste- beneficio (103, 107).

El modelo EuroSCORE (*European system for cardiac operative risk evaluation*) fue introducido por Nashef en 1999, y constituye uno de los sistemas de puntuación de riesgo y evaluación de mortalidad más empleados en nuestro país, debido posiblemente a su menor complejidad con respecto a otros sistemas y a su origen europeo. Fue elaborado a partir de una base de datos de 19 030 pacientes adultos procedentes de 128 hospitales de 8 países europeos. Se emplearon 13 302 pacientes para la creación de la escala y el resto para su validación. Se configuró con 17 factores de riesgo y se consideró mortalidad operatoria a la muerte que ocurría durante los 30 días que sucedían a la intervención quirúrgica (103, 104, 106).

En el año 2012 fue publicado el nuevo modelo EuroSCORE II. Este modelo predictivo de mortalidad postoperatoria se construyó con base en los resultados observados en 22 381 pacientes intervenidos en 154 hospitales de todo el mundo. El desarrollo de este nuevo modelo pretende solventar las deficiencias observadas en el



modelo EuroSCORE, tales como la baja prevalencia de pacientes octogenarios o cirugía valvular en la cohorte en la que fue estimada, un elevado número de pacientes coronarios y la necesidad de analizar el impacto de la función renal en la estimación de la mortalidad. Como aspectos novedosos, cabe destacar que el nuevo modelo incluye variables predictoras como la clase funcional de la New York Heart Association, la diabetes mellitus insulínica e introduce el aclaramiento de creatinina estimado como medida de la función renal, en lugar de la creatinina sérica. Por otro lado, elimina la rotura septal postinfarto e introduce una nueva escala de complejidad quirúrgica con base en el número de procedimientos realizados. En general, parece que existe consenso en que la capacidad de discriminación del nuevo modelo mejora discretamente la del modelo previo, tal y como se refleja en el trabajo de Nashef, en el que el ABC pasa de 0,79 a 0,81 (110). Silva *et al.* (109) en un estudio realizado en España con una muestra de 4 166 pacientes observó un ABC de 0,75 para EuroSCORE y 0,78 para EuroSCORE II. En la serie multidisciplinar de Gran Bretaña e Irlanda EuroSCORE II también superó a EuroSCORE con un ABC de 0,81 (183).

Sin embargo, existen discrepancias en cuanto a la calibración del nuevo modelo. Estas observaciones son totalmente discordantes y se refieren a infraestimaciones del riesgo, por un lado, o a sobrestimaciones en los segmentos de riesgo bajo y alto (184, 185). Por tanto, es posible que aún sea necesario aplicar este nuevo modelo a muestras grandes de pacientes y en múltiples centros para investigar con más precisión su validez externa. Por otra parte, al igual que su predecesor, EuroSCORE II no incluye factores intraoperatorios ni relacionados con la respuesta inflamatoria (110).

Para la realización de nuestro trabajo, hemos empleado el modelo inicial de Nashef. Esto se debe a que la recogida de datos comenzó antes de la publicación del nuevo modelo, lo que nos hubiera obligado a recoger los datos referentes al modelo EuroSCORE II retrospectivamente. A ello hay que añadir que el nuevo modelo no se ha implantado de manera rutinaria en nuestro centro hospitalario.

Al determinar el poder de discriminación del modelo EuroSCORE en nuestra población de estudio, se encontró que tenía una buena capacidad para discriminar los

pacientes que sobrevivieron de los que fallecieron, con un ABC de 0,81, valor que coincide con el de estudios realizados previamente.

En su descripción original, la escala EuroSCORE discriminaba adecuadamente los pacientes que sobrevivían de los que fallecían, y los valores del ABC fueron de 0,79 (104).

Roques *et al.* (186) realizó una validación del modelo EuroSCORE en 6 países de la Unión Europea. Un total de 18 676 pacientes fueron analizados. A pesar de las diferencias epidemiológicas de los diferentes países, el modelo presentó una buena capacidad discriminativa en todos los países, obteniendo valores de ABC que se encontraban entre 0,74 y 0,87.

Geisler *et al.* (106) en un estudio con 504 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con CEC, en el que compararon seis escalas de riesgo (Parsonnet, Cleveland Clinic, EuroSCORE, Ontario, Pons y la escala francés), EuroSCORE mostró el mejor valor predictivo para predecir mortalidad, con un ABC de 0,78.

Nilsson *et al.* (113) en un grupo de 4497 pacientes intervenidos exclusivamente de cirugía coronaria, comparó la escala EuroSCORE estándar con la escala STS para predecir mortalidad a los 30 días. El ABC fue de 0,84 para la escala EuroSCORE y de 0,71 para la STS.

Michael *et al.* (187) aplicaron el modelo estándar y logístico de la escala EuroSCORE a 14 799 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con CEC. Un total de 4293 pacientes fueron considerados de elevado riesgo al presentar una puntuación superior a 6 en el modelo estándar. El poder discriminativo del modelo estándar y logístico fue similar, con un ABC de 0,78 y 0,79, respectivamente.

Sarah *et al.* (188) en un estudio realizado en una muestra de 498 pacientes de cirugía cardíaca con CEC obtuvieron un ABC de 0,83 para el modelo estándar y 0,84 para el modelo logístico.

En nuestro estudio decidimos emplear el modelo estándar, también conocido como modelo aditivo, ya que es el que se empleaba de manera rutinaria en nuestro hospital durante el periodo de estudio, y que presenta la ventaja de poder obtenerse de una manera sencilla a la cabecera del paciente, a diferencia del modelo logístico que requiere de cálculos matemáticos. Hay varios estudios que concluyen que el modelo estándar puede subestimar el resultado cuando predice la probabilidad de morir en pacientes de elevado riesgo y que puede sobrestimar la probabilidad de fallecer en los pacientes de bajo y medio riesgo (119). Sin embargo, si tenemos en cuenta la literatura, el modelo estándar constituye una herramienta útil para estimar la mortalidad y los resultados que proporciona son comparables a los obtenidos con el modelo logístico, por lo que consideramos que la elección del modelo estándar no supone una limitación de nuestro trabajo.

Un ejemplo, lo observamos en el estudio de Ganesh *et al.* realizado en 6535 pacientes y en el que observó que tanto el modelo estándar como el modelo logístico tienden a sobreestimar la mortalidad en pacientes de bajo riesgo (EuroSCORE < 8). Esta sobreestimación es menor para el modelo logístico, aunque no existen diferencias significativas entre ambos. Por otro lado, se observó que en el caso de los pacientes con riesgo elevado (EuroSCORE > 10) el modelo estándar infraestima el riesgo de fallecer y el modelo logístico presentaba una mayor precisión. Sin embargo, en los pacientes con EuroSCORE > 20 el modelo logístico sobreestima la mortalidad. Finalmente el estudio concluye que el modelo estándar constituye una herramienta útil y fiable para valorar el riesgo de fallecer tras una intervención de cirugía cardíaca, y que el modelo logístico no ofrece una ventaja significativa, incluso en los pacientes de elevado riesgo (189).

En nuestro trabajo decidimos analizar la mortalidad global de la población sin establecer grupos de riesgo ni grupos relacionados con el tipo de cirugía. Consideramos que el reducido número de eventos tanto en el grupo de bajo riesgo como en el de mayor riesgo de nuestra población de estudio, podría presentar limitaciones estadísticas. Este hecho también fue observado por otros autores. Gogbashian *et al.* (190) evaluó 6 trabajos a nivel internacional en los que se valoraba el modelo EuroSCORE para predecir mortalidad en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca. En todos ellos

observó que la muestra de pacientes de elevado riesgo era reducida. Esta misma observación también la apreciaron Bridgewater y Sergeant (119, 191) en sus propios trabajos.

Teniendo en cuenta la hipótesis de nuestro trabajo, los eventos intraoperatorios y la respuesta inflamatoria adquieren una gran relevancia y van a determinar el pronóstico de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca. Una de las mayores limitaciones que presenta el modelo EuroSCORE, y el resto de escalas (Parsonnet, Cleveland Clinic, EuroSCORE II, STS, etc) es que solamente incluyen factores de riesgo preoperatorios y relacionados con el tipo de cirugía para determinar la probabilidad de muerte. La respuesta inflamatoria, como se ha indicado previamente, es responsable de complicaciones neurológicas, cardiovasculares, pulmonares, renales, digestivas, hemorrágicas e infecciosas, y puede desembocar en un fracaso multiorgánico, con una mortalidad de hasta el 40%. Esto determina que el modelo EuroSCORE, así como el resto de escalas sean útiles para predecir la mortalidad prevista antes de la cirugía (en la consulta del cardiólogo, del cirujano cardíaco o del anestesiólogo); sin embargo, la información que aportan estos modelos una vez que el paciente ha sido intervenido y se encuentra en la Unidad de Reanimación postquirúrgica, no es la adecuada.

Con el fin de solucionar este problema se ha planteado la posibilidad de emplear escalas de riesgo, no específicas de cirugía cardíaca, elaboradas a partir de parámetros recogidos al ingreso de la unidad de cuidados postquirúrgicos. Entre las más conocidas se encuentran la APACHE II y SAPS II. Sin embargo, la precisión de estas escalas de riesgo a la hora de predecir mortalidad de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, parece que es inferior a la de las propias escalas preoperatorias, como la escala Parsonnet, algo que podría deberse a que algunas de las variables que integran (leucocitos, temperatura, Glasgow) se alteran generalmente por el tipo de cirugía, y podemos obtener valores que empeoran el pronóstico calculado (192, 193). Dentro de este mismo grupo de escalas no específicas de cirugía cardíaca, la escala SOFA (194), integrada por parámetros registrados durante el ingreso en la unidad de cuidados intensivos, es la única que ha demostrado una buena capacidad para predecir mortalidad superior a la de las escalas APACHE II y SAPS II (193).

Con el propósito de mejorar la capacidad de predicción de mortalidad de las escalas no específicas de cirugía cardíaca, se elaboró la escala CASUS. Este modelo de predicción se diseñó a partir del análisis prospectivo de 3230 pacientes de un único centro, es específico de cirugía cardíaca y está basada en la medición de diez parámetros registrados al ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Los estudios realizados hasta la fecha parecen indicar que puede ser una buena opción para estimar el riesgo de mortalidad en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, sin embargo, aún no se ha generalizado su uso y no ha sido validada en estudios multicéntricos (193, 195).

En nuestra opinión, creemos que una opción más favorable, es incluir parámetros que reflejen la respuesta inflamatoria a la escala de riesgo preoperatorio EuroSCORE. En las últimas décadas se ha demostrado la utilidad de los biomarcadores, ya sean los clásicos o de reciente aparición, como herramientas que permiten medir la intensidad de esta respuesta inflamatoria (120). Con esta intención, se ha propuesto su inclusión en las escalas de riesgo de cirugía cardíaca ya existentes, con el propósito de mejorar su capacidad predictiva y conocer el pronóstico de los pacientes con mayor fiabilidad. La idea de incorporar otras variables clínicas o de laboratorio al modelo EuroSCORE, ya ha sido planteada en trabajos previos.

Fellahi *et al.* (121) en un estudio prospectivo, en el que se incluyeron 905 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con CEC, demostraron que la combinación de la escala EuroSCORE y la concentración de troponina I en las primeras 24 horas del postoperatorio, mejoraban la capacidad predictiva de la escala EuroSCORE de forma individual. Al igual que en nuestro estudio, consideraron los valores séricos a las 24 horas del ingreso en la Unidad de Reanimación.

Por otro lado, Kennedy *et al.* (196) plantearon la hipótesis de que la respuesta inflamatoria, representada especialmente por los neutrófilos, adquiere una gran importancia en el pronóstico del paciente operado de cirugía cardíaca. En su estudio realizado con 31 pacientes, observaron que la combinación de la escala EuroSCORE con marcadores inmunológicos, especialmente la capacidad migratoria de los

neutrófilos, representada por la expresión en su superficie de las moléculas CD99 y CD47, mejoraban la capacidad de predecir morbimortalidad.

Shahian *et al.* (197) en un estudio prospectivo de cohortes en el que participaron 1559 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, observó que el péptido natriurético tipo B (BNP) y la concentración de troponina T (TnT) eran predictores independientes de mortalidad y que su inclusión en el modelo de riesgo EuroSCORE mejoraba su capacidad de predecir mortalidad a los 12 meses.

En nuestro trabajo decidimos emplear la PCT, al tratarse de un biomarcador que se analiza de forma rutinaria en nuestro centro hospitalario, con un coste económico asequible y que ha demostrado ser un marcador pronóstico de mortalidad y de complicaciones en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca (94, 100, 101, 198).

Como objetivo secundario de nuestro estudio evaluamos la capacidad del modelo estándar de la escala de riesgo EuroSCORE para predecir complicaciones en el postoperatorio de cirugía cardíaca. Inicialmente el modelo EuroSCORE fue diseñado para predecir mortalidad sin embargo, en los últimos años han surgido varios trabajos en los que se evalúa su capacidad para predecir complicaciones y estancias medias prolongadas aunque los resultados obtenidos son contradictorios.

En el presente estudio, el modelo estándar EuroSCORE mostró una buena capacidad para predecir estancias prolongadas en la Unidad de Reanimación (superiores a 5 días), parada cardíaca, fallo respiratorio, fallo renal, empleo de TRR y shock séptico. Sin embargo, su capacidad para predecir el resto de eventos adversos analizados no fue aceptable presentando ABC inferiores a 0,70. Nuestros resultados coinciden en parte con los obtenidos en estudios previos.

Hirose *et al.* (199) en un trabajo que incluía 1552 pacientes recogidos de forma prospectiva en Japón, observaron que la capacidad del modelo estándar EuroSCORE era excelente para predecir insuficiencia renal (ABC 0,87) y fallo cardíaco (ABC 0,86) y buena para predecir accidentes cerebrovasculares (ABC 0,77) y mediastinitis (ABC

0,76). Si bien es cierto que en este estudio sólo se incluyeron pacientes intervenidos de cirugía de revascularización coronaria.

En un estudio retrospectivo de Tampoulis *et al.* (200) en el que participaron 5051 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con CEC, el modelo estándar obtuvo una capacidad muy buena para predecir insuficiencia renal (ABC 0,79) y una buena capacidad para predecir insuficiencia respiratoria (ABC 0,71) y sepsis (ABC 0,74).

En un nuevo trabajo prospectivo, en el que participaron 3760 pacientes intervenidos de cirugía de revascularización coronaria, Tampoulis *et al.* (201) observaron que EuroSCORE volvió a demostrar una muy buena capacidad para predecir insuficiencia renal (ABC 0,80) y una buena capacidad para predecir sepsis (ABC 0,72) y estancias prolongadas superiores a 12 días (ABC 0,71).

Siguiendo la misma metodología, realizaron un nuevo estudio con 1105 pacientes de cirugía valvular y recogidos de forma prospectiva en el que obtuvieron resultados similares, demostrando la capacidad del modelo estándar y logístico para predecir insuficiencia renal (ABC 0,78), fallo respiratorio (ABC 0,71) y complicaciones gastrointestinales (ABC 0,73) (202).

Newton *et al.* (105) en un estudio retrospectivo en el que se recogieron datos de 900 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, los resultados obtenidos mostraron que EuroSCORE tenía una buena capacidad para predecir insuficiencia renal (ABC 0,83) e infecciones en el tracto respiratorio (ABC 0,71) pero no era adecuado para predecir infartos cerebrovasculares (ABC 0,52). Además afirmaba que la probabilidad de desarrollar insuficiencia renal o infecciones en el tracto respiratorio era inferior al 10% en pacientes con EuroSCORE inferior a 7, mientras que la probabilidad ascendía al 70% en los pacientes con valores de EuroSCORE superiores a 15.

Nilsson *et al.* (113) publicaron un trabajo que incluía 3404 pacientes de cirugía cardíaca y analizaron la capacidad de discriminación del modelo EuroSCORE para predecir estancias en la Unidad de Reanimación superiores a dos días. Obtuvo un ABC

de 0,78 y concluyeron que el 50% de los pacientes con valores de EuroSCORE superiores a 14 permanecen en la Unidad de Reanimación más de 2 días.

Giakoumidakis *et al.* (203) en un estudio en el que intervinieron 313 pacientes de cirugía cardíaca demostraron que aquellos pacientes con puntuaciones de EuroSCORE más elevadas tenían una mayor probabilidad de permanecer ingresados en la Unidad de Reanimación durante más de dos días.

Roelof *et al.* (204) en un trabajo de revisión con una base de 11 395 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, compararon varios modelos de riesgo para predecir estancias prolongadas superiores a dos días en la Unidad de Reanimación. Los resultados obtenidos demostraron que el modelo Parsonnet y el modelo EuroSCORE eran los más precisos, con ABC de 0,75 y 0,71, respectivamente.

Sin embargo, es posible encontrar en la literatura estudios en los que EuroSCORE no presentó una buena capacidad para predecir estancias prolongadas ni morbilidad. Najafi *et al.* (206) en un trabajo en el que participaron 570 pacientes intervenidos de cirugía de revascularización coronaria con CEC, el modelo estándar EuroSCORE no mostró una buena capacidad para predecir estancias prolongadas (ABC 0,58) ni complicaciones (ABC 0,59). Aunque tenemos que tener en cuenta que se trata de un estudio realizado en población iraní, no perteneciente al continente europeo, y con predominio de pacientes de edad inferior a 60 años.

Como conclusión, podemos decir que en nuestra población de estudio, EuroSCORE ha demostrado ser una herramienta útil para predecir mortalidad. De acuerdo a nuestros resultados, la inclusión de una variable intraoperatoria y de un biomarcador, como la PCT, que refleja la intensidad de la respuesta inflamatoria, permiten mejorar aún más su capacidad para predecir mortalidad.

Por otra parte, EuroSCORE presentó una buena capacidad para predecir tiempos de estancia prolongados. Hay que señalar que en nuestro trabajo hemos considerado estancia prolongada aquella que supera los 5 días de ingreso en la Unidad de Reanimación sin embargo, este punto de corte es muy variable en función del estudio



considerado. A ello hay que añadir que en algunas ocasiones, el tiempo de estancia depende de otros factores como los protocolos de cada Unidad y del propio cirujano (205, 206). Finalmente, en nuestro estudio EuroSCORE mostró también una buena capacidad para predecir otras complicaciones como el desarrollo de fallo renal, empleo de TRR, fallo respiratorio, parada cardíaca y shock séptico.

### 7.5. PCT

La cirugía cardíaca con CEC es responsable de una respuesta inflamatoria sistémica que origina un aumento en la producción y liberación de PCT (27). El mecanismo por el cual se produce este incremento no está claro. Es posible que esté determinado por la activación de la cascada de citoquinas, con un predominio de IL-6 y TNF- $\alpha$ , y por la liberación de endotoxinas como consecuencia de períodos de hipoperfusión intestinal durante la CEC, las cuales también activarían la liberación de IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$  (77). En general, la infección constituye el estímulo más potente para su producción y liberación, sin embargo varios factores como la técnica quirúrgica empleada, el tipo de cirugía, el tiempo de pinzamiento aórtico y el tiempo de cirugía parecen influir en los niveles de PCT (94, 95).

La PCT presenta una serie de ventajas que han favorecido su elección en nuestro trabajo como biomarcador para medir la intensidad de la respuesta inflamatoria. Por un lado, constituye un marcador que es posible obtener de forma rutinaria en la mayoría de los centros hospitalarios donde se desarrolla cirugía cardíaca y sin un coste económico excesivo. Por otro lado, presenta una cinética más favorable que la de otros marcadores como la PCR, la cual se eleva más lentamente y no ha demostrado una buena capacidad predictiva de complicaciones y mortalidad en el postoperatorio de cirugía cardíaca (101, 207).

El protocolo empleado para la determinación de las concentraciones de PCT empleado es similar al de la mayoría de los estudios que evalúan su comportamiento en el postoperatorio de cirugía cardíaca. Se obtuvieron muestras al ingreso en la Unidad de Reanimación y cada 24 horas, por personal de enfermería cualificado. No se obtuvieron

muestras antes de la intervención quirúrgica ni intraoperatoriamente durante el procedimiento, a diferencia de otros trabajos citados (94, 101). Hemos considerado que los datos que aportarían no serían relevantes para nuestro objetivo principal y supondrían un coste económico innecesario.

En nuestra opinión, teniendo en cuenta la importancia que tiene la respuesta inflamatoria en cirugía cardíaca, consideramos que la inclusión de un marcador de inflamación que se emplea en la práctica clínica diaria, como la PCT, en el modelo estándar EuroSCORE, es capaz de mejorar su capacidad para predecir mortalidad.

La idea de correlacionar los valores de PCT con escalas de riesgo que se emplean en la práctica clínica diaria, tales como la escala APACHE (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation) II, SAPS (Simplified Acute Physiology Score) II y SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) no es novedoso. De esta forma, Meisner *et al.* (100) en un estudio realizado en 208 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con CEC, observaron que las concentraciones elevadas de PCT mostraban una buena correlación con los máximos valores de la escala SOFA en los dos primeros días del postoperatorio.

Schneider *et al.* (208) en un estudio realizado en 220 pacientes, observaron que la concentración de PCT en las primeras 24 horas de su estancia en una unidad de cuidados intensivos constituía un factor de riesgo independiente de mortalidad y de estancia hospitalaria y que su capacidad para predecir mortalidad era significativamente superior a la escala APACHE II.

Dahaba *et al.* (209) publicaron un trabajo con 959 pacientes intervenidos quirúrgicamente y que requirieron ingreso en una unidad de cuidados críticos, y afirmaron que la PCT constituía una herramienta complementaria a la escala de riesgo SOFA para predecir mortalidad.

En nuestro estudio hemos elegido el valor de la PCT a las 24 horas del ingreso en la Unidad de Reanimación. En condiciones normales, tras un procedimiento

quirúrgico, la concentración de PCT comienza a elevarse hasta alcanzar su valor máximo en torno a las 24 horas y regresa a sus valores basales dentro de la primera semana en ausencia de complicaciones (77). Por otro lado, dado que nuestro objetivo es predecir mortalidad, es fundamental encontrar un parámetro que pueda obtenerse en las primeras horas de ingreso del paciente en la Unidad de Reanimación.

En los últimos años son varios los estudios en los que se han observado valores más elevados de PCT en los pacientes que fallecieron con respecto a los pacientes que sobrevivieron en el postoperatorio de cirugía cardíaca. Sin embargo, hasta la fecha, las concentraciones normales de la PCT tras la cirugía cardíaca no están bien definidas y no se han podido establecer puntos de corte claros que nos permitan predecir mortalidad.

En nuestra población de estudio, la PCT incrementó sus valores en ambos grupos de pacientes, alcanzando los valores máximos en torno a las 24 horas del ingreso en la Unidad de Reanimación y experimentando un descenso en los días siguientes. En el grupo de pacientes que no fallecieron, los niveles plasmáticos de PCT a las 24 horas (mediana de PCT a las 24 horas) fueron de 0,83 ng/ml (p25 - p75: 0,40 - 1,72); mientras que en el grupo de pacientes que fallecieron los niveles plasmáticos de PCT fueron de (medianas de PCT a las 24 horas) 3,6 ng/ml (p25 - p75: 1,68 - 6,13). La precisión de la PCT a las 24 horas del ingreso en la Unidad de Reanimación para predecir mortalidad fue aceptable, presentando un ABC de 0,789 (IC 95% 0,712 - 0,865,  $p < 0,001$ ).

Estos resultados son similares a los descritos en la mayoría de las series publicadas, en las que se citan medianas inferiores a 2 ng/ml a las 24 horas de la intervención quirúrgica en los pacientes que desarrollan un postoperatorio normal.

Kerbaul *et al.* (210) en un estudio realizado en 63 pacientes de cirugía coronaria con CEC compararon tres parámetros de inflamación (PCT, PCR y leucocitos) para predecir una respuesta inflamatoria grave. En los resultados observaron que los pacientes con un postoperatorio sin complicaciones presentaban una concentración de PCT inferior a 1,7 ng/ml en los tres primeros días del postoperatorio y que aquellos que alcanzaban valores superiores a 5 ng/ml desarrollaban un SRIS grave.

Aoufi *et al.* (101) realizaron un estudio con 36 pacientes, a los que dividió en tres grupos según el tipo de cirugía (cirugía coronaria con CEC, cirugía coronaria sin CEC y cirugía valvular) y concluyeron que la respuesta inflamatoria que origina la cirugía cardíaca con y sin CEC, es responsable de una elevación de las concentraciones de PCT y que los pacientes que no desarrollan complicaciones presentan valores de PCT inferiores a 5 ng/ml.

En el estudio Proheart que incluye un total de 722 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con CEC, Loebe *et al.* (94) observaron que los pacientes con concentraciones de PCT superiores a 1 ng/ml en el primer día del postoperatorio estaban asociadas a una mortalidad elevada ( $p < 0,03$ ) y que esta mortalidad aumentaba con valores superiores a 5 ng/ml ( $p < 0,002$ ).

Meisner *et al.* (100) en un estudio de 208 pacientes operados de cirugía coronaria y valvular con CEC, observaron que el 95% de los pacientes que alcanzaron concentraciones de PCT superiores a 2 ng/ml durante los dos primeros días del postoperatorio desarrollaban un mayor número de complicaciones.

Fritz *et al.* (198) en un trabajo realizado con 454 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con CEC, demostraron que valores de PCT superiores a 2,8 ng/ml predecían mortalidad a los 28 días mejor que el modelo EuroSCORE, con un ABC de 0,85 (IC 95% 0,79 - 0,90) y 0,73 (IC 95% 0,63 - 0,83), respectivamente.

Dorge *et al.* (97) en un estudio en el que participaron 80 pacientes de elevado riesgo observaron que concentraciones de PCT por encima de 10 ng/ml en las primeras 24 horas del postoperatorio podían discriminar aquellos pacientes que fallecían con una sensibilidad del 72% pero con una especificidad del 51,3 %, obteniendo un ABC para la PCT como predictor de mortalidad de 0,77 (IC 95% 0,65 - 0,84).

Adamik *et al.* (23) observaron en 42 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con CEC que aquellos que alcanzaban concentraciones de PCT superiores a 2 ng/ml

presentaban un mayor número de complicaciones, especialmente insuficiencia respiratoria, renal y hepática.

Por tanto, podemos concluir que la concentración de PCT a las 24 horas del ingreso en la Unidad de Reanimación constituye un factor de riesgo independiente de mortalidad y que su inclusión en la escala EuroSCORE, mejora su capacidad para predecir mortalidad.

### **7.6. Tiempo de CEC**

La duración de la CEC constituye un factor de riesgo independiente de morbilidad y mortalidad en cirugía cardíaca. Los efectos perjudiciales derivados de la cirugía con derivación cardiopulmonar se han atribuido a la respuesta inflamatoria que desencadena, a la reinfusión de sangre que ha estado expuesta a la superficie mediastínica y del pericardio, al contacto de la sangre con la superficie de la membrana extracorpórea, al rápido recalentamiento durante las fases finales de la CEC, a la generación de microémbolos (fibrina, agregados plaquetarios, células destruidas, grasa y aire) a la hiperglucemia y a la hemodilución, entre otros (211-213).

La CEC activa el sistema de la coagulación, el sistema fibrinolítico, el sistema del complemento, la degranulación de los leucocitos con la liberación de enzimas citotóxicas y mediadores de la inflamación como el TNF, IL-1, IL-6, e IL-8, las células endoteliales y las plaquetas (214).

Por tanto, es razonable pensar, que cuanto mayor sea la duración de la CEC y la exposición a las superficies artificiales, sus efectos perjudiciales serán mayores. En la actualidad es difícil establecer un intervalo de tiempo de seguridad en el que se pueda llevar a cabo la cirugía cardíaca con un riesgo más bajo de morbimortalidad postoperatoria, independientemente del riesgo preoperatorio del paciente y la complejidad del procedimiento.

En nuestra población de estudio, los pacientes que fallecieron presentaron tiempos de CEC significativamente mayores que los pacientes que no fallecieron (154,7 vs 107 minutos,  $p < 0,0001$ ). Este hallazgo coincide con el de estudios previos descritos en la literatura y que reflejamos a continuación.

La importancia que adquiere el tiempo de CEC en el pronóstico de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, ha sido demostrada en numerosos estudios e incluso se ha considerado una variable empleada en el diseño de escalas de riesgo. Recientemente, Jorge-Monjas *et al.* (127) en un estudio realizado con 810 pacientes elaboraron la escala de riesgo CRATE para predecir insuficiencia renal en el postoperatorio de cirugía cardíaca. La escala fue diseñada a partir de cuatro variables: creatinina, ácido láctico, EuroSCORE y tiempo de CEC. La precisión del modelo para predecir insuficiencia renal fue moderadamente buena, con un ABC de 0,89. El modelo fue validado con una muestra de 741 pacientes.

En 1980, Kirklin *et al.* (215) sugirieron que la CEC originaba un SRIS en todo el organismo, también denominado “Síndrome Postperfusión” y que el riesgo de desarrollarlo estaba en relación directa con el tiempo de CEC.

Salis *et al.* (216) demostraron que la duración de la CEC, considerada en incrementos de 30 minutos, era un factor de riesgo independiente de mortalidad y de morbilidad, por asociarse a complicaciones neurológicas, pulmonares, renales, fallo multiorgánico, necesidad de reintervención por sangrado y politransfusión.

Bucerius *et al.* (217) identificaron que períodos de CEC superiores a 120 minutos constituían un factor de riesgo independiente para el desarrollo temprano de accidentes cerebrovasculares (OR = 1,42). Aunque el mecanismo fisiopatológico no se ha establecido de forma definitiva, se ha propuesto que la manipulación quirúrgica, la oxigenación artificial y la liberación de microémbolos, microagregados tisulares y microburbujas de gas son responsables de una oclusión de los vasos de pequeño calibre en la región cortical.

Por otro lado, hay evidencia de que la CEC es responsable de una alteración en la perfusión esplácnica que contribuye al desarrollo de complicaciones gastrointestinales. Kumle *et al.* (51) observaron que tiempos de CEC superiores a 80 minutos originaban alteraciones en la perfusión esplácnica y en las células hepáticas.

Andersson *et al.* (218) publicaron que tiempos de CEC superiores a 150 minutos constituían un factor de riesgo independiente para el desarrollo de complicaciones gastrointestinales.

Perugini *et al.* (219) identificaron en pacientes de cirugía coronaria, que los tiempos de CEC eran significativamente mayores en los pacientes que desarrollaban complicaciones gastrointestinales (166 vs 138 minutos,  $p = 0,004$ ).

La duración de la CEC constituye uno de los principales factores responsables del sangrado postquirúrgico como consecuencia de una alteración en la función plaquetaria y en la cascada de la coagulación y de la fibrinólisis.

Despotis *et al.* (220) demostraron que tiempos prolongados de CEC estaban relacionados con un incremento en la cantidad de sangre recogida en los tubos de drenaje torácico, con un aumento en el número de concentrados de hematíes transfundidos y con un mayor porcentaje de reintervenciones por sangrado.

Estudios recientes han demostrado que tiempos de CEC prolongados constituyen un factor de riesgo independiente para el desarrollo de complicaciones respiratorias (ventilación mecánica prolongada, edema pulmonar, síndrome de distrés respiratorio, etc). La respuesta inflamatoria mediada por la CEC origina un aumento en la permeabilidad del endotelio de los capilares pulmonares y un secuestro de los neutrófilos con incremento de su actividad enzimática. Canver *et al.* (221) observaron que incrementos en el tiempo de CEC eran responsables de un fallo respiratorio en el postoperatorio.

El desarrollo de complicaciones renales está claramente relacionado con el tiempo de CEC. Mangano *et al.* (222) publicaron que tiempos de CEC superiores a 180 minutos constituirían un factor independiente de fallo renal en el postoperatorio. Mientras que Salis *et al.* (216) establecieron el límite de tiempo de CEC para el desarrollo de complicaciones renales en 115 minutos.

En conclusión, en la práctica clínica, la duración de la CEC depende de numerosos factores como la gravedad del paciente, la experiencia del equipo quirúrgico y la complejidad del procedimiento que se va a realizar. Esto implica una gran dificultad para realizar estudios clínicos que nos permitan establecer intervalos de tiempo seguros. Sin embargo, si tenemos en cuenta los trabajos previos, es razonable pensar que cuanto mayor sea la duración de la CEC y la exposición a superficies artificiales, sus efectos perjudiciales serán mayores. Por tanto, debido a la importancia que adquiere el tiempo de CEC en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca, hemos demostrado que su inclusión en las escalas de riesgo mejorará su capacidad de predecir mortalidad.

### **7.7. Aplicación de los resultados y futuros estudios**

La respuesta inflamatoria desempeña un papel fundamental en la cirugía cardíaca e influye en el pronóstico de los pacientes. En los últimos años hay un interés creciente en el estudio de biomarcadores que reflejen la intensidad de esta respuesta inflamatoria y que permitan predecir complicaciones y mortalidad en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca.

Con nuestro estudio, hemos demostrado que en efecto, la inclusión de un biomarcador de inflamación como la PCT, es capaz de mejorar una escala de uso diario como es el EuroSCORE.

Por otro lado, la PCT constituye un biomarcador de uso rutinario y fácil de obtener en la mayoría de los centros hospitalarios que realizan intervenciones de cirugía cardíaca y creemos que su determinación no conlleva un aumento significativo del coste del procedimiento.



Consideramos que nuestro estudio tiene una gran relevancia porque puede incentivar el desarrollo de futuras investigaciones encaminadas a desarrollar escalas de riesgo que tengan en cuenta tanto los eventos intraoperatorios y los parámetros de inflamación.

Estas escalas constituirían una herramienta útil para informar de manera más precisa al propio paciente y a sus familiares del riesgo que presenta de fallecer o de desarrollar complicaciones durante el postoperatorio y nos ayudarían a aplicar tratamientos de forma precoz.

En lo que respecta a futuras líneas de investigación, estamos trabajando en la recogida de datos para estudiar la influencia de otros biomarcadores de inflamación como la proadrenomedulina y su valor pronóstico para predecir mortalidad y complicaciones en el postoperatorio de cirugía cardíaca.

Por otra lado, en los últimos años se ha demostrado la utilidad de la información genética en el diagnóstico y tratamiento del paciente críticamente enfermo. Actualmente estamos desarrollando líneas de investigación dedicadas al estudio de polimorfismos genéticos de un solo nucleótido, conocidos como SNP (del inglés “*single nucleotide polymorphisms*”). Los SNP constituyen las variaciones genéticas individuales más frecuentes, y afectan al cambio de una base por otra de ADN. Su importancia radica en que pueden emplearse como marcadores de enfermedades y constituir indicadores pronósticos de enfermedades poligénicas, como la sepsis y el fracaso multiorgánico (223).

### **7.8. Limitaciones del estudio**

La principal limitación de nuestro estudio, es que ha sido realizado en un único centro. Es posible que la selección de pacientes, la elección del procedimiento quirúrgico, el manejo postoperatorio y el procesamiento de las muestras puedan influir en los resultados. En nuestra opinión, sería aconsejable agrupar los esfuerzos de varios

centros hospitalarios y comparar sus resultados con los nuestros, y llevar a cabo una validación externa del modelo.

Por otra parte, el cálculo del riesgo de mortalidad con el modelo elaborado, al tratarse de una fórmula matemática, es complejo. Esto implica la necesidad de soporte tecnológico (programas informáticos, calculadora, etc.) para su utilización. Por tanto, sería conveniente otorgar una puntuación a cada parámetro, que permitiera calcular de forma sencilla y a la cabecera del paciente, la probabilidad de fallecer.

## **8. CONCLUSIONES**



## 8. CONCLUSIONES

- La inclusión del tiempo de CEC y de la concentración de PCT a las 24 horas del ingreso en la Unidad de Reanimación, a la escala de riesgo EuroSCORE, permite elaborar un modelo más preciso para predecir mortalidad en cirugía cardíaca.

- La validación prospectiva del nuevo modelo de predicción de mortalidad en una nueva cohorte de pacientes confirma los resultados obtenidos.

- La incidencia de mortalidad registrada en nuestro estudio, así como las características clínicas de los pacientes que fallecieron y no fallecieron, coinciden con los descritos en la literatura.

- La presencia de complicaciones en cirugía cardíaca se asocia con un aumento de la mortalidad. La complicación que se presentó con más frecuencia fue la estancia prolongada en la Unidad de Reanimación, seguida de la parada cardíaca, el fallo renal, el sangrado mediastínico, el fallo respiratorio, el shock séptico, el empleo de TRR y el empleo de BCIAo.

- La escala EuroSCORE estándar ha demostrado tener una capacidad moderadamente buena para predecir estancias prolongadas en la Unidad de Reanimación, fallo renal, empleo de TRR, fallo respiratorio, parada cardíaca y shock séptico.



## **9. BIBLIOGRAFÍA**





## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Concha Ruíz M. Inicio y desarrollo histórico de la cirugía del corazón. Boletín de la Real Academia de Córdoba. 1992;122:185-93.
2. Rehn L. On penetrating cardiac injuries and cardiac suturing. Arch Klin Chir. 1897;55:315.
3. Souttar H. The surgical treatment of mitral stenosis. Br Med J. 1925:603-6.
4. Gross R. Surgical correction for coarctation of the aorta. Surgery. 1945;18:673.
5. Harken D. The evolution of cardiac surgery. Ach Surg. 1993;128:360.
6. Gibbon JJ. The development of the heart-lung apparatus. Am J Surg. 1978;136:608-19.
7. Gibbon J. Development of the Artificial Heart and Lung Extracorporeal Blood Circuit. JAMA. 1968;206:1983-6.
8. Rocha Hernando E. Historia de la heparina. Angiología. 2014;66.
9. Zalaquett Sepúlveda R. Cincuenta años de circulación extracorpórea: la historia de la máquina corazón - pulmón. Ars médica. 2005;10:107-15.
10. Kirklin J, Donald D, Hashbanger H, Hetzel P, Patrick Swan H. Studies in an extracorporeal circulation and applicability of Gibbon-type pump oxygenator to human intracardiac surgery: 40 cases. Ann Surg. 1956;144:2-8.
11. Bigelow W, Lindsay W, Harrison R, Gordon R, Greenwood F. Oxygen transport and utilization in dogs at low body temperatures. Am J Physiol. 1959;160:125-37.
12. Lillehei C, Cohen M, Warden H, Varco R. The direct-vision intracardiac correction of congenital anomalies by controlled cross circulation; results in thirty-two patients with ventricular defects, tetralogy of Fallot, and atrioventricularis communis defects. Surgery. 1955;38:11-29.
13. Starr A, Edwards M. Mitral Replacement: Late results with a ball valve prosthesis. J Cardiovasc Surg. 1963;4:435-47.
14. Harken D, Soroff H, Taylor W, Lefemine A, Gupta S, Lunzer S. Partial and complete prostheses in aortic insufficiency. J Thorac Cardiovasc Surg. 1960;40:744-62.
15. Konstantinov I. Goetz: the surgeon who performed the first successful clinical coronary artery bypass operation. Ann Thorac Surg. 2000;69:1966-72.

16. DeBakey M. The development of vascular surgery. *Am J Surg.* 1979;137:697-738.
17. Livesay J. Reflections on the story of coronary surgery. *Texas Heart Institute Journal.* 2004;31:208-9.
18. Favaloro RG. Saphenus vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion. *Ann Thorac Surg.* 1968;5:334-9.
19. Reynolds J, Cediél J, Payán M. Christiaan Barnard: 40 años del primer trasplante de corazón humano. *Colomb Med.* 2007;38:440-2.
20. Cooley D. DeBakey, M.E. In Memoriam. 1908-2008. *Texas Heart Institute Journal.* 2008;35:233-5.
21. DeVries W. The permanent artificial heart: four case reports. *JAMA.* 1988;259:849-59.
22. Day J, Taylor K. The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass. *Int J Surg.* 2005;3:129-40.
23. Adamik B, Kubler-Kielb J, Golebiowska B, Gamian A, Kubler A. Effect of sepsis and cardiac surgery with cardiopulmonary bypass on plasma level of nitric oxide metabolites, neopterin, and procalcitonin: correlation with mortality and postoperative complications. *Intensive Care Med.* 2000;26:1259-67.
24. Kirklin J, Westaby S, Blackstone E, Kirklin J, Chenoweth D, Pacifico A. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;86:845-57.
25. Bone R, Balk R, Cerra F. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis: ACCP/SCCM consensus conference. *Chest.* 1992;101:1644-55.
26. Tamayo E, Álvarez F, Alonso O, Bustamante R, Castrodeza J, Soria S, et al. Effects of simvastatin on systemic inflammatory responses after cardiopulmonary bypass. *J Card Surg.* 2009;50:687-94.
27. Laffey J, Boylan J, Cheng D. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology.* 2002;97:215-52.
28. Warren O, Smith A, Alexiou C, Rogers P, Jawad N, Vincent C, et al. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: Part 1-Mechanisms of pathogenesis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009;23:223-31.

29. Tamayo E, Álvarez F, Alonso O, Castrodeza J, Bustamante R, Gómez-Herreras J, et al. The inflammatory response to colloids and crystalloids used for pump priming during cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008;52:1204-12.
30. Fowler V, O'Brien S, Mulbaier L, Corey G, Ferguson T, Peterson E. Clinical predictors of major infections after cardiac surgery. *Circulation*. 2005;112:358-65.
31. Hunt I, Day J. Cardiac Surgery and Inflammation: The Inflammatory Response and Strategies to Reduce the Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Curr Cardiol Rev*. 2007;3:91-8.
32. Edmunds L. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998;66:S12-S6.
33. Sainz I, Pixley R, Colman R. Fifty years of research on the plasma kallikrein-kinin system: From protein structure and function to cell biology and in-vivo pathophysiology. *Thromb Haemost*. 2007;98:77-83.
34. Khalil P, Ismail M, Kalmar P. Activation of fibrinolysis in the pericardial cavity after cardiopulmonary bypass. *Thromb Haemost*. 2004;92:568-74.
35. Hall R, Smith M, Rocker G. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg*. 1997;85:766-82.
36. Moat N, Shore D, Evans T. Organ dysfunction and cardiopulmonary bypass: The role of complement and complement regulatory proteins. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1993;7:563-73.
37. Warren O, Alexiou C, Massey R. The effects of various leukocyte filtration strategies in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;31:665-76.
38. Wan S, LeClerc J, Vincent J. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest*. 1997;112:676-92.
39. Pintar P, Collard C. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology Clin N Am*. 2003;21:453-64.
40. DePalma L, Yu M, McIntosh C. Changes in lymphocyte subpopulations as a result of cardiopulmonary bypass. The effect of blood transfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:240-4.

41. Paparella D, Yau T, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:232-44.
42. Zehr K, Poston R, Lee P. Platelet activating factor inhibition reduces lung injury after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1995;59:328-35.
43. Rodríguez R, Tamayo E, Álvarez F, Castrodeza J, Lajo C, Flórez S. Central venous pressure, rewarming time, and total fluid replacement volume are predictors of mortality and complications after cardiac surgery. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2008;55:605-9.
44. Massoudy P, Zahler S, Becker B, Braun S, Barankay A, Meisner H. Evidence for inflammatory responses of the lungs during coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Chest* 2001;119:31-6.
45. Zahler S, Massoudy P, Hartl H, Hähnel C, Meisner H, Becker B. Acute cardiac inflammatory responses to postischemic reperfusion during cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Res*. 1999;41:722-30.
46. Ruvolo G, Greco E, Speziale G. Nitric oxide formation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1994;57:1055-56.
47. Seccombe J, Pearson P, Schaff H. Oxygen radical mediated vascular injury selectively inhibits receptor-dependent release of nitric oxide from canine coronary arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;107:505-9.
48. Opal S. The host response to endotoxin, antilipopolysaccharide strategies, and the management of severe sepsis. *Int J Med Microbiol*. 2007;297:365-77.
49. Rothenburger M, Soeparwata R, Deng M. Prediction of clinical outcome after cardiac surgery: The role of cytokines, endotoxin, and anti-endotoxin core antibodies. *Shock* 2001;16:44-50.
50. Oudemans-van Straaten H, Jansen P, Hoek F. Intestinal permeability, circulating endotoxin, and postoperative systemic responses in cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1996;10:187-94.
51. Kumle B, Boldt J, Suttner S. Influence of prolonged cardiopulmonary bypass times on splanchnic perfusion and markers of splanchnic organ function. *Ann Thorac Surg*. 2003;75:1558-1564.

52. Lequier L, Nikaidoh H, Leonard S, Bokovoy J, White M, Scannon P, et al. Preoperative and postoperative endotoxemia in children with congenital heart disease. *Chest*. 2000;117:1706-12.
53. Carrascal Y, Guerrero A, Maroto L, Cortina J, Rodriguez J, Renes E, et al. Neurological complications after cardiopulmonary bypass: An update. *Eur Neurol*. 1999;41:128-34.
54. Marik P, Fromm R. The efficacy and dosage effect of corticosteroids for the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: a systematic review. *J Crit Care*. 2009;24:458-63.
55. Karkouti K, Beattie W. Aprotinin is useful as a hemostatic agent in cardiopulmonary surgery: no. *J Thromb Haemost* 2006;4:1879-81.
56. Murkin J. Lessons learned in antifibrinolytic therapy: The BART trial. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2009;180:183-93.
57. Takagi H, Manabe H, Kawai N, Goto S, Umemoto T. Aprotinin increases mortality as compared with tranexamic acid in cardiac surgery: a meta analysis of randomized head-to-head trials. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009;9:98-101.
58. Warren O, Watret A, De Wit K, Alexiou C, Vincent C, Darzi A, et al. The Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass: Part 2: Anti-Inflammatory Therapeutic Strategies. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009;23:383-93.
59. Möllhoff T, Loick H, Van Aken H, Schmidt C, Rolf N, Tjan T, et al. Milrinone modulates endotoxemia, systemic inflammation, and subsequent acute phase response after cardiopulmonary bypass (CPB). *Anesthesiology*. 1999;90:72-80.
60. Veglia F, Werba J, Tremoli E, Squellerio I, Sisillo E, Parolari A, et al. Assessment of oxidative stress in coronary artery bypass surgery: comparison between the global index OXY-SCORE and individual biomarkers. *Biomarkers* 2009;14:469-72.
61. Massoudy P, Zahler S, Freyholdt T, et al. Sodium nitroprusside in patients with compromised left ventricular function undergoing coronary bypass: Reduction of cardiac proinflammatory substances. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;119:566-74.
62. Testa L, Van Gaal W, Bhindi R, Biondi-Zoccai G, Abbate A, Agostoni P. Pexelizumab in ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis on 15,196 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;136:884-93.

63. Grigore A, Mathew J, Grocott H. Prospective randomized trial of normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass on cognitive function after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology* 2001;95:1110-19.
64. Mangoush O, Purkayastha S, Haj-Yahia S. Heparin bonded circuits versus nonheparin-bonded circuits: An evaluation of their effect on clinical outcomes. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31:1058-69.
65. Raja S, Berg G. Impact of off-pump coronary artery bypass surgery on systemic inflammation: Current best available evidence. *J Card Surg.* 2007;22:445-55.
66. Gokcen O, Murat S, Sahin S, Meral Y, Erol K, Muge T, et al. Clinical Systemic and Investigation Myocardial Inflammation in Traditional and Off-Pump Cardiac Surgery. *Tex Heart Inst J.* 2007;34:160-5.
67. Gu J, Mariani M, Boonstra P, Grandjean J, Van Overen W. Complement activation in coronary artery bypass grafting patients without cardiopulmonary bypass. *Chest.* 1999;116:892-898.
68. Moya F, Nieto A, R-Candela J. Calcitonin biosynthesis: evidence for a precursor. *Eur J Biochem.* 1975;55:407-13.
69. Maruna P, Nedelníková K, Gürlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Res.* 2000;49:57-61.
70. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet.* 1993;341:515-8.
71. Rau B, Krüger C, Schilling M. Procalcitonin: improved biochemical severity stratification and postoperative monitoring in severe abdominal inflammation and sepsis. *Langenbecks Arch Surg* 2004;389:134-44.
72. Prat Aymerich C, Domínguez Benítez J. Procalcitonina y marcadores de infección. *Ed Cont Lab Clín.* 2004;7:38-43.
73. Becker K, Snider R, Nylén E. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: Clinical utility and limitations. *Crit Care Med.* 2008;36:941-52.
74. Chiesa C, Panero A, Rossi N. Reliability of procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in critically ill neonates. *CID.* 1998;26:664-72.
75. Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang H, Junker U, et al. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its

modulation by lipopolysaccharides and sepsis related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med.* 1999;134:49-55.

76. Nijsten M, Olinga P, The T, de Vries E, Kroops H, Groothuis G, et al. Procalcitonin behaves as fast responding acute phase protein in vivo and in vitro. *Crit Care Med.* 2000;28:458-61.

77. Dandona P, Nix D, Wilson M, Aljada A, Love J, Assicot M, et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrine Metab.* 1994;79:1605-608.

78. Russwurm S, Stonans I, Stonane E, Wiederhold M, Lubner A, Zipfel P, et al. Procalcitonin and CGRP-1 mRNA expression in various human tissues. *Shock.* 2001;16:109-12.

79. Muller B, White J, Nylen E, Snider R, Becker K, Habener J. Ubiquitous expression of the calcitonin-1 gen in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:396-404.

80. Svaldi M, Hirber J, Lanthaler A, Mayr O, Faes S, Peer E. Procalcitonin-reduced sensitivity and specificity in heavily leukopenic and immunosuppressed patients. *Br J Haematol.* 2001;115:53-7.

81. Meisner M, Lohs T, Huettemann E, Schmidt J, Hueller M, Reinhart K. The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Eur J Anaesthesiol* 2001;18:79-87.

82. Heredia-Rodríguez M, Bustamante-Munguira J, Fierro I, Lorenzo M, Jorge-Monjas P, Gómez-Sánchez E, et al. Procalcitonin cannot be use as a biomarker of infection in heart surgery patients with acute kidney injury. *J Crit Care.* 2016.

83. Nishikura T. The clearance of procalcitonin (PCT) during continuous venovenous hemodiafiltration (CVVHD). *Intensive Care Med.* 1999;25:1198-9.

84. Dahaba A, Elawady G, Rehak P, List W. Procalcitonin and proinflammatory cytokine clearance during continuous venovenous haemofiltration in septic patients. *Anaesth Intensive Care.* 2002;30:269-74.

85. Muller B, Becker K, Kranzlin M, Schachinger H, Huber P, Nylen E, et al. Disordered calcium homeostasis of sepsis: association with calcitonin precursors. *Eur J Clin Invest.* 2000;30:823-31.

86. Nylen E, Whang K, Snider R, Steinwald P, White J, Becker K. Mortality is increased by procalcitonin and decreased by an antiserum reactive to procalcitonin in experimental sepsis. *Crit Care Med.* 1998;26:1001-6.
87. Wei J, Verity A, Garle M, Mahajan R, Wilson V. Examination of the effect of procalcitonin on human leukocytes and the porcine isolated coronary artery. *Br J Anaesth.* 2008;100:612-21.
88. Monneret G, Arpin M, Venet F, Maghni K, Debard A, Pachot A, et al. Calcitonin gene related peptide and N-procalcitonin modulate CD11b upregulation in lipopolysaccharide activated monocytes and neutrophils. *Intensive Care Med.* 2003;29:923-8.
89. Wiedermann F, Kaneider N, Egger P, Tiefenthaler W, Wiedermann C, Lindner K, et al. Migration of human monocytes in response to procalcitonin. *Crit Care Med.* 2002;30:1112-1117.
90. Pincikova T, Bucova M, Slobodnikova L. Influence of recombinant human procalcitonin on phagocytic and candidacidal ability of polymorphonuclear leukocytes and on killing mechanisms of serum and blood against bacteria, *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Vnitr Lek.* 2005;51:1365-70.
91. Matera G, Quirino A, Gianconti A, Pulicari M, Rametti L, Rodríguez M, et al. Procalcitonin neutralizes bacterial LPS and reduces LPS-induced cytokine release in human peripheral blood mononuclear cells. *BMC Microbiol.* 2012;12:68.
92. Hoffman G, Czechowski M, Schloesser M, Schobersberger W. Procalcitonin amplifies inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide production in vascular smooth muscle cells. *Crit Care Med* 2002;30.
93. Lin E, Calvano S, Lowry S. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery.* 2000;127:117-26.
94. Loebe M, Locziewski S, Brunkhorst F, Harke C, Hetzer R. Procalcitonin in patients undergoing cardiopulmonary bypass in open heart surgery-first results of the procalcitonin in heart surgery study (ProHearts). *Intensive Care Med* 2000;26:193 - 8.
95. Franke A, Lante W, Fackeldey V, Becker H, Kurig E, Zoller L, et al. Pro-inflammatory cytokines after different kinds of cardio-thoracic surgical procedures: is what we see what we know? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;28:569-75.



96. Sponholz C, Sakr Y, Reinhart K, Brunkhorst F. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature. *Crit Care*. 2006;10:1-11.
97. Dörge H, Schondube F, Dorge P, Seipelt R, Voss M, Messmer B. Procalcitonin is a valuable prognostic marker in cardiac surgery but not specific for infection. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;51:322-6.
98. Lecharny J, Khater D, Bronchard B, Philip I, Durand G, Desmots J, et al. Hyperprocalcitoninemia in patients with perioperative myocardial infarction after cardiac surgery. *Crit Care Med*. 2001;29:323-5.
99. Rothenburger M, Markewitz A, Lenz T, Kaulbach H, Marohl K, Kuhlmann W, et al. Detection of acute phase response and infection. The role of procalcitonin and C-reactive protein. *Clin Chem Lab Med*. 1999;37:275-9.
100. Meisner M, Rauschmayer C, Schmidt J, Feyrer R, Cesnjevar R. Early increase of procalcitonin after cardiovascular surgery in patients with postoperative complications. *Intensive Care Med*. 2002;28:1094-102.
101. Aouifi V, Piriou P, Blanc H, O.Bastien P, Chiari R, Evans R, et al. Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and c-reactive protein concentrations. *Br J Anaesth*. 1999;83:602-7.
102. Centella T, Igual A, Hornero F. Cirugía cardiovascular en España en el año 2011. Registro de intervenciones de la Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular. *Cir Cardiovasc*. 2013;20:74-88.
103. Roques F, Nashef S, Michel P, Gauducheau E, de Vincentiis C, Baudet E, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;15:816-23.
104. Nashef S, Roques P, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;9-13.
105. Newton I, Ribeiro de Moraes F, Guimaraes T. Use of EuroSCORE as a predictor of morbidity after cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2014;29:9-15.
106. Geissler H, Hölzl P, Marohl S, Kuhn-Régnier F, Mehlhorn U, Südkamp M, et al. Risk stratification in heart surgery: comparison of six score systems. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000;17:400-6.

107. Granton J, Cheng D. Risk stratification models for cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008;12:167-74.
108. Roques F, Michel P, Goldstone A, Nashef S. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J.* 2003;24:882-3.
109. Silva J, Carnero M, Reguillo F, Cobiella J, Villagrán E, Montes L, et al. Validación del EuroSCORE II: ¿funciona en nuestro medio?. *Cir Cardiov.* 2013;20:59-64.
110. Nashef S, Roques F, Sharples L, Nilsson J, Smith C, Goldstone A, et al. EuroSCOREII. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012;41:734-45.
111. Shahian D, O'Brien S, Filardo G. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: Part 1-coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009.;88:2-22.
112. Shroyer A, Grover F, Edwards F. 1995 Coronary artery bypass risk model: The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac National Database. *Ann Thorac Surg.* 1998;65:879.
113. Nilsson J, Algotsson L, Höglund P, Lührs C, Brandt J. Early mortality in coronary bypass surgery: the EuroSCORE versus The Society of Thoracic Surgeons risk algorithm. *Ann Thorac Surg.* 2004;77:1235-40.
114. Parsonnet V, Dean D, Bernstein A. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation* 1989;79:3-12.
115. Bernstein A, Parsonnet V. Bedside estimation of risk as an aid for decision-making in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:823-8.
116. Berman M, Stamler A, Sahar G, Georghiou G, Sharoni E, Brauner R, et al. Validation of the 2000 Bernstein-Parsonnet score versus the EuroSCORE as a prognostic tool in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:537-40.
117. Higgins T, Estafanous F, Loop F, Beck G, Blurn J, Paranandi L. Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients. A clinical severity score. *JAMA.* 1992;267:2344-8.
118. Ranucci M, Castelvechchio S, Menicanti L, Frigola A, Pelissero G. Risk of assessing mortality risk in elective cardiac operations: Age, creatinine, ejection fraction, and the law of parsimony. *Circulation* 2009;119:3053-61.

119. Sergeant P, De Worm E, Meyns B. Single centre, single domain validation of the EuroSCORE on a consecutive sample of primary and repeat CABG. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20:1176-82.
120. Lacoma A, Prat C, Ausina V. Relevancia de los marcadores de inflamación en el diagnóstico, pronóstico y nuevas formas de tratamiento de las enfermedades infecciosas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:263-5.
121. Fellahi J, Le Manach Y, Daccache G, Riou B, Gérard J, Hanouz J. Combination of EuroSCORE and Cardiac Troponin I Improves the Prediction of Adverse Outcome after Cardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2011;114:330-9.
122. Ford E, Mokdad A. Epidemiology of obesity in the western hemisphere. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1-8.
123. Galiè N, Humbert M, Vachiery J, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. Guía ESC/ERS 2015 sobre diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:e1-e62.
124. Coma-Canella I, García-Castrillo L, Ruano Marcoa M, Loma-Osorio A, Malpartida de Torresa F, Rodríguez García J. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología en resucitación cardiopulmonar. *Rev Esp Cardiol.* 1999;52:589-603.
125. Parolari A, Antona C, Gerometta P. The effect of “high dose” aprotinin and other factors on bleeding and revisions for bleeding in adult coronary and valve operations: an analysis of 2190 patients during a five-year period (1987–1991). *Eur J Cardiothorac Surg* 1995;9:77-82.
126. Tamayo E, Álvarez F, Martínez-Rafael B, Bustamante J, Bermejo-Martín F, Fierro I, et al. Ventilator-associated pneumonia is an important risk factor for mortality after major cardiac surgery. *J Crit Care.* 2012;27:18-25.
127. Jorge-Monjas P, Bustamante-Munguira J, Lorenzo M, Heredia-Rodríguez M, Fierro I, Gómez-Sánchez E, et al. Predicting cardiac surgery-associated acute kidney injury: The CRATE score. *J Crit Care.* 2016;31:130-8.
128. Dellinger R, Levy M, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal S, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39:165-228.

129. Koszegi T. Immunoluminometric detection of human procalcitonin. *J Biochem Biophys Methods*. 2002;53:157-64.
130. Tamayo E, Fierro I, Bustamante-Munguira J, Heredia-Rodríguez M, Jorge-Monjas P, Maroto L, et al. Development of the Post Cardiac Surgery (POCAS) prognostic score. *Crit Care*. 2013;17:2-10.
131. Swets J. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science*. 1988;240:1285-93.
132. Alexander K, Anstrom K, Mulbaier L, Grosswald R, Smith P, Jones R, et al. Outcomes of cardiac surgery in patients age > 80 years: results from the national cardiovascular network. *J am Coll Surg*. 2000;35:731-8.
133. Rodríguez R, Torrents A, García P, Ribera A, Permanyer G, Moradi M, et al. Cirugía cardíaca en el anciano. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:1159-68.
134. López-Rodríguez F, González-Santos J, Dalmau M, Bueno M. Cirugía cardíaca en el anciano: comparación de los resultados a medio plazo entre octogenarios y ancianos. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:579-88.
135. Soliman H, Van Straten A, Schönberg J, Ter Woorst J, De Wolf A, Martens E, et al. Preoperative ejection fraction as a predictor of survival after coronary artery bypass grafting: comparison with a matched general population. *J Cardiothorac Surg*. 2010;5:1-8.
136. Topkara V, Cheema F, Kesavaramanujam S, Mercado M, Cheema A, Namerow P, et al. Coronary Artery Bypass Grafting in Patients With Low Ejection Fraction. *Circulation*. 2005;112:344-50.
137. Christakis G, Weisel R, Frenes S, Ivanov J, David T, Goldman B, et al. Coronary artery bypass grafting in patients with poor ventricular function. Cardiovascular Surgeons of the University of Toronto. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992;103:1083-91.
138. Chertow G, Lazarus J, Christiansen C. Preoperative renal risk stratification. *Circulation*. 1997;95:878-84.
139. Karkouti K, Wijeyesundera D, Yau T, Callum J, Cheng D, Crowther M, et al. Acute kidney injury after cardiac surgery. *Circulation*. 2009;119:495-502.
140. Minai O, Yared J, Raw R, Subramaniam K, Hill N. Perioperative risk and management in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2013;144:329-40.

141. Denault A, Deschamps A, Perrault L. Pulmonary hypertension in cardiac surgery. *Curr Cardiol Rev.* 2010;6:1-14.
142. Reich D, Bodian C, Krol M, Kuroda M, Osinski T, Thys D. Intraoperative hemodynamic predictors of mortality, stroke, and myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg* 1999;89:814-22.
143. Vincens J, Temizer D, Post J, Edmunds L, Herrmann H. Long-term outcome of cardiac surgery in patients with mitral stenosis and severe pulmonary hypertension. *Circulation.* 1995;92:137-42.
144. Cesnjevar R, Feyrer R, Wather F, Mahmoud F, Lindemann Y, Emde J. High-risk mitral valve replacement in severe pulmonary hypertension -30 years experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1998;13:344-51.
145. Hulzebos E, Van Meeteren N, De Bie R, Dagnelie P, Helders P. Prediction of postoperative pulmonary complications on the basis of preoperative risk factors in patients who had undergone coronary artery bypass graft surgery. *Phys Ther.* 2003;83:8-16.
146. LaPar D, Gillen J, Crosby I, Sawyer R, Lau C, Kron I, et al. Predictors of operative mortality in cardiac surgical patients with prolonged intensive care duration. *J am Coll Surg.* 2013:1-14.
147. Poveda J, Calvo M, Llorca J, Bernal J. Factores pre y perioperatorios determinantes de la mortalidad precoz en pacientes mayores de 75 años sometidos a circulación extracorpórea. *Rev Esp Cardiol.* 2000;53:1365-72.
148. Hernández N, Gila J, García R, Martínez C, Ojoa J, Amaroa S, et al. Desarrollo de un modelo predictivo de estancia prolongada en Cuidados Intensivos tras cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. *Med Intensiva.* 2005;29:219-25.
149. Hawkes A, Nowak M, Bidstrup B, Speare R. Outcomes of coronary artery bypass graft surgery. *Vasc Health Risk Mang.* 2006;2:477-84.
150. Edwards F, Peterson E, Coombs L, DeLong E, Jamieson E, Shroyer L, et al. Prediction of operative mortality after valve replacement surgery. *J am Coll Surg.* 2001;37:885-92.
151. Bustamante-Munguira J, Centella T, Hornero F. Cirugía cardiovascular en España en el año 2013. Registro de intervenciones de la Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular. *Cir Cardiov.* 2014;21:271-85.

152. Curiel-Balsera E, Mora-Ordoñez J, Castillo-Lorente E, Benitez-Parejo J, Herruzo-Avilés A, Ravina-Sanz J, et al. Mortality and complications in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Crit Care.* 2013;28:397-404.
153. Rodríguez-Rieiro C, Rodríguez Pérez P, Granado de la Orden S, Moreno M, García A, Sánchez-Gómez A. In-hospital mortality rates after CABG by autonomous regions in Spain. *Int J Health Care Qual Assur.* 2011;24:300-7.
154. Williams M, Wellner R, Hartnett E, Thornton B, Kavarana M, Mahapatra R. Long term survival and quality of life in cardiac surgical patients with prolonged intensive care unit length of stay. *Ann Thorac Surg.* 2002;73:1472-8.
155. Ghotkar S, Grayson A, Fabri B, Dihmis W, Pullan M. Preoperative calculation of risk for prolonged intensive care unit stay following coronary artery bypass grafting. *J Cardiothor Surg.* 2006;1:14.
156. Michalopoulos A, Tzelepis G, Pavlides G, Kriaras J, Dafni U, Geroulanos S. Determinants of duration of ICU stay after coronary artery bypass graft surgery. *Br J Anaesth.* 1996;77:208-12.
157. Janssen D, Noyez L, Wouters C, Brouwer R. Preoperative prediction of prolonged stay in the intensive care unit for coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;25:203-7.
158. Mahesh B, Choong C, Goldmith K, Gerrard C, Nashef S, Vuylsteke A. Prolonged stay in intensive care units is a powerful predictor of adverse outcome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 2012;94:109-16.
159. Herman C, Karolak W, Alexandra M, Buth K, Hassan A, Légaré J. Predicting prolonged intensive care unit length of stay in patients undergoing coronary artery bypass surgery: development of an entirely preoperative scorecard. *Interac CardioVasc Thorac Surg.* 2009;9:654-8.
160. Dunning J, Fabbri A, Kolh P, Levine A, Lockowandt U, Mackay J, et al. Guideline for resuscitation in cardiac arrest after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;36:3-28.
161. Shaw A. Update on acute kidney injury after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143:676-81.
162. Alsabbagh M, Asmar A, Ejaz N. Update on clinical trials for the prevention of acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Am J Surg.* 2013;206:86-95.

163. Swaminathan M, Shaw A, Phillips-Bute B, McGugan-Clark P, Archer L, Talbert S, et al. Trends in acute renal failure associated with coronary artery bypass graft surgery in the United States. *Crit Care Med.* 2007;35:2286-91.
164. Chertow G, Lazarus J, Christiansen C. Preoperative renal risk stratification. *Circulation* 1997;95:878-84.
165. Conlon P, Stafford-Smith M, White W, Newman M, King S, Winn M, et al. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Trasplant.* 1999;14:1158-62.
166. Sellman M, Intonti M, Ivert T. Reoperations for bleeding after coronary artery bypass procedures during 25 years. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;11:521.
167. Munoz J, Birkmeyer N, Dacey L. Trends in rates of reexploration for hemorrhage after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 1999;68:1321.
168. Dacey L, Munoz J, Baribeau Y. Reexploration for hemorrhage following coronary artery bypass grafting: incidence and risk factors. *Arch Surg.* 1998;133:442-7.
169. Harker L, Malpass T, Branson H. Mechanism of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass: acquired transient platelet dysfunction associated with selective alpha-granule release. *Blood* 1980;56:824-34.
170. Parissis H, Leotsinidis M, Akbar M, Apostolakis E, Dougenis D. The need for intra aortic ballon pump support following open heart surgery: risk analysis and outcome *J Cardiothor Surg.* 2010;5:20.
171. Ferguson J, Cohen M, Freedman R. The current of intraaortic ballon counterpulsation: Results from the Benchmark Registry. *JACC.* 2001;38:1246-62.
172. Naunheim K, Swartz M, Pennington D, Flore A, McBride L, Peigh P, et al. Intraaortic balloon pumping in patients requiring cardiac operations. Risks analysis and long-term follow up. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;104:1654-60.
173. Hausmann H, Potapov E, Koster A, Krabatsch T, Stein J, Yeter R, et al. Prognosis after the implantation of an intra-aortic ballon pump in cardiac surgery calculated with a new score. *Circulation.* 2002;106:I203-I6.
174. Trouillet J, Combes A, Vaissier E, Luyt C, Ouattara A, Pavie A. Prolonged mechanical ventilation after cardiac surgery: outcome and predictors. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138:948-53.

175. Totonchi Z, Baazm F, Chitsazan M, Seifi S, Chitsazan M. Predictors of prolonged mechanical ventilation after open heart surgery. *J Cardiovasc Thorac Res.* 2014;6:211-6.
176. Siddiqui M, I P, Jalal A. Risk factors of prolonged mechanical ventilation following open heart surgery: what has changed over the last decade? *Cardiovasc Diagn Ther.* 2012;2:192-9.
177. Pappalardo F, Franco A, Landoni G, Cardano P, Zangrillo A, Alfieri O. Long-term outcome and quality of life of patients requiring prolonged mechanical ventilation after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;25:548-552.
178. Lola I, Levidiotou S, Petrou A. Are there independent predisposing factors for postoperative infections following open heart surgery? *J Cardiothorac Surg.* 2011;6:151.
179. Singer M, Deutschman C, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315:801-10.
180. Michalopoulos A, Stavridis G, Geroulanos S. Severe sepsis in cardiac surgical patients. *Eur J Surg* 1998;164:217-22.
181. Toumpoulis I, Anagnostopoulus C, Toumpuolis S, De Rose J, Swistel D. Risk factors for sepsis and endocarditis and long-term survival following coronary artery bypass grafting. *World J Surg.* 2005;29:621-8.
182. Fowler V, O'Brain S, Muhlbaier L, Corey G, Ferguson B, Peterson E. Clinical predictors of major infections after cardiac surgery. *Circulation.* 2005;112:358-65.
183. Grant S, Hickey G, Dimarakis I, Trivedi U, Bryan A, Treasure T. How does EuroSCORE II perform in UK cardiac surgery; an analysis of 23 740 patients from the Society for Cardiothoracic Surgery in Great Britain and Ireland National Database. *Heart (British Cardiac Society).* 2012;98:1568-72.
184. Cortina J. ¿Es EuroSCORE II el nuevo patrón como modelo de riesgo en cirugía cardíaca? Uso, aplicación clínica, evaluación y consecuencias. *Cir Cardiov.* 2013;20:55-8.
185. Herreros J, Bustamante-Munguira J. EuroSCORE II, is it predictive capacity influenced by the patient's risk profile? *Cardiology Journal.* 2015;22:479-81.



186. Roques F, Nashef S, Michel P, Pinna P, David M, Baudet E, et al. Does EuroSCORE work in individual European countries? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;18:27-30.
187. Michel P, Roques F, Nashef S. Logistic or additive EuroSCORE for high-risk patients? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;23:684-7.
188. Sarah L, Trilla A, Bruni L, González R, Bertrán M, Pomar J, et al. Validación del modelo probabilístico EuroSCORE en pacientes intervenidos de injerto coronario. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:589-94.
189. Shanmugan G, West M, Berg G. Additive and logistic EuroSCORE performance in high risk patients. *Interac CardioVasc Thorac Surg.* 2005;4:299-303.
190. Gogbashian A, Sedrakyan A, Treasure T. EuroSCORE: A systematic review of international performance. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;25:695-700.
191. Bridgewater B, Grayson A, Jackson M, Brooks N, Grotte G, Keenan D, et al. Surgeon specific mortality in adult cardiac surgery: comparison between crude and risk stratified data. *BMJ.* 2003;5:13-7.
192. Martinez-Alario J, Tuesta I, Plasencia E, Santana M, Mora M. Mortality prediction in cardiac surgery patients: comparative performance of Parsonnet and general severity systems. *Circulation.* 1999;99:2378-82.
193. Doerr F, Badreldin A, Heldwein M, Bossert T, Richter M, Lehmann O, et al. A comparative study of four intensive care outcome prediction models in cardiac surgery patients. *J Cardiothorac Surg.* 2011;6:2-8.
194. Lopes Ferreira F, Peres Bota D, Bross A, Mélot C, Jean-Louis V. Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Ill Patients. *JAMA.* 2001;286:1754-8.
195. Badreldin A, Kroener A, Heldwein M, Doerr F, Vogt H, Ismail M. Prognostic value of daily cardiac surgery score (CASUS) and its derivatives in cardiac surgery patients. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;58:392-7.
196. Kennedy S, McEllistrem B, Kinsella A, Fan Y, Boyce S, Murphy K, et al. EuroSCORE and neutrophil adhesion molecules predict outcome post-cardiac surgery. *Eur L Clin Invest.* 2012;42:881-90.
197. Shahian D, Grover F. Biomarkers and risk models in cardiac surgery. *Circulation.* 2014;130:932-5.

198. Fritz H, Brandes H, Bredle D, Bitterlich A, Vollandt R, Specht M, et al. Postoperative hypoalbuminaemia and procalcitonin elevation for prediction of outcome in cardiopulmonary bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47:1276-83.
199. Hirose H, Inabaa H, Noguchib C, Tambaraa K, Yamamotoa T, Yamasakia M, et al. EuroSCORE predicts postoperative mortality, certain morbidities, and recovery time. *Interac CardioVasc Thorac Surg.* 2009;9:613-7.
200. Toumpoulis I, Anagnostopoulos E, Swistel D, DeRose J. Does EuroSCORE predict length of stay and specific postoperative complications after cardiac surgery?. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27:128-33.
201. Toumpoulis I, Anagnostopoulos E, Swistel D, DeRose J. Does EuroSCORE predict length of stay and specific postoperative complications after coronary artery bypass grafting?. *International Journal of Cardiology.* 2005;105:19-25.
202. Toumpoulis I, Constantine E, Anagnostopoulos E. Does EuroSCORE Predict Length of Stay and Specific Postoperative Complications after Heart Valve Surgery?. *Journal of Heart Valve Disease.* 2005;14:243-50.
203. Giakoumidakis K, Baltopoulos G, Charitos C, Patelarou E, Galanis P, Brokalaki H. Risk factors for prolonged stay in cardiac surgery intensive care units. *Nursing in Critical Care.* 2011;16:243-51.
204. Ettema R, Peelen L, Schuurmans M, Nierich A, Kalkman C, Moons K. Prediction models for prolonged intensive care unit stay after cardiac surgery: systematic review and validation study. *Circulation.* 2010;122:682-9.
205. Lopenen P, Luther M, Nissinen J, Wistbacka J, Biancari F, Laurikka J, et al. EuroSCORE predicts health-related quality of life after coronary artery bypass grafting. *Interac CardioVasc Thorac Surg.* 2008;7:564-8.
206. Najafi M, Goodarzinejad H, Sheikhfathollahi M, Adibi H. Role of surgeon in length of stay in ICU after cardiac bypass surgery. *J Teh Univ Heart Ctr.* 2010;1:9-13.
207. Aouifi A, Piriou V, Bastien O, Blanc P, Bouvier H, Evans R, et al. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infection in cardiac surgical patients. *Crit Care Med.* 2000;28:3171-6.
208. Schneider C, Yilmaz Y, Kleespies A, Walter-Karl J, Hartl W. Accuracy of procalcitonin for outcome prediction in unselected postoperative critically ill patients. *Shock.* 2009;6:568-73.

209. Dahaba A, Hagara B, Fall A, Rehak P, List W, Metzler H. Procalcitonin for early prediction of survival outcome in postoperative critically ill patients with severe sepsis. *Br J Anaesth.* 2006;97:503-8.
210. Kerbaul F, Guidon C, Lejeune P, Mollo M, Mesana T, Gouin F. Hyperprocalcitonemia is related to non infectious postoperative severe SIRS associated with cardiovascular dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2002;16:43-7.
211. Murphy G, Angelini G. Side effects of cardiopulmonary bypass: What is the reality?. *J Card Surg.* 2004;19:481-8.
212. Kaza A, Cope J, Fiser S. Elimination of fat microemboli during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003;75:555-9.
213. Jewell A, Akowuah E, Suvarna S. A prospective randomised comparison of cardiotomy suction and cell saver for recycling shed blood during cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;23:633-6.
214. Zimmermann A, Simon P, Seeburger J. Cytokine gene expression in monocytes of patients undergoing cardiopulmonary bypass surgery evaluated by real-time PCR. *J Cell Mol Med* 2003;7:146-56.
215. Kirklin J. Open-heart surgery at the Mayo Clinic. The 25th anniversary. *Mayo Clin Proc* 1980;55:5.
216. Salis S, Mazzanti V, Merli G, Salvi L, Tedesco C, Veglia F. Cardiopulmonary bypass duration is an independent predictor of morbidity and mortality after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008;6:814-22.
217. Bucerius J, Gummert J, Borger M. Stroke after cardiac surgery: A risk factor analysis of 16184 consecutive adult patients. *Ann Thorac Surg.* 2003;75:472-8.
218. Andersson B, Nilsson J, Brandt J. Gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Br J Surg.* 2005;92:326-33.
219. Perugini R, Orr R, Porter D. Gastrointestinal complications following cardiac surgery. An analysis of 1477 cardiac surgery patients. *Arch Surg.* 1997;132:352-7.
220. Despotis G, Filos K, Zoys T. Factors associated with excessive postoperative blood loss and hemostatic transfusion requirements:A multivariate analysis in cardiac surgical patients. *Anesth Analg.* 1996;82:13-21.

221. Canver C, Chanda J. Intraoperative and postoperative risk factors for respiratory failure after coronary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2003;75:853-7.
222. Mangano C, Diamondstone L, Ramsay J, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano D. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. *Ann Intern Med.* 1998;128:194-203.
223. Sirgo G, Rello J, Bodi M, Díaz E, Pérez Vela J, Hernández G, et al. Polimorfismo genético en el paciente crítico (I). Aspectos generales, inflamación y sepsis. *Med Intensiva.* 2003;27:24-31.

## **10. ANEXOS**



Los resultados de la presente tesis han sido parcialmente difundidos en los siguientes trabajos:

**Artículos en revistas**

Rodríguez-Heredia M, Bustamante-Munguira J, Fierro I, Lorenzo M, Jorge-Monjas P, Gómez-Sánchez E, Álvarez FJ, Bergese S, Eiros JM, Bermejo-Martín JF, Gómez-Herreras JI, Tamayo E. Procalcitonin cannot be used as a biomarker of infection in heart surgery patients with acute kidney injury. *J Crit Care*. 2016.

**Comunicaciones internacionales**

Gómez E, Heredia M, Jorge P, Lorenzo M, Gómez-Herreras J, Tamayo E, Gutiérrez S, Álvarez E. Use of procalcitonin and White blood cells as combined predictors of infection in cardiac surgery patients. Congreso Europeo de Antestesiología y Reanimación. Euroanesthesia 2014. Estocolmo (Suecia)