

**EL USO DE SANGRE FRESCA TOTAL EN CIRUGÍA DE
CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS COMPLEJAS**

**Tomás Chalela Hernández, Gino Renato Bresciani, Marisol Carreño, Stella
Hidalgo, Sandra Vanessa Romero, Nestor Fernando Sandoval**

Trabajo de Grado

Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología

Departamento de Cirugía Cardiovascular

Universidad del Rosario

Facultad de Medicina

Bogotá

Agosto 2013

Universidad del Rosario

Facultad de medicina

El uso de sangre fresca total en cirugía de cardiopatías complejas

Investigación en cirugía cardiovascular

Fundación Cardioinfantil - Instituto de cardiología

Trabajo de grado - Posgrado en cirugía cardiovascular

Investigador principal: Dr. Tomás Chalela Hernández

Investigadores asociados: Gino Renato Bresciani, Marisol Carreño, Stella Hidalgo,
Sandra Vanessa Romero Nestor Fernando Sandoval

Asesor temático: Dr. Nestor Fernando Sandoval

Asesor metodológico y estadístico: Dra. Marisol Carreño

Nota de Salvedad de Responsabilidad Institucional

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

DEDICATORIA

A mi familia

A mis profesores

Sin quienes nada de esto habría sido posible

Tabla de contenido

Introducción	1
Justificación	3
Marco teórico	4
Objetivos e hipótesis	8
<i>Objetivo general</i>	8
<i>Hipótesis</i>	8
Métodos	9
<i>Tipo y diseño del estudio</i>	9
<i>Escenario del estudio</i>	9
<i>Población de referencia y muestra</i>	9
<i>Criterios de inclusión</i>	10
<i>Criterios de exclusión</i>	10
<i>Tamaño de la muestra</i>	10
<i>Selección de la muestra</i>	11
<i>Variables</i>	11
<i>Control de sesgos y variables de confusión</i>	16
<i>Instrumento de medición</i>	17
<i>Procesamiento de datos</i>	17
<i>Plan de análisis</i>	17
<i>Aspectos éticos</i>	18
Cronograma	19
Presupuesto	20
Resultados	21
Discusión	25
Conclusiones	29
Anexo 1	30
Bibliografía	32

Índice de tablas y figuras

<i>TABLA 1. DEFINICIÓN OPERATIVA DE LA VARIABLES</i>	12
<i>FIGURA 1. AGRUPACIÓN DE PACIENTES PERIODO 2006- 2011 POR RACHS-1</i>	21
<i>TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES POR GRUPO</i>	22
<i>FIGURA 2. VOLÚMENES DE SANGRADO POSTOPERATORIO POR GRUPO</i>	23
<i>FIGURA 3. VOLUMEN TOTAL DE TRANSFUSIONES POR GRUPO</i>	23
<i>TABLA 3. DESENLACES POSTOPERATORIOS</i>	24

Objetivos: Describir si el uso de sangre fresca total (SFT) intraoperatoria en pacientes llevados a procedimientos RACHS 3 y 4 en la Fundación Cardioinfantil, disminuye el sangrado postoperatorio y el volumen de transfusión de elementos sanguíneos, en comparación a aquellos en quienes no se usa SFT.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio de cohorte histórica, tomando una población menor de 1 año expuesta a la sangre fresca total y comparándola con una población de similares características, llevadas a procedimientos de riesgo similar no expuesta. Los análisis se realizaron mediante pruebas estándar para variables continuas y discretas. Un valor de p menor a 0.05 fue aceptado como significativo.

Resultados: 46 pacientes expuestos a SFT y se compararon con 50 pacientes no expuestos. La principal diferencia entre los grupos fue la edad, siendo mayor en el grupo de no expuestos (3.8 años vs 0.9; $p < 0.001$). El volumen de sangrado postoperatorio fue similar, sin embargo los pacientes expuestos a SFT recibieron mayor volumen de transfusiones, sin ser una diferencia estadísticamente significativa (155cc vs 203cc, $P = 0.9$). No hubo diferencia significativa en complicaciones o mortalidad.

Conclusiones: En nuestro estudio no se encontró una disminución en el volumen de sangrado postoperatorio en los pacientes menores de 1 año, sometidos a cirugías catalogadas como RACHS 3 y 4, expuestos a SFT, sin embargo se necesitan estudios clínicos controlados que respondan definitivamente a la pregunta.

Palabras clave: complicaciones postoperatorias, transfusión sanguínea, defectos cardiacos congénitos

Introduction: The use of Fresh Whole Blood (FWB) has become a useful tool to lower postoperative bleeding in patients with complex congenital heart diseases, categorized as RACHS 3 and 4 procedures. The aim of this study is to evaluate the effectiveness of this procedure, in patients operated between 2007 and 2011 at Fundación Cardioinfantil.

Materials and methods: We made a cohort study, taking a group of patients who receives FWB, and comparing it with another group of patients with similar characteristics and similar surgical procedures.

Results: 46 patients who received FWB were compared to 50 controls that didn't receive FWB. The main population difference was age. The non FWB group were older than the FWB group (3.8 años vs 0.9; $p < 0.001$). The postoperative bleeding volume was similar between the two groups, but the FWB group received more transfusion volume, although it had no statistical significance (155cc vs 203cc, $P = 0.9$). There was no difference in morbidity or mortality.

Conclusions: In our study we could not demonstrate a decrease in postoperative bleeding volume in patients less than one year, with RACHS 3 or 4 surgeries, who received FWB. More studies are needed to answer this question.

Key words: Postoperative bleeding, Fresh Whole Blood (FWB)

Introducción

La historia de la cirugía cardíaca para cardiopatías congénitas se remonta a principios de los años 50, cuando el Dr. Lillehai realizó correcciones de lesiones intracardiacas usando circulación cruzada entre el paciente y uno de sus progenitores. Con el desarrollo de la máquina de circulación extracorpórea (CEC) se amplió el espectro de patologías que es posible corregir (1, 2).

Desde el inicio de estos procedimientos se ha reportado que una de las complicaciones más frecuentes y de mayor morbimortalidad es el sangrado postoperatorio (SPOP), que resulta en reoperaciones, infecciones y hasta la muerte del paciente (3, 4, 5).

En el año 2002 Jenkins et al, realizó una clasificación de riesgo ajustado, para agrupar el riesgo de mortalidad y morbilidad intrahospitalaria esperada de las cardiopatías congénitas, según la complejidad del procedimiento correctivo, esta clasificación es mundialmente aceptada y conocida como RACHS – 1 (Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery) (1).

El RACHS -1 fue construido con 6 categorías, la categoría 6 corresponde los casos más complejos y con mayor riesgo de muerte y SPOP (1). La mortalidad varía según el grupo al cual esté asignado el procedimiento, y va desde 0.4% en el grupo 1, 3.8% en grupo 2, 8.5% en grupo 3, 19.4% en grupo 4 hasta 47.7% en el grupo 6. Los pacientes llevados a más de un procedimiento deben ser clasificados según el procedimiento asignado al mayor grupo de riesgo.

Debido a la alta mortalidad y morbilidad (reoperaciones, sangrado, infecciones, bajo gasto cardíaco) de los procedimientos agrupados en el grupo 5 y 6, son pocos los centros en los cuales se realizan estas cirugías. La mayoría de centros con un servicio de cirugía cardiovascular pediátrica (>100 casos/año) se concentran en procedimientos del grupo 3 y 4 (6).

La frecuencia de complicaciones relacionadas al procedimiento quirúrgico en la corrección de cardiopatías congénitas es amplia, secundario al espectro de complejidad como se describió anteriormente. La prevalencia de reoperaciones por sangrado oscila entre el 1% a 5%, siendo siempre mayor en pacientes llevados a corrección de cardiopatías que se encuentren en el grupo 3 en adelante (6).

Se han usado diferentes estrategias para intentar controlar y disminuir la aparición del SPOP como: hemoderivados a necesidad o por protocolo durante el procedimiento quirúrgico y el postoperatorio y sangre fresca total (SFT) para la purga de la máquina de CEC; sin embargo hay estudios con resultados no concluyentes sobre la utilidad de estas dos estrategias (7).

En la Fundación Cardioinfantil – IC, que es un centro de referencia en Colombia para la corrección de cardiopatías congénitas, se viene utilizando de rutina la SFT desde el 2007, sin tener resultados objetivos sobre su efectividad, y en nuestro país no existe ningún estudio al respecto en nuestra población, razones por las que se realizó este estudio.

Justificación

En una institución como la Fundación Cardioinfantil, donde se llevan a cabo procedimientos quirúrgicos cardiovasculares de alta complejidad, tanto en población adulta como pediátrica y neonatal, es importante conocer el resultado y la efectividad de las medidas que se realizan tendientes a disminuir complicaciones tales como el sangrado postoperatorio, ya que esto puede llevar a afianzar y aumentar estas medidas o a cambiarlas según sean sus resultados. (23)

A pesar de llevar ya varios años el uso de sangre fresca total en los casos complejos de cirugía cardiovascular pediátrica, no hay evidencia clara de los beneficios de esta medida. Esto hace pertinente un estudio al respecto, lo cual podría llevar a modificar o continuar con el uso de SFT en cierto tipo de pacientes.

Marco teórico

Desde los años 50 se han venido realizando múltiples intervenciones quirúrgicas en niños por patologías congénitas, aumentando cada vez más su complejidad y llevando a cirugía a pacientes en malas condiciones generales debido a sus patologías de base (8, 9).

Desde el inicio de la cirugía cardíaca se ha evidenciado que una de las complicaciones frecuentes y potencialmente más deletéreas para los pacientes es el sangrado postoperatorio (SPOP). En la población pediátrica esta complicación es importante ya que por su tamaño, peso y fisiología cardiovascular toleran menos las pérdidas sanguíneas (7).

Hay varios factores que se asocian a la aparición de SPOP en los pacientes pediátricos: los neonatos presentan niveles bajos de ciertos factores de coagulación (II, V, VII, X, XI, XII y XIII), que solo llegan a normalizarse aproximadamente a los 6 meses de edad, en estos pacientes se encuentra el tiempo de Protrombina (PT) normal pero el tiempo parcial de tromboplastina (PTT) prolongado, adicionalmente la purga de la máquina de CEC puede llevar a una dilución de hasta el 50% en los factores de coagulación y las plaquetas (7, 10).

Los pacientes pediátricos con cardiopatías cianosantes o no cianosantes, tienen tendencia a tener mayor disfunción plaquetaria y déficit del factor de Von Willebrand. La administración, durante la CEC, de heparina, protamina, y la interacción celular con el material de los circuitos de la máquina, aumenta la disfunción plaquetaria, lo que resulta en diversos grados fibrinólisis, y aumento del SPOP (11, 12).

Estudios de cohortes históricas de Kern et al en 1992 y Mammen et al en 1985, demostraron que en neonatos, tan solo el inicio de la CEC disminuye los niveles de factores de coagulación y antitrombina III en un 50% y los niveles de plaquetas en 70%;

al salir de CEC se demostró que no se lograban los niveles preoperatorios de estos factores de coagulación y plaquetas, lo que explica porque la aparición de SPOP en este tipo de pacientes (13, 14).

Las estrategias tendientes a disminuir el sangrado postoperatorio en los pacientes pediátricos que son llevados a corrección de cardiopatías congénitas con CEC están orientadas a tratar de evitar la aparición de estos cambios fisiopatológicos en los componentes de la sangre (15, 16).

Una estrategia es disminuir la longitud de las líneas usadas para la CEC, lo cual permite disminuir el volumen usado para la "purga" de la máquina, ya que tan solo esta, puede ser del doble del volumen sanguíneo del paciente, especialmente en los pacientes menores de 10 kg (3, 17).

Como muestra el estudio de Friesen et al (2006), el volumen de "purga" de la CEC produce una hemodilución hasta del 50% de los factores de coagulación, por lo cual se ha tendido a disminuir la longitud de las líneas de la CEC, disminuyendo el volumen administrado de "purga", llegando al nivel de armar "minicircuitos" o circuitos de tamaño ajustado a la edad del paciente para lograr volúmenes de purga tan bajos como 95-110 cc para cirugías de alta complejidad como correcciones de Tetralogía de Fallot o corrección de Transposición de grandes arterias. (7, 17, 4).

La SFT como estrategia para evitar la aparición del SPOP, se ha utilizado durante la purga de la CEC, con el fin de disminuir la hemodilución y mantener adecuados niveles de factores de coagulación.

En un estudio de cohorte histórica realizado por Jenkins et al en 2002, describían los niveles de PT, PTT, plaquetas y fibrinógenos obtenidos después de usar la SFT como parte de la purga, los desenlaces clínicos secundarios fueron la frecuencia de SPOP, la necesidad de hemoderivados y el nivel de hematocrito. Los resultados mostraron menor frecuencia de SPOP y menos uso de glóbulos rojos en los pacientes que eran manejados con SFT durante la purga de la CEC (6).

Otra de las estrategias dirigidas a disminuir el sangrado postoperatorio es la transfusión de sangre total, durante en el postoperatorio inmediato. Esta sangre puede ser fresca total, sangre total no fresca o suma de componentes (12, 18)

Se considera como sangre fresca total, aquella que se usa o se transfunde en el rango de las 6 a 8 horas siguientes a su recolección y que no ha requerido refrigeración, lo que permite un conteo y función plaquetaria normales (14).

La sangre total no fresca, es aquella que se utiliza en las primeras 24 a 48 horas posteriores a su recolección y si ha estado refrigerada, eventos que pueden afectar la función de las plaquetas y de los factores de coagulación. Se ha visto que el tiempo de almacenamiento de la sangre usada, tanto para la purga como para la transfusión POP, es un factor independiente de morbilidad POP en pacientes pediátricos llevados a cirugía cardiaca. (19)

Cabe aclarar que el uso de sangre fresca total no es fácil, ya que requiere un servicio de banco de sangre en el cual se pueda tomar las muestras y procesarlas de forma rápida.

El estudio de Mammen et al (1985), demostró que los pacientes que reciben sangre reconstituida o componentes separados tenían 85% más de sangrado en las primeras 24 horas comparado con los pacientes de SFT o sangre total no fresca (14).

También se observó que a pesar que los tiempos de coagulación se encontraban normales en los 3 grupos, posterior a la administración de Protamina, 30 minutos después de esto, se encontró prolongación del PT y PTT en los pacientes que recibían componentes, al igual que tenían disminución en los niveles de fibrinógeno.

Como conclusión de este estudio encuentran que es clara la disminución del sangrado cuando se usa sangre total, especialmente si es fresca, y consideran que se debe a la mejor cantidad y función plaquetaria, aunque también aclaran que casi todos los pacientes requieren transfusión de GRE (14).

Diferente a estos resultados se encontraron en el estudio de Friesen et al (2006), en el cual no se observó disminución en el sangrado en las primeras 24 hs, en los pacientes con sangre total versus componentes, motivo por el cual, aunque hay algunas muestras de los beneficios del uso de sangre fresca, es pertinente continuar estudiándolo (7).

Lo que si se ha demostrado es que el aumento del sangrado postoperatorio aumenta la morbimortalidad, ya que aumenta la posibilidad de shock, así como la necesidad de transfusiones, aumentando la cantidad de infecciones tanto a corto como a largo plazo (20, 21, 4).

Toda estrategia tendiente a disminuir este sangrado debe ser tenida en cuenta y estudiada. Entre los problemas que se asocian a las transfusiones están las transmisión de enfermedades tales como Hepatitis C o VIH, al igual que complicaciones a corto plazo como reacciones alérgicas, y algunas de ellas severas y potencialmente fatales, como la lesión pulmonar asociada a transfusiones (TRALI), complicaciones estas que se podrían disminuir con el uso de Sangre Fresca Total (18, 15).

Como hemos visto, todos los estudios y los protocolos tendientes a disminuir el sangrado postoperatorio se han realizado en pacientes llevados a cirugía con el uso de circulación extracorporea, motivo por el cual se llevará a cabo el estudio en esta población. (22)

Objetivos e hipótesis

Objetivo general

Describir si el uso de sangre fresca total (SFT) intraoperatoria en pacientes llevados a procedimientos RACHS 3 y 4 en la Fundación Cardioinfantil, disminuye el sangrado postoperatorio y el volumen de transfusión de elementos sanguíneos, en comparación a aquellos en quienes no se usa SFT.

Objetivos secundarios

Determinar:

- Diferencias en mortalidad en el grupo que reciben SFT versus el grupo que no recibió SFT.
- Frecuencia de infección en el grupo que recibió SFT versus el grupo que no recibió SFT.
- Duración de estancia en la Unidad de Cuidado Intensivo (UCI) en el grupo que recibió SFT versus el grupo que no recibió SFT.

Hipótesis

En pacientes menores de 1 año llevados a procedimientos RACHS 3 y 4 en la FCI, el uso de sangre fresca total intraoperatoria, disminuye el sangrado postoperatorio en comparación a aquellos en quienes no se usa?

Métodos

Tipo y diseño del estudio

Se realizó un estudio analítico observacional de cohorte histórica de pacientes con cardiopatía congénita clasificadas como RACHS 3 o 4, susceptibles de recibir o no SFT, según el protocolo institucional.

Si bien no es el diseño de primera elección para evaluar una intervención, en este caso se escogió por las siguientes razones: a) Describir la experiencia institucional a la fecha, b) Determinar el número de pacientes disponibles para un futuro experimento clínico controlado, c) Generar nuevas hipótesis para tener en cuenta en un futuro estudio, d) Determinar la factibilidad operativa de un experimento en este grupo de pacientes.

Escenario del estudio

El estudio se llevó a cabo en pacientes operados por el servicio de cirugía cardiovascular pediátrica de la Fundación Cardioinfantil - Instituto de Cardiología. Este servicio tiene una experiencia de 40 años en la corrección de cardiopatías congénitas, sin embargo solo desde el 2007 se inicia el protocolo de manejo con SFT.

En los últimos años, se realiza un promedio de 450 cirugías/año, de las cuales el 60-70% se realizan con el uso de CEC. (12)

En cuanto a la complejidad de los procedimientos, se realizan entre 27-30% pertenecientes a los grupos 3 y 4 según el RACHS-1.

Población de referencia y muestra

- Pacientes expuestos: Pacientes llevados a procedimientos RACHS -1 grupo 3 y 4 en quienes se utilizó SFT.

- Pacientes no expuestos: Pacientes llevados a procedimientos RACHS -1 grupo 3 y 4 en quienes no se utilizó SFT.

Se evaluaron pacientes operados en la Fundación Cardioinfantil - IC entre enero de 2007 hasta diciembre de 2011 para los pacientes expuestos (fecha en la que el uso de SFT se hizo rutinario para todos los pacientes).

Los pacientes no expuestos se tomaron de los pacientes operados desde 2005 hasta 2006, fecha en la que no se usaba la SFT, porque desde el año 2007 por protocolo ya no hay pacientes que puedan considerarse no expuestos.

La información de los pacientes fue evaluada de las historitas clínicas, los registros de anestesia, perfusión y enfermería. Los desenlaces fueron evaluados hasta el egreso del paciente de la institución.

Criterios de inclusión

Pacientes menores de 1 año llevados a procedimientos RACHS 3 y 4 por el servicio de Cirugía Cardiovascular Pediátrica.

Criterios de exclusión

- Pacientes sin registro de sangrado postoperatorio.
- Pacientes sin registro de uso de transfusiones en postoperatorio.
- Pacientes que fallezcan durante el procedimiento quirúrgico
- Pacientes con discrasias sanguíneas diagnosticadas en el preoperatorio.
- Pacientes con procedimientos RACHS 3 y 4 en quienes no se usa circulación extracorpórea.

Tamaño de la muestra

Si bien es un estudio de tipo exploratorio, en el que se busca realizar un perfil general de la población sometida a esta terapia, se realizó un cálculo de tamaño de la muestra usando la fórmula de comparación de medias de grupos independientes teniendo en cuenta el desenlace de sangrado postoperatorio, y tomando como referencia los

parámetros del estudio de Manno y cols (12). A continuación se describen los parámetros utilizados en la fórmula:

Error tipo I: 0.05

Error tipo II: 0.8

Diferencias de medias estandarizadas: 0.4 (1/2.5)

Razón entre muestras: 1

Resultado: 99 pacientes

El cálculo del tamaño de la muestra se realizó en Epidat 3.1

Selección de la muestra

Se realizó un muestreo sistemático de todos los pacientes llevados a procedimientos RACHS 3 y 4. Los pacientes expuestos (uso de SFT) se confirmaron del listado administrado por el Banco de Sangre de la FCI - IC, comparado con la base de datos de cirugía pediátrica de la FCI - IC.

Para el grupo de no expuestos se tomaron pacientes a partir de la base de datos de cirugía pediátrica y se confirmó el no uso de SFT con el Banco de Sangre la FCI – IC.

Los pacientes no expuestos se tomaron de los pacientes operados desde 2005 hasta 2006, fecha en la que no se usaba la SFT, porque desde el año 2007 por protocolo ya no hay pacientes que puedan considerarse no expuestos.

Variables

La definición operativa de las variables del estudio se describe en la tabla 1.

TABLA 1. DEFINICIÓN OPERATIVA DE LA VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Operacionalización
Edad	Mide la edad cronológica del paciente en el momento de la cirugía.	Cálculo de la edad mediante la fecha de la cirugía menos la fecha de nacimiento según la admisión a FCI	Edad en meses
Peso	Mide el peso del paciente al momento de la cirugía	Peso medido en el momento del ingreso a FCI	Peso en gramos
Talla	Mide la talla al momento de la cirugía	Talla medida en el ingreso a FCI	Talla en centímetros
Estancia preoperatoria	Mide los días de hospitalización en la Fundación Cardioinfantil, previos a la realización de la cirugía	Fecha de la cirugía menos fecha del ingreso	Número de días
Estancia en UCI	Días de hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos, posterior a la cirugía	Fecha del traslado a piso menos fecha de cirugía	Número de días
Estancia en piso	Días de hospitalización en el servicio de cardiología pediátrica, posterior a la salida de UCI	Fecha de salida menos fecha de traslado a piso	Número de días

Continuación tabla 1. Definición Operativa de la Variables

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Operacionalización
Estancia total	Días de hospitalización e la Fundación Cardioinfantil desde el ingreso hasta el egreso a casa	Fecha de salida menos fecha de ingreso	Número de días
Factores de riesgo preoperatorios	Factores que aumenten el riesgo de sangrado al momento de la cirugía	Antecedentes del paciente consignados en la historia clínica antes de la cirugía	Nombre del factor
Cantidad sangre fresca total	Es el volumen de SFT necesitado por el paciente durante su hospitalización	Cantidad de sangre administrada según hojas de transfusión	Sangre total en cc
Cantidad glóbulos rojos	Es el volumen de Glóbulos Rojos Empaquetados necesitado por el paciente durante su hospitalización	Cantidad de glóbulos rojos administrados según hojas de transfusión	Glóbulos rojos en cc
Cantidad plasma	Es el volumen de Plasma Fresco Congelado necesitado por el paciente durante su hospitalización	Cantidad de plasma administrado según hojas de transfusión	Plasma en cc
Cantidad plaquetas	Es el volumen de Plaquetas necesitado por el paciente durante su hospitalización	Cantidad de plaquetas administradas según hoja de transfusión	Plaquetas en cc

Continuación tabla 1. Definición Operativa de la Variables

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Operacionalización
Cantidad crioprecipitados	Es el volumen de Crioprecipitados necesitado por el paciente durante su hospitalización	Cantidad de crioprecipitados administrados según hojas de transfusión	Crioprecipitados en cc
Tiempo de clampeo	Es el tiempo en el cual la Aorta se encuentra clampeada y el corazón se encuentra sin irrigación	Tiempo de clampeo de Aorta según hoja de perfusión	Tiempo en minutos
Tiempo de bomba	Es el tiempo en el cual el paciente se encuentra conectado a la máquina de CEC, y esta es la encargada de la perfusión sistémica del paciente	Tiempo de circulación extracorporea según hoja de perfusión	Tiempo en minutos
Tiempo de arresto circulatorio	Tiempo en el cual la máquina de CEC se encuentra parada, y el paciente no tiene perfusión sistémica	Tiempo de arresto circulatorio según hoja de perfusión	Tiempo en minutos
Sangrado Posoperatorio	Es la cantidad de sangre que pierde paciente en el periodo postoperatorio	Cantidad de drenaje por tubo de mediastino desde cirugía hasta retiro de tubos.	Sangrado en cc

Continuación tabla 1. Definición Operativa de la Variables

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Operacionalización
Sangrado POP 1 hora	Cantidad de drenaje por tubo de mediastino desde el termino de la cirugía y los 60 minutos siguientes	Cantidad de drenaje por tubo de mediastino en la 1 hora según hoja de UCI	Drenaje en cc
Sangrado POP 2 hora	Cantidad de drenaje por tubo de mediastino entre los 60 y 120 minutos después de terminada la cirugía	Cantidad de drenaje por tubo de mediastino en la 2 hora según hoja de UCI	Drenaje en cc
Sangrado POP 3 hora	Cantidad de drenaje por tubo de mediastino entre los 120 y 180 minutos después de terminada la cirugía	Cantidad de drenaje por tubo de mediastino en la 3 hora según hoja de UCI	Drenaje en cc
Sangrado POP 3-24 horas	Cantidad de drenaje por tubo de mediastino entre los 180 minutos y las 24 horas después de terminada la cirugía	Cantidad de drenaje por tubo de mediastino entre la 4 y las 24 horas según hoja de UCI	Drenaje en cc
Complicaciones quirúrgicas	Presencia de cualquier alteración que requiera ingresar al paciente nuevamente a cirugía	Necesidad de llevar al paciente a cirugía de manera inesperada	Si o no

Continuación tabla 1. Definición Operativa de la Variables

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Operacionalización
Complicaciones renales	Presencia de falla renal que requiera diálisis	Necesidad de diálisis según hoja de UCI	Si o no
Complicaciones infecciones	Presencia de infección que requiera tratamiento antibiótico	Uso de antibiótico terapéutico según historia clínica	Si o no
Complicaciones pulmonares	Presencia de: croup, neumotórax, falla ventilatoria o atelectasia	Presencia de alguna complicación pulmonar consignada en historia clínica	Si o no
Complicaciones neurológicas	Presencia de cualquier alteración neurológica mayor: ACV, AIT, síndrome convulsivo	Presencia de alguna complicación neurológica según la historia clínica	Si o no
Mortalidad intrahospitalaria	Fallecimiento del paciente durante la hospitalización en la que se realiza el procedimiento quirúrgico	Muerte durante la hospitalización en la que se realiza la cirugía según historia clínica	Si o no
Mortalidad asociada a la cirugía	Fallecimiento del paciente por causa atribuible al procedimiento quirúrgico	Causa de muerte según historia clínica	Si o no

Control de sesgos y variables de confusión

Sesgo de selección: Se controló tomando todos los pacientes en quienes se usó SFT, con procedimientos RACHS 3 y 4. Otro mecanismo de control de este sesgo fue elegir

pacientes para el grupo control de años previos a la implementación del protocolo de SFT.

Sesgo de escala: Se tomaron en cuenta solo los procedimientos agrupados en el grupo 3 y 4 según el RACHS, escala que se usa a nivel mundial para clasificar el riesgo de los pacientes según el tipo de procedimiento.

Instrumento de medición

La información de los pacientes fue evaluada de las historias clínicas, los registros de anestesia, perfusión y enfermería y el banco de sangre. Las variables fueron ingresadas en una base de datos en Excel para el análisis.

Procesamiento de datos

La información ingresada en la base de datos fue auditada, se evaluaron valores extremos, datos no concordantes, variables incompletas y errores de codificación. Los datos se verificaron contra historia clínica. Este proceso se realizó en compañía de un estadístico, hasta obtener la depuración de la base de datos.

Plan de análisis

Métodos estándar fueron usados para obtener resúmenes gráficos y tabulares de las variables continuas y categóricas como se describen a continuación: las características basales como edad, peso, talla, que son variables continuas se expresaron en medias o medianas y su respectiva medida de dispersión (desviación estándar o rango intercuartil) según la distribución de la variable; las variables cualitativas como sexo y RACHS se expresaron en frecuencia relativa y absoluta.

Las variables fueron comparadas entre los grupos, con el fin de demostrar la similitud entre los mismos mediante pruebas paramétricas como t de Student para dos muestras independientes o t de Student pareada para muestras emparejadas en variables continuas normalmente distribuidas, o la prueba de Mann Withney para dos muestras

independientes o Wilcoxon para muestras emparejadas si las variables no presentaban distribución normal. Las variables cualitativas fueron comparadas con la prueba exacta de Fisher o Xi cuadrado según el tamaño final de las cohortes.

Los resultados se presentaron con sus respectivos intervalos de confianza del 95% alrededor de la media puntual obtenida de la diferencia de las mediciones realizadas al final del estudio. Los análisis se realizaron en Stata 10.0, un valor p menor a 0.05 fue aceptado como significativo.

La presentación y publicación de los datos se realizó siguiendo los lineamientos del consenso Estrobe del 2010.

Aspectos éticos

Al tratarse de un estudio analítico observacional de cohorte histórica se considera que no afecta la seguridad de los pacientes. Este estudio fue revisado y aprobado por el comité de ética de la Fundación Cardioinfantil - Instituto de cardiología, según consta en el acta 404 del 14 de agosto de 2013. (Se adjunta copia de la aprobación en el anexo 1)

Cronograma

	Responsable	2 semestre 2010	1 semestre 2011	2 semestre 2011	1 semestre 2012	2 semestre 2010	1 semestre 2013
Selección de tema	Dr. Tomás Chalela	X					
Aprobación por comité de investigación	Dr. Tomás Chalela		X				
Recolección de datos	Dr. Tomás Chalela			X	X		
Análisis estadístico	Dra. Marisol Carreño					X	
Presentación final trabajo	Dr. Tomás Chalela						X

Presupuesto

Tipo requerimiento	Descripción	Valor
Búsqueda Bibliográfica	Consecución de artículos	500.000
Recolección datos	Revisión historias clínicas	500.000
Estadístico	Análisis estadístico	1.000.000
Publicaciones	Impresiones, copias, CD	500.000
Total		2.500.000

Resultados

Desde hace 40 años en la Fundación Cardioinfantil – IC, se operan de cardiopatías congénitas en promedio 545 pacientes pediátricos por año. El número total de pacientes pediátricos que fueron sometidos a la corrección de su cardiopatía el periodo de estudio fue de 3237 pacientes.

De este total de pacientes operados, en la gráfica 1 se describe la proporción de pacientes en cada grupo de riesgo RACHS-1. Los pacientes de los grupos 3 y 4 del RACHS-1 que hacen parte de este estudio ocupan el 26.4% del total de los pacientes.

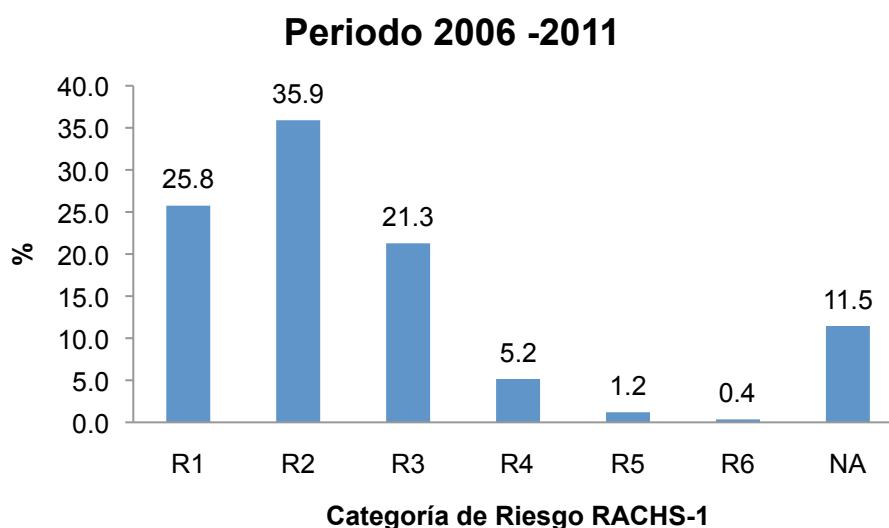


FIGURA 1. AGRUPACIÓN DE PACIENTES PERIODO 2006- 2011 POR RACHS-1

La muestra seleccionada para este estudio está compuesta por 46 pacientes del grupo expuesto a SFT y 50 pacientes no expuestos. En la tabla 2 se describen las características de los pacientes por grupo y las diferencias estadísticas encontrada entre los grupos.

TABLA 2. CARACTERÍSTICAS DE PACIENTES POR GRUPO

Variable	No Expuestos n= 50	Expuestos N=46	Valor p
Edad Años Mediana (RIQ)	3,8 (1,2 - 6,9)	0,9 (0,3 - 1,9)	0,00
Nacimiento Prematuro No. (%)	10 (20)	4 (8,7)	0,12
Sexo Masculino No. (%)	33 (66)	29 (63,0)	0,76
Peso kg Mediana (RIQ)	4,0 (3,4-5,2)	3,4 (2,9-4,0)	0,01
Talla Cm Mediana (RIQ)	56,2 (50-62)	51 (49-56)	0,01
Presencia de Factores de Riesgo Preoperatorios n (%)	18 (36)	25 (54,3)	0,05

Las diferencias encontradas se observaron en las variables: edad que fue mayor en el grupo de no expuestos, por lo tanto estos pacientes tenían mayor peso y talla. El grupo de pacientes expuestos tuvo una mayor proporción de factores de riesgo preoperatorios.

El tiempo promedio de circulación extracorporea para el grupo de no expuestos fue de 121 ± 63 minutos en comparación al grupo de expuestos que fue de $150.4 \pm 48,4$ minutos, valor p 0.01. el tiempo de clampeo aórtico fue de $75 \pm 35,4$ minutos para los no expuestos y $91.1 \pm 35,9$ minutos para los expuestos, valor p 0,004.

El grupo de pacientes expuestos recibió en promedio $157,7 \pm 79,2$ cc de sangre fresca total durante el procedimiento. En la figura 2 se observa el sangrado en diferentes momentos del postoperatorio, en el grupo de no expuestos el sangrado total tuvo una mediana de 85 (RIQ 60 – 110) y en el grupo de expuestos mediana de 90 (RIQ 50 – 120), valor p de 0,86 cual no se considera una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

En la figura 3 el grupo de pacientes expuesto tuvo mayor cantidad de hemoderivados transfundidos pero la diferencia no es estadísticamente significativa. En la tabla 3 se describen los desenlaces postoperatorios por grupo.

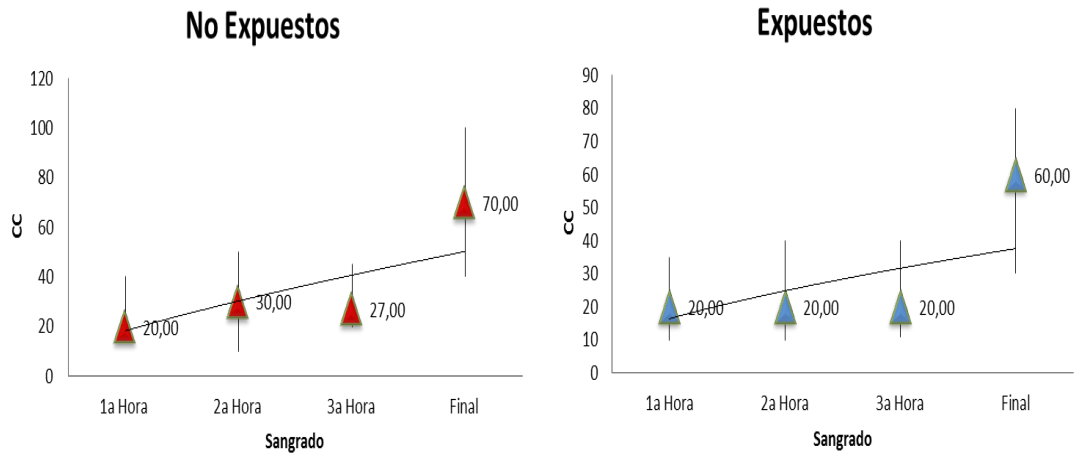


FIGURA 2. VOLÚMENES DE SANGRADO POSTOPERATORIO POR GRUPO

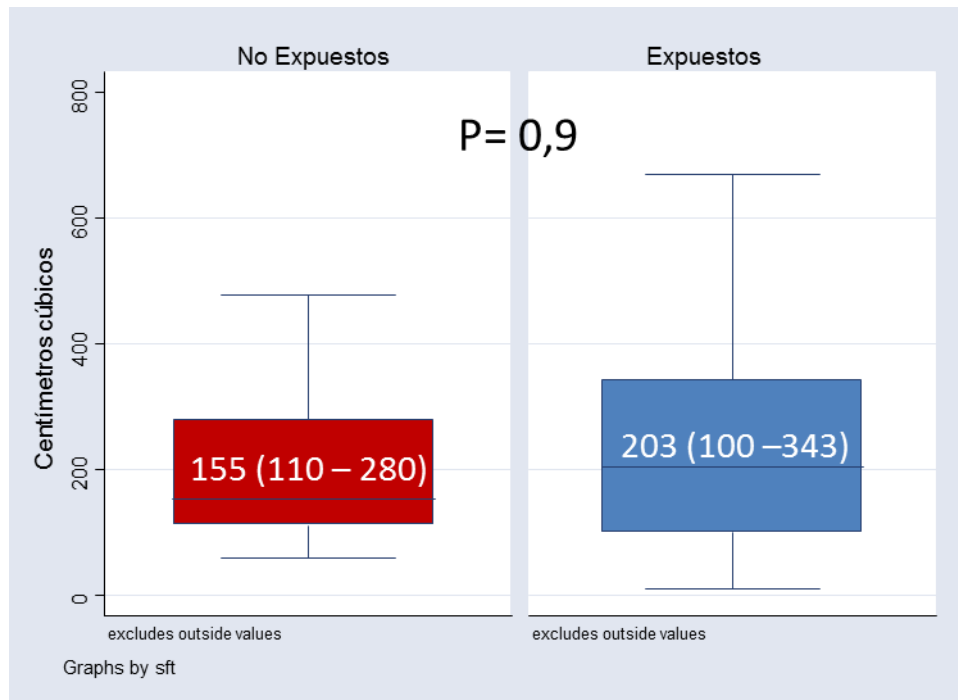


FIGURA 3. VOLUMEN TOTAL DE TRANSFUSIONES POR GRUPO

TABLA 3. DESENLACES POSTOPERATORIOS

Variable	No Expuestos n= 50	Expuestos N=46	Valor p
Lactato POP U/ml Mediana (RIQ)	2,4 (1,5 -4,8)	5,2 (4,1-7,4)	0,00
Días de Tórax Abierto	2 (1-3)	2 (1-2)	0,33
Días en UCI Mediana (RIQ)	7 (5-12,5)	9 (7-16)	0,20
Complicaciones Quirúrgicas	8,6	21,7	0,11
Complicaciones Renales	20	41,3	0,04
Complicaciones Infecciosas	34,3	34,8	0,96
Complicaciones Pulmonares	37,1	56,5	0,08
Complicaciones Cardiacas	22,9	65,2	0,00
Muerte	2,9	4,3	0,72

Discusión

El sangrado postoperatorio y la necesidad de transfusiones, como parte de un protocolo quirúrgico o de tratamiento, no está exenta de complicaciones y de riesgos, situaciones que pueden afectar la evolución del paciente.

Los pacientes pediátricos que son llevados a cirugía cardíaca, especialmente los neonatos, tienen alto riesgo de sangrado como consecuencia de la inmadurez de su sistema hematopoyético y la coagulopatía por el uso de circulación extracorpórea (2, 3), por lo que generalmente requieren transfusión de glóbulos rojos y hemoderivados

Las diferentes intervenciones publicadas en la literatura, encaminadas a disminuir el sangrado y necesidad de transfusión para disminuir la morbilidad y la mortalidad de estos pacientes, no han demostrado resultados concluyentes a la fecha.

En nuestro estudio se incluyeron pacientes del grupo 3 y 4 del RACHS -1, menores de un año que se expusieron al uso de SFT. Los pacientes de este grupo son llevados a procedimientos quirúrgicos más complejos que los del grupo 1 y 2, lo cual los hace de por sí, tener mayor riesgo tanto de sangrado como de necesitar transfusiones de glóbulos rojos y hemoderivados (1).

Consideramos que encontrar una intervención que disminuya el volumen de sangrado, podría llevar a los pacientes a recibir menor volumen de transfusión y por lo tanto estar menos expuestos a donantes desconocidos, lo cual disminuiría el riesgo de complicaciones secundaria a esto. Sin embargo encontramos un volumen similar de sangrado tanto en los pacientes expuestos a la SFT como los no expuestos. Una probable explicación al respecto sería la importante diferencia en la edad entre los 2 grupos.

Como se ha descrito en estudios previos, a menor edad, mayor riesgo de coagulopatía y de inmadurez del sistema de coagulación del paciente. Al revisar el estudio de Manno et al (1991), tampoco se evidenció disminución clara del sangrado, en los pacientes de

menor edad, al estar expuestos a SFT. Ellos consideran que esos resultados son secundarios a bajo volumen de pacientes menores de 2 años, sin embargo nosotros vemos resultados similares, aun teniendo en cuenta que nuestros pacientes son menores de un año (12).

Se han descrito múltiples anormalidades en la hemostasia de los pacientes sometidos a circulación extracorporea, especialmente en pacientes menores de 30 días, sin embargo no era el propósito de este estudio la toma de muestras para evaluar los cambios en resultados de laboratorio. Para la planeación de futuros estudios, especialmente clínicos controlados multicéntricos (como se necesitarían dado el volumen de pacientes necesarios) son resultados a tener en cuenta para determinar mejor la respuesta a la SFT.

El volumen de unidades transfundidas recibida por el grupo de pacientes expuestos fue mayor que el grupo de controles, sin embargo no fue una diferencia estadísticamente significativa, a pesar de ser pacientes de menor edad y peso, en los cuales se requiere una menor pérdida sanguínea para decidir administrar la transfusión, y aún a pesar de tener mayores tiempos de exposición a circulación extracorporea y a clampeo aórtico, aumentando la coagulopatía secundaria a esta exposición.

Al comparar nuestros pacientes con los de los artículos de Manno et al (1991) o Friesen et al (2006) hay que tener en cuenta que en nuestro estudio solo se le administró SFT a pacientes que fueron llevados a cirugías correctivas, mientras que en estos estudios se tomaron pacientes llevados también a cirugías paliativas, lo cual puede sesgar los resultados especialmente en cuanto a volumen de sangrado, ya que las cirugías paliativas se asocian a menor sangrado, así se encuentren en el mismo grupo de complejidad según el RACHS-1 (1, 12, 13, 14).

En los resultados del estudio existe una gran diferencia numérica más no estadísticamente significativa en cuanto a complicaciones: cardiacas, pulmonares, renales o infecciosas, siendo mayor en los pacientes expuestos. Aunque por el propósito y características de este estudio no es posible asegurar que estas diferencias sean debidas a la exposición a la SFT, estos resultados si permiten considerar estos desenlaces para planear el cálculo de muestra para estudios posteriores al respecto.

En cuanto a mortalidad no vimos una diferencia importante entre los grupos, sin embargo esto puede ser secundario a bajo poder del estudio.

La estancia postoperatoria en la UCI fue mayor en los pacientes expuestos a SFT, sin ser una diferencia estadísticamente significativa. Al evaluar los resultados de los estudios de Richmond et al (2013), Friesen et al (2007) o Manno et al (1991) se observa que no hay una tendencia clara al respecto, teniendo estudios en los que es mayor o menor el tiempo de hospitalización de los pacientes expuestos a SFT en comparación a lo observado en este estudio. (5, 7, 12)

Una de las limitantes de este estudio fue el uso de controles históricos, antes del año 2007 el uso de SFT era según criterio del cirujano, sin embargo desde el año 2008 se implementó un protocolo en el que todos los pacientes de riesgo 3 y 4 del RACHS-1, menores de 1 año, que eran llevados a cirugía recibían SFT, por lo tanto desde esta fecha no existe una población no expuesta que hubiese podido ser incluida en el estudio.

Esta limitante se extendió al registro de ciertas variables en las historia clínicas, dado que algunas mediciones bioquímicas no eran rutinarias en los pacientes antes de 2007. El único factor que no ha variado entre los controles históricos y los casos actuales es el grupo quirúrgico lo que permite un equilibrio en los desenlaces secundarios a la intervención quirúrgica.

Este diseño de investigación que buscaba describir los desenlaces secundarios a una intervención, como se explicó desde el protocolo, no es la primera opción para evaluar intervenciones, ya que el diseño ideal es un ensayo clínico controlado (ECA).

Este estudio permitió realizar un perfil epidemiológico de la población de la institución, así como de los pacientes pertenecientes al grupo 3 y 4 del RACHS- 1, y los pacientes de este grupo expuestos a SFT, objetivo clave para la preparación de un protocolo para un ECA.

Algunas de las hipótesis generadas en este estudio son: ¿En pacientes llevados a cirugías paliativas, cumple algún papel el uso de SFT o solo se debe reservar para

cirugías correctivas? ¿Siendo el lactato un ítem de importancia en el postoperatorio, cambia en los pacientes expuestos a SFT comparado con no expuestos?, ¿La SFT es más útil en pacientes neonatos o en mayores de 30 días?

Los estudios exploratorios proveen información relevante y necesaria para el abordaje inicial de problemas de investigación clínica. El valor de estos diseños radica en la descripción de múltiples variables relacionadas con el objetivo a evaluar y que en otras condiciones o estudios podrían no ser útiles o innecesarias.

Conclusiones

A nivel mundial han sido pocos los estudios realizados para evaluar la efectividad de la SFT en la disminución del sangrado postoperatorio en pacientes llevados a cirugías correctivas de cardiopatías congénitas complejas. (7, 12, 13) Los resultados de estos estudios han sido divergentes, tanto a favor como en contra del uso de la SFT.

En nuestro estudio no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el desenlace de los pacientes sometidos a procedimientos RACHS 3 y 4, que recibieron SFT y los que no. El volumen de sangrado postoperatorio fue el mismo en ambos grupos. Además no se encontró ninguna diferencia con respecto a mortalidad, tiempo de estancia en UCI y la presencia de complicaciones.

Teniendo en cuenta las limitaciones del estudio, reconocemos que los resultados no son completamente concluyentes, sin embargo representa un material valioso para futuras investigaciones en el tema.

Con los resultados de este estudio no podemos recomendar suspender el uso de SFT. En la literatura mundial tampoco se ha podido llegar a conclusiones completamente claras e incuestionables sobre el beneficio del uso de SFT por lo que se recomienda realizar más estudios, idealmente ensayos clínicos controlados, para poder llegar a una conclusión precisa.

Anexo 1



Bogotá, 21 de agosto de 2013

Doctor
NESTOR SANDOVAL
Investigador Principal
FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL – INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA
Bogotá, D.C.

Ref.: El uso de sangre fresca total disminuye el sangrado postoperatorio en pacientes con cardiopatías congénitas complejas.

Estimado doctor Sandoval:

Se revisó por vía expedita el trabajo de investigación en mención, el cual por el diseño metodológico empleado se considera que no afecta la seguridad de los pacientes y por tanto queda aprobado. Según concepto consignado en el **Acta No. 404** del 14 de agosto del 2013.

Esperamos de usted las comunicaciones con respecto a cambios en el proyecto, así como una copia del proyecto finalizado.

Dejamos constancia en su carácter de investigador principal de su centro, que usted no ha participado en la decisión de la aprobación.

Esta aprobación es condicional a aprobación concomitante por el Comité de Investigaciones de la Fundación Cardio Infantil – Instituto de Cardiología. Por tanto desde este momento puede usted iniciar formalmente la ejecución del proyecto, o recolección de datos.

Deseándole éxito científico, le recordamos que la función de este comité es la protección de los derechos de los sujetos enrolados y la voluntad de apoyar los investigadores.

Cordialmente,



J. SINAY AREVALO LEAL, MD
Presidente Comité de Ética en Investigación Clínica
Correo electrónico: eticainvestigacion@cardioinfantil.org
IRB00007736
Olga C.

Calle 163A No. 13B-60 - Conmutador: 667 2727 - Citas Médicas: 667 2828 - Fax: 671 7506 - A.A. 102973 - Bogotá, D.C. Colombia
www.cardioinfantil.org

DIFI/0001

390022

Bibliografía

1. Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburger JW, Spray TL, Moller JH, Iezzoni LI. Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123:110-8
2. Groom RC, Akl BF, Albus R, Lefrak EA. Pediatric cardiopulmonary bypass: a review of current practice. *Int Anesthesiol Clin* 1996; 34 (2):141-63
3. Jagers J, Lawson JH. Coagulopathy and inflammation in neonatal heart surgery: mechanisms and strategies. *Ann Thorac Surg* 2006; 81:S2360-S2366
4. Kneyber MC, Hersi MI, Twisk JW, Markhorst DG, Plötz FB. Red blood cell transfusion in critically ill children is independently associated with increased mortality. *Intensive Care Med* 2007;33:1414-1422
5. Richmond ME, Charette K, Chen JM, Quaegebeur JM, Bacha E. The effect of cardiopulmonary bypass prime volume on the need for blood transfusion after pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013;145(4):1058-1064
6. Jenkins KJ, Gauvreau K. Center-specific differences in mortality: Preliminary analyses using the risk adjustment in congenital heart surgery (RACHS-1) method. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123:97-104
7. Friesen RH, Perryman KM, Weigers KR, Mitchell MB, Friesen RM. A trial of fresh autologous whole blood to treat dilutional coagulopathy following cardiopulmonary bypass in infants. *Ped Anest* 2006; 16:429-435
8. Bailei LL. Origins of neonatal heart transplantation: an historical perspective. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2011;14(1):98-100

9. Durandy Y. Warm pediatric cardiac surgery: european experience. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2010;18(4):385-395
10. Gertler R, Martin K, Hapfelmeier A, Tassani-Prell P, Braun S, Wiesner G. The perioperative course of factor XIII and associated chest tube drainage in newborn and infants undergoing cardiac surgery. *Paediatr Anaesth* 2013;23(7)
11. Guay J, Rivard GE. Mediastinal bleeding after cardiopulmonary bypass in pediatric patients. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:1955-60
12. Manno CS, Hedberg KW, Kim HC, Bunin GR, Nicolson S, Jobes D, et al. Comparison of hemostatic effects of fresh whole blood, stored whole blood, and components after open heart surgery in children. *Blood* 1991; 77:930-936
13. Kern FH, Morana NJ, Sears JJ, Hickey PR. Coagulation defects in neonates during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:541-6
14. Mammen EF, Koets MH, Washington BC, Wolk LW, Brown JM, Burdick M, et al. Hemostasis changes during cardiopulmonary bypass surgery. *SeminThromb Hemost* 1985 Jul;11(3):281-92
15. Karimi M, Florentino-Pineda I, Weatherred T, Qadeer A, Rosenberg CA, Hudacko A, et al. Blood conservation operations in pediatric cardiac patients: a paradigm shift of blood use. *Ann Thorac Surg* 2013;95(3):962-967
16. Whitney G, Daves S, Hughes A, Watkins S, Woods M, Kreger M, et al. Implementation of a transfusion algorithm to reduce blood product utilization in pediatric cardiac surgery. *Paediatr Anaesth* 2013;23(7):639-646
17. Redlin M, Habazettl H, Boettcher W, Kukucka M, Schoenfeld H, Hetzer R, et al. Effects of a comprehensive blood-sparing approach using body weight-adjusted miniaturized cardiopulmonary bypass circuits on transfusion

requirements in pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144:493-499

18. Ferraris VA, Ferraris SP, Saha SP, Hessel EA, Haan CK, Royston BD, et al. Perioperative blood transfusion and blood conservation in cardiac surgery: The society of thoracic surgeons and the society of cardiovascular anesthesiologists clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg* 2007; Vol 83, Issue 5:S27-86

19. Ranucci M, Carlucci C, Isgrò G, Boncilli A, De Benedetti A, De la Torre T, et al. Duration of red blood cell storage and outcomes in pediatric cardiac surgery: an association found for pump primeblood. *Crit Care* 2009;13(6):R207

20. Schroeder TH, Hanssen M. Effects of fresh versus old stored blood in the priming solution on whole blood lactate levels during pediatric cardiac surgery. *Perfusion* 2005; 20:17-19

21. DeAnda AJ, Elefteriades JA, Hasaniya NW, Lattouf OM, Lazzara RR. Improving outcomes through the use of surgical sealants for anastomotic sealing during cardiovascular surgery. *J Card Surg* 2009 May-Jun; 24(3):325-33

22. Székely A, Cserép Z, Sági E, Breuer T, Nagy CA, Vargha P, et al. Risks and predictors of blood transfusion in pediatric patients undergoing open heart operations. *Ann Thorac Surg* 2009;87(1):187-197

23. Sandoval NF, Carreño M. Servicio de cirugía cardiovascular pediátrica, Fundación Cardioinfantil. Folleto informativo; Bogotá, 2012, P. 1 – 15