

# To HAR or not to HAR.

## Identificación de predictores transfusionales en Circulación Extracorpórea

Segundo premio  
XIX Congreso Nacional  
Asociación Española de Perfusionistas  
junio 2016

### INTRODUCCIÓN

La Circulación Extracorpórea (CEC) es una herramienta terapéutica manejada por el perfusionista que permite ofrecer al cirujano un corazón parado y exangüe a la vez que suple o apoya la función cardiorrespiratoria asumiendo el control del medio interno del paciente. A pesar de sus beneficios demostrados, existen todavía retos como reducir la hemodilución, la activación de la respuesta inflamatoria y las alteraciones de la coagulación.

La hemodilución es un fenómeno que empeora la capacidad sanguínea de transporte de oxígeno<sup>1</sup> relacionándose de manera directamente proporcional con la incidencia de complicaciones postquirúrgicas y muerte, pero que parece resultar inherente a los procedimientos bajo CEC<sup>2</sup>.

La transfusión de hemoderivados se asocia a una mayor mortalidad temprana y tardía aumentando la incidencia de infarto de miocardio, la tasa de infección, la estancia hospitalaria isquemia cerebral, el riesgo de síndrome de bajo gasto, fallo renal, edema pulmonar, etc...<sup>3,4</sup>

Asimismo se ha observado que, a pesar de que las mujeres muestran una mejor tolerancia a la anemia, cifras bajas de hematocrito (Hct) se asocian a una mayor incidencia de fallo renal y muerte.<sup>5,6</sup>

A pesar de que la exposición a anemia o transfusión en pacientes sometidos a cirugía cardíaca puede llegar a duplicar el riesgo de morbimortalidad, dichos riesgos se ven aún más amplificadas cuando la exposición a ambos factores confluje.<sup>7</sup>

En un esfuerzo conjunto por parte de Perfusion, Cirugía, Anestesia y UCI por ahorrar sangre, desarrollamos e implantamos en nuestro centro una técnica de purgado del sistema de CEC que reduce ostensiblemente la hemodilución, (350±50ml) por medio de la minimización del circuito y una combinación de medidas de retirada del cebado que describimos como Recebado Autólogo Hemático (HAR) pretendiendo realizar una perfusión segura y de mínimo impacto.<sup>8,9,10,11</sup>

### OBJETIVO DEL ESTUDIO

Identificar aquellos factores que puedan predecir las necesidades transfusionales en el postoperatorio temprano y hasta el alta o mes de ingreso del paciente sometido a Cirugía Cardiovascular bajo Circulación Extracorpórea. Observar el papel que juega la implantación de la técnica HAR en cuanto al riesgo transfusional.



Juan Blanco Morillo

Perfusionista

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

J.M. Arribas Leal

F.E.A Cirugía Cardiovascular

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

J. Lopez Pérez

F.E.A Anestesiología

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

E. Tormos Ruiz

Perfusionista

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

A. Sornichero Caballero

Perfusionista

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

S.J. Cánovas Lopez

Jefe de Servicio de Cirugía Cardiovascular

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

A. Verdú Verdú

Perfusionista

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia

Correspondencia:

Juan Blanco Morillo

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca

Ctra. Madrid-Cartagena, S/N

30120 El Palmar, Murcia

ikaroleon@gmail.com

Recibido: julio de 2016

Aceptado: octubre de 2016

## MATERIAL Y MÉTODO

### DEFINICIÓN MUESTRAL

Se realizó un estudio retrospectivo en 435 pacientes sometidos a CEC, desde noviembre de 2012 hasta marzo de 2016.

En todos los casos realizados entre enero de 2014 y marzo de 2016 (n1=225) se realizó la técnica de Recebado Autólogo Hemático (HAR) previo al establecimiento de Circulación Extracorpórea (CEC), sin existir aleatorización alguna, efectuándose entrada en CEC convencional en todos los procedimientos llevados a cabo de noviembre de 2012 a fin del año 2013 (n2=210).

Se incluyeron todos los pacientes sometidos a Cirugía Cardiovascular bajo CEC de nuestro centro, excluyendo todos aquellos casos urgentes o emergentes, trasplantes cardiacos, procedimientos con varias reentradas en CEC, reintervenciones y aquellos casos en que no se dispuso de un registro completo de todas las variables a estudio.

### MATERIAL Y PROCEDIMIENTOS EMPLEADOS

Para la realización de la CEC se utilizó una bomba corazón pulmón STÖCKERT S5 desde junio de 2014 y una bomba STÖCKERT S3 con anterioridad, en ambos casos con cabezal arterial centrífugo Sorin Revolution. La regulación del vacío fue efectuada por medio de la consola VAVD de Maquet, empleando un sistema de tubos incluido en nuestro diseño preconectado (presión mínima -40mmHg).

El seguimiento de las cifras de hemoglobina se realizó en todos los casos con el analizador Radiometer Copenhagen ABL800 Flex, que se encuentra en el mismo quirófano.

En los pacientes que se utilizó un circuito estándar se utilizó un sistema con filtro externo y un cebado medio de 1500ml mientras que en los que se aplicó el método HAR el cebado fue de 1000ml, retirando una media de  $650 \pm 50$ ml antes de la entrada en bomba al desplazar el cristaloides con sangre autóloga.

Como soluciones de cebado se empleó Isofundin como cristaloides, y Albúmina al 5% como coloide en relación 2:1 e Isofundin solamente en aquellos sometidos a HAR.

Por otro lado, la estrategia transfusional se centró en evitar tasas de hemoglobina inferiores a 8 mg/dl y estando condicionada por otro lado a obtener un adecuado transporte de oxígeno a demanda si durante la CEC los valores de INVOS descendían más de un 15% y persistían a pesar de la aplicación de medidas físicas y fármacos vasorreguladores, manteniendo criterios transfusionales restrictivos en UCI.

En cuanto a la adición de plasma, plaquetas y protamina y factores aislados, ésta se vió guiada por las indicaciones del tromboelastograma TCA, hemograma y pruebas rutinarias de laboratorio. Por protocolo, en nuestro equipo, se co-

rrigió la osmolaridad para ser mantenida entre 280 y 300 mmol/kg. Se corrigió con insulina la hiperglucemia evitando cifras superiores a 200mg/dl.

La recogida de datos de CEC hasta 2014 se realizó por entrada manual de valores recogidos en la Hoja de Perfusión realizándose a partir de entonces por exportación de nuestra hoja de registro de Perfusión informatizada directamente a Microsoft Excel.

Los datos transfusionales fueron obtenidos de la base de datos de Banco de Sangre y tabulados a Excel de forma manual. Por otro lado, los datos referidos al postoperatorio fueron incorporados por hibridación con la base de datos de UCI para el registro de variables postquirúrgicas hasta el alta.

### TÉCNICA H.A.R. (RECEBADO AUTÓLOGO HEMÁTICO)

**Tabla I. Pasos de eliminación del cebado en la técnica HAR**

HAR en 6 pasos:	Maniobra
Paso 0	Purgado del sistema y desburbujeado con 1000ml de cristaloides
Paso 1	Corte de líneas y recuperado de línea venosa
Paso 2	Desplazamiento de sobrante del reservorio a bolsa colectora
Paso 3	R.A.P de línea arterial
Paso 4	Desplazamiento de sobrante del reservorio a bolsa colectora
Paso 5	Secuestro arterial en el reservorio de sangre total por RAP
Paso 6	Recebado anterógrado del sistema desplazando el cristaloides

Para más información acerca de la técnica HAR se recomienda contactar con los autores dado que su práctica sin un adecuado entrenamiento puede entrañar importantes riesgos para el paciente.

### ANÁLISIS DE DATOS

Las siguientes variables a estudio fueron consideradas como potenciales predictores transfusionales (ver Tabla II, Tabla III y Tabla IV) por lo que, tras efectuar un análisis de la normalidad de todas ellas por medio de la prueba Z de Kolmogorov Smirnov, se realizó en primera instancia un análisis univariado a fin de observar su posible asociación con el requerimiento de hemoderivados.

Se analizaron las variables categóricas por medio de Chi

Cuadrado en función de la exposición o no a transfusión de hemoderivados. Los resultados se expresaron por medio de frecuencias y porcentualmente con respecto al total.

Se efectuó análisis de las variables continuas con distribución normal por medio de la prueba T de Student, expresándose como media e intervalo de confianza del 95%:

Se analizaron aquellas variables continuas con distribución no normal por medio de la prueba U de Mann-Whitney, expresándose por medio de media y rango intercuartil 25 a 75%.

El análisis multivariado se efectuó por medio de una regresión logística binaria con modelo por pasos hacia adelante o «Condicionales» a fin de identificar predictores independientes de riesgo transfusional empleando todas las variables a estudio. Como criterio de entrada, se incluyeron

en cada iteración aquellas variables cuya  $p < 0,05$ , excluyendo a cada paso aquellas cuyo significación fuera mayor de 0,05. Los resultados se expresaron en Odds Ratio e intervalo de confianza del 95%.

Posteriormente se evaluó la calidad de dichos predictores independientes de riesgo transfusional por medio de análisis de curvas ROC. A pesar de que no ser correcta la realización de curvas ROC con variables dicotómicas, hemos decidido incluir las variables HAR y Sexo dado que  $p < 0,05$  a fin de poder observarlas gráficamente.

## RESULTADOS

### ANÁLISIS UNIVARIADO: VARIABLES CATEGÓRICAS

Tabla II. Variables dicotómicas y análisis por medio de Chi2. Significativa si  $p < 0,05$

Variable		F. exposición	Num/Total	% del Total	p
Exitus hasta el alta	Si	TF	16/30	3,7%	0.037
		No TF	14/30	3,2%	
	No	TF	138/405	31,7%	
		No TF	267/405	61,4%	
Sexo	Varón	TF	76/285	17,5%	<0.001
		No TF	209/285	48%	
	Mujer	TF	78/150	17,9%	
		No TF	72/150	16,6%	
Valvulares	TF	152/248	34,9%	0,077	
	No TF	96/248	22,1%		
Coronarios	TF	22/94	5,1%	0.005	
	No TF	72/94	16,6%		
Aorta ascendente	TF	19/36	4,4%	0.026	
	No TF	17/36	3,9%		
HAR	Si	TF	14/225	3,2%	<0.001
		No TF	211/225	48,5%	
	No	TF	140/210	32,2%	
		No TF	70/210	16,1%	
Comp. Pulmonares	Si	TF	16/31	3,7%	0.033
		No TF	15/31	3,4%	
	No	TF	266/404	61,1%	
		No TF	138/404	31,1%	
Comp. Neurológicas	Si	TF	21/35	4,8%	0.002
		No TF	14/35	3,2%	
	No	TF	133/400	30,6%	
		No TF	267/400	61,4%	
Comp. Globales	Si	TF	9/14	2,1%	0.011
		No TF	5/14	1,1%	
	No	TF	145/421	33,3%	
		No TF	276/421	63,4%	
IAM	Si	TF	3/4	0,7%	0.099
		No TF	1/4	0,2%	
	No	TF	151/431	34,7%	
		No TF	280/431	64,4%	

## ANÁLISIS UNIVARIADO: VARIABLES CONTÍNUAS CON DISTRIBUCIÓN NORMAL

**Tabla III. Análisis por prueba T de Student de variables continuas con distrib. normal. (Significación si  $p < 0,05$ )**

Variable	F. exposición	Media $\pm$ I.C. 95%	p
Superficie corporal	TF	1.79 $\pm$ 0.16	0.005
	No TF	1.84 $\pm$ 0.22	
Peso	TF	75.3 $\pm$ 12	0.084
	No TF	77.7 $\pm$ 14	
Hematocrito previo	TF	34.7 $\pm$ 5.4	<0.001
	No TF	36.8 $\pm$ 5.7	
Hematocrito nadir	TF	24.6 $\pm$ 4	<0.001
	No TF	22/94	

## ANÁLISIS UNIVARIADO: VARIABLES CONTÍNUAS CON DISTRIBUCIÓN NO NORMAL

**Tabla IV. Prueba U de Mann Whitney para variables continuas con distr. no normal. (Significación si  $p < 0,05$ )**

Variable	F. exposición	Mediana	R.I.Q 25-75%	p
Estancia UCI	TF	3	2-4	<0.001
	No TF	2	1-4	
Edad	TF	70	63-75	0.001
	No TF	66	56-74	
CpkPico	TF	618	410-1179	0.014
	No TF	541	339-872	
Sangrado 24	TF	530	350-850	<0.001
	No TF	390	25-630	
Hct Fin	TF	28.7	26.8-30.5	<0.001
	No TF	31	29-34	
Tiempo CEC	TF	93	70-135	0.001
	No TF	85	64-105	
1er Lact UCI	TF	2.3	1.5-3.45	<0.001
	No TF	1.5	1-2.4	
Euroscore	TF	7	5-8.2	<0.001
	No TF	4.25	2-7	
Fracción Eyección	TF	61	59-65	0.008
	No TF	60	55-65	
Horas Respirador	TF	6	4-12.25	<0.001
	No TF	4	4-6	

## ANÁLISIS MULTIVARIADO: REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA

**Tabla V. Predictores independientes de riesgo transfusional**

Variable	Odds Ratio	I.C. 95%	p
Hematocrito Nadir	0.764	0.68-0.81	<0.001
CK pico	1.001	1-1001	0.015
Sangrado 24h	1.001	1.001-1.002	<0.001
Tiempo clampaje	1.012	1.001-1.023	0.026
Sexo Varón	0.33	0.156-0.69	0.004
H.A.R.	0.018	0.007-0.047	<0.001

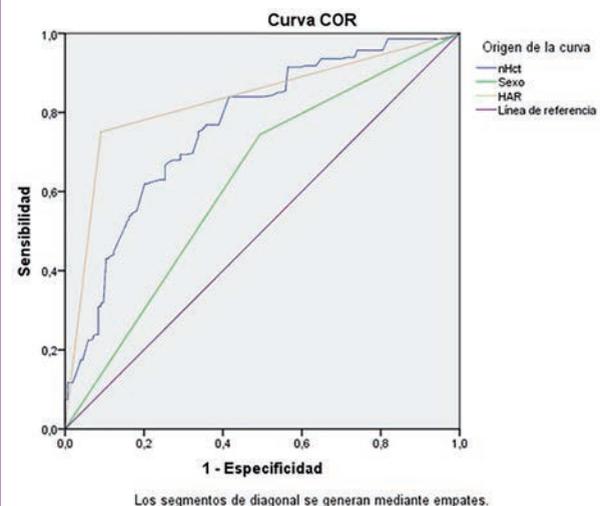
## EVALUACIÓN DE CAPACIDAD PREDICTIVA

Análisis de área predictiva (AUC) por medio de curvas ROC a fin de identificar cuál presenta mejor relación entre sensibilidad/especificidad, observado en las primeras 24h y desde entonces hasta el alta.

**Tabla VI. Análisis de predictores de riesgo transfusional durante las primeras 24h de comenzar la cirugía**

Variables de resultado 24h	Área	Error estándar	Signific. asintótica	I.C. 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Hct. nadir	,779	,025	,000	,729	,828
Sexo	,618	,031	,000	,558	,679
TClamp	,464	,032	,247	,402	,526
Sangrado24	,372	,030	,000	,313	,431
CKPico	,419	,031	,010	,358	,480
HAR	,836	,022	,000	,793	,878

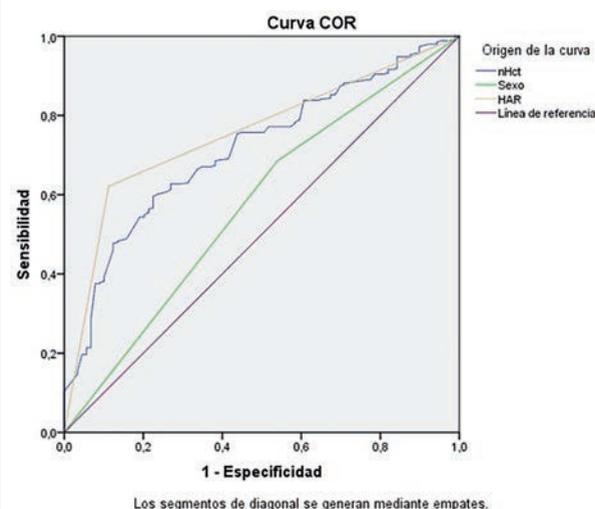
**Figura 1. Gráfico de curvas ROC en las primeras 24h de cirugía**



**Tabla VII. Análisis de predictores desde las 24h del comienzo de la cirugía al alta o mes de ingreso**

Variables de resultado 24h	Área	Error estándar	Signific. asintótica	I.C. 95%	
				Límite inferior	Límite superior
Hct. nadir	,716	,030	,000	,657	,774
Sexo	,579	,037	,033	,506	,651
TClamp	,455	,039	,223	,378	,532
Sangrado24	,319	,036	,000	,249	,389
CKPico	,464	,038	,328	,389	,539
HAR	,748	,028	,000	,692	,804

**Figura 2. Gráfico de curvas ROC con los predictores desde 24h de comenzar la cirugía al alta o mes de ingreso**



Se considera muy buena capacidad predictiva aquella que presenta un área bajo la curva superior al 70%, asumiendo que un 50% es atribuido al azar. A pesar de que la representación de curvas ROC no resulta metodológicamente correcta para dos variables dicotómicas incluimos la variable HAR a fin de exponer de forma visual su impacto.

## CONCLUSIONES

Tras analizar los resultados obtenidos, consideramos que el Hematocrito Nadir (o mínimo en CEC) es la variable con mejor capacidad predictiva del riesgo transfusional tanto en las primeras 24h como hasta el alta o mes de ingreso del paciente, resultando ser más fiable que el Hct previo a la entrada en CEC o el del final de la misma como se ha podido pensar de manera tradicional.

Se observó que cada punto porcentual de Hct Nadir disminuye un 1,3% el riesgo relativo transfusional (RRTF).

Cada ml de sangrado Sangrado en las primeras 24h aumentó un 0,1% el RRTF y cada minuto de pinzamiento aór-

tico lo aumentó un 1,2%, con lo que el riesgo se ve disminuido cuanto más corto sea el tiempo de isquemia, más pulcra sea la hemostasia y menor sea la distorsión de la capacidad de coagulación del paciente.

Además de esto, se observa que los pacientes varones presentaron un RRTF 3 veces menor que las mujeres, ( $p > 0,01$ ) y aquellos a los que se asoció HAR vieron disminuido el RRTF en 55,5 veces ( $p > 0,01$ ).

Por otro lado, se observó que el número de pacientes que presentaron complicaciones neurológicas, globales (fallo multiorgánico), infarto agudo de miocardio en el postoperatorio temprano, mayor tiempo de ventilación mecánica, mayor estancia en UCI y mayor mortalidad mostraron mayor asociación con recibir transfusión de hemoderivados que aquellos que no la recibieron.

## DISCUSIÓN

La técnica de Recebado Autólogo Hemático (HAR) mostró ser el factor protector con mayor efecto sobre el riesgo transfusional (RR 55,5, I.C. 95%: 21-143), reduciendo el impacto hemodilucional del cebado sobre la caída máxima de hematocrito (Hct Nadir).

Al evidenciarse un riesgo transfusional aumentado con la caída de Hct Nadir y una asociación entre la transfusión efectiva de hemoderivados, la morbimortalidad y una estancia en UCI prolongada, consideramos que toda estrategia de mínimo impacto en CEC debería orientarse en alguna medida hacia minimizar la hemodilución en lugar de corregirla, en la medida que las circunstancias clínicas lo permitan.

Debido a todo lo anterior, queremos subrayar que la técnica HAR parece representar una nueva medida de ahorro económico segura, aplicable y reproducible, siempre que se realice con el entrenamiento adecuado del Perfusionista que la lleve a cabo a fin de minimizar riesgos derivados de su incorrecta realización<sup>12</sup>, trascendiendo su impacto más allá del periodo perioperatorio hasta el alta del paciente en lo referido complicaciones, mortalidad y costes asociados al proceso quirúrgico.

Queremos asimismo hacer hincapié en que la imposibilidad de aleatorización en este estudio, al remitirnos a una corte temporal de la población total, nos ha permitido obtener un grado de asociación suficiente como para continuar trabajando en la misma línea con la esperanza de obtener causalidad en futuros estudios aleatorizados.

## REFERENCIAS

1. Spahn DR, Leone BJ, Reves JG, Pasch T. Cardiovascular and coronary physiology of acute isovolemic hemodilution: a review of nonoxygen-carrying and oxygen-carrying solutions. *Anesth Analg.* 1994 May;78(5):1000-21.

2. Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah A. Adverse effects of low hematocrit during cardiopulmonary bypass in the adult: should current practice be changed? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Jun;125(6):1438-50.
3. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SIA, Culliford L, Angelini GD. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation.* 2007;116(22):2544-2552. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.698977.
4. 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):E302-7. doi: 10.1532/HSF98.2014437.
5. Mehta RH, Castelvechio S, Ballotta A, Frigiola A, Bossone E, Ranucci M. Association of gender and lowest hematocrit on cardiopulmonary bypass with acute kidney injury and operative mortality in patients undergoing cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2013 Jul;96(1):133-40. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.03.033. Epub 2013 May 11.
6. Loor G, Li L, Sabik JF 3rd, Rajeswaran J, Blackstone EH, Koch CG. Nadir hematocrit during cardiopulmonary bypass: end-organ dysfunction and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012 Sep;144(3):654-662.e4. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.03.058. Epub 2012 Apr 14.
7. Loor G, Rajeswaran J, Li L, Sabik JF 3rd, 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;146(6):1480-1487.e6. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.06.033. Epub 2013 Aug 30.
8. 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. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.11.078.
9. 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;115(2):426-438; discussion 438-439.
10. Eising GP, Pfauder M, Niemeyer M, Tassani P, Schad H, Bauernschmitt R, et al. Retrograde autologous priming: is it useful in elective on-pump coronary artery bypass surgery? *Ann Thorac Surg.* 2003;75(1):23-27.
11. DeBois WJ, Girardi LN, Lee LY, Mack C, Elmer B, McCusker K, et al. Negative fluid displacement: an alternative method to assess patency of arterial line cannulation. *Perfusion.* 2003 Mar;18(1):67-70.
12. Modi P, Chitwood WR Jr. Retrograde femoral arterial perfusion and stroke risk during minimally invasive mitral valve surgery: is there cause for concern? *Ann Cardiothorac Surg.* 2013 Nov;2(6):E1. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.11.13.

## Multimedia. Recebado Autólogo Hemático



Reproducción de la técnica de Recebado Autólogo Hemático diseñada por el equipo de Perfusión del H.U. Virgen de la Arrixaca: <https://youtu.be/NTeiKLDg1kY>