



# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

**Recebado Anterógrado Hemático  
como una Herramienta de Perfusión para  
la Recuperación Intensificada del Paciente  
Sometido a Circulación Extracorpórea**

**D. Juan Blanco Morillo  
2021**

TESIS DOCTORAL

**“RECEBADO ANTERÓGRADO HEMÁTICO COMO UNA HERRAMIENTA DE PERFUSIÓN PARA LA RECUPERACIÓN INTENSIFICADA DEL PACIENTE SOMETIDO A CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA”**

**UNIVERSIDAD DE MURCIA**

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO



**Autor**

D. Juan Blanco Morillo

Murcia, 2021

**Directores**

Dr. Sergio Juan Cánovas López

Dr. Diego Salmerón Martínez

**Tutor**

Dr. Pablo Ramírez Romero





TESIS DOCTORAL:

**“RECEBADO ANTERÓGRADO HEMÁTICO COMO UNA HERRAMIENTA DE  
PERFUSIÓN PARA LA RECUPERACIÓN INTENSIFICADA DEL PACIENTE  
SOMETIDO A CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA”.**

**Juan Blanco Morillo**

Perfusionista Clínico e Investigador adscrito al Servicio de Cirugía Cardiovascular

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

Universidad de Murcia. 2021.





## AGRADECIMIENTOS:

A mis maestros, amigos y compañeros de los servicios de Cirugía Cardiovascular en los que he tenido el lujo de trabajar, por acompañarme en el camino y ayudarme a sacar lo mejor de mí, contribuyendo a que pudiera adquirir las herramientas y habilidades necesarias para la consecución de este proyecto, incluyendo a todas aquellas personas que me han hecho consciente de mis debilidades de una u otra manera porque, con ello, han contribuido a mi crecimiento.

A todas las personas que me han dado soporte durante el proceso de elaboración de la presente Tesis así como de los artículos que la componen, y en especial a los Directores de Tesis y al Tutor, por su apoyo durante esta andadura.

A Magdalena y a Elektra, por tener toda la paciencia de convivir con este doctorando y apoyarme de manera incansable, haciéndome la vida más fácil.

Por último, quiero hacer una mención especial para los pacientes, por confiarnos su bien más preciado y su confianza cada día.

UNIVERSIDAD DE  
MURCIA

D. Sergio Juan Cánovas López , Doctor de Universidad del Área de Medicina en el Departamento de Departamento de Cirugía, Pediatría y Obstetricia y Ginecología, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "RECEBADO ANTERÓGRADO HEMÁTICO COMO UNA HERRAMIENTA DE PERFUSIÓN EN LA APLICACIÓN DE VÍAS DE RECUPERACIÓN INTENSIFICADA DEL PACIENTE SOMETIDO A CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA", realizada por D. JUAN BLANCO MORILLO, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 27 de SEPTIEMBRE de 2021

Mod:T-20

UNIVERSIDAD DE  
MURCIA

D. Diego Salmerón Martínez, Profesor Contratado Doctor Permanente del Área de Medicina Preventiva y Salud Pública en el Departamento de Ciencias Sociosanitarias, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada “RECEBADO ANTERÓGRADO HEMÁTICO COMO UNA HERRAMIENTA DE PERFUSIÓN EN LA APLICACIÓN DE VÍAS DE RECUPERACIÓN INTENSIFICADA DEL PACIENTE SOMETIDO A CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA”, realizada por D. JUAN BLANCO MORILLO, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 23 de SEPTIEMBRE de 2021

DIEGO|  
SALMERON|  
MARTINEZ

Firmado digitalmente  
por DIEGO|SALMERON|  
MARTINEZ  
Fecha: 2021.09.23  
20:01:46 +02'00'

Mod:T-20







**0. ÍNDICE DE CONTENIDOS:**

0.1 ÍNDICE DE ABREVIATURAS: ..... Páginas.11- 13

0.2 ÍNDICE DE CAPÍTULOS: ..... Páginas.15- 18

0.3 ÍNDICE DE FIGURAS: ..... Páginas.19- 21

0.4 ÍNDICE DE TABLAS: ..... Página 23





## 0.1 ÍNDICE DE ABREVIATURAS

A continuación, se listan las abreviaturas empleadas en el texto, siguiendo el orden alfabético:

AEMPS: agencia española del medicamento y productos sanitarios.

ATIII: antitrombina III.

ATE: estimación efecto del tratamiento en los tratados.

ANH: hemodilución normovolémica aguda.

CCV: cirugía cardiovascular.

CEC: circulación extracorpórea.

CUF: ultrafiltración continua.

DBHE: disrupción de la barrera hematoencefálica.

DO2i: índice de entrega de oxígeno.

EACTA: asociación europea de anestesia cardio-torácica.

EACTS: asociación europea de cirugía cardio-torácica.

EBCP: comisión europea de certificación de perfusionistas.

ECC: circuito extracorpóreo.

ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea.

ERAS: recuperación intensificada tras la cirugía.

ETE: ecografía transesofágica.

FT: test de las fotos o Fototest.

GEN: grupo de evaluación neurocognitiva.

GC: grupo control.



GH: grupo tratado con HAR.

HAR: recibido anterógrado hemático.

Hct: hematocrito.

Hgb: hemoglobina.

MiECC: circuito extracorpóreo minimizado.

MUF: ultrafiltración modificada.

MoCA: evaluación cognitiva de Montreal.

NGMEpost: número de microémbolos gaseosos detectados después oxigenador.

NGMEpre: número de microémbolos gaseosos detectados antes del oxigenador.

PAM: presión arterial media.

P-CAB: batería de evaluación cognitiva en perfusión.

POCD: deterioro cognitivo en el postoperatorio.

RAP: purgado autólogo retrógrado.

RB: recubrimiento biocompatible.

RC: recuperador celular.

RMN: resonancia magnética nuclear.

TCA: tiempo de coagulación activado.

TDE: técnicas de depuración extrarrenal.

TRO: test del reloj a la orden.

UCI: unidad de cuidados intensivos.

VAVD: drenaje venoso asistido por vacío.



VGMEpost: volumen embólico detectado después oxigenador.

VGMEpre: volumen embólico detectado antes del oxigenador.

TMV: test de memoria visuoespacial.

ZBUF: ultrafiltración de balance cero.





## 0.2 ÍNDICE DE CAPÍTULOS

<b>1.</b>	<b>RESUMEN:</b> .....	Págs. 27-30
1.1.	RESUMEN (EN ESPAÑOL): .....	Págs. 27-28
1.2.	RESUMEN (EN INGLÉS): .....	Págs. 29-30
<b>2.</b>	<b>INTRODUCCIÓN:</b> .....	Págs. 31-93
2.1	EL PERFUSIONISTA Y LA TERAPIA EXTRACORPÓREA: .....	Págs. 31-33
2.2	DESARROLLO DE LA TECNOLOGÍA EXTRACORPÓREA: .....	Págs. 34-55
2.2.1.	<i>Avances en los sistemas de oxigenación:</i> .....	Págs. 34-48
2.2.2.	<i>Desarrollo de los sistemas de impulsión:</i> .....	Págs. 48-55
2.3	ADQUISICIÓN DEL CONOCIMIENTO FISIOPATOLÓGICO: .....	Págs. 56-77
2.3.1	<i>Anemia y transfusión:</i> .....	Págs. 57-59
2.3.2	<i>Activación de la respuesta coagulopática:</i> .....	Págs. 59-63
2.3.3	<i>Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica:</i> .....	Págs. 63-67
2.3.4	<i>Alteraciones de la perfusión tisular:</i> .....	Págs. 67-69
2.3.5	<i>Fenómenos embólicos:</i> .....	Págs. 69-73
2.3.6	<i>Alteraciones cognitivas:</i> .....	Págs. 73-77
2.4	MEDIDAS PARA LA REDUCCIÓN DEL IMPACTO: .....	Págs. 78-91
2.4.1	<i>Drenaje Venoso Activo por Vacío:</i> .....	Págs. 78-79
2.4.2	<i>Circuitos Extracorpóreos Minimizados:</i> .....	Págs. 79-81
2.4.3	<i>Recubrimientos biocompatibles:</i> .....	Págs. 81-82
2.4.4	<i>Recuperador Celular:</i> .....	Págs. 82-83
2.4.5	<i>Hemodilución Aguda Normovolémica:</i> .....	Págs. 83-84
2.4.6	<i>Técnicas de depuración extrarrenal:</i> .....	Págs. 84-87
2.4.7	<i>Purgado Autólogo Retrógrado:</i> .....	Págs. 87-91
<b>3.</b>	<b>DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN:</b> .....	Págs. 92-93





<b>4.</b>	<b>JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS:</b> .....	Págs. 94-95
4.1.	JUSTIFICACIÓN: .....	Pág. 94
4.2.	OBJETIVOS: .....	Pág. 95
4.2.1.	<i>Objetivo principal:</i> .....	Pág. 95
4.2.2.	<i>Objetivos secundarios:</i> .....	Pág. 95
<b>5.</b>	<b>HIPÓTESIS:</b> .....	Pág. 97
<b>6.</b>	<b>METODOLOGÍA:</b> .....	Págs. 99-120
6.1.	EVALUACIÓN DEL IMPACTO DE HAR VS CEC TRADICIONAL: .....	Págs. 100-108
6.1.1.	<i>Diseño del estudio:</i> .....	Pág. 100
6.1.2.	<i>Descripción de la muestra:</i> .....	Págs. 100-101
6.1.3.	<i>Criterios de inclusión:</i> .....	Pág. 101
6.1.4.	<i>Criterios de exclusión:</i> .....	Pág. 102
6.1.5.	<i>Equipamiento:</i> .....	Pág. 102
6.1.6.	<i>Procedimiento estandarizado HAR:</i> .....	Págs. 102-105
6.1.7.	<i>Manejo clínico:</i> .....	Págs. 106-107
6.1.8.	<i>Análisis estadístico:</i> .....	Pág. 107
6.1.9.	<i>Impacto económico:</i> .....	Pág. 108
6.2.	ANÁLISIS DE BIOSEGURIDAD: CEC VS MIECC: ....	Págs. 109-120
6.2.1.	<i>Diseño del estudio:</i> .....	Pág. 109
6.2.2.	<i>Población a estudio:</i> .....	Págs. 109-110
6.2.3.	<i>Asignación de tratamiento:</i> .....	Pág. 111
6.2.4.	<i>Equipamiento:</i> .....	Págs. 111-112
6.2.5.	<i>Manejo del paciente:</i> .....	Págs. 112-114
6.2.6.	<i>Evaluación de la embolia entregada:</i> .....	Págs. 114-116
6.2.7.	<i>Evaluación de la praxis cognitiva:</i> .....	Págs. 116-119
<b>7.</b>	<b>RESULTADOS:</b> .....	Págs. 121-136
7.1	IMPACTO DE HAR vs CEC TRADICIONAL: .....	Págs. 121-126
7.2	BIOSEGURIDAD: HAR vs MIECC Clase IV: .....	Págs. 127-136
7.2.1	<i>Embolia gaseosa:</i> .....	Págs. 127-129



7.2.2	<i>Praxis cognitiva:</i> .....	Págs. 130-136
8.	<b>DISCUSIÓN:</b> .....	Págs. 137-153
8.1.	EXPOSICIÓN A HEMODERIVADOS: .....	Págs. 137-138
8.2.	VENTILACIÓN MECÁNICA, ESTANCIA EN UCI Y RESPUESTA INFLAMATORIA: .....	Págs. 139-140
8.3.	MORBIMORTALIDAD Y SANGRADO: .....	Pág. 141
8.4.	BIOSEGURIDAD: EMBOLIA GASEOSA: .....	Págs. 142-145
8.5.	BIOSEGURIDAD: PRAXIS COGNITIVA: .....	Págs. 146-148
8.6.	AHORRO DE COSTES: .....	Págs. 149-150
8.7.	LIMITACIONES: .....	Págs. 151-153
8.7.1.	<i>Relativas al análisis por puntaje de propensión:</i> .....	Págs. 151-152
8.7.2.	<i>Relativas al estudio prospectivo aleatorizado:</i> .....	Págs. 152-153
9.	<b>CONCLUSIONES:</b> .....	Págs. 154-155
10.	<b>BIBLIOGRAFÍA:</b> .....	Págs. 156-173
11.	<b>ANEXO I: SOPORTE LEGAL DE LA INVESTIGACIÓN:</b> .....	Págs. 174-181
11.1.	APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA: .....	Págs. 174-175
11.2.	HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE: .....	Págs. 176-180
11.3.	CONSENTIMIENTO INFORMADO: .....	Pág. 181
12.	<b>ANEXO II: DOCUMENTOS EMPLEADOS DURANTE LA EVALUACIÓN NEUROCOGNITIVA:</b> .	Págs. 182-195
12.1.	FORMULARIO DE REGISTRO: .....	Págs. 182
12.2.	FOTOTEST. LÁMINAS Y FORMULARIOS: .....	Págs. 183-188
12.3.	TEST DEL RELOJ. INSTRUCCIONES: .....	Págs. 189-191
12.4.	TEST DE MEMORIA VISUOESPACIAL: .....	Págs. 192-195
13.	<b>ANEXO III:</b> .....	Págs. 196-203



- 13.1 COMUNICACIÓN ORAL: MINICIRCUITO EXTRACORPÓREO DURANTE LA APLICACIÓN DE RECEBADO ANTERÓGRADO HEMÁTICO:UNA DESCRIPCIÓN DETALLADA: ..... Pág. 196
- 13.2 PONENCIA: PERFUSIÓN MÍNIMAMENTE INVASIVA: ANÁLISIS POR MEDIO DE PROPENSITY SCORE MATCHING DEL IMPACTO DE LA TÉCNICA DE RECEBADO ANTERÓGRADO HEMÁTICO: ..... Pág. 197
- 13.3 PONENCIA: RECEBADO ANTERÓGRADO HEMÁTICO COMO MEDIDA DE REDUCCIÓN DEL IMPACTO NEUROCOGNITIVO EN EL POSTOPERATORIO. RESULTADOS PRELIMINARES: ..... Pág. 198
- 13.4 PONENCIA: ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO PARA DETERMINAR EL CARÁCTER NEUROPROTECTIVO DEL RECEBADO ANTERÓGRADO HEMÁTICO: ..... Pág. 199
- 13.5 ARTÍCULO: MINICIRCUITO EXTRACORPÓREO DURANTE LA APLICACIÓN DE RECEBADO ANTERÓGRADO HEMÁTICO: UNA DESCRIPCIÓN DETALLADA: ..... Pág. 200
- 13.6 ARTÍCULO: HEMATIC ANTEGRADE REPRIMING: A REPRODUCIBLE METHOD TO DECREASE THE CARDIOPULMONARY BYPASS INSULT: ..... Pág. 201
- 13.7 ARTÍCULO: EVALUACIÓN COGNITIVA DEL PACIENTE SOMETIDO A CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA: UNA HERRAMIENTA DETERMINAR EL IMPACTO DE LA PRÁCTICA. .... Pág. 202
- 13.8 ARTÍCULO: VIA CLÍNICA DE RECUPERACIÓN INTENSIFICADA EN CIRUGÍA CARDIACA. .... Pág. 203

## 0.2 ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema de bomba corazón pulmón y circuito extracorpóreo

Figura 2: Pulmón artificial de Max Von Frey y Grüber (1885)

Figura 3. Prototipo de bomba corazón pulmón. (Gibbon 1937)

Figura 4. Bomba corazón-pulmón modelo II. (Gibbon-IBM, 1953)

Figura 5. Primera circulación extracorpórea exitosa (1953)

Figura 6. Circulación cruzada. (Dr. Walton Lillehei 1954-55)

Figura 7. Funcionamiento del oxigenador de burbuja, (DeWall y Gott. 1955)

Figura 8. Oxigenador de discos rotativos tipo Kay-Cross (1958)

Figura 9. TERUMO Capiox I. Primer oxigenador de fibra hueca de polipropileno (1982)

Figura 10. Evolución de los oxigenadores de fibra hueca TERUMO Capiox (1982-2008)

Figura 11. Esquema de la bomba de Dale-Schuster (1928)

Figura 12. Bombas de rodillo (1885 / 1934)

Figura 13. Bomba Sigmamotor (1954)

Figura 14. Bomba de Rotellar (1958)

Figura 15. Transfusión y supervivencia acumulativa en pacientes sometidos a cirugía coronaria

Figura 16. Modelo de cascada de la coagulación. Vías intrínseca y extrínseca

Figura 17. Vía común de activación de las cascadas inflamatoria y coagulopática

Figura 18. Mediadores químicos de la respuesta inflamatoria aguda

Figura 19. Efectos adversos de la respuesta inflamatoria ligada a la CEC

- Figura 20. Medición de embolia de un sistema MiECC Clase I
- Figura 21. Factores contribuyentes a la presencia de alteraciones cognitivas en el postoperatorio de cirugía cardiovascular
- Figura 22. Tipos de minicircuitos extracorpóreos.
- Figura 23. Purgado Autólogo Retrógrado. (Rosengart y cols., 1998)
- Figura 24. Purgado Autólogo Retrógrado. (Balachandran y cols., 2002)
- Figura 25. Purgado Autólogo Retrógrado pediátrico. (Hagedorn y cols., 2019)
- Figura 26. Etapas de la investigación realizada
- Figura 27. HAR vs CEC. Diagrama CONSORT de configuración muestral
- Figura 28. Diseño estandarizado del MiECC Clase IV empleado en HAR
- Figura 29. Recebado Anterógrado Hemático: procedimiento estandarizado en 6 pasos
- Figura 30. Algoritmo de manejo de hemoderivados tras la CEC
- Figura 31. HAR vs MiECC: diagrama CONSORT de configuración muestral
- Figura 32. Esquema de cuantificación de embolia con medidor Doppler GAMPT BCC300
- Figura 33. Flujo de trabajo del grupo de evaluación neurocognitiva (GEN)
- Figura 34. Recebado anterógrado Hemático: mecanismo de reducción de embolia.
- Figura 35. Variación relativa de los resultados durante el postoperatorio temprano
- Figura 35. Variación relativa de los resultados durante el postoperatorio diferido
- Figura 37. Aprobación del Comité de Bioética para la realización del estudio HARpsm (Análisis de puntaje por propensión)

Figura 38. Aprobación del Comité de Bioética para la realización del ensayo clínico HARjbm1

Figura 39. Formulario de registro del ensayo clínico HARjbm1

Figura 40. Fototest. Primera valoración: Formulario e instrucciones

Figura 41: Fototest. Primera valoración: Lámina de imágenes

Figura 42: Fototest. Segunda valoración: Formulario e instrucciones

Figura 43. Fototest. Segunda valoración: Lámina de imágenes

Figura 44. Fototest. Tercera valoración: Formulario e instrucciones

Figura 45. Fototest. Tercera valoración: Lámina de imágenes

Figura 46. Test del Reloj a la orden. Protocolo de aplicación según Cacho y cols. (1)

Figura 47. Test del Reloj a la orden. Protocolo de corrección (I) Cacho y cols. (1)

Figura 48. Test del Reloj a la orden. Protocolo de corrección (II) Cacho y cols. (1)

Figura 49. Test Memoria Visuoespacial. Protocolo de aplicación (I)

Figura 50. Test Memoria Visuoespacial. Protocolo de aplicación (II)

Figura 51. Test Memoria Visuoespacial. Protocolo de aplicación (III)

Figura 52. Test Memoria Visuoespacial. Protocolo de aplicación (IV)





### 0.3 ÍNDICE DE TABLAS:

Tabla 1. HAR vs CEC: descripción basal de covariables

Tabla 2. HAR vs CEC Variables preoperatorias tras el balanceo

Tabla 3. HAR vs CEC: estimación del efecto de HAR

Tabla 4. HAR vs CEC: Estimación de costes directos

Tabla 5. HAR vs CEC. Estimación de costes totales

Tabla 6. Bioseguridad HAR vs MiECC: embolia gaseosa. Descripción muestral

Tabla 7. Bioseguridad HAR vs MiECC: Evaluación del comportamiento embólico

Tabla 8. Bioseguridad HAR vs MiECC: Regresión sobre volumen embólico entregado

Tabla 9. Bioseguridad HAR vs MiECC: praxis cognitiva: descripción muestral (variables continuas)

Tabla 10. Bioseguridad HAR vs MiECC: praxis cognitiva: descripción muestral (variables dicotómicas)

Tabla 11. Bioseguridad HAR vs MiECC: praxis cognitiva: análisis absoluto de pruebas

Tabla 12. Bioseguridad HAR vs MiECC: praxis cognitiva: análisis relativo al tiempo







*Quiero dedicar este trabajo a Ana, Maritere y Magdalena, a la familia Morillo Monje, a Josep, a Alberto† y a Vicente†, por haberme dado la vida y por enseñarme a respetar su valor cada día.*





## 1. RESUMEN:

### 1.1. RESUMEN (EN ESPAÑOL)

*Introducción:* Las terapias extracorpóreas constituyen un cuerpo de conocimientos que, desde la consecución exitosa de la primera Circulación Extracorpórea (CEC) en 1953, persigue el adecuado soporte cardiorrespiratorio del paciente y la cardioprotección a fin de permitir el éxito de la cirugía a corazón parado. A pesar de la constante evolución a nivel tecnológico y científico, la recuperación intensificada del paciente y la protección de su estado cognitivo continúan siendo los principales retos.

*Objetivos:* Evaluar si la aplicación del procedimiento estandarizado conocido como Recebado Anterógrado Hemático (HAR) representa una medida segura y reproducible con la que poder implementar la recuperación de los pacientes operados bajo CEC.

*Metodología:* Se realizó un análisis preliminar de los beneficios de su aplicación durante los primeros pacientes tratados con HAR. A fin de estimar el efecto del tratamiento, se empleó la metodología de análisis de puntaje por propensión, considerando una cohorte retrospectiva de similares características como grupo control. Se analizaron las diferencias en cuanto a la morbimortalidad y el sangrado en el postoperatorio temprano, la incidencia de tiempos de ventilación mecánica prolongada (>10 horas), la necesidad de permanecer en UCI más allá del 2º día, la exposición a transfusiones en las primeras 24h y hasta el alta, así como sus costes derivados. Por otro lado, en el contexto de un ensayo clínico, se realizó un estudio prospectivo aleatorizado analizando la bioseguridad del procedimiento de HAR, auditando su impacto a nivel de la embolia gaseosa entregada a través del circuito y sobre la praxis cognitiva durante el postoperatorio temprano y a medio plazo (4 meses).

*Resultados:* La aplicación de HAR redujo la exposición a cualquier hemoderivado hasta el alta en un 59,87%, ( $p=0.001$ ). Durante las primeras 24h redujo la transfusión de hematíes en un 47,55%, de plasma, en un 10,31% y de plaquetas, en un 28,86% ( $p=0.001$ ). Tras 24h desde la cirugía, y hasta el alta, se vio reducido el consumo de hematíes en un 33,96% y de plasma, en un 3,99% ( $p<0.05$ ). El requerimiento de ventilación mecánica prolongada se redujo en un 13,89% y se aumentó la incidencia de alta precoz de UCI en un 16,28% ( $p<0.05$ ). Las diferencias en cuanto a morbilidad, mortalidad y sangrado precoces no alcanzaron la significación estadística. El ahorro mínimo de costes directos derivado de HAR se estimó en más de 500 € por paciente tratado, pudiendo representar un ahorro global superior a los 2750 € por paciente tratado. Su aplicación redujo más de 7 veces la



exposición a volúmenes embólicos superiores a 1 $\mu$ l así y presentó un carácter protector frente a la embolia, reduciendo el volumen entregado al paciente a través de la CEC en un 74% ( $p < 0.05$ ). Se observó que los tratados presentaron una mínima merma de la praxis cognitiva en el postoperatorio temprano y una importante mejoría con respecto a la evaluación basal a los 4 meses, en contraposición con el deterioro observado en aquellos pacientes del grupo control ( $p < 0.05$ ).

*Conclusiones:* HAR es una herramienta que puede reducir el impacto de la derivación extracorpórea, disminuyendo la exposición a hemoderivados durante el proceso así como los requerimientos de ventilación mecánica e ingreso en UCI de manera prolongada y sus costes derivados. Por otro lado, la aplicación de HAR no sólo ha demostrado ser una práctica segura a nivel embólico y neurocognitivo, si no que presenta un carácter protector frente a la entrega de émbolos gaseosos derivados del inicio de la CEC y de la praxis cognitiva del paciente a corto y medio plazo. Se requiere la realización de futuros estudios prospectivos aleatorizados que ahonden en su influencia a nivel de morbilidad, mortalidad así como del sangrado en el postoperatorio temprano y validen las observaciones de la presente investigación.

**Palabras clave:** circulación extracorpórea, cirugía cardiovascular, ahorro de sangre, minicircuitos extracorpóreos, cebado autólogo, recuperación intensificada tras cirugía.



## 1.2. SUMMARY (RESUMEN EN INGLÉS):

*Background:* The Extracorporeal Therapies constitute a discipline of knowledge that, since the first successful cardiopulmonary bypass procedure, achieved in 1953, aims to provide an adequate cardiopulmonary support and a cardiopreservation, to provide a successful outcome of the non-beating heart surgery. Despite the constant scientific and technological evolution, the enhanced recovery and the preservation of the cognitive performance of the patient still represent the main challenges of the process.

*Objectives:* To evaluate if the application of the Hematic Antegrade Repriming (HAR) standardized procedure represents a safe and replicable measure to enhance the recovery of the patients under cardiopulmonary bypass.

*Methodology:* A preliminary analysis of the benefits related to the application of HAR was performed in the first series of patients. To estimate the effect of the treatment, a propensity score Matching methodology was applied considering a retrospective cohort, with similar characteristics, as control group. Differences in early mortality, morbidity and bleeding were assessed, as well as the exposure to extended mechanical ventilation (10 hours) and ICU stay (>2 days), transfusion within the first 24h, transfusion until discharge and costs. Additionally, a prospective and randomized study, assessing the embolic impact, as well as the short and mid-term (4 months) changes in cognitive performance was performed in the context of a Clinical Trial, to determine the biosafety of HAR procedure.

*Results:* HAR application reduced the exposure to any bioproducts until discharge in 59,87%, ( $p=0.001$ ). Within the first 24 hours it avoided the transfusion of red blood cell in 47,55%, plasma, 10,31% and platelets, in 28,86% ( $p=0.001$ ). In the period between the first 24 postoperative hours and discharge, HAR avoided the transfusion of red blood cells in 33,96% and plasma, in 3,99% ( $p<0.05$ ). The incidence of extended mechanical ventilation was reduced in 13,89% and the early discharge from ICU (< 2 days) was increased in 16,28% ( $p<0.05$ ). Differences in early morbidity, mortality and bleeding were not statistically significant. The minimum cost saving in direct expenses related to HAR exceeded 500 € per treated patient, that represented more than 2750 € per treated, in total costs. Its application reduced in 7 times the exposure to embolic volumes >1  $\mu$ l and a protective role against emboli, reducing the total volume delivered to the patient through the circuit in 74% ( $p<0.05$ ). A slight cognitive performance decay in the early postoperative period as well as an improvement in the mid-term evaluation was found in treated, oppositely to controls that expressed a permanent decline ( $p<0.05$ ).



*Conclusions:* HAR is a strategy that may decrease the impact of cardiopulmonary bypass, by reducing the exposure to blood products during the process as well as the prolonged mechanical ventilation and ICU stay requirements and the related costs. On the other side HAR demonstrated to be a safe practice in terms of emboli and cognition. Furthermore, it presents a protective role against the embolic delivery during the CPB initiation as well as the short and mid-term cognitive performance decline. Further prospective and randomized studies are required to properly evaluate the influence of HAR in morbidity mortality, bleeding and validate the findings of the current research.

**Keywords:** cardiopulmonary bypass, cardiovascular surgery, blood management, minimized extracorporeal circuits, autologous priming, enhanced recovery after surgery.



## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1. EL PERFUSIONISTA Y LA TERAPIA EXTRACORPÓREA

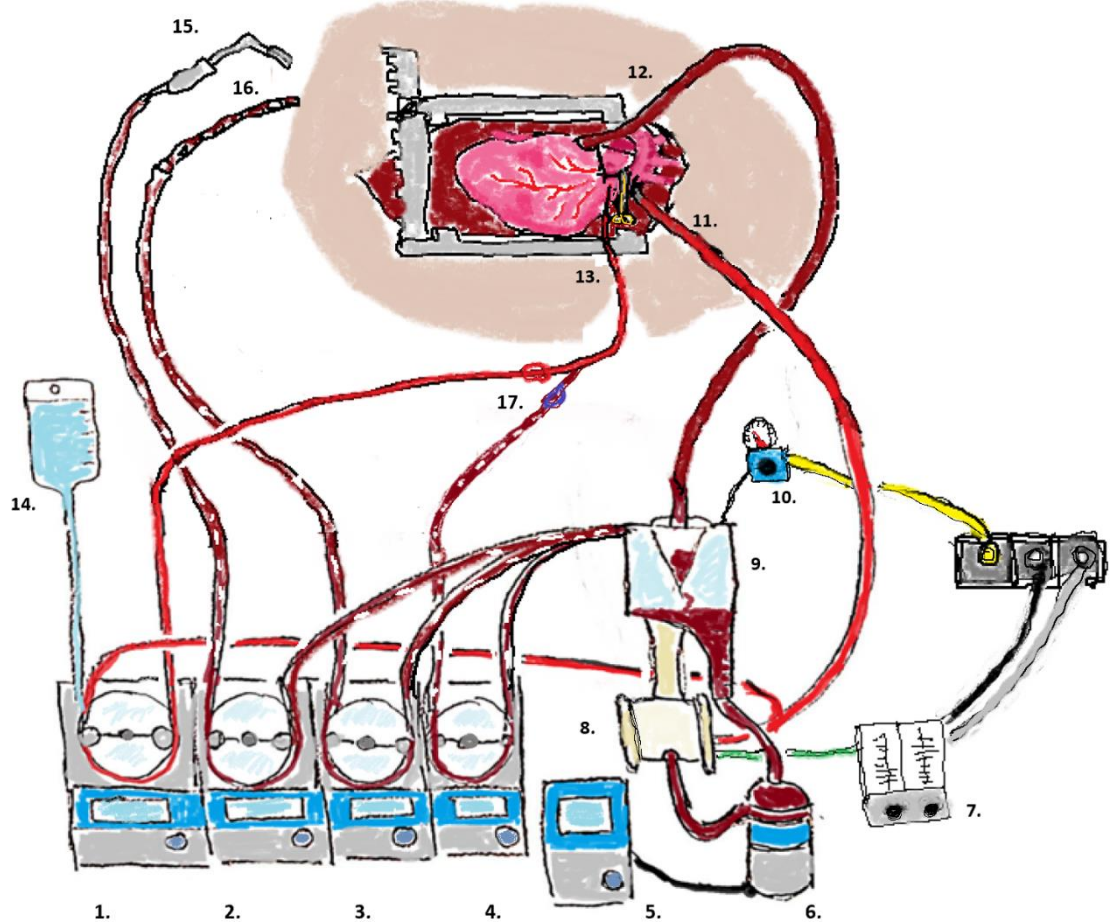
La circulación extracorpórea (CEC) es un proceso terapéutico de soporte cardiorrespiratorio que tiene como objetivo garantizar la correcta oxigenación y perfusión tisular del paciente, que es conducida por personal especializado conocido bajo el nombre de perfusionista (2).

A fin de preservar y optimizar el medio interno del paciente, el perfusionista requiere de dos elementos esenciales, unos dispositivos que permitan cubrir las necesidades del paciente, acarreado los mínimos efectos adversos posibles, así como una formación adecuada, actualizada y basada en la evidencia que sirva de base teórica que asiente las bases de su praxis.

Respecto a los dispositivos de soporte extracorpóreo, el más frecuentemente empleado en cirugía cardiovascular es la bomba corazón-pulmón, que permite la impulsión, la oxigenación y el control térmico de la volemia sanguínea del paciente, mientras ésta es derivada a través del circuito extracorpóreo (ECC).

Durante la CEC, el perfusionista, debe intervenir favoreciendo la homeostasis del medio interno mediante la aplicación de medidas físico-químicas en un entorno de colaboración multidisciplinar que favorezcan la pronta recuperación del paciente. Dado que el objetivo último del establecimiento de la CEC supone permitir la realización de correcciones quirúrgicas complejas a nivel cardiovascular, resulta frecuente que se requiera la exposición de un corazón exangüe y en diástole. Por ello, como una parte del proceso, el perfusionista inducirá a la parada cardiaca controlada y preservación orgánica mediante el suministro de solución cardioplégica, favoreciendo la reinstauración de ritmo cardíaco propio tras la finalización de dicha corrección (2,3) (Fig. 1).





**Figura 1. La bomba corazón pulmón y el circuito extracorpóreo.** Arriba: Cirugía cardíaca bajo CEC. Abajo: esquema de la bomba y el circuito extracorpóreo: 1.: Rodillo de cardioplegia, 2.: Aspirador de campo, 3.: Aspirador de venteo de cavidades, 4.: Aspirador de raíz de aorta, 5.: Controlador de bomba centrífuga, 6.: Rotor centrífugo, 7.: Mezclador de gases, 8.: Oxigenador, 9.: Reservorio de cardiotomía, 10.: Regulador de vacío, 11.: Cánula arterial, 12.: Cánula de retorno venoso (cavoatrial), 13.: Cánula de cardioplegia (aguja de Cooley), 14.: Solución cardiopléctica, 15.: Terminal de aspiración de campo, 16.: Cánula de venteo, 17.: Selector infusión/ aspiración de raíz de aorta.



Dado que la consecución exitosa de la CEC no sólo es necesaria durante el periodo intraoperatorio, si no que condiciona la evolución de la recuperación del paciente tras la cirugía, existe un consenso a nivel de las sociedades científicas implicadas con respecto a la necesidad de que los perfusionistas cuenten con un aprendizaje basado en programas formativos validados. Del mismo modo también resulta destacable la necesidad de continuar aumentando el conocimiento durante toda su carrera profesional mediante actividades de formación continuada así como a través de la investigación en el campo de la terapia extracorpórea, para contribuir en la implementación de los resultados del proceso quirúrgico (4–6).

A pesar de que, en la actualidad, las tasas de supervivencia se han visto incrementadas ostensiblemente con respecto a los inicios de la cirugía cardiaca a corazón parado, aún constituye un reto la reducción de las complicaciones y la estancia postoperatoria, constituyendo los aspectos principales donde inciden las vías clínicas de recuperación quirúrgica intensificada (Enhanced Recovery After Surgery: ERAS).

De este modo, las vías clínicas ERAS proponen un abordaje multimodal con que implementar cada uno de los eslabones del abordaje terapéutico del paciente, basado en la evidencia científica actual. Es así que, la labor del perfusionista, supone uno de los aspectos que requiere especial atención y potencial de mejora (7).

Es por ello que resulta imprescindible que, tanto el perfusionista como el resto del equipo multidisciplinar, conozcan el punto de partida de la cirugía a corazón parado y su evolución, a fin de poder desarrollar e implementar las terapias extracorpóreas, de forma que resulten más seguras y permitan facilitar la recuperación del paciente.



## 2.2. DESARROLLO DE LA TECNOLOGÍA EXTRACORPÓREA

A pesar de que el desarrollo de los conocimientos actuales en los ámbitos de la cirugía cardiovascular, la anestesiología y la fisiología clínica han sentado una sólida base para la creación de la Perfusión como área del conocimiento focalizada en la terapéutica extracorpórea, resulta inevitable asumir que aún se trata de una ciencia en pleno crecimiento.

Durante las últimas décadas, las cifras de supervivencia han evolucionado hasta unas cotas inimaginables durante los albores de la CEC, debido a la integración del conocimiento generado por parte de la industria e investigadores del ámbito clínico, que han permitido desarrollar dispositivos y procedimientos más seguros. A pesar de ello, todavía existe un destacable potencial de mejora relativo a la reducción de los efectos adversos y las complicaciones acontecidas durante el postoperatorio, dado que interfieren en la pronta recuperación de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea, que resulta más marcado en aquellos pacientes que por su estado basal presentan una mayor fragilidad (8).

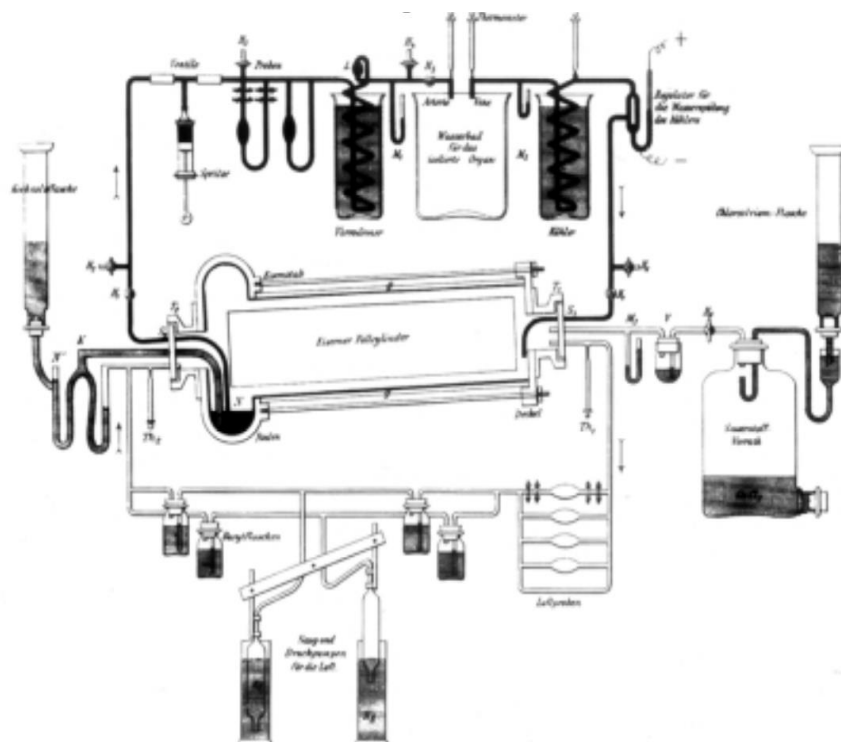
Debido a este motivo, resulta esencial considerar el conocimiento adquirido hasta el tiempo presente como una base sólida asentada en la evidencia científica sobre la que desarrollar y establecer nuevas herramientas que permitan un avance en el ámbito de las terapias extracorpóreas en favor del paciente.

### 2.2.1 Avances en los sistemas de oxigenación

Los primeros textos manuscritos que podrían apuntar a lo que hoy conocemos como terapia extracorpórea se remontan a 1812, en que, Le Gallois expuso, a través de su tratado “Experiènces sur le principe de la vie..”, la idea de “si alguien pudiera usar como sustituto del corazón algún tipo de inyección... o sangre arterial, bien de manera natural o artificial... éste podría fácilmente conseguir el éxito en mantener con vida indefinidamente cualquier parte del cuerpo” (9).

Aquellas líneas sirvieron de inspiración para múltiples investigadores que teorizaron acerca del diseño de dispositivos que pudieran llevar a cabo semejante tarea, llegando algunos de ellos a practicar experimentos con animales.

De este modo, Grüber y Von Frey, en el año 1885, desarrollaron el primer pulmón extracorpóreo en el Carl Ludwig Institute de Leipzig. Mediante aquella primera bomba de circulación extracorpórea, que contaba con un oxigenador compuesto por dos cilindros concéntricos de vidrio y unas bombas de jeringa, que eran accionadas eléctricamente, realizaron perfusión en extremidades inferiores de perros, llegando a la asistencia total mediante canulación yugulo-femoral. Durante dicha experiencia pudieron obtener muestras de consumo de oxígeno, producción de lactato y reportaron como principales complicaciones la necesidad de infusión de ingentes cantidades de suero que causaron una hemodilución severa (10,11) (Fig. 2).

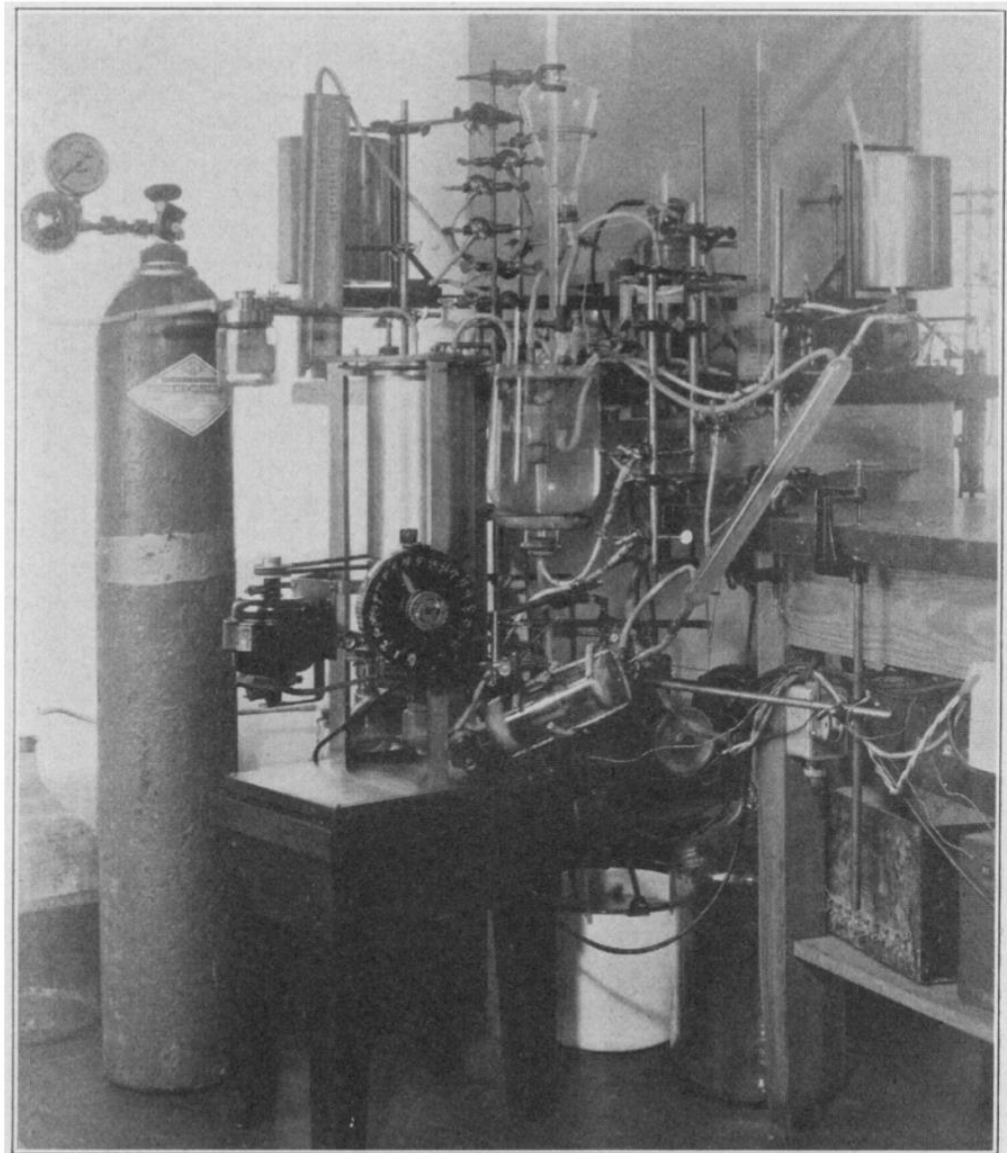


**Figura 2: Pulmón artificial de Max Von Frey y Grüber (1885).** Se puede observar el complejo diseño del pulmón artificial, que empleaba un oxigenador de cilindro rotativo en que la sangre era oxigenada, mientras se efectuaba un bombeo sincronizado mediante las bombas de jeringa. Diagrama obtenido de: (10)

Poco tiempo después, durante los comienzos del siglo XX, varios equipos avanzaron en el desarrollo de tecnologías extracorpóreas, entre los que destacaron Charles Lindhberg y Alexis Carrel, que desarrollaron un nuevo modelo de bomba de perfusión en 1935 con la que fueron pioneros en el trasplante de órganos. Mediante este nuevo dispositivo, de tipo pulsátil, consiguieron realizar una circulación extracorpórea y mantuvieron con vida gatos así como, de manera aislada, órganos como el tiroides, los ovarios, las glándulas suprarrenales, el hígado, el corazón y los riñones bajo condiciones estériles (11).

Ante el éxito logrado en dichos experimentos, los diseños propuestos por los equipos de Von Frey y Lindhberg llegaron a Norteamérica para dar paso a los dispositivos que hoy conocemos como bombas corazón-pulmón.

Así, durante el año 1931, John Gibbon y su mujer Mary iniciaron el desarrollo de un primer prototipo de bomba corazón pulmón, el cual vio la luz en julio de 1934. Aquel primer aparato guardaba bastantes similitudes con el propuesto por Von Frey y contaba con un oxigenador de cilindro rotativo que fue empleada en perros y gatos durante los años subsiguientes (Fig. 3) (12).

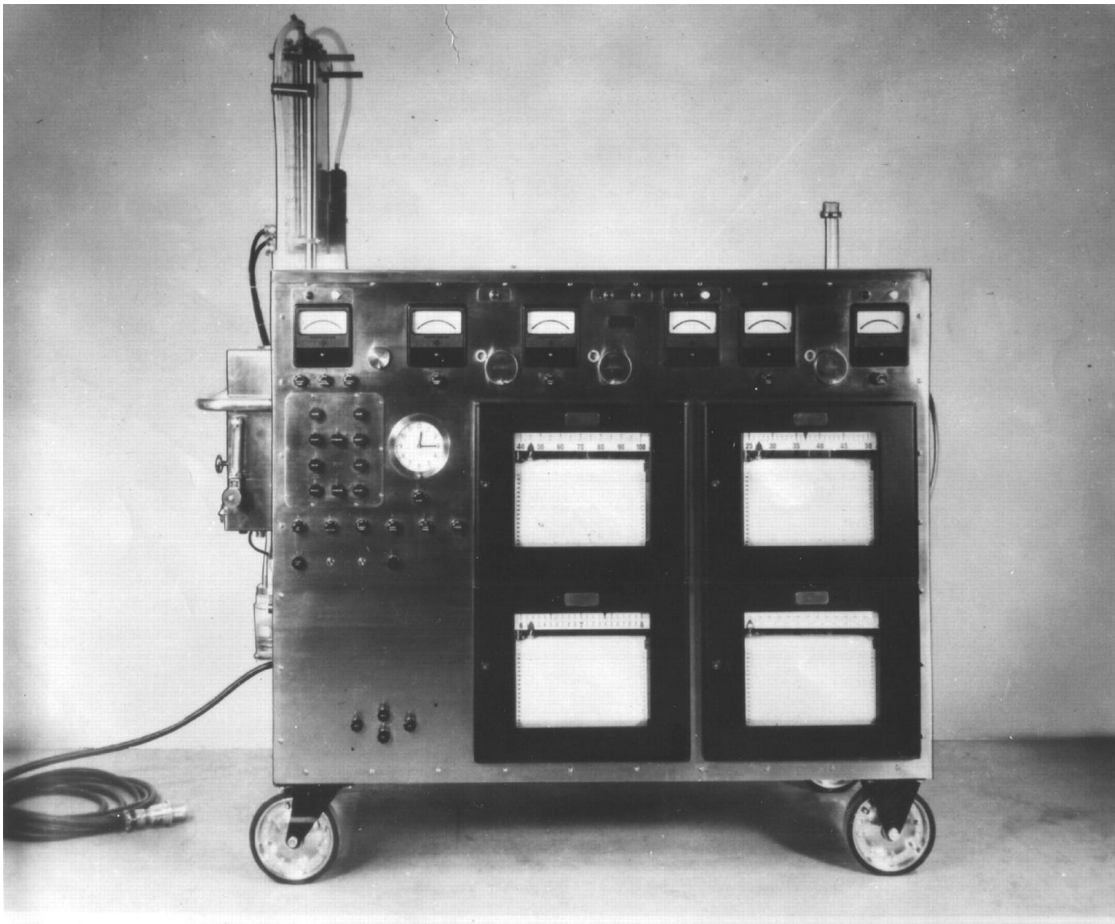


**Figura 3. Prototipo de bomba corazón pulmón. (Gibbon 1937).** En el centro de la imagen puede observarse el oxigenador, con forma cilíndrica, donde se oxigenaba la sangre mediante la rotación de dicho cilindro. Imagen obtenida de: (13).

Gracias a la incorporación del descubrimiento de la heparina, los Gibbon lograron su primer éxito, en investigación animal, manteniendo con vida un perro durante 39 minutos, con circulación extracorpórea, tras realizar una oclusión completa de la arteria pulmonar en 1937 (13).

Tras repetir la experiencia en animales durante varios años y probar que la circulación extracorpórea realizada con su dispositivo podía ofrecer cifras de supervivencia aceptables, consiguieron la colaboración de la empresa

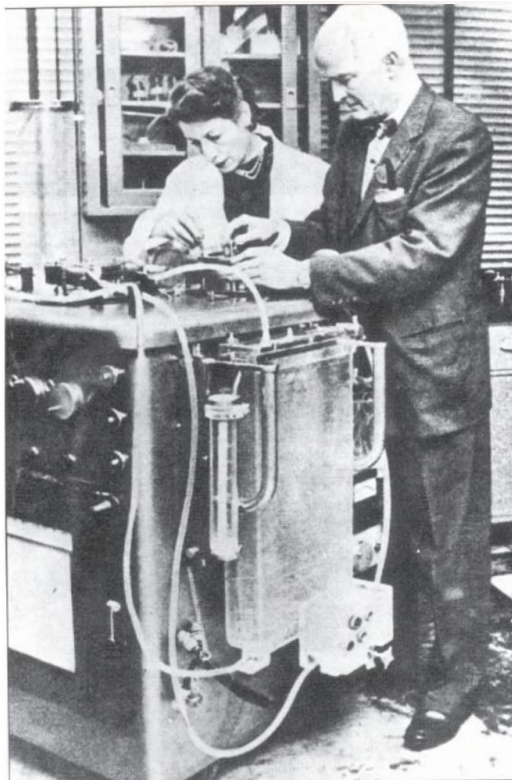
IBM para implementar su diseño y obtener un nuevo modelo de bomba corazón-pulmón, que ya incorporaba un oxigenador de pantalla de mayor eficiencia (Fig. 4). Dadas las mejoras en el dispositivo en cuanto a la capacidad de oxigenación, en el año 1939, los Gibbon fueron capaces de mantener con vida perros y gatos durante varias horas. Tal éxito indujo a que dieran el paso de realizar la primera cirugía cardíaca bajo CEC en una niña de 15 meses de edad diagnosticada de un defecto en el septo auricular. Desafortunadamente, esa primera paciente falleció en la mesa de operaciones debido a complicaciones derivadas de un diagnóstico preoperatorio erróneo, que obvió la presencia de un ductus (12).



**Figura 4. Bomba corazón-pulmón modelo II. (Gibbon-IBM, 1953).** La imagen muestra el segundo modelo de bomba corazón-pulmón, cuyo diseño fue un fruto de la colaboración del Dr. Gibbon con ingenieros de la empresa IBM, en base a la tecnología de origen aeronáutico.

Constaba de tres bombas de rodillo tipo DeBakey y empleaba un oxigenador de pantalla de 8 m<sup>2</sup> de superficie. Alcanzaba los 5 lpm y ya entonces incorporaba un sistema de alimentación de reserva por batería, análogo al empleado por las bombas actuales. Imagen obtenida de: (14).

Meses después, el 6 de mayo de 1953, Cecelia Bavolek, una joven de 18 años de edad que presentaba un fallo cardíaco severo debido a una comunicación septal, fue operada de manera exitosa por los Gibbon. Dicho procedimiento no ocurrió libre de eventos, dado que, durante la CEC se observó presencia de coágulos en el campo quirúrgico que, afortunadamente, pudieron resolverse incrementando la dosis de heparina circulante. Ese día se hizo historia, al conseguir realizar la primera cirugía cardíaca exitosa bajo CEC, teniendo constancia de la supervivencia de Cecelia hasta al menos los 65 años (Fig. 5) (14–16).





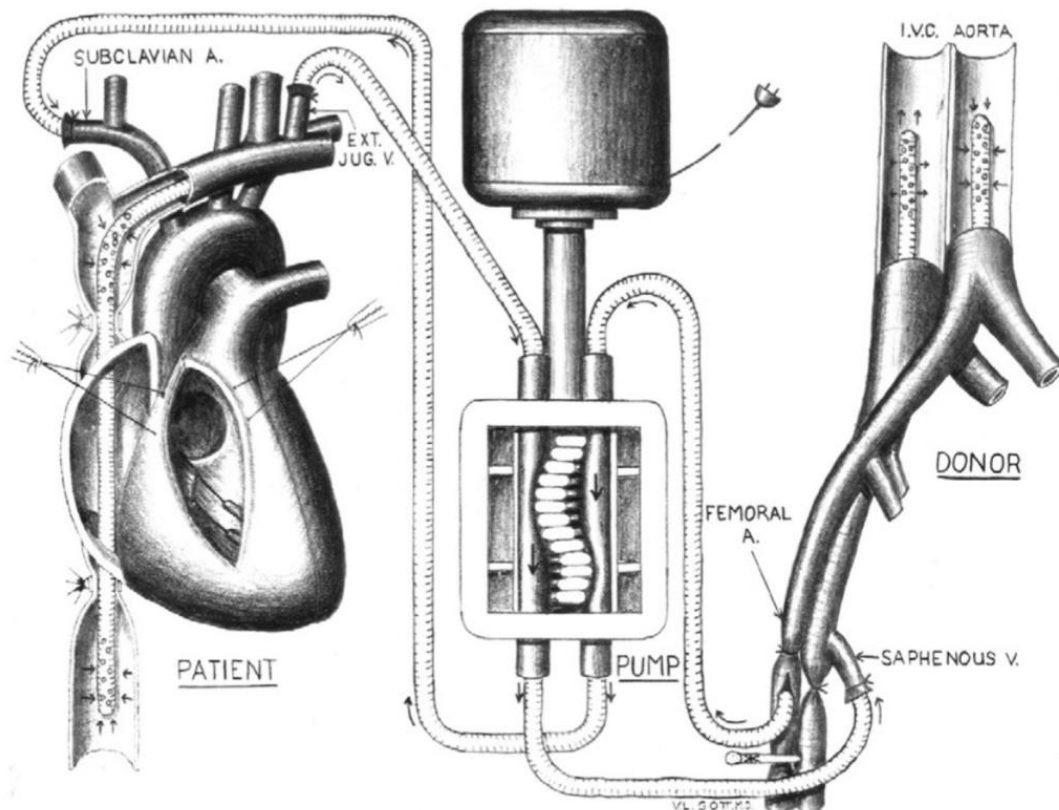
**Figura 5. Primera circulación extracorpórea exitosa (1953).** A la izquierda, John y Mary Gibbon con la bomba corazón-pulmón IBM modelo II. En la parte derecha de la máquina se observa el oxigenador de pantalla que se pretendía emplear en la primera cirugía cardiaca bajo CEC (1953). Imagen obtenida de: (15). A la derecha, Cecilia Bavolek y el Dr. Gibbon con un oxigenador de pantalla durante la celebración del décimo aniversario de la primera CEC. (1963). Imagen obtenida de: (16).

De forma paralela, en 1952, la universidad de Minnesota puso en marcha un programa de circulación extracorpórea liderado por Clarence Dennis. Para ello, hicieron uso de un oxigenador que contaba con múltiples discos rotativos, con el que trataron de llevar a cabo cirugías bajo CEC en dos infantes de 2 y 6 años respectivamente. Sin embargo, ambos pacientes fallecieron debido a complicaciones durante el procedimiento (17).

A pesar de aquel primer éxito de los Gibbon, el carácter rudimentario de los dispositivos empleados y la ausencia de personal con una formación especializada que permitiera resolver los eventos adversos de manera satisfactoria, supusieron que, de las 18 cirugías bajo CEC documentadas entre 1951 y 1955 por varios equipos quirúrgicos como el de Clarence Dennis, sólo sobreviviera Cecilia (14).

Por otro lado, el mismo periodo y aplicando solamente los conocimientos de hipotermia profunda desarrollados por Bigelow para proteger la vida del paciente, en 1952, el equipo de Lewis llevó a cabo la primera cirugía a corazón abierto con la ayuda de Lillehei. Tras la retirada de Clarence Dennis del Hospital de Minnesota, Lillehei asumió su liderazgo. En el año 1953 e inspirado por sus observaciones, inicia la cirugía cardiaca bajo la técnica de “circulación cruzada” eclipsando todo el panorama de la cirugía cardiaca del momento. La circulación cruzada supuso un gran revuelo en la comunidad médica debido a que empleaba a un adulto como oxigenador, siendo ampliamente cuestionada puesto que exponía a ambos a un riesgo de muerte no desdeñable. Mediante la circulación cruzada, la sangre era oxigenada por los pulmones del progenitor, siendo bombeada su sangre hacia el niño mediante el empleo de una bomba tipo “Sigmamotor”, que se hallaba interpuesta entre ambos. A pesar de que su primer paciente falleció

durante los primeros días, Lillehei llegó a operar 45 niños, entre marzo del 54 y mayo del 55, obteniendo una supervivencia en torno al 60%, que era muy superior a la asociada a la CEC en aquellos tiempos. A pesar de todas las críticas recibidas, un estudio de seguimiento de los resultados a 30 años reveló que aún sobrevivía el 49% de los pacientes (18–20) (Fig. 6).



**Figura 6. Circulación cruzada. (Dr. Walton Lillehei 1954-55).** Puede observarse el esquema de la circulación cruzada empleada por Lillehei, donde la bomba Sigmamotor infundía sangre oxigenada, obtenida del progenitor, hacia paciente pretendiendo emular la circulación placentaria. A pesar de lo arriesgado del procedimiento, un seguimiento a 53 años mostró que, de los 45 pacientes operados, tras dicho periodo aún se contabilizaron 20 supervivientes. Imagen obtenida de: (19).

En mayo de 1955, el equipo de Kirklin retomó la aplicación de la CEC de manera exitosa. Para ello empleó un oxigenador de pantalla y un dispositivo corazón-pulmón que fue diseñado en colaboración con Gibbon. Tras ello,

decidió informar a Walton Lillehei de su éxito e inició el primer ensayo clínico relativo a la derivación cardiopulmonar extracorpórea, obteniendo una supervivencia del 50%, que logró incrementar durante los años sucesivos (14).

Paralelamente, en 1954, Robert DeWall se unió al equipo de Lillehei como “operador” de la bomba Sigmamotor y desarrolló el “oxigenador de burbuja” conjuntamente con Vincent Gott. Con este nuevo invento, lograron establecer una CEC efectiva en perros con una supervivencia cercana al 50% (Fig. 7) (14,20).



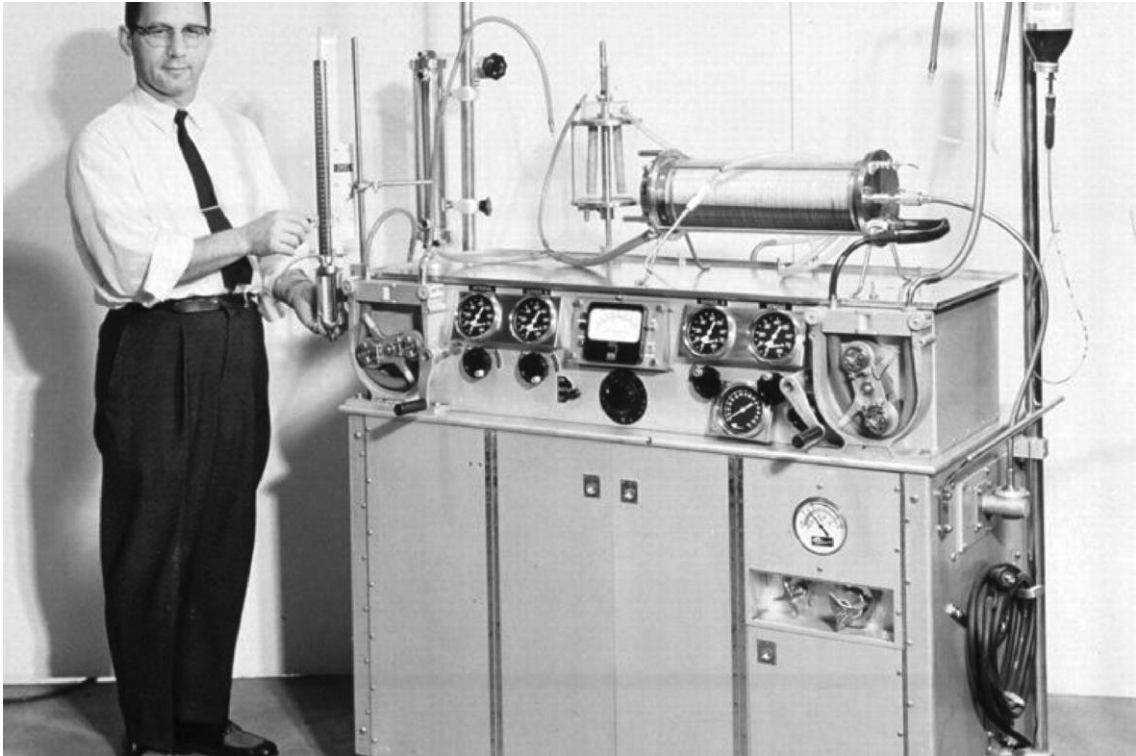
**Figura 7. Funcionamiento del oxigenador de burbuja, (DeWall y Gott. 1955).** A la izquierda se puede observar el oxigenador de burbuja, donde la sangre se oxigenaba por medio de una interfase con el gas, el cual era inyectado a presión, requiriendo de un desespumante y un laberinto de decantación para reducir la carga embólica entregada al paciente. Imagen obtenida de: (21). A la Derecha, se ve a los Dres. DeWall y Gott con el oxigenador de burbuja comercializado por Travenol en formato para adultos, identificándose fácilmente el laberinto desespumante. Dicho dispositivo también se comercializó en tamaño infantil y para perfusión de neonatos. Imagen obtenida de: (14).

Consciente de las serias limitaciones que ofrecía la circulación cruzada, y tras el éxito de Kirklin, Lillehei decidió cambiar su perspectiva al acoplar el



invento de DeWall a la bomba Sigmamotor como oxigenador, durante el mismo mes de mayo del año 1955. Desafortunadamente, no fue hasta el tercer intento, en julio del mismo año, que cosechase resultados satisfactorios sin la presencia de complicaciones postoperatorias que desencadenasen la muerte del paciente. A partir de entonces el oxigenador de burbuja se popularizó siendo referido, en palabras de Denton Cooley, como “el abrelatas traído por Lillehei al picnic de la cirugía cardiaca”. De este modo, el oxigenador de burbuja fue adoptado por los nuevos equipos quirúrgicos, siendo el más usado durante los siguientes 25 años bajo diferentes nombres comerciales (14,20,21).

Tanto en Europa, como particularmente en España, los albores de la cirugía cardiaca bajo CEC se relacionaron con el uso de otro dispositivo de oxigenación diferente, el oxigenador de discos rotativos, propuesto por Björk en los inicios de los 50 en el Hospital de Karolinska (Estocolmo). Dicho oxigenador fue perfeccionado por Frederik Cross y Earl Kay, llegando a estandarizarse en la mayoría de centros en la década de los 60, al permitir su reutilización tras cada uso. A pesar de sus ventajas frente a los oxigenadores desechables, tanto la necesidad de requerir grandes volúmenes transfusionales para su cebado como el exhaustivo proceso de limpieza, descontaminación y montaje tras cada CEC condicionaron que terminara siendo desplazado por los oxigenadores de burbuja (14,22) (Fig. 8).



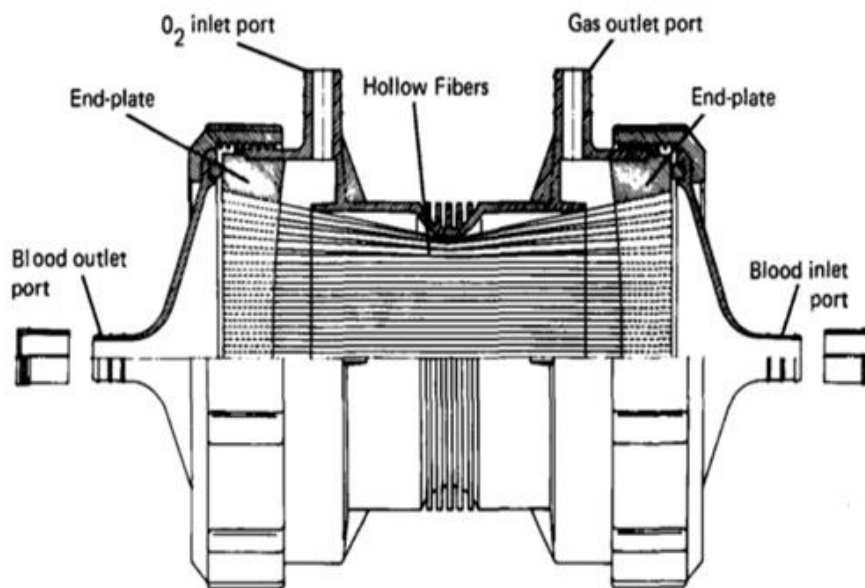
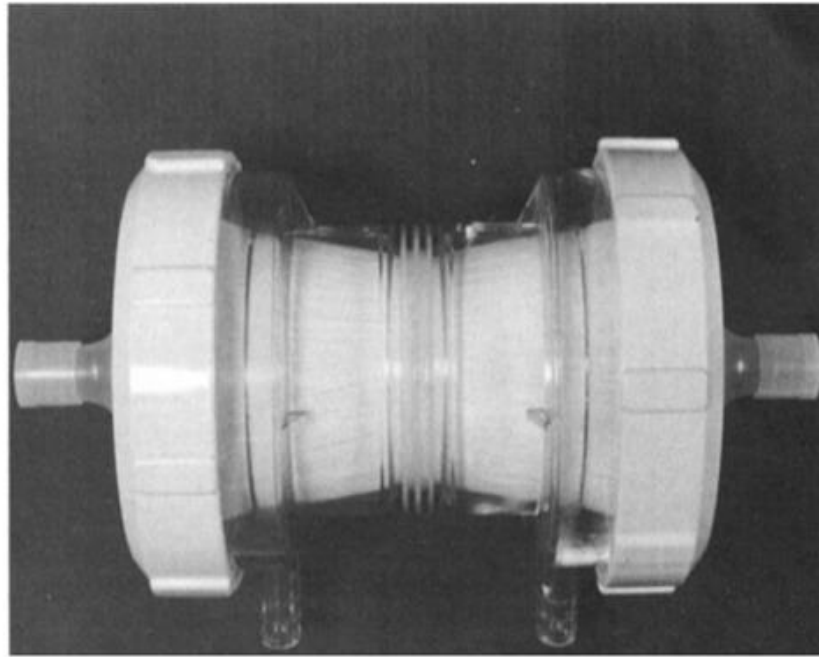
**Figura 8. Oxigenador de discos rotativos tipo Kay-Cross (1958).** En la imagen se puede identificar el oxigenador, de forma cilíndrica. En su interior albergaba múltiples discos por los que se hacía pasar la sangre del paciente siendo, de este modo, oxigenada mediante una interfase gas-sangre. Tras cada proceso, dichos discos debían ser extraídos, limpiados y esterilizados uno a uno para reducir el riesgo de transmisión de enfermedades nosocomiales. Imagen obtenida de: (14).

Poco tiempo después aparecieron los primeros oxigenadores “de membrana”, como una nueva tecnología de dispositivos desechables que permitían realizar la oxigenación por medio de una membrana semipermeable, lo que suponía eliminar la interfase gas-sangre y la espumación derivada de los oxigenadores de burbuja y, con ello, reducir efectos adversos como la embolia y el trauma sanguíneo (23–25). A pesar de la gran popularidad de los diseños derivados del oxigenador de DeWall, esta nueva tecnología terminó por desplazarlos en cantidad de centros bajo modelos como el Landé-Edwards y el oxigenador de membrana de Travenol (8).



Durante años, otras líneas de investigación habían tratado de desarrollar oxigenadores basados en membranas de oxigenación compuestas de capilares de silicona o diferentes tipos de goma. Sin embargo, la alta trombogenicidad y la fuga plasmática supusieron el fracaso de dichos proyectos. No fue hasta la primera mitad de los 70, que aparecieron las primeras membranas capilares de teflón. Éstas supusieron una importante reducción del perfil trombótico respecto a las anteriores membranas y un menor trauma sanguíneo que los oxigenadores de burbuja, ofreciendo además la posibilidad de regular de manera independiente el aporte de oxígeno y de dióxido de carbono. Sin embargo, las modificaciones que debían de realizarse en las bombas para su utilización y la gran condensación de vapor que generaban, suponía un manejo más complejo que terminó por dificultar su implantación a pesar de las ventajas que ofrecían (26,27).

Hacia finales de los años 70, la compañía japonesa Terumo, desarrolló un nuevo tipo de fibra hueca empleando polipropileno microporoso que fue probada eficazmente en animales (Fig. 9).



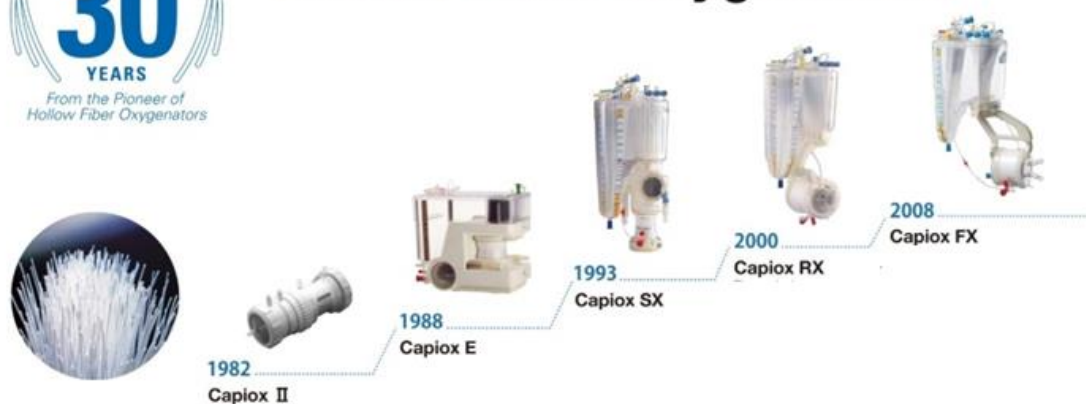
**Figura 9. TERUMO Capiox I. Primer oxigenador de fibra hueca de polipropileno.** Arriba, foto del Oxigenador Capiox II. Abajo, esquema de su funcionamiento. Mientras la sangre entraba en el sistema por los puertos laterales, ante su contacto con el haz de fibras semipermeables, por las que circulaba la mezcla de gas, se producía la oxigenación de la misma. La principal novedad que aportaba el dispositivo era que permitía regular de forma independiente el % de O<sub>2</sub>, el flujo de gas y el flujo circulatorio. \* Blood outlet port: Puerto de salida sanguínea, End plate: límite de membrana, O<sub>2</sub> Inlet port: puerto de entrada de oxígeno, Hollow fibers: fibras huecas de polipropileno, O<sub>2</sub> Outlet port: puerto de salida de oxígeno, Blood inlet port: puerto de entrada sanguínea. Obtenido de (28).

Un estudio preliminar en 100 pacientes reveló que esta nueva membrana propiciaba una menor desnaturalización proteica, menor trauma sanguíneo, menor agresión embólica y mayor eficiencia en la transferencia de oxígeno que los oxigenadores de membrana empleados hasta entonces, además de ofrecer una regulación independiente de la mezcla gaseosa a aportar y no requerir el uso de desespumantes, en contraposición a los oxigenadores de burbuja, que aún estaban en el mercado (como ocurría en los de burbuja) (28).

Debido a todas sus ventajas, y a que su manejo resultaba más sencillo y seguro, las membranas de fibra hueca de polipropileno se convirtieron en el patrón de oro empleado durante la CEC, sin sufrir grandes modificaciones hasta la actualidad en cuanto a su concepto (Fig. 10). De este modo, todos los fabricantes de oxigenación extracorpórea migraron hacia la producción de fibra hueca, tratando de ofrecer una mayor reducción en el volumen de cebado de sus oxigenadores, una reducción de la presión transmembrana y recubrimientos biocompatibles que puedan reducir la coagulopatía, la respuesta inflamatoria y la hemólisis acontecidas durante la CEC (8).



## From the Pioneer of Hollow Fiber Oxygenators





**Figura 10. Evolución de los oxigenadores de fibra hueca TERUMO Capiox (1982-2008).**

Capiox II fue considerado el primer oxigenador de fibra de polipropileno microporoso en ser comercializado. Capiox E incorporó por primera vez un reservorio de cardiomotía, facilitando el manejo del drenaje venoso. Capiox SX incluyó un intercambiador de calor incorporado desechable en la carcasa del oxigenador. Capiox RX supuso una reducción del volumen de cebado y una gama diferenciada de oxigenadores para pacientes de bajo peso y de gran tamaño. Capiox FX fue el primer oxigenador en integrar un filtro arterial, específicamente dedicado, en la cámara de oxigenación además de fibra con capacidad de desburbujeo activo a su través. Obtenido de (21).

### 2.2.2 Desarrollo de los sistemas de impulsión

Del mismo modo que los oxigenadores, las bombas de impulsión empleadas en los dispositivos de oxigenación extracorpórea han experimentado un desarrollo encaminado a una mayor eficacia y a la reducción del trauma sanguíneo.

El primer dispositivo, empleado por Von Frey a finales del XIX, contaba con un diseño verdaderamente ingenioso, era capaz de oxigenar la sangre mediante un cilindro giratorio. En cuanto a la impulsión de dicha sangre, se hacía servir de una pequeña jeringa de 10ml que, mediante un sistema de válvulas alternantes ejercía succión e impulsión a través de una pieza excéntrica que, conectada a un eje motriz empujaba el émbolo hacia atrás y hacia adelante. Por otro lado, la entrada de sangre al sistema era facilitada mediante bombas de jeringa que, conectadas a ese mismo eje motriz, creaban una succión síncrona en la línea venosa. Dicho sistema demostró ser capaz de oxigenar el hemicuerpo inferior de un perro, pudiendo llegar a garantizar el flujo requerido para una cirugía infantil, pero no se tiene constancia de que nunca llegase a ser aplicado en humanos.

Los siguientes sistemas, como el empleado por Gibbon, en su periodo inicial de experimentación animal, empleaban dos bombas impulsoras conocidas como bombas “de cuna” para generar el flujo de sangre. Dichas bombas, se situaban en los tramos venoso y arterial del circuito. Ambas disponían de unas cunas en las que se acomodaba el tubo, el cual, era presionado por unos dedos que se movían de manera alternante a través de

un sistema neumático. A pesar de contar con un desarrollo verdaderamente ingenioso que incluía elementos de seguridad como válvulas antirretorno o un clamp electromagnético para la línea venosa, su manejo resultaba complejo y contaba con importantes limitaciones a nivel clínico como un aporte de flujo insuficiente (máx. 653 ml.), un elevado riesgo de oclusión del sistema por una succión excesiva y una elevada trombogenicidad (12).

En el año 1951, Clarence Dennis intentó (sin éxito) realizar la primera cirugía cardíaca bajo CEC. Para ello, empleó la bomba de Dale-Schuster (29). Dicha bomba había sido desarrollada en 1928 y contaba con un motor de impulsión que generaban el movimiento de dos bombas de diafragma que se accionaban de manera síncrona, ofreciendo cierta pulsatilidad (ver Fig. 11) (30).

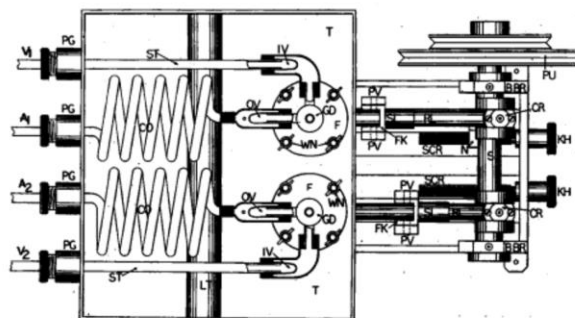


Fig. 1.

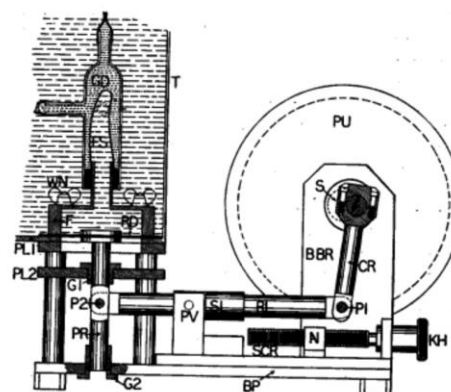


Fig. 2.

**Figura 11. Esquema de la Bomba de Dale-Schuster (1928).** Mediante el giro de la rueda PU, se iniciaba un movimiento del eje que accionaba los pistones (PV). Dicho movimiento transmitía el movimiento a los diafragmas, que succionaban e impulsaban la sangre a través de las cúpulas (GD). El flujo de entrada y salida era dirigido mediante válvulas unidireccionales. Obtenido de (30).

Durante dicho procedimiento, a pesar de que la máquina permitió sustituir la función cardiopulmonar, a los 30 minutos se observaron importantes efectos indeseados. El recuento de proteínas plasmáticas se vio reducido a menos de la mitad por desnaturalización de las mismas, el recuento plaquetario se vio reducido a un tercio de los valores iniciales, los glóbulos blancos se redujeron a la mitad y se observó una acidosis metabólica muy marcada, falleciendo el paciente por shock hemorrágico en las horas subsiguientes (29), debido a lo cual su uso quedó desestimado.

A pesar de que las bombas de rodillo ganaron su mayor popularidad a raíz de su utilización por parte de Gibbon en su primera cirugía exitosa en 1953, su invención data del año 1885, de manos de Porter y Bradley. Éstas no fueron incorporadas a la circulación extracorpórea hasta que DeBakey realizó ciertas modificaciones que permitieron que fueran fácilmente controladas mediante un motor eléctrico, lo que condicionó su inclusión por parte de Gibbon en la segunda versión de bomba corazón pulmón, que construyó en colaboración con IBM, y usó de manera experimental a partir del año 1934 (Fig. 12) (31).



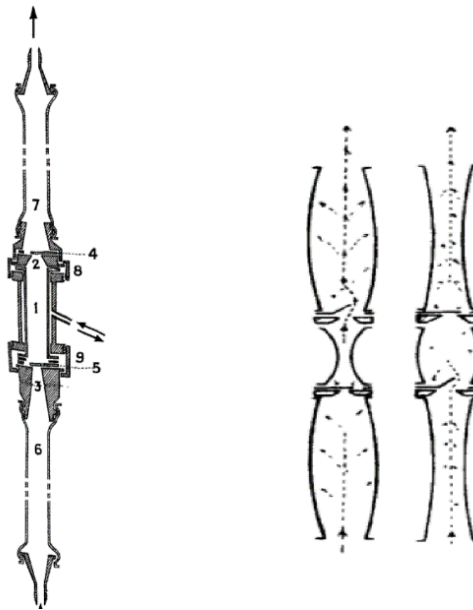
**Figura 12. Bombas de rodillo (1885 / 1934).** A la izquierda, se observa uno de los primeros diseños de bomba de rodillo, la bomba quirúrgica de Allen (1887) (31). En el centro, Dr. Michael DeBakey. A la derecha, bomba de rodillo modificada tipo DeBakey 1934. Mediante el giro de dos cilindros excéntricos respecto a un eje se comprimía tubo, que era colocado en el carril exterior, lo que generaba un flujo de tipo continuo y oclusivo. La oclusión de los rodillos debía ser calibrada antes de cada procedimiento mediante la regulación de la distancia entre ambos rodillos y el carril (32).

En el año 1953, Walton Lillehei empleaba la bomba Sigmamotor para llevar a cabo la circulación cruzada. Dicha bomba contaba con una serie de dedos dispuestos de manera consecutiva que, secuencialmente comprimían un tubo de tygon, que debía colocarse en su interior, generando un flujo unidireccional (Fig.13). A pesar de su inicial aceptación, estudios posteriores desvelaron que su dinámica de funcionamiento generaba presiones en un rango entre +160 mmHg y -170 mmHg. La exposición de la sangre a presiones tan negativas mostró que dicha bomba presentaba un elevado perfil hemolítico que, a flujos elevados, provocaba una liberación de Hgb libre en plasma más de 6 veces superior a la generada por las bombas de DeBakey (33) .



**Figura 13. Bomba Sigmamotor (1954).** La imagen muestra un folleto publicitario de la época. El funcionamiento de la bomba Sigmamotor se basaba en la compresión de tubo de silicona mediante el movimiento sinusoidal realizado por unas piezas que actuaban a modo de “dedos”, las cuales generaban un flujo unidireccional. Estas bombas fueron empleadas en cirugía cardiovascular por el equipo de Lillehei, pero también se utilizaron para la perfusión de citostáticos, o de nutrición parenteral. Obtenido de: (34).

En el año 1958, un investigador español desarrollaba un concepto diferente de impulsor que prometía ofrecer una menor hemólisis que los dispositivos anteriores. Así, el Dr. Rotellar, en Barcelona, desarrolló una bomba empleando metacrilato y silicona, que constaba de tres cámaras separadas por válvulas antirretorno. Dichas cámaras recolectaban la sangre y la impulsaban mediante un sistema de compresión por gas que las accionaba de manera secuencial generando sístole y diástole, de modo que era emulada la mecánica cardiaca (Fig. 14) (35).



**Figura 14. Bomba de Rotellar (1958).** Se observa el único esquema publicado por el Dr. Rotellar explicando el funcionamiento de su dispositivo. El accionamiento de dicha bomba se basaba en un movimiento de compresión secuencial de un sistema de mangas que se combinaba con la inclusión de válvulas antirretorno que permitían el flujo de manera unidireccional. Mediante la inyección de aire comprimido, que inflaba y desinflaba dichas “mangas”, se generaba un flujo pulsátil de tipo sisto-diafástico que emulaba el funcionamiento cardíaco (35).

A pesar de los beneficios teóricos ofrecidos y el interés generado en la comunidad científica, la bomba de Rotellar no consiguió suficiente soporte de la industria para su comercialización y cayó en el olvido.

Durante los años subsiguientes se inició un importante debate acerca de la necesidad de establecer un flujo pulsátil para poder garantizar una adecuada perfusión tisular. Durante los años 60, en medio de dicha controversia, Medtronic introdujo un nuevo tipo de dispositivo de asistencia ventricular, la bomba centrífuga conocida como Biopump. Durante los primeros años de uso del dispositivo se observó que, en terapias prolongadas, la bomba centrífuga generaba una liberación de calor proporcional a la velocidad de giro, lo que terminaba por resultar en efectos



hemólisis (36). Debido a su elevado coste inicial, su uso quedó principalmente limitado al tratamiento del fallo ventricular, como asistencia puramente circulatoria, siendo poco a poco introducida en los sistemas de CEC para casos complejos.

En las décadas sucesivas, y hasta el momento presente, las bombas de rodillo derivadas del diseño de DeBakey han sido utilizadas como impulsor arterial principal en gran cantidad de centros, sin cesar la controversia acerca de los beneficios respecto a la aplicación del flujo pulsátil. Actualmente, no se ha encontrado ningún beneficio significativo a nivel microvascular en el uso de pulsatilidad mediante bombas de rodillo (37) y existe evidencia apuntando que, dicha maniobra puede suponer un incremento significativo de la hemólisis por lisis de los hematíes (38).

Como alternativa, en el año 2003, el equipo español de Herreros y cols., desarrolló un nuevo concepto de bomba de perfusión pulsátil conocida como PhisoHeart. Durante el manejo del dispositivo, la sangre proveniente de la línea venosa era recolectada en un reservorio de cardiotorax y, tras pasar por una válvula unidireccional, entraba en una cámara distensible donde era bombeada hacia el oxigenador para, posteriormente, ser devuelta al paciente. Un estudio preliminar reveló una funcionalidad similar a la de la bomba Biomedicus, con una mejor conservación plaquetaria a nivel de recuento y funcionalidad (39). A pesar de ello, la carencia de beneficios clínicos patentados sobre la tecnología del momento, la ausencia de financiación y la creciente utilización de manera masiva de las bombas centrífugas de segunda generación condicionaron el abandono del proyecto.

Posteriormente, el mismo grupo de trabajo trató de incorporar un sistema pulsátil derivado del anterior que incorporaba una centrífuga Biomedicus pero, si bien no observaron ningún perjuicio derivado de su aplicación para el paciente a nivel hepático, renal, cardiaco o hematológico evidente, tampoco supuso una mejoría significativa a nivel clínico que soportase su utilización (40).



Las bombas de segunda generación, a diferencia de las Biomedicus, presentaban tamaño reducido y una menor superficie de rozamiento que resultaba en un menor calentamiento y una respuesta hemolítica mucho más contenida. A pesar de que su uso ha conseguido desplazar a las bombas de rodillo como cabezal arterial principal en gran cantidad de centros, parece que aún no han de ser consideradas como el patrón de oro. Ello se debe a que, pese a sus beneficios teóricos, no existe una evidencia científica que su aplicación propicie unos mejores resultados derivados de su inclusión estandarizada durante la CEC (41), si bien sí cuenta con recomendación su aplicación en procedimientos quirúrgicos complejos y/o de larga duración (5).

Recientemente, ha sido desarrollada una tercera generación de sistemas centrífugos, que se está implantando en terapias de soporte extracorpóreo de larga duración, ofrece una menor generación de trauma sanguíneo y un potencial trombogénico reducido. Dichas bombas, también conocidas como bombas levitacionales, suprimen el rozamiento, debido a la creación de un eje de giro virtual, al contar con un rotor magnético que evita la fricción. Modelos computacionales de dinámica de fluidos predicen que su aplicación supone una mayor preservación plaquetaria en terapias de larga duración (42). Si bien, dichas bombas son el presente de las terapias oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) de larga duración, por haber demostrado resultar beneficiosas en términos coste-efectividad (43), su inclusión en los sistemas de CEC aún requiere investigaciones que puedan determinar su aporte en términos clínicos.





### 2.3. ADQUISICIÓN DEL CONOCIMIENTO FISIOPATOLÓGICO

Más allá de la agresión que supone para el paciente el propio acto quirúrgico, el hecho de realizar una derivación de su sangre a través de un circuito artificial supone una serie de alteraciones sobre el medio interno del paciente que puede condicionar su recuperación durante el periodo postoperatorio. El impacto de dichas alteraciones en la recuperación resultará determinante, y variará en función de la duración y complejidad de la cirugía, del estado basal del paciente, así como del tipo de estrategias adoptadas por el equipo durante el curso del proceso perioperatorio.

De este modo, los mecanismos contribuyentes a la aparición de complicaciones y efectos adversos tras la CEC pueden ser clasificados en dos categorías principales: modificables y no modificables.

Los factores no modificables son aquellos que determinan la fragilidad del paciente, presentando un carácter inherente al transcurrir del proceso. Entre ellos puede destacarse la edad, la baja superficie corporal, la obesidad y/o la presencia de patología concomitante como la diabetes, la hipertensión o la presencia de depresión preoperatoria, entre otras (44–46).

Por contraposición, existen otros factores de influencia que podrían considerarse modificables, al estar asociados al enfoque de la acción terapéutica y/o a sus consecuencias. En este aspecto, y relacionadas con la terapia de soporte extracorpóreo, destacan la anemia hemodilucional, la transfusión de hemoderivados y la combinación de ambas, la hipotermia, las alteraciones de la coagulación, la exacerbación de la respuesta inflamatoria, la hiperglicemia y las alteraciones de la microcirculación (7,47,48).

Dado que respecto al enfoque de la CEC existe un potencial de mejora, resulta esencial la identificación de medidas que puedan reducir el impacto y favorecer la recuperación temprana del paciente, como parte de una estrategia multimodal.



### 2.3.1. Anemia y transfusión:

Debido a la inevitable necesidad de purgar el circuito extracorpóreo antes de su utilización, el establecimiento de la CEC está vinculado a la inducción de una anemia hemodilucional y/o a la transfusión de hemoderivados, al requerir de la adición de un gran volumen de suero cristaloides y, eventualmente, de concentrados de hematíes procedentes de un donante compatible. De este modo, bajo un abordaje convencional, el inicio de la misma supone un impacto hemodilucional brusco, que puede considerarse temporalmente como una embolia cristaloides y promueve los requerimientos transfusionales en el curso del proceso, salvo que se interpongan medidas que permitan evitarlo. Además de ello, la administración de una mayor cantidad de cristaloides durante el suministro de la cardioplegia y los fenómenos de hemólisis que pueden ser causados por los dispositivos de impulsión de la sangre de la bomba corazón-pulmón, algunos componentes del circuito, la excesiva presión negativa sobre los hematíes o la interfase gas-sangre amplifican el establecimiento de un estado anémico de origen hemodilucional y/o hemolítico, respectivamente (2,14).

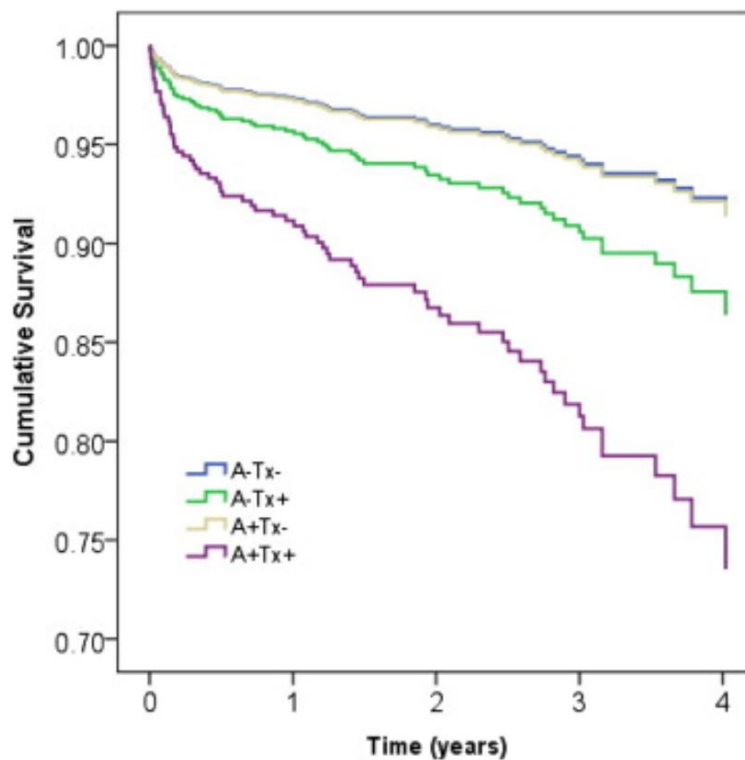
Debido a ello, resulta crucial la optimización preoperatoria del paciente y la contención del impacto para reducir los efectos adversos. Llor y cols. observaron que, tanto la exposición a un estado anémico como el requerimiento de transfundir hemoderivados, supone un incremento de la morbimortalidad operatoria y destacaron también que, si ambas situaciones se suceden durante un mismo proceso, el efecto pernicioso se ve exacerbado (49).

Ha de considerarse que desde la conferencia de Frankfurt de 2018, se estableció como límite para condicionar la transfusión en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular la cifra de 7,5 g/dl de hemoglobina (50). Si bien, la evidencia actual no resulta concluyente con respecto a qué umbral debe aplicarse para la transfusión sanguínea en cirugía cardíaca en el rango de hemoglobina comprendido entre 7,5 y 9,5 g/dl (51), estudios de no inferioridad ha demostrado que la aplicación de criterios transfusionales

restrictivos reduce la transfusión de hematíes sin que exista un aumento significativo de la incidencia de AKI, necesidad de diálisis, ictus, infarto de miocardio y/o muerte (52,53).

Autores, entre los que destacan Engoren y cols., han observado que la exposición a transfusión de hematíes durante el proceso de cirugía cardíaca incrementa la mortalidad, tanto a corto plazo como de manera tardía (54–56). Rasmussen y cols. Indicaron que la transfusión de cualquier hemoderivado se asocia, de manera dosis-dependiente, con la presencia de lesión renal aguda (AKI) durante el periodo postoperatorio y que la transfusión de hematíes homólogos presentaba un elevado carácter predictivo (57).

Validando las observaciones de Loor y cols., también detectaron que aquellos pacientes expuestos a transfusión o anemia, de manera independiente, vieron mermada su supervivencia a 4 años, hecho que se vio acrecentado en los casos en que ambos fenómenos concurren durante el mismo proceso (Fig. 15) (56).



**Figura 15. Transfusión y supervivencia acumulativa en pacientes sometidos a cirugía coronaria.** Cumulative survival: supervivencia acumulada; Time (years): Tiempo (años); A: exposición a anemia; T: exposición a transfusión de eritrocitos; +: sí; -= no. \*Los autores no encontraron diferencias significativas entre los pacientes que recibieron transfusión y los que se expusieron a anemia, sin embargo, los pacientes que se expusieron a ambas durante el mismo proceso presentaron 3 veces mayor riesgo de morir. Obtenido de: (54).

La exposición a un estatus anémico, derivado de la inducción a un nadir de hematocrito (nHct) inferior al 20% (Hgb < 7mg/dl), supone una disminución importante en el contenido arterial de oxígeno, que puede ser tratado con un mayor aporte de oxígeno en un intento de contener la hipoxemia tisular (58). Sin embargo, se ha observado que la exposición a hiperoxia disminuye la capacidad de secreción de eritropoyetina endógena perpetuando la situación anémica en el postoperatorio (59) que, en lugar de proteger frente a los requerimientos transfusionales, sólo los difiere. Del mismo modo, ha podido observarse una relación significativa entre los pacientes expuestos a un nHct del 20% que son trasfundidos y la aparición de hiperglicemia durante el periodo postoperatorio (60), resultando en efectos deletéreos que serán abordados más adelante.

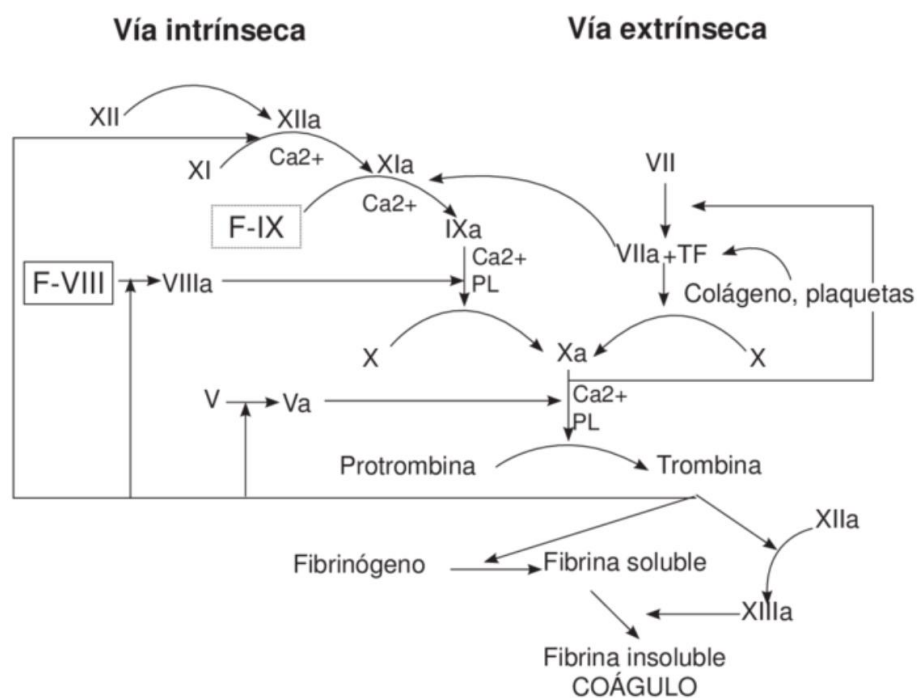
Debido a todo ello, y a fin de favorecer la supervivencia y la pronta recuperación del paciente, resulta evidente la necesidad de adoptar medidas que permitan reducir la exposición a anemia hemodilucional durante la CEC como medida con la que minimizar el riesgo de exposición a transfusión, anemia o ambas (5,7).

### 2.3.2. Activación de la respuesta coagulopática

Desde los años 70 y, a pesar de no conocer con exactitud el complejo funcionamiento del proceso subyacente, ya fue referido que el establecimiento de la CEC provocaba una activación de la respuesta coagulopática en el paciente, apuntando a que la exposición a un sistema de tubos artificial, tanto por el contacto en sí como por la discontinuidad del endotelio vascular nativo, podía ser responsable de los fenómenos de

hiperfibrinogenolisis como de destrucción plaquetaria que incrementaban el sangrado, observados durante el periodo postoperatorio (61).

A pesar de que durante años se consideró que la coagulación ocurría a modo de cascadas independientes, modelos más modernos, que tratan de explicar el mecanismo coagulopático, indican que la CEC está íntimamente relacionada con la activación de las vías intrínseca y extrínseca de la cascada de la coagulación casi de manera simultánea (Fig. 16).



**Figura 16. Modelo de cascada de la coagulación. Vías intrínseca y extrínseca.** Obtenido de: (62).

La exposición de la sangre al circuito extracorpóreo, al perder el contacto con el endotelio supone la fijación a la paredes del circuito de factor XII, así como liberación de trombospondina, fibronectina, IgE, factor de Von Willebrand, albúmina, fibrinógeno y hemoglobina e indirectamente se



produce la activación plaquetaria y formación de fibrina (a pesar de la administración de heparina a dosis de 300-400 UI/Kg) (63). Debido a la acción de la trombina, que es activada por mediación de la liberación de factor tisular, se induce a la activación simultánea y retroalimentada de las respuestas coagulopática e inflamatoria, dibujando un modelo que guarda más semejanza con una tormenta (57).

Debido a ello, y a pesar de que la evidencia actual no recomienda su aplicación de manera rutinaria al no haberse demostrado un claro beneficio en términos de morbimortalidad (5), se ha observado que la administración de corticoides como la metilprednisolona pueden atenuar la activación de la coagulopatía en pacientes de alto riesgo (65).

Por otro lado, se ha demostrado que la disminución de la temperatura está directamente relacionada con la aparición de disfunción plaquetaria durante las primeras 24h posteriores a la cirugía así como del subsecuente aumento del sangrado y de la mortalidad operatoria (66,67). Del mismo modo, Ho y cols, mediante una revisión sistemática observaron que la aplicación de normotermia reduce tanto las necesidades transfusionales de hematíes, plasma y plaquetas como la morbimortalidad operatoria (68).

Por ello, y a pesar del papel protector que se otorgaba a la hipotermia desde los tiempos de Lewis, existe un elevado nivel de recomendación en favor de la aplicación de CEC normotérmica en las cirugías en que no se requiera parada circulatoria como estrategia de rutina (7).

Ranucci y cols estudiaron los efectos de la hemodilución por medio de un estudio de análisis tromboelastográfico. De este modo, observaron que los pacientes expuestos a hemodilución severa presentaron una mayor incidencia de alteraciones de la coagulación en el periodo postoperatorio, evidenciando hipocoagulabilidad, una mayor incidencia de sangrado, trombosis y morbimortalidad durante el postoperatorio (47).

Algunos autores han apuntado a que la aspiración directa de sangre expuesta al pericardio y mediastino hacia la CEC puede amplificar las alteraciones en la coagulación, dado que dicha exposición inicia una



coagulopatía a través de la vía extrínseca, al incorporar a la circulación sistémica tanto hemoglobina libre como partículas de grasa. Este hecho, parece suponer una distorsión en la generación de trombina y en la fibrinólisis, activando además la respuesta inflamatoria, lo que puede aumentar el sangrado, la formación de trombos y el tiempo de recuperación del paciente (69,70). Es por ello que existe una creciente recomendación en contra de la reinfusión directa de la sangre expuesta al mediastino hacia el circuito de CEC y proponiendo, en su lugar, el procesamiento previo de la misma mediante un recuperador celular. Asimismo se advierte que el procesamiento de altos volúmenes de sangre a través de dicho dispositivo provoca una depleción plaquetaria y de factores de coagulación que podría aumentar el sangrado postoperatorio (5).

La inclusión de tromboelastometría en cirugía cardiovascular ha supuesto un importante salto cualitativo a nivel del ajuste de la coagulación al ofrecer un diagnóstico y tratamiento más precisos y eficaz de las alteraciones de la coagulación tras la CEC. Su aplicación, ha demostrado ofrecer una reducción de la necesidad de hemoderivados, del sangrado y la coagulopatía durante el postoperatorio temprano, así como de la duración de la estancia hospitalaria (71,72).

También se ha podido observar que un inadecuado manejo de la anticoagulación puede inducir a efectos deletéreos de manera diferida durante el postoperatorio. Ha de considerarse que, en pacientes que presenten una depleción de los niveles de antitrombina III de manera preoperatoria, lo que puede verse amplificada por la hemodilución relativa a la CEC, podría precipitar una anticoagulación incompleta durante la misma, puesto que la heparina ejerce su acción anticoagulante mediante la unión a la Antitrombina III plasmática (ATIII). Debido a ello, tanto en los casos en que se tenga constancia del déficit como en los que se observe una resistencia a la heparina durante la CEC que no permita obtener TCA >400 pese a la administración de 5mg/kg, existe fuerte evidencia en favor de normalizar sus niveles a través de la administración de ATIII recombinante (5). Asimismo, se ha podido observar que la administración de 75 U/Kg de ATIII



recombinante durante la CEC permite restablecer la anticoagulación de manera más eficaz que la administración de 2 unidades de plasma fresco descongelado (73). Además, frente a la administración de plasma, la restitución mediante ATIII induce a una menor generación de dímeros D, menor incidencia de coagulación intravascular diseminada y reduce los riesgos de infección así como los requerimientos transfusionales durante el postoperatorio (74,75). Por otro lado, en los casos en que se ha podido requerir la administración masiva de complejo protrombínico tras la CEC, se observó que la administración de ATIII podría reducir el riesgo de trombosis, sin que ello comprometiese el adecuado restablecimiento de la coagulación tras la reversión de la heparina (76).

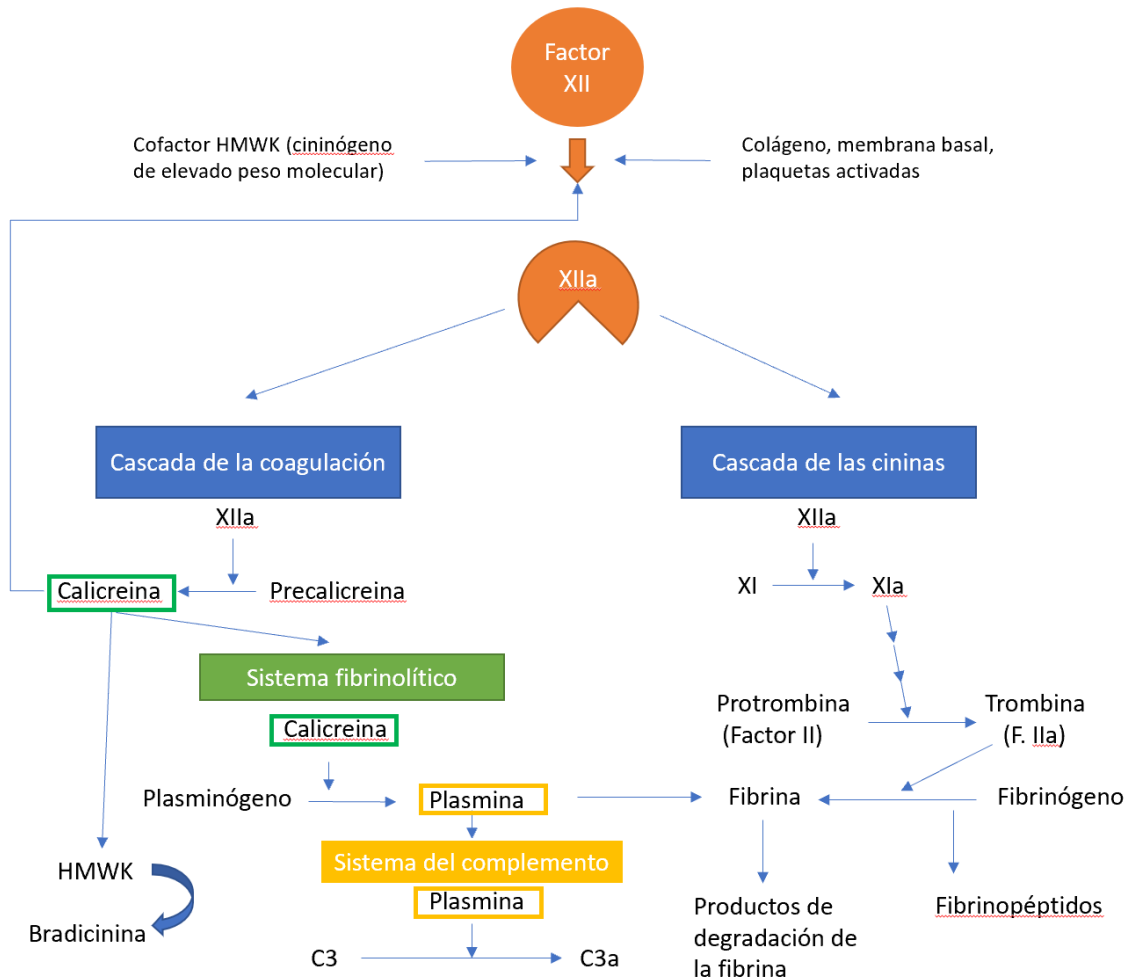
### 2.3.3. Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica

Ya hace más de 35 años, Kirklin y cols. describieron la respuesta orgánica derivada del contacto con las superficies inanimadas del circuito, así como por la interfase gas-sangre, a las que se expone la volemia sanguínea del paciente. Dichos fenómenos, asociados a la CEC, suponen una agresión, que resulta en una activación del sistema del complemento, deteriorando el curso clínico del paciente, que puede incrementar la morbilidad y mortalidad durante el periodo postoperatorio. A pesar de poder relacionar la presencia de dichas complicaciones con el incremento de las anafilatoxinas C3 y C5, aún hoy, son requeridos estudios que permitan caracterizar en detalle los complejos mecanismo etiológicos, sus interacciones y las estrategias necesarias para poder mitigar los efectos perniciosos de dicha agresión (77).

Investigaciones posteriores revelaron que la respuesta inflamatoria exacerbada, observable en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular, se desencadena mediante una compleja respuesta humoral y celular en que están implicadas diversas vías que incluyen la activación, generación o expresión de la trombina, la activación del sistema del complemento con liberación de citoquinas, neutrófilos, moléculas de adhesión, mastocitos así como múltiples mediadores proinflamatorios como el factor de necrosis



tumoral y las interleuquinas. Se ha observado también que la activación de la respuesta coagulopática conlleva de manera simultánea al inicio de la inflamatoria, al presentar múltiples interacciones con un origen común radicado en la conversión del factor XII (48,78) ( Fig. 17).



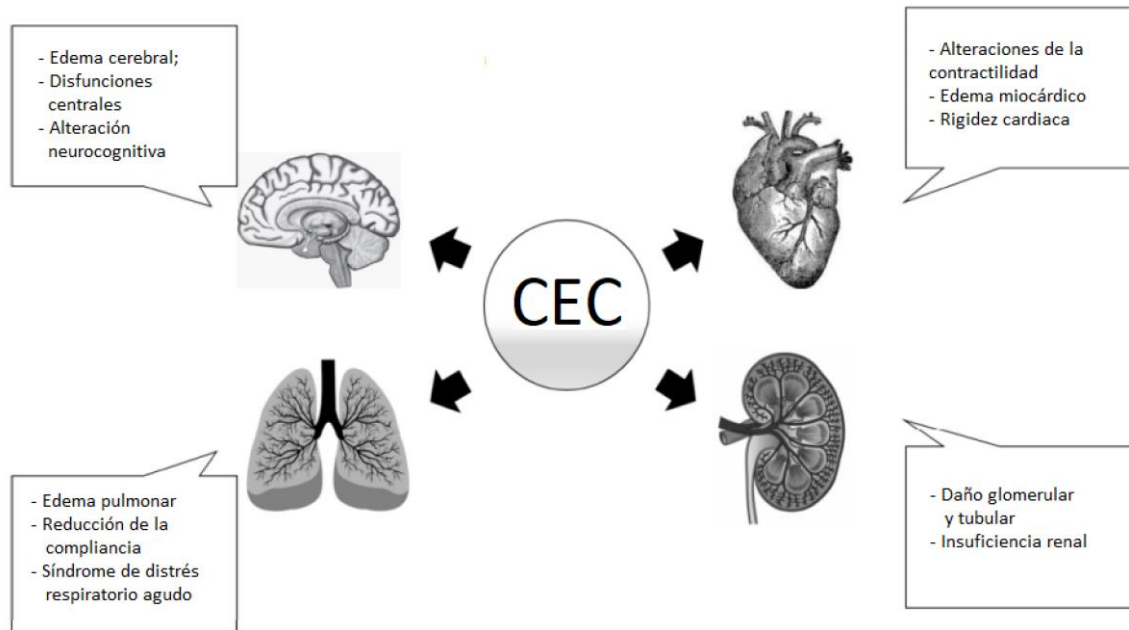
**Figura 17. Vía común de activación de las cascadas inflamatoria y coagulopática.**  
Adaptado de: (79).

Se ha podido observar que la retroalimentación entre ambas cascadas interfiere de manera notable en la recuperación del paciente debido al establecimiento del síndrome de respuesta inflamatoria severa (SIRS). Las

reacciones químicas que subyacen tras las manifestaciones clínicas vienen determinadas por la acción de diferentes mediadores químicos entre los que destacan las interleucinas, factores del complemento, prostaglandinas, leucotrienos, radicales libres, factor de necrosis tumoral y reguladores del tono vascular. La liberación de dichas sustancias provoca una respuesta patológica asociada a la inflamación que condiciona la aparición de alteraciones funcionales a nivel microcirculatorio así como de síndrome de fuga capilar, coagulopatía, fallo pulmonar, disfunción miocárdica, insuficiencia renal y alteraciones a nivel neurocognitivo (Figs. 18 y 19) (80–82).

Mediador químico	Acción
Histamina y serotonina (aminas vasoactivas)	Incremento de la permeabilidad
Bradicinina	Incremento de la permeabilidad y dolor
C3a (producto del complemento, anafilotoxinas)	Incremento de la permeabilidad opsonina
C5a (producto del complemento, anafilotoxinas)	Incremento de la permeabilidad, quimiotaxis, adhesión y activación leucocitaria
Prostaglandinas (metabolitos del ácido araquidónico)	Vasodilatación, dolor, fiebre, activa a otros mediadores
Leucotrieno B <sub>4</sub> (metabolito del ácido araquidónico)	Quimiotaxis, adhesión y activación leucocitaria
Leucotrieno C <sub>4</sub> , D <sub>4</sub> , E <sub>4</sub> (metabolitos del ácido araquidónico)	Incremento de la permeabilidad, broncoconstricción, vasoconstricción
Metabolitos del oxígeno (radicales libres)	Incremento de la permeabilidad, lesión endotelial y tisular
Factor activador de plaquetas (PAF)	Incremento de la permeabilidad, broncoconstricción, cebado de leucocitos
Interleucina-1 (IL-1) y Factor de necrosis tumoral (TNF) (citocinas)	Reacciones de fase aguda, activación endotelial, quimiotaxis
Óxido nítrico	Incremento de la permeabilidad, vasodilatación, citotoxicidad

**Figura 18. Mediadores químicos de la respuesta inflamatoria aguda.** Obtenido de (83).



**Figura 19. Efectos adversos de la respuesta inflamatoria ligada a la CEC. (82).**

El contacto de la sangre del paciente con componentes no biocompatibles ha sido considerado, tradicionalmente, como uno de los principales factores relacionados con la CEC que propicia la activación del SIRS. Sin embargo, un ensayo clínico realizado con pacientes de bajo riesgo que fueron operados de revascularización coronaria mostró que la aplicación de un circuito extracorpóreo minimizado (MiECC), compuesto por una superficie de contacto reducida, biocompatible y en que se evitó la interfase gas-sangre del reservorio y los aspiradores, no resultó en una exacerbación de la respuesta inflamatoria en los tratados. En dicho estudio no se encontraron diferencias significativas a nivel de marcadores proinflamatorios entre los pacientes tratados y los de un grupo control, que fue sometido a cirugía coronaria a corazón latiendo sin emplear soporte extracorpóreo. Adicionalmente, pudo observarse que los pacientes tratados con MiECC presentaron una menor concentración de citoquinas durante el postoperatorio temprano (84). Del mismo modo, la reducción de la superficie de contacto y la aplicación de recubrimientos biocompatibles ha mostrado



conllevar un efecto reductor de los requerimientos transfusionales, las complicaciones postoperatorias y del tiempo de estancia en UCI (5).

#### 2.3.4. Alteraciones de la perfusión tisular

La concentración de lactato plasmático ha sido tradicionalmente considerada como el indicador más común de la calidad de la CEC, asumiendo que la elevación de la lactactemia es fruto de metabolismo anaerobio derivado de una perfusión inadecuada. Sin embargo, estudios más recientes han indicado que dicha interpretación no resulta del todo correcta, puesto que las elevaciones en los niveles plasmáticos de lactato pueden adolecer a otras causas como la trasfusión de hematíes, la fluidoterapia e incluso ser producto de una respuesta fisiológica ante el empleo de catecolaminas o el estrés endógeno, acarreado de forma paralela, en los dos últimos casos, una exacerbación de la glucogenólisis, que aumentaría los niveles de glucosa (85,86).

Si bien el lactato plasmático puede presentar cierto valor pronóstico de complicaciones en el postoperatorio, el aumento de su concentración plasmática solamente es un indicador de resultado, el cual refleja un daño celular manifiesto de manera temprana. Es por ello que, actualmente, ha dejado de ser considerado como el “patrón de oro” que permite evaluar la calidad de la perfusión tisular que se está realizando, para dejar paso a otros tipos de monitorización como el índice de Entrega de Oxígeno (DO<sub>2i</sub>), que sí permiten adecuar la conducción de la terapia extracorpórea a los requerimientos del paciente en tiempo real. De este modo, se recomienda la adopción de una estrategia de Perfusión Dirigida a Objetivos, basada en el mantenimiento de un adecuado DO<sub>2i</sub>, con el soporte de un alto nivel de evidencia (I-A). a fin de reducir la incidencia de disfunción renal postoperatoria y garantizar una adecuada perfusión orgánica (87,88), con lo que resulta posible reducir la morbilidad temprana y el tiempo de recuperación de los pacientes (5,7).

Por otro lado, ha de considerarse que el establecimiento de la CEC, generalmente, conlleva la adopción de un flujo continuo. Aún a día de hoy



existe cierta controversia acerca de su posible inferioridad frente a la aplicación de un flujo pulsátil, en cuanto a su capacidad de mantener una adecuada perfusión tisular. A pesar de que el establecimiento de un flujo pulsátil parece que podría ofrecer una perfusión más fisiológica, no existe una fuerte evidencia que pueda resaltar beneficios clínicos derivados de su aplicación. Este hecho puede radicar tanto en las diferencias existentes entre las características de la onda de pulso nativa y la ofrecida por las bombas empleadas, ya sean de rodillo o centrífugas, como en la heterogeneidad de los criterios metodológicos aplicados por los estudios realizados hasta la fecha. Es por ello, que no puede considerarse como una estrategia estandarizada con la que implementar la recuperación de todos los pacientes (5).

Adicionalmente, se ha observado que la perfusión mediante flujo pulsátil, generado mediante bombas de rodillo, no ofrece una mejoría significativa de la oxigenación de los tejidos ni con respecto a la fuga capilar (37) y que, incluso, conlleva un aumento de la hemólisis tras 30 minutos de CEC (38). Por otro lado, un ensayo clínico que reclutó pacientes ancianos sometidos a CEC, tampoco pudo observar que la aplicación de flujo pulsátil ofreciera una mejoría funcional ni a nivel pulmonar ni subclínico, mediante el análisis de biomarcadores (89).

Por el contrario, O'Neil y cols observaron que el flujo continuo aportado por la CEC puede suponer un deterioro en la capacidad de respuesta vasomotora, empeorando la perfusión distal y aumentando el daño por isquemia-reperfusión en pacientes de alto riesgo (90). Asimismo, un metaanálisis otorgó un fuerte nivel de evidencia y recomendación a la aplicación de flujo pulsátil como medida de protección frente a disfunciones a nivel renal. Nam y cols. observaron que los pacientes tratados con flujo pulsátil durante la CEC, presentaron una tasa de aclaramiento de creatinina y una incidencia de insuficiencia renal significativamente menores en el periodo postoperatorio, con respecto a los controles (91).



Fruto de todo lo anterior, las actuales recomendaciones indican que se ha de considerar su aplicación en pacientes con alto riesgo de disfunción renal postoperatoria (5).

Otro importante factor a tener en cuenta para poder garantizar una perfusión tisular óptima es la presión arterial media (PAM) entregada al paciente, aspecto que tampoco ha estado libre de controversia. A pesar de ello, en la actualidad existe una fuerte evidencia que recomienda el mantenimiento de la PAM entre 50 y 90 mmHg durante la CEC. Del mismo modo, también cuenta con el máximo nivel de recomendación (I-A) la adaptación del flujo de bomba entregado al paciente hasta poder garantizar el mantenimiento de dicho rango, como estrategia prioritaria, seguido de la aplicación de fármacos vaso-reguladores, en aquellos casos en que la modificación del flujo no permita una PAM dentro de los parámetros recomendados (5).

Por último, cabe destacar la importancia del mantenimiento de un control glicémico estricto durante todo el proceso a fin de optimizar la perfusión tisular. Estudios realizados en sujetos ausentes de patología vascular previa han revelado que la hiperglucemia produce un remodelado vascular con adelgazamiento de la capa íntima que interfiere en la oxigenación de los tejidos a nivel cerebral y cardiaco pudiendo conllevar afectación hemodinámica (92,93). Mansur y cols. observaron, mediante un estudio realizado en pacientes coronarios operados bajo CEC, que los pacientes en los que se mantuvo la euglicemia evitando valores que excedieran los 150 mg/dl, requirieron una menor duración de la estancia hospitalaria y presentaron una mayor tasa de supervivencia a los 5 años (64).

### 2.3.5. Fenómenos embólicos:

Desde los comienzos de la cirugía cardiovascular, es conocido el hecho de que existe, como parte inherente al proceso perioperatorio, un elevado riesgo de liberación de trombos de tipo sólido o gaseoso. Si bien la etiología de los mismos es múltiple, al poder derivarse tanto del manejo anestésico,



quirúrgico como del circuito extracorpóreo, ha podido determinarse la existencia de una mayor incidencia durante los procesos de cirugía valvular (94).

La presencia de émbolos sólidos durante la CEC se ha visto reducida desde hace décadas mediante la aplicación de medidas como el adecuado mantenimiento y monitorización de la anticoagulación durante la CEC así como por la interposición de sistemas de filtrado en el circuito que permiten reducir su liberación hacia el torrente circulatorio. Durante la década de los 80, en que aún resultaban de uso frecuente los oxigenadores de burbuja, varios autores le confirieron a la interposición de filtros en la línea arterial una alta capacidad protectora frente a fenómenos embólicos (95). A pesar de que su utilización ha sido mantenida durante las décadas siguientes, la introducción de nuevos oxigenadores que incorporan superficies de filtrado de alta eficiencia, ha condicionado que la necesidad de incorporar filtros arteriales especialmente dedicados, hoy, resulte algo controvertida (96).

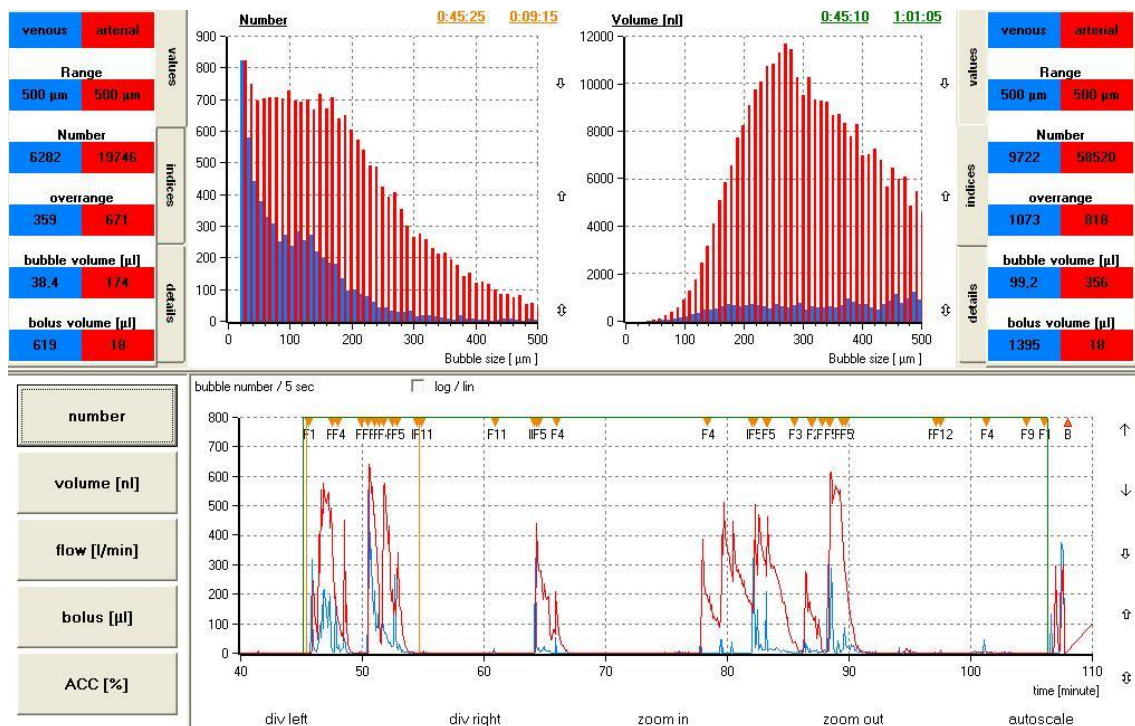
Por otro lado, varios autores han indicado que el purgado de los circuitos de CEC puede no resultar tan eficiente como se espera y condicionar la liberación de émbolos gaseosos al torrente circulatorio. A pesar de proceder al cebado del circuito extracorpóreo con solución cristaloide para eliminar el aire contenido en el mismo siguiendo las indicaciones del fabricante, ha podido observarse que siempre existe un remanente de burbujas que permanecen adheridas a diferentes zonas del interior de la cámara de oxigenación, las cuales pueden liberarse durante diferentes momentos de la CEC (97,98). De este modo, algunos estudios han permitido identificar que aquellas maniobras que puedan suponer alteraciones de la presión o la densidad dentro de la cámara de oxigenación, como son el inicio de la CEC, el pinzamiento de las líneas, el suministro de cardioplegia o el uso de hemofiltro, pueden comportar un incremento potencial de la embolia gaseosa. Por otro lado, algunos autores han indicado que existen otras maniobras que podrían incrementar la embolia entregada al paciente durante la CEC, como la aplicación de presiones de succión menores de -40 mmHg



durante el uso de drenaje venoso activo por vacío (VAVD) (99) o el inicio de la CEC con la línea venosa libre de líquidos (100,101).

Mediante un estudio multicéntrico de tipo descriptivo, incluido en esta línea investigadora fueron auditados, de manera anónima en cuanto a los profesionales y centros implicados en el mismo, 29 casos repartidos en 7 hospitales del país. Las observaciones obtenidas se agruparon en dos vertientes principales: por un lado, se evidenció la presencia de una carga embólica derivada de burbujas que permanecieron en sistema tras el proceso de cebado y, por otro lado, también se cuantificaron los microémbolos gaseosos que fueron incorporados al circuito y que, pese a la existencia de barreras de filtrado, trascendieron hacia el paciente. En todos los casos analizados, sin excepción, se observó una emisión masiva de burbujas a través de la línea arterial durante el inicio de la CEC, que fueron entregadas al paciente sin que pudiera contabilizarse una entrada de émbolos gaseosos en el oxigenador. Este fenómeno apuntó de manera inequívoca a que dichas burbujas permanecieron atrapadas en la cámara de oxigenación a pesar de haberse efectuado un proceso de cebado con solución cristalóide y seguir las instrucciones del fabricante. Dichas observaciones apuntaron a que, debido al cambio de densidad y presión que comportó la entrada de sangre en el sistema al inicio de la CEC, se produjo la liberación de dichas burbujas hacia el torrente sanguíneo. Del mismo modo, dicho fenómeno resultó observable durante la realización de otras maniobras en que se vio alterada la presión transmembrana del oxigenador, como el clampaje del circuito o suministro de cardioplegia (Fig. 20) (102).





**Figura 20. Medición de embolia de un sistema MiECC Clase I.** La imagen muestra la medición de embolia con el dispositivo GAMPT BCC200. Las columnas en azul muestran los resultados con el sensor venoso; Las columnas en rojo muestran los datos obtenidos con el sensor arterial; *Columnas izquierda:* relativas a intervalo amarillo. La parte superior izquierda muestra los datos relativos al intervalo seleccionado en amarillo, correspondiente al inicio de la CEC, mientras que las columnas del lado derecho se refieren al intervalo verde, correspondiente a todo el proceso. Si bien, al inicio de la CEC se detecta recuento embólico mucho menor que el total, se puede observar que la mayor parte del volumen embólico y de burbujas mayores de 0.5 micras (overrange) correspondieron al momento en que se estableció la derivación extracorpórea. Obtenido de: (102).

Por otro lado, a lo largo de la CEC, también pudieron identificarse otras maniobras evitables que incrementaron el registro de entrada de burbujas pequeñas que trascendieron hacia el paciente pese a las barreras interpuestas. Como situaciones evitables se identificaron los fenómenos de cavitación, derivados de la sobreactuación de los aspiradores de campo, un drenaje inadecuado a través de la canulación venosa y/o la presencia de una excesiva presión negativa en el reservorio de cardiectomía (-40 mmHg) durante la aplicación de VAVD. Asimismo, se identificaron maniobras



evitables derivadas de la actuación del perfusionista como inyectar medicación a través de la línea de muestras del oxigenador de manera brusca, mantener límite de seguridad del reservorio por debajo del establecido por el fabricante, así como añadir fluidos súbitamente para compensar dicha situación (102).

Varios autores han podido observar que la entrega de microémbolos gaseosos asociada a la CEC, supone una importante contribución en la desestructuración del glicocálix endotelial además del esperable efecto trombo-embólico. La agresión al endotelio favorece la aparición de una respuesta inflamatoria exacerbada y de alteraciones a nivel microcirculatorio (82,103,104) que pueden traducirse en disfunción a nivel renal (105) y neurocognitivo durante el postoperatorio (106).

#### 2.3.6. Alteraciones cognitivas

La presencia de alteraciones cognitivas durante el postoperatorio (POCD) de cirugía cardíaca es uno de los efectos colaterales de mayor incidencia. Durante los años 70, en pleno apogeo de los oxigenadores de burbuja, se asumió que la presencia de alteraciones cognitivas mayores o muerte tras la cirugía de una válvula cardíaca podía llegar a estar presente en hasta tres cuartas partes de los pacientes (107).

Vásquez y Chitwood observaron que, tras la cirugía solía producirse un amplio abanico de alteraciones cognitivas que definieron como el “Síndrome Post-cardiotomía” (término que aún hoy es empleado). Dicho síndrome solía hacer su aparición dentro de tres escenarios principales a lo largo del periodo postoperatorio. Un primer grupo de pacientes cursaba con alteraciones en el estado de ánimo, bien manifestando ansiedad o depresión, sin que fueran evidentes otras alteraciones cognitivas. En un segundo grupo eran observables algunos cambios conductuales sin la presencia de un intervalo lúcido desde el despertar. Dichos pacientes manifestaban de manera evidente una conducta desadaptativa, con desorientación y múltiples signos de alteración neurológica, que solía reducirse a partir del quinto día tras la cirugía. Un tercer grupo de pacientes mostraba un periodo lúcido tras la



cirugía, que podía llegar hasta una semana, a partir del cual hacían su aparición las alteraciones cognitivas de manera insidiosa, cursando con alucinaciones, delirio e hiperreactividad motora. En todos los casos, tanto el éxito en la recuperación cognitiva como la duración del periodo hasta obtener esta, resultaba algo incierto (108).

Ya entonces, ambos grupos pudieron identificar cierta correlación entre la instauración de POCD con la aparición de distorsiones del electroencefalograma y la presencia de lesiones anóxicas ubicadas a nivel del hipocampo observadas en análisis postmortem, que eran resultado de infartos focales de origen embólico. También apuntaron que el mecanismo etiológico de las POCD debía obedecer a un origen multifactorial, destacando entre los factores contribuyentes la complejidad del procedimiento, el estado basal a nivel cognitivo, la función cardíaca preoperatoria, la duración de la CEC, la PAM mantenida durante la bomba, el gasto cardíaco postoperatorio, la carga embólica entregada así como la edad y la patología concomitante del paciente (107,108).

La transición que supuso el paso desde los oxigenadores de burbuja a los de fibra hueca resultó en una importante reducción de la carga embólica entregada. Sin embargo, un estudio prospectivo aleatorizado en pacientes operados bajo CEC de Vingerhoets y cols., de los años 90, mostró que aún el 45% de los pacientes que fueron reclutados presentaba alteraciones cognitivas tempranas evidentes, manteniéndose dichas secuelas en 12% de los casos 6 meses después de la cirugía. También pudieron indicar que las funciones cognitivas más afectadas durante el postoperatorio fueron la memoria verbal y la memoria visoespacial, observando una mejoría en la actividad psicomotora, la fluidez verbal y la comprensión a lo largo del mismo (109).

La caracterización del mecanismo etiológico ha estado marcada por cierta controversia. A pesar de ello, se ha destacado la influencia de factores como la embolia entregada, los fenómenos de hipoperfusión, el mantenimiento de una baja presión arterial durante la CEC e incluso se ha llegado a teorizar acerca de que la CEC, “per se”, conlleva alteraciones



cognitivas de manera intrínseca al no poder identificar adecuadamente los mecanismos subyacentes (110,111).

En la actualidad, el aumento de la precisión diagnóstica ofrecida por las pruebas de neurodiagnóstico ha permitido observar que entre dos y tres cuartas partes de los pacientes operados bajo CEC presentan lesiones cerebrales agudas, que pudieron observarse mediante estudios de resonancia magnética nuclear (RMN). Una revisión sistemática, realizada por Patel y cols., reveló que las POCD están presentes en un 50-70% de los pacientes durante la primera semana tras la cirugía, permaneciendo en un 30-50% de la muestra entre 8-10 semanas y persistiendo al año en un 10-20% (112).

Recientes estudios de neuroimagen mostraron que, tras la consecución de cirugía cardiaca bajo CEC, se suceden importantes alteraciones que afectan a la función de la barrera hematoencefálica (BHE). Dichas alteraciones parecen estar relacionadas tanto con el proceso inflamatorio desencadenado por la CEC como con la propia cirugía, resultando que la gravedad de las alteraciones cognitivas parece guardar relación con el número y el volumen de los infartos cerebrales agudos observados mediante RMN (113,114).

Recientes estudios han tratado de relacionar origen de los émbolos entregados al paciente con el daño observado, sin que ello tampoco esté libre de controversia. Así, un metaanálisis realizado por Oldham y cols. mostró que los pacientes sometidos a cirugía valvular son más proclives a presentar alteraciones cognitivas, debiéndose prestar especial atención a los acusados de patología aórtica, dado que tienden a presentar un mayor riesgo embólico derivado de la liberación de émbolos sólidos durante la manipulación quirúrgica y anestésica (115). Sin embargo, un reciente estudio de Litvinenko y cols. refirió que el riesgo de presentar POCD no guarda relación con el tipo ni la localización de la válvula implantada (116), indicando que existen más factores ajenos a la cirugía, que resultan contribuyentes a su desarrollo.

Del mismo modo, existe evidencia de que la CEC, bajo su actual concepción, sigue pudiendo siendo un factor que puede contribuir de manera variable al desarrollo de alteraciones cognitivas postoperatorias (Fig. 21) (117).

Modifiable, partially modifiable and nonmodifiable risk factors that may be involved in the occurrence of postoperative cognitive decline following cardiac surgery.

	Preoperative	Intraoperative	Postoperative
Modifiable	Arterial pressure control [2]	Surgical manipulation [64]	Duration of mechanical ventilation [29]
	Glycemic control [73]	Cardiopulmonary bypass [23]	Sedation, analgesia and delirium management [15]
	Alcohol, nicotine or substance abuse [27,66]	Temperature management [54]	
		Hematocrit management [59]	
	Arterial pressure management [51]		
	Glycemic control [75]		
Partially modifiable	Neurocognitive reserve [12]	Anesthetic management and bispectral index control [81]	Postoperative complications [3]
	Depression and anxiety [38]	Cerebral oxygen control [61]	Patient frailty [1]
	Education level [80]	Duration of surgery [16]	Sleep disturbance [16]
	Social adjustment [4]		
Nonmodifiable	Old age [16]	Type of surgery [11]	Hospital environment [20]
	Female sex [79]		
	Genetics [27]		
	Dementia [4]		
	Neurodegenerative disease [3]		
	Underlying vascular disease [69]		
	Kidney and liver disease [76,78]		
Pulmonary disease [77]			

**Figura 21. Factores contribuyentes a la presencia de alteraciones cognitivas en el postoperatorio de cirugía cardiovascular.** Obtenido de: (117).

Considerando que la aplicación de la CEC en sí misma no resulta un factor evitable en la mayor parte de los procedimientos de cirugía cardiovascular, y que algunos autores no han hallado diferencias significativas en cuanto al desarrollo de POCD comparando pacientes sometidos a cirugía coronaria bajo CEC y a corazón latiendo (118) ni entre pacientes operados de revascularización coronaria y otros que fueron operados de prótesis de cadera (119), resulta imprescindible la identificación de estrategias de perfusión que permitan reducir el impacto a nivel



neurocognitivo y, con ello, definir en base a la evidencia científica disponible abordajes que permitan contribuir a una recuperación intensificada de los pacientes operados con CEC.



## 2.4. MEDIDAS PARA LA REDUCCIÓN DEL IMPACTO:

Desde los comienzos de la cirugía cardíaca a corazón parado no han cesado los esfuerzos en pos de mejorar los resultados a través de la búsqueda de nuevas estrategias que reduzcan el impacto del proceso.

Si bien, el objetivo inicial se centró en la contención de la mortalidad y la morbilidad perioperatoria, en las últimas décadas, se ha avanzado hasta perseguir la recuperación precoz de los pacientes mediante la implantación de protocolos de Fast-track anestésico y abordaje a través de cirugía cardíaca mínimamente invasiva (MICS).

La aplicación de ambas estrategias ha mostrado ofrecer una reducción en la morbimortalidad precoz en algunos grupos de pacientes. Sin embargo la aplicación de vías clínicas de recuperación intensificada, de reciente implantación, supone un paso más allá, al permitir aunar los esfuerzos de todas las disciplinas del conocimiento implicadas en el proceso quirúrgico bajo una estrategia sustentada en la evidencia científica, permitiendo contribuir a una recuperación y a la consecución del alta precoz de los pacientes (120–122).

De este modo es como los programas de Recuperación Intensificada Tras la Cirugía (ERAS) proponen un nuevo paradigma en el tratamiento de los pacientes, donde reviste especial importancia reforzar cada uno de los eslabones del tratamiento. Debido a ello, se deriva la necesidad de identificar y seleccionar adecuadamente las medidas que puedan reducir el impacto de la CEC sobre el paciente de manera individualizada a sus características para optimizar el medio interno en la medida de lo posible.

### 2.4.1. *Drenaje Venoso Activo por Vacío (VAVD)*

El VAVD es una herramienta que facilita el retorno venoso mediante la aplicación de presión negativa en el reservorio de cardiotorax, con lo que permite preservar una adecuada precarga de bomba reduciendo el calibre de las cánulas y el volumen dinámico del circuito. Como consecuencia, si se



emplea en cirugía mínimamente invasiva, provee de un mayor campo visual al cirujano al ofrecer una aurícula derecha vacía, lo que facilita el abordaje quirúrgico (123).

Recientemente, Gao y cols., realizaron un estudio en que analizaron los efectos derivados de la aplicación de VAVD en más de dos mil pacientes, mediante la metodología de emparejamiento por puntaje de propensión (Propensity Score Matching). Como resultado, indicaron que su aplicación conlleva una reducción significativa en el consumo de hemoderivados durante el postoperatorio, sin que pudiera observarse un incremento evidente de las complicaciones y eventos indeseados durante el postoperatorio (124).

Sin embargo, ha de considerarse que la inadecuada aplicación de VAVD puede no resultar inocua, condicionando la aparición de eventos embólicos y hemolíticos, por lo que siempre ha de considerarse el entrenamiento y la colaboración entre los miembros del equipo para superar la curva de aprendizaje antes de su implantación. La exposición a un exceso de presión negativa, que supere los -40 mmHg, puede suponer la lisis de las membranas celulares de los hematíes, dada su baja tolerancia a la presión negativa, resultando en hemoglobinuria. Por otro lado, se ha podido estudiar, a través de la aplicación de tecnología Doppler, que un exceso en la presión de succión también conlleva un potencial embólico derivado de fenómenos de cavitación (125,126).

Es debido a ello que en los casos que se presente un drenaje insuficiente, pese a la aplicación de VAVD, se recomienda la recolocación o sustitución de la cánula venosa antes que elevar la presión de succión a fin de evitar efectos perniciosos (IIa B) (5).

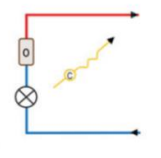
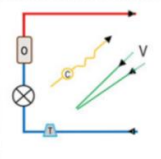
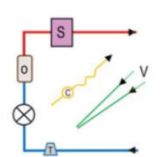
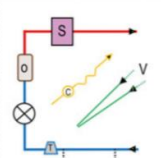
#### 2.4.2. Circuitos Extracorpóreos Minimizados (MiECC)

Los MiECC son circuitos extracorpóreos de última generación, que basan sus beneficios potenciales en tratar de ofrecer un volumen de cebado



reducido, con los objetivos de contener la hemodilución y la respuesta inflamatoria por contacto con superficie extraña.

Los MiECC fueron introducidos en torno a comienzos de siglo y, a pesar de existir cierta heterogeneidad entre centros y fabricantes, todos ellos suelen presentar características comunes como ofrecer un volumen de cebado inferior a los sistemas de CEC tradicionales, exponer una superficie de contacto biopasiva o biocompatible, e incluir una bomba centrífuga como impulsor arterial así como un dispositivo en el lado venoso, como los atrapa-burbujas o un reservorio, que permita gestionar con seguridad la adición de volumen y la posible embolia. Según la configuración de sus elementos pueden dividirse en 4 clases (Fig. 22) (127):

<p><b>Type I</b></p> 	<p>Standard</p>	<p>This closed circuit comprises of an afferent tube (blue line) which drains blood from the right atrium to the pump (⊗), then to the oxygenator (O) and returns it to the arterial circulation with the efferent tube (red line). The oblique arrow indicates cardioplegia line with its pump (⊗).</p>
<p><b>Type II</b></p> 	<p>Air handling</p>	<p>A venous bubble trap/air removing device (B) is added to the standard MiECC circuit so as to facilitate air handling and avoid air entrainment to the venous line. Venting (green) lines (V) drain blood from the aortic root and/or pulmonary artery/vein.</p>
<p><b>Type III</b></p> 	<p>Volume management</p>	<p>A soft shell reservoir (S) is added to the circuit to collect blood volume from the patient and return it back during perfusion according to the needs.</p>
<p><b>Type IV</b></p> 	<p>Blood management</p>	<p>A hard shell reservoir (H) is added as an extra component integrated to the venous line, so as to convert the system to an open circuit that could facilitate blood management as well as overcome any other intraoperative issue (modular configuration).</p>

**Figura 22: Tipos de minicircuitos extracorpóreos.** ⊗: bomba centrífuga; O: oxigenador; C: cardioplegia; B: atrapa-burbujas; V: cánula de venteo de cavidades (aórtico/pulmonar); S: reservorio colapsable; H: reservorio rígido. Clasificación obtenida de: (127).



Varios autores han asociado su aplicación a una menor respuesta coagulopática y una menor exposición a hemoderivados, ya que el menor impacto hemodilucional parece reducir la generación de trombina y la activación plaquetaria así como el sangrado y la incidencia de fibrilación durante el postoperatorio temprano (48). Es por ello que su uso cuenta con una fuerte evidencia y un grado de recomendación alto en la reducción del consumo de hemoderivados en pacientes subsidiarios de cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea (I A) (128).

Pese a los beneficios potenciales derivados de su aplicación, el carácter antiinflamatorio de los MiECC no está libre de cierta controversia. Si bien, autores como Permanyer y cols. , mediante un estudio en los pacientes operados de cirugía coronaria, indicaron que los casos que discurrieron bajo MiECC presentaron una menor liberación de citoquinas durante el postoperatorio que los pacientes intervenidos a corazón latiendo sin soporte extracorpóreo (84).

Por el contrario, otros autores han indicado que sus beneficios a nivel antiinflamatorio podrían limitarse al ámbito subclínico (48). Los equipos de Starinieri y Kiessling observaron que la aplicación aislada de MiECC no mejoró de manera significativa de los resultados a nivel de estancia, tiempo de intubación o morbilidad a pesar de que propició una reducción significativa de los requerimientos transfusionales en el postoperatorio (129,130).

Fruto de dicha controversia, a pesar de contar con un nivel de recomendación fuerte, su aplicación como medida para reducir el impacto de la CEC sólo se ve avalada por un nivel de evidencia moderado (7).

#### 2.4.3. *Recubrimientos biocompatibles (RB)*

La aplicación de RB a los circuitos extracorpóreos tiene como objetivo el ofrecer una superficie de contacto biopasiva que produzca la mínima



interacción posible con la sangre del paciente, reduciendo así la respuesta inflamatoria y coagulopática (131). Si bien, es una característica común en los MiECC, durante las últimas décadas se está estandarizando en todos los tipos de circuitos.

En la actualidad, como RB, la industria ofrece diferentes tipos de soluciones como son el enlace covalente de heparina, la fosforilcolina u otros polímeros biopasivos como el poly-2-metoxi-etil-acrilato (PMEA) cuya aplicación parece ofrecer una disminución de la respuesta inflamatoria, del tiempo de ventilación mecánica, del sangrado, de las complicaciones y de la tasa de reintervención en el postoperatorio temprano (132,133).

Sin embargo, la evidencia actual refleja cierta controversia con respecto a la trascendencia clínica de los beneficios derivados de la inclusión de RB ya que algunos autores indican que, pese a que su aplicación parece reducir los niveles de algunas citoquinas proinflamatorias durante el inicio de la CEC, con respecto a aquellos casos en que no se empleó un circuito recubierto, dichos niveles se normalizaron en torno al momento del destete (134). Asimismo, existe evidencia de que su aplicación como medida aislada no produce un beneficio remarkable, indicándose que su aplicación podría implementar los resultados si se encuentra enmarcada dentro de un abordaje multimodal, por lo que cuenta con un grado de evidencia moderado (IIa B) (5,135).

#### 2.4.4. *Recuperador Celular (RC)*

El Recuperador Celular es un dispositivo que, habiendo estado ligado a la cirugía bajo CEC desde los años 80, permite recoger y depurar el sangrado quirúrgico para obtener concentrados de hematíes autólogos en el periodo intra-quirúrgico. Dado que su procesamiento cuenta con un proceso de filtrado, así como con un programa de lavado y centrifugado, que permite eliminar tanto las partículas que puedan provenir del campo quirúrgico como todos los elementos sanguíneos con un peso molecular inferior al de un hematíe. De este modo son eliminados también los leucocitos activados



contenidos en la sangre que ha sido expuesta al pericardio, de manera previa a su reincorporación a la volemia circulante del paciente, lo que reduce la liberación de factores proinflamatorios al torrente circulatorio (136).

Su utilización ha demostrado reducir la incorporación de partículas sólidas y proteínas sanguíneas activadas al circuito extracorpóreo. Sin embargo, sus beneficios en términos globales parecen limitados dado que, a pesar de poder llegar a reducir los requerimientos de transfusión de concentrados de hematíes, no ofrece beneficios significativos en términos de morbimortalidad (65,137).

Más allá de sus beneficios teóricos, se ha observado que la aplicación sistemática e indiscriminada de recuperador celular en todo tipo de pacientes no resulta recomendable, ya que el procesamiento de grandes volúmenes puede alterar gravemente la coagulación al causar una importante depleción de los factores de coagulación y de las plaquetas (138). Estudios revelan que su sobreutilización no sólo no ofrece una reducción significativa en los requerimientos transfusionales durante la CEC, sino que incluso implica un aumento de la transfusión de plasma y/o factores de coagulación crioprecipitados en el postoperatorio (139).

De este modo, la utilización de recuperador celular solamente cuenta con un nivel moderado de recomendación, pudiendo ser beneficiosa si complementa la adopción de MiECC, y siempre que se realice un manejo racional, a fin no sobrepasar el umbral que conllevaría efectos deletéreos (IIa B) (5,7).

#### 2.4.5. Hemodilución Aguda Normovolémica (ANH)

La ANH es una estrategia diseñada con el fin de preservar una fracción de la volemia total del paciente evitando su interacción con el circuito extracorpóreo. Su aplicación consiste en el “secuestro” de sangre total del paciente a través de una vía venosa de acceso central, canalizada durante el proceso de inducción anestésica, para su almacenamiento y posterior reinfusión tras la finalización de la CEC. Durante dicho proceso, asimismo,



se realiza reposición de volumen mediante la infusión de una solución cristalóide, con el fin de reducir el impacto hemodinámico de la maniobra (140).

Varios autores indican que su aplicación podría ofrecer una reducción del sangrado y de los requerimientos transfusionales durante el perioperatorio temprano, si la realización de ANH está vinculada a programas de cirugía cardíaca mínimamente invasiva (141).

Sin embargo, otros autores también advierten que el uso indiscriminado de ANH podría acarrear efectos deletéreos derivados de la inducción a una hemodilución severa, como la anemia o alteraciones funcionales a nivel renal y microcirculatorio (142), por lo que la evaluación del volumen circulante y de la hemoglobina basal resulta esencial antes de su ejecución para reducir la incidencia de efectos adversos. Además de ello, Por otro lado, también ha de considerarse que la aplicación de ANH podría desencadenar una disfunción plaquetaria (143) derivada del almacenamiento estático de la sangre obtenida.

#### *2.4.6. Técnicas de depuración extrarrenal (TDE)*

Las TDE son una variedad de procedimientos que tienen en común la retirada de agua plasmática a través de una membrana de filtración semipermeable durante la CEC. Su objetivo terapéutico durante la CEC radica en la compensación de la hemodilución a fin de reducir la formación de edemas y de los requerimientos transfusionales. Las TDE han sido ampliamente utilizadas durante las últimas décadas tanto en cirugía cardíaca infantil como del adulto, pudiendo agruparse en tres tipos principales: la ultrafiltración continua (CUF), la ultrafiltración modificada (MUF) y la ultrafiltración de balance cero (ZBUF) (144).

La CUF es una técnica que permite reducir el agua plasmática de la volemia circulante de manera continua durante la CEC mediante un circuito de ultrafiltración colocado en paralelo a la misma, permitiendo concentrar los elementos formes y arrastrar, en el proceso, sustancias de bajo peso



molecular. Su facilidad de aplicación y la capacidad de contrarrestar la hemodilución hacen que cuente con mucha aceptación y algunos autores han indicado que puede reducir las cifras de lactato en el postoperatorio (145), a pesar de suponer una disminución significativa de la diuresis (146).

Sin embargo, actualmente no sólo no existe evidencia de que su aplicación de manera sistemática pueda mejorar los resultados durante el postoperatorio si no que, incluso, se ha observado que puede suponer un incremento en los niveles de las citoquinas IL-1 e IL-6 durante el periodo postoperatorio (147).

La MUF, o ultrafiltración modificada, es una técnica popularizada en cirugía cardíaca infantil que suele ser aplicada durante el periodo final de la CEC, tanto en sentido Arterio-Venoso como Venó-Arterial, con el fin de concentrar la volemia circulante del paciente. Estudios revelan que su utilización en adultos puede reducir el sangrado y los requerimientos transfusionales durante el postoperatorio, si bien, no se han observado diferencias en términos de morbimortalidad durante los 30 días posteriores a la cirugía (148). Otros autores han confirmado que su aplicación supone una reducción del sangrado postoperatorio y de los requerimientos transfusionales (149,150) pero existe cierta controversia con respecto a sus beneficios potenciales a nivel antiinflamatorio. A pesar de que algunos autores le confieren un beneficio adicional en la reducción de las complicaciones en el postoperatorio temprano (149), otros observaron que su aplicación eleva los niveles de citoquinas proinflamatorias como IL-6 o Tnf- $\alpha$  y de las moléculas de adhesión (ICAM) (150). Adicionalmente, otros autores advierte de que la realización de MUF puede suponer un aumento de la carga embólica entregada al paciente y una exacerbación de la respuesta inmune (144).

Dado que todas las observaciones anteriores con resultados contrapuestos se deben a estudios de bajo tamaño muestral, la evidencia actual no permite emitir un juicio claro acerca de sus beneficios clínicos en todos los pacientes, considerando que su aplicación puede resultar beneficiosa en grupos seleccionados de pacientes adultos. La aplicación de



MUF parece recomendable para los pacientes sometidos a cirugía valvular cardiaca que presentan cirrosis hepática concomitante, ya que puede reducir el sangrado, los requerimientos transfusionales y la estancia, así como mejorar la función hepática durante el postoperatorio (IIb B) (5,151).

La ZBUF, o ultrafiltración de balance cero, es una técnica que consiste en la filtración continua de altos volúmenes de líquido durante toda la CEC a través de un circuito de filtrado en paralelo al ECC, realizando reposición del volumen retirado mediante soluciones balanceadas. Su aplicación de baja intensidad (35 ml/kg) ha mostrado reducir los niveles de, IL-6, IL-10, Tnf- $\alpha$  y de troponinas cardiacas tras la CEC (152). Otros estudios, en que la ZBUF fue realizada bajo una modalidad más agresiva (3 l/m<sup>2</sup> de superficie corporal) además, pudo observarse una importante depleción de mediadores activos de la cascada del complemento en cuanto a C3a y C5a. Un estudio no aleatorizado mostró que en los pacientes en que se empleó ZBUF en rangos de 8-10 ml/kg/min, obteniendo una extracción media de 1100 ml, se produjo una reducción significativamente mayor de los niveles de citoquinas en comparación con la administración de 30 mg de metilprednisolona al inicio de la CEC, con respecto a los controles (153).

Recientemente, el equipo de Gholampour estudió los efectos de la realización de ZBUF como método para paliar los efectos adversos del uso de sangre autóloga en el purgado del circuito durante cirugía cardiaca infantil, pudiendo conferirle un carácter protector de la función pulmonar posterior, al observar una reducción del tiempo de ventilación mecánica de la estancia en UCI así como de los niveles de procalcitonina (154).

Un estudio prospectivo aleatorizado realizado por Matata y cols., que reclutó 190 paciente y mantuvo un seguimiento durante los 12 meses subsiguientes a la cirugía, observó que la aplicación de ZBUF supuso una menor morbimortalidad precoz y una disminución en los niveles de urea, creatinina y de la ratio NGAL/creatinina (102).

Por el contrario, y a pesar de evidenciarse beneficios a nivel subclínico, no existe una fuerte evidencia que permita asociar el uso de ZBUF con un



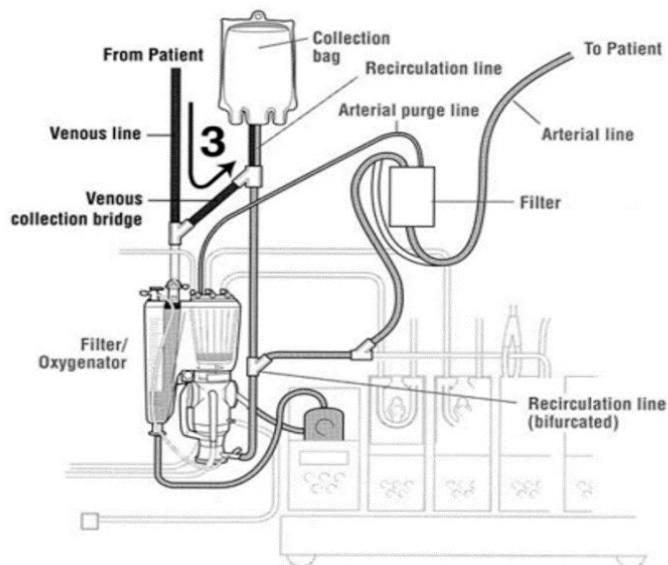
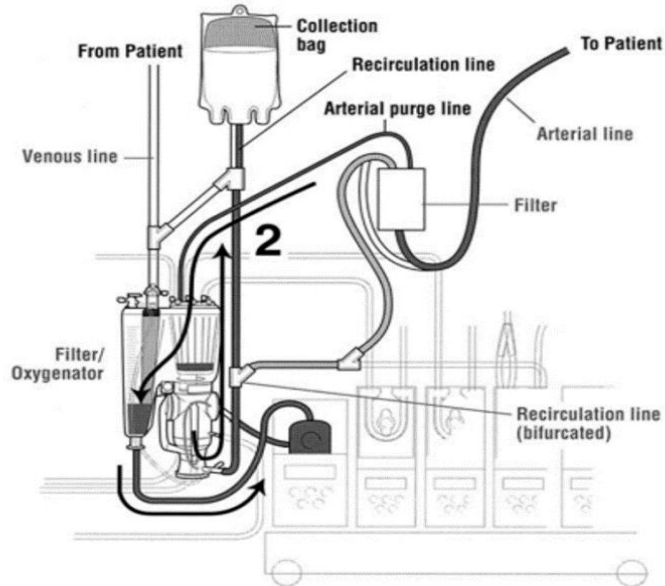
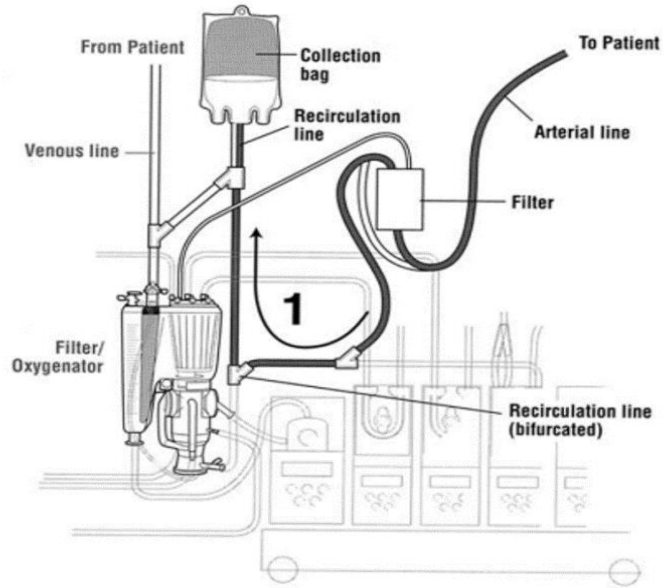
claro papel en la reducción de complicaciones a nivel neurológico o pulmonar (155,156), contando solamente con un nivel de recomendación moderado (7).

#### *2.4.7. Purgado Autólogo Retrógrado (RAP)*

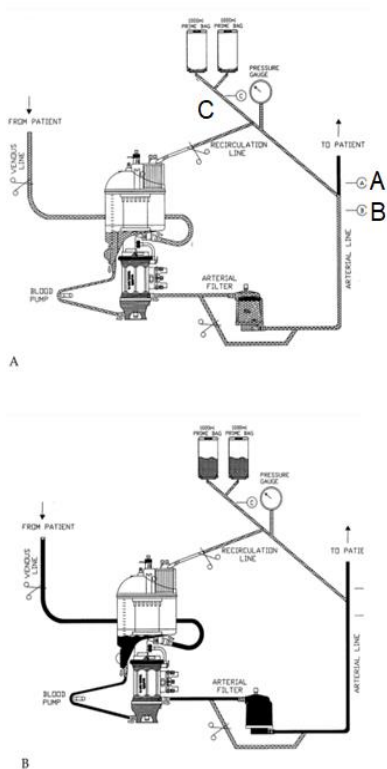
RAP es una técnica, que fue descrita por Panico y Neptune en el año 1960, que pretende ofrecer una retirada parcial del volumen de cristaloides empleado para purgar el circuito extracorpóreo y, con ello, contener la hemodilución. En el diseño de la primera técnica de cebado, sus autores indicaron que debía emplearse la propia sangre del paciente para repurgar un tramo del circuito extracorpóreo de manera retrograda tras la conexión del circuito a las cánulas, con lo que se permitía el desplazamiento parcial del líquido de cebado hacia una bolsa de deshecho (157).

Si bien dicho procedimiento contó con cierto grado de aceptación por parte de varios equipos de cirugía cardíaca, su auge no llegó hasta finales de los años 90 en que varios autores como Rosengart (Fig. 23) o Balachandran (Fig. 24) publicaron diferentes variaciones de la técnica que diferían de manera sustancial de la original (158,159).





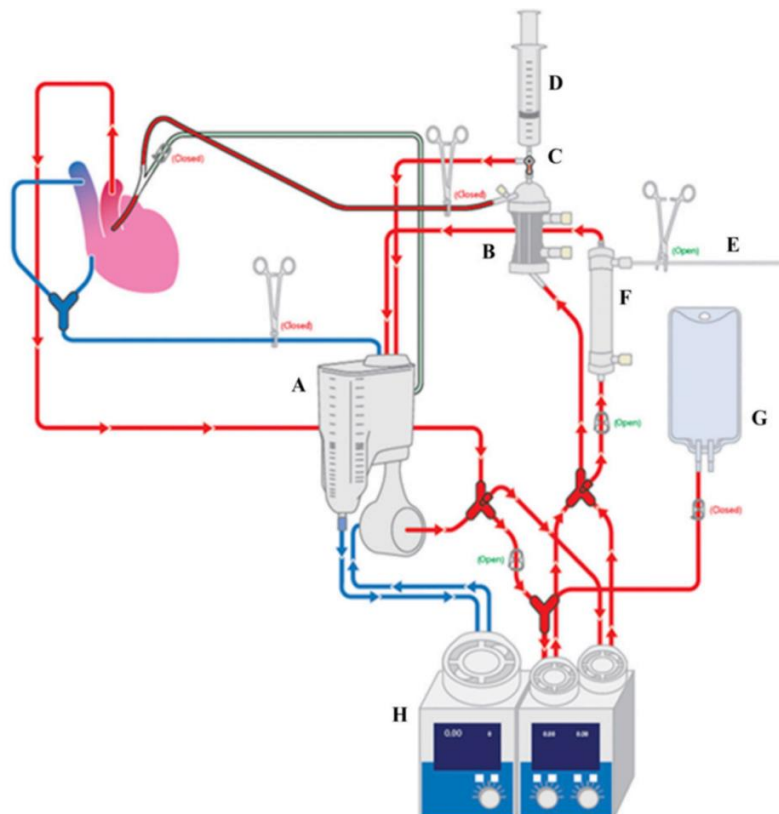
**Figura 23: Purgado Autólogo Retrógrado. (Rosengart y cols. 1998).** Se observa el esquema empleado por Rosengart para la realización de RAP modificado. A pesar de seguir llamándose purgado retrógrado, parte se realiza de manera anterógrada. Paso 1: El volumen de cebado de la línea arterial es recuperado retrógradamente hacia la bolsa colectora. Paso 2: se realiza un secuestro de la sangre arterial y se purga anterógradamente el oxigenador. Paso 3: se repurga la línea venosa de forma anterógrada. Imagen obtenida de: (158).



*Fig 1. (A) Diagrammatic representation of the cardiopulmonary bypass (CPB) circuit used. A, B, and C show positions where clamps are removed or applied at various stages during the retrograde autologous priming process. Displacement of priming solution from the arterial line: initially clamps are positioned at A, B, and C. When the aortic cannula is connected to the arterial line, the clamp at A is removed and the aortic pressure confirmed. The clamp at position C is slowly and partially removed to allow blood to flow retrograde from the patient's aorta into the arterial line displacing approximately 100 to 150 mL of priming solution into the prime bag. Once the arterial blood has reached the clamp at position B, the line clamp is reapplied at position A, and the clamp is removed from position B. (B) Displacement of priming solution from the venous side: once the venous line has been connected to the venous cannula, the variable occlusion clamp on the venous line is slowly released allowing venous blood to drain from the patient. At the same time, the arterial pump is slowly rotated at a sufficient flow (600 to 800 mL/min) to maintain a constant level in the venous reservoir. The venous blood slowly displaces the priming solution in the reservoir, oxygenator, and arterial line filter. Once the blood has reached the origin of the quarter-inch recirculation line, the clamp is removed from position A and reapplied at position C. The venous line is then fully opened and the pump flow is increased to establish full CPB.*

**Figura 24: Purgado Autólogo Retrógrado. (Balachandran y cols., 2002).** Esquema e instrucciones empleados por el equipo de Balachandran para la ejecución de RAP, mediante dos pasos principales. En un primer momento, se purgó retrógradamente la línea arterial, procediendo en un segundo tiempo a la obtención de volumen sanguíneo a través de la línea venosa para, posteriormente, recebar con sangre autóloga de manera anterógrada. Imagen obtenida de: (159).

Una nueva versión de RAP adaptada para su aplicación en el contexto de la cirugía cardiaca infantil, propuesta por Hagedorn y cols., permitió observar que la reducción hemodilucional derivada de su aplicación también se traduce en un menor requerimiento de hemoderivados en el postoperatorio de los pacientes pediátricos (160) (Fig. 25).



**Figura 25: Esquema para la aplicación del Purgado Autólogo Retrógrado pediátrico. (Hagedorn, 2019).** A: Oxigenador; B: Sistema de cardioplegia; C: llave de tres pasos; D: Jeringa luer-lock; E: línea del efluente; F: Hemofiltro; G: Cardioplegia de Del Nido, H: Bomba de rodillo. Imagen obtenida de: (160).

Hoffmann y cols, por medio de un estudio prospectivo aleatorizado, indicaron que la aplicación de RAP disminuyó el uso de hemoderivados, a pesar de que el tamaño del efecto observado no resultó muy marcado, ya que el número necesario a tratar fue de 8 pacientes para ahorrar la transfusión de un concentrado de hematíes. Del mismo modo, tampoco observaron diferencias significativas en cuanto a las horas de ventilación mecánica, el tiempo de ingreso en UCI o morbilidad postoperatoria



(161). A este respecto, los resultados obtenidos por Hoffmann concuerdan con lo observado previamente por Murphy y cols. en su estudio, en el que indicaron que los beneficios de RAP pueden quedar amortiguados por las características heterogéneas de la muestra ya que solo observaron su beneficio en pacientes que presentaron elevadas cifras de hematocrito preoperatorio (162).

Pese a que la aplicación de RAP ha llegado a contar con el máximo grado de recomendación para reducir el impacto de la CEC y potenciar la recuperación postoperatoria para algunos autores (5,7), actualmente existe cierta controversia respecto a sus beneficios en términos globales puesto que no se han podido observar diferencias en la reducción del tiempo de ventilación mecánica, en el tiempo de estancia en UCI y en la mortalidad operatoria. Además de ello, un reciente metaanálisis, realizado Vranken y cols., ha advertido que los estudios que sustentan las recomendaciones de su aplicación podrían contar con importantes sesgos que podrían sobreestimar su beneficio (163), lo que puede estar relacionado con la heterogeneidad en la praxis de la técnica entre grupos y con sesgos en la selección de los pacientes.



### 3. DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN:

La evidencia científica actual ha permitido conocer de manera exhaustiva los beneficios y limitaciones de las diferentes herramientas terapéuticas anteriormente expuestas y su contribución a la intensificación de la recuperación de los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular bajo CEC. Debido a ello, se ha observado que, si bien, su aplicación supone la mejoría de algunos de los parámetros observados en el postoperatorio, ninguna debería considerarse como “el patrón de oro” en la intensificación de la recuperación de dichos pacientes.

Tal como se ha observado anteriormente, la ausencia de una evidencia concluyente en el establecimiento de medidas que permitan contener la agresión durante la CEC podría radicar tanto en la heterogeneidad en la praxis de las mismas, en las deficiencias metodológicas empleadas durante el análisis de sus beneficios, la presencia de resultados controvertidos o en que el tamaño del efecto y de la muestra no sean suficientes como para que el trascienda más allá del ámbito subclínico.

Una reciente encuesta a nivel europeo reveló que, pese a la relevancia de los efectos deletéreos de la hemodilución, transfusión y anemia, pudo observarse entre los centros participantes que, solamente, un 25% contaba con programas de MICS, un 32% aplicaba estrategias tipo MiECC y un 38% empleaba técnicas de cebado autólogo, existiendo una gran heterogeneidad entre países (164).

Considerando todo lo anterior parecía esencial diseñar una nueva estrategia terapéutica, multimodal, estandarizada y fácilmente replicable, que estuviese basada en el conocimiento fisiopatológico de la CEC y sus interacciones (81), para conseguir intensificar la recuperación de los pacientes sometidos a la misma.

De este modo, durante el año 2014, el equipo de perfusión del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca describió el procedimiento conocido como “Recebado Anterógrado Hemático (HAR)”, como una nueva estrategia terapéutica enfocada en reducir la agresión originada por la hemodilución y



la exposición de la sangre a superficie extraña. Para tal fin, se diseñó HAR bajo la combinación y adaptación de medidas como los MiECC, el VAVD, el inicio de la CEC con la línea venosa libre de líquidos y el recebado hemático del circuito, que fue concebido bajo una nueva metodología más eficiente. De este modo, se consiguió ofrecer un procedimiento que reduce la hemodilución derivada del inicio de la CEC a tan sólo 300ml (165,166).



## 4. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

### 4.1. JUSTIFICACIÓN

Considerando que la recuperación intensificada del paciente sometido a cirugía cardiovascular requiere de un abordaje multimodal, resulta necesario potenciar el uso de herramientas que puedan reducir el impacto de la CEC y con ello contribuir a la mejora de los resultados. Puesto que las medidas propuestas hasta el momento para contener los efectos deletéreos de la CEC cuentan con un efecto limitado, debido a que ofrecen un tamaño del efecto poco trascendente en términos globales o adolecen de heterogeneidad en su ejecución, ninguna cuenta con el nivel de evidencia como para ser considerada “el patrón de oro” de manera aislada.

Dado que la estrategia HAR aúna los beneficios teóricos de técnicas como el recebado del circuito, la reducción de la superficie de contacto y la aplicación de drenaje facilitado, que ya han mostrado ofrecer cierta capacidad de reducir el impacto de la CEC en algunos aspectos del postoperatorio, es probable que el efecto sinérgico supere el que ofrecen las medidas que lo componen de manera aislada. Del mismo modo, la descripción del material y metodología de manera detallada y estandarizada, facilita la replicabilidad de los resultados y la reducción de sesgos en el análisis de los mismos.

Ha de tenerse en cuenta que los efectos adversos derivados de la CEC que interfieren con el proceso de recuperación del paciente parecen tener origen en una exacerbación de la respuesta coagulopática, de la respuesta inflamatoria, así como de la liberación de embolia gaseosa. Dado que el beneficio potencial ofrecido por la aplicación de HAR se orienta a estos aspectos, resulta imprescindible la evaluación de su impacto de manera bio-psicosocial a lo largo de diferentes momentos del postoperatorio.



## 4.2. OBJETIVOS:

### 4.2.1. Objetivo principal

Determinar si la HAR es una práctica segura que permite intensificar la recuperación del paciente sometido a cirugía cardiovascular bajo CEC durante el periodo postoperatorio.

### 4.2.2. Objetivos secundarios:

1. Medir el impacto de la aplicación de HAR en cuanto a los requerimientos transfusionales durante el periodo postoperatorio y hasta el alta.
2. Observar si su aplicación permite reducir la exposición a tiempos de ventilación mecánica más allá de las 10h.
3. Analizar si HAR permite facilitar el alta precoz de UCI, reduciendo la necesidad de estancias más allá del segundo día tras la cirugía.
4. Verificar si HAR resulta ser un procedimiento seguro o si, por el contrario, implica algún incremento en la morbi-mortalidad durante el ingreso.
5. Determinar si existe algún incremento del riesgo embólico derivado de la aplicación de drenaje venoso activo por vacío y el inicio de la CEC con la línea venosa libre de líquidos.
6. Evaluar la influencia de HAR sobre la praxis neurocognitiva de los pacientes sometidos a CEC durante el postoperatorio temprano a medio plazo y con respecto al estado basal.
7. Estimar el impacto económico a nivel transfusional y de estancia en UCI.







## 5. HIPÓTESIS

La hipótesis nula de este trabajo considera que la aplicación de Recebado Anterógrado Hemático no conlleva la recuperación intensificada de los pacientes expuestos a Circulación Extracorpórea, en términos de reducción de la estancia o del impacto bio-psicosocial en la salud del paciente

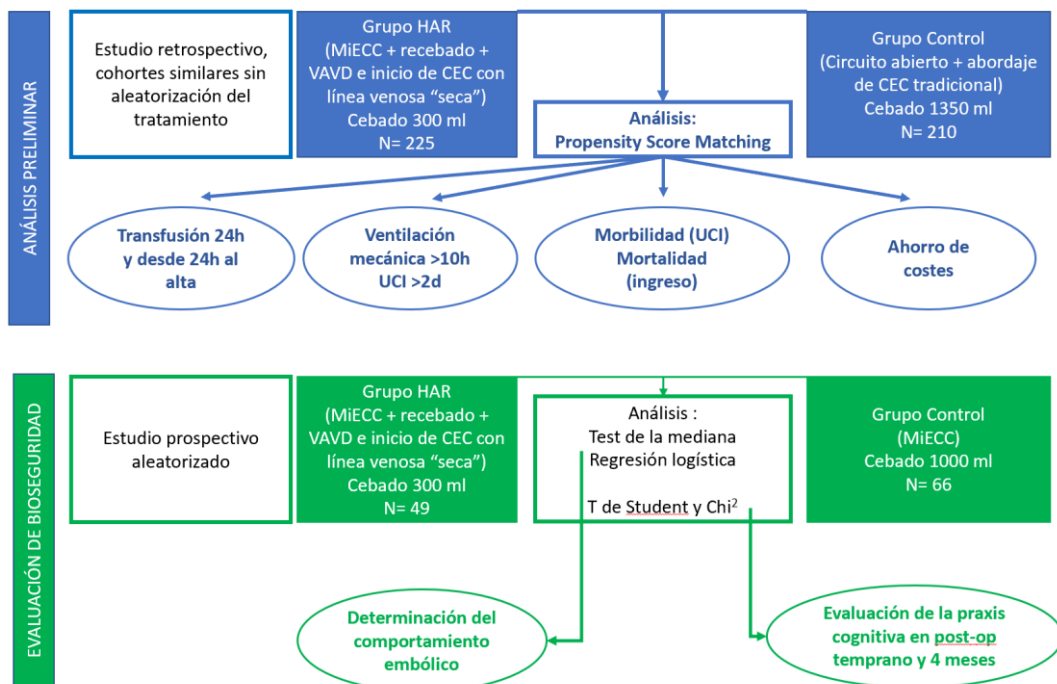
La hipótesis alternativa propone que la aplicación de Recebado Anterógrado Hemático representa una implementación de la recuperación de los pacientes expuestos a CEC durante el periodo postoperatorio, reduciendo el impacto bio-psicosocial y la exposición a tiempos prolongados de recuperación tras la cirugía.



## 6. METODOLOGÍA:

El estudio se ejecutó en dos fases bien diferenciadas, por un lado, se realizó un análisis retrospectivo de dos cohortes de pacientes de características similares, sin aleatorización del tratamiento. La estimación del efecto de HAR en los primeros pacientes tratados desde la estandarización de la técnica, fue obtenida mediante la técnica de puntaje de propensión, empleando un grupo control histórico tratado con un circuito y una perspectiva de manejo tradicionales.

Posteriormente se inició un ensayo clínico, aleatorizado y con doble ciego, para evaluar la bioseguridad de la técnica, auditando tanto la carga embólica como la variación en la praxis cognitiva. De este modo, se comparó un grupo tratado con HAR con un grupo control, en que solamente se aplicó el mismo diseño de MiECC. (Fig. 26)



**Figura 26. Etapas de la investigación realizada.** En el esquema se estructuran las diferentes partes del estudio, así como las variables analizadas. El análisis preliminar reclutó pacientes entre 2012 y 2016 (Grupo control: 2012-2014 vs. Grupo a tratar: 2014-2016). Por otra parte, en el estudio de bioseguridad incluyó pacientes reclutados entre 2016 y 2018.



## 6.1. EVALUACIÓN DEL IMPACTO DE HAR VS CEC TRADICIONAL:

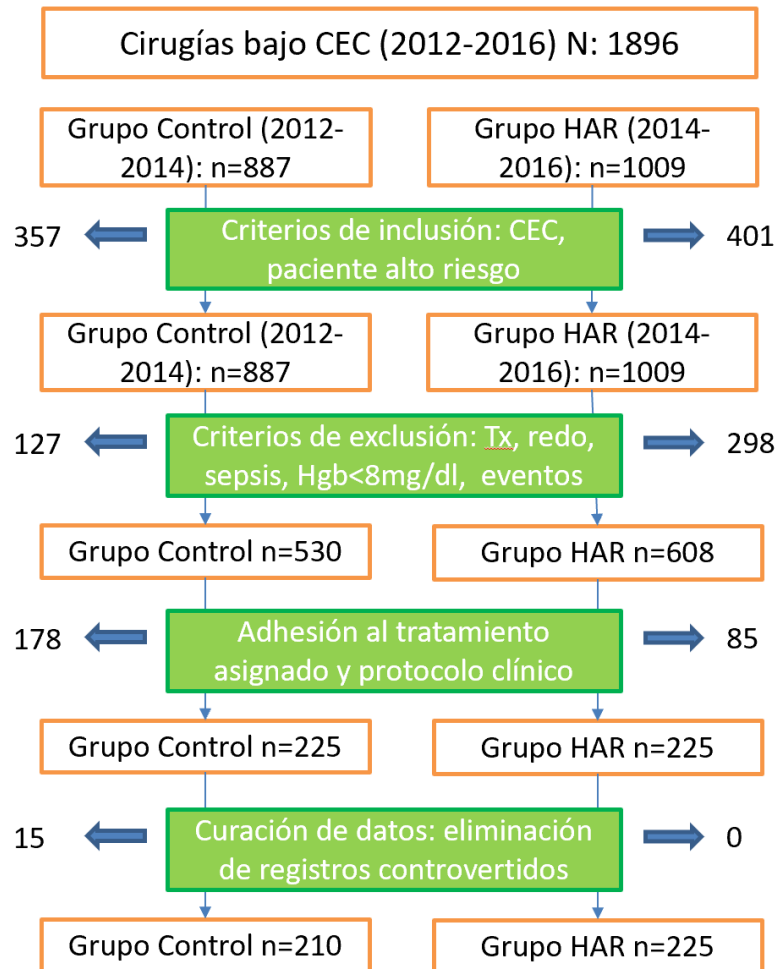
### 6.1.1 Diseño del estudio

Una vez obtenida la aprobación del Comité de Bioética del centro (Anexo 1), se realizó un estudio retrospectivo mediante la técnica de puntaje por propensión con emparejamiento por núcleo (Propensity Score Matching), mediante el cual se estimó el efecto de HAR en dos cohortes de pacientes no concurrentes en el tiempo que presentaron características similares, siendo conducida la CEC de una manera convencional en el grupo control (GC) y aplicado el procedimiento HAR en los tratados (GH).

Dada la ausencia de datos relativos tamaño del efecto esperado, al ser éste el primer estudio realizado al respecto, no fue posible realizar un cálculo previo del tamaño muestral por lo que se optó por considerar un marco temporal de dos años para cada grupo, aplicando los criterios de selección indicados a continuación.

### 6.1.2 Descripción de la muestra

El GH fue reclutado en el periodo de los dos años subsiguiente a la estandarización de HAR para todos los pacientes tratados propuesto para cirugía cardiovascular electiva bajo CEC en nuestro Servicio, desde enero de 2014 a diciembre de 2016. El GC fue reclutado de forma retrospectiva, considerando una cohorte de pacientes operados bajo los mismos criterios de manejo clínico, con características preoperatorias similares a las del GH y que fue operada entre enero de 2012 y diciembre de 2014 (Fig. 27).



**Figura 27. HAR vs CEC. Diagrama CONSORT de configuración muestral.** A fin de tratar de obtener dos grupos comparables, fueron eliminados aquellos pacientes que no cumplieron los criterios de inclusión, existió controversia entre los registros electrónicos y en papel o se observó un desvío en el protocolo de manejo clínico. Abreviaturas: CEC: circulación extracorpórea; HAR: recibido anterógrado hemático; Tx: trasplante cardiaco; Redo: reintervención temprana; Hgb: hemoglobina plasmática; eventos: pinzamiento arterial múltiple, entrada múltiple en CEC, soporte extracorpóreo de larga duración.

### 6.1.3 Criterios de inclusión

En la composición de la muestra, fueron reclutados aquellos pacientes que mostraron un riesgo moderado-alto, al presentar un EUROSCORE logístico de al menos cinco puntos además de comorbilidades de tipo vascular, metabólico, edad mayor de 65 años y/o requerir cirugía combinada (ej. Cirugía coronaria + valvular) (Fig. 27).



#### 6.1.4 Criterios de exclusión

Fueron excluidos aquellos pacientes que presentaron una hemoglobina preoperatoria < 8 g/dl, cirugías urgentes, emergentes o trasplantes, endocarditis, casos que fueron reintervenidos en las primeras 48 h, y procedimientos que requirieron de varias entradas en CEC para obtener un resultado quirúrgico satisfactorio (Fig. 27).

#### 6.1.5 Equipamiento

La derivación extracorpórea fue conducida mediante la bomba corazón pulmón Stöckert S5® (Livanova™ PLC, Londres) y el soporte del recuperador celular AutoLog® (Medtronic™ PLC, Minneapolis, Minnesota).

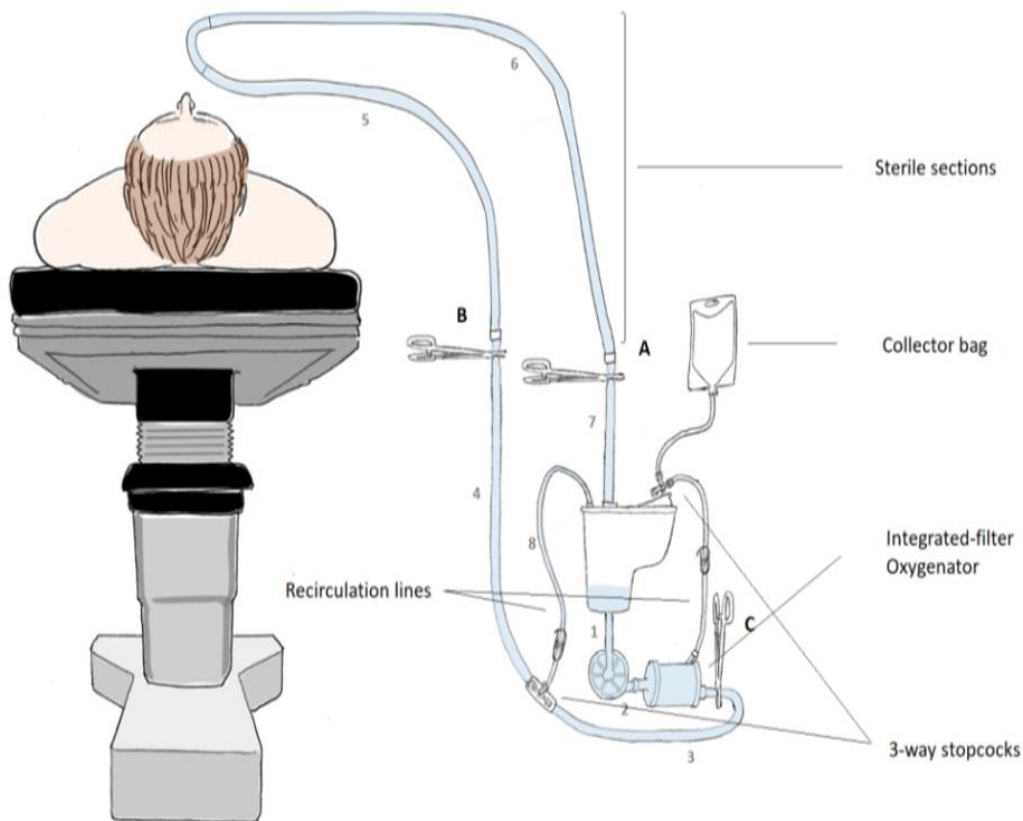
Ambos grupos recibieron circuitos biocompatibles, que emplearon como cabezal arterial la bomba centrífuga Revolution® (Livanova™ PLC, Londres).

Los pacientes con elevada superficie corporal ( $\geq 1,8$  m<sup>2</sup>) fueron tratados con un oxigenador Capiox FX25® (Terumo Corp., Tokio, Japón), mientras que los pacientes de baja superficie corporal (<1,8 m<sup>2</sup>) recibieron tratamiento de soporte extracorpóreo con el oxigenador Inspire 6F® (Livanova™ PLC, Londres).

#### 6.1.6 Procedimiento estandarizado HAR:

Los pacientes del GC, fueron tratados con un circuito convencional que incluyó una línea venosa de ½ pulgada, requiriendo 1350 ml de cebado cristalóide.

Los pacientes del GH fueron tratados con un MiECC Clase IV (127,166) estandarizado, que fue cebado inicialmente con 1000 ml de Isofundin (B. Braun, Melsungen, Germany) (Fig. 28).



**Figura 28. Diseño estandarizado del MiECC Clase IV empleado en HAR.** Sterile section: sección estéril; Collector bag: bolsa colectora; Integrated-filter oxygenator: oxigenador con filtro integrado; 3-way stopcocks: llaves de tres pasos; Recirculation lines: líneas de recirculación. Tubuladuras del circuito: 1: 3/8 x 35 cm. 2: 3/8 x 40 cm. 3: 3/8 x 25 cm. 4: 3/8 x 55 cm. 5: 3/8 x 135. 6: 3/8 x 105 cm. 7: 3/8 x 40 cm. 8: 1/8 (doble Luer-lock macho) x 70 cm con clamp integrado. Adaptado de: (167).

Antes del inicio de la CEC, el anestesiólogo y el perfusionista se coordinaron para mantener una PAM en el intervalo de 60-90 mmHg durante la realización de HAR. Para ello, se emplearon bolos de fenilefrina (0,1 µg/ml) para compensar las maniobras de secuestro de volemia arterial hacia el reservorio de cardiectomía, permitiendo así realizar el recibado anterógrado del circuito y reducir la hemodilución a tan sólo 300ml.





El proceso se realizó de manera estandarizada, para todos los pacientes que fueron tratados, mediante la ejecución de los siguientes pasos (Fig. 29):

1. Recuperación de línea venosa: Empezando en la posición 1, se inicia VAVD a -30 mmHg. Se retira pinza A, recuperando  $300 \pm 50$  ml de volumen cristaloide en el reservorio. Se recoloca la pinza A al terminar y desactivar VAVD dejando la línea venosa sin ningún contenido.

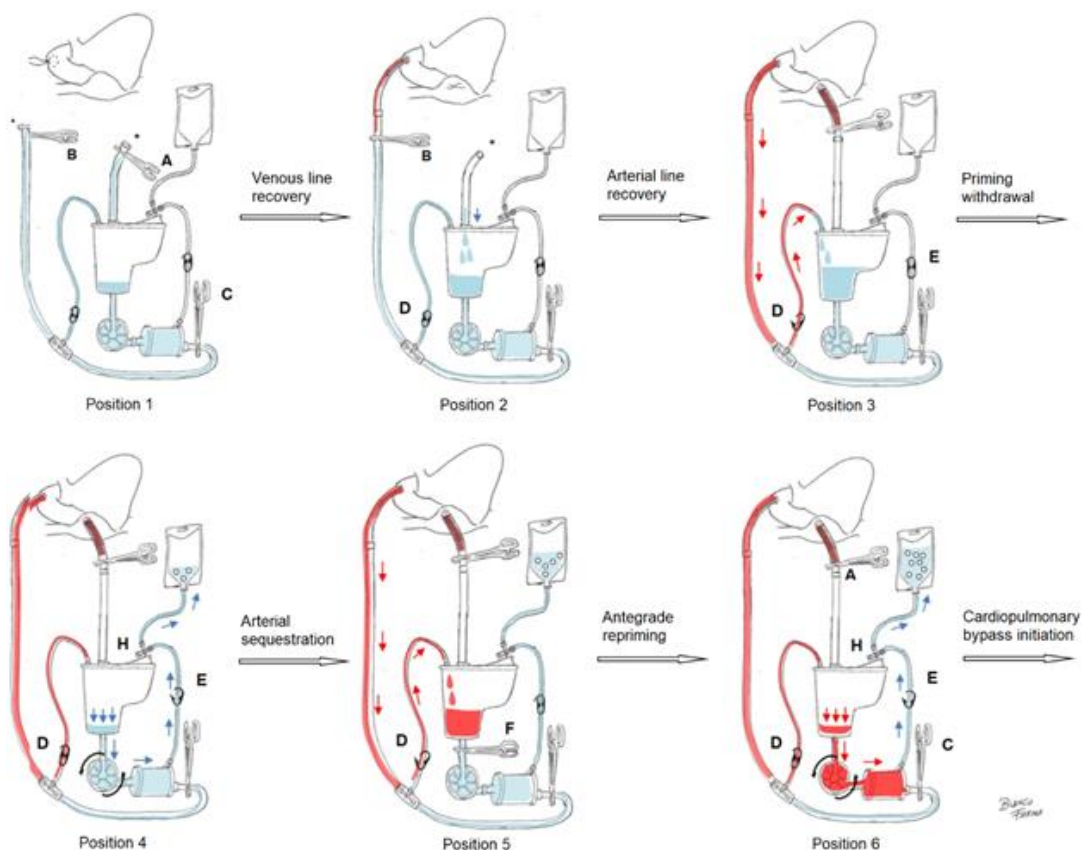
2. Recuperación de línea arterial: Iniciando en la posición 2, se retira la pinza B tras la conexión de la línea arterial a la cánula aórtica. A continuación, se retira la pinza D, dejando que la sangre fluya retrógradamente desde la aorta desplazando el suero contenido en ella hacia el reservorio, incluyendo la línea de recirculación, y se cierra la pinza D, de nuevo, para evitar que entre sangre en el reservorio. Durante dicha maniobra, la presión arterial media debe ser mantenida por encima de 60 mmHg suponiendo una colecta de 50-80 ml adicionales de cristaloide.

3. Descarte del cebado: Se incrementa la rotación de la centrífuga hasta 2000 rpm y, después, se abre la pinza E. Ello debe desplazar el volumen de solución cristaloide contenida en el reservorio hacia la bolsa colectora hasta eliminar todo el volumen del reservorio (nivel cero).

4. Secuestro arterial: Se coloca la pinza F en la salida del reservorio para prevenir la precipitación de sangre hacia el circuito durante dicha maniobra. Tras ello, se abre la pinza D suavemente (manteniendo un flujo retrógrado por línea arterial ente 100 y 300 ml/min y una presión arterial media superior a 60 mmHg) hasta obtener 300-400 ml de sangre en el reservorio. Se cierra, tras ello, la pinza D.

5. Recebado anterógrado: Se incrementa la rotación de la centrífuga hasta 2000 rpm, después se abre la pinza E para repurgar el circuito. El recebado anterógrado debe realizarse hasta que la sangre alcance la bolsa colectora para maximizar los beneficios del procedimiento. Una vez terminada dicha maniobra, es necesario garantizar que las pinzas D y E están cerradas, así como la llave de tres pasos H, que bloqueará el flujo de la bolsa colectora.

**6. Inicio de la CEC:** Se programa el VAVD a -30 mmHg y se retira la pinza A hasta rellenar de sangre la línea venosa hasta rebasar el nivel mínimo de seguridad del reservorio. Se aumenta la rotación de la centrífuga hasta 1500 rpm y se retira la pinza C, incrementando de manera progresiva la velocidad hasta alcanzar el flujo objetivo, verificando un adecuado retorno venoso. (167).



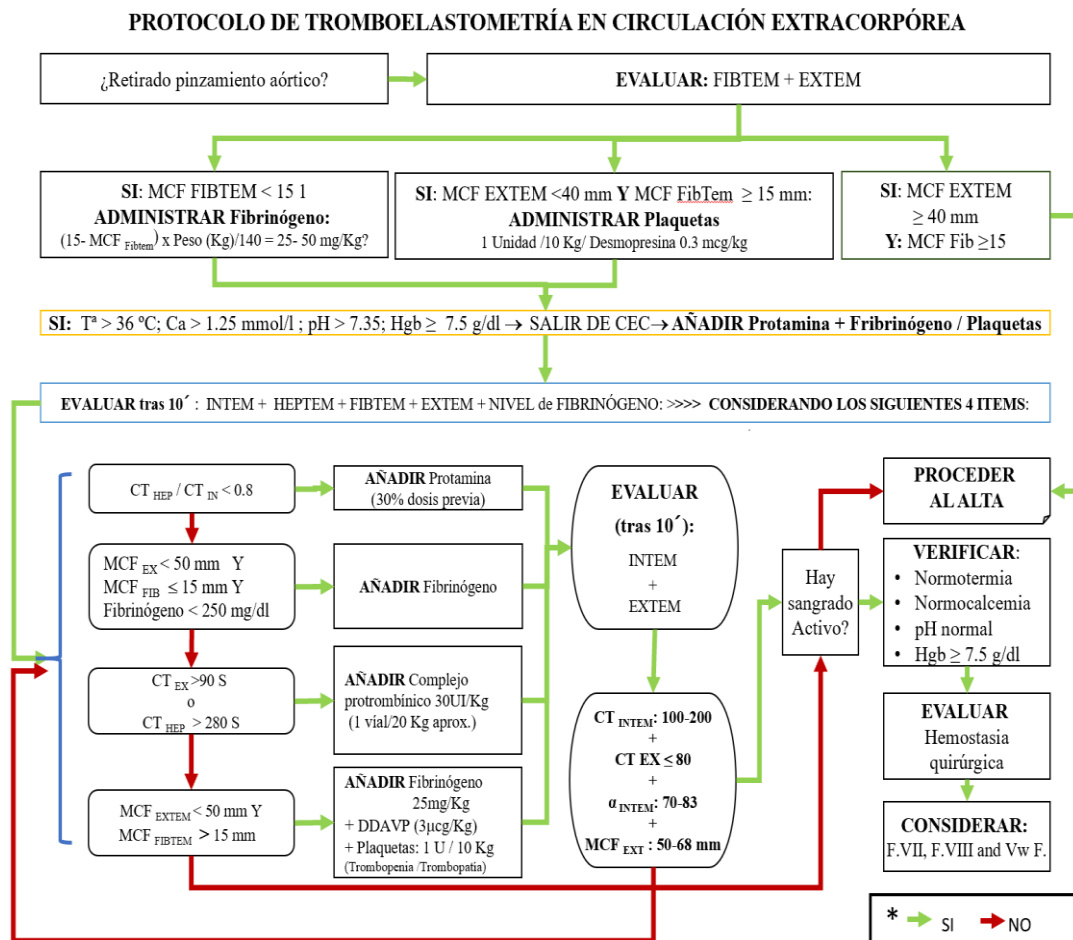
**Figura 29: Recebado Anterógrado Hemático: procedimiento estandarizado en 6 pasos.** *Venous line recovery:* recuperación del contenido de la línea venosa; *Arterial line recovery:* recuperación retrógrada del suero de la línea arterial; *Priming withdrawal:* descarte del excedente de cebado del reservorio hacia la bolsa colectora; *Arterial sequestration:* obtención de sangre autóloga hacia el reservorio de cardiotomía; *Antegrade repriming:* recibado anterógrado del circuito de manera anterógrada; *Cardiopulmonary bypass initiation:* inicio de la derivación extracorpórea con la línea libre de líquidos y el apoyo de drenaje venosos asistido por vacío. Obtenido de: (167).



6.1.7 Manejo clínico:

Todos los pacientes fueron tratados bajo los mismos protocolos de manejo a nivel de perfusión, anestesia y transfusión. El índice de bomba y la presión arterial media fueron mantenidos dentro del rango de 2.0 to 2.4 l/min/m<sup>2</sup> y 50 to 80 mmHg, respectivamente. La euglicemia, osmolaridad y equilibrio ácido base fueron mantenidos activamente en un rango fisiológico bajo una estrategia alfa-stat. Asimismo, la temperatura se mantuvo siempre por encima de los 35°C. La cardioplegia fue parcialmente hemática, intermitente y predominantemente anterógrada en todos los casos.

La transfusión de concentrados de hematíes fue indicada cuando el paciente presentó una hemoglobina inferior a 8 mg/dl. Por otro lado, la prescripción de plasma, plaquetas y factores aislados fue guiada mediante la aplicación de las recomendaciones elastométricas realizadas con ROTEM Delta (Werfen, España) y del algoritmo definido en la figura 30.





**Figura 30. Algoritmo de manejo de hemoderivados tras la CEC.** Abreviaturas: Hgb: hemoglobina, CEC: circulación extracorpórea, MCF: máxima firmeza del coágulo, CT: tiempo de formación del coágulo, DDAVP: desmopresina,  $\alpha$ : ángulo alfa, F.: factor, Vw F.: factor de Von Willebrand.

#### 6.1.8 Análisis estadístico:

Considerando la naturaleza retrospectiva de la muestra, para estimar el efecto de HAR en los tratados, se empleó la metodología de puntaje por propensión con emparejamiento por núcleo (168). Las características de la muestra se definieron empleando medianas, desviaciones estándar y cuartiles para las variables continuas, debido a su no normalidad. Las variables dicotómicas fueron definidas mediante proporciones.

Después, el emparejamiento por núcleo en torno a puntaje por propensión fue aplicado a fin de estimar el efecto de HAR (168). El puntaje de propensión se estimó mediante regresión logística usando como covariables sexo, peso, edad, superficie corporal, EUROSCORE, creatinina preoperatoria, hematocrito previo, historia de ictus, presencia de diabetes y el tipo de cirugía. Se consideró que una covariable estaba balanceada ante una diferencia estandarizada inferior al 10% y un ratio de la varianza comprendido entre los valores 0.5 y 2 (169,170).

Después se estimó el efecto medio del tratamiento en los tratados (ATE) mediante la técnica Bootstrap, empleando 100, 1000 y 2000 iteraciones para asegurar la convergencia del modelo. ATE se definió como el efecto medio del tratamiento en los tratados menos el efecto medio que habrían presentado en caso de no haber recibido el tratamiento. Asimismo, los intervalos de confianza del 95% fueron también construidos mediante Bootstrap y los resultados presentados fueron los correspondientes a 2000 iteraciones (168–170). El análisis estadístico fue realizado mediante el programa Stata v.14, StataCorp LP.



### 6.1.9 Impacto económico:

Con el objetivo de determinar el impacto económico de HAR, se consideró la estimación del efecto del tratamiento en los tratados respecto a las variables resultado relativas a los requerimientos transfusionales y a la estancia en UCI, así como el coste unitario por proceso publicado en el boletín oficial de la Región de Murcia (171).



## 6.2. ANÁLISIS DE BIOSEGURIDAD: CEC VS MiECC

### 6.2.1. Diseño del estudio

Se realizó un estudio de carácter prospectivo aleatorizado con medidas de enmascaramiento tipo doble ciego, obteniendo la aprobación del Comité de Ética e Investigación Clínica del hospital Virgen de la Arrixaca y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) (Anexo 1), así como su registro como ensayo clínico (172).

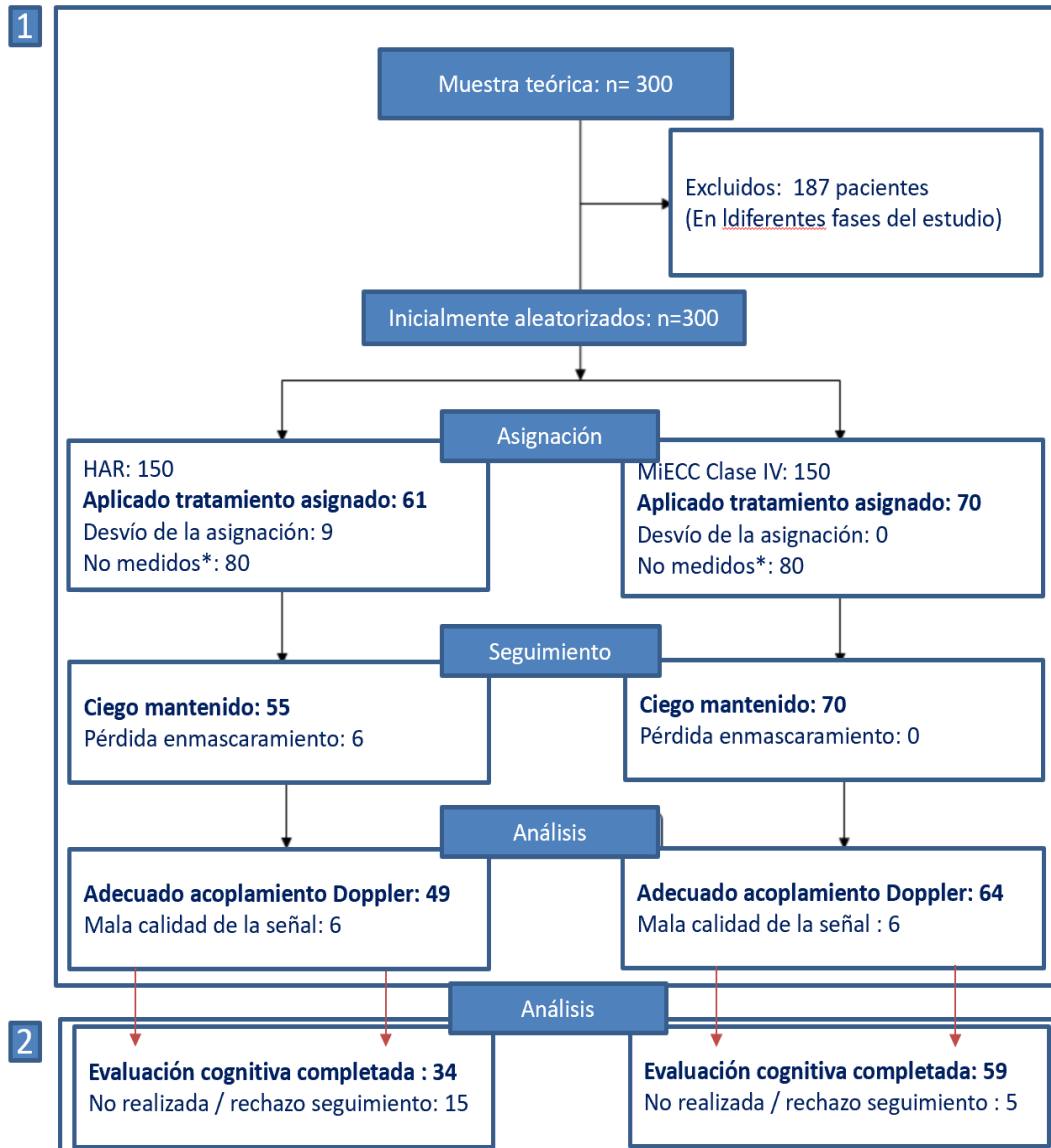
### 6.2.2. Población a estudio

Se reclutó una muestra de 140 pacientes, a los cuales les fue requerida la aceptación de un consentimiento informado en que se describió tanto la intervención propuesta como el carácter aleatorio en la asignación del tratamiento.

Fueron reclutados aquellos pacientes propuestos para una cirugía cardiaca electiva que implicase el recambio o reparación de alguna de las válvulas cardiacas bajo circulación extracorpórea y cumplieran criterios de elegibilidad.

Como criterios de exclusión, fueron descartados los casos programados en que no se intervino sobre ninguna de las válvulas cardíacas, los procesos urgentes, emergentes, reintervenciones y sépticos, así como aquellos pacientes en que no fue posible mantener las medidas de enmascaramiento, hubiese una alteración del tratamiento asignado, no se obtuviesen mediciones confiables de la embolia mediante Doppler o no se completase el seguimiento neurocognitivo.

De este modo, 25 pacientes fueron retirados del estudio en diferentes fases del estudio de la embolia reduciéndose la muestra finalmente analizada a 113 pacientes (Fig. 31).



**Figura 31: HAR vs MiECC: diagrama CONSORT de configuración muestral.**

Abreviaturas: 1: Estudio de la embolia mediante Doppler pulsado, 2: Estudio de la variación en la praxis cognitiva tras la cirugía.

\* La medición se vio interrumpida por avería en el sensor Doppler tras varias mediciones imprecisas, lo que supuso una merma de la muestra inicial.

Con respecto al análisis de la praxis cognitiva, otros 12 pacientes fueron descartados del estudio neurocognitivo durante la evaluación basal por no usar castellano como lengua materna, reduciéndose la muestra a 103 pacientes, pudiendo completar hasta la última evaluación un total de 90.



### 6.2.3. Asignación de tratamiento

Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria a dos grupos, un grupo a tratar (HAR) en que se aplicaron las maniobras de recebado anterógrado hemático, previamente descritas y un grupo control (GC) en el que se inició la CEC de manera convencional (Fig. 31).

Las medidas de enmascaramiento evitaron que, tanto el paciente, como el evaluador cognitivo, el anestesiólogo y todo el personal encargado de los cuidados hasta el alta fueran conocedores del tratamiento asignado, a excepción del perfusionista a cargo de la CEC y la medición embólica.

A fin de garantizar las medidas de enmascaramiento, durante los casos pertenecientes al GC se simuló la aplicación de HAR.

### 6.2.4. Equipamiento

En todos los casos se empleó como bomba corazón-pulmón la STÖCKERT S5, (Livanova™ PLC, Reino Unido) y un circuito minimizado MiECC Clase IV con impulsor centrífugo, tubuladuras de 3/8 de pulgada y recubrimiento biopasivo.

Los pacientes cuya superficie corporal fue mayor de 1,8 m<sup>2</sup> recibieron un MiECC que incluyó el oxigenador Capiiox FX25 y el rotor centrífugo Capiiox (Terumo Corp.™, Japón) con sistema de adaptación a la bomba S5, mientras que en pacientes de menor tamaño se empleó el oxigenador Inspire 6F® con la centrífuga Revolution (Livanova™ PLC, Reino Unido).

El purgado de todos los circuitos se efectuó con 1000 ml de solución cristalóide balanceada Isofundin®, (B Braun™, Alemania) con 10.000 unidades de heparina sódica.

En todos los casos se aplicó el recuperador celular Autolog® (Medtronic™, EEUU), procesando el volumen residual del circuito de CEC antes de reinfundirlo al paciente.





En los casos que fue requerido, y la volemia sanguínea del paciente así lo permitió, a fin de contrarrestar la hemodilución acontecida durante la cirugía y evitar cifras de hemoglobina inferiores a 8 mg/dl, se realizó CUF empleando el hemofiltro Renaflo II HF 2000® (Minntech™, EEUU).

Con el objetivo de favorecer la neuroprotección de los pacientes se realizó medición la profundidad anestésica por medio del análisis biespectral BIS® (Medtronic™, EEUU) así como la oximetría cerebral bilateral a través del dispositivo INVOS® de (Medtronic™, EEUU).

Durante la CEC se realizaron gasometrías arteriales y venosas seriadas, a través del dispositivo ABL800 Flex® (Radiometer Copenhagen™, Dinamarca) y se monitorizó la anticoagulación mediante TCA, utilizando un Hemochron Signature Élite® (Werfen™, España).

Por otra parte, los requerimientos de factores procoagulantes fueron determinados mediante la aplicación de tromboelastometría rotacional con el dispositivo ROTEM® (Werfen España™), tras la reversión de la anticoagulación con protamina en relación 1:1 con la dosis de carga inicial.

Asimismo, y en todos los casos, el anestesiólogo verificó la correcta colocación de las cánulas tras las maniobras de canulación mediante ETE, así como el estado valvular y hemodinámico del paciente tras la inducción anestésica, durante el suministro de la cardioplegia y tras el desclampaje aórtico.

La evaluación neurocognitiva fue realizada mediante formularios en papel, diseñados específicamente para la realización del Test del Reloj y el Fototest, además de un teléfono móvil POCOPHONE F1 (Xiaomi, China) que permitió la aplicación del test de memoria visuoespacial (1,173,174)

#### 6.2.5. Manejo del paciente:

Durante la CEC se mantuvo un índice de bomba que osciló entre 2 y 2,4 lpm/m<sup>2</sup>, en función de los requerimientos del paciente observados a través de la monitorización empleada. Se tomó como objetivo el mantenimiento de



una PAM comprendida entre 60 y 90 mmHg tratando de evitar disminuciones en la oximetría cerebral mayores del 15% sobre la línea base primando la adaptación del flujo entregado sobre otras estrategias.

La transfusión durante el proceso quirúrgico trató de minimizarse, empleando una estrategia transfusional con orientación restrictiva, evitando el uso de concentrados de hemáties ante cifras de Hgb superiores a 8 g/dl. La transfusión de otros hemoderivados como plasma o plaquetas, así como de concentrados de fibrinógeno o de complejo protrombínico, fue guiada a través de los resultados de las pruebas de tromboelastometría y el algoritmo de manejo de hemoderivados tras la CEC (Fig., 30).

La interpretación de las gasometrías sanguíneas seriadas condicionó el manejo del intercambio gaseoso durante CEC, adoptando la metodología alpha-stat. Asimismo, se realizó la corrección de excesos de bases inferiores a -3 por medio de la administración de bicarbonato 1M, y se evitaron cifras de glucemia superiores a 200 mg/dl mediante la inyección de insulina rápida en bolos. Del mismo modo, se mantuvo la osmolaridad en un rango de 280-300 mmol/l, empleando concentrados de albúmina humana al 20% o NaCl al 20% según los requerimientos observados mediante las determinaciones analíticas.

En los casos que se aplicó VAVD, se monitorizó la presión de succión en el reservorio de cardiectomía, evitando presiones negativas que sobrepasaran los -40 mmHg.

El manejo de la temperatura del paciente se orientó hacia la normotermia estricta (36-37 °C), lo que requirió de calentamiento activo durante la cirugía para compensar la pérdida de calor ante la exposición al ambiente de la sala. La cardioprotección se llevó a cabo mediante cardioplegia Del Nido, fría, anterógrada e intermitente en todos los casos, con dosis inicial de 1000 ml y repetición de dosis en los casos puntuales que requiriesen extender el pinzamiento aórtico más allá de los 90 minutos.

La anticoagulación completa se obtuvo mediante la administración de heparina sódica en dosis de carga de 3mg/kg antes de la CEC, con el



objetivo de mantener un TCA objetivo comprendido entre 400 y 450 segundos.

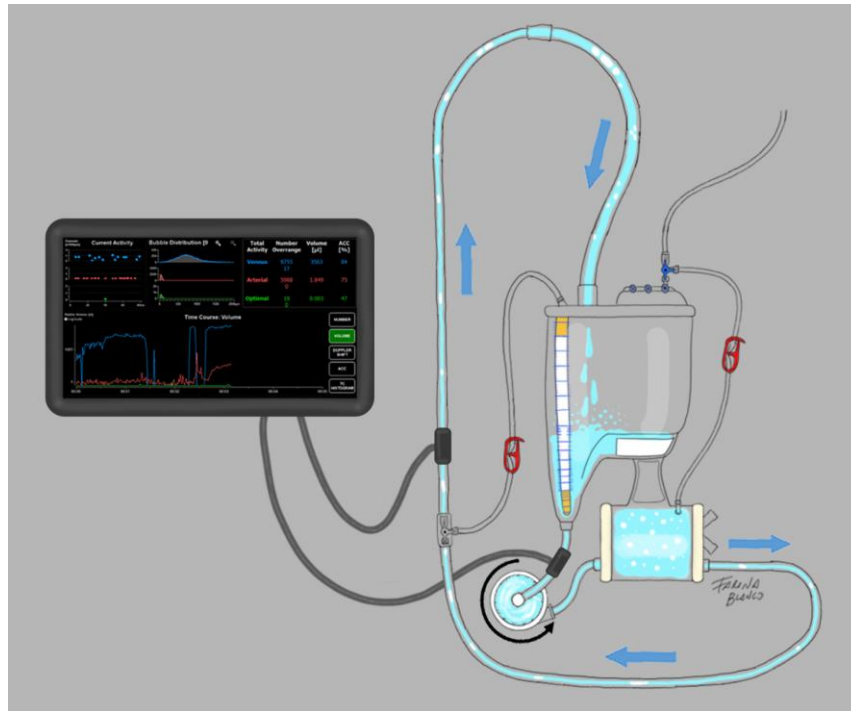
En las situaciones que se observó una anticoagulación deficiente, evidenciada por la imposibilidad de obtener TCA en rango objetivo pese a llegar a dosis de heparina de 5 mg/kg, se procedió a suministrar antitrombina III recombinante en dosis de 1000 U.I.

Tras la finalización de la CEC, se realizó reversión con protamina en proporción 1:1 sobre la dosis de carga, con comprobación de TCA final y redosificación en caso de ser necesario.

#### 6.2.6. Evaluación de la embolia entregada:

El análisis de la embolia en CEC se realizó mediante el dispositivo BCC300, (GAMP mbH, Alemania), que basó su funcionamiento en el Doppler pulsado. La medición embólica se inició en el momento del desclampaje de la línea venosa para iniciar la CEC y se concluyó tras efectuar la devolución de volemia remanente en el reservorio, a la finalización de la misma.

Dicha medición fue obtenida mediante dos canales de medición, que contaron con sensores independientes. El primero, o pre-oxigenador, fue posicionado a la salida del reservorio de cardiotoromía y permitió cuantificar el número y volumen de émbolos que fueron impulsados hacia la cámara de oxigenación. Un segundo sensor, o post-oxigenador, fue colocado en la línea arterial del paciente, permitiendo observar el número y el volumen de microémbolos que trascendieron desde la cámara de oxigenación y fueron dirigidos hacia la aorta ascendente del paciente (Fig. 32).



**Figura 32: Esquema de cuantificación de embolia con medidor Doppler GAMPT BCC300.** A la izquierda se representa el monitor de medición embólica con sus dos sensores, colocados a la salida del reservorio (pre-oxigenador) y en la línea arterial, tras la línea de recirculación (post-oxigenador).

Las variables dependientes en el estudio fueron el número de émbolos detectados pre-oxigenador (NGMEpre) y el volumen (VGMEpre), así como el número (NGMEpost) y el volumen (VGMEpost) de émbolos gaseosos que fue entregado al paciente.

En un primer paso, se describió la muestra en base a posibles covariables de influencia. Las continuas fueron descritas en torno a la media y la desviación estándar mientras que las dicotómicas quedaron definidas mediante proporciones. Se evaluó su balanceo a fin de analizar la comparabilidad entre grupos, considerando que una variable estaba desbalanceada ante una diferencia estandarizada mayor de 0,25 o si la ratio de la varianza se excedió del rango de 0,5 y 2.

Tras poder observar que la distribución de los datos en las variables dependientes no obedeció a la normalidad, el efecto de HAR fue determinado empleando el test de la mediana. Adicionalmente, se evaluó la



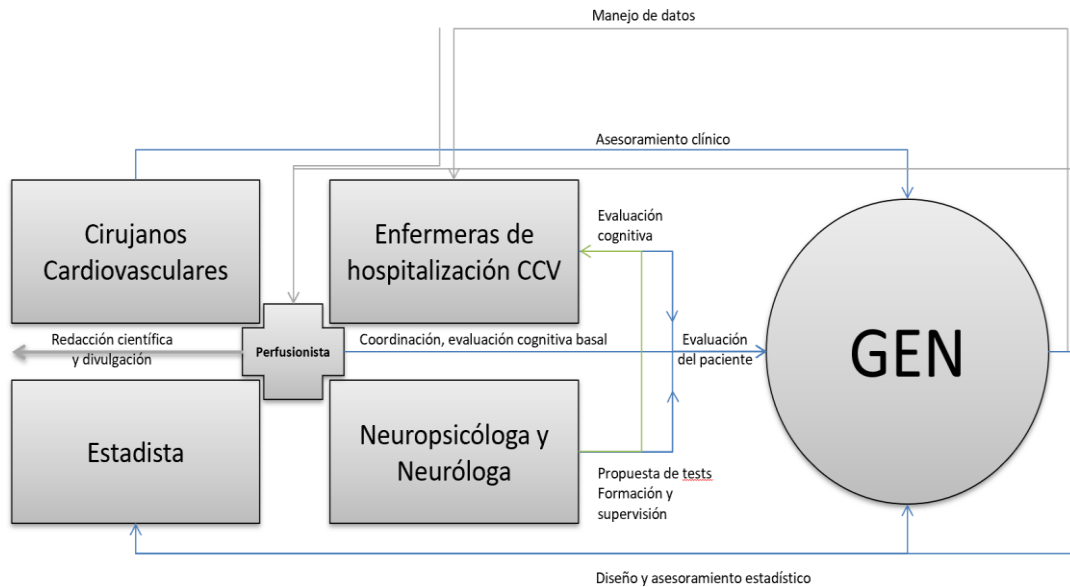
exposición a volúmenes embólicos superiores a 1  $\mu$ l (variable HEV) mediante el test Chi-cuadrado.

Posteriormente, se estableció un modelo de regresión lineal para las variables NGMEpost y VGMEpost a fin de analizar la posible influencia de las covariables desbalanceadas sobre el efecto observado. Para ello, las variables consideradas fueron transformadas empleando el logaritmo natural. Todas las pruebas estadísticas se realizaron con dos colas y se estableció el nivel de significación estadística en  $p < 0.05$ . Los análisis se realizaron mediante el programa Stata (StataCorp LLC, Texas, EEUU) V. 14.2.

#### 6.2.7. Evaluación de la praxis cognitiva

A fin de evaluar el impacto de HAR a nivel multidimensional sobre el paciente, se constituyó un grupo multidisciplinar de evaluación cognitiva (GEN) que contó con la colaboración de los servicios de Neurología, Cirugía Cardiovascular y el Departamento de Enfermería del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, de Murcia (HCUVA).

De este modo, el GEN se compuso de enfermeras de hospitalización y cirujanos del Servicio de Cirugía Cardiovascular, que participaron en la ejecución de la evaluación, de una neuropsicóloga de la Unidad de Ictus y la Jefa de Servicio de Neurología que propusieron y supervisaron los medios de evaluación empleados, un matemático, que diseñó los procedimientos estadísticos, así como un perfusionista, que actuó como coordinador del proyecto y evaluador (Fig. 33).



**Figura 33: Flujo de trabajo del grupo de evaluación neurocognitiva (GEN).** Adaptado de: (175).

Mediante la técnica de grupo focal, y tras una revisión bibliográfica previa, se decidió la enmarcación temporal de las evaluaciones y la composición de las pruebas que compusieron la batería de evaluación cognitiva de perfusión (P-CAB). Para ello, se atendió tanto a criterios de especificidad como operativos. A fin de reducir la variabilidad en la aplicación de los test, la neuropsicóloga llevó a cabo entrenamientos periódicos del equipo evaluador. Asimismo, también se verificó la adecuada corrección de las pruebas para reducir la subjetividad del observador en pruebas como el test del reloj.

La P-CAB fue aplicada de manera basal en el momento de la admisión del paciente para el ingreso programado para cirugía cardíaca, por parte del perfusionista y el día previo a la intervención. Seguidamente, se realizó evaluación en el postoperatorio temprano en torno al segundo día de hospitalización en planta de CCV, tras la retirada de los drenajes y control del dolor sin empleo de mórnicos. Finalmente, coincidiendo con la revisión postoperatoria a los 4 meses de la cirugía, se efectuó una valoración cognitiva final. Las pruebas que la compusieron fueron las siguientes:



- El Fototest (PhT) fue incluido por ser una prueba no influenciada por el nivel educacional y estar validado para la detección de deterioro cognitivo en población española, con una fiabilidad inter-evaluador y test-retest comparable a otros test más inespecíficos como el Minimental Test o de más compleja aplicación como la batería de Montreal (MoCA). Su inclusión permitió obtener información acerca de las áreas del lenguaje, funciones ejecutivas y memoria episódica (176,177). La aplicación consistió en la exhibición de una lámina con 6 dibujos al paciente. A continuación, se le requirió citar durante 30 segundos nombres de hombre y mujer comenzando por el sexo contrario al suyo. Finalmente, se le pidió mediante recuerdo libre que nombrara los 6 dibujos impresos en la lámina, penalizando la respuesta en un 50% en caso de requerir recuerdo facilitado (173,176).
- El test del reloj (CDT) se aplicó bajo la metodología validada para pacientes españoles por Cacho y cols, ofreciendo un resultado independiente a la edad, nivel educacional y género, así como una sensibilidad y especificidad similares al Minimental Test. Su correcta ejecución implicó la utilización de funciones lingüísticas y memoria semántica (lóbulo temporal izquierdo), memoria episódica (temporal derecho) y funciones ejecutivas (lóbulo frontal) (1).
- El test de memoria visuoespacial (VMT), como una versión gamificada para plataforma móvil Android del test de los cubos de Corsi, se aplicó en su modo directo. Debido a ello, pudo evaluarse la memoria visual, la memoria de trabajo y funciones ejecutivas, sin que hubiese influencia de la edad del paciente (178,179). Si bien, su versión móvil aún no cuenta con validación como prueba de cribado, existen evidencias de que la obtención de bajas puntuaciones en su versión analógica pueden relacionarse de manera significativa con daños en el hemisferio derecho, localizados en la parte posterior de las áreas parietal y occipital (180,181). Su aplicación consistió en que, tras



haber entrenado al paciente en el uso de la aplicación y haber verificado que comprendiera la dinámica, se le entregó el dispositivo y comenzó la prueba. Durante la misma se le mostró al paciente, en el teléfono móvil, una serie de bloques que permanecieron estáticos, apareciendo, después, una mano que describió una secuencia de movimiento y efectuó paradas en una serie de bloques. Al finalizar dicha secuencia, se requirió al paciente que la repitiera siguiendo el mismo orden de paradas. Ante la consecución correcta, se mostró una nueva secuencia de mayor dificultad que la anterior hasta el fallo o acumulación de errores por parte del examinado. De este modo se determinó el número de secuencias correctas, la longitud máxima de la secuencia, errores, repeticiones y el tiempo de reacción (178).

A fin de reducir sesgos y poder verificar la comparabilidad de los grupos, en un primer lugar se definieron las covariables consideradas en torno a la media y la desviación estándar, para las continuas, siendo expresadas las dicotómicas mediante proporciones. Asimismo, se evaluó la comparabilidad de los grupos mediante el análisis de la diferencia media estandarizada y la ratio de la varianza, bajo los mismos criterios del estudio anterior.

Posteriormente, se realizó el análisis inferencial por medio de la prueba T de Student para variables continuas, empleando la prueba Chi<sup>2</sup> para las categóricas, a fin de determinar las diferencias entre grupos durante los tres momentos previamente indicado.

Finalmente, se analizó la variación de las puntuaciones obtenidas con respecto al tiempo mediante la prueba T. Para ello, se definió el periodo de recuperación temprana mediante la resta de la puntuación obtenida en la primera evaluación tras la cirugía menos la basal. Del mismo modo, el periodo de recuperación a medio plazo quedó definido por la resta entre la puntuación obtenida en la evaluación a medio plazo menos la puntuación basal.







## 7. RESULTADOS:

### 7.1. IMPACTO DE HAR vs CEC TRADICIONAL

A pesar de que la proporción de varones fue mayor en el GH que en el GC, (GH= 71.1% vs. CG= 59.5%;  $p= 0.01$ ) no se observaron diferencias entre ambos grupos en términos de peso, superficie corporal, hematocrito preoperatorio. Tampoco hubo diferencias significativas a nivel preoperatorio respecto a los niveles de creatinina, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la incidencia de ictus previo, diabetes mellitus, la distribución por tipo de cirugía ni en cuanto a la estimación del EUROSCORE logístico, que definió ambos grupos en torno al 7% (GC: 75,5 vs GH: 6.8;  $p= 0.42$ ) (Tabla 1).

Variable	GH			GC			p-valor
	n	Media	SD	n	Media	SD	
SC	210	1.81	0.18	225	1.8	0.2	0.20
Peso	210	76.4	13.08	224	77.3	14.6	0.48
HctPre	210	36.4	5.59	225	35.8	5.2	0.25
Edad	210	65.7	11.18	225	64.2	12.7	0.18
FEVI	200	59.2	10.41	221	58	10	0.19
EUROSCORE log.	205	7.5	10	221	6.8	8.6	0.42
PCreat	141	1.1	0.5	147	1.2	0.5	0.08
Sexo	210	59.50%		225	71.1%		<b>0.01</b>
DM	207	41.1%		223	38.6%		0.59
Ictus	207	13%		223	7.6%		0.06
Cirugía: Val	210	59.1%		225	55.1%		0.4
Cirugía: Coro	210	20.9%		225	22.2%		0.75
Cirugía: Mix	210	6.2%		225	8.9%		0.28
Cirugía: Ao	210	9.1%		225	7.6%		0.57
Cirugía: otros	210	6.6%		225	6.6%		0.9



**Tabla 1. HAR vs CEC: descripción basal de covariables.** Abreviaturas: (SC: superficie corporal, HctPre: hematocrito previo, FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, PCreat: creatinina preoperatoria, DM: Diabetes Mellitus, Ictus: accidente isquémico cerebral, Cirugía Val: cirugía valvular, Cirugía Coro: cirugía coronaria bajo soporte extracorpóreo, Cirugía Mix: cirugía valvular y coronaria, Cirugía Ao: cirugía que implica aorta ascendente, Cirugía otros: otras cirugías cardíacas realizadas a corazón parado ej.: mixomas, comunicación interventricular, etc...) (.

Después de aplicar la metodología de emparejamiento por puntaje de propensión se observó un adecuado balanceo de las covariables (Tabla 2). Adicionalmente, la comparación entre grupos mediante T de Student y Chi2 para %. No arrojó diferencias significativas entre grupos el menor fue 0.33 para la variable “cirugía coronaria”.

Variable	GH	GC	Diferencia Estand. (%)	Ratio de varianza
Sexo	0.71	0.70	1.7	0.99
Peso	77.61	76.67	6.9	1.28
Edad	64.17	63.73	3.7	1.08
SC	1.85	1.84	6.5	1.15
HctPre	35.77	35.57	3.8	0.81
FEVI	57.90	57.88	0.2	1.18
DM	0.39	0.40	-1.8	0.95
Ictus	0.07	0.07	1.7	0.66
Cirugía: Val	0.55	0.52	6.3	1.03
Cirugía: Coro	0.23	0.27	-9.6	0.98
Cirugía: Mix	0.09	0.08	2.5	0.85
Cirugía: Ao	0.07	0.06	5.2	1.26
Cirugía: Otros	0.06	0.07	-1.1	0.9
EUROSCORE log.	2.85	2.85	0.6	0.95
PrevCrea	1.18	1.14	7.2	0.65

**Tabla 2. HAR vs CEC Variables preoperatorias tras el balanceo.** Abreviaturas: (Estand.: estandarizada, SC: superficie corporal, HctPre: hematocrito previo, FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, PCreat: creatinina preoperatoria, DM: Diabetes Mellitus, Ictus: accidente isquémico cerebral, Cirugía Val: cirugía valvular, Cirugía Coro: cirugía



coronaria bajo soporte extracorpóreo, Cirugía Mix: cirugía valvular y coronaria, Cirugía Ao: cirugía que implica aorta ascendente, Cirugía otros: otras cirugías cardíacas realizadas a corazón parado ej.: mixomas, comunicación interventricular, etc...).

\* Se consideraron balanceadas todas las variables cuya Std. Diff <10 y la ratio de la varianza estuvo comprendido ente 0.5 y 2.

La estimación del efecto de HAR mostró que el tratamiento disminuyó significativamente la exposición a cualquier tipo de producto sanguíneo a lo largo de todo el periodo de hospitalización (Global BP: CG 66,75 vs. GH 6,88;  $p < 0,05$ ) (Tabla 3).

Del mismo modo, durante el postoperatorio temprano (24h) también se pudo evidenciar una reducción en la necesidad de recibir cualquier tipo de hemoderivado. La aplicación de HAR redujo significativamente la transfusión de concentrados de hematíes (RBC24: CG 52.60 vs. GH 5.05;  $p < 0.05$ ), de plasma (FP24: CG 11.22 vs. GH 0.92;  $p < 0.05$ ) y de plaquetas (PT24: CG 32.07 vs. GH 3.21;  $p < 0.05$ ) (Tabla 3).

Durante el postoperatorio diferido (> 24h hasta el alta), la aplicación de HAR también condicionó un menor requerimiento transfusional respecto a concentrados de hematíes (RBC>24: CG 38.55 vs. GH 4.59;  $p < 0.05$ ) y de plasma (FP>24: CG 4.45 vs. GH 0.46;  $p < 0.05$ ). A pesar de que también se redujo la exposición a plaquetas, dicha relación no resultó significativa (PT>24: CG 4.93 vs. GH 0.92;  $p = 0.07$ ) (Tabla 3).

La aplicación de HAR redujo a la mitad la probabilidad de requerir ventilación mecánica prolongada (>10 horas) durante el postoperatorio temprano (MV>10h: CG 26.51 vs. GH 12.62;  $p < 0.05$ ). Del mismo modo, también se pudo observar que HAR redujo significativamente la probabilidad de requerir una estancia prolongada en UCI (> de 2 días) (ICU>2d: CG 47.47 vs. GH 31.19;  $p < 0.05$ ) (Tabla 3).

A pesar de que se observaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a la mortalidad durante el periodo de ingreso, dichas observaciones no alcanzaron la significación estadística (Exitus: CG 12.51 vs. GH 5.5;  $p = 0.056$ ).



No se observaron diferencias significativas en cuanto a la incidencia de complicaciones durante el postoperatorio temprano. Del mismo modo, las diferencias entre grupos relativas al sangrado en el postoperatorio temprano tampoco alcanzaron la significación estadística (Bleeding24: CG 57.6 vs. HAR 48.9;  $p= 0.14$ ) (Tabla 3).

Variable	Media GH	Media GC	ATT	IC 95%		p-valor
<b>VMec&gt;10</b>	12.62	26.51	-13.89	-23.68	-4.10	<b>0.01</b>
<b>UCI&gt;2</b>	31.19	47.47	-16.28	-27.13	-5.43	<b>0.00*</b>
<b>CPulm.</b>	5.50	8.70	-3.20	-9.43	3.03	0.31
<b>CCard.</b>	0.92	1.59	-0.68	-3.14	1.79	0.59
<b>CNeur.</b>	5.96	10.34	-4.37	-11.39	2.65	0.18
<b>CGlob.</b>	1.38	5.68	-4.31	-9.03	0.41	0.07
<b>Sangrado &gt;400</b>	48.94	57.64	-8.70	-20.45	3.05	0.15
<b>Exitus</b>	5.50	12.71	-7.21	-14.61	0.19	0.06
<b>CH24</b>	5.05	52.60	-47.55	-57.27	-37.83	<b>0.00*</b>
<b>CH&gt;24</b>	4.59	38.55	-33.96	-43.08	-24.84	<b>0.00*</b>
<b>PF24</b>	0.92	11.22	-10.31	-15.75	-4.87	<b>0.00*</b>
<b>PF&gt;24</b>	0.46	4.45	-3.99	-7.76	-0.23	<b>0.04</b>
<b>PQ24</b>	3.21	32.07	-28.86	-37.48	-20.23	<b>0.00*</b>
<b>PQ&gt;24</b>	0.92	4.93	-4.01	-8.37	0.35	0.07
<b>ExpTF</b>	6.88	66.75	-59.87	-69.27	-50.47	<b>0.00*</b>

**Tabla 3. HAR vs CEC: estimación del efecto de HAR.** Abreviaturas: ATT: estimación media de efecto del tratamiento asignado a los tratados. VMec>10 = ventilación mecánica superior a 10 h, UCI>2 = estancia en UCI mayor de 2 días, CPulm.: Complicaciones respiratorias que interfirieron en el alta de UCI, CCard.: Complicaciones cardiológicas que interfirieron en el alta de UCI, CNeur.: Complicaciones neurológicas que interfirieron en el alta de UCI, CGlob: Fallo multiorgánico que interfirió en el alta de UCI,; Sangrado >400 = Sangrado >400 ml en las primeras 24h; Exitus: fallecimiento; CH24: Exposición a transfusión de hematíes durante las 24h desde el inicio de la cirugía; CH>24: Exposición a transfusión de hematíes a partir de las 24h del inicio de la cirugía hasta el alta o mes de ingreso; PF>24: Exposición a transfusión de plasma fresco durante las 24h desde el inicio de la cirugía; PF>24: Exposición a transfusión de plasma fresco a partir de las 24h del inicio de la cirugía hasta el alta o mes de ingreso; PQ24: Exposición a transfusión de plaquetas durante las 24h desde el inicio de la cirugía; PQ>24: Exposición a transfusión de plaquetas a partir de las 24h del inicio de la cirugía hasta el alta o mes de ingreso. ExpTF: Exposición a cualquier tipo de hemoderivado hasta el alta.

\* Aquellas variables cuyo p-valor se presenta como 0.00 mostraron un p-valor <0.001.



La menor exposición a transfusiones de hemoderivados y estancias prolongadas en UCI, derivadas de la aplicación de HAR, supuso un evidente ahorro de costes tanto a nivel directo como indirecto.

Considerando, solamente, los costes directos relativos a la diferencia observada en la necesidad de hemoderivados y la estancia prolongada en UCI, estimó que la aplicación de HAR supuso un ahorro mínimo de 500 € por paciente tratado (Tabla 4).

Coste unitario	Precio (€)	Periodo	ATT	Estimación por paciente (€)
<b>Transfusión de hematíes*</b>	198.79	24 horas	-47.55%	-94.52
		>24h - alta	-33.96%	-67.51
<b>Transfusión de plaquetas**</b>	458.25	24 horas	-28.86%	-132.25
<b>Transfusión de plasma*</b>	173.73	24 horas	-10.31%	-17.91
		>24h - alta	-3.99%	-6.93
<b>Día de ingreso en UCI</b>	1,120.14		-16.28%	-182.36
<b>Coste de aplicación de HAR</b>	0			0.00
<b>TOTAL</b>				<b>-501.48</b>

**Tabla 4. HAR vs CEC: estimación de costes directos.** Abreviaturas: ATT: Diferencia de requerimientos entre grupos, CH: concentrado de hematíes, PQ: pool de plaquetas, PF: plasma fresco cuarentenado descongelado.

(\*): incluye coste fijo transfusional.

(\*\*): incluye precio preparación de pool de plaquetas leuco-deplecionadas.

Por otro lado, ha de contemplarse que, más allá del precio unitario de los costes directos, tanto la estancia en UCI a partir del segundo día como los procesos transfusionales también conllevan gastos indirectos derivados del propio proceso (182), su aplicación representaría un ahorro de, al menos, 2383.3 € por paciente tratado (Tabla 5) (167,183–186).



Coste unitario *:	Precio (€)	Periodo	ATT	Estimación por paciente (€)
<b>Transfusión de hematíes</b>	1021.02	24 horas	-47.55%	-485.49
		>24h - alta	-33.96%	-346.74
<b>Transfusión de plaquetas</b>	2983.15	24 horas	-28.86%	-860.94
<b>Transfusión de plasma</b>	1387.89	24 horas	-10.31%	-143.09
		>24h - alta	-3.99%	-55.38
<b>Ingreso en UCI tras 2º día</b>	3020.20		-16.28%	-491.69
<b>Coste de aplicación de HAR</b>	0			0
<b>TOTAL:</b>				<b>-2383.3</b>

**Tabla 5. HAR vs CEC. Estimación de costes totales.** Abreviaturas: ATT: estimación del efecto medio en los tratados,

\* cálculo de precio global indicado por los autores (185–188), para la cotización del cambio de divisa de \$ a € se ha empleado el precio a día 27/10/2021.



## 7.2. BIOSEGURIDAD: HAR vs MiECC Clase IV

### 7.2.1. Embolia gaseosa

La descripción de las covariables basales no reveló diferencias significativas que pudieran indicar que los grupos no fueran comparables entre sí. A pesar de que se observaron diferencias significativas respecto a la edad y a la aplicación de técnicas de ultrafiltración para mantener Hgb >8 g/dl así como cierto desbalance en algunas covariables relativas a la temperatura, ello careció de significación clínica con respecto a los fenómenos observados en el estudio (Tabla 6).

Variables continuas	GC (n=66)		GH (n=49)		Dif. M. Estd.	Ratio de var.
	Media	D.E.	Media	D.E.		
Edad	65.1	11.31	58.59	16.75	0.45*	2.19*
SC	1.83	0.18	1.83	0.18	0.00	1.09
Hgbpre	12.9	1.95	12.99	1.40	-0.07	0.51
HgbNadir	9.14	1.35	9.47	1.49	-0.24	1.23
HgbFin	10.32	1.08	10.39	1.52	-0.05	2.00
TNadir	35.95	0.55	35.61	1.64	0.28*	8.86*
TFin	36.40	0.36	36.08	1.52	0.29*	17.57*
IBmin	1.92	0.14	1.95	0.18	-0.19	1.65
IBmed	2.12	0.21	2.13	0.21	-0.05	0.95
IBmax	2.28	0.27	2.26	0.25	0.06	0.90
TCEC	93	51.18	91.96	39.49	0.03	0.60
TPinz	70	36.44	67.16	33.26	0.08	0.83
Variables dicotómicas	%	Sd	%	Sd	Dif. M. Estd.	Ratio de var.
Sexo	0.48	0.50	0.53	0.50	-0.09	1.00
Ultrafiltración	0.64	0.48	0.20	0.40	0.97*	0.70
Manitol	0.61	0.49	0.49	0.50	0.24	1.05
↑SC	0.56	0.50	0.59	0.49	-0.06	0.98
Mitral	0.35	0.48	0.29	0.45	0.13	0.90





**Tabla 6. Bioseguridad HAR vs MiECC: embolia gaseosa.** Descripción muestral. Abreviaturas: D.E.: desviación estándar. Dif. M. Estd= diferencia media estandarizada, Ratio de var. = ratio de la varianza. SC: Superficie corporal, Hgbpre: Hemoglobina preoperatoria, HgbNadir: Hemoglobina mínima durante la circulación extracorpórea (CEC), HgbFin: Hemoglobina al en el destete de CEC, TNadir: Temperatura mínima en CEC, TFin: Temperatura al destete de CEC, IBmin: índice de soporte circulatorio mínimo en CEC, IBmed: índice de soporte circulatorio medio durante la CEC, IBmax: índice de soporte circulatorio máximo en CEC, TCEC: duración de la CEC, TPinz: duración del clampaje aórtico, Ultrafiltración: uso de ultrafiltración continua, Manitol: adición de 250ml de manitol al 20%,  $\uparrow$ SC: SC>1,8 m<sup>2</sup> (Uso de oxigenador Terumo Capiox FX25), Mitral: cirugía con canulación de venas cavas independientes.

\*Dichas variables presentaron indicadores de desbalanceo entre grupos.

Un primer análisis reveló que los pacientes del GC presentaron una mayor exposición a volúmenes embólicos superiores a 1  $\mu$ l que los tratados con HAR. (HEV: CG= 17/56, (30.36%) vs GH= 2/47 4.26%; p <0.01).

Por otro lado, también pudo observarse que la mediana del volumen embólico entregado a los pacientes resultó significativamente menor en el grupo de los tratados con HAR (VGMEpost: GC= 0.28  $\mu$ l vs GH= 0.08  $\mu$ l; p <0.01). A pesar de observar un menor número de émbolos entregados al paciente en los tratados, la diferencia no resultó significativa (Tabla 7).

	GC				GH				P-valor
	N	Mediana	Q1	Q3	N	Mediana	Q1	Q3	
<b>NGMEpre</b>	64	36200	20250	73985	49	35900	16000	91500	0.95
<b>VGMEpre</b>	64	13.37	2.26	165.13	49	9.26	2.58	86.7	0.63
<b>NGMEpost</b>	64	1677	461	4695	48	655	354	2731	0.14
<b>VGMEpost</b>	64	0.28	0.05	1.21	48	0.08	0.02	0.26	<b>0.004</b>
<b>NumRed</b>	64	99.97	99.9	99.99	48	99.98	99.93	99.99	0.21
<b>VolRed</b>	64	99.99	99.93	100	48	100	99.97	100	0.63

**Tabla 7. Bioseguridad HAR vs MiECC:** Evaluación del comportamiento embólico. Abreviaturas: Q1: primer cuartil, Q3: tercer cuartil. NGMEpre: recuento embólico pre-oxigenador, VGMEpre: Volumen embólico pre-oxigenador, NGMEpost: recuento embólico post-oxigenador, VGMEpost: Volumen embólico post-oxigenador. NumRed: porcentaje de

reducción del número de émbolos a través de la membrana, VolRed: porcentaje de reducción del volumen de émbolos a través de la membrana.

Los análisis de regresión para cada variable resultado no mostraron relaciones significativas con la variable independiente ni las covariables, a excepción del caso de VGMEpost en que la aplicación de HAR fue el único factor que influyó de manera significativa en el volumen entregado. De este modo, se evidenció que HAR redujo el volumen embólico emitido hacia el paciente a una cuarta parte, con respecto al caso de no aplicar las maniobras de recebado. (VGME post: Exp.(Coef) = 0.26; 95CI 0.09 - 0.75)(p= 0.013) (Tabla 8).

logVGMEpost	Coef.	Error estándar	IC95%		P-valor	Exp.(coef)	IC95% Exp. (Coef)	
HAR	-1.35	0.53	-2.41	-0.29	<b>0.01</b>	<b>0.26</b>	<b>0.09</b>	<b>0.75</b>
Edad	-0.01	0.02	-0.05	0.02	0.43	0.99	0.95	1.02
HgbFin	0.07	0.19	-0.31	0.45	0.72	1.07	0.73	1.57
TNadir	-0.62	0.47	-1.55	0.31	0.19	0.54	0.21	1.36
TFin	0.64	0.52	-0.39	1.67	0.22	1.90	0.68	5.33
Ultrafiltración	-0.14	0.53	-1.19	0.92	0.80	0.87	0.30	2.50

**Tabla 8. Bioseguridad HAR vs MiECC: Regresión sobre volumen embólico entregado.**

Abreviaturas: logVGMEpost: logaritmo natural del volumen embólico entregado al paciente, Coef.: coeficiente, IC95%: intervalo de confianza del 95%, Exp.(coef) conversión exponencial del exponente asociado al efecto que corresponde al tamaño real dado que el análisis de las variables se efectuó en base a función logarítmica), HAR: aplicación de maniobras de recebado anterógrado hemático, Age: edad, HgbFin: Hemoglobina tras la CEC, TNadir: Temperatura mínima del paciente durante la CEC, TFin: Temperatura del paciente durante el destete de la CEC, Ultrafiltración: aplicación de ultrafiltración continua durante la CEC, CEC: Circulación extracorpórea.

La categoría de referencia empleada en el cálculo del coeficiente fue el grupo control.



### 7.2.2. *Praxis cognitiva:*

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con respecto a las variables numéricas (Tabla 9).

	Media GC	Media GH	D.E. GC	D.E. GH	p-valor
Edad	68.05	67.56	8.24	7.98	0.780
SC	28.91	28.84	5.09	4.78	0.953
IBmin	1.93	1.94	0.15	0.15	0.962
IBavg	2.13	2.12	0.20	0.22	0.852
IBmax	2.28	2.23	0.24	0.27	0.335
FEVI	54.24	52.27	5.46	5.57	0.100
Euroscore log	1.71	2.26	0.91	2.07	0.081
TCEC	89.49	87.18	49.15	37.21	0.812
TPinz	67.10	63.09	34.90	23.89	0.554
HgbNadir	9.26	9.36	1.84	1.40	0.792
HgbFin	11.68	10.35	9.62	1.48	0.426
LactFin	6.29	1.44	27.29	0.82	0.304
Desfibrilación	0.22	0.15	0.68	0.44	0.553
PinzNum	1.05	1.09	0.39	0.51	0.694
FT1	32.81	32.26	4.37	4.17	0.555
TRO1	7.65	7.65	1.87	1.78	0.989
TMV Long1	3.68	3.71	1.01	1.09	0.901
TMV Corr1	5.49	5.74	2.08	2.18	0.594
TMV TReac1	2258.47	2247.11	1063.86	1083.25	0.961
TMV Err1	2.86	2.47	1.07	1.26	0.114
TMV Perc1	45.24	50.56	32.24	31.81	0.443
PrevUrea	52.17	42.65	30.88	13.35	0.092
PrevCre	1.18	1.05	0.54	0.19	0.179
CPKpico	930.63	705.47	1494.13	889.08	0.443
LactUCI	1.29	0.93	1.56	0.51	0.198
TropoPico	1659.95	814.76	5836.68	915.91	0.412



**Tabla 9. Bioseguridad HAR vs MiECC: praxis cognitiva: descripción muestral (variables continuas).** Abreviaturas: D.E.: Desviación estándar, SC: Índice de masa corporal, IBmin: índice de soporte circulatorio mínimo en CEC, IBavg: índice de soporte circulatorio medio durante la CEC, IBmax: índice de soporte circulatorio máximo en CEC, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, TCEC: duración de la CEC, TPinz: duración del clampaje aórtico, HgbFin: Hemoglobina al en el destete de CEC, HgbNadir: Hemoglobina mínima durante la circulación extracorpórea (CEC), LactFin: Lactato plasmático en el destete de la CEC, Desfibrilación: nº de cardioversiones eléctricas requeridas, PinzNum: nº de clampajes requeridos, PT1: puntuación basal en Fototest, TRO1: puntuación basal en test del reloj, TMV: test de memoria visuoespacial, Long1: Longitud de secuencia máxima basal (TMV), Corr1: nº de aciertos obtenido en TMV basal, Treac1: tiempo de reacción en el TMV basal, Err1: nº de errores cometidos en TMV basal, perc1: Percentil basal en TMV, PrevUrea: Urea plasmática preoperatoria, PrevCrea: Creatinina plasmática preoperatoria, CPKpico: pico de creatin-kinasa plasmática en UCI, LactUCI: lactato plasmático al ingreso en UCI, TropoPico: Pico de Troponinas plasmáticas al ingreso en UCI.

El análisis basal de las covariables categóricas no reveló diferencias significativas en cuanto al sexo, diagnóstico previo de enfermedades concomitantes, hábitos tóxicos o utilización de neurolépticos. Sin embargo, si fueron halladas diferencias entre los grupos con respecto al nivel de calcificación del tracto de salida del ventrículo izquierdo.

La verificación ecográfica intraoperatoria reveló que el grupo tratado con HAR presentó una mayor incidencia de pacientes con una enfermedad aterosclerótica severa, con extensas placas de calcio que implicaron tanto la válvula aórtica como la aorta ascendente ( $\uparrow$ Calcif. GC= 15,52% vs GH= 33,33%;  $p < 0,05$ ) lo cual debe ser contempladas en la interpretación de los resultados. Ante la similitud observada con respecto a todas las demás variables preoperatorias (Tablas 9 y 10), se procedió a realizar el análisis inferencial.



	Num GC	%GC	Num GH	% GH	p-valor
Sexo	28	47.46	17	50	0.81
EsternMedia	32	54.24	18	52.94	0.9
DM	15	25.42	7	20.59	0.6
HT	47	79.66	22	74.61	0.11
DLP	30	50.85	19	55.88	0.64
ECarotidea	12	20.84	3	8.82	0.15
EPulm	11	18.97	4	11.76	0.37
Tabaquismo	17	28.81	13	38.24	0.35
Ansiolíticos	8	13.56	6	17.65	0.6
Antidepres.	8	13.56	5	14.71	0.88
Hipnóticos	7	11.86	9	26.47	0.07
FA	17	28.81	8	23.53	0.58
CalcifAo	11	18.97	11	33.33	0.12
CalcifValv	38	65.52	16	48.48	0.11
↑Calcif	9	15.52	11	33.33	<b>0.048</b>
INVOS	8	13.79	3	8.82	0.48

**Tabla 10. Bioseguridad HAR vs MiECC: praxis cognitiva: descripción muestral (variables dicotómicas).** Abreviaturas: Num: Incidencia; Sex: sexo, ConvStern: Esternotomía media completa, DM: diabetes mellitus, HT: hipertensión arterial, DLP: dislipidemia, ECarotidea: patología carotídea previa, EPulm: patología pulmonar concomitante, Tabaquismo: consumo de tabaco habitual en los últimos 5 años, Ansiolíticos: consumo habitual de ansiolíticos, Antidepres.: consumo habitual de antidepresivos, Hipnóticos: consumo habitual de hipnóticos, FA: presencia de fibrilación auricular, CalcifAo: aterosclerosis con calcificación moderada de aorta ascendente, CalcifValv: : aterosclerosis con calcificación moderada de válvula aórtica, ↑Calcif: aterosclerosis severa, con implicación valvular aórtica y de aorta ascendente, INVOS: reducción <15% en la medición de la oximetría cerebral durante la cirugía.

Pese a que ninguno de los grupos presentó valores medios sugestivos de demencia, el análisis absoluto de los resultados reveló diferencias significativas a nivel de la praxis cognitiva en favor de los tratados, tanto en pruebas realizadas durante el postoperatorio inmediato como en el seguimiento a medio plazo (Tabla 11).



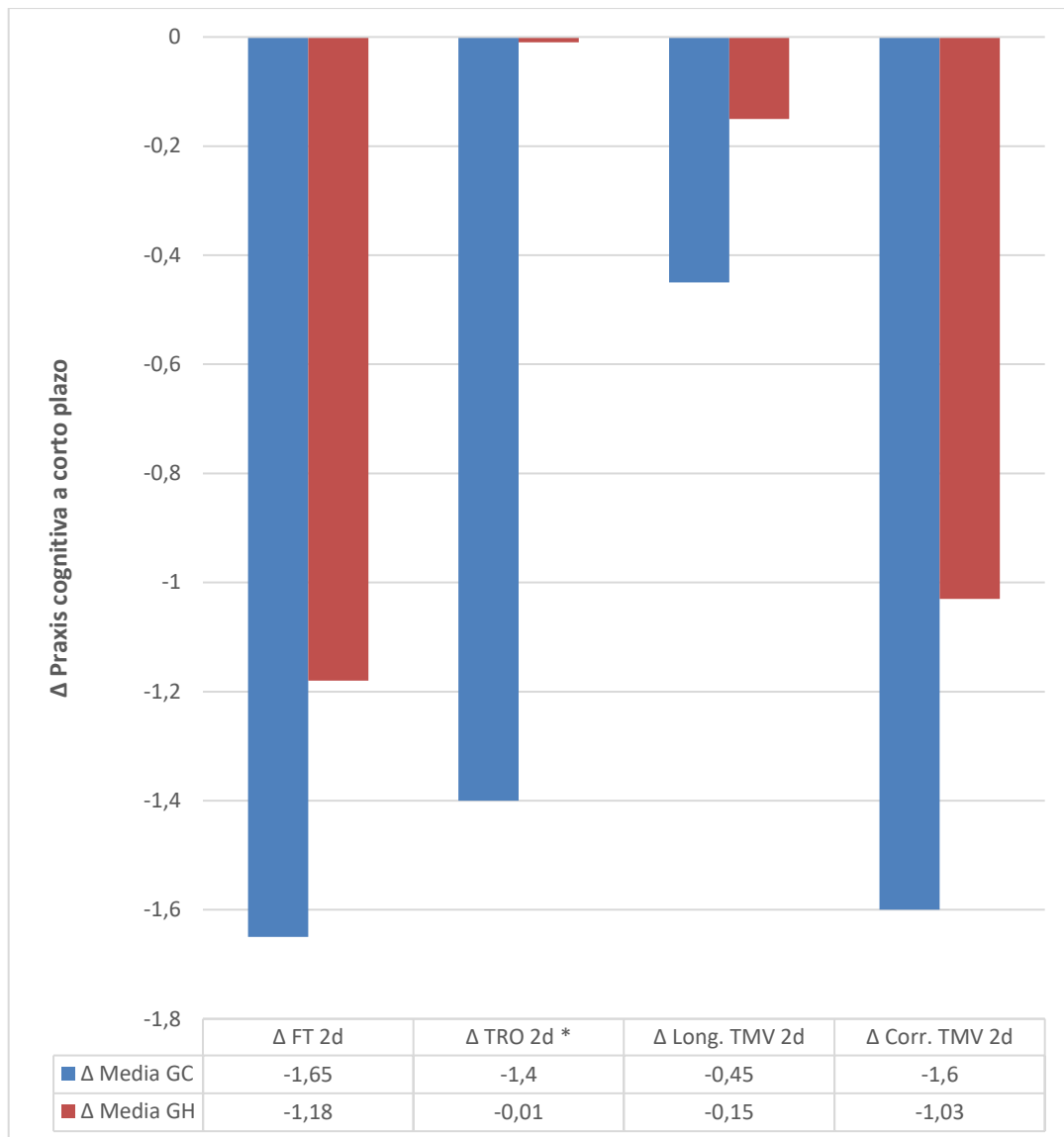
	Media GC	Media GH	D.E. GC	D.E. GC	p-valor
FT2	31.33	31.09	4.90	4.09	0.813
FT3	32.72	34.06	4.24	4.30	0.156
TRO2	6.25	7.63	2.34	1.78	<b>0.004</b>
TRO3	7.43	8.44	2.00	1.42	<b>0.013</b>
TMV Long2	3.27	3.56	1.27	1.11	0.281
TMV Long3	3.65	4.15	1.10	1.33	0.060
TMV Corr2	4.00	4.71	2.28	2.01	0.141
TMV Corr3	5.48	6.74	2.42	2.88	<b>0.031</b>
TMV React2	2732.01	2531.03	1774.29	1131.66	0.557
TMV React3	2395.09	2411.12	1436.72	1302.36	0.958
TMV Err2	2.47	2.29	1.27	1.06	0.496
TMV Err3	2.85	2.68	1.42	1.01	0.532
TMV Perc2	24.64	30.82	29.72	28.08	0.333
TMV Perc3	47.81	58.91	34.12	35.24	0.146

**Tabla 11. Bioseguridad HAR vs MiECC: praxis cognitiva: análisis absoluto de pruebas.**

Abreviaturas: D.E.: desviación estándar. FT2: Fototest durante el postoperatorio temprano, FT3: Fototest durante evaluación a medio plazo, TRO2: Test del reloj a la orden durante el postoperatorio temprano, TRO3: Test del reloj a la orden durante evaluación a los 4 meses, TMV: test de memoria visoespacial, Long2: longitud máxima de secuencia en TMV durante postoperatorio temprano, Long3: longitud máxima de secuencia en TMV durante evaluación a los 4 meses, Corr2: nº de aciertos durante TMV en el postoperatorio temprano, Corr3: nº secuencias correctas en TMV a los 4 meses, React2: Tiempo medio de reacción en TMV del postoperatorio temprano, React3: Tiempo medio de reacción en evaluación TMV a los 4 meses, Err2: nº de fallos en TMV en el postoperatorio temprano, Err3: nº de fallos en TMV a medio plazo, Perc2: percentil obtenido en TMV en el postoperatorio temprano, Perc3: percentil obtenido en TMV a medio plazo.

El análisis relativo al tiempo permitió observar en ambos grupos la evolución de la praxis cognitiva durante el periodo de recuperación temprano así como a medio plazo, tomando como referencia las puntuaciones obtenidas a nivel basal.

La evaluación de los resultados en el test del reloj en el periodo de recuperación temprana mostró diferencias significativas entre los grupos que evidenciaron una menor afectación en aquellos que fueron tratados con HAR (TRO2-1: CG= -1,4 vs HAR= -0,01; p= 0,008) (Fig. 35) (Tabla 12).



**Figura 35: Variación relativa de los resultados durante el postoperatorio temprano.**

Abreviaturas: GC: grupo control, GH: grupo tratado con HAR,  $\Delta$ FT: variación de Fototest,  $\Delta$ TRO: variación de Test del reloj,  $\Delta$ TMV: variación en Test de Memoria Visuoespacial, Long: secuencia más larga obtenida, Corr: número de secuencias correctas, 2d: diferencial obtenido de restar al resultado en la evaluación realizada el 2º día tras el alta de UCI la puntuación obtenida en la evaluación basal.

\*  $p < 0.05$ . Las demás variables no expuestas mostraron un p-valor  $> 0.45$ .



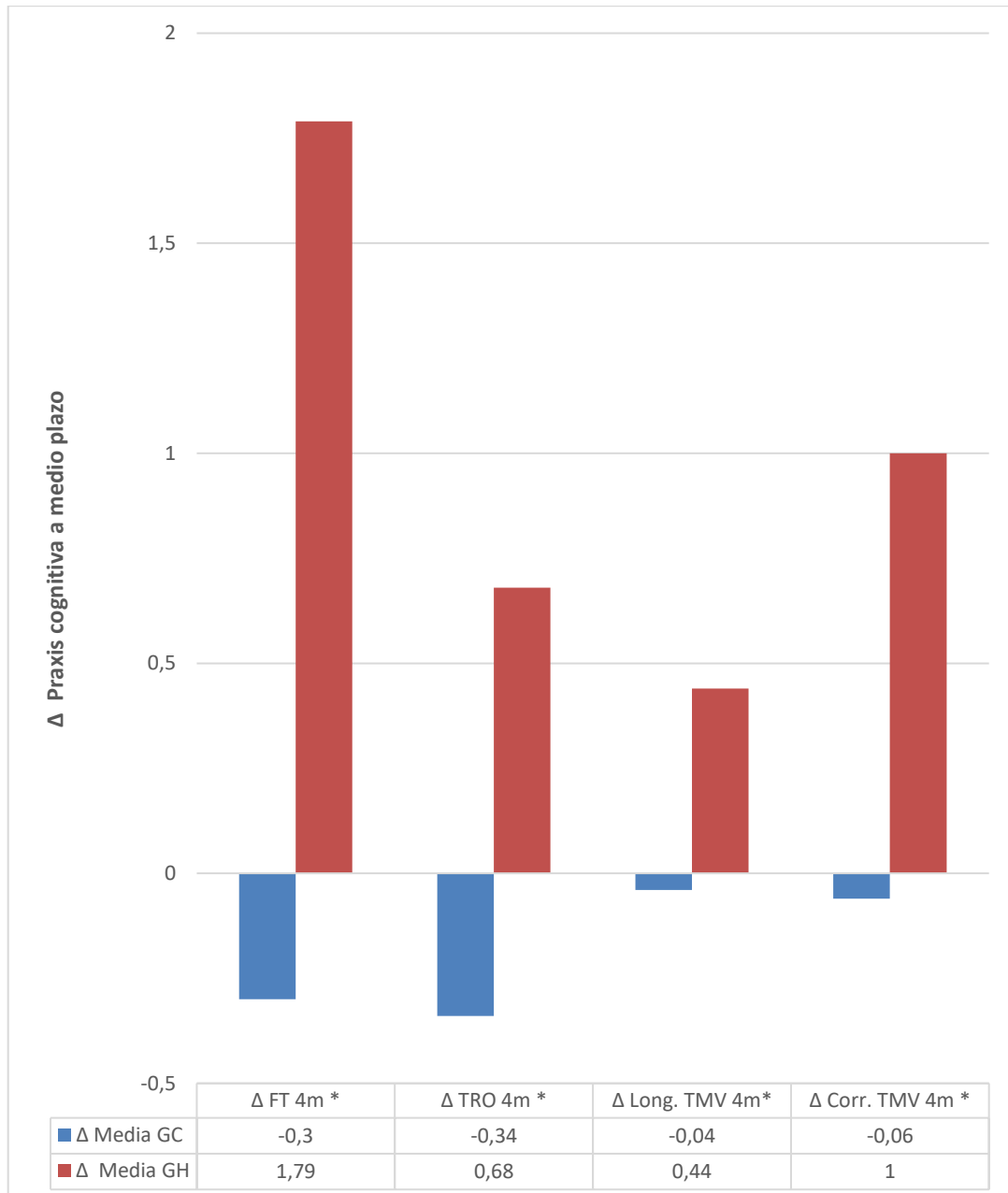
	CG mean	HG mean	CG Std.dv	HG Std.dv	p-value
$\Delta$ Pht. STR	-1.65	-1.18	3.65	3.47	0.542
$\Delta$ PHt. MTR	-0.3	1.79	4.08	4.59	<b>0.028</b>
$\Delta$ CDt. STR	-1.4	-0.01	2.17	1.28	<b>0.000</b>
$\Delta$ CDt. MTR	-0.34	0.68	1.82	1.52	<b>0.008</b>
$\Delta$ Long. VMt. STR.	-0.45	-0.15	1.09	1.10	0.201
$\Delta$ Long. VMt. MTR.	-0.04	0.44	1.01	0.96	<b>0,03</b>
$\Delta$ Corr. VMt. STR.	-1.6	-1.03	1.74	1.82	0.143
$\Delta$ Corr. VMT. MTR.	-0.06	1	2.25	2.22	<b>0.034</b>
$\Delta$ Reac. VMt. STR	0.49	0.28	1472.47	1233.96	0.488
$\Delta$ Reac. VMt. MTR.	0.21	0.16	1382.33	1683.09	0.897
$\Delta$ Err VMt.STR.	-0.42	-0.18	1.52	1.60	0.478
$\Delta$ Err VMt MTR.	0	0.21	1.57	1.04	0.46
$\Delta$ Perc. VMt. STR.	-22.56	-19.74	28.85	30.08	0.659
$\Delta$ Perc. VMt. MTR.	1.96	8.35	33.61	29.39	0.365

**Tabla 12. Bioseguridad HAR vs MiECC: praxis cognitiva: análisis relativo al tiempo.**

Abreviaturas: Mean: media, Std.dv: desviación estándar.  $\Delta$ Pht. : Evolución de la puntuación en Phototest,  $\Delta$ CDt: Evolución de la puntuación en Test del Reloj,  $\Delta$ Long: longitud máxima de la secuencia,  $\Delta$ Corr: Evolución del nº de secuencias correctas,  $\Delta$ Reac: Evolución del tiempo de reacción,  $\Delta$ Err: Evolución del nº de secuencias erróneas,  $\Delta$ Perc: Evolución del percentil. STR: Periodo de recuperación del postoperatorio temprano (Puntuación T2-T1), MTR: Periodo de recuperación a medio plazo (Puntuación T3-T1), T1: puntuación basal, T2: puntuación del test el 2º día de ingreso en planta de hospitalización, T3: puntuación durante evaluación tras 4 meses de la cirugía.

Por otro lado, durante la recuperación a medio plazo también se observaron diferencias significativas, que evidenciaron mejores puntuaciones en las tres pruebas de la P-CAB para el grupo de los tratados (Fig. 35) (Tabla 11).





**Figura 36: Variación relativa de los resultados durante el postoperatorio diferido.** Abreviaturas: GC: grupo control, GH: grupo tratado con HAR, ΔFT: variación de Fototest, ΔTRO: variación de Test del reloj, ΔTMV: variación en Test de Memoria Visuoespacial, Long: secuencia más larga obtenida, Corr: número de secuencias correctas. 4m: diferencial de restar al resultado en la evaluación realizada en la revisión de los 4m tras el alta hospitalaria y la puntuación en la prueba al ingreso.

\*  $p < 0.05$ . Las demás variables no expuestas mostraron un p-valor  $> 0.45$ .



## 8. **DISCUSIÓN:**

### 8.1. EXPOSICIÓN A HEMODERIVADOS:

La aplicación de HAR ha mostrado reducir la necesidad de transfusión de hemoderivados desde el periodo perioperatorio hasta el alta del paciente, con respecto a una estrategia de CEC convencional. A este respecto, las observaciones obtenidas durante la investigación confirman las expectativas generadas por la presente evidencia (5,56,60,196) ya que HAR supone la combinación estandarizada de medidas que han demostrado, de manera individual, un potente efecto en la reducción transfusional.

La utilización de MiECC ha sido recomendada como “patrón de oro” (I-A) para la reducción del consumo de hemoderivados por entidades científicas como la Sociedad de Cirugía Cardiorácica Estadounidense (STS) (128). Del mismo modo, la guía de práctica clínica de la CEC basada en la evidencia de 2019, emitida por las sociedades europeas de Cirugía Cardíaca (EACTS), anestesia (EACTA) y perfusión (EBCP), considera el recebado hemático del circuito, tanto por vía retrógrada como anterógrada, como una recomendación I-A para reducir la hemodilución y la exposición transfusional (5). Por otro lado, a pesar de no contar con un nivel de evidencia tan sólido, también se ha observado que la aplicación de VAVD contribuye al ahorro transfusional en el periodo operatorio (124).

En cuanto al mecanismo subyacente de los beneficios transfusionales generados por HAR, todo apunta a que se hallan íntimamente relacionados con la contención del impacto hemodilucional, que permitió transformar la “embolia cristalóide” derivada del inicio de una CEC convencional en una hemodilución leve, que tan sólo supuso 300 ml.

Los mecanismos concretos que pueden relacionarse con tal efecto fueron la disminución de la volemia circulante y la retirada de la mayor parte del líquido de cebado (167). La reducción de la volemia circulante se logró mediante la implementación del circuito extracorpóreo hacia un MiECC de Clase IV (127), lo que condicionó el requerimiento de un menor volumen de cebado estático (1000 ml). Por otro lado, el inicio de la CEC con la línea



venosa libre de líquidos y la aplicación de VAVD también resultaron contribuyentes en este respecto, ya que supusieron una reducción del volumen de cebado dinámico requerido para purgar sistema (124). En cuanto a la retirada del líquido de cebado, ésta fue obtenida gracias a la aplicación del procedimiento estandarizado de recebado hemático anterógrado del circuito, que permitió el descarte de la mayor parte del cristalóide que aún permanecía en el mismo, permaneciendo tan sólo el volumen que se mezcló dentro de la cámara de oxigenación durante la realización del procedimiento (163,189).



## 8.2. VENTILACIÓN MECÁNICA, ESTANCIA EN UCI Y RESPUESTA INFLAMATORIA.

HAR presenta un efecto protector frente a la incidencia de ventilación mecánica y estancia en UCI prolongadas tras la cirugía cardíaca bajo CEC.

Se ha observado que la transfusión de hemoderivados presenta un valor predictivo positivo respecto a la exposición a tiempos prolongados de ventilación mecánica (190). Otros autores también observaron que el requerimiento de drogas vasoactivas y la incidencia de complicaciones tempranas son factores contemplados en la evaluación del riesgo de requerir ventilación mecánica por tiempo prolongado (191). Otros autores también han indicado que el grado de anemia y la presencia de complicaciones postoperatorias son factores clave para predecir los requerimientos de ventilación mecánica prolongada (192). Por otro lado, también se ha observado que la reducción de la superficie de contacto de los circuitos extracorpóreos representa una menor liberación de citoquinas proinflamatorias durante el periodo postoperatorio (84,193,194) y que la aplicación de MiECC supone una menor activación de la respuesta inflamatoria, la coagulopatía y las complicaciones durante el mismo (48,195). También ha sido descrito que la exposición a una hemodilución brusca representa una agresión severa que distorsiona tanto la estructura como la funcionalidad del endotelio desencadenando, así, la activación de un proceso inflamatorio exacerbado (82,196,197) y que la lesión endotelial supone una disfunción de la microcirculación, lo que condiciona la incidencia de un edema miocárdico y sistémico, alteraciones de la barrera hematoencefálica y activación de la respuesta coagulopática (82,103,110). Debido a que HAR supone una menor hemodilución, menor requerimientos transfusionales, reduce la superficie del circuito extracorpóreo y evita la agresión derivada de la “embolia” cristalóide, parece que nuestras observaciones parecen estar en línea con la bibliografía y sugieren una posible relación con una menor activación de la respuesta inflamatoria (197,198).



Sin embargo, este estudio no ha contado con determinaciones analíticas que puedan medir el potencial efecto antiinflamatorio de HAR y protector del endotelio de manera específica, requiriéndose futuros estudios que impliquen el análisis de biomarcadores inflamatorios así como de las diferencias que pueda suponer en cuanto a los niveles plasmáticos de heparan sulfato, hialuronano y syndecan-1 (197–199).



### 8.3. MORBIMORTALIDAD Y SANGRADO

Las diferencias observadas a nivel de mortalidad operatoria entre los grupos no alcanzaron una significación estadística que permitiera establecer una relación causal con la aplicación de HAR. Sin embargo, la diferencia media observada entre grupos superó los 7 puntos porcentuales (Exitus: GC 12,71 vs GH 5.50;  $p= 0.056$ ).

A pesar de que algunos autores han observado que el Euroscore log. puede sobreestimar la mortalidad en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular (200), la aplicación de criterios restrictivos de conformación muestral en este estudio, que descartaron todos los pacientes de bajo riesgo, hace que dicho efecto no deba ser considerado. Por otro lado, resulta destacable que, a pesar de que las diferencias entre ambos grupos no llegaron a obtener significación estadística, si se observó una discrepancia entre la mortalidad predicha y obtenida en ambos grupos. Mientras que el grupo tratado con HAR redujo su mortalidad media frente al porcentaje estimado (6,8 vs 5.5), los pacientes tratados de manera convencional experimentaron un destacable incremento sobre la mortalidad media prevista, (7.5 vs 12.7).

Dada la evidencia existente con respecto a la relación entre la transfusión de hemoderivados y/o el tamaño del circuito extracorpóreo con el aumento de las complicaciones, el sangrado, la coagulopatía y la mortalidad en el postoperatorio temprano (5,47–49,56,128), resulta sorprendente que nuestras observaciones no hayan podido detectar una mejoría en cuanto a las complicaciones, el sangrado y la mortalidad tras la cirugía, derivadas de la aplicación del tratamiento .

Tomando esto en consideración y la proximidad a la significación de nuestras observaciones a nivel de mortalidad, resulta probable que ello se deba a una infraestimación del efecto derivado del diseño del estudio, tal como se explica en el apartado de “Limitaciones”.



#### 8.4. BIOSEGURIDAD: EMBOLIA GASEOSA

Si bien, algunos autores como Kurusz, Lou o Groom y cols. han destacado el papel potencialmente embolígeno de la utilización de VAVD y el inicio de la CEC con la línea venosa vacía, (100,201,202) se ha podido observar que, enmarcadas en la praxis estandarizada de HAR, no suponen un aumento de la entrega de émbolos gaseosos a través del circuito extracorpóreo.

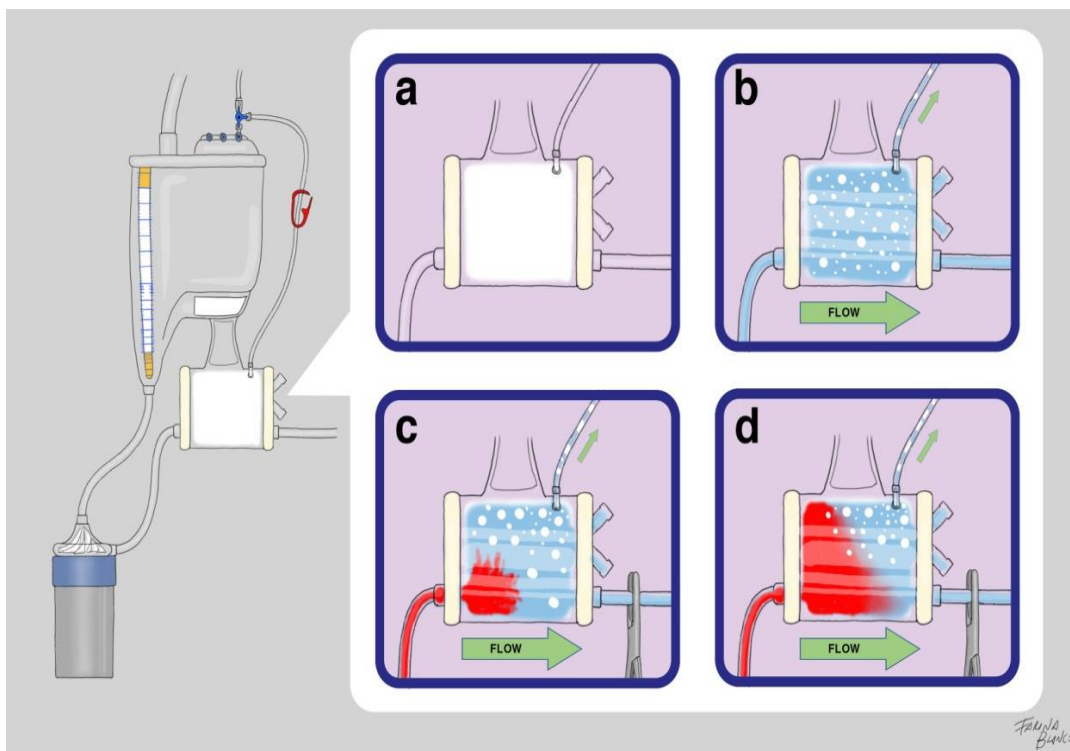
Además, y en contraposición a lo referido a dichas maniobras, cuando éstas son aplicadas durante una CEC convencional, la aplicación de HAR condiciona una notable reducción tanto de la carga embólica como de la exposición a volúmenes mayores de 1 µl, que puede deberse al modo en que son integradas de manera diferencial dentro del procedimiento estandarizado que se propone (167).

En primer lugar, ha de contemplarse que, tras la realización de HAR, el primer paso propuesto para iniciar la derivación extracorpórea consiste en la liberación del pinzamiento de la línea venosa y la aplicación de vacío. De este modo, se puede garantizar la obtención de un retorno venoso suficiente para rebasar el nivel mínimo de seguridad del reservorio de cardiotorría, antes de liberar el pinzamiento de la línea arterial, evitando así, una entrada adicional de aire en el comienzo de la CEC. Por otro lado, ha sido referido por varios autores que el uso VAVD dentro de un rango de succión no superior a -40 mmHg, no supone un mayor riesgo embólico, representando una práctica segura y beneficiosa para el paciente (124,203,204), lo que podría explicar las observaciones obtenidas en la presente investigación.

Además de ello, cabe destacar que el cebado anterógrado del oxigenador con sangre del paciente antes de iniciar la CEC contribuye de manera notable a un desaireado más eficiente. Diversos autores han indicado que tras el cebado del circuito con soluciones cristaloides siempre existe un remanente de émbolos que quedan atrapados en la membrana y que, de no ser retirados mediante procedimientos adicionales (97,98), dichos émbolos son liberados durante diferentes momentos de la CEC en que puedan acontecer variaciones bruscas en el flujo y la presión dentro de la

cámara de oxigenación (118,205), entre los que destaca el inicio de la CEC (99,102).

Por el contrario, la incorporación de HAR tras el cebado cristalóide supone que el circuito extracorpóreo es repurgado con sangre del paciente de manera anterógrada, pudiendo ser el mecanismo causal de la reducción embólica observada. Durante dicho proceso, dentro de la cámara de oxigenación, se produce un incremento de la presión y de la viscosidad del fluido circulante, ante la entrada de sangre en el mismo que, al ocurrir de manera anterógrada, resulta similar al acontecido durante el inicio de la CEC (206). La principal diferencia aportada por HAR radica en que dicho aumento en la presión y la viscosidad, ocurre de manera controlada, con la línea arterial pinzada y una línea de recirculación abierta, por la que es desplazada la solución cristalóide ante la entrada de la sangre. Así el remanente embólico pueda ser movilizado hacia la bolsa colectora durante el recebado, evitando así su posterior liberación hacia el torrente circulatorio del paciente (Fig. 36).





**Figura 36: Recebado anterógrado Hemático: mecanismo de reducción de embolia.**

Dado que la línea arterial permanece pinzada durante el proceso, al permitir la entrada de sangre al sistema en el recibado y contar con la línea de recirculación como única salida, el aumento de viscosidad, presión y velocidad de flujo condiciona que las burbujas residuales contenidas en el oxigenador puedan ser dirigidas conjuntamente con la solución cristaloide hacia la bolsa colectora y eliminadas del sistema. a) oxigenador antes del purgado, b) oxigenador tras purgado cristaloide, c) entrada inicial de sangre durante el repurgado anterógrado hemático d) desplazamiento de las burbujas hacia la línea de recirculación por el recibado hemático.

Cabe destacar, también, que la aplicación de HAR no supuso la ruptura del remanente embólico en burbujas de menor tamaño ya que no hubo diferencias significativas entre grupos ni respecto al número de microémbolos detectados antes y después del oxigenador ni en cuanto al volumen embólico recibido por el oxigenador, siendo menor el volumen entregado en los pacientes tratados con HAR, lo que apoya la teoría expuesta acerca del mecanismo que subyace detrás de dicha reducción en la carga embólica entregada.

Asimismo, también se observó que HAR no parece presentar un marcado carácter protector ante las burbujas de pequeño tamaño, las cuales, tras ser incorporadas al sistema durante la CEC, pudieron trascender todas las barreras de filtración interpuestas en todos los casos, dado la capacidad de filtración del sistema durante la derivación extracorpórea es constante. Nuestras observaciones están en línea con las de otros estudios que indican que la entrega de este tipo de microémbolos se ve relacionada con otros fenómenos ocurridos más allá del proceso de cebado, como son la cavitación o algunas maniobras de perfusión realizadas por el equipo con posterioridad al inicio de la CEC (102,206).

Puesto que, durante la medición embólica, en el presente estudio, no se detectaron otros momentos de liberación de grandes volúmenes más allá del inicio de la CEC, y durante el transcurso de la misma pudieron registrarse momentos puntuales en que se observó un incremento el recuento embólico aparejado a un aumento de volumen casi despreciable, queda patente que el efecto de HAR se debe a su capacidad de eliminar la mayor parte de las



burbujas que pudieran haber permanecido en el circuito tras un cebado cristaloiide.

Asimismo, cabe destacar que la dimensión de la carga embólica entregada juega un importante papel con respecto a la expresión exacerbada de la respuesta inflamatoria, debido a la agresión del glicocálix endotelial. Ha sido indicado por otros autores que, entre los factores que desencadenan alteraciones en la estructura y funcionalidad del endotelio, destacan la hemodilución brusca y la embolia, las cuales pueden ser evitadas con la aplicación de HAR (197). Considerando que HAR ha demostrado un carácter protector frente a ambos aspectos, resulta necesario ahondar en el potencial efecto antiinflamatorio y preservador de glicocálix, requiriendo una futura evaluación de su impacto en los niveles de syndecan-1, hialuronano y heparan sulfato (103,198), así como de los niveles de citoquinas en el periodo postoperatorio.



## 8.5. BIOSEGURIDAD: PRAXIS COGNITIVA

La inclusión de una evaluación neurocognitiva de los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular supone un elevado consumo de recursos a nivel humano. Sin embargo, tanto la creación de un grupo de evaluación multidisciplinar como el desarrollo de la herramienta de evaluación P-CAB hicieron posible la valoración del paciente tanto al ingreso, como durante el postoperatorio temprano y diferido (3-4 meses).

El desarrollo de P-CAB, fue supervisado por el Servicio de Neurología del centro, permitiendo obtener una valoración de la praxis cognitiva focalizada en diferentes áreas funcionales del cerebro de los pacientes. Mientras que el test del reloj y el Fototest centraron el foco en las áreas frontal y temporal del cerebro, el test de Memoria Visuoespacial permitió evaluar funciones más relacionadas con la corteza parietal posterior (1,207,208).

A pesar de que HAR fue identificado como un factor protector de la praxis cognitiva, los resultados obtenidos en las pruebas no fueron sugestivos de diferencias significativas en cuanto a la incidencia de procesos patológicos como delirio o demencia durante el postoperatorio. Ello parece estar en línea con las observaciones de Säuer y cols., que indicaron que los pacientes que suelen presentar delirio en el postoperatorio de una cirugía cardíaca suelen poder predecirse, al presentar un deterioro preoperatorio de los procesos atencionales, lo que no fue observado en ninguno de los pacientes pertenecientes al presente estudio (209).

A pesar de ello, la evidente mejora en la praxis cognitiva obtenida mediante HAR puede de ser considerada como un beneficio tangible dado que se tiene constancia de que influye de manera notable, tanto en la calidad de vida, como en la recuperación del paciente (210). HAR demostró contener el deterioro durante el postoperatorio temprano y permitió intensificar la recuperación de la praxis cognitiva en el postoperatorio a medio plazo. Su aplicación supuso una menor afección de funciones relacionadas con territorios irrigados por la arteria cerebral media en la evaluación realizada al segundo día del alta de UCI. Además, también condicionó una mejora de la



praxis cognitiva tras 4 meses del alta hospitalaria, que fue observada en todas las pruebas de la batería cognitiva, involucrando, además, las estructuras temporo-mediales y el hipocampo (211–213). Cabe destacar, además, que mientras la puntuación media obtenida a los 4 meses superó a la basal en el grupo de pacientes tratados con HAR, los que recibieron una CEC convencional aún mostraron un deterioro significativo respecto los valores basales.

El efecto protector de la praxis cognitiva observado en este estudio, pudo deberse a que HAR evitó la exposición de los pacientes a una embolia cristalóide durante el inicio de la CEC, supuso una mayor concentración de Hgb y redujo el volumen de la embolia entregada al paciente.

La hemodilución brusca, en sí misma, supone una agresión a nivel del glicocálix endotelial que modifica funcionalidad y estructura, desencadenando alteraciones de la permeabilidad vascular y la disfunción de la barrera hematoencefálica (DBHE), lo que acarrea la aparición de edema cerebral y alteraciones cognitivas durante el postoperatorio (103,196,197), Mediante un modelo animal, realizado por Cavaglia y cols., con sujetos sometidos a CEC convencional a los que se les infundió un marcador fluorescente para identificar la fuga capilar desde el momento en que se estableció la derivación extracorpórea, se pudo detectar una DBHE que afectaba áreas como el córtex, el hipocampo, el cerebelo y el cuerpo calloso (214), Del mismo modo, Patel y cols. identificaron la presencia de DBHE como un fenómeno frecuente en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, presente en el 50-70% de los pacientes.

Adicionalmente, Patel y cols, también indicaron que dicho fenómeno llega a suponer un deterioro cognitivo que permanece tras 10-12 semanas de postoperatorio en el 30-50% de los pacientes (112). En estudios posteriores, mediante resonancia magnética, confirmaron las observaciones previas, y detectaron la presencia de DBHE compatibles con microantrados tras la CEC convencional en el 75% de los pacientes, los cuales afectaban principalmente a los lóbulos frontal (46%) parietal (15%), el cerebelo (13%) así como en los territorios occipital (12%) y temporal (8%).



Asimismo, indicaron que uno de los principales factores contribuyentes al desarrollo de dichos efectos perniciosos resultó ser una marcada caída del hematocrito (106,215).

En la identificación de la etiología del deterioro en los procesos atencionales, ejecutivos y en las funciones de la corteza frontal, además de la DBHE de origen endotelial (113) y de la caída de la hemoglobina, la carga embólica entregada al paciente también parece jugar un papel contribuyente (216–218). Giacinto y cols. indicaron que la liberación de microémbolos gaseosos, al ser considerados como un cuerpo extraño por el organismo, desencadena una serie de cambios de tipo trombótico, así como una reacción inflamatoria mediada por C3 y C5 que exacerba la DBHE (82).

La falta de medios que permitieran evaluar las diferencias respecto a la agresión endotelial mediante biomarcadores indicativos de la degradación de su estructura como el hialuronano, el syndecan-1 y el heparan sulfato (198,199), o aplicar pruebas de diagnóstico por imagen, no permiten que este estudio resulte concluyente con respecto a la etiología de las observaciones relativas al rol neuroprotectivo derivado de la aplicación de HAR, hecho que deberá ser abordado en investigaciones futuras.



## 8.6. AHORRO DE COSTES

HAR ha demostrado no suponer un incremento en los costes derivados de una mayor incidencia de las complicaciones ni de estancias prolongadas durante el periodo postoperatorio temprano. Su aplicación tampoco implica la necesidad de una inversión significativa a nivel tecnológico y/o de material fungible ni requiere sobrecostes a nivel de recursos humanos más allá del entrenamiento inicial del equipo por parte de un proctor que permita reducir el impacto de la curva de aprendizaje.

Por otro lado, se ha podido estimar que HAR representa un ahorro significativo de los costes directos en el proceso operatorio, derivados de la reducción en los requerimientos transfusionales y en la incidencia de estancias prolongadas en UCI. Considerando solamente los costes publicados en el Boletín Oficial de la Región de Murcia para estos procesos, HAR proporciona un “ahorro mínimo de costes directos” que supera los 500€ por paciente tratado.

En la interpretación de “ahorro mínimo”, debe tenerse en cuenta que la presente investigación no cuantificó de manera específica la exposición a cada tipo de hemoderivado o la duración de la estancia en UCI más allá del segundo día. Siendo esto una consecuencia de la dicotomización de las variables resultado, la estimación del ahorro solamente pudo computar el coste de una unidad (1 día de estancia o 1 unidad de hemoderivados), destacando que en algunos pacientes puntuales el ahorro pudo resultar superior.

Por otro lado, la consideración de “costes directos” omite el cómputo de otros gastos secundarios relativos a la estancia en UCI a partir del segundo día y a nivel transfusional. Estos últimos provendrían del proceso hasta producirse la transfusión (personal, instalaciones, mantenimiento, preservación, seguridad), de la propia administración del hemoderivado (personal, verificación, transporte) y del periodo post-transfusión (personal, seguimiento, efectos adversos) (182). Considerando el coste unitario global indicado por otros autores, el ahorro mínimo proporcionado por HAR se situaría en, al menos, 2383.3 € por paciente (167,183,185,186,188).



Debido a las características del estudio, debe observarse que aun así, sólo son contempladas las diferencias en cuanto a transfusión y estancia en UCI en pacientes de alto riesgo, por lo que resulta necesario la realización de futuros estudios que permitan, tanto determinar el impacto económico para pacientes con un nivel de riesgo diferente, como profundizar en otros aspectos que no han podido ser evaluados como son los derivados de alteraciones renales tras la cirugía.



## 8.7. LIMITACIONES:

### 8.7.1. *Relativas al análisis por puntaje de propensión:*

La mayor limitación derivada de los estudios de puntaje por propensión, con respecto a la extrapolación de los resultados obtenidos, radica en que presentan una mayor dependencia del modelo que los estudios prospectivos aleatorizados (168,219). Teniendo en cuenta que la muestra empleada fue compuesta por pacientes de alto riesgo con un EUROSCORE log. calculado próximo al 7% y/o presencia de patología concomitante y/o requerimiento de corrección quirúrgica compleja, parece necesaria la reevaluación de los beneficios derivados de la aplicación de HAR en otros grupos de pacientes que pudieran presentar características diferentes a las de la muestra empleada.

Por otro lado, ha de considerarse que el enfoque del estudio primó por la precisión en la evaluación de los requerimientos transfusionales, excluyendo aquellos pacientes que estuvieron expuestos a una reintervención temprana tras la cirugía, ya que supondrían un sesgo por requerir mayores cantidades de hemoderivados, de manera independiente a la aplicación de HAR (220). El motivo principal para la reintervención temprana, desde que se realiza comprobación ecográfica de rutina en nuestro centro, es el sangrado excesivo y/o el taponamiento cardiaco. Dado que su incidencia no siempre se debe a un origen quirúrgico, sino que también se debe a la coagulopatía, la cual se relaciona con un mayor consumo de hemoderivados, ha de considerarse que la aplicación de dichos criterios de exclusión restrictivos pudo influir en la evaluación de HAR a nivel de algunas variables resultado. La actual evidencia indica que los pacientes que requieren reintervención tras una cirugía cardiovascular requieren más frecuentemente de soporte ventilatorio mecánico de manera prolongada, presentan más incidencia de complicaciones postoperatorias y mayores cifras de mortalidad (220–222), por lo que ha de valorarse que el efecto de HAR sobre dichas variables relacionadas pudo resultar infraestimado.





La carencia de registros fiables relativos a la incidencia de disfunción renal tras la cirugía y a los niveles de creatinina postoperatoria en el grupo control no permitió determinar el impacto de HAR en este aspecto. HAR representó una menor hemodilución, suponiendo un incremento en la capacidad de entrega de oxígeno a los tejidos ( $DO_{2i}$ ). Dado que la actual evidencia indica que el mantenimiento de una adecuada  $DO_{2i}$  (5,88,223–225), y el mantenimiento de una concentración de hemoglobina superior a 8 g/dl (226) se vinculan con una menor incidencia de lesión renal aguda, añadido al potencial papel protector del endotelio que ello supone (105), resulta esperable que la aplicación de HAR pueda proporcionar cierto efecto nefroprotector.

Debido a todo lo anterior, resulta evidente la necesidad de una adecuada evaluación de los potenciales beneficios de HAR a nivel microcirculatorio y renal, que tratará de ser acometida en el contexto del ensayo clínico en curso, así como en futuros estudios.

#### *8.7.2. Relativas al estudio prospectivo aleatorizado*

En contraposición con las limitaciones de la primera fase del estudio, la metodología empleada en el análisis de bioseguridad, debido a su carácter prospectivo aleatorizado, ofrece unos resultados fácilmente extrapolables. A pesar de ello, han de tenerse en cuenta algunos aspectos.

Resulta probable que la evaluación de los beneficios de HAR pudieran haber estado infraestimados con respecto a la praxis cognitiva puesto que se observó que la incidencia de calcificación severa en la aorta ascendente y la válvula aórtica fue significativamente mayor en el grupo de pacientes tratados con HAR. Existe evidencia apuntando que los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular que presentan una calcificación severa en el tracto de salida del ventrículo izquierdo acarrearán un mayor riesgo de desarrollar alteraciones cognitivas durante los 6 meses subsiguientes a la cirugía (115). Además, también se ha observado que los efectos de la embolia particulada parecen mostrarse en las fases más tempranas de postoperatorio (217),



pudiendo haber enmascarado el efecto neuroprotector de HAR al acrecentar el deterioro cognitivo observado en los pacientes afectados.

Por otro lado, y pese a que HAR mostró una remarcable capacidad para reducir el volumen embólico derivado del inicio de la CEC así como una importante mejoría de la praxis cognitiva, la presente investigación no pudo determinar el grado de relación causal entre ambos fenómenos, al no contar con determinaciones analíticas ni pruebas complementarias que pudieran clarificar el origen de las diferencias observadas.

Tomando todo en consideración, aún se requieren futuros estudios que permitan ahondar en los beneficios de HAR a nivel embólico y neurocognitivo, determinar los mecanismos subyacentes de dichos beneficios y validar las observaciones del presente estudio.



## 9. CONCLUSIONES:

HAR ha mostrado ser una herramienta segura y fácilmente reproducible que permite intensificar la recuperación del paciente sometido a cirugía cardiovascular bajo CEC durante el periodo postoperatorio, así como beneficios en el ámbito subclínico.

La aplicación de HAR reduce a más de la mitad el riesgo de transfusión de algún tipo de hemoderivado hasta el alta. Además de ello, también reduce significativamente el requerimiento transfusional de hematíes, plasma y plaquetas durante las primeras 24h tras la CEC, que se mantiene para hematíes y plasma hasta el alta, cuando es aplicado en pacientes de alto riesgo.

Se ha podido observar que HAR reduce la necesidad de mantener la ventilación mecánica más allá de las 10h tras la cirugía. Asimismo, su aplicación facilita el alta precoz de cuidados intensivos durante los dos primeros días del postoperatorio, que podría ser sugestivo de una menor activación de la respuesta inflamatoria.

La ejecución del proceso estandarizado HAR no supone un incremento de la incidencia de complicaciones en el postoperatorio ni en la mortalidad operatoria.

Además de ello, HAR protege frente a ante la embolia gaseosa y la liberación de grandes volúmenes embólicos a través del circuito, al reducir el remanente embólico del circuito tras el cebado cristalóide.

Por otro lado, ha podido comprobarse que HAR tampoco supone un deterioro a nivel cognitivo, ya que reduce la afectación de la praxis cognitiva de los pacientes tratados que resulta observable en el postoperatorio temprano y facilita su recuperación a 4 meses. Dicha mejoría afecta procesos cerebrales a nivel del lenguaje, la memoria episódica, la memoria a corto plazo y la memoria visuoespacial, así como de funciones ejecutivas, repercutiendo positivamente en la calidad de vida del paciente, incluso en pacientes que presentaron un riesgo preoperatorio bajo.



Con respecto al ahorro de costes, se ha estimado que la aplicación estandarizada de HAR en pacientes de alto riesgo representa, al menos, 2383.3 € por paciente, derivándose de la reducción transfusional hasta el alta hospitalaria y de la menor necesidad de permanecer en UCI más allá de dos días tras la cirugía.

Debido a todo lo anteriormente expuesto y a pesar de que queda patente que HAR es una práctica segura y coste-efectiva que permite intensificar la recuperación de los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular bajo CEC, tal como viene recogido en la Vía Clínica para la Recuperación Intensificada en Cirugía Cardiovascular elaborada por las sociedades científicas españolas de cirugía, anestesia y perfusión (7), aún se requiere de futuros estudios que permitan ahondar en los beneficios derivados de su aplicación en la atenuación de la respuesta inflamatoria, de la morbilidad operatoria, así como evaluar su influencia en la preservación de la función del endotelio, de la barrera hematoencefálica y validar las observaciones de la presente investigación.



## 10. BIBLIOGRAFÍA:

1. Cacho J, García-García R, Arcaya J, Vicente JL, Lantada N. [A proposal for application and scoring of the Clock Drawing Test in Alzheimer's disease]. *Rev Neurol.* 1999 Apr 1;28(7):648–55.
2. Gomar C, Mata MT, Pomar L. *Fisiopatología y técnicas de circulación extracorpórea (2ª Edición)* [Internet]. 2ª Ed. Barcelona: Ergon; 2012. Available from: <http://ergon.es/producto/fisiopatologia-y-tecnicas-de-circulacion-extracorporea/>
3. Kouchoukos NT. *Kirklin/Barratt-Boyes Cardiac Surgery: Morphology, Diagnostic Criteria, Natural History, Techniques, Results and Indications.* 4th ed. Philadelphia, EEUU: Elsevier Science; 2003.
4. Hornero Sos F, Centella Hernández T, Polo López L, López Menéndez J, Mestres Lucio C-A, Bustamante Munguira J, et al. Recomendaciones de la SECTCV para la cirugía cardiovascular. 2019 actualización de los estándares en organización, actividad profesional, calidad asistencial y formación en la especialidad. *Cir Cardiovasc.* 2019 Mar 1;26(2):104–23.
5. Puis L, Milojevic M, Boer C, De Somer FMJJ, Gudbjartsson T, van den Goor J, et al. 2019 EACTS/EACTA/EBCP guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* [Internet]. [cited 2019 Nov 20]; Available from: <https://academic.oup.com/icvts/advance-article/doi/10.1093/icvts/ivz251/5579824>
6. Camacho CG, Bruño MA, Santos JC, Sos FH, Barquero JM, Castillo JJC, et al. Documento de posicionamiento de la Asociación Española de Perfusionistas en 2020. Modelo de organización y gestión asistencial para la perfusión en España. *Rev Esp Perfus.* 2020;(68):5–26.
7. Margarit JA E, Pajares MA, García-Camacho C, Blanco-Morillo, Juan. Vía clínica de recuperación intensificada en cirugía cardíaca. Documento de consenso de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR), la Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular y Endovascular (SECCE) y la Asociación Española de Perfusionistas (AEP). *Cir Cardiovasc.* 2020 Dec 13;28.
8. Nolan SP, Zacour R, Dammann JF. Reflections on the evolution of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1997 Nov;64(5):1540–3.
9. Le Gallois JJC le. *Expériences sur le Principe de la Vie: Notamment sur Celui des Mouvements du Coeur, Et sur le Siège de ce Principe; Suivies du Rapport Fait à la ... aux Mouvements du Coeur.* 2018. 402 p.
10. Hurst JW, Fye WB, Zimmer H-G. The heart-lung machine was invented twice—the first time by Max von Frey. *Clin Cardiol.* 2003;26(9):443–5.
11. Zimmer HG. Perfusion of isolated organs and the first heart-lung machine. *Can J Cardiol.* 2001 Sep;17(9):963–9.



12. Gibbon JH. The development of the heart-lung apparatus. *Am J Surg*. 1978 May;135(5):608–19.
13. GIBBON JH Jr. Artificial maintenance of circulation during experimental occlusion of pulmonary artery. *Arch Surg*. 1937 Jun 1;34(6):1105–31.
14. Stoney WS. Evolution of cardiopulmonary bypass. *Circulation*. 2009 Jun 2;119(21):2844–53.
15. Theruvath TP, Theruvath TP, Ikonomidis JS. Historical perspectives of The American Association for Thoracic Surgery: John H. Gibbon, Jr (1903-1973). *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 Mar;147(3):833–6.
16. Mazurak M, Kusa J. Milestone in congenital cardiac surgery: 65 years of the heart–lung machine. *Arch Dis Child*. 2020 Jan 1;105(1):92.
17. Daly RC, Dearani JA, McGregor CGA, Mullany CJ, Orszulak TA, Puga FJ, et al. Fifty years of open heart surgery at the Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc*. 2005 May;80(5):636–40.
18. Dang NC, Widmann WD, Hardy MA. C. Walton Lillehei, MD, PhD: a father of open-heart surgery. *Curr Surg*. 2003 Jun;60(3):292–5.
19. Moller JH, Shumway SJ, Gott VL. The first open-heart repairs using extracorporeal circulation by cross-circulation: a 53-year follow-up. *Ann Thorac Surg*. 2009 Sep;88(3):1044–6.
20. Melchior RW, Sutton SW, Harris W, Dalton HJ. Evolution of membrane oxygenator technology for utilization during pediatric cardiopulmonary bypass. *Pediatr Health Med Ther*. 2016 Jun 28;7:45–56.
21. Fisk GC, Cohen DH, Gengos DC, Steedman DM. Extracorporeal circulation using a disposable bubble oxygenator for open heart surgery in children. *Aust N Z J Surg*. 1966 Aug;36(1):5–16.
22. Enjalbert A, Eschapasse H, Gedeon A, Mathe J, Vadhat F, Rieunau J, et al. [Open heart surgery under extra-corporeal circulation with the aid of the Kay-Cross oxygenator (normothermia and deep hypothermia)]. *Memoires Acad Chir Fr*. 1960 Dec 7;86:880–5.
23. Siderys H, Herod GT, Halbrook H, Pittman JN, Rubush JL, Kasebaker V, et al. A comparison of membrane and bubble oxygenation as used in cardiopulmonary bypass in patients. The importance of pericardial blood as a source of hemolysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1975 May;69(5):708–12.
24. Kvarstein B, Vaage S, Tjønneland S, Cappelen C, Aune H. The adhesiveness of blood platelets before, during and after cardiopulmonary bypass. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*. 1977;11(1):57–9.
25. Stacey RB, Wright JS, Fisk GC. Technical considerations in the use of the membrane oxygenator (Lande'-Edwards) for open heart surgery. *Anaesth Intensive Care*. 1977 May;5(2):134–9.



26. Beall AC, Solis RT, Kakvan M, Morris GC, Noon GP, DeBakey ME. Clinical experience with the Teflo disposable membrane oxygenator. *Ann Thorac Surg*. 1976 Feb;21(2):144–50.
27. Karlson KE, Vargas LL, Cooper GN, Anthony PM, Massimino RJ. Clinical evaluation of a microporous membrane oxygenator. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 1977 Feb;18(1):71–5.
28. Suma K, Tsuji T, Takeuchi Y, Inoue K, Shiroma K, Yoshikawa T, et al. Clinical performance of microporous polypropylene hollow-fiber oxygenator. *Ann Thorac Surg*. 1981 Dec;32(6):558–62.
29. Dennis C, Dwight S. Spreng Jr., George E. Nelson, Karl E. Karlson, Russell M. Nelson, John V. Thomas, Walter Phillip Eder, and Richard L. Varco. Development of a Pump-Oxygenator to Replace the Heart and Lungs: An Apparatus Applicable to Human Patients, and Application to One Case. *Ann Surg*. 1951 Oct;134(4):709–21.
30. Dale HH, Schuster EHJ. A double perfusion-pump. *J Physiol*. 1928 Feb 10;64(4):356–64.
31. Boettcher W, Merkle F, Weitkemper H-H. History of extracorporeal circulation: the invention and modification of blood pumps. *J Extra Corpor Technol*. 2003 Sep;35(3):184–91.
32. Motomura T, Long JW, Noon GP. Lifelong Contributions of Dr. Michael E. DeBakey and the 16th Congress of the International Society for Rotary Blood Pumps. *Artif Organs*. 2009;33(9):685–90.
33. Breckler IA, Portnoff CL, Bitterly JG. An externally valved hydraulic cardiac substitute. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1959 Nov 1;38(5):594–603.
34. SigmaMotor Inc. ~ Plastic & Metal Machining ~ Pump & Valve Manufacturing [Internet]. [cited 2021 May 24]. Available from: [https://sigmamotorinc.com/history\\_sigma\\_motor.html](https://sigmamotorinc.com/history_sigma_motor.html)
35. Rotellar E. A blood pump wich minimises haemolysis. *The Lancet*. 1958 Jan 25;271(7013):197.
36. Hetherwick RM. Heat transfer to blood [Internet] [Thesis]. Rice University; 1966 [cited 2021 Apr 7]. Available from: <https://scholarship.rice.edu/handle/1911/89691>
37. Elvevoll B, Lundemoen S, Svendsen ØS, Mongstad A, Grong K, Kvalheim VL, et al. Does Roller Pump-Induced Pulsatile CPB Perfusion Affect Microvascular Fluid Shifts and Tissue Perfusion? *Ann Thorac Surg*. 2016 Aug;102(2):564–72.
38. Tan Z, Besser M, Anderson S, Newey C, Iles R, Dunning J, et al. Pulsatile Versus Nonpulsatile Flow During Cardiopulmonary Bypass: Extent of Hemolysis and Clinical Significance. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. 2020 Oct;66(9):1025–30.
39. Herreros J, Berjano EJ, Más P, Padrós C, Sales-Nebot L, Vlaanderen W, et al. Platelet dysfunction in cardiopulmonary bypass: an experimental comparative study between a centrifugal and a new pulsatile pump. *Int J Artif Organs*. 2003 Dec;26(12):1086–94.



40. Herreros J, Ubilla M, Berjano EJ, Vila-Nuñez JE, Páramo JA, Sola J, et al. In vivo assessment of a new method of pulsatile perfusion based on a centrifugal pump. *Artif Organs*. 2010 Feb;34(2):140–6.
41. Saczkowski R, Maklin M, Mesana T, Boodhwani M, Ruel M. Centrifugal pump and roller pump in adult cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Artif Organs*. 2012 Aug;36(8):668–76.
42. Bozzi S, Vesentini S, Santus M, Ghelli N, Fontanili P, Corbelli M, et al. Fluid dynamics characterization and thrombogenicity assessment of a levitating centrifugal pump with different impeller designs. *Med Eng Phys*. 2020 Sep 1;83:26–33.
43. Mahboub-Ahari A, Heidari F, Sadeghi-Ghyassi F, Asadi M. A systematic review of effectiveness and economic evaluation of Cardiohelp and portable devices for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *J Artif Organs Off J Jpn Soc Artif Organs*. 2019 Mar;22(1):6–13.
44. Gao M, Sun J, Young N, Boyd D, Atkins Z, Li Z, et al. Impact of Body Mass Index on Outcomes in Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016 Oct;30(5):1308–16.
45. Aitken SJ, Blyth FM, Naganathan V. Incidence, prognostic factors and impact of postoperative delirium after major vascular surgery: A meta-analysis and systematic review. *Vasc Med Lond Engl*. 2017;22(5):387–97.
46. Moorthy V, Sim MA, Liu W, Chew STH, Ti LK. Risk factors and impact of postoperative hyperglycemia in nondiabetic patients after cardiac surgery: A prospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jun;98(23):e15911.
47. Ranucci M, Baryshnikova E, Ciotti E, Ranucci M, Silvetti S, Surgical and Clinical Outcome REsearch (SCORE) Group. Hemodilution on Cardiopulmonary Bypass: Thromboelastography Patterns and Coagulation-Related Outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017 Oct;31(5):1588–94.
48. Ranucci M, Baryshnikova E. Inflammation and coagulation following minimally invasive extracorporeal circulation technologies. *J Thorac Dis*. 2019 Jun;11(Suppl 10):S1480–8.
49. Loor G, Rajeswaran J, Li L, Sabik JF, Blackstone EH, McCrae KR, et al. The least of 3 evils: Exposure to red blood cell transfusion, anemia, or both? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013 Dec 1;146(6):1480-1487.e6.
50. Mueller MM, Van Remoortel H, Meybohm P, Aranko K, Aubron C, Burger R, et al. Patient Blood Management: Recommendations From the 2018 Frankfurt Consensus Conference. *JAMA*. 2019 Mar 12;321(10):983–97.
51. Shehata N, Mistry N, da Costa BR, Pereira TV, Whitlock R, Curley GF, et al. Restrictive compared with liberal red cell transfusion strategies in cardiac surgery: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2019 Apr 1;40(13):1081–8.
52. Garg AX, Badner N, Bagshaw SM, Cuerden MS, Fergusson DA, Gregory AJ, et al. Safety of a Restrictive versus Liberal Approach to Red Blood Cell Transfusion on the





- Outcome of AKI in Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2019 Jul;30(7):1294–304.
53. Mazer CD, Whitlock RP, Fergusson DA, Belley-Cote E, Connolly K, Khanykin B, et al. Six-Month Outcomes after Restrictive or Liberal Transfusion for Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2018 Sep 27;379(13):1224–33.
54. Engoren MC, Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ. Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. *Ann Thorac Surg*. 2002 Oct;74(4):1180–6.
55. Engoren M, Mitchell E, Perring P, Sferra J. The Effect of Erythrocyte Blood Transfusions on Survival After Surgery for Hip Fracture. *J Trauma Acute Care Surg*. 2008 Dec;65(6):1411.
56. Engoren M, Schwann TA, Habib RH, Neill SN, Vance JL, Likosky DS. The independent effects of anemia and transfusion on mortality after coronary artery bypass. *Ann Thorac Surg*. 2014 Feb;97(2):514–20.
57. Rasmussen SR, Kandler K, Nielsen RV, Jakobsen PC, Ranucci M, Ravn HB. Association between transfusion of blood products and acute kidney injury following cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2020 Nov;64(10):1397–404.
58. Sevuk U, Altindag R, Baysal E, Yaylak B, Adiyaman MS, Akkaya S, et al. The effects of hyperoxaemia on tissue oxygenation in patients with a nadir haematocrit lower than 20% during cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 2016 Apr;31(3):232–9.
59. Tsangaris H, Pneumatikos J, Sdranis J, Frangides C, Nakos G. The effect of hyperoxaemia on erythropoietin secretion in anaemic patients. *Monaldi Arch Chest Dis Arch Monaldi Mal Torace*. 1999 Apr;54(2):120–5.
60. Sevuk U, Cakil N, Altindag R, Baysal E, Altintas B, Yaylak B, et al. Relationship between nadir hematocrit during cardiopulmonary bypass and postoperative hyperglycemia in nondiabetic patients. *Heart Surg Forum*. 2014 Dec;17(6):E302-307.
61. Bick RL. Alterations of hemostasis associated with cardiopulmonary bypass: pathophysiology, prevention, diagnosis, and management. *Semin Thromb Hemost*. 1976 Oct;3(2):59–82.
62. Ospina Nieto J, Villamizar Suárez J, Rodríguez González ÁP. Utility of fibrin glue in therapeutic endoscopy. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2009 Sep;24(3):307–13.
63. Besser MW, Klein AA. The coagulopathy of cardiopulmonary bypass. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2010 Dec;47(5–6):197–212.
64. González Pacheco H. De la hipótesis de la trombina a la inflamación: ¿Es una realidad? *Arch Cardiol México*. 2006 Jun;76:233–8.
65. Paparella D, Parolari A, Rotunno C, Vincent J, Myasoedova V, Guida P, et al. The Effects of Steroids on Coagulation Dysfunction Induced by Cardiopulmonary Bypass: A Steroids in Cardiac Surgery (SIRS) Trial Substudy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2017 Spring;29(1):35–44.



66. Rajagopalan S, Mascha E, Na J, Sessler DI. The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. *Anesthesiology*. 2008 Jan;108(1):71–7.
67. Van Poucke S, Stevens K, Kicken C, Simons A, Marcus A, Lancé M. Platelet Function During Hypothermia in Experimental Mock Circulation. *Artif Organs*. 2016 Mar;40(3):288–93.
68. Ho KM, Tan JA. Benefits and risks of maintaining normothermia during cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery: a systematic review. *Cardiovasc Ther*. 2011 Aug;29(4):260–79.
69. Chung JH, Gikakis N, Rao AK, Drake TA, Colman RW, Edmunds LH. Pericardial blood activates the extrinsic coagulation pathway during clinical cardiopulmonary bypass. *Circulation*. 1996 Jun 1;93(11):2014–8.
70. Bauer A, Hausmann H, Schaarschmidt J, Scharpenberg M, Troitzsch D, Johansen P, et al. Shed-blood-separation and cell-saver: an integral Part of MiECC? Shed-blood-separation and its influence on the perioperative inflammatory response during coronary revascularization with minimal invasive extracorporeal circulation systems - a randomized controlled trial. *Perfusion*. 2018;33(2):136–47.
71. Fleming K, Redfern RE, March RL, Bobulski N, Kuehne M, Chen JT, et al. TEG-Directed Transfusion in Complex Cardiac Surgery: Impact on Blood Product Usage. *J Extra Corpor Technol*. 2017;49(4):283–90.
72. Ichikawa J, Marubuchi T, Nishiyama K, Kodaka M, Görlinger K, Ozaki M, et al. Introduction of thromboelastometry-guided administration of fresh-frozen plasma is associated with decreased allogeneic blood transfusions and post-operative blood loss in cardiopulmonary-bypass surgery. *Blood Transfus Trasfus Sanguie*. 2018;16(3):244–52.
73. Avidan MS, Levy JH, van Aken H, Feneck RO, Latimer RD, Ott E, et al. Recombinant human antithrombin III restores heparin responsiveness and decreases activation of coagulation in heparin-resistant patients during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005 Jul;130(1):107–13.
74. Beattie GW, Jeffrey RR. Is there evidence that fresh frozen plasma is superior to antithrombin administration to treat heparin resistance in cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014 Jan;18(1):117–20.
75. Jooste EH, Scholl R, Wu Y-H, Jaquiss RDB, Lodge AJ, Ames WA, et al. Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial Comparing the Effects of Antithrombin Versus Placebo on the Coagulation System in Infants with Low Antithrombin Undergoing Congenital Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(2):396–402.
76. Kremers RMW, Bosch YPJ, Bloemen S, de Laat B, Weerwind PW, Mochtar B, et al. A reduction of prothrombin conversion by cardiac surgery with cardiopulmonary bypass shifts the haemostatic balance towards bleeding. *Thromb Haemost*. 2016 30;116(3):442–51.



77. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983 Dec;86(6):845–57.
78. Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2003 Feb;75(2):S715-720.
79. Cotran RS. Vía común de activación de las cascadas inflamatoria y coagulopática. In: *Patología estructural y funcional V 1.* 6th ed. Interamericana-McGraw-Hill; 1990.
80. Baufreton C, Corbeau J-J, Pinaud F. [Inflammatory response and haematological disorders in cardiac surgery: toward a more physiological cardiopulmonary bypass]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2006 May;25(5):510–20.
81. Esper SA, Subramaniam K, Tanaka KA. Pathophysiology of Cardiopulmonary Bypass: Current Strategies for the Prevention and Treatment of Anemia, Coagulopathy, and Organ Dysfunction. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014 Jun;18(2):161–76.
82. Giacinto O, Satriano U, Nenna A, Spadaccio C, Lusini M, Mastroianni C, et al. Inflammatory Response and Endothelial Dysfunction Following Cardiopulmonary Bypass: Pathophysiology and Pharmacological Targets. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2019 Jul 24;
83. León Regal M, Alvarado Borges A, de Armas García J, Miranda Alvarado L, Varens Cedeño J, Cuesta del Sol J. Respuesta inflamatoria aguda. Consideraciones bioquímicas y celulares: cifras alarmantes. *Rev Finlay.* 2015 Mar;5(1):47–62.
84. Permanyer E, Muñoz-Guijosa C, Padró J-M, Ginel A, Montiel J, Sánchez-Quesada JL, et al. Mini-extracorporeal circulation surgery produces less inflammation than off-pump coronary surgery. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg.* 2020 Mar 1;57(3):496–503.
85. Minton J, Sidebotham DA. Hyperlactatemia and Cardiac Surgery. *J Extra Corpor Technol.* 2017 Mar;49(1):7–15.
86. Matteucci M, Ferrarese S, Cantore C, Cappabianca G, Massimi G, Mantovani V, et al. Hyperlactatemia during cardiopulmonary bypass: risk factors and impact on surgical results with a focus on the long-term outcome. *Perfusion.* 2020 Feb 26;267659120907440.
87. Stammers AH, Miller R, Francis SG, Fuzesi L, Nostro A, Tesdahl E. Goal-Directed Perfusion Methodology for Determining Oxygenator Performance during Clinical Cardiopulmonary Bypass. *J Extra Corpor Technol.* 2017;49(2):81–92.
88. Newland RF, Baker RA, Woodman RJ, Barnes MB, Willcox TW, Australian and New Zealand Collaborative Perfusion Registry. Predictive Capacity of Oxygen Delivery During Cardiopulmonary Bypass on Acute Kidney Injury. *Ann Thorac Surg.* 2019;108(6):1807–14.
89. Engels GE, Dodonov M, Rakhorst G, van Oeveren W, Milano AD, Gu YJ, et al. The effect of pulsatile cardiopulmonary bypass on lung function in elderly patients. *Int J Artif Organs.* 2014 Sep;37(9):679–87.



90. O'Neil MP, Alie R, Guo LR, Myers M-L, Murkin JM, Ellis CG. Microvascular Responsiveness to Pulsatile and Nonpulsatile Flow During Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg.* 2018;105(6):1745–53.
91. Nam MJ, Lim CH, Kim H-J, Kim YH, Choi H, Son HS, et al. A Meta-Analysis of Renal Function After Adult Cardiac Surgery With Pulsatile Perfusion. *Artif Organs.* 2015 Sep;39(9):788–94.
92. Zhang X, Yan X, Gorman J, Hoffman SN, Zhang L, Boscarino JA. Perioperative hyperglycemia is associated with postoperative neurocognitive disorders after cardiac surgery. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:361–70.
93. Park JJ, Kim SH, Kim MA, Chae IH, Choi DJ, Yoon CH. Effect of Hyperglycemia on Myocardial Perfusion in Diabetic Porcine Models and Humans. *J Korean Med Sci.* 2019 Jul 29;34(29):e202.
94. Lynch JE, Wells C, Akers T, Frantz P, Garrett D, Scott ML, et al. Monitoring microemboli during cardiopulmonary bypass with the EDAC quantifier. *J Extra Corpor Technol.* 2010 Sep;42(3):212–8.
95. Padayachee TS, Parsons S, Theobald R, Gosling RG, Deverall PB. The effect of arterial filtration on reduction of gaseous microemboli in the middle cerebral artery during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1988 Jun;45(6):647–9.
96. Somer FD. Evidence-Based Used, Yet Still Controversial: The Arterial Filter. *J Extra Corpor Technol.* 2012 Mar;44(1):P27–30.
97. Stehouwer MC, de Vroeghe R, Hoohenkerk GJF, Hofman FN, Kelder JC, Buchner B, et al. Carbon Dioxide Flush of an Integrated Minimized Perfusion Circuit Prior to Priming Prevents Spontaneous Air Release Into the Arterial Line During Clinical Use. *Artif Organs.* 2017 Nov;41(11):997–1003.
98. Husebråten IM, Fiane AE, Ringdal M-AIL, Thiara APS. Measurement of gaseous microemboli in the prime before the initiation of cardiopulmonary bypass. *Perfusion.* 2018 Jan;33(1):30–5.
99. DeFoe GR, Dame NA, Farrell MS, Ross CS, Langner CW, Likosky DS. Embolic Activity During In Vivo Cardiopulmonary Bypass. *J Extra Corpor Technol.* 2014 Jun;46(2):150–6.
100. Groom RC, Quinn RD, Lennon P, Donegan DJ, Braxton JH, Kramer RS, et al. Detection and elimination of microemboli related to cardiopulmonary bypass. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2009 May;2(3):191–8.
101. Carvalho Filho EB de, Marson FA de L, Costa LNG da, Antunes N. Vacuum-assisted drainage in cardiopulmonary bypass: advantages and disadvantages. *Rev Bras Cir Cardiovasc Orgao Of Soc Bras Cir Cardiovasc.* 2014 Jun;29(2):266–71.
102. Blanco-Morillo JB, López SC, Ruiz ET, Verdú AV, Caballero AS, Molina MM, et al. Embolia: el enemigo silencioso. Estudio multicéntrico anónimo para la descripción de eventos embólicos evitables en circulación extracorpórea. *Rev Asoc Esp Enferm Quirúrgica.* 2018;(41 (Julio)):55–63.



103. Wu Q, Gao W, Zhou J, He G, Ye J, Fang F, et al. Correlation between acute degradation of the endothelial glycocalyx and microcirculation dysfunction during cardiopulmonary bypass in cardiac surgery. *Microvasc Res*. 2019 Mar 10;124:37–42.
104. Dane MJC, Khairoun M, Lee DH, van den Berg BM, Eskens BJM, Boels MGS, et al. Association of kidney function with changes in the endothelial surface layer. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2014 Apr;9(4):698–704.
105. Padberg J-S, Wiesinger A, di Marco GS, Reuter S, Grabner A, Kentrup D, et al. Damage of the endothelial glycocalyx in chronic kidney disease. *Atherosclerosis*. 2014 Jun;234(2):335–43.
106. Patel N, Minhas JS, Chung EML. Intraoperative Embolization and Cognitive Decline After Cardiac Surgery: A Systematic Review. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016 Sep;20(3):225–31.
107. Willner AE, Rabiner CJ, Wisoff BG, Hartstein M, Struve FA, Klein DF. Analogical reasoning and postoperative outcome. Predictions for patients scheduled for open heart surgery. *Arch Gen Psychiatry*. 1976 Feb;33(2):255–9.
108. Vasquez E, Chitwood WR. Postcardiotomy delirium: an overview. *Int J Psychiatry Med*. 1975;6(3):373–83.
109. Vingerhoets G, Van Nooten G, Vermassen F, De Soete G, Jannes C. Short-term and long-term neuropsychological consequences of cardiac surgery with extracorporeal circulation. *Eur J Cardio-Thorac Surg Off J Eur Assoc Cardio-Thorac Surg*. 1997 Mar;11(3):424–31.
110. Stump DA. Deformable emboli and inflammation: temporary or permanent damage? *J Extra Corpor Technol*. 2007 Dec;39(4):289–90.
111. Merino JG, Latour LL, Tso A, Lee KY, Kang DW, Davis LA, et al. Blood-brain barrier disruption after cardiac surgery. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 Mar;34(3):518–23.
112. Patel N, Minhas JS, Chung EML. Risk Factors Associated with Cognitive Decline after Cardiac Surgery: A Systematic Review. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2015;2015:370612.
113. Abrahamov D, Levrán O, Naparstek S, Refaeli Y, Kaptson S, Abu Salah M, et al. Blood-Brain Barrier Disruption After Cardiopulmonary Bypass: Diagnosis and Correlation to Cognition. *Ann Thorac Surg*. 2017 Jul;104(1):161–9.
114. Giovannetti T, Price CC, Fanning M, Messé S, Ratcliffe SJ, Lyon A, et al. Cognition and Cerebral Infarction in Older Adults After Surgical Aortic Valve Replacement. *Ann Thorac Surg*. 2019 Mar;107(3):787–94.
115. Oldham MA, Vachon J, Yuh D, Lee HB. Cognitive Outcomes After Heart Valve Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2018 Dec;66(12):2327–34.
116. Litvinenko IV, Odinak MM, Tsygan NV, Andreev RV, Peleshok AS, Kurasov ES, et al. [Characteristics of postoperative cerebral dysfunction depending on the type and



- position of the implanted prosthetic heart valve]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2019;119(2):18–22.
117. Yuan S-M, Lin H. Postoperative Cognitive Dysfunction after Coronary Artery Bypass Grafting. *Braz J Cardiovasc Surg*. 2019 Feb;34(1):76–84.
118. Liu Y-H, Wang D-X, Li L-H, Wu X-M, Shan G-J, Su Y, et al. The effects of cardiopulmonary bypass on the number of cerebral microemboli and the incidence of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg*. 2009 Oct;109(4):1013–22.
119. Evered L, Scott DA, Silbert B, Maruff P. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. *Anesth Analg*. 2011 May;112(5):1179–85.
120. Baxter R, Squiers J, Conner W, Kent M, Fann J, Lobdell K, et al. Enhanced Recovery After Surgery: A Narrative Review of its Application in Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2019 Dec 23 [cited 2020 Apr 2];0(0). Available from: [https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975\(19\)31920-4/abstract](https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975(19)31920-4/abstract)
121. Coleman SR, Chen M, Patel S, Yan H, Kaye AD, Zebrower M, et al. Enhanced Recovery Pathways for Cardiac Surgery. *Curr Pain Headache Rep*. 2019 Mar 14;23(4):28.
122. Iqbal U, Green JB, Patel S, Tong Y, Zebrower M, Kaye AD, et al. Preoperative patient preparation in enhanced recovery pathways. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2019 Apr;35(Suppl 1):S14–23.
123. Cheng S, Gu T, Xiu Z, Wu L, Gao R, Gao Y. [Application of vacuum-assisted venous drainage technology in minimally invasive cardiac surgery]. *Zhongguo Yi Liao Qi Xie Za Zhi*. 2011 Nov;35(6):428–30.
124. Gao S, Li Y, Diao X, Yan S, Liu G, Liu M, et al. Vacuum-assisted venous drainage in adult cardiac surgery: a propensity-matched study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019 Oct 19;
125. Wang S, Undar A. Vacuum-assisted venous drainage and gaseous microemboli in cardiopulmonary bypass. *J Extra Corpor Technol*. 2008 Dec;40(4):249–56.
126. Goksedef D, Omeroglu SN, Balkanay OO, Denli Yalvac ES, Talas Z, Albayrak A, et al. Hemolysis at different vacuum levels during vacuum-assisted venous drainage: a prospective randomized clinical trial. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Jun;60(4):262–8.
127. Anastasiadis K, Murkin J, Antonitsis P, Bauer A, Ranucci M, Gygas E, et al. Use of minimal invasive extracorporeal circulation in cardiac surgery: principles, definitions and potential benefits. A position paper from the Minimal invasive Extra-Corporeal Technologies international Society (MiECTIS). *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2016 May;22(5):647–62.
128. Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force, Ferraris VA, Brown JR, Despotis GJ, Hammon JW, Reece TB, et al. 2011 update to the Society



- of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg*. 2011 Mar;91(3):944–82.
129. Starinieri P, Declercq PE, Robic B, Yilmaz A, Van Tornout M, Dubois J, et al. A comparison between minimized extracorporeal circuits and conventional extracorporeal circuits in patients undergoing aortic valve surgery: is “minimally invasive extracorporeal circulation” just low prime or closed loop perfusion? *Perfusion*. 2017 Jul;32(5):403–8.
130. Kiessling AH, Keller H, Moritz A. Prospective, Randomized Un-Blinded Three Arm Controlled Study in Coronary Artery Revascularization with Minimal Invasive Extracorporeal Circulation Systems (MI-ECC): Surrogate Parameter Analysis of Biocompatibility. *Heart Surg Forum*. 2018 16;21(3):E179–86.
131. Gunaydin S. Emerging technologies in biocompatible surface modifying additives: quest for physiologic cardiopulmonary bypass. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents*. 2004 Oct;2(4):295–302.
132. Mahmood S, Bilal H, Zaman M, Tang A. Is a fully heparin-bonded cardiopulmonary bypass circuit superior to a standard cardiopulmonary bypass circuit? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012 Apr;14(4):406–14.
133. Ranucci M, Isgrò G, Soro G, Canziani A, Menicanti L, Frigiola A. Reduced systemic heparin dose with phosphorylcholine coated closed circuit in coronary operations. *Int J Artif Organs*. 2004 Apr;27(4):311–9.
134. Karakisi SO, Bozok Ş, Ergene Ş, İlhan G, Karamustafa H, Tufekci N, et al. Humoral immune response and coated or uncoated oxygenators during cardiopulmonary bypass surgery. *Cardiovasc J Afr*. 2016;27(4):242–5.
135. Landis RC, Brown JR, Fitzgerald D, Likosky DS, Shore-Lesserson L, Baker RA, et al. Attenuating the Systemic Inflammatory Response to Adult Cardiopulmonary Bypass: A Critical Review of the Evidence Base. *J Extra Corpor Technol*. 2014 Sep;46(3):197–211.
136. McShane AJ, Power C, Jackson JF, Murphy DF, MacDonald A, Moriarty DC, et al. Autotransfusion: quality of blood prepared with a red cell processing device. *Br J Anaesth*. 1987 Aug;59(8):1035–9.
137. Paparella D, Whitlock R. Safety of Salvaged Blood and Risk of Coagulopathy in Cardiac Surgery. *Semin Thromb Hemost*. 2016 Mar;42(2):166–71.
138. Shen S, Zhang J, Wang W, Zheng J, Xie Y. Impact of intra-operative cell salvage on blood coagulation in high-bleeding-risk patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a prospective randomized and controlled trial. *J Transl Med*. 2016 29;14(1):228.
139. Wang G, Bainbridge D, Martin J, Cheng D. The efficacy of an intraoperative cell saver during cardiac surgery: a meta-analysis of randomized trials. *Anesth Analg*. 2009 Aug;109(2):320–30.



140. Reyher C, Bingold TM, Menzel S, Zacharowski K, Müller M, Pape A, et al. [Impact of acute normovolemic hemodilution on primary hemostasis]. *Anaesthesist*. 2014 Jun;63(6):496–502.
141. Menkis AH, Martin J, Cheng DCH, Fitzgerald DC, Freedman JJ, Gao C, et al. Drug, devices, technologies, and techniques for blood management in minimally invasive and conventional cardiothoracic surgery: a consensus statement from the International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery (ISMICS) 2011. *Innov Phila Pa*. 2012 Aug;7(4):229–41.
142. Hare GMT, Han K, Leshchyshyn Y, Mistry N, Kei T, Dai SY, et al. Potential biomarkers of tissue hypoxia during acute hemodilutional anemia in cardiac surgery: A prospective study to assess tissue hypoxia as a mechanism of organ injury. *Can J Anaesth J Can Anesth*. 2018 Aug;65(8):901–13.
143. Scott KJ, Shteamer JW, Szlam F, Sniecinski RM. Platelet function, but not thrombin generation, is impaired in acute normovolemic hemodilution (ANH) blood. *J Clin Anesth*. 2019 Dec;58:39–43.
144. Wang S, Palanzo D, Ündar A. Current ultrafiltration techniques before, during and after pediatric cardiopulmonary bypass procedures. *Perfusion*. 2012 Sep;27(5):438–46.
145. García-Camacho C, Marín-Paz A-J, Lagares-Franco C, Abellán-Hervás M-J, Sáinz-Otero A-M. Continuous ultrafiltration during extracorporeal circulation and its effect on lactatemia: A randomized controlled trial. *PLoS One*. 2020;15(11):e0242411.
146. Mongero L, Stammers A, Tesdahl E, Stasko A, Weinstein S. The effect of ultrafiltration on end-cardiopulmonary bypass hematocrit during cardiac surgery. *Perfusion*. 2018;33(5):367–74.
147. Kosour C, Dragosavac D, Antunes N, Almeida de Oliveira RAR, Martins Oliveira PP, Wilson Vieira R. Effect of Ultrafiltration on Pulmonary Function and Interleukins in Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016 Aug;30(4):884–90.
148. Naveed D, Khan RA, Malik A, Shah SZA, Ullah I, Hussain A. Role of modified ultrafiltration in adult cardiac surgery: a prospective randomized control trial. *J Ayub Med Coll Abbottabad JAMC*. 2016 Mar;28(1):22–5.
149. Luciani GB, Menon T, Vecchi B, Auriemma S, Mazzucco A. Modified ultrafiltration reduces morbidity after adult cardiac operations: a prospective, randomized clinical trial. *Circulation*. 2001 Sep 18;104(12 Suppl 1):I253-259.
150. Torina AG, Silveira-Filho LM, Vilarinho KAS, Eghtesady P, Oliveira PPM, Sposito AC, et al. Use of modified ultrafiltration in adults undergoing coronary artery bypass grafting is associated with inflammatory modulation and less postoperative blood loss: a randomized and controlled study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012 Sep;144(3):663–70.





151. El-Tahan MR, Hamad RA, Ghoneimy YF, El Shehawi MI, Shafi MA. A prospective, randomized study of the effects of continuous ultrafiltration in hepatic patients after cardiac valve surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010 Feb;24(1):63–8.
152. Wang J, Wu JJ, Ren XY, Chen CL, Qiao J, Abudureheman M, et al. Application of low-volume zero-balanced ultrafiltration and its effect on blood propofol concentration: a randomized controlled trial. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2010 Apr;51(2):257–63.
153. Liu J, Ji B, Long C, Li C, Feng Z. Comparative effectiveness of methylprednisolone and zero-balance ultrafiltration on inflammatory response after pediatric cardiopulmonary bypass. *Artif Organs*. 2007 Jul;31(7):571–5.
154. Gholampour Dehaki M, Niknam S, Azarfarin R, Bakhshandeh H, Mahdavi M. Zero-Balance Ultrafiltration of Priming Blood Attenuates Procalcitonin and Improves the Respiratory Function in Infants After Cardiopulmonary Bypass: A Randomized Controlled Trial. *Artif Organs*. 2019 Feb;43(2):167–72.
155. Song LOU, Yinglong LIU, Jinping LIU. Effects of zero-balanced ultrafiltration on procalcitonin and respiratory function after cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 2007 Sep;22(5):339–43.
156. de Baar M, Diephuis JC, Moons KGM, Holtkamp J, Hijman R, Kalkman CJ. The effect of zero-balanced ultrafiltration during cardiopulmonary bypass on S100b release and cognitive function. *Perfusion*. 2003 Mar;18(1):9–14.
157. Panico FG, Neptune WB. A mechanism to eliminate the donor blood prime from the pump-oxygenator. *Surg Forum*. 1960;10:605–9.
158. Rosengart TK, DeBois W, O'Hara M, Helm R, Gomez M, Lang SJ, et al. Retrograde Autologous Priming For Cardiopulmonary Bypass: A Safe And Effective Means Of Decreasing Hemodilution And Transfusion Requirements. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998 Feb 1;115(2):426–39.
159. Balachandran S, Cross MH, Karthikeyan S, Mulpur A, Hansbro SD, Hobson P. Retrograde autologous priming of the cardiopulmonary bypass circuit reduces blood transfusion after coronary artery surgery. *Ann Thorac Surg*. 2002 Jun 1;73(6):1912–8.
160. Hagedorn C, Glogowski K, Valleley M, McQuiston L, Consbruck K. Retrograde Autologous Priming Technique to Reduce Hemodilution during Cardiopulmonary Bypass in the Pediatric Cardiac Patient. *J Extra Corpor Technol*. 2019 Jun;51(2):100–3.
161. Hofmann B, Kaufmann C, Stiller M, Neitzel T, Wienke A, Silber R-E, et al. Positive impact of retrograde autologous priming in adult patients undergoing cardiac surgery: a randomized clinical trial. *J Cardiothorac Surg*. 2018 May 21;13(1):50.
162. Murphy GS, Szokol JW, Nitsun M, Alspach DA, Avram MJ, Vender JS, et al. The failure of retrograde autologous priming of the cardiopulmonary bypass circuit to reduce blood use after cardiac surgical procedures. *Anesth Analg*. 2004 May;98(5):1201–7, table of contents.



163. Vranken NP, Babar ZU, Montoya JA, Weerwind PW. Retrograde autologous priming to reduce allogeneic blood transfusion requirements: a systematic review. *Perfusion*. 2020 Feb 3;267659119895474.
164. Klein A, Agarwal S, Cholley B, Fassl J, Griffin M, Kaakinen T, et al. A survey of patient blood management for patients undergoing cardiac surgery in nine European countries. *J Clin Anesth*. 2021 Sep;72:110311.
165. Blanco-Morillo J, Sornichero-Caballero A, Farina P, Arribas-Leal JM, Puis L, Tormos-Ruiz E, et al. Haematic Antegrade Repriming procedure to initiate a safer cardiopulmonary bypass. 2020 Nov 14 [cited 2020 Nov 16]; Available from: <https://zenodo.org/record/4276132#.X7K8AchKgRk>
166. Blanco-Morillo J, Sornichero-Caballero A, Arribas Leal JM, Farina P, Sergio Cánovas-López. Description of the Minimized Extracorporeal Circuit to perform Haematic Antegrade Repriming in Cardiopulmonary Bypass. Puis L, editor. 2020 Nov 14 [cited 2020 Nov 14]; Available from: <https://zenodo.org/record/4273689#.X6-OhchKgRk>
167. Blanco-Morillo J, Arribas-Leal JM, Farina P, Fernández-González AL, Sornichero-Caballero Á, Ramírez-Romero P, et al. Hematic Antegrade Repriming: A Reproducible Method to Decrease the Cardiopulmonary Bypass Insult. *J Extra Corpor Technol*. 2021 Mar;53(1):75–9.
168. Garrido MM, Kelley AS, Paris J, Roza K, Meier DE, Morrison RS, et al. Methods for Constructing and Assessing Propensity Scores. *Health Serv Res*. 2014 Oct;49(5):1701–20.
169. Stuart EA. Matching methods for causal inference: A review and a look forward. *Stat Sci Rev J Inst Math Stat*. 2010 Feb 1;25(1):1–21.
170. Rosenbaum PR, Rubin DB. The Central Role of the Propensity Score in Observational Studies for Causal Effects. *Biom -Camb-* [Internet]. 1983 [cited 2021 May 3]; Available from: <https://dash.harvard.edu/handle/1/3382855>
171. Consejería de Hacienda. Orden de 22 de febrero de 2019 de la Consejería de Hacienda, por la que se publican las tarifas de las tasas y precios públicos aplicables en el año 2019. *BORM*. 54th ed. 2019 Mar 6;6371:6503.
172. Blanco-Morillo J. Haemo-autologous Antegrade Repriming (HAR) as Minimum Impact Perfusion Strategy for Cardiopulmonary Bypass. *ClinicalTrials.gov* [Internet]. 2018 Oct; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03720184>
173. Carnero-Pardo C, Sáez-Zea C, Montiel-Navarro L, Feria-Vilar I, Gurpegui M. Normative and reliability study of Fototest. *Neurol Barc Spain*. 2011 Feb;26(1):20–5.
174. Neurorehabilitation and Brain Research Group. Visuospatial Memory Test v. 1.6. Update: October 14, 2019 [Internet]. [cited 2019 Dec 9]. Available from: [https://play.google.com/store/apps/details?id=com.NRHB.SST&hl=en\\_US](https://play.google.com/store/apps/details?id=com.NRHB.SST&hl=en_US)
175. Juan Blanco-Morillo, Judith Jimenez-Veiga, Ana Morales-Ortiz, Jose María Arribas-Leal, Pablo Ramírez-Romero, Laura Martínez-Alarcón, et al. *Perfusion Cognitive*



- Assessment Battery: evaluating the cognitive performance to improve the practice. 2020 Nov 8 [cited 2020 Nov 9]; Available from: <https://zenodo.org/record/4264848#.X6lx4WhKgRk>
176. Carnero Pardo C, Carrera Muñoz I, Triguero Cueva L, López Alcalde S, Vílchez Carrillo R. Normative data for the Fototest from neurological patients with no cognitive impairment. *Neurol Barc Spain*. 2018 May 28;
  177. Carnero-Pardo C, Espejo-Martinez B, Lopez-Alcalde S, Espinosa-Garcia M, Saez-Zea C, Vilchez-Carrillo R, et al. Effectiveness and costs of phototest in dementia and cognitive impairment screening. *BMC Neurol*. 2011 Jul 29;11:92.
  178. Iglesias Molina J. Uso de tablets para la valoración neuropsicológica de sujetos con daño cerebral adquirido: programación y validación clínica. 2017 Dec 12 [cited 2018 Apr 16]; Available from: <https://riunet.upv.es/handle/10251/92596>
  179. Molina JI. Validez del uso de tablets en la valoración neuropsicológica. :47.
  180. Kessels RPC, Zandvoort MJE van, Postma A, Kappelle LJ, Haan EHF de. The Corsi Block-Tapping Task: Standardization and Normative Data. *Appl Neuropsychol*. 2000 Dec 1;7(4):252–8.
  181. Kessels RPC, Jaap Kappelle L, de Haan EHF, Postma A. Lateralization of spatial-memory processes: evidence on spatial span, maze learning, and memory for object locations. *Neuropsychologia*. 2002 Jan;40(8):1465–73.
  182. Kacker S, Frick KD, Tobian AAR. The costs of transfusion: economic evaluations in transfusion medicine, Part 1. *Transfusion (Paris)*. 2013 Jul;53(7):1383–5.
  183. Samnaliev M, Tran CM, Sloan SR, Gasior I, Lightdale JR, Brustowicz RM. Economic evaluation of cell salvage in pediatric surgery. *Paediatr Anaesth*. 2013 Nov;23(11):1027–34.
  184. Hofmann A, Ozawa S, Shander A. Activity-based cost of platelet transfusions in medical and surgical inpatients at a US hospital. *Vox Sang*. 2021 Oct;116(9):998–1004.
  185. Shander A, Ozawa S, Hofmann A. Activity-based costs of plasma transfusions in medical and surgical inpatients at a US hospital. *Vox Sang*. 2016;111(1):55–61.
  186. Dasta JF, McLaughlin TP, Mody SH, Piech CT. Daily cost of an intensive care unit day: the contribution of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2005 Jun;33(6):1266–71.
  187. Shander A, Hofmann A, Ozawa S, Theusinger OM, Gombotz H, Spahn DR. Activity-based costs of blood transfusions in surgical patients at four hospitals. *Transfusion (Paris)*. 2010;50(4):753–65.
  188. Barnett CL, Mladsí D, Vredenburg M, Aggarwal K. Cost estimate of platelet transfusion in the United States for patients with chronic liver disease and associated thrombocytopenia undergoing elective procedures. *J Med Econ*. 2018 Aug;21(8):827–34.



189. Hensley NB, Gyi R, Zorrilla-Vaca A, Choi CW, Lawton JS, Brown CH, et al. Retrograde Autologous Priming in Cardiac Surgery: Results From a Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg*. 2021 Jan;132(1):100–7.
190. Ghauri SK, Javaeed A, Mustafa KJ, Khan AS. Predictors of prolonged mechanical ventilation in patients admitted to intensive care units: A systematic review. *Int J Health Sci*. 2019;13(6):31–8.
191. Fonseca L, Vieira FN, Azzolin K de O. [Factors associated to the length of time on mechanical ventilation in the postoperative period of cardiac surgery]. *Rev Gaucha Enferm*. 2014 Jun;35(2):67–72.
192. Hessels L, Coulson TG, Seevanayagam S, Young P, Pilcher D, Marhoon N, et al. Development and Validation of a Score to Identify Cardiac Surgery Patients at High Risk of Prolonged Mechanical Ventilation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019 Oct;33(10):2709–16.
193. Kiaii B, Fox S, Swinamer SA, Rayman R, Higgins J, Cleland A, et al. The early inflammatory response in a mini-cardiopulmonary bypass system: a prospective randomized study. *Innov Phila Pa*. 2012 Feb;7(1):23–32.
194. Farag M, Patil NP, Sabashnikov A, Arif R, Szabó G, Kallenbach K, et al. Comparison of Two Miniaturized Cardiopulmonary Bypass Systems Regarding Inflammatory Response. *Artif Organs*. 2017 Feb;41(2):139–45.
195. Anastasiadis K, Antonitsis P, Deliopoulos A, Argiriadou H. From less invasive to minimal invasive extracorporeal circulation. *J Thorac Dis*. 2021 Mar;13(3):1909–21.
196. Koning NJ, de Lange F, Vonk ABA, Ahmed Y, van den Brom CE, Bogaards S, et al. Impaired microcirculatory perfusion in a rat model of cardiopulmonary bypass: the role of hemodilution. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol*. 2016 Jan 8;310(5):H550–8.
197. Myers GJ, Wegner J. Endothelial Glycocalyx and Cardiopulmonary Bypass. *J Extra Corpor Technol*. 2017;49(3):174–81.
198. Dogné S, Flamion B. Endothelial Glycocalyx Impairment in Disease: Focus on Hyaluronan Shedding. *Am J Pathol*. 2020;190(4):768–80.
199. Passov A, Schramko A, Salminen U-S, Aittomäki J, Andersson S, Pesonen E. Endothelial glycocalyx during early reperfusion in patients undergoing cardiac surgery. *PLoS One*. 2021;16(5):e0251747.
200. Riera M, Carrillo A, Ibáñez J, Sáez de Ibarra JI, Fiol M, Bonnin O. Valor predictivo del modelo EuroSCORE en la cirugía cardíaca de nuestro centro. *Med Intensiva*. 2007 Jul;31(5):231–6.
201. Kurusz M, Butler BD. Bubbles and bypass: an update. *Perfusion*. 2004;19 Suppl 1:S49-55.
202. Lou S, Ji B, Liu J, Yu K, Long C. Generation, detection and prevention of gaseous microemboli during cardiopulmonary bypass procedure. *Int J Artif Organs*. 2011 Nov;34(11):1039–51.



203. Jones TJ, Deal DD, Vernon JC, Blackburn N, Stump DA. Does vacuum-assisted venous drainage increase gaseous microemboli during cardiopulmonary bypass? *Ann Thorac Surg.* 2002 Dec;74(6):2132–7.
204. Carvalho Filho EB de, Marson FA de L, Costa LNG da, Antunes N. Vacuum-assisted drainage in cardiopulmonary bypass: advantages and disadvantages. *Rev Bras Cir Cardiovasc Orgao Of Soc Bras Cir Cardiovasc.* 2014 Jun;29(2):266–71.
205. Sungurtekin H, Plöchl W, Cook DJ. Relationship between cardiopulmonary bypass flow rate and cerebral embolization in dogs. *Anesthesiology.* 1999 Nov;91(5):1387–93.
206. Miyamoto S, Soh Z, Okahara S, Furui A, Takasaki T, Katayama K, et al. Neural network-based modeling of the number of microbubbles generated with four circulation factors in cardiopulmonary bypass. *Sci Rep.* 2021 Jan 12;11(1):549.
207. Carnero Pardo C, Sáez Zea C, Montiel Navarro L, Saz-Saucedo P del, Feria Vilar I, Pérez Navarro MJ, et al. Utilidad diagnóstica del Test de las Fotos (Fototest) en deterioro cognitivo y demencia. *Neurol Barc Ed Impr.* 2007;860–9.
208. Teixeira S, Machado S, Velasques B, Sanfim A, Minc D, Peressutti C, et al. Integrative parietal cortex processes: neurological and psychiatric aspects. *J Neurol Sci.* 2014 Mar 15;338(1–2):12–22.
209. Sauër AC, Veldhuijzen DS, Ottens TH, Slooter AJC, Kalkman CJ, van Dijk D. Association between delirium and cognitive change after cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2017 Aug 1;119(2):308–15.
210. Newman MF, Grocott HP, Mathew JP, White WD, Landolfo K, Reves JG, et al. Report of the substudy assessing the impact of neurocognitive function on quality of life 5 years after cardiac surgery. *Stroke.* 2001 Dec 1;32(12):2874–81.
211. Rolls ET, Wirth S. Spatial representations in the primate hippocampus, and their functions in memory and navigation. *Prog Neurobiol.* 2018;171:90–113.
212. Solís H, López-Hernández E. Neuroanatomía funcional de la memoria. 2009;14(3):12.
213. Jeneson A, Squire LR. Working memory, long-term memory, and medial temporal lobe function. *Learn Mem.* 2012 Jan;19(1):15–25.
214. Cavaglia M, Seshadri SG, Marchand JE, Ochocki CL, Mee RBB, Bokesch PM. Increased transcription factor expression and permeability of the blood brain barrier associated with cardiopulmonary bypass in lambs. *Ann Thorac Surg.* 2004 Oct;78(4):1418–25.
215. Patel N, Banahan C, Janus J, Horsfield MA, Cox A, Li X, et al. Perioperative Cerebral Microbleeds After Adult Cardiac Surgery. *Stroke.* 2019 Feb;50(2):336–43.
216. Abu-Omar Y, Cader S, Guerrieri Wolf L, Pigott D, Matthews PM, Taggart DP. Short-term changes in cerebral activity in on-pump and off-pump cardiac surgery defined by



- functional magnetic resonance imaging and their relationship to microembolization. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006 Nov;132(5):1119–25.
217. Zanatta P, Messerotti Benvenuti S, Valfrè C, Baldanzi F, Palomba D. The role of asymmetry and the nature of microembolization in cognitive decline after heart valve surgery: a pilot study. *Perfusion.* 2012 May;27(3):199–206.
218. Radiushin D, Loskutov O. Prevention of cerebrovascula micro-embolization during aorta-coronary bypass under conditions of artificial bood circulation. *Georgian Med News.* 2019 Sep;(294):83–7.
219. Caliendo M, Kopeinig S. Some practical guidance for the implementation of propensity score matching. *J Econ Surv.* 2008 Feb;22(1):31–72.
220. Elassal AA, Al-Ebrahim KE, Debis RS, Ragab ES, Faden MS, Fatani MA, et al. Re-exploration for bleeding after cardiac surgery: revaluation of urgency and factors promoting low rate. *J Cardiothorac Surg.* 2021 Jun 7;16(1):166.
221. Sharma V, Rao V, Manlhiot C, Boruvka A, Fremes S, Wąsowicz M. A derived and validated score to predict prolonged mechanical ventilation in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017 Jan;153(1):108–15.
222. Biancari F, Tauriainen T, Perrotti A, Dalén M, Faggian G, Franzese I, et al. Bleeding, transfusion and the risk of stroke after coronary surgery: A prospective cohort study of 2357 patients. *Int J Surg Lond Engl.* 2016 Aug;32:50–7.
223. Rasmussen SR, Kandler K, Nielsen RV, Cornelius Jakobsen P, Knudsen NN, Ranucci M, et al. Duration of critically low oxygen delivery is associated with acute kidney injury after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2019 Nov;63(10):1290–7.
224. Patel H, Parikh N, Shah R, Patel R, Thosani R, Shah P, et al. Effect of Goal-directed Hemodynamic Therapy in Postcardiac Surgery Patients. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med.* 2020 May;24(5):321–6.
225. Lee Y, Kim SH, Hwang HY, Sohn SH, Choi JW, Kim KH. Perfusion parameters during cardiopulmonary bypass as a predictor of acute kidney injury after aortic valve replacement. *Acute Crit Care.* 2021 Aug;36(3):242–8.
226. Vermeer H, Teerenstra S, de Sévaux RGL, van Swieten HA, Weerwind PW. The effect of hemodilution during normothermic cardiac surgery on renal physiology and function: a review. *Perfusion.* 2008 Nov;23(6):329–38.

## 11. ANEXO I: SOPORTE LEGAL DE LA INVESTIGACIÓN

### 11.1. APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA



Dr. D. Antonio Piñero Madrona  
Presidente del CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca

#### CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca en su reunión del día 28/10/2019, acta 09/2019 ha evaluado la propuesta del investigador **Juan Blanco Morillo** referida al estudio:

**Título:** Recibado anterógrado hemático (HAR), un paso hacia la perfusión mínimamente invasiva. Análisis coste-efectivo por medio de emparejamiento por puntaje de propensión

**Código Promotor:** HARpsm **Código Interno:** 2019-10-3-HCUVA


1º. Considera que

- Se respetan los principios éticos básicos y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador **Juan Blanco Morillo** y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIm emite un **DICTAMEN FAVORABLE**.

Lo que firmo en Murcia, a 28 de octubre de 2019

Fdo:



Servicio Murciano de Salud  
Hospital "Virgen de la Arrixaca"  
Comité Ético de Investigación Clínica  
MURCIA

Dr. D. Antonio Piñero Madrona  
Presidente del CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca

**Figura 37: Aprobación del Comité de Bioética para la realización del estudio HARpsm (Análisis de puntaje por propensión).**



*Arrixaca*  
Hospital Universitario  
"Virgen de la Arrixaca"

Ctra. Madrid - Cartagena • Tel. 968 36 95 00  
30120 El Palmar (Murcia)

Dr. D. Antonio Piñero Madrona  
Presidente del CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca

#### CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca en su reunión del día 25/06/2018, acta 06/2018 ha evaluado la propuesta del investigador **Juan Blanco Morillo** referida al estudio:

**Título:** Recebado autólogo hemático como medida de reducción del impacto de la circulación extracorpórea en cirugía cardiovascular. Ensayo clínico aleatorizado.

**Código Promotor:** HARjbm1 **Código Interno:** 2018-5-1-HCUVA  
**Versión Protocolo Evaluada:** 2.1 21/06/2018

1º. Considera que

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE** y acepta que dicho ensayo sea realizado en el *Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca* por **Juan Blanco Murillo** como investigador principal.

Lo que firmo en Murcia, a 25 de junio de 2018

Fdo:




Dr. D. Antonio Piñero Madrona  
Presidente del CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca

**Figura 38: Aprobación del Comité de bioética para la realización del ensayo clínico HARjbm1.**



11.2. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

AREA 1 DE SALUD (MURCIA-OESTE)

# MODELO DE HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

---

COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
ÁREA 1 DE SALUD (MURCIA\_OESTE)





## HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

### **TÍTULO DEL ESTUDIO:**

***Recebado Autólogo Hemático como medida de reducción del impacto de la circulación extracorpórea en cirugía cardiovascular. Estudio de pilotaje.***

### **CÓDIGO DEL PROMOTOR:**

### **PROMOTOR:**

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Juan Blanco Morillo. Perfusionista en Cir. Cardiovascular

**CENTRO:** HCUVA

### **1. INTRODUCCION**

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca tal como viene regulado en la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

### **2. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con el equipo quirúrgico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

### **3. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:**

Tal como se le informa en el documento de "Autorización para la cirugía sobre válvula del corazón", una o varias válvulas de su corazón no funcionan adecuadamente, lo que supone una sobrecarga para la circulación y para el propio órgano así como otros riesgos derivados que pueden conducirle a la muerte.

Con el objetivo de tratar de ayudarle a mejorar su estado de salud, ha sido propuesto para la realización de cirugía o recambio de la/s válvulas enfermas, lo que conlleva el uso de una máquina corazón-pulmón que mantendrá su cuerpo a través de una circulación artificial que será conducida por un perfusionista.

La cirugía cardiaca, a pesar de ser la solución más viable para su caso, entraña una serie de riesgos de los que ha sido (o será) informado por su cirujano, derivados tanto de su estado de salud como del propio procedimiento en sí.

Uno de dichos riesgos podría ser tener la necesidad de recibir una transfusión sanguínea procedente de donante para combatir la anemia. El objetivo de este estudio consiste en tratar de identificar si sería posible disminuir los riesgos de complicaciones en el postoperatorio por medio de la aplicación de la técnica de recebado anterógrado hemático (HAR), que realizamos con frecuencia en nuestro Servicio, y consiste en el repurgado de la bomba corazón-pulmón con la propia sangre del paciente ya que hay indicios de que su aplicación podría reducir el riesgo de ser trasfundido así como mejorar su recuperación.



Es por esto, que se precisa la realización de este estudio a fin de poder confirmar los hallazgos existentes. Para ello se requiere que cada paciente pueda ser asignado a un grupo de tratamiento u otro al azar, de modo que si se asigna al primer grupo sería tratado con la técnica HAR y en caso contrario siguiendo el procedimiento de manera convencional. La asignación del grupo ocurrirá de modo que ninguno de los facultativos conozcan a qué grupo pertenece, con el objetivo de garantizar que no existe variación alguna en el tratamiento y medidas de vigilancia independientemente de al grupo al que sea asignado.

La participación en el estudio es voluntaria y no conlleva ninguna medida especial ajena a la práctica habitual, más allá de una entrevista para valoración exhaustiva el día del ingreso y el día del alta y la utilización de un aparato de medición doppler que observará el comportamiento de la sangre dentro del circuito sin que llegue a existir contacto.

En la realización de este estudio ni se requerirá recogida de muestra biológica alguna ni existe a día de hoy ningún estudio con resultados extrapolables que recomienden una u otra técnica.

La duración esperada del estudio es de un año, en que se proponen estudiar 120 pacientes, pudiendo detenerse en el momento en que se observen diferencias que muestren que una de las dos estrategias resulta más beneficiosa que la otra para el paciente.

#### **4. BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO**

Estudios previos sugieren que la aplicación de HAR podría reducir tanto el riesgo de anemia, de transfusión como de la combinación de ambas, aumentando así la posibilidad de acortar el tiempo de ventilación mecánica requerido así como el de su recuperación en Cuidados Intensivos y el alta.

Puesto que la participación en el estudio no conllevará ninguna medida especial de carácter invasivo, no se identifican riesgos derivados de la realización del mismo.

#### **5. TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS**

Actualmente, no existen otras alternativas validadas en nuestro centro, en cuanto al purgado del sistema corazón-pulmón que las contempladas en este estudio, a excepción del repurgado de dicho sistema con sangre procedente de donante, siendo éste un procedimiento que se emplea solamente en casos de cirugía cardiaca en que el paciente sufre de base una anemia muy marcada e hipovolemia, debido a lo cual, es la única situación en que el beneficio superaría el riesgo transfusional.

En caso de no participar en el estudio, la técnica que le será asignada será en función del juicio clínico del equipo quirúrgico.

#### **6. CONFIDENCIALIDAD**

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De



acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Indicar el nombre el médico, dirección profesional y teléfono o correo electrónico de contacto. identidad del sujeto para cumplir con algún requisito del estudio se debe explicar en este apartado), en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna.

Igualmente, se le informa que se han tomado por el promotor del estudio/ensayo todas las medidas de seguridad establecidas en el Real Decreto REAL DECRETO 1720/2007, de 21 de diciembre por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal y que está sometido a todas las prescripciones que les sean aplicables previstas en la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.

## **7. REVOCACIÓN Y DESISTIMIENTO**

Se le informa igualmente que el presente consentimiento puede ser revocado, totalmente o para determinados fines, en cualquier momento. Cuando la revocación se refiera a cualquier uso de la muestra, se procederá a su inmediata destrucción, sin perjuicio de la conservación de los datos resultantes de las investigaciones que se hubiesen realizado con carácter previo.

Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas a cualquiera de los investigadores responsables y en cualquier momento durante su participación en él.

Igualmente, puede retirarse del proyecto en cualquier momento sin que eso lo perjudique en ninguna forma. Si alguna de las preguntas durante la entrevista le parecen incómodas, tiene usted el derecho de hacérselo saber al investigador o de no responderlas.

## **8. COMPENSACIÓN ECONÓMICA (cuando proceda)**



El promotor del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo. Para la realización del estudio el promotor del mismo ha firmado un contrato con el centro donde se va a realizar y con el perfusionista que ha planteado el estudio.

Su participación no le supondrá ningún gasto ni tendrá que pagar por los medicamentos, monitorización o la valoración realizada por los profesionales durante el estudio.

#### **9. OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE**

Cualquier nueva información referente a las técnicas utilizadas en el estudio y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, o que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción o borrado de todos los datos recopilados hasta el momento.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca durante la técnica en estudio o porque consideren que no se está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a participar en los términos del estudio que se le han expuesto.



### 11.3. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título de Estudio: **Recebado Autólogo Hemático como medida de reducción del impacto de la circulación extracorpórea en cirugía cardiovascular. Ensayo clínico aleatorizado**

Código del Estudio: HARjbm

Yo (nombre y apellidos del paciente)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado

He podido hacer preguntas sobre el estudio

He recibido suficiente información sobre el estudio

He hablado con:

.....

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma:

Firma del testigo

Firma del Investigador

Nombre:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

## 12. ANEXO II: DOCUMENTOS EMPLEADOS DURANTE LA EVALUACIÓN NEUROCOGNITIVA

### 12.1. FORMULARIO DE REGISTRO



Ensayo Clínico Aleatorizado: HAR



Nº CASO: \_\_\_\_\_ GRUPO: \_\_\_\_\_ SEXO: (V/F) \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ NHC: \_\_\_\_\_  
 FECHA cirugía: \_\_\_\_\_ 1ª valoración: \_\_\_\_\_ 2ª valoración: \_\_\_\_\_ 3ª: \_\_\_\_\_  
 PESO: \_\_\_\_\_ Kg TALLA \_\_\_\_\_ m Superficie Corporal \_\_\_\_\_ m<sup>2</sup> IMC \_\_\_\_\_ kg/m<sup>2</sup>  
 Tipo de cirugía: (Mi, Ao., Mi+Ao, Ao+Raíz, Val+Coro, Otras) Esternotomía convencional: \_\_\_\_\_

• **Fisiopatología y tratamiento de base:**

Diabetes (___)	HTA (___)	Dislipemia (___)	Ictus prev. (___)	E.Carótidea(___)
Ins. Renal (___)	Enf. Pulm. (___)	Fumador (___)	Enolismo (___)	Drogas (___)
Antidepre. (___)	Ansiolíticos(___)	Hipnóticos (___)	FEVI %:	EUROSCORE 2:
FA previa: (___)	MCP prev: (___)	Hgb preCEC:	PTTA:	PT:
Nº stents:		RATIO PT:	ACTIV PT:	Fibrin prev

• **TESTS:**

**Puntuación FOTOTEST:** 1º \_\_\_\_\_ 2º \_\_\_\_\_ 3º \_\_\_\_\_ **Puntuación T. Reloj:** 1º \_\_\_\_\_ 2º \_\_\_\_\_ 3º \_\_\_\_\_

**Memoria Visuoespacial:**

Long sec. máx: / /	Nº sec. Correctas: / /	T. reacción: / / ms.
Nº S. erróneas: / /	Nº Omisiones: / /	Perseveraciones: / /
Percentil: / /		

**Despertar en UCI: Escala ICDSC:**

**Escala Kansas insuf. cardiaca:** V1 \_\_\_\_\_ V3 \_\_\_\_\_

**Dificultades en regulación emocional DERS:** V1 \_\_\_\_\_ V3 \_\_\_\_\_

• **VARIABLES QUIRÚGICAS:**

Tiempo CEC:	Tiempo clamp:	Dosis Cardio:
Vol. Hemofiltrado:	Diuresis:	Vol Recuperado:
Hgb nadir(mín):	Hgb fin CEC:	Temp nadir/fin: _____/_____

**Cardioversión eléctrica** (0, 1, 2, 3, +) **Presencia de calcio:** (0 (No), 1 (Válv.), 2 (Aorta), 3 (Ambas))

**INVOs alterado durante cirugía RSO<sup>2</sup>>20%:** (\_\_\_) **AUC Canal L:** \_\_\_\_\_ **AUC Canal R:** \_\_\_\_\_

**Nº Clampajes:** (0, 1, 2, 3, +)

**PAM ↓60 mmHg tras CEC:** (1/0)

• **VARIABLES EN CEC:**

I.C. Min:	I.C. Med:	I.C. Max
Nº GME preoxy:	Vol. GME pre:	Overange pre:
Nº GME post:	Vol. GME post:	Overange post:
Láctico pre:	Láctico fin:	Glucemia máx:
TF hematíes Qx: _____ uds.	TF plasma Qx: _____ uds.	TF plaquetas Qx: _____ uds.

**Balace de líquidos en CEC:** \_\_\_\_\_ ml **Uso de Manitol:** \_\_\_\_\_ **Uso Furosemida:** \_\_\_\_\_

• **NOTAS:**

Figura 39: Formulario de registro del ensayo clínico HARjbm1.

## 12.2. FOTOTEST: LÁMINAS Y FORMULARIOS

## TEST de las FOTOS (Fototest)

Nombre:

Edad:

Fecha:


**1.- Denominación (Den)**  
 Enséñele la lámina con las fotos y pídale que las nombre; dé **1 punto** por cada respuesta correcta; en caso de error o no respuesta, indíquele el nombre correcto y no le dé ningún punto.  
 (Una vez concluya esta tarea, retire la lámina y apártela de la vista del sujeto)

**2.- Fluidez Verbal (FH / FM)**  
 a.- "Quiero que me diga todos los nombres de hombres/mujeres que recuerde" (comience siempre por el sexo contrario)  
 (No dé ejemplos, conceda **30 segundos** y comience a contar el tiempo cuando diga el primer nombre. Dé **1 punto** por cada nombre correcto, no puntúe los nombres similares (Mari-María; Pepe-José, Dolores-Lola, etc))  
 b.- "Quiero que me diga todos los nombres de hombres/mujeres (mismo sexo) que recuerde"  
 (termine preguntando por el mismo sexo)  
 (No de ejemplos, conceda **30 segundos** y comience a contar el tiempo cuando diga el primer nombre. Dé **1 punto** por cada nombre correcto, no puntúe los nombres similares (Mari-María; Pepe-José, etc))

**3.- Recuerdo**  
 a.- Recuerdo Libre (RL): "Recuerda qué fotos había en la lámina que le enseñé antes". (**Máximo 20 segundos**); dé **2 puntos** por cada respuesta correcta.  
 b.- Recuerdo Facilitado (RF): Ofrecerle como pista y ayuda la "categoría" de las imágenes que **NO** haya recordado espontáneamente anteriormente, diciéndole por ejemplo: "También había una fruta, ¿la recuerda?". Dé **1 punto** por cada respuesta correcta.

Categoría	Fotos	Den	RL*	RF	Fluidez Hombres (FH)	Fluidez Mujeres (FM)
Juego	Cartas					
Vehículo	Coche					
Fruta	Pera					
Inst. Musical	Trompeta					
Prenda vestir	Zapatos					
Cubierto	Cuchara					
Sub-Totales						
<b>Total Test de las Fotos (Den+RL+RF+FH+FM)</b>						

\* 2 puntos por respuesta correcta

Carnero Pardo C 2004  SOME RIGHTS RESERVED

OBSERVACIONES.-

Figura 40: Fototest. Primera valoración: Formulario e instrucciones.





**Figura 41: Fototest. Primera valoración: Lámina de imágenes.**



## TEST de las FOTOS (Fototest)

Nombre:

Edad:

Fecha:

### 1.- Denominación (Den)

Enséñele la lámina con las fotos y pídale que las nombre; dé **1 punto** por cada respuesta correcta; en caso de error o no respuesta, indíquele el nombre correcto y no le dé ningún punto.

(Una vez concluya esta tarea, retire la lámina y apártela de la vista del sujeto)

### 2.- Fluidez Verbal (FH / FM)

a.- "Quiero que me diga todos los nombres de hombres/mujeres que recuerde" (comience siempre por el sexo contrario)  
(No dé ejemplos, conceda **30 segundos** y comience a contar el tiempo cuando diga el primer nombre. Dé **1 punto** por cada nombre correcto, no puntúe los nombres similares (Mari-María; Pepe-José, Dolores-Lola, etc))

b.- "Quiero que me diga todos los nombres de hombres/mujeres (mismo sexo) que recuerde"  
(termine preguntando por el mismo sexo)  
(No de ejemplos, conceda **30 segundos** y comience a contar el tiempo cuando diga el primer nombre. Dé **1 punto** por cada nombre correcto, no puntúe los nombres similares (Mari-María; Pepe-José, etc))

### 3.- Recuerdo

a.- Recuerdo Libre (RL): "Recuerda qué fotos había en la lámina que le enseñé antes". (**Máximo 20 segundos**); dé **2 puntos** por cada respuesta correcta.

b.- Recuerdo Facilitado (RF): Ofrecerle como pista y ayuda la "categoría" de las imágenes que **NO** haya recordado espontáneamente anteriormente, diciéndole por ejemplo: "También había una fruta, ¿la recuerda?". Dé **1 punto** por cada respuesta correcta.

Categoría	Fotos	Den	RL*	RF	Fluidez Hombres (FH)	Fluidez Mujeres (FM)
Juego	Dominó					
Vehículo	Camión					
Fruta	Uvas					
Inst. Musical	Tambor					
Prenda vestir	Guantes					
Cubierto	Tenedor					
Sub-Totales						
<b>Total Test de las Fotos (Den+RL+RF+FH+FM)</b>						

\* 2 puntos por respuesta correcta



Carnero Pardo C 2004

OBSERVACIONES.-

Figura 42: Fototest. Segunda valoración: Formulario e instrucciones.



Figura 43: Fototest. Segunda valoración: Lámina de imágenes.



## TEST de las FOTOS (Fototest)

Nombre:

Edad:

Fecha:

### 1.- Denominación (Den)

Enséñele la lámina con las fotos y pídale que las nombre; dé **1 punto** por cada respuesta correcta; en caso de error o no respuesta, indíquele el nombre correcto y no le dé ningún punto.  
(Una vez concluya esta tarea, retire la lámina y apártela de la vista del sujeto)

### 2.- Fluidez Verbal (FH / FM)

a.- "Quiero que me diga todos los nombres de hombres/mujeres que recuerde" (comience siempre por el sexo contrario)  
(No dé ejemplos, conceda **30 segundos** y comience a contar el tiempo cuando diga el primer nombre. Dé **1 punto** por cada nombre correcto, no puntúe los nombres similares (Mari-María; Pepe-José, Dolores-Lola, etc))

b.- "Quiero que me diga todos los nombres de hombres/mujeres (mismo sexo) que recuerde"  
(termine preguntando por el mismo sexo)  
(No de ejemplos, conceda **30 segundos** y comience a contar el tiempo cuando diga el primer nombre. Dé **1 punto** por cada nombre correcto, no puntúe los nombres similares (Mari-María; Pepe-José, etc))

### 3.- Recuerdo

a.- Recuerdo Libre (RL): "Recuerda qué fotos había en la lámina que le enseñé antes". (Máximo **20 segundos**); dé **2 puntos** por cada respuesta correcta.

b.- Recuerdo Facilitado (RF): Ofrecerle como pista y ayuda la "categoría" de las imágenes que **NO** haya recordado espontáneamente anteriormente, diciéndole por ejemplo: "También había una fruta, ¿la recuerda?". Dé **1 punto** por cada respuesta correcta.

Categoría	Fotos	Den	RL*	RF	Fluidez Hombres (FH)	Fluidez Mujeres (FM)
Juego	Dados					
Vehículo	Autobús					
Fruta	Manzana					
Inst. Musical	Guitarra					
Prenda vestir	Sombrero					
Cubierto	Cuchillo					
Sub-Totales						
<b>Total Test de las Fotos (Den+RL+RF+FH+FM)</b>						

\* 2 puntos por respuesta correcta

Carnero Pardo C 2004



OBSERVACIONES.-

Figura 44: Fototest. Tercera valoración: Formulario e instrucciones.



Figura 45: Fototest. Tercera valoración: Lámina de imágenes.

## 12.3. TEST DEL RELOJ: INSTRUCCIONES DE EJECUCIÓN Y CORRECCIÓN

### 1. Condición experimental del TRO

A cada sujeto se le ha presentado una hoja de papel completamente en blanco, un lapicero y una goma de borrar, y se le ha dado la siguiente instrucción: «Me gustaría que dibujara un reloj redondo y grande en esta hoja, colocando en él todos sus números y cuyas manecillas marquen las once y diez. En caso de que cometa algún error, aquí tiene una goma de borrar para que pueda rectificarlo. Esta prueba no tiene tiempo límite, por lo que le pedimos que la haga con tranquilidad, prestándole toda la atención que le sea posible.»

A cada sujeto se le ha repetido la instrucción las veces que se ha considerado necesario para que la comprendiera. Si después de dibujar la esfera y los números, faltaba alguno, se le ha preguntado si los había puesto ya todos, permitiéndole así rectificar el dibujo si tomaba conciencia de sus errores. Si no percibía que faltaban o sobraban números al formular dicha pregunta, se le ha repetido la instrucción de la pauta horaria.

Después de dibujar los números, se les ha recordado que deberían ubicar las manecillas marcando las once y diez. Si transcurrido algún tiempo no dibujaban las saetas o faltaba alguna de ellas, se les ha preguntado si estaba terminado su reloj. En caso afirmativo, se les ha informado de que iban a pasar a una prueba más fácil, comenzando entonces a realizarse la fase del TR «a la copia». En caso contrario, se les ha concedido un plazo de tiempo adicional para completar la tarea.

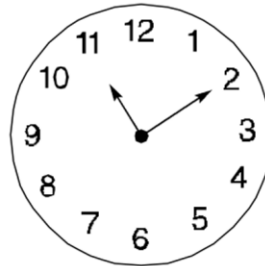


Figura 46: Test del Reloj a la orden. Protocolo de aplicación según Cacho y cols. (1).



ESFERA DEL RELOJ (MÁXIMO DOS PUNTOS)	
Puntos	Resultados
4	Todos los números presentes y en el orden correcto. Sólo «pequeños errores» en la localización espacial en menos de 4 números (por ejemplo, colocar el número 8 en el espacio del número 9).
3,5	Cuando los «pequeños errores» en la localización se dan 4 o más números.
3	Todos presentes con error significativo en la localización espacial (por ejemplo, colocar el número 3 en el espacio del número 6).
3	Número con algún desorden de secuencia ( menos de 4 números).
2	Omisión o adición de algún número, pero sin grandes distorsiones en los números restantes.
2	Números con algún desorden de secuencia (4 o más números).
2	Los 12 números colocados en sentido antihorario ( <i>rotación inversa</i> ).
2	Todos los números presentes, pero con gran distorsión espacial (número fuera del reloj o dibujados en media esfera, etc.)
2	Presencia de los 12 números en una línea vertical, horizontal u oblicua ( <i>alineación numérica</i> ).
1	Ausencia o exceso de números con gran distorsión espacial.
1	Alineación numérica con falta o exceso de números.
1	Rotación inversa con falta o exceso de números.
0	Ausencia o escasa representación de números (menos de 6 números dibujados).

**Figura 47: Test del Reloj a la orden. Protocolo de corrección (I) Cacho y cols. (1).**

**ESFERA DEL RELOJ (MÁXIMO DOS PUNTOS)**

Puntos	Resultados
2	Dibujo normal. Esfera circular u ovalada con pequeñas distorsiones por temblor.
1	Incompleto o con alguna distorsión significativa. Esfera muy asimétrica.
0	Ausencia o dibujo totalmente distorsionado

**ESFERA DEL RELOJ (MÁXIMO DOS PUNTOS)**

Puntos	Resultados
4	Las manecillas están en posición correcta y con las proporciones adecuadas de tamaño (la de la hora más corta).
3,5	Las manecillas en posición correcta pero ambas de igual tamaño.
3	Pequeños errores de localización de las manecillas (situar una de las agujas en el espacio destinado al número anterior o posterior)
3	Aguja de los minutos más corta que la de la hora, con pauta horaria correcta.
2	Gran distorsión en la localización de las manecillas (incluso si marcan las once y diez), cuando los números presentan errores significativos en la localización espacial.
2	Cuando las manecillas no se juntan en el punto central y marcan la hora correcta.
1	Cuando las manecillas no se juntan en el punto central y marcan una hora incorrecta.
1	Presencia de una sola manecilla o un esbozo de las dos.
0	Ausencia de manecillas o perseveración en el dibujo de las mismas.
0	Efecto en forma de «rueda de carro».

**Figura 48: Test del Reloj a la orden. Protocolo de corrección (II) Cacho y cols. (1).**



## 12.4. TEST DE MEMORIA VISUOESPACIAL: PROTOCOLO.

### PROTOCOLO DE EVALUACIÓN CON TEST DE MEMORIA VISUOESPACIAL:

La realización del Test de memoria visuoespacial requiere del empleo de un teléfono móvil con sistema operativo tipo Android, debiendo seguir el siguiente protocolo:

0. Descargar la aplicación en Google Play:



Una vez se ha descargado la aplicación, cada uno de los evaluadores debe ser entrenado en la realización de la prueba previamente y superar el test de Memoria Visuoespacial, como si se tratase de un paciente, siendo supervisado por la neuropsicóloga o por el perfusionista.

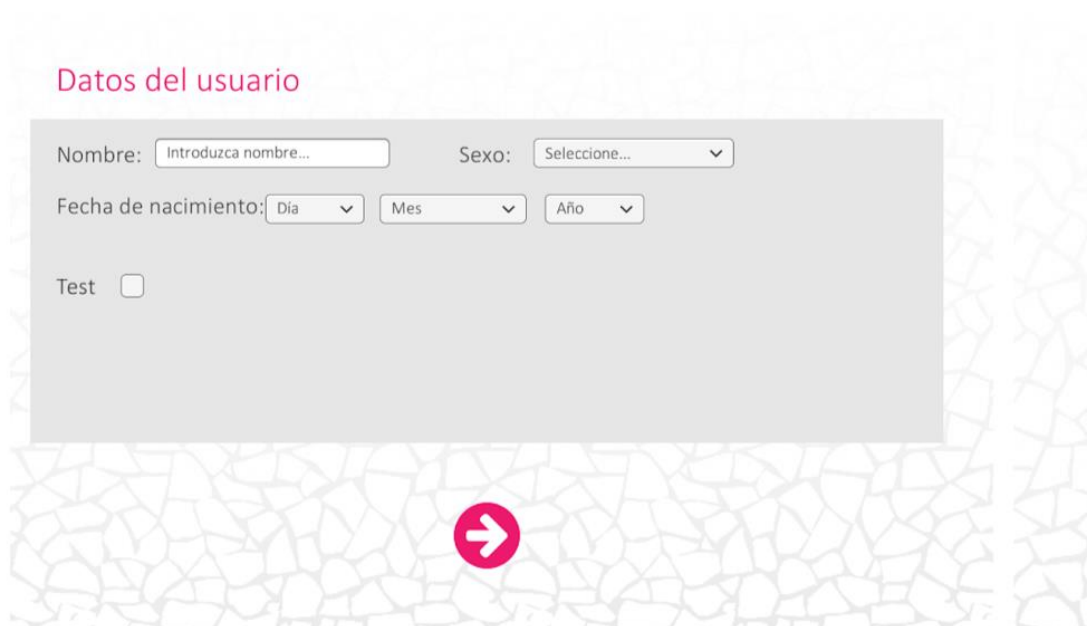
A partir de entonces, en cada una de las evaluaciones ha de repetirse el siguiente proceso (de manera independiente a que el paciente refiera conocer el proceso):

**Figura 49: Test Memoria Visuoespacial. Protocolo de aplicación (I).**

1. Entrar en la app y seleccionar opción “Test Directo”:



2. Registrar los de datos del paciente:



Datos del usuario

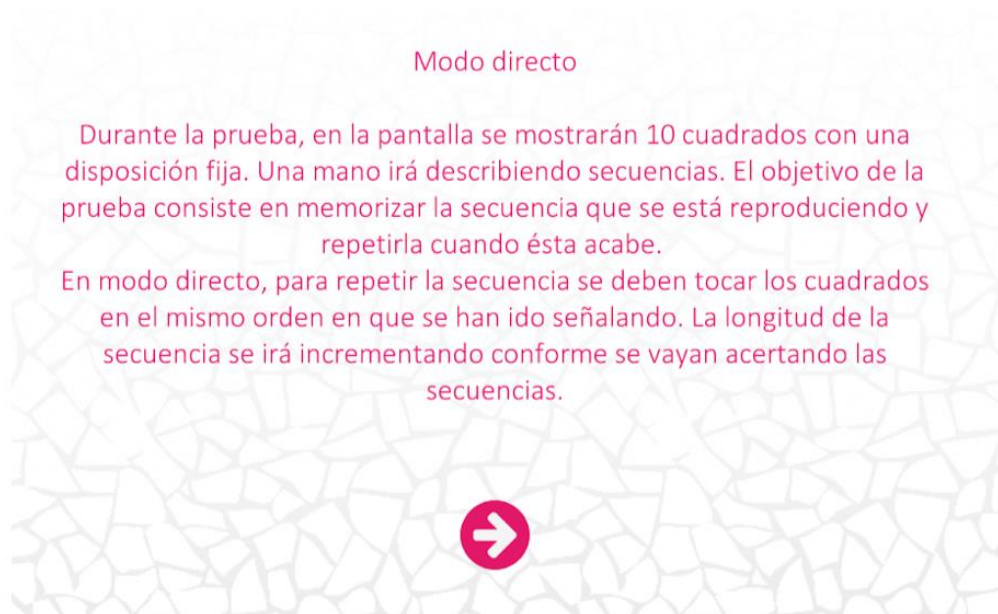
Nombre:  Sexo:

Fecha de nacimiento:

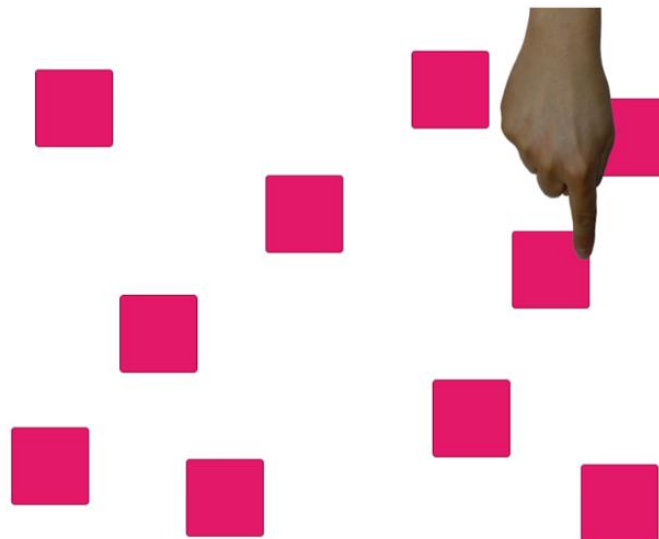
Test

**Figura 50: Test Memoria Visuoespacial. Protocolo de aplicación (II).**

3. Leer explicación de la prueba al paciente (de manera independiente al grado de alfabetización).



4. Realizar la primera secuencia, por parte del evaluador y verificar que el paciente comprende la dinámica de la prueba.



5. Solicitar al paciente que inicie la prueba.

**Figura 51: Test Memoria Visuoespacial. Protocolo de aplicación (III).**

6. Tras la finalización de la prueba, deben registrarse los resultados en el formulario de registro:

Resultados 

Medida	Descripción
Longitud de secuencia máxima (n)	Longitud de la última secuencia alcanzada
Secuencias correctas (n)	Secuencias completadas correctamente
Tiempo de reacción (ms)	Tiempo de reacción en las secuencias correctas
Secuencias erróneas (n)	Secuencias completadas erróneamente
Omisiones (n)	Secuencias no completadas
Perseveraciones (n)	Toques realizados fuera de turno



Figura 52: Test Memoria Visuoespacial. Protocolo de aplicación (IV).



### 13. ANEXO III: PUBLICACIONES ASOCIADAS.

#### 13.1. COMUNICACIÓN ORAL: MINICIRCUITO EXTRACORPÓREO DURANTE LA APLICACIÓN DE RECEBADO ANTERÓGRADO HEMÁTICO: UNA DESCRIPCIÓN DETALLADA



15 JORNADAS  
DE LA ASOCIACIÓN  
DE ENFERMERÍA  
QUIRÚRGICA DE  
LA COMUNIDAD  
VALENCIANA



ASOCIACIÓN  
ESPAÑOLA  
DE ENFERMERÍA  
QUIRÚRGICA  
www.aeeq.net



EL COMITÉ ORGANIZADOR DEL

#### “XIII CONGRESO NACIONAL DE ENFERMERÍA QUIRÚRGICA”

Expide este Certificado, a favor de:

**Blanco Morillo, J.; Tormos Ruiz, E.; Verdú Verdú, A.; Sornichero  
Caballero, A.; Martínez Molina, M.; Arribas Leal, J.M.;  
Salmerón Martínez, D.; Cánovas López, S.J.**

Por su participación presentando la **Comunicación Oral** titulada:

#### “EMBOLIA: EL ENEMIGO SILENTE. ESTUDIO MULTICÉNTRICO ANÓNIMO PARA LA DESCRIPCIÓN DE EVENTOS EMBÓLICOS EVITABLES EN CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA”

Para que conste a los efectos oportunos, firman el presente

Certificado en Valencia, a 13 de abril de 2018

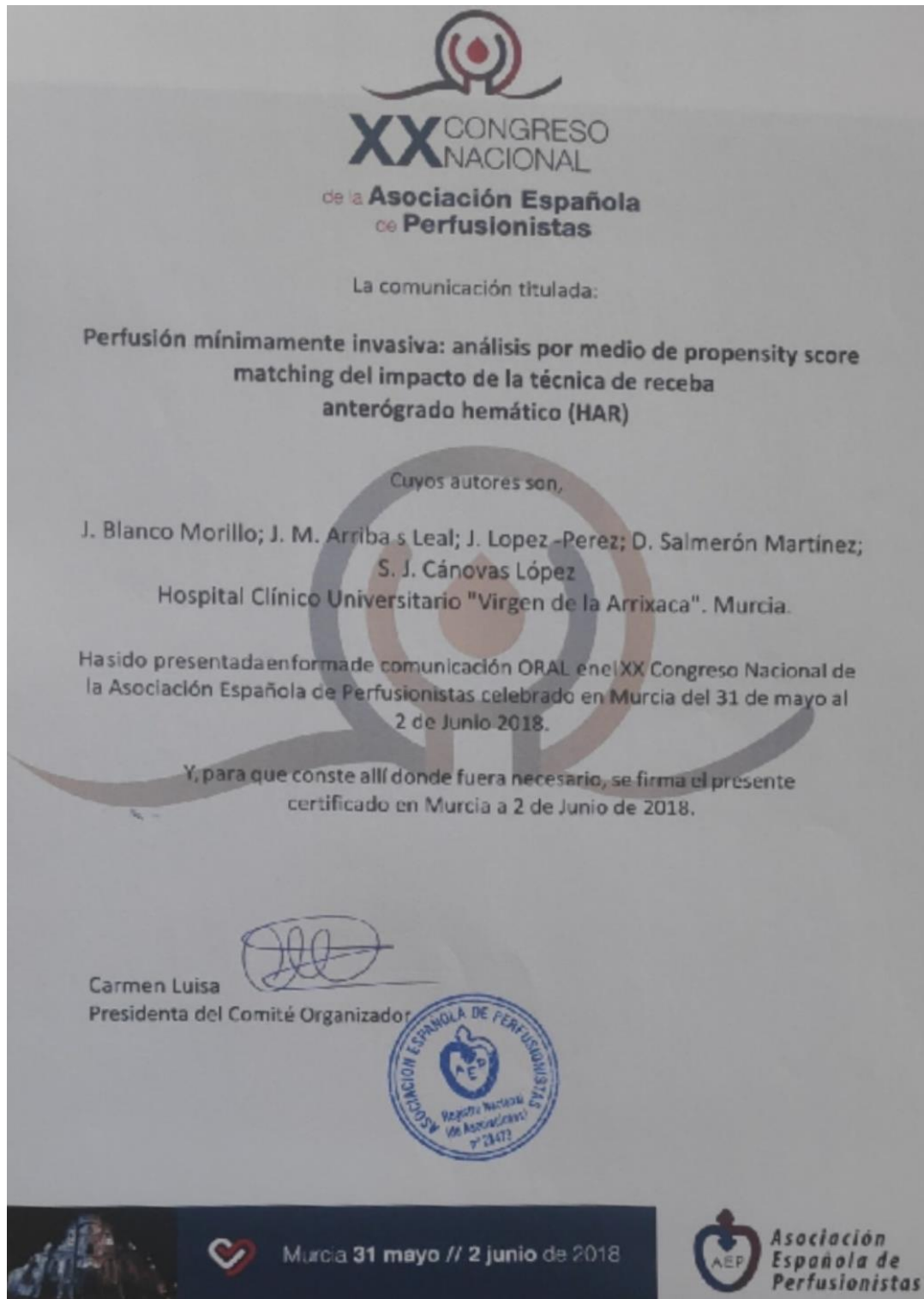
**D<sup>a</sup>. Ángela Escribano Casas**  
Presidenta AEEQ  
Asociación Española de Enfermería Quirúrgica


**D<sup>a</sup>. Encarna Martínez Hernández**  
Presidenta del Comité Organizador  
XIII Congreso Nacional de Enfermería Quirúrgica

Publicación digital con número de Registro  
ISBN: 978-84-697-8935-3

Secretaría Técnica:  
**SANICONGRESS<sup>®</sup>**  
Tel. +34 902 190 848 / Fax +34 902 190 850 / sanicongress@13enfermeriaquirurgica.com  
www.13enfermeriaquirurgica.com

13.2. PONENCIA: PERFUSIÓN MÍNIMAMENTE INVASIVA: ANÁLISIS POR MEDIO DE PROPENSITY SCORE MATCHING DEL IMPACTO DE LA TÉCNICA DE RECEBADO ANTERÓGRADO HEMÁTICO.



  
**XX CONGRESO NACIONAL**  
de la **Asociación Española de Perfusionistas**

La comunicación titulada:

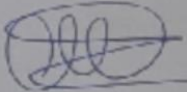
**Perfusión mínimamente invasiva: análisis por medio de propensity score matching del impacto de la técnica de receba anterógrado hemático (HAR)**

Cuyos autores son,


J. Blanco Morillo; J. M. Arribas Leal; J. Lopez-Perez; D. Salmerón Martínez;  
S. J. Cánovas López  
Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca". Murcia.


Ha sido presentada en forma de comunicación ORAL en el XX Congreso Nacional de la Asociación Española de Perfusionistas celebrado en Murcia del 31 de mayo al 2 de Junio 2018.

Y, para que conste allí donde fuera necesario, se firma el presente certificado en Murcia a 2 de Junio de 2018.

  
Carmen Luisa  
Presidenta del Comité Organizador



 **Asociación Española de Perfusionistas**

 Murcia 31 mayo // 2 junio de 2018

13.3. PONENCIA: RECEBADO ATERÓGRADO HEMÁTICO COMO MEDIDA DE REDUCCIÓN DEL IMPACTO NEUROCOGNITIVO EN EL POSTOPERATORIO. RESULTADOS PRELIMINARES



Fundación Andaluza de  
Cirugía Cardiovascular

COLEGIO OFICIAL DE MEDICOS

AVDA. DE LA BORBOLLA, 47

41013 - SEVILLA

www.saccv.org

*D. José Francisco Valderrama Marcos, como Secretario de la Sociedad Andaluza de Cirugía Cardiovascular*

**CERTIFICA**

A favor de Dr. /Dra

Blanco Morillo, Juan; Salmerón Martínez, Diego; Martínez Molina, Mercedes;  
Tormos Ruiz, Encarnación; Sornichero Caballero, Ángel; Verdú Verdú, Alicia;  
Martínez Alarcón, Laura; Cánovas López, Sergio Juan

Por su Comunicación Corta Titulada

**Recebado Aterógrado hemático como medida de reducción del impacto neurocognitivo en el postoperatorio. Resultados preliminares**

Presentada en el XV Congreso de la Sociedad Andaluza de Cirugía Cardiovascular celebrado en Córdoba los días 26, 27 y 28 de septiembre de 2019.

Y para que así conste, expido el presente certificado en Córdoba, a veintiocho de septiembre de dos mil diecinueve



Fdo. Dr. José Francisco Valderrama  
Secretario de la SACCV




Vº. Bº. El Presidente

CORTA 8

13.4. PONENCIA: ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO PARA DETERMINAR EL CARÁCTER NEUROPROTECTIVO DEL RECEBADO ANTERÓGRADO HEMÁTICO



**CERTIFICADO DE COMUNICACIÓN**

La ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PERFUSIONISTAS certifica que:

**D. / Dña.: JUAN BLANCO MORILLO**

*Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia*

Ha presentado en el XXI CONGRESO NACIONAL DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PERFUSIONISTAS celebrado en formato virtual del 15 al 17 de octubre de 2020, la comunicación ORAL (0-05) titulada:

**ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO PARA DETERMINAR EL CARÁCTER NEUROPROTECTIVO DEL RECEBADO ANTERÓGRADO HEMÁTICO**

Autores:

<sup>1</sup>BLANCO MORILLO, J.; <sup>2</sup>SALMERÓN MARTÍNEZ, D.; <sup>1</sup>ARRIBAS LEAL, JM.; <sup>1</sup>MORALES ORTÍZ, A.; <sup>1</sup>JIMENEZ VEIGA, J.; <sup>1</sup>CÁNOVAS LÓPEZ, SJ.

<sup>1</sup>Hospital Virgen de la Arrixaca. <sup>2</sup>Universidad de Murcia

Y para que así conste a los efectos oportunos

En Santander a 17 de octubre de 2020.



Fdo. Marta Calvo Díez  
Presidenta Comité Científico  
XXI CONGRESO NACIONAL DE LA AEP



Fdo. Carlos García Camacho  
Presidente  
ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PERFUSIONISTAS



**XXI CONGRESO NACIONAL DE LA ASOCIACIÓN  
ESPAÑOLA DE PERFUSIONISTAS**

**EDICIÓN VIRTUAL**  
Del 15 al 17 de octubre 2020



**Asociación  
Española de  
Perfusionistas**





## 13.5. ARTÍCULO: MINICIRCUITO EXTRACORPÓREO DURANTE LA APLICACIÓN DE RECEBADO ANTERÓGRADO HEMÁTICO: UNA DESCRIPCIÓN DETALLADA



Volumen 4, Nº 2, 2020  
ISSN: 2575-2650  
Editado por ALAP

### ARTÍCULO ORIGINAL

## Mini-circuito extracorpóreo durante la aplicación de recibado anterógrado hemático: una descripción detallada.

*Minimized extracorporeal circuit during the haematic antegrade repriming application: a detailed description.*

BLANCO-MORILLO J<sup>1</sup>, SORNICHERO-CABALLERO A<sup>1</sup>, TORMOS RUIZ E<sup>1</sup>, VERDÚ VERDÚ A<sup>1</sup>, FARINA P<sup>2</sup>, ARRIBAS-LEAL JM<sup>3</sup>, PUIS L<sup>4</sup>, ALILENY PÉREZ ALEMÁN<sup>5</sup>, SALMERÓN D<sup>6</sup>, RAMÍREZ P<sup>7</sup>, CÁNOVAS-LÓPEZ SJ<sup>3</sup>.

1. Departamento de Cirugía Cardiovascular. Unidad de Perfusión. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia, España.
2. Departamento de Cirugía Cardiovascular. Policlínica Universitaria Agostino Gemelli. Roma, Italia.
3. Departamento de Cirugía Cardiovascular. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia, España.
4. Departamento de Cirugía Cardiovascular. Unidad de Perfusión. Hospital Universitario de Bruselas, Bélgica.
5. Perfusionista. Presidencia de la Asociación Latinoamericana de Perfusión.
6. Profesor. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia, España.
7. Jefe de Servicio. Cirugía General. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia, España.

### RESUMEN

**Introducción:** La cirugía cardiovascular fluye en continua evolución hacia procedimientos menos invasivos y, por ello, diferentes técnicas de perfusión están siendo estudiadas a fin de implementar los resultados. El objetivo de este estudio es proponer el diseño de un circuito extracorpóreo minimizado estandarizado con que garantizar una superficie de contacto reducida así como una mínima hemodilución tras la aplicación de recibado anterógrado hemático.

**Material y Método:** Tras una revisión de la actual evidencia, se propuso el diseño de un circuito minimizado con diámetro de 3/8 de pulgada que fue, posteriormente, aprobado por nuestro departamento de cirugía cardiovascular.

**Resultados:** El cebado dinámico inicial del circuito requirió menos de 1000 ml. Tras las maniobras de recibado anterógrado hemático, sobre dicho circuito extracorpóreo minimizado, la hemodilución pudo reducirse a 300 ml de cebado cristaloiide.

**Discusión:** La estandarización del circuito reduce errores, ofrece continuidad entre centros y abarata costes. Las bases de la técnica recibado anterógrado hemático son medidas reproducibles y detalladas que pueden exceder los beneficios individuales derivados de la minimización del circuito, la aplicación de vacío para favorecer el drenaje venoso o el recibado anterógrado del sistema con sangre autóloga. Como factor diferenciador con otras medidas, la estandarización y el alto detalle del procedimiento de recibado anterógrado hemático, permite ofrecer resultados reproducibles que deben ser auditados.

**Conclusiones:** La descripción detallada del circuito extracorpóreo minimizado empleado durante el recibado anterógrado hemático, aumenta la replicabilidad del procedimiento, disminuyendo la variabilidad de la técnica entre centros y la aparición de errores ofreciendo, asimismo, un importante potencial para la reducción del impacto de la circulación extracorpórea.

**Palabras clave:** Recebado anterógrado hemático, derivación cardiopulmonar, circulación extracorpórea, minicircuitos, circuitos minimizados, estandarización, perfusión, cirugía cardiovascular.

Correspondencia: Juan Blanco Morillo. Departamento de Cirugía Cardiovascular. Unidad de Perfusión. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia, España. Correo electrónico: ikaroleon@gmail.com



## 13.6. ARTÍCULO: HEMATIC ANTEGRADE REPRIMING: A REPRODUCIBLE METHOD TO DECREASE THE CARDIOPULMONARY BYPASS INSULT

*J Extra Corpor Technol. 2021;53:75-9*  
*The Journal of ExtraCorporal Technology*

### Technique Article

## Hematic Antegrade Repriming: A Reproducible Method to Decrease the Cardiopulmonary Bypass Insult

Juan Blanco-Morillo, MSc, Perfusionist;\*§ José María Arribas-Leal, MD, PhD;\*§ Piero Farina, MD;† Angel Luis Fernández-González, MD, PhD;‡ Ángel Sornichero-Caballero,\* Pablo Ramírez-Romero, MD, PhD;§ Tyler N. Chen;|| Diego Salmerón-Martínez, PhD;§¶ Sergio Juan Cánovas-López, MD, PhD\*§

\*Cardiac Surgery Department (SCS), Virgen de la Arrixaca University Hospital, Murcia, Spain; †SCS, University Hospital Agostino Gemelli, Rome, Italy; ‡SCS Santiago de Compostela University Hospital, Santiago de Compostela, Spain; §Health Science Research Institute (IMIB), Murcia, Spain; ¶Biostatistics Department, Medicine Faculty, University of Murcia, Murcia, Spain; and ||Department of Bioengineering, Stanford University, Stanford, California

**Abstract:** The current practice of cardiopulmonary bypass (CPB) requires a preoperative priming of the circuit that is frequently performed with crystalloid solutions. Crystalloid priming avoids massive embolism but is unable to eliminate all microbubbles contained in the circuit. In addition, it causes a sudden hemodilution which is correlated with transfusion requirements and an increased risk of cognitive impairment. Several repriming techniques using autologous blood, collectively termed retrograde autologous priming (RAP), have been demonstrated to reduce

the hemodilutional impact of CPB. However, the current heterogeneity in the practice of RAP limits its evidence and benefits. Here, we describe hematic antegrade repriming as an easy and reliable method that could be applied with any circuit in the market to decrease transfusion requirements, emboli, and inflammatory responses, reducing costs and the impact of CPB on postoperative recovery. **Keywords:** cardiopulmonary bypass, hematic priming, hemodilution, microemboli, MiECC. *J Extra Corpor Technol. 2021;53:75-9*

## 13.7. ARTÍCULO: EVALUACIÓN COGNITIVA DEL PACIENTE SOMETIDO A CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA: UNA HERRAMIENTA DETERMINAR EL IMPACTO DE LA PRÁCTICA.

### Evaluación cognitiva del paciente sometido a circulación extracorpórea: Una herramienta para determinar el impacto de la práctica.

*Cognitive evaluation of the patient exposed to cardiopulmonary bypass: A tool to determine the impact of the practice.*

JUAN BLANCO-MORILLO<sup>1</sup>, JUDITH JIMENEZ-VEIGA<sup>2</sup>, ANA MORALES-ORTIZ<sup>2</sup>, JOSE MARÍA ARRIBAS-LEAL<sup>3</sup>, PABLO RAMÍREZ-ROMERO<sup>4</sup>, LAURA ALARCÓN MARTÍNEZ<sup>4</sup>, CONCEPCIÓN FERNÁNDEZ REDONDO<sup>5</sup>, MARTA JOVER AGUILAR<sup>5</sup>, DIEGO SALMERÓN MARTÍNEZ<sup>6</sup>, SERGIO CÁNOVAS-LÓPEZ<sup>2</sup>.

1. Unidad de Perfusión. Servicio de Cirugía Cardiovascular. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, IMIB-Arrixaca, Murcia, España.

2. Departamento de Neurología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia, España.

3. Servicio de Cirugía Cardiovascular. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia, España.

4. Departamento de Cirugía. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. IMIB-Arrixaca, Murcia, España.

5. Enfermería de hospitalización. University Hospital Virgen de la Arrixaca.

6. Departamento de Ciencias Sociosanitarias. Universidad de Murcia. IMIB-Arrixaca, Murcia, España. CIBER, Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP, Madrid, España.

#### RESUMEN

**Introducción:** A pesar de que los efectos adversos derivados de la Circulación Extracorpórea, han disminuido durante las últimas décadas, las alteraciones cognitivas continúan siendo frecuentes durante el periodo postoperatorio. Si bien, la etiología es múltiple, hasta el momento no se cuenta con herramientas específicas para evaluar el impacto cognitivo de la Circulación Extracorpórea. Debido a ello, se ha configurado la batería de evaluación cognitiva en perfusión como una metodología con la que evaluar de manera más específica los cambios en la praxis cognitiva de los pacientes sometidos a circulación extracorpórea en el periodo postoperatorio y, con ello, mejorar los resultados.

**Método:** Se realiza un estudio descriptivo a fin de definir la elaboración y metodología de aplicación de la batería de evaluación cognitiva en perfusión. Primeramente, se construyó un grupo multidisciplinar de evaluación neurocognitiva. Se efectuó una revisión bibliográfica a fin de identificar las pruebas que compondrían la batería de evaluación cognitiva, se realizó un cribado mediante técnica de grupo focal, así como formación de los evaluadores respecto a su correcta ejecución y corrección.

**Resultados:** La batería de evaluación cognitiva en perfusión fue aplicada con éxito en 116 pacientes al ingreso, al segundo día tras el alta de cuidados intensivos y en un seguimiento a 4 meses tras el alta. Las pruebas aplicadas fueron el Fototest (PhT), el test del reloj a la orden (CDT) y el test de memoria visoespacial de Corsi (VMT), mediante una aplicación móvil.

**Discusión:** La aplicación de la batería de evaluación cognitiva permite realizar el cribado de alteraciones cognitivas severas (demencia), mediante la consideración individual de sus pruebas. Adicionalmente, su aplicación en conjunto, permite observar cambios más sutiles a nivel de la praxis cognitiva, que podrían correlacionarse con áreas específicas del cerebro, al implicar la evaluación de funciones como la memoria semántica, episódica o visoespacial, el lenguaje, la atención y funciones ejecutivas. Futuros estudios, que incluyan pruebas de neuroimagen, son requeridos para confirmar la correlación de las observaciones con alteraciones físicas en diferentes áreas del cerebro.

**Conclusión:** La batería de evaluación cognitiva en perfusión es una herramienta que permite observar las variaciones en la praxis cognitiva de pacientes sometidos a la circulación extracorpórea a lo largo del proceso perioperatorio. Su correlación con alteraciones físicas aún debe ser explorada.

**Key words:** Circulación extracorpórea, valoración cognitiva, perfusión clínica, evaluación multidimensional, recuperación intensificada en cirugía cardíaca.

13.8. ARTÍCULO: VÍA CLÍNICA DE RECUPERACIÓN  
INTENSIFICADA EN CIRUGÍA CARDIACA.

G Model

CIRCV-565; No. of Pages 40

ARTICLE IN PRESS

Cir Cardio. 2020;xxx(xx):xxx-xxx

Documento de consenso

Vía clínica de recuperación intensificada en cirugía cardiaca.  
Documento de consenso de la Sociedad Española de Anestesiología,  
Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR), la Sociedad Española  
de Cirugía Cardiovascular y Endovascular (SECCE) y la Asociación  
Española de Perfusionistas (AEP)

Juan A. Margarit<sup>a,\*</sup>, María Azucena Pajares<sup>b</sup>, Carlos García-Camacho<sup>c</sup>, Mario Castaño-Ruiz<sup>d</sup>,  
María Gómez<sup>e</sup>, Jessica García-Suárez<sup>f</sup>, María José Soto-Viudez<sup>a</sup>, José López-Menéndez<sup>g</sup>,  
Elio Martín-Gutiérrez<sup>d</sup>, Juan Blanco-Morillo<sup>h</sup>, Eva Mateo<sup>i</sup>, Carlos Hernández-Acuña<sup>a</sup>, Marc Vives<sup>j</sup>,  
Rafael Llorens<sup>k</sup>, Jesús Fernández-Cruz<sup>e</sup>, Jesús Acosta<sup>l</sup>, Concepción Pradas-Irún<sup>m</sup>, Mercedes García<sup>n</sup>,  
Eva María Aguilar-Blanco<sup>o</sup>, Beatriz Castaño<sup>p</sup>, Sara López<sup>i</sup>, Ana Bel<sup>q</sup>, Tania Gabaldón<sup>i</sup>,  
Antonio R. Fernández-López<sup>r</sup>, Encarnación Gutiérrez-Carretero<sup>s</sup>, Cristina López-Forte<sup>b</sup>,  
Joaquín Moreno<sup>i</sup>, Josefa Galán<sup>n</sup>, Faiza Osseyran<sup>b</sup>, Juan Bustamante<sup>t</sup>, Sonia Veiras<sup>u</sup> y Rosario Vicente<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cirugía Cardiaca, Hospital Universitari de la Ribera, Valencia, España<sup>b</sup> Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España<sup>c</sup> Unidad de Perfusión del Servicio de Cirugía Cardiaca, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España<sup>d</sup> Servicio de Cirugía Cardiaca, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España<sup>e</sup> Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor, Hospital Universitari de la Ribera, Valencia, España<sup>f</sup> Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España<sup>g</sup> Servicio de Cirugía Cardiaca, Hospital Ramón y Cajal, Madrid, España<sup>h</sup> Unidad de Perfusión del Servicio de Cirugía Cardiovascular, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España<sup>i</sup> Servicio Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España<sup>j</sup> Servicio Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor, Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona, España<sup>k</sup> Servicio de Cirugía Cardiovascular, Hospiten Rambla, Santa Cruz de Tenerife, España<sup>l</sup> Servicio Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España<sup>m</sup> Servicio de Cirugía Cardiaca, Hospital Universitari Dr. Josep Trueta, Girona, España<sup>n</sup> Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España<sup>o</sup> Servicio de Cirugía Cardiaca, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España<sup>p</sup> Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España<sup>q</sup> Servicio de Cirugía Cardiaca, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España<sup>r</sup> Servicio Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España<sup>s</sup> Servicio de Cirugía Cardiaca, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España<sup>t</sup> Servicio de Cirugía Cardiaca, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España<sup>u</sup> Servicio Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor, Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España

## RESUMEN

**Palabras clave:**  
Recuperación intensificada en cirugía  
Prehabilitación  
Cirugía cardiaca  
Anestesia cardiaca  
Circulación extracorpórea

La vía clínica de recuperación intensificada en cirugía cardiaca (RICC) pretende identificar, difundir y favorecer la implementación de las mejores actuaciones basadas en la evidencia científica para disminuir la variabilidad en la práctica clínica. La puesta en marcha de estas prácticas en el proceso clínico global favorecerá la obtención de mejores resultados, acortamiento de estancias hospitalarias y en la Unidad de Cuidados Críticos, lo que permitirá una reducción de costes y una mayor eficiencia. Tras realizar una revisión sistemática en cada uno de los puntos del proceso perioperatorio en cirugía cardiaca, se han redactado recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica disponible en la actualidad con el consenso de las sociedades científicas implicadas.

© 2020 Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular y Endovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [juanantmc@gmail.com](mailto:juanantmc@gmail.com) (J.A. Margarit).

<https://doi.org/10.1016/j.circv.2020.11.004>

1134-0096/© 2020 Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular y Endovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cómo citar este artículo: Margarit JA, et al. Vía clínica de recuperación intensificada en cirugía cardiaca. Documento de consenso de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR), la Sociedad Española de Cirugía Cardiovascular y Endovascular (SECCE) y la Asociación Española de Perfusionistas (AEP). Cir Cardio. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.circv.2020.11.004>

