

Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Facultad de Medicina

Universidad de Málaga

TESIS DOCTORAL

**“EFICACIA DEL USO DE VANCOMICINA TÓPICA EN CIRUGÍA
CARDÍACA EN LA PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES
ESTERNALES”**

Autor: María José Mataró López


Directores: Dr. Eduardo de Teresa Galván

Dr. Miguel Such Martínez



Publicaciones y
Divulgación Científica

AUTOR: María José Mataró López

 <http://orcid.org/0000-0002-9455-6151>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

A Juan, Sergio y Rocío

*“Si buscas resultados distintos,
no hagas siempre lo mismo”*

Albert Einstein

AGRADECIMIENTOS

Quiero mostrar mi más sincera gratitud hacia las personas que han hecho posible la realización de esta tesis doctoral.

En primer lugar, quiero agradecer a mis directores de tesis su ayuda y dedicación. A Eduardo de Teresa Galván, gracias por su esfuerzo y su ejemplo de saber hacer en el ejercicio de la práctica clínica. A Miguel Such Martínez, gracias por su paciencia y por su admirable capacidad de trabajo.

A todos mis compañeros del Hospital Virgen de la Victoria por su apoyo en este proyecto. A José María Melero, por inculcarme el uso de vancomicina tópica. A Carlos Porras, Emiliano Rodríguez, José Luis Guerrero y Antonio Muñoz, por su apoyo informático y estadístico.

A mi padre, gracias por tu esfuerzo y cariño en todos estos años, tu ejemplo constante me hace ser quien soy. A mi hermana Rocío, por su paciencia y altruismo, mi gran pilar de apoyo.

A Sergio, mi amigo, mi compañero, por su cariño, apoyo, generosidad e infinita paciencia.

A los que ya no están, aunque siempre serán recordados...

INDICE

1. Introducción	
1. 1. Definición de infección esternal y aspectos generales.....	11
1. 2. Microbiología de la mediastinitis.....	12
1. 3. Factores de riesgo relacionados con la aparición de mediastinitis	
1. 3. 1. Factores preoperatorios.....	13
1. 3. 2. Factores perioperatorios.....	14
1. 4. Tendencia a la disminución en la incidencia de infección esternal.....	15
1. 5. Mortalidad de la infección esternal profunda.....	16
1. 6. Aspectos económicos de la infección esternal profunda.....	16
1. 7. Importancia de la profilaxis antibacteriana en cirugía cardíaca.....	17
1. 8. Uso de antibióticos tópicos en la prevención de mediastinitis.....	17
2. Hipótesis.....	19
3. Objetivos.....	19
4. Pacientes y Métodos.....	20
4. 1. Diseño del estudio y población de pacientes.....	20
4. 2. Criterios de inclusión y exclusión.....	20
4. 3. Base de datos.....	20
4. 4. Modo de empleo de vancomicina tópica y preparación de pacientes.....	21
4. 5. Definición de variables	
4. 5. 1. Variables preoperatorias.....	22
4. 5. 2 Variables perioperatorias.....	22
4. 6. Análisis estadístico.....	28
5. Resultados	
5. 1. Incidencia de infección esternal en grupo Vancomicina y grupo Control.....	29
5. 2. Análisis de las características preoperatorias entre los grupos Vancomicina y Control.....	29
5. 3. Análisis de las características perioperatorias entre los grupos Vancomicina y Control.....	31
5. 4. Resultados en pacientes con complicación esternal	

5. 4. 1. Características preoperatorias.....	34
5. 4. 2. Características perioperatorias.....	36
5. 4. 3. Factores de riesgo relacionados con la aparición de complicación esternal.....	38
5. 5. Resultados en pacientes con infección esternal profunda	
5. 5. 1. Características preoperatorias.....	40
5. 5. 2. Características perioperatorias.....	40
5. 5. 3. Factores de riesgo relacionados con la aparición de mediastinitis.....	41
5. 6. Resultados en pacientes con infección esternal superficial	
5. 6. 1. Características preoperatorias.....	43
5. 6. 2. Características perioperatorias.....	43
5. 6. 3. Factores de riesgo relacionados con la aparición de infección esternal superficial.....	45
5. 7. Comparación de las características preoperatorias y perioperatorias de los pacientes con infección esternal superficial y profunda.....	46
5. 8. Microbiología.....	50
5. 9. Mortalidad.....	53
5. 10. Anexo.....	54
6. Discusión	
6. 1. Uso de vancomicina tópica.....	71
6. 2. Factores de riesgo relacionados con la complicación esternal.....	74
6. 3. Microbiología.....	78
6. 4. Mortalidad.....	81
7. Limitaciones del estudio.....	82
8. Conclusiones.....	83
9. Bibliografía.....	85

1. INTRODUCCIÓN

1. 1. Definición de infección esternal y aspectos generales

La complicación esternal engloba tanto la infección esternal superficial como la infección esternal profunda. La mediastinitis, o infección esternal profunda, a pesar de su baja incidencia (0,5 al 3,6%)^{1,2}, continúa siendo una importante complicación de la esternotomía media en cirugía cardíaca, debido a su alta morbilidad y mortalidad (variable del 10 al 47%)^{1,2} y coste sanitario, tanto por el uso de tratamiento antibiótico de amplio espectro como por la hospitalización prolongada.

La incidencia de infección esternal superficial varía según las series del 2,1% al 6,4%^{3,4}. Se define como la infección que afecta a tejidos blandos, piel y tejido celular subcutáneo, por encima del plano esternal. Tiene una mortalidad menor (0,5-2,1%)⁴, aunque también alarga la estancia hospitalaria y el coste sanitario.

La mediastinitis es una infección de órganos y espacios, y se trata de una de las más temidas complicaciones en cirugía cardíaca. Suele diagnosticarse de una a dos semanas tras la cirugía cardíaca.

La definición de mediastinitis ha sido establecida por el Centro de Control y Prevención de Enfermedades en EEUU (*Center for Disease Control, CDC*) en base de la presencia de al menos uno de los siguientes requisitos (criterios de notificación de la CDC)⁵:

-Aislamiento de microorganismos en cultivo de líquido mediastínico obtenido durante la cirugía.

-Evidencia de mediastinitis durante la cirugía o durante evaluación histopatológica.

-Hallazgos clínicos: fiebre mayor 38°C, dolor esternal, inestabilidad esternal asociada con alguna de las siguientes eventualidades:

-Secreción purulenta mediastínica

-Aislamiento de microorganismos en hemocultivos o drenaje purulento

-Ensanchamiento mediastínico en exploración radiológica.

Si el microorganismo aislado es un colonizador habitual de la piel, se precisan dos cultivos positivos.

1. 2. Microbiología de la mediastinitis

En cuanto a la etiología microbiana, el espectro de agentes microbianos es variable e incluye bacterias Gram negativas y Gram positivas, así como hongos. Los más frecuentes son el *Staphylococcus epidermidis* (el más importante agente relacionado con infecciones de prótesis cardíacas y catéteres intravasculares, responsable de entre 43 y 64% de las mediastinitis en los estudios recientes^{6,7}) y el *Staphylococcus aureus* (del 24 al 49%), ambos colonizadores habituales de la piel, estando las bacterias Gram negativas en un segundo plano (alrededor del 20% de los casos). Además, se ha observado un cambio de bacterias Gram negativas hacia bacterias Gram positivas en las infecciones esternales, especialmente *Staphylococcus epidermidis*⁸. Los estafilococos coagulasa negativos son meticilín resistentes hasta en un 75% de los casos^{2,3}, siendo necesario aportar test de sensibilidad microbiana en los cultivos. Las infecciones por estafilococos coagulasa negativos generalmente se presentan con inicio lento y escasa sintomatología. Las mediastinitis por estafilococo aureus son más agresivas y muestran signos clásicos de infección más rápidamente, y se han relacionado con colonización nasal del paciente. La incidencia de colonización nasal por *S. aureus* en la población normal es de 10 al 15%, y esta colonización se ha relacionado con incremento del riesgo postoperatorio de mediastinitis. En el estudio prospectivo que realizaron Jakob et al.⁹ sobre 376 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca observaron que la vía endógena es la principal fuente de infección para el *S. aureus* mediante la comparación de la huella genética (DNA fingerprints) de los gérmenes aislados en cultivos nasales de los pacientes extraídos preoperatoriamente y los cultivos de herida quirúrgica o exudado esternal, y de los médicos y enfermeras que se ocuparon del proceso asistencial: en 37 de los 38 casos en los que se documentó infección esternal, el análisis de la huella genética demostró idéntico patrón de *S. aureus* en el germen aislado en nariz y el aislado en herida quirúrgica.

La aplicación perioperatoria de mupirocina nasal erradica del 95 al 100% de *S. aureus* hasta un año postoperatorio. Cimochofski et al.¹⁰ demostraron una reducción de infección de hasta el 67% tanto en diabéticos como no diabéticos, empleando mupirocina nasal perioperatoria hasta 5 días después de la cirugía. La incidencia de mediastinitis fue de 2,7% en el grupo control frente a 0,9% en el grupo mupirocina

($p=0,005$). La diferencia también fue significativa en el subgrupo diabéticos (5,1% frente a 1,9%, $p=0,04$) y en el subgrupo no diabéticos (1,8% frente a 0,5%, $p=0,03$).

1. 3. Factores de riesgo relacionados con la aparición de mediastinitis

La patogenia de la mediastinitis postoperatoria es compleja y multifactorial. Revisando la literatura, multitud de estudios han identificado diversos factores que influyen en el desarrollo de infección esternal, pudiéndose distinguir factores preoperatorios y perioperatorios.

1. 3. 1. Factores preoperatorios

Dentro del grupo factores preoperatorios se incluyen el género masculino, obesidad, diabetes mellitus (DM), tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad vascular periférica (EVP), insuficiencia cardíaca, clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) elevada, presencia de angina, disfunción ventricular, disfunción renal y edad avanzada^{4,11,12,13}.

Se han postulado diferentes mecanismos por los que la obesidad contribuye a desarrollar esta complicación infecciosa: pobre distribución de antibióticos preoperatorios en tejido adiposo, inadecuada preparación quirúrgica de la piel al acantonarse gérmenes en pliegues grasos y retraso diagnóstico al ser difícil diagnosticar síntomas y signos en las fases iniciales de la infección¹⁴.

Con respecto al papel de la DM, niveles elevados de glucosa en sangre pueden interferir en la cicatrización de la herida esternal. La perfusión intravenosa de insulina ha demostrado reducir significativamente la incidencia de infección esternal en pacientes diabéticos^{15,16}. Además, los pacientes diabéticos presentan alteraciones en la micro y macrocirculación arterial.

El mecanismo por el que el tabaco se relaciona con infección esternal es desconocido. La evidencia en la literatura demuestra que el tabaco causa disminución en la cicatrización de la herida por reducción local del flujo sanguíneo y la disminución tisular de oxígeno¹⁷. Aunque la hipótesis que tiene más peso consiste en el efecto que tiene la tos crónica relacionada con el tabaquismo importante o la bronquitis crónica, que causa estrés alrededor de los alambres esternales y la unión hemiesternal. Con el estrés continuo, los

alambres van produciendo cortes sobre el hueso, roturas de los alambres o incluso fracturas en el hueso, dando lugar a inestabilidad esternal¹⁸. En estudios comparativos, levantar 18 kg de peso ejerce menos fuerza sobre la esternotomía media que la ejercida durante la tos¹⁹.

1. 3. 2. Factores perioperatorios

Dentro del grupo de factores perioperatorios relacionados con la aparición de mediastinitis se incluyen estancia hospitalaria preoperatoria mayor de una semana, tiempos quirúrgicos prolongados, reexploración por sangrado postquirúrgico, esternotomía media deficitaria, uso de arteria mamaria interna bilateral, estancia en unidad de cuidados postquirúrgicos prolongada, ventilación mecánica prolongada, tipo de procedimiento, tipo de cirugía, infarto agudo de miocardio perioperatorio, uso prolongado de inotrópicos por bajo gasto y arteriosclerosis coronaria extensa.

El uso de mamaria bilateral se ha relacionado con un incremento del riesgo de mediastinitis. El probable mecanismo: devascularización de los márgenes de la herida de esternotomía, lo que puede retrasar la correcta cicatrización. La técnica de esqueletización de la arteria mamaria preserva la circulación colateral del esternón y el drenaje de las venas mamarias internas. La extracción de las dos mamas esqueletizadas disminuyen significativamente el riesgo de mediastinitis, sobre todo en pacientes diabéticos, en los que debe evitarse el uso de injertos de mamaria bilateral pediculados. Calafiore y col.²⁰ compararon injertos de mamaria bilateral pediculados y esqueletizados, obteniendo significativamente menor incidencia de complicaciones esternales en el grupo de injertos esqueletizados, independientemente de si eran diabéticos o no. Un meta-análisis de 32 estudios realizado por Dai y col.²¹ mostró un riesgo de infección esternal más elevado en el grupo en el que se emplea mamaria bilateral con respecto a uso de mamaria única, extendido a pacientes diabéticos y de edad avanzada; cuando la arteria mamaria bilateral se injertaba esqueletizada, el riesgo de infección esternal era sólo un poco más alto, sin alcanzar significación estadística.

Otros autores revelan que el uso de mamaria bilateral esqueletizada puede ser seguro en pacientes diabéticos, pero no en pacientes obesos con EPOC ó diabetes mellitus²².

Además, diversos procedimientos, como la esternotomía en sí, la preparación de la arteria mamaria interna y la inserción del separador esternal influyen en la menor penetración tisular del antibiótico profiláctico preoperatorio. Un estudio de Andreas y col.²³ mide la penetración de cefazolina en tejido subcutáneo de la región esternal derecha, izquierda y en el muslo (zona no afectada por la cirugía) mediante sondas de microdiálisis en pacientes intervenidos de cirugía de revascularización coronaria con extracción de arteria mamaria interna izquierda. La concentración de antibiótico en la región esternal izquierda resultó ser significativamente inferior con respecto al lado derecho, alcanzando concentraciones de cefazolina a las 5 horas en tejido subcutáneo superiores a la concentración mínima inhibitoria de *S. epidermidis* sólo el 37,5% de los pacientes. Además, la concentración de cefazolina en la región esternal derecha fue inferior a la determinada en la zona no afectada por la cirugía (muslo), en probable relación con el uso del separador esternal.

Matros y col.²⁴ encuentran como variable independiente asociada a infección esternal el tiempo prolongado de CEC. El ratio de infección esternal en pacientes diabéticos se redujo de 3,2% a 1%. El análisis multivariable no mostró la diabetes y el tabaquismo como factores de riesgo en los últimos 5 años.

1. 4. Tendencia a disminución en la incidencia de infección esternal

Estudios recientes de largas cohortes de pacientes han puesto en evidencia una disminución significativa en la incidencia de infecciones esternales en los últimos 15 años (de 1,57% a 0,88%)¹⁵. Las mejoras técnicas incluyen incisiones más pequeñas, procedimientos sin usar circulación extracorpórea (CEC), control estricto de cifras de glucemia ó administración de preparados antibióticos tópicos^{12,15}.

Esta disminución en la incidencia se contrapone con la tendencia al incremento en comorbilidad y edad avanzada: a medida que se incrementan los procedimientos percutáneos, los pacientes referidos a cirugía abierta tienen enfermedad coronaria más avanzada y un alto número de comorbilidades (diabetes, obesidad)^{12,15}.

1. 5. Mortalidad de la infección esternal profunda

La mortalidad temprana de la mediastinitis postoperatoria continúa siendo elevada, publicándose cifras entre 10 y 47%^{1,2}. Entre los factores relacionados con la mortalidad hospitalaria se encuentran: edad avanzada, bacteriemia persistente, ventilación mecánica prolongada, necesidad de balón de contrapulsación intraaórtico, duración de la cirugía y necesidad de reintervención²⁵. Milano y col.¹² fueron los primeros en publicar los resultados de elevada mortalidad tardía en pacientes diagnosticados de mediastinitis postoperatoria, persistiendo hasta dos años tras el diagnóstico. Después, otros grupos han presentado mortalidad tardía que duplica o cuadruplica el riesgo de mortalidad por cualquier causa de 1 a 10 años tras la operación cardíaca inicial^{26,27}. Algunos de estos autores han postulado que la mediastinitis postoperatoria puede inducir efectos adversos a largo plazo a nivel cardíaco, pulmonar y renal. Karra y col.²⁸ describen como factores de riesgo independientes de mortalidad a un año para pacientes diagnosticados de mediastinitis postoperatoria el retraso del cierre esternal más de tres días, la edad avanzada, la disfunción renal con niveles de creatinina sérica mayores de 2 mg/dl, la estancia en UCI preoperatoria y la infección por MARSA. El tratamiento con antibióticos adecuados según sensibilidad en los 7 primeros días tras la cirugía de desbridamiento esternal se asocia con un descenso en el riesgo de mortalidad.

1. 6. Aspectos económicos de la infección esternal profunda

El coste total de una cirugía cardíaca se incrementa notablemente cuando ocurre una complicación esternal. Esto es debido al aumento de la estancia hospitalaria, tanto en planta como en Unidad de Cuidados Intensivos, la necesidad de procedimientos quirúrgicos adicionales o de instauración de terapia de vacío y el uso de antibióticos de amplio espectro. Graf y col.²⁹ publicaron un estudio comparando el coste hospitalario total de la cirugía de revascularización coronaria con y sin desarrollo de infección esternal profunda, resultando la complicación esternal en el doble de mortalidad, el doble de estancia hospitalaria y el triple de coste que en una cirugía coronaria estándar (36.261 euros frente a 13.356 euros).

1. 7. Importancia de la profilaxis antibacteriana en cirugía cardíaca

En la profilaxis de infección perioperatoria en cirugía cardíaca se usan cefalosporinas intravenosas antes de la cirugía, a las 5 horas y cada 8 horas durante dos días. El pico de concentración de cefazolina preesternal ocurre a las 1.2 horas tras su administración, por lo que es aconsejable infundirla al menos una hora antes de la incisión quirúrgica³⁰.

La concentración tisular de cefazolina en la región esternal se puede ver influenciada por diferentes mecanismos: déficits locales de perfusión durante la preparación de la arteria mamaria, por el efecto de presión del separador esternal, por los déficits de microcirculación en pacientes diabéticos o fumadores, por infradosificación en pacientes obesos, etc. Esta concentración difiere significativamente de la alcanzada en las zonas no afectadas por la cirugía, tal como establecieron en su estudio Andreas y col. En un estudio farmacológico previo, Skhirtladze y col.³⁰ midieron mediante microdiálisis concentraciones de vancomicina en tejido no quirúrgico significativamente inferiores en pacientes diabéticos frente a no diabéticos, lo que sumado a los déficits de perfusión local, supondría un riesgo potencial para el desarrollo de infección esternal.

1. 8. Uso de antibióticos tópicos en la prevención de mediastinitis

En las últimas décadas se han empleado antibióticos locales como gentamicina o vancomicina para prevenir la aparición de complicación esternal. Diversos estudios han demostrado que con la aplicación tópica de antibióticos se alcanza mayor concentración local en hueso que con la administración de antibióticos sistémicos solos, y que esta concentración persiste varias horas tras el cierre esternal³¹. Vander Salm y col.³² encontraron una reducción significativa en la incidencia de infección esternal tras la administración tópica de vancomicina.

Lazar y col.³³ publicaron en 2104 sus resultados comparando un grupo de pacientes en los que se administró vancomicina tópica en los bordes esternales con un grupo de pacientes en los que sólo se administró la profilaxis antibiótica sistémica, resultando menos infecciones de forma significativa, tanto superficiales como profundas, en el grupo

en el que se administró vancomicina (0% vs. 2,2%; p 0,001). Hamman y col.³⁴ publicaron datos a favor de la administración de vancomicina tópica, publicando 0% de incidencia de infección esternal profunda en un período de 12 años.

La vancomicina es un antibiótico bactericida de la familia de los glicopéptidos. Cuando se administra por vía endovenosa, la excreción renal es la mayor vía de eliminación (80-90%). Sin embargo, existen pocos estudios farmacocinéticos de la vancomicina usada en su forma tópica.

El uso de gentamicina tópica también ha sido publicado con éxito en la literatura³⁵.

2. Hipótesis

El empleo de antibióticos tópicos en cirugía cardíaca puede reducir la incidencia y severidad de las complicaciones esternales infecciosas.

3. Objetivos

1. Comparar la tasa de complicaciones infecciosas entre los pacientes sometidos a cirugía cardíaca que reciben vancomicina tópica frente a los que no la reciben.
2. Comparar la tasa de morbimortalidad entre los pacientes sometidos a cirugía cardíaca que reciben vancomicina tópica frente a los que no la reciben.
3. Analizar los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de complicación esternal infecciosa
4. Analizar los factores de riesgo relacionados con la mortalidad en caso de complicación esternal infecciosa
5. Analizar la etiología microbiana de las complicaciones esternales infecciosas de nuestro hospital.

4. Pacientes y Métodos

4. 1. Diseño del estudio y población de pacientes

Se trata de un estudio de casos y controles retrospectivo, donde se han recogido datos de 1263 pacientes intervenidos de cirugía cardíaca mediante esternotomía media de forma consecutiva desde el 1 de Enero de 2011 hasta el 31 de Diciembre de 2014 en el Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Estos pacientes son divididos en dos grupos en función de la administración tópica de vancomicina en los bordes esternales tras la realización de la esternotomía media: el grupo en el que se ha administrado la vancomicina tópica (grupo Vancomicina), con 659 pacientes, y el grupo de control (grupo Control), con 604 pacientes. El criterio de administración de vancomicina tópica no fue aleatorio, sino según la decisión del cirujano: existen 3 cirujanos en nuestro Servicio que usan por norma vancomicina tópica en todos sus pacientes, y 4 cirujanos que no la usan.

4. 2. Criterios de inclusión y exclusión

Están incluidos todos los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca mediante esternotomía media: cirugía valvular, cirugía de revascularización coronaria y cirugía de las complicaciones mecánicas del infarto agudo de miocardio, cirugía de la aorta torácica, cirugía congénita del adulto, cirugía del pericardio y cirugía de resección de tumores cardíacos. Se incluyen tanto pacientes programados como aquellos intervenidos con carácter urgente o emergente. Quedan excluidos pacientes en los que se ha abordado la cirugía mediante toracotomía.

4. 3. Base de datos

Los datos clínicos y variables fueron recogidos de la base de datos del Sistema de Información Clínica Diraya e historias clínicas de los archivos hospitalarios de Documentación Clínica del Hospital Virgen de la Victoria.

4. 4. Modo de empleo de vancomicina tópica y preparación preoperatoria de pacientes

La administración tópica de vancomicina se realizó empleando una pasta elaborada con 4 viales de vancomicina preparado en polvo para infusión intravenosa, 2 g en total, mezclada con 10 ml de suero salino (Figuras 1-3).



Figura 1: Aplicación de suero salino sobre el preparado de vancomicina en polvo

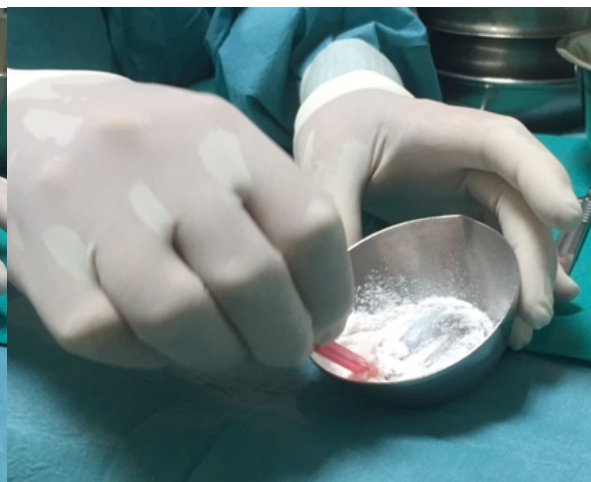


Figura 2: Mezcla de ambos componentes hasta obtener una pasta

Tras realizar la esternotomía media, la pasta es aplicada en ambos bordes esternales antes de colocar el separador esternal (Figura 4). El cierre esternal se realiza mediante suturas de acero inoxidable simples, empleando en raras ocasiones grapas esternales termorreactivas.



Figura 3: Pasta de vancomicina

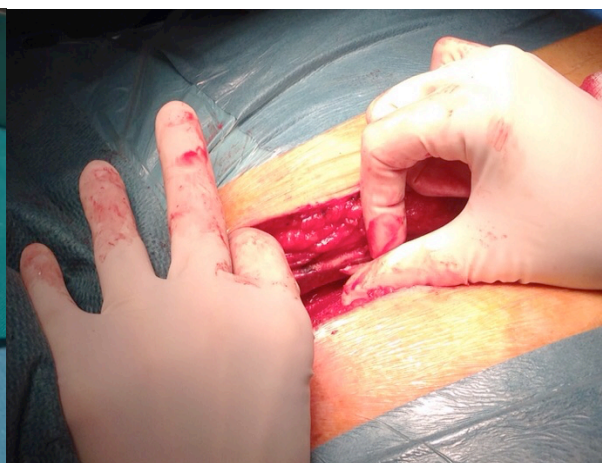


Figura 4: Aplicación de vancomicina en bordes esternales

A todos los pacientes se administró el protocolo habitual de profilaxis infecciosa para pacientes intervenidos de cirugía cardíaca en nuestro hospital, que consiste en Cefazolina 2g intravenosos en la inducción anestésica y posteriormente 1 g cada 8 horas durante 48 horas. En pacientes alérgicos a betalactámicos se administró Vancomicina 1 g cada 12 horas durante 48 horas, sustituyendo por Teicoplanina en pacientes con insuficiencia renal.

La preparación preoperatoria de todos los pacientes fue rasurado la misma mañana de quirófano, con lavado con esponja de clorhexidina, y administración de mupirocina nasal en pomada 20 mg/g.

4. 5. Definición de variables

4. 5. 1. Variables preoperatorias

Como variables preoperatorias se incluyeron la edad, el género, el cálculo del predictor de riesgo quirúrgico EuroSCORE, la fracción de eyección preoperatoria, la presencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrilación auricular, enfermedad renal crónica, endocarditis infecciosa y reoperación.

Para el cálculo de la edad se usó la fecha de nacimiento registrada en la base de datos hospitalaria, expresado en años, y se analizó como variable cuantitativa.

La variable género se analizó como variable cualitativa dicotómica.

La fracción de eyección (FE) se expresó en porcentaje, calculado por ecocardiografía transtorácica mediante el método modificado de Simpson de cálculo de volúmenes, y se analizó como variable cuantitativa.

Para estimar el riesgo quirúrgico preoperatorio se usó el modelo EuroSCORE tipo I logístico (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*), un sistema que se desarrolló entre 1995 y 1999 para proporcionar un modelo sencillo capaz de predecir el riesgo de mortalidad perioperatoria a partir de 13.302 pacientes operados de cirugía cardíaca en 8 países europeos, España incluida³⁶. Esta variable se analizó como variable cuantitativa.

La hipertensión arterial fue definida según el criterio de la Organización Mundial de la Salud (OMS) como presencia de cifras de presión arterial sistólica ≥ 140 mm Hg y/o cifras de presión diastólica ≤ 90 mmHg³⁷. Fue analizada como variable dicotómica, en función de la presencia o no de hipertensión arterial.

La presencia de diabetes mellitus se definió según los criterios de la OMS como las cifras de glucemia plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl o cifras de glucemia plasmáticas ≥ 200 mg/dl a las dos horas de una sobrecarga oral de glucosa.³⁸ Se analizó como variable dicotómica.

La presencia de dislipemia fue definida por la presencia de cifras de colesterol total plasmático ≥ 200 mg/dl y/o cifras de triglicéridos plasmáticos ≥ 200 mg/dl según las Guías Europeas de Prevención de Riesgos Cardiovasculares³⁹ o diagnóstico previo de dislipemia. Esta variable fue analizada como variable dicotómica.

Para la definición de obesidad se empleó el criterio de la OMS en función de un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 , calculado dividiendo el peso de la persona en kilogramos (kg) entre el cuadrado de su talla en metros (m) (kg/m^2), y fue analizada como variable dicotómica.

Tabaquismo se definió según los criterios de la OMS como el consumo de los productos del tabaco, ya sea para fumar, masticar, chupar o esnifar, que contienen nicotina, un ingrediente psicoactivo muy adictivo. Se analizó como variable dicotómica.

Para determinar la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica se utilizaron los criterios del modelo de predicción de riesgo EuroSCORE I, basado en el uso de broncodilatadores o esteroides de forma prolongada, y fue analizada como variable dicotómica.

La presencia de fibrilación auricular (FA) fue definida según las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en Arritmias Cardíacas, incluyendo tanto la fibrilación auricular permanente como la paroxística⁴⁰. Se analizó como variable dicotómica.

La enfermedad renal crónica se definió según los criterios de las nuevas guías internacionales del consorcio KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)⁴¹, como la presencia de alteraciones en la función renal durante al menos tres meses de evolución, con implicaciones para la salud y reducción del filtrado glomerular por debajo de $60 \text{ ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$. Esta variable fue analizada como variable dicotómica.

La presencia de enfermedad vascular periférica se determinó en base a los criterios del EuroSCORE I en función de la presentación de claudicación intermitente de miembros inferiores, oclusión carotídea o estenosis mayor del 50% o cirugía vascular previa o prevista sobre la aorta abdominal, carótidas o arterias periféricas, y fue analizada como variable dicotómica.

La endocarditis infecciosa fue definida en base a los criterios de Duke, basados en criterios clínicos, microbiológicos y ecocardiográficos mayores o menores, modificados por Durack⁴², y se analizó como variable dicotómica.

La reoperación se definió según los criterios del modelo EuroSCORE, en base a la presencia de una cirugía cardíaca previa que englobe apertura del pericardio, siendo analizada como variable dicotómica.

4. 5. 2. Variables perioperatorias

Las variables perioperatorias incluyen el carácter de la intervención, el tipo de procedimiento, el uso de mamaria bilateral, el tiempo de circulación extracorpórea (CEC), el tiempo de isquemia cardíaca, la reoperación por sangrado, la presencia de complicación esternal, ya sea infección superficial o profunda, la intubación orotraqueal prolongada, la mortalidad, la estancia preoperatoria, la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y la estancia hospitalaria.

En cuanto al carácter de la intervención, la cirugía emergente se definió como aquella que, dada la situación crítica del paciente, se realiza en las primeras 24 horas tras el diagnóstico; la cirugía urgente se definió como la que se realiza en el primer turno libre de quirófano programado; la cirugía programada fue definida como la intervención quirúrgica planeada con tiempo y eligiendo el momento de efectuarla, y engloba tanto ingresos electivos de lista de espera, como cirugía durante el ingreso de un paciente derivado desde el Servicio de Cardiología. Se analizó de forma global Carácter de la Intervención como variable categórica, y de forma independiente Cirugía Emergente, Cirugía Urgente y Cirugía Programada, como variables dicotómicas.

En cuanto al tipo de procedimiento, se ha clasificado todo el abanico de procedimientos de cirugía cardíaca en 6 categorías, que fueron analizadas de forma independiente como variables dicotómicas:

-Coronarios sin CEC: aquellos pacientes intervenidos de cirugía de revascularización coronaria sin usar la máquina de circulación extracorpórea (CEC).

-Coronarios con CEC: aquellos pacientes intervenidos de cirugía de revascularización coronaria mediante empleando bypass cardiopulmonar mediante la máquina de CEC.

-Valvular: engloba a todos los pacientes intervenidos de patología valvular, ya sea afectación de la válvula aórtica, mitral, tricúspide o pulmonar, tanto si se trata de sustitución valvular protésica como reparación mediante plastia valvular o implantación de anillos protésicos. Incluye pacientes diagnosticados de endocarditis.

-Valvular más coronario: engloba pacientes con patología valvular que llevan asociada cirugía de revascularización coronaria.

-Aorta torácica: incluye todos los procedimientos que engloban la aorta torácica, como la técnica de remodelación de la raíz aórtica descrita por *Yacoub*, la técnica de sustitución de raíz aórtica y aorta ascendente descrita por *Bono-deBentall* y la sustitución de aorta ascendente supracoronaria, aunque estén asociados con reparación o sustitución de la válvula aórtica.

-Miscelánea: en este apartado se incluyen patologías tan diversas como cirugía congénita del adulto (cierre de defecto del tabique interauricular, cierre de defecto del tabique interventricular, corrección de drenaje venoso pulmonar anómalo parcial), cirugía del pericardio (pericardiectomía por pericarditis constrictiva), cirugía de resección de tumores cardíacos (mixomas, tumores malignos) y cirugía de las complicaciones mecánicas del infarto agudo del miocardio, como puede ser cirugía de remodelación ventricular según técnica de Dor, cierre de CIV postinfarto y cierre de rotura libre de pared ventricular tras infarto agudo de miocardio (IAM).

El uso de mamaria bilateral se definió como la obtención en el mismo acto quirúrgico de la arteria mamaria interna izquierda pediculada o esqueletizada, y de la arteria mamaria interna derecha esqueletizada, con el objetivo de realizar injertos arteriales compuestos en forma de “T” o de “Y”. Se analizó como variable dicotómica. El cálculo del porcentaje se realizó sobre la subpoblación de coronarios, que incluía las variables Coronarios sin CEC, Coronarios con CEC y Valvular+Coronario.

El tiempo de CEC fue definido como el tiempo en minutos en el que el corazón está asistido mediante bypass cardiopulmonar gracias a la máquina de circulación extracorpórea. Se analizó como variable cuantitativa.

El tiempo de isquemia cardíaca se definió como el tiempo expresado en minutos desde que se produce el pinzamiento aórtico, tras el establecimiento del bypass cardiopulmonar, hasta la retirada del clamp de la aorta, incluyendo el tiempo que dura la administración de cada dosis de cardioplegia. Se analizó como variable cuantitativa.

La reoperación por sangrado se estableció como la necesidad de reintervenir al paciente tras ser sometido cirugía cardíaca reciente por débito aumentado a través de drenajes o por signos compatibles con taponamiento cardíaco. Esta variable fue analizada como variable dicotómica.

Aunque en la bibliografía la intubación orotraqueal prolongada se define como la que dura más de 7 días, en este estudio se establece el punto de corte en dos días, siendo analizada posteriormente como variable cuantitativa.

La variable mortalidad incluyó la mortalidad hospitalaria, tanto la acaecida en quirófano, como en Unidad de Cuidados Intensivos o en la planta de hospitalización. Fue analizada como variable cualitativa.

La estancia preoperatoria fue definida como el número de días transcurridos desde la fecha de ingreso hasta la fecha de cirugía. Se analizó como variable cuantitativa.

La estancia en UCI se calculó en días, y fue analizada como variable cuantitativa.

El ingreso hospitalario incluye en días la estancia preoperatoria, la estancia en UCI y la estancia postoperatoria, y fue analizado como variable cuantitativa.

En la definición de complicación esternal se han incluido tanto las complicaciones esternales tempranas (7-10 días), como las tardías (10-30 días), que suponen reingreso del paciente. La complicación esternal postcirugía cardíaca se dividió en dos grupos:

- Infección superficial: afecta a tejidos blandos, piel y tejido celular subcutáneo, por encima del plano esternal, sin inestabilidad esternal.
- Infección profunda ó mediastinitis: infección del tejido subesternal, con afectación del plano óseo y la cavidad mediastínica, con inestabilidad esternal y/o drenaje purulento.

La definición de mediastinitis se estableció según los criterios del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC)³ de EEUU, según los cuales el diagnóstico de mediastinitis requiere que los pacientes cumplan como mínimo uno de los siguientes criterios:

- Aislamiento de germen del tejido o fluido mediastínico.
- Evidencia de mediastinitis observada durante la operación o tras análisis histopatológico.
- Una de las siguientes condiciones: dolor esternal, inestabilidad esternal, o fiebre (superior a 38°C), en combinación con drenaje de material purulento por el mediastino o aislamiento de germen en hemocultivos o cultivos del drenaje mediastínico.

En la etiología microbiana se englobaron 4 categorías:

- Infección por *S. epidermidis*
- Infección por *S. aureus*
- Infección por Gram negativos: incluye todas las bacterias Gram negativas aisladas en los hemocultivos o cultivos de exudado de herida quirúrgica: *Klebsiella spp*, *Serratia spp*, *Pseudomona spp*, *Proteus mirabilis*, *E. coli* y otros.
- Cultivos negativos

Se analizó como variable categórica y como variables dicotómicas desglosando cada categoría como variable independiente.

Dentro de los pacientes que desarrollaron infección esternal, se analizó además la necesidad de reoperación, la necesidad de reingreso hospitalario y la necesidad de curas con aspiración de vacío mediante terapia V.A.C. ®(*Vacuum assisted closure*).

4. 6. Análisis estadístico

Para la determinación del efecto preventivo del uso de vancomicina en la incidencia de complicaciones esternales se realizó un estudio de casos y controles retrospectivo. Aunque no se trata de un estudio prospectivo, se calculó el tamaño muestral necesario mediante análisis de proporciones independientes, aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2, en un contraste bilateral, resultando precisos 578 sujetos en el primer grupo y 578 sujetos en el segundo grupo para detectar como estadísticamente significativa la diferencia entre dos proporciones, que para el grupo 1 se espera de 0,03 y para el grupo 2 de 0,007, estimándose una tasa de pérdidas del 5% y utilizando la aproximación del arcoseno.

El test de Shapiro-Wilk fue utilizado para probar la normalidad de las muestras.

Se analizaron además los factores de riesgo para la aparición de complicación esternal. El efecto de cada variable fue analizado en un abordaje univariable mediante análisis de tablas de contingencia con el cálculo del estadístico χ^2 para las variables cualitativas dicotómicas y comparación de medias mediante el estadístico t de Student en el caso de variables cuantitativas.

Para las variables que resultaron significativas o próximas a la significación, se realizó un cálculo de Regresión logística binaria univariante para cada una de ellas, analizando además odds ratio (OR) e intervalo de confianza de 95% para OR, y un análisis de regresión logística multivariante para el análisis de todas estas variables en conjunto, calculando también OR e intervalo de confianza de 95%.

Se usó el programa estadístico IBM SPSS Statistics® versión 21.

5. Resultados

5. 1. Incidencia de infección esternal en grupo Vancomicina y grupo Control.

De un total de 1263 cirugías cardíacas consecutivas, 36 pacientes desarrollaron complicación esternal (2,85%), de los cuales 20 pacientes desarrollaron infección esternal profunda o mediastinitis (1,58%) y 16 pacientes desarrollaron infección esternal superficial (1,26%).

La incidencia de complicación esternal en el grupo Vancomicina fue de 15 casos (2,3%) y la incidencia de mediastinitis fue de 6 casos (0,9%). En el grupo Control hubo una incidencia de complicación esternal de 21 casos (3,5%) y 14 casos de mediastinitis (2,3%). La incidencia de infección superficial fue similar en ambos grupos, 1,36% en el grupo Vancomicina (9 casos) y 1,2% en grupo Control (7 casos).

En cuanto al análisis estadístico univariante, no hubo diferencias significativas entre grupos en cuanto a la incidencia de complicación esternal en global ni en cuanto a la incidencia de infección superficial (p 0,20 y p 0,928 respectivamente), pero sí hubo diferencias significativas al analizar la incidencia de infección esternal profunda, obteniendo una significación estadística p 0,045.

5. 2. Análisis de las características preoperatorias de los grupos Vancomicina y Control

El grupo en el que se ha administrado vancomicina tópica (grupo Vancomicina) consta de 659 pacientes, con una edad media de 64,55 años (rango de 15 a 87 años) y predominio de varones en un 69,7%. El grupo Control consta de 604 pacientes, con una edad media de 62,7 años (rango de 18 a 83 años) y un predominio de varones de 63,4%. Las características preoperatorias de ambos grupos aparecen reflejadas en la Tabla 1 (Anexo), así como la significación estadística de las diferencias entre grupos. No se trata de grupos homogéneos en cuanto a distribución de factores de riesgo, aunque sí en cuanto a riesgo preoperatorio global, con un Euroscore de 7,67 y 6,69 respectivamente, sin diferencias significativas. En ambos grupos no hay diferencias en cuanto a distribución de hipertensión arterial, obesidad, tabaquismo, insuficiencia renal

preoperatoria, enfermedad vascular periférica ó endocarditis infecciosa. El grupo Vancomicina presenta mayor proporción de pacientes diabéticos, dislipémicos y broncópatas. En el grupo Control aparece una mayor proporción de pacientes con fibrilación auricular (FA) y un número significativamente superior de pacientes reoperados. La FE media es similar en ambos grupos (57,42% versus 58,81%).

Las características preoperatorias comparadas entre el grupo Vancomicina y el grupo Control se muestran en los Gráficos 1 a 3.

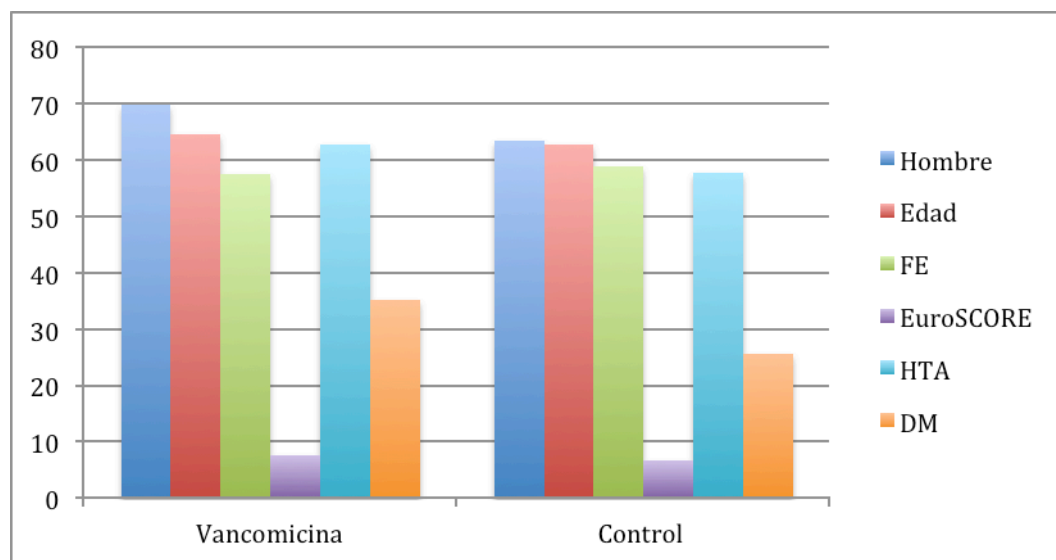


Gráfico 1. Características preoperatorias comparadas entre grupo Vancomicina y grupo Control expresadas en porcentaje. FE: Fracción de eyección; HTA: Hipertensión arterial; DM: Diabetes Mellitus

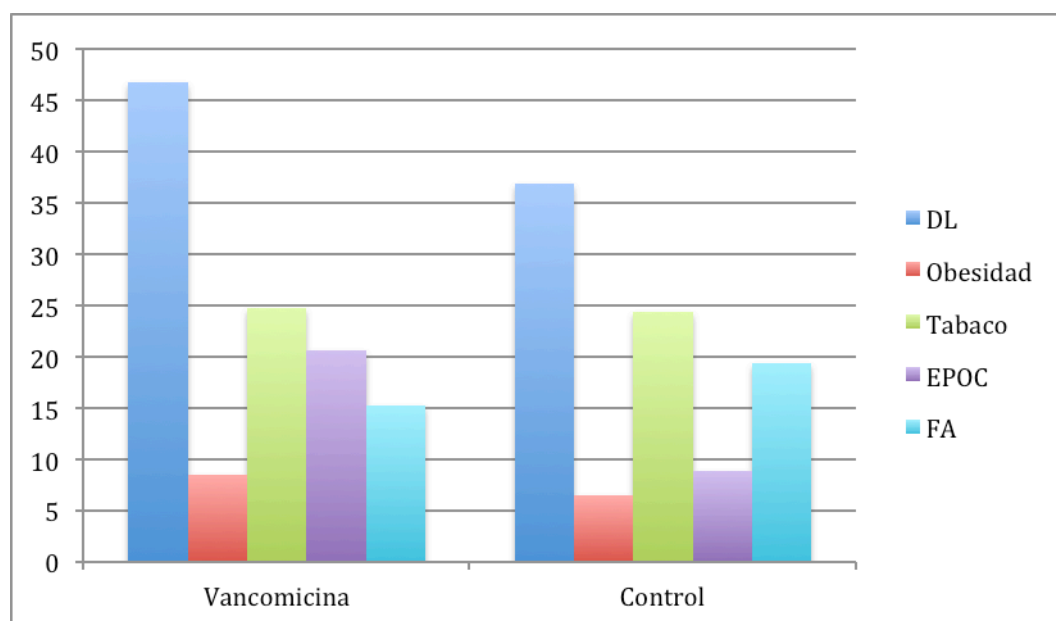


Gráfico 2: Características preoperatorias comparadas grupo Vancomicina y grupo Control expresadas en porcentaje. DL: dislipemia; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular

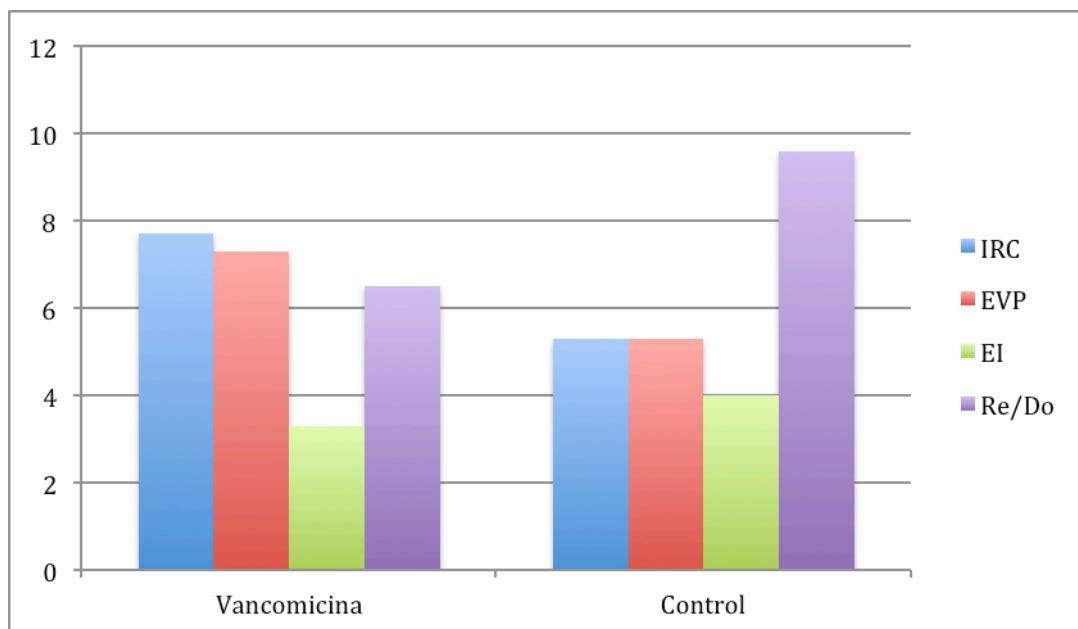


Gráfico 3: Características preoperatorias comparadas entre grupo Vancomicina y grupo Control expresadas en porcentaje. IR: insuficiencia renal crónica; EVP: enfermedad vascular periférica; EI: endocarditis infecciosa; Re/Do: cirugía cardíaca previa.

5. 3. Análisis de las características perioperatorias de los grupos Vancomicina y Control.

En cuanto a las diferencias perioperatorias entre grupo Vancomicina y grupo Control, que aparecen resumidas en la Tabla 2 (Anexo), no hay diferencias significativas en cuanto al carácter de la intervención, con una distribución similar entre cirugía emergente (3,6 y 4,8% respectivamente), cirugía urgente (7,4 y 8,8% respectivamente) y cirugía programada (88,9 y 89,4% respectivamente).

En cuanto al tipo de procedimiento, existen diferencias significativas entre grupos en cuanto al porcentaje de distribución de cirugía de revascularización coronaria sin CEC (p 0,001), cirugía de revascularización coronaria con CEC (p 0,001), cirugía valvular (p 0,005) y cirugía de la aorta torácica (p 0,001).

No hubo diferencias significativas en cuanto al uso de mamaria bilateral, los tiempos quirúrgicos (tiempo de CEC o tiempo de isquemia cardíaca), la necesidad de reoperación por sangrado o la estancia en UCI.

La incidencia de intubación orotraqueal prolongada y la mortalidad fueron significativamente mayores en el grupo Control (p 0,001 y p 0,002 respectivamente).

Se detectó una tendencia hacia una estancia hospitalaria preoperatoria mayor en el grupo Vancomicina (p 0,054).

Las características perioperatorias comparadas entre grupo Vancomicina y grupo Control aparecen reflejadas en los Gráficos 4 a 6.

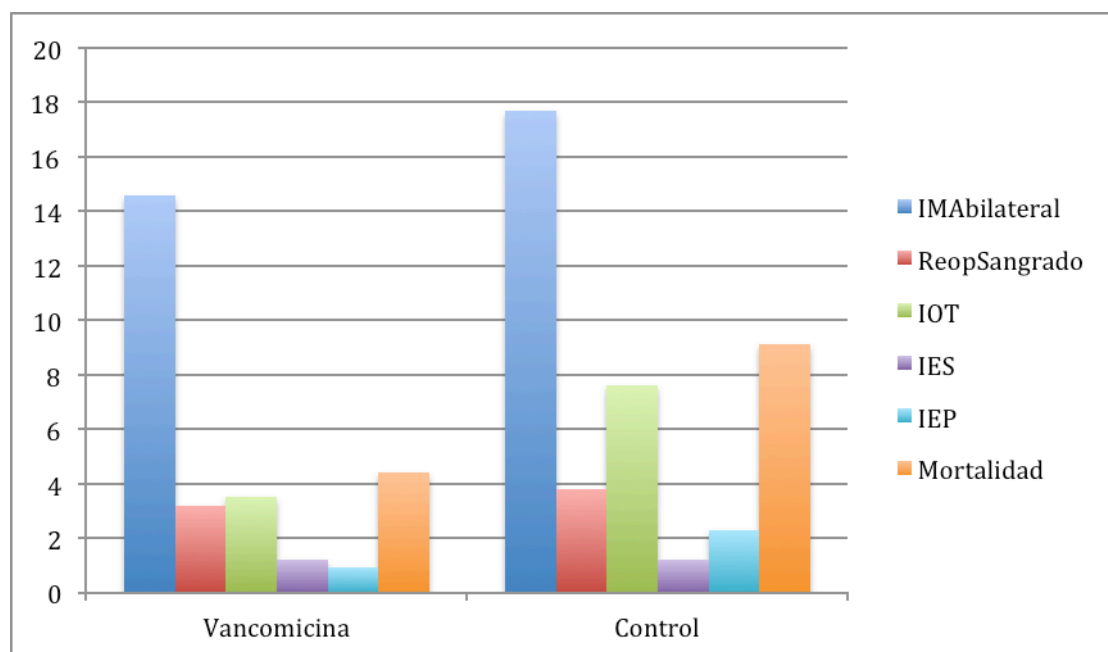


Gráfico 4: Características perioperatorias comparadas entre grupo Vancomicina y grupo Control expresadas en porcentaje. IMAbilateral: uso de arteria mamaria interna bilateral; ReopSangrado: necesidad de reoperación por sangrado; IOT: intubación orotraqueal prolongada; IES: infección esternal superficial; IEP: infección esternal profunda

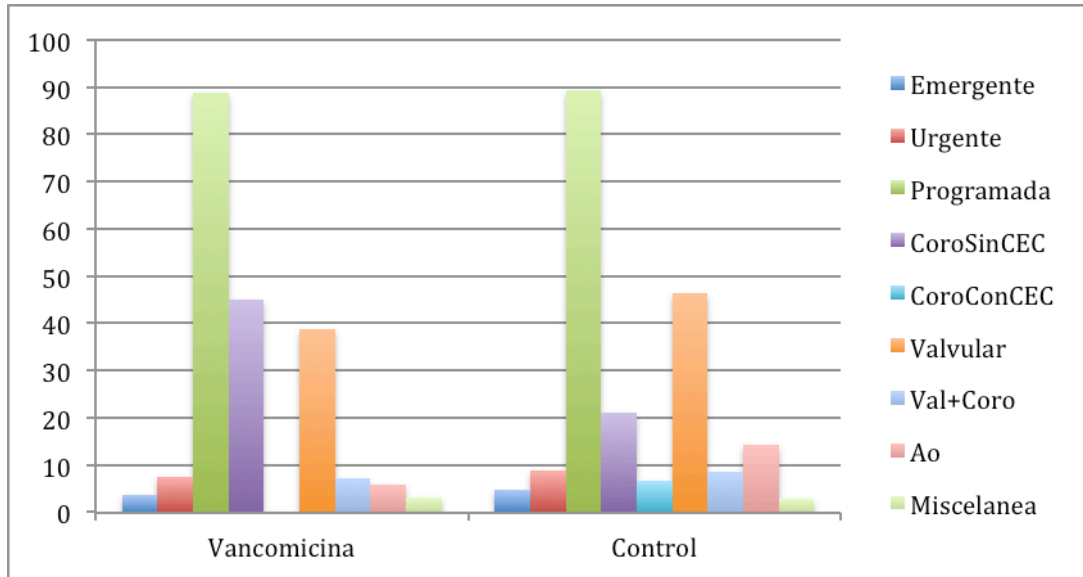


Gráfico 5: Características perioperatorias comparadas entre grupo Vancomicina y grupo Control expresadas en porcentaje. CoroSinCEC: cirugía coronaria sin circulación extracorpórea; CoroConCEC: cirugía coronaria con circulación extracorpórea; Val+Coro: cirugía valvular y coronaria; Ao: cirugía de la aorta torácica ascendente

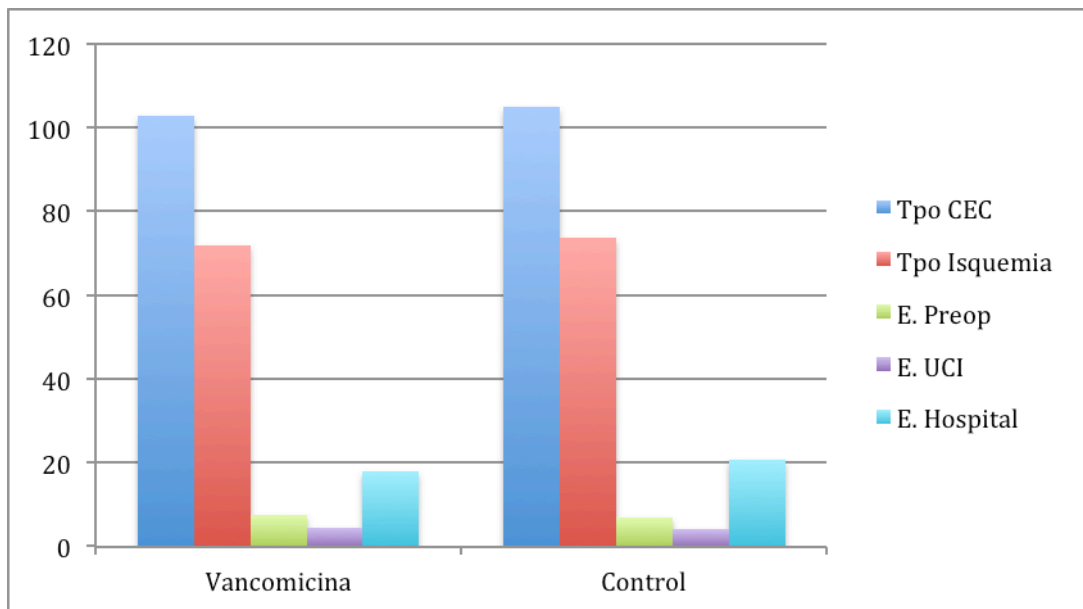


Gráfico 6: Características perioperatorias comparadas entre grupo Vancomicina y grupo Control. Tpo CEC: tiempo de circulación extracorpórea expresado en minutos; Tpo Isquemia: tiempo de isquemia cardíaca expresado en minutos; E. Preop: estancia preoperatoria expresada en días; E. UCI: estancia en Unidad de Cuidados Intensivos expresada en días; E. Hospital: estancia hospitalaria global expresada en días

5. 4. Resultados en pacientes con complicación esternal

5. 4. 1. Características preoperatorias

Las características preoperatorias de los 36 pacientes que desarrollaron complicación esternal están descritas en la Tabla 3 (Anexo). Un 77,7% (28 pacientes) eran hombres, con una edad media de 64,86 años (rango 47-79). La FE media fue de 58,54%, con un rango de 30 a 78%. Se calculó un EuroSCORE medio de 8,22 (rango 0,88-31,45). El 55,5% de los pacientes eran hipertensos, el 41,66% diabéticos y el 58,33% dislipémicos. Diez pacientes (27,77%) presentaban obesidad, mientras que 18 pacientes (50%) tenían historia de tabaquismo y 11 pacientes (30,5%) padecían de EPOC. La fibrilación auricular estaba presente en el 16,66% de los pacientes (6 casos), mientras que el 13,88% (5 casos) tenía enfermedad renal previa, el 5,5% (dos pacientes) presentaba enfermedad vascular periférica, el 2,77% (un caso) endocarditis infecciosa preoperatoria y el 5,5% tenía una cirugía cardíaca previa.

La distribución de estas variables en comparación con los pacientes que no desarrollaron complicación esternal aparecen reflejadas en los Gráficos 7 a 9.

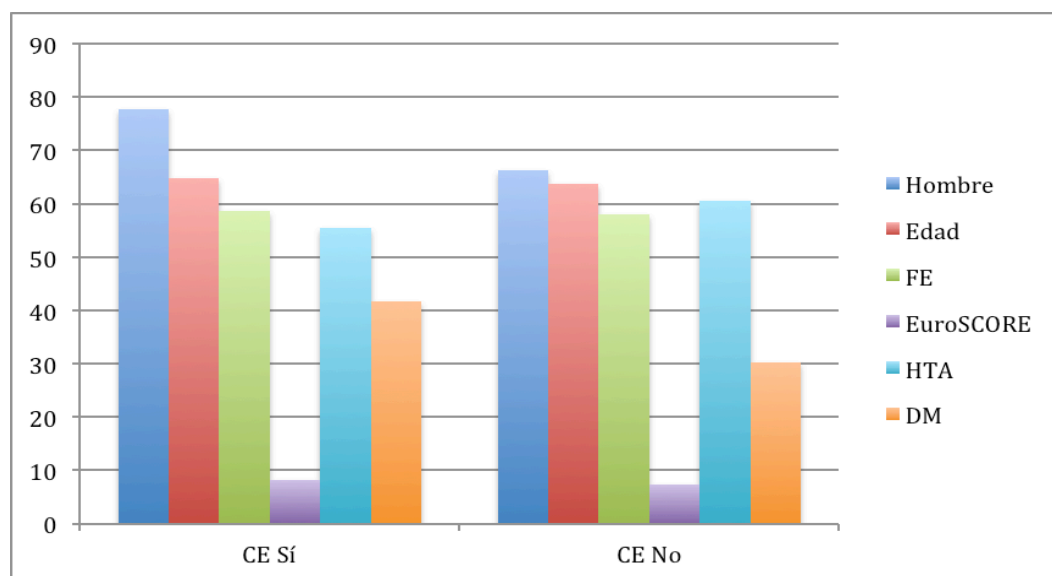


Gráfico 7. Comparación características preoperatorias entre pacientes con complicación esternal y pacientes sin complicación esternal expresada en porcentaje. CE Sí: presencia de complicación esternal; CE No: sin presencia de complicación esternal; FE: Fracción de eyección; HTA: Hipertensión arterial; DM: Diabetes Mellitus

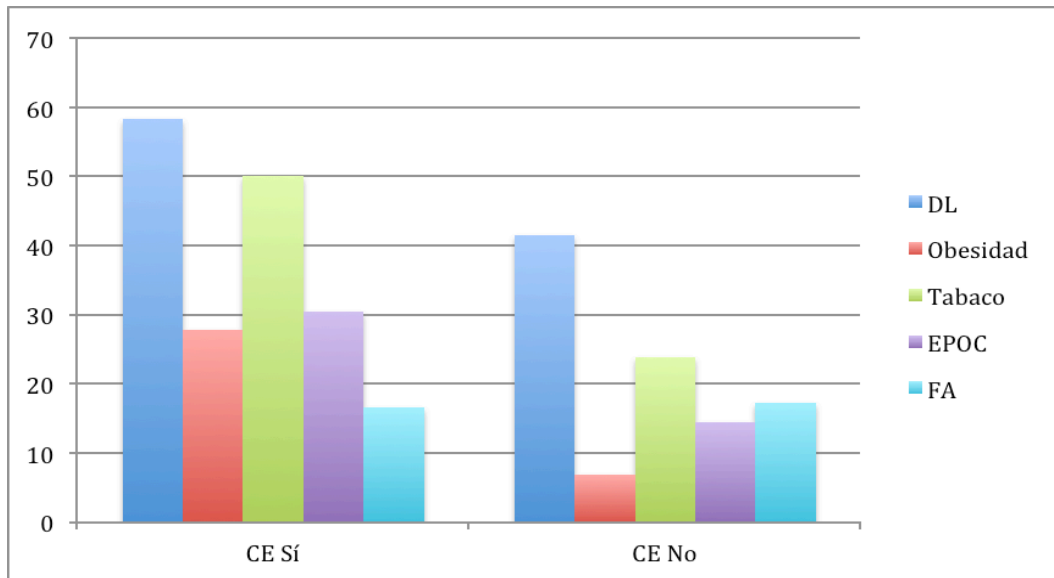


Gráfico 8. Comparación características preoperatorias entre pacientes con complicación esternal y pacientes sin complicación esternal expresada en porcentaje. CE Sí: presencia de complicación esternal; CE No: sin presencia de complicación esternal; DL: dislipemia; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular

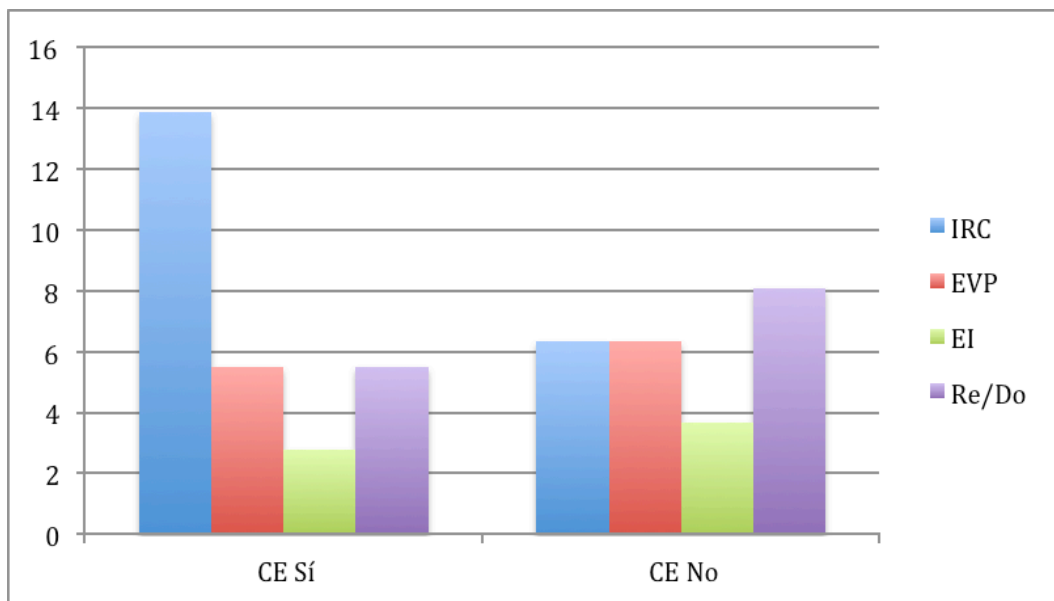


Gráfico 9. Comparación características preoperatorias entre pacientes con complicación esternal y pacientes sin complicación esternal expresada en porcentaje. CE Sí: presencia de complicación esternal; CE No: sin presencia de complicación esternal; IRC: insuficiencia renal crónica; EVP: enfermedad vascular periférica; EI: endocarditis infecciosa; Re/Do: cirugía cardíaca previa.

5. 4. 2. Características perioperatorias

De los 36 pacientes que desarrollaron complicación esternal, 21 pacientes precisaron reintervención (58,3%), 10 pacientes precisaron reingreso (27,8%) y 10 pacientes (27,8%) precisaron terapia con aspiración de vacío mediante terapia V.A.C. ®(*Vacuum assisted closure*).

Las características perioperatorias de los pacientes que desarrollaron complicación esternal comparadas con los pacientes que no la desarrollaron están resumidas en la Tabla 4 (Anexo). El 83,3% de los pacientes se intervino de forma programada, el 13,9% de forma urgente y sólo un paciente (2,8%) con carácter emergente. En cuanto al tipo de procedimiento quirúrgico, el 30,5% (11 pacientes) se intervino de cirugía de revascularización coronaria sin CEC, no habiendo ningún caso de complicación esternal entre los pacientes intervenidos de cirugía de revascularización coronaria con CEC. Los pacientes intervenidos de cirugía valvular supusieron un 30,5%, los intervenidos de cirugía valvular y coronaria un 8,33% (3 casos), los intervenidos de cirugía de la aorta torácica ascendente un 25% (9 casos) y los englobados dentro de la categoría Miscelánea un 5,5% (2 casos).

Dentro de los pacientes con procedimiento coronario, en el 28,6% de los casos se usó mamaria bilateral. El tiempo medio de CEC fue de 119,56 minutos, con un rango de 49 a 170 minutos. El tiempo medio de isquemia cardíaca fue de 87,52 minutos, con un rango de 39 a 139 minutos. Cuatro pacientes precisaron ser intervenidos por sangrado o taponamiento postoperatorio (11%) y 5 pacientes precisaron intubación orotraqueal prolongada (13,8%).

La mortalidad de este grupo fue de 3 casos (8,33%). La estancia preoperatoria media fue de 7,94 días (rango 1 a 25), la estancia media en UCI fue de 13,97 días (rango 2 a 147) y la estancia hospitalaria media global fue de 45,12 días (rango 7 a 171).

La distribución de las características perioperatorias entre grupos aparece reflejada en los Gráficos 10 a 12.

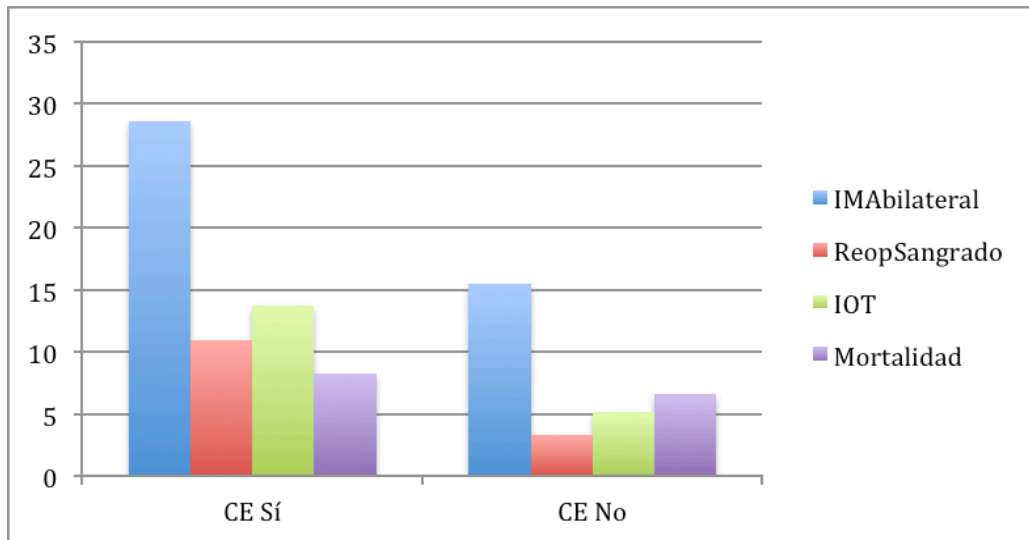


Gráfico 10. Comparación características perioperatorias entre pacientes con complicación esternal y pacientes sin complicación esternal expresada en porcentaje. . CE Sí: presencia de complicación esternal; CE No: sin presencia de complicación esternal; IMA bilateral: uso de arteria mamaria interna bilateral; ReopSangrado: necesidad de reoperación por sangrado; IOT: intubación orotraqueal prolongada

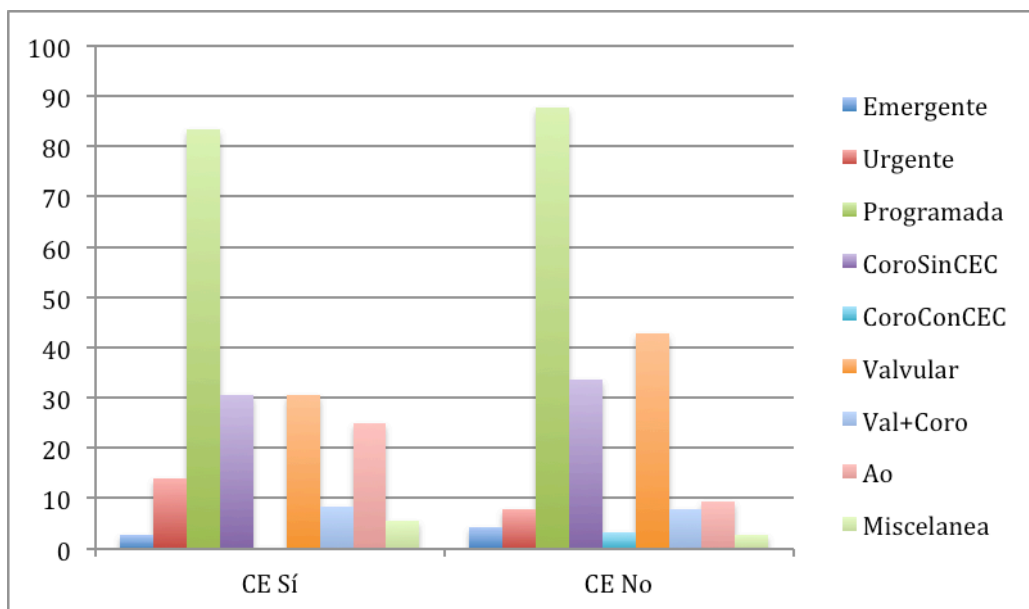


Gráfico 11. Comparación características perioperatorias entre pacientes con complicación esternal y pacientes sin complicación esternal expresada en porcentaje. CE Sí: presencia de complicación esternal; CE No: sin presencia de complicación esternal; CoroSinCEC: cirugía coronaria sin circulación extracorpórea; CoroConCEC: cirugía coronaria con circulación extracorpórea; Val+Coro: cirugía valvular y coronaria; Ao: cirugía de la aorta torácica ascendente

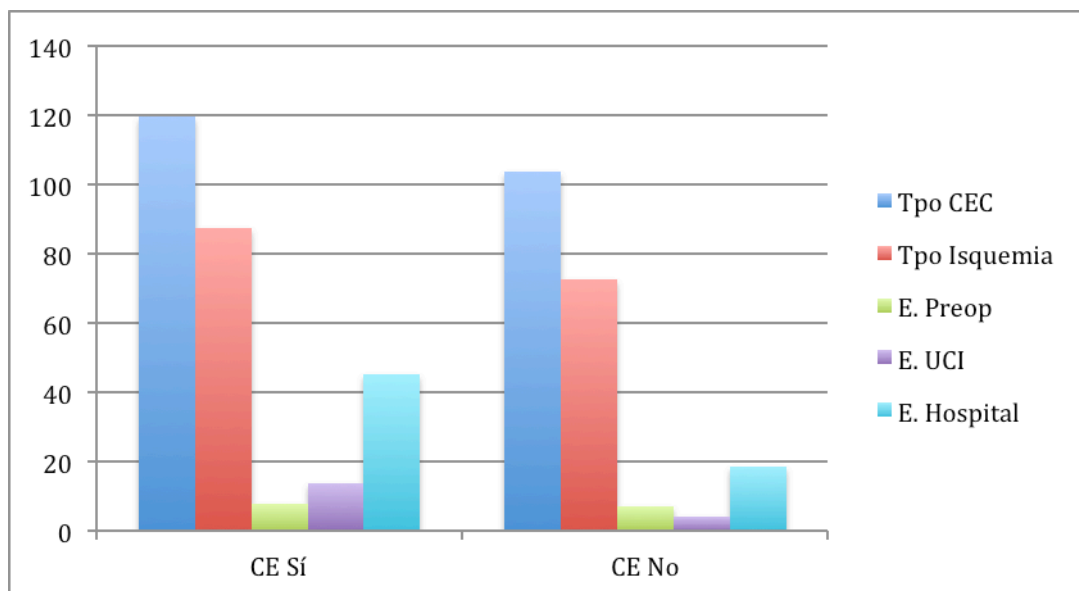


Gráfico 12. Comparación características perioperatorias entre pacientes con complicación esternal y pacientes sin complicación esternal. CE Sí: presencia de complicación esternal; CE No: sin presencia de complicación esternal; Tpo CEC: tiempo de circulación extracorpórea expresado en minutos; Tpo Isquemia: tiempo de isquemia cardíaca expresado en minutos; E. Preop: estancia preoperatoria expresada en días; E. UCI: estancia en Unidad de Cuidados Intensivos expresada en días; E. Hospital: estancia hospitalaria global expresada en días

5. 4. 3. Factores de riesgo relacionados con la aparición de complicación esternal

Tras realizar el análisis univariante, las variables que resultaron factores de riesgo para desarrollo de complicación esternal con significación estadística fueron la obesidad (p 0,001), el tabaquismo (p 0,001), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (p 0,013), la cirugía sobre la aorta torácica (p 0,006), la reoperación por sangrado (p 0,013), el tiempo de isquemia (p 0,028), la intubación orotraqueal prolongada (p 0,042), la estancia en UCI (p 0,001) y la estancia hospitalaria global (p 0,001).

Las variables con resultado significativo o próximo a la significación fueron sometidas a análisis de Regresión logística binario de forma univariante y multivariante, calculando la odds ratio (OR) y el intervalo de confianza del 95% para esa odds ratio.

El análisis de regresión logística binario univariante para el grupo de complicación esternal se muestra en la Tabla 5 (Anexo). Las variables con mayor significación estadística fueron la obesidad (p 0,001, OR 5,23), el ingreso hospitalario global prolongado (p 0,001, OR 1,02), el tabaquismo (p 0,001, OR 3,19), la cirugía de la aorta

torácica ascendente (p 0,003, OR 3,22), la estancia en UCI (p 0,003, OR 1,49), la dislipemia (p 0,005, OR 1,96), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (p 0,011, OR 2,58), el tiempo de isquemia cardíaca (p 0,021, OR 1,013), la intubación oro-traqueal prolongada (p 0,031, OR 2,92) y la necesidad de reoperación por sangrado (p 0,020, OR 3,616). Próximos a la significación quedan la presencia de enfermedad renal crónica (p 0,081, OR 2,37) y el tiempo de CEC (p 0,094, OR 1,006).

El análisis de regresión logística binario multivariante para las variables con significación estadística o próximas a la significación para el desarrollo de complicación esternal se muestra en la Tabla 6 (Anexo). Las variables que resultaron ser factores de riesgo independientes para el desarrollo de complicación esternal fueron la obesidad, con una significación estadística p 0,001 y una OR de 5,938 (IC 2,581-13,6629), el tabaquismo (p 0,001, OR 3,208, IC 1,573-6,545), la intubación prolongada (p 0,033, OR 3,144, IC 1,094-9,034), la cirugía sobre la aorta torácica (p 0,001, OR 4,24, IC 1,816-9,902) y la reoperación por sangrado (p 0,05, OR 3,173, IC 1,014-10,336), quedando fuera de la significación estadística la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la enfermedad renal crónica, la dislipemia y el tiempo de isquemia cardíaca o de CEC.

La distribución de estas variables en función de su odds ratio se refleja en el Gráfico 13.



Gráfico 13: Distribución de factores de riesgo independientes para complicación esternal. IOT: intubación oro-traqueal prolongada; Ao: cirugía de la aorta torácica ascendente; ReopSangrado: Reoperación por sangrado.

5. 5. Resultados en pacientes con infección esternal profunda

5. 5. 1. Características preoperatorias

Las características preoperatorias de los 20 pacientes que presentaron mediastinitis se resumen en la Tabla 7 (Anexo). El 75% de los pacientes eran varones, con una edad media de 66,75 años (rango 51 a 78) y una FE media de 61,89% (rango 42 a 78%). La hipertensión arterial afectaba al 50% (10 casos) de los pacientes, la DM al 45% y la fibrilación auricular al 15%. Diez pacientes (50%) eran dislipémicos y 6 pacientes (30%) obesos. El hábito tabáquico afectaba al 35% de esta población, con presencia de EPOC en el 30% de los casos. Dos pacientes presentaban enfermedad renal crónica previa a la cirugía (10%) y otros dos pacientes habían sido diagnosticados de enfermedad vascular periférica, no habiendo ningún caso de pacientes con endocarditis infecciosa o cirugía cardíaca previa.

De los 20 pacientes que desarrollaron mediastinitis, 16 pacientes (80%) precisaron reintervención para resutura esternal (con cerclaje mediante sutura de acero según técnica de Robiseck o con implantación de grapas esternales térmicas), 4 pacientes precisaron reingreso (20%) y en 6 pacientes (30%) se empleó la terapia VAC®.

5. 5. 2. Características perioperatorias

Las características perioperatorias de los pacientes que desarrollaron mediastinitis se describen en la Tabla 8 (Anexo). En función del carácter de la intervención, el 80% se intervinieron de forma programada (16 pacientes), 15% de forma urgente (3 pacientes) y sólo un caso con carácter emergente (5%). En cuanto al tipo de procedimiento quirúrgico, un 25% de los pacientes se sometieron a cirugía de revascularización coronaria sin CEC (5 casos), un 30% a cirugía valvular (6 pacientes), un 10% fue intervenido de un procedimiento valvular y coronario, un 25% de un procedimiento sobre la aorta torácica ascendente (5 pacientes) y un 10% de un procedimiento englobado dentro de la categoría Miscelánea. No hubo ningún paciente sometido a cirugía de revascularización coronaria con CEC.

En ningún paciente que desarrolló mediastinitis se obtuvo la arteria mamaria bilateral.

El tiempo medio de CEC fue de 119,15 (rango 49 a 170) y el tiempo medio de isquemia cardíaca fue de 88,61 (rango 39 a 139). Tres pacientes precisaron ser reintervenidos por sangrado o taponamiento cardíaco (15%) y cuatro pacientes estuvieron conectados a la ventilación mecánica invasiva de forma prolongada (20%). La mortalidad fue del 10% (2 pacientes).

La estancia preoperatoria media fue de 7,9 días (rango 1 a 25), la estancia media en UCI fue de 14,9 días (rango 2 a 88) y la estancia hospitalaria media global fue de 47,94 días (rango 7 a 138).

5. 5. 3. Factores de riesgo relacionados con la aparición de mediastinitis

Tras el análisis univariante, las variables que resultaron factores de riesgo para el desarrollo de mediastinitis fueron la obesidad (p 0,001), la cirugía sobre la aorta torácica ascendente (p 0,021), la reoperación por sangrado (p 0,005), la intubación orotraqueal prolongada (p 0,004), la estancia en UCI (p 0,001) y la estancia hospitalaria (p 0,001), quedando próximas a la significación la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (p 0,059) y el tiempo de isquemia cardíaca (p 0,079).

Las variables con resultado significativo o próximo a la significación fueron sometidas a análisis de Regresión logística binario de forma univariante y multivariante, calculando la odds ratio (OR) y el intervalo de confianza del 95% para esa odds ratio.

El análisis de regresión logística binario univariante para el grupo que desarrolló mediastinitis se muestra en la Tabla 9 (Anexo). Entre las variables con significación estadística resultaron la obesidad (p 0,001, OR 5,625), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (p 0,011, OR 2,588), la reoperación por sangrado (p 0,012, OR 5,046), la intubación orotraqueal prolongada (p 0,008, OR 4,527), la estancia en UCI (p 0,003, OR 1,495), el ingreso hospitalario prolongado (p 0,000, OR 1,02) y la cirugía de la aorta torácica ascendente (p 0,029, OR 3,148). Las variables que quedaron próximas a la significación fueron la enfermedad renal crónica (p 0,067, OR 2,47) y el tiempo de isquemia (p 0,078, OR 1,013). El uso de Vancomicina tópica apareció como factor protector, con una significación estadística p=0,05 y una OR de 0,389 (IC 0,148-0,997).

El análisis de regresión logística binario multivariante para todas las variables con significación estadística o próximas a la significación para el desarrollo de mediastinitis se describen en la Tabla 10 (Anexo). Las variables que resultaron factores de riesgo independientes para el desarrollo de mediastinitis fueron la obesidad, con una significación estadística $p=0,003$ y una OR de 7,198 (IC 2,466-21,011), la intubación prolongada (p 0,026, OR 3,870, IC 1,178-12,712), la reoperación por sangrado (p 0,022, OR 4,787, IC 1,248-18,368) y la cirugía sobre la aorta torácica ascendente (p 0,041, OR 3,203, IC 1,178-12,712). La vancomicina resultó un factor protector en el análisis multivariante, con una significación estadística p 0,041 (OR 0,338, IC 0,120-0,955). Las variables que no alcanzaron significación estadística fueron el tabaquismo, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la enfermedad renal crónica y el tiempo de isquemia.

En el Gráfico 14 se muestra la distribución de estos factores de riesgo independientes para desarrollo de mediastinitis en función de su odds ratio.

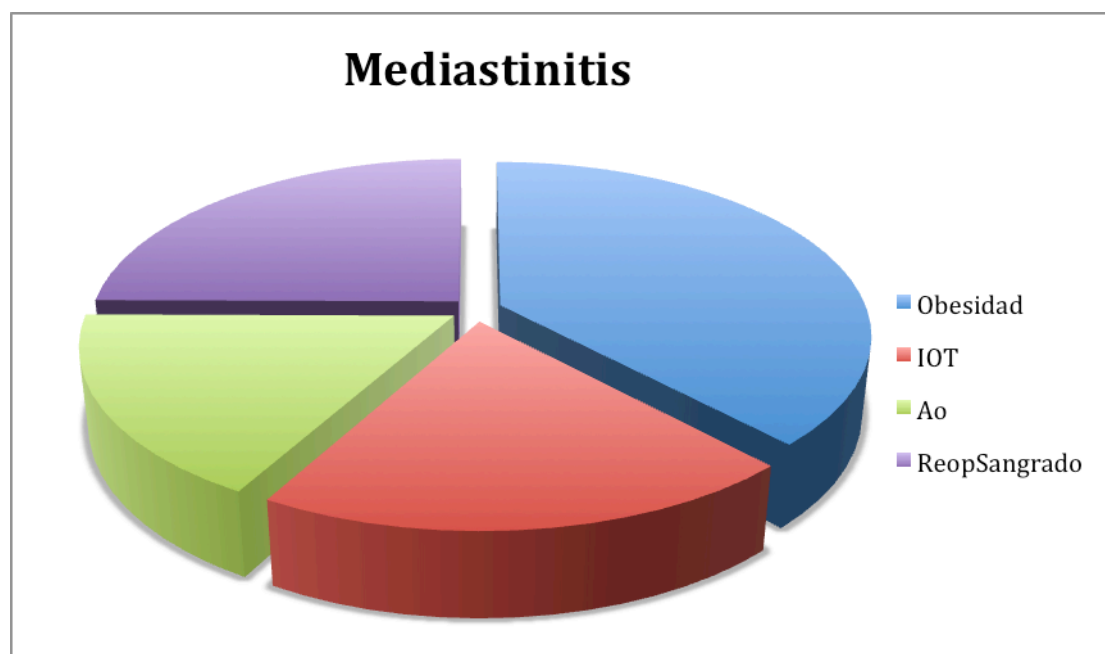


Gráfico 14: Distribución de factores de riesgo independientes para mediastinitis. IOT: intubación orotraqueal prolongada; Ao: cirugía de la aorta torácica ascendente.

5. 6. Resultados en pacientes con infección esternal superficial

5. 6. 1. Características preoperatorias

Las características preoperatorias de los 16 pacientes que desarrollaron infección esternal superficial vienen reflejadas en la Tabla 11 (Anexo). El 81,3% de los pacientes eran varones, con una edad media de 62,5 años (rango 47 a 79), una fracción de eyección media de 54,6% (rango 30 a 70%) y un EuroSCORE medio de 9,77 (rango 0,88 a 38,96). Diez pacientes (62,5%) padecían de hipertensión arterial, 3 pacientes padecían de fibrilación auricular (18,8%), 6 pacientes eran diabéticos (37,5%), 11 pacientes eran dislipémicos (68,8%) y 4 pacientes tenían obesidad (25%). El 68,8% tenía hábito tabáquico y el 31,3% (5 pacientes) padecía de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La enfermedad renal crónica estaba presente en el 18,8% de los casos (3 pacientes). Ningún paciente padecía de enfermedad vascular periférica. Dos pacientes (12,5%) había sido intervenidos previamente de cirugía cardíaca y un paciente (6,25%) había sido diagnosticado de endocarditis infecciosa.

5. 6. 2. Características perioperatorias

De los 16 pacientes que desarrollaron infección esternal superficial, el 37,5% (6 pacientes) precisaron reingreso, 5 pacientes (31,3%) precisaron reintervención (Friedrich de bordes de herida quirúrgica o retirada de material de osteosíntesis) y en un 25% de los pacientes se empleó terapia de vacío V.A.C.®.

Las características perioperatorias se describen en la Tabla 12 (Anexo). Ningún paciente se intervino con carácter emergente, el 87,5% se intervino de forma programada y el 12,5% con carácter urgente. En cuanto al tipo de procedimiento quirúrgico, el 37,5% (6 pacientes) se sometieron a cirugía de revascularización coronaria sin CEC, el 31,3% se sometieron a cirugía valvular, 4 pacientes (25%) se intervinieron de cirugía de la aorta torácica ascendente y un paciente (6,3%) se intervino de cirugía valvular y coronaria. Ningún paciente se englobó en la categoría de Cirugía de revascularización coronaria con CEC o en la categoría Miscelánea.

La arteria mamaria bilateral se empleó en el 25% de los pacientes (4 casos). El tiempo medio de CEC fue de 120,1 minutos (rango 51- 169) y el tiempo medio de isquemia cardíaca fue de 86,1 minutos (rango 40-145).

Un paciente precisó reoperación por sangrado (6,3%) y en otro paciente se requirió intubación orotraqueal prolongada. La mortalidad fue del 6,3% (un paciente).

La estancia preoperatoria media fue de 7,9 días (rango 1 a 15 días), la estancia en UCI media fue de 12,8 días (rango 2 a 147 días) y la estancia hospitalaria global fue de 41,5 días (rango 9 a 171 días).

5. 6. 3. Factores de riesgo relacionados con la aparición de infección esternal superficial

El análisis univariante mostró como factores de riesgo para el desarrollo de infección esternal superficial la obesidad (p 0,007), el tabaquismo (p 0,001), la insuficiencia renal preoperatoria (p 0,048), el uso de mamaria bilateral (p 0,007), la dislipemia (p 0,03), la cirugía de la aorta torácica ascendente (p 0,04), la estancia en UCI (p 0,001) y la estancia hospitalaria (p 0,001), quedando al límite de la significación la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (p 0,068).

Tras realizar el análisis multivariante, las variables que resultaron factores de riesgo independientes para el desarrollo de infección esternal superficial (Tabla 13, Anexo) fueron la obesidad (p 0,008, OR 5,55, IC 1,563-19,711), el uso de mamaria bilateral (p 0,006, OR 6,396, IC 1,713-23,888), el tabaquismo (p 0,002, OR 5,532, IC 1,905-17,859) y la cirugía sobre la aorta torácica (p 0,004, OR 7,131, IC 1,882-27,016). La dislipemia, la enfermedad renal crónica y la enfermedad pulmonar obstructiva quedaron fuera de la significación estadística.

En el Gráfico 15 se muestra la importancia de cada variable de riesgo independiente para el desarrollo de infección esternal superficial según su odds ratio.

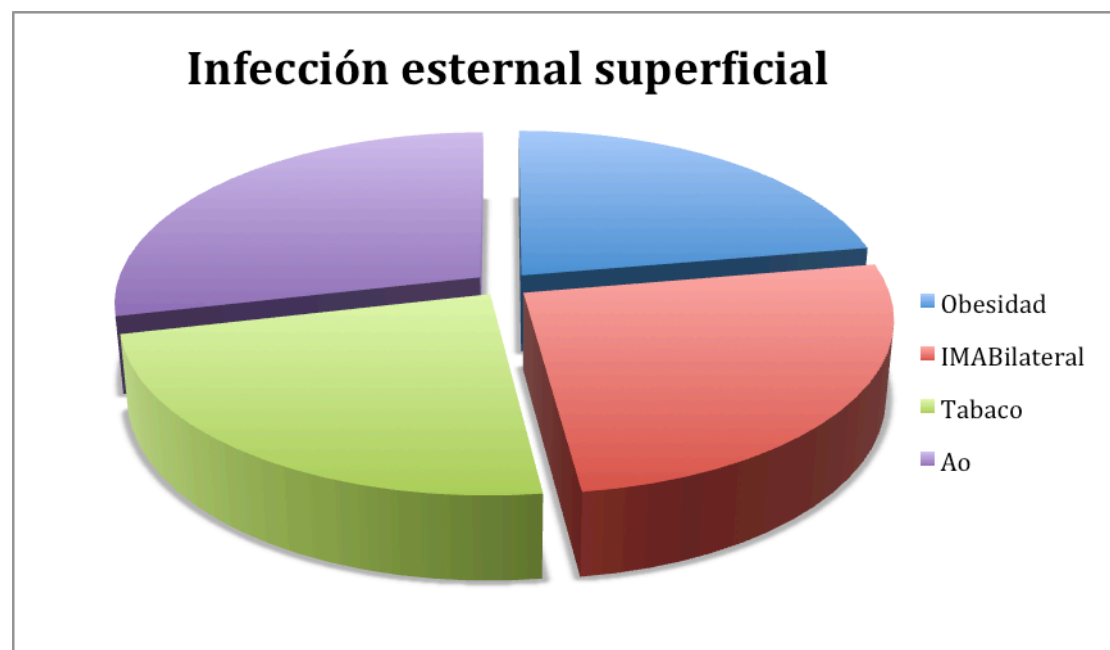


Gráfico 15: Distribución de factores de riesgo independientes para infección esternal superficial. IMA Bilateral: uso de arteria mamaria interna bilateral; Ao: cirugía sobre la aorta torácica ascendente.

5. 7. Comparación de las características preoperatorias y perioperatorias de los pacientes con infección esternal superficial y profunda.

Las características preoperatorias y perioperatorias comparadas entre los pacientes que desarrollaron infección esternal superficial y los que desarrollaron infección profunda se resumen en las Tablas 14 y 15 (Anexo). Las variables en las que se halló una diferencia significativa en la distribución de las frecuencias a favor del grupo de infección esternal superficial fueron el tabaquismo (68,8% frente a 50% en el grupo de infección profunda, p 0,044) y el uso de arteria mamaria bilateral (25% frente a 0%, p 0,018). La distribución del resto de las variables fue similar en ambos grupos. Los Gráficos 16 a 18 muestran las características preoperatorias comparadas, y las características perioperatorias se muestran en los Gráficos 19 a 21.

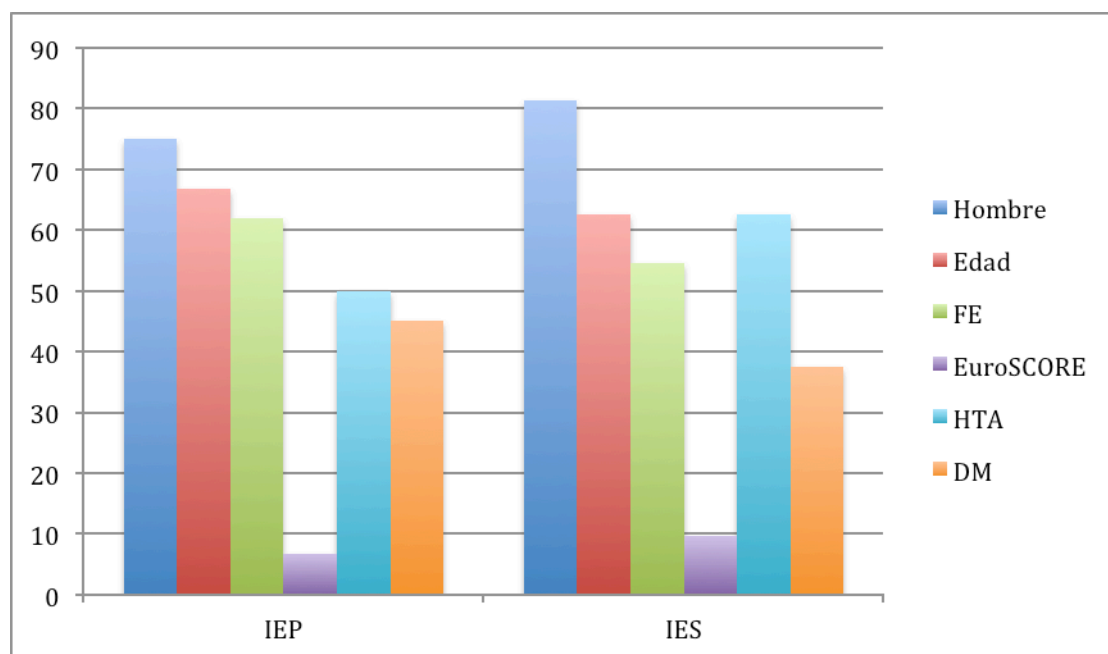


Gráfico 16: Características preoperatorias comparadas entre infección esternal profunda e infección esternal superficial expresadas en porcentaje. FE: Fracción de eyección; HTA: Hipertensión arterial; DM: Diabetes Mellitus; IEP: infección esternal profunda; IES: infección esternal superficial

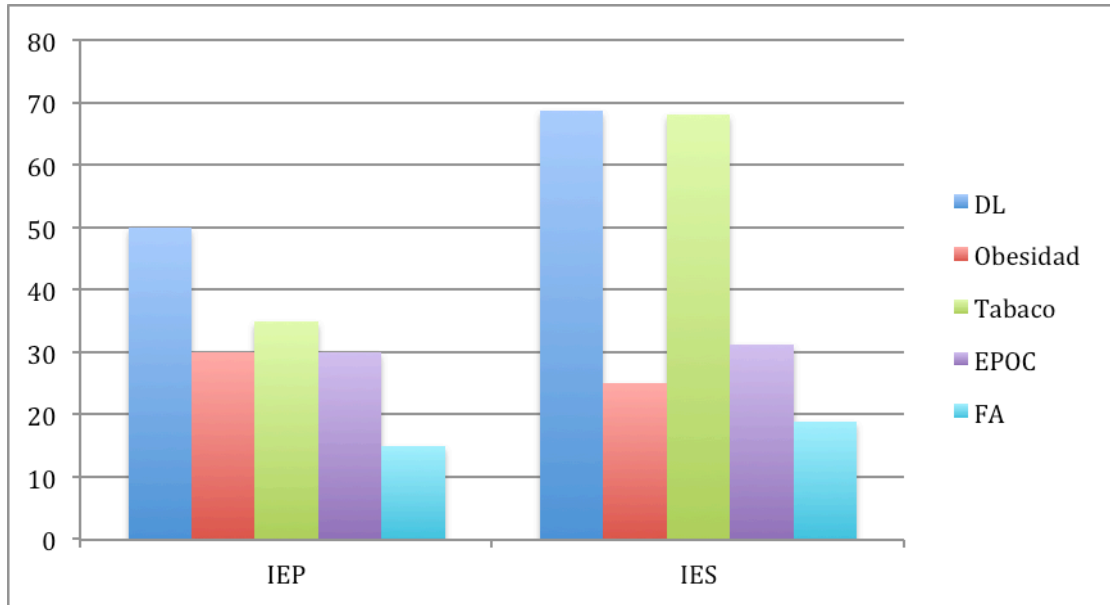


Gráfico 17: Características preoperatorias comparadas entre infección esternal profunda e infección esternal superficial expresadas en porcentaje. DL: dislipemia; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FA: fibrilación auricular; IEP: infección esternal profunda; IES: infección esternal superficial

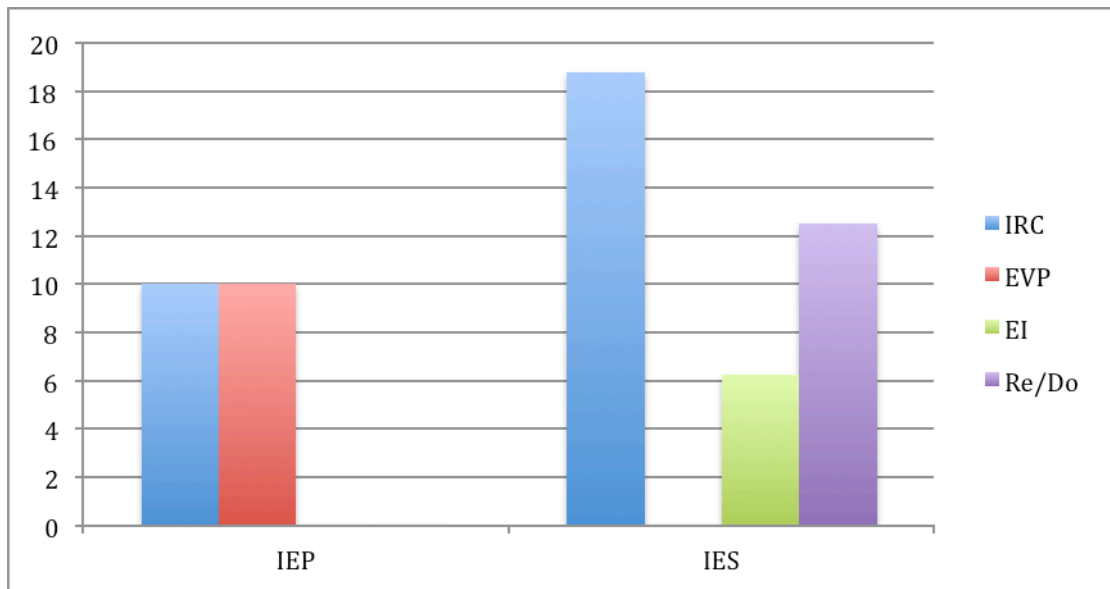


Gráfico 18: Características preoperatorias comparadas entre infección esternal profunda e infección esternal superficial expresadas en porcentaje. IR: insuficiencia renal crónica; EVP: enfermedad vascular periférica; EI: endocarditis infecciosa; Re/Do: cirugía cardíaca previa; IEP: infección esternal profunda; ES: infección esternal superficial

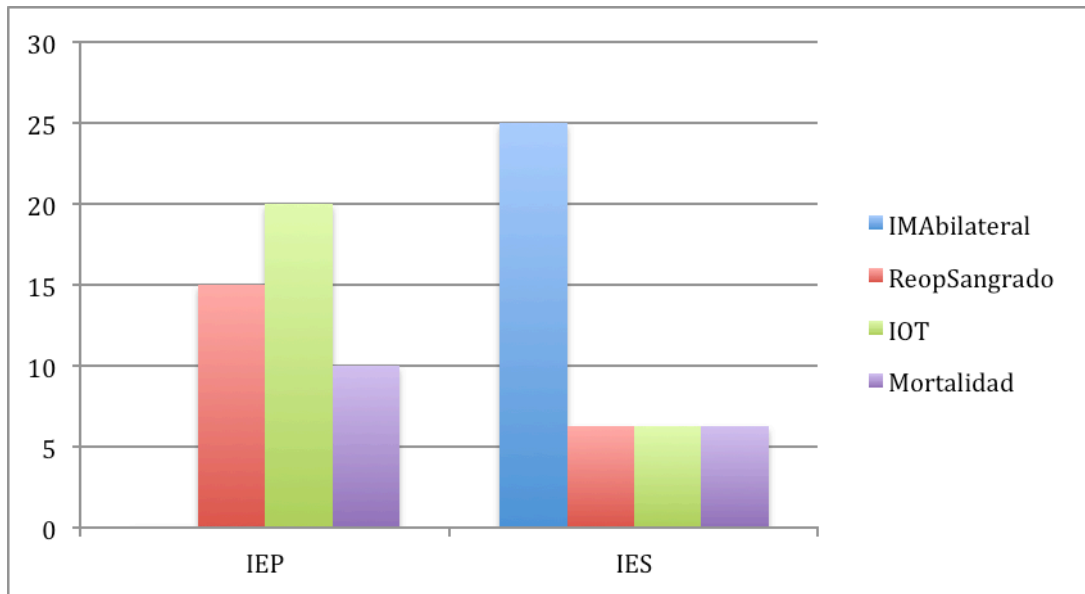


Gráfico 19: Características perioperatorias comparadas entre infección esternal profunda e infección esternal superficial expresadas en porcentaje. IMA bilateral: uso de arteria mamaria interna bilateral; ReopSangrado: necesidad de reoperación por sangrado; IOT: intubación orotraqueal prolongada; IEP: infección esternal profunda; IES: infección esternal superficial

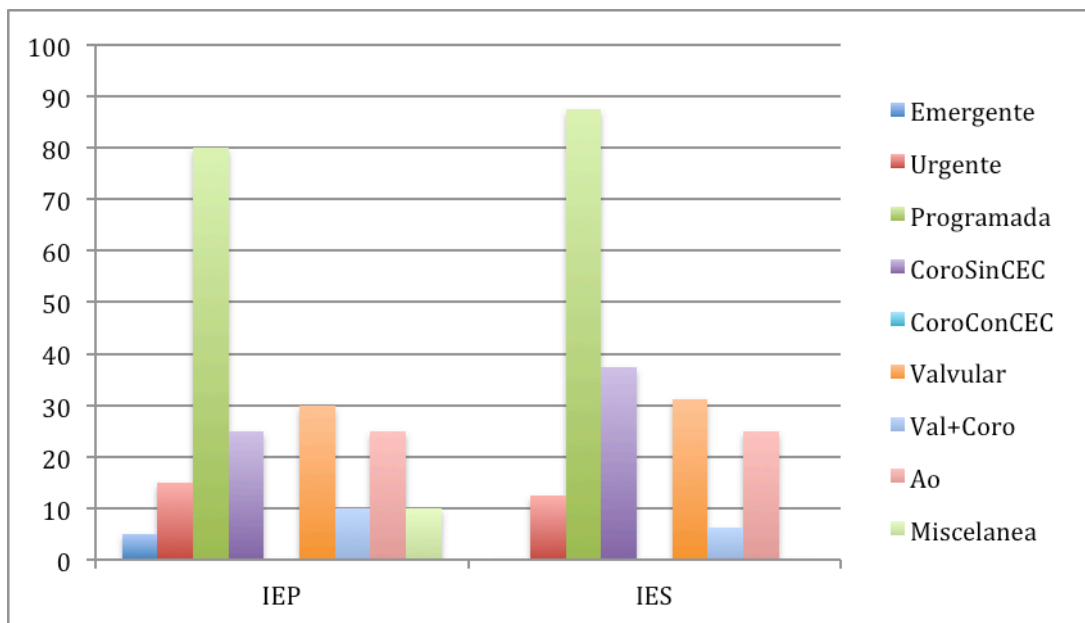


Gráfico 20. Características perioperatorias comparadas entre infección esternal profunda e infección esternal superficial expresadas en porcentaje. CoroSinCEC: cirugía coronaria sin circulación extracorpórea; CoroConCEC: cirugía coronaria con circulación extracorpórea; Val+Coro: cirugía valvular y coronaria; Ao: cirugía de la aorta torácica ascendente; IEP: infección esternal profunda; IES: infección esternal superficial

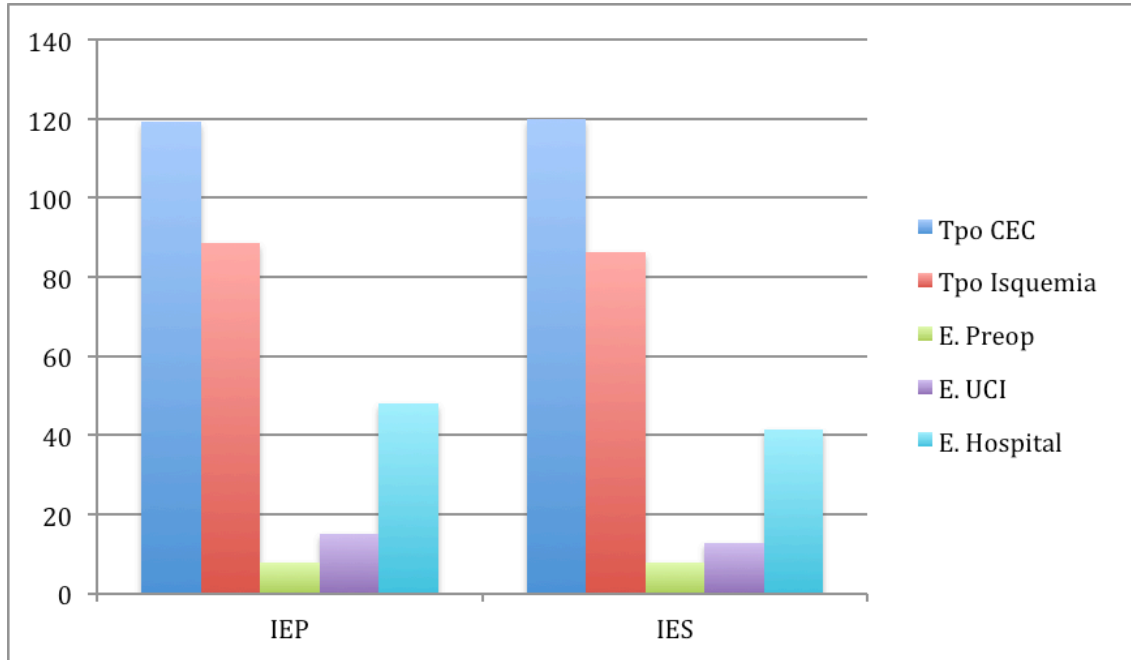


Gráfico 21. Características perioperatorias comparadas entre infección esternal profunda e infección esternal superficial. Tpo CEC: tiempo de circulación extracorpórea expresado en minutos; Tpo Isquemia: tiempo de isquemia cardíaca expresado en minutos; E. Preop: estancia preoperatoria expresada en días; E. UCI: estancia en Unidad de Cuidados Intensivos expresada en días; E. Hospital: estancia hospitalaria global expresada en días; IEP: infección esternal profunda; IES: infección esternal superficial

5. 8. Microbiología

En cuanto a la etiología microbiana en la complicación esternal, el 44,4% (16 pacientes) de las infecciones eran producidas por bacterias Gram negativas (*Klebsiella* spp, *Serratia* spp, *Pseudomona* spp, *Proteus mirabilis*, *E. coli* y otros), el 33,3% de las infecciones eran producidas por *S. epidermidis* (12 pacientes) y el 2,8% (1 caso) por *S. aureus*. El 19,4% de los cultivos resultaron negativos.

La etiología en el caso de infección esternal profunda fue 37,5% de infección por Gram negativos (6 pacientes), 25% de infección por *S. epidermidis* y 6,3% para *S. aureus* (1 caso). En 5 pacientes (31,3%) no se halló germen en los hemocultivos o cultivo de exudado de herida quirúrgica.

En el caso de infección esternal superficial, el 50% de los casos se produjeron por Gram negativos (10 pacientes), 40% por *S. epidermidis* (8 pacientes) y ningún caso de infección por *S. aureus*. Se objetivaron cultivos negativos en el 10% de los pacientes.

La distribución de la etiología microbiana en función del germen detectado en los cultivos viene detallada en la Tabla 16 (Anexo).

El porcentaje de distribución de etiología microbiana comparado entre el grupo Vancomicina y el grupo Control se muestra en la Tabla 17 (Anexo). En el grupo Vancomicina fue más frecuente la infección por Gram negativos (8 casos, 53,5%), seguida por infección por *S. epidermidis* (3 pacientes, 20%) y un caso de infección por *S. aureus*. Tres pacientes presentaron cultivos negativos. En el grupo Control predominó el *S. epidermidis* como causante de infección, con un porcentaje de 42,9% (9 casos). La infección por Gram negativos supuso el 38,1% de los casos, no objetivándose ningún caso de infección por *S. aureus*. Cuatro pacientes presentaron cultivos negativos. No hubo diferencias significativas entre grupos en cuanto a la distribución de las frecuencias, quedando más próxima a la significación estadística la infección por *S. epidermidis* (20% frente a 42,9%, $p=0,105$).

La representación gráfica de la distribución de la etiología microbiana, tanto en complicación esternal en global, como comparada según infección superficial o profunda o comparada entre grupo Vancomicina y grupo Control, se muestran en los Gráficos 22 a 24.

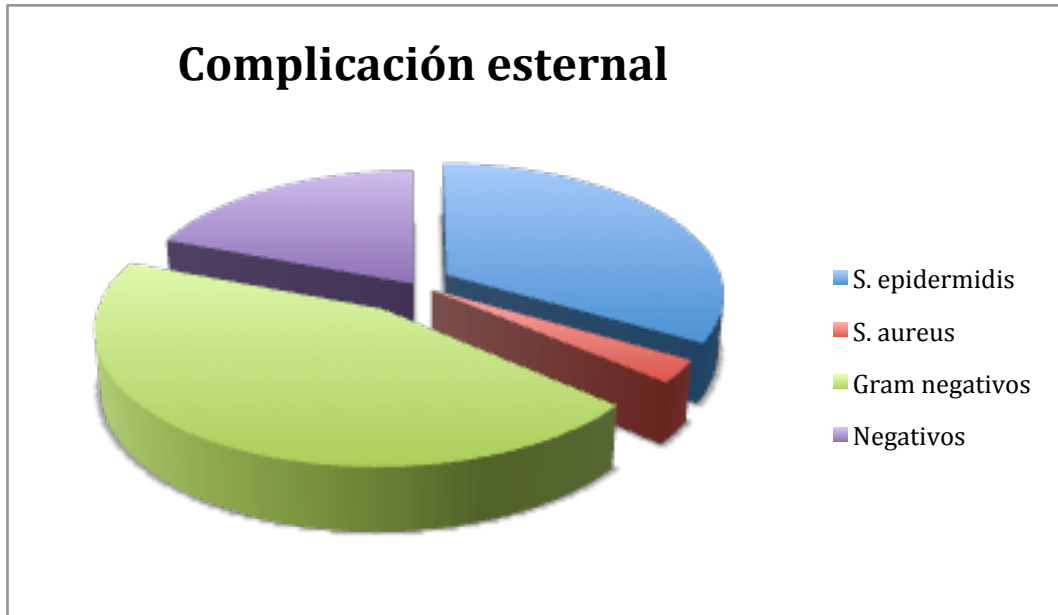


Gráfico 22: Distribución de la etiología microbiana según complicación esternal.

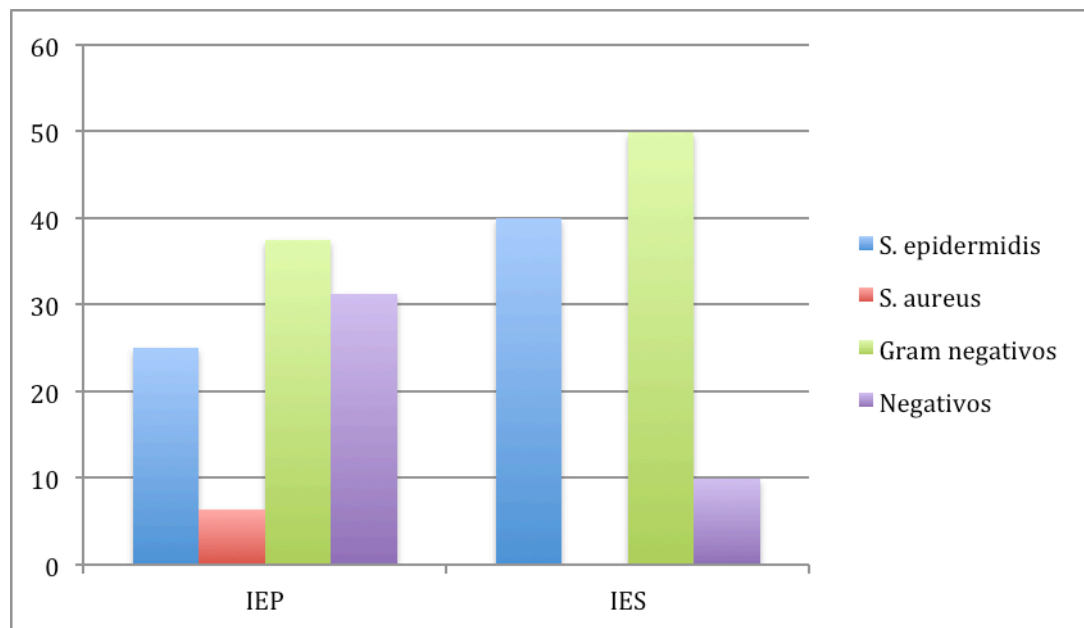


Gráfico 23: Etiología microbiana en infección esternal profunda y superficial

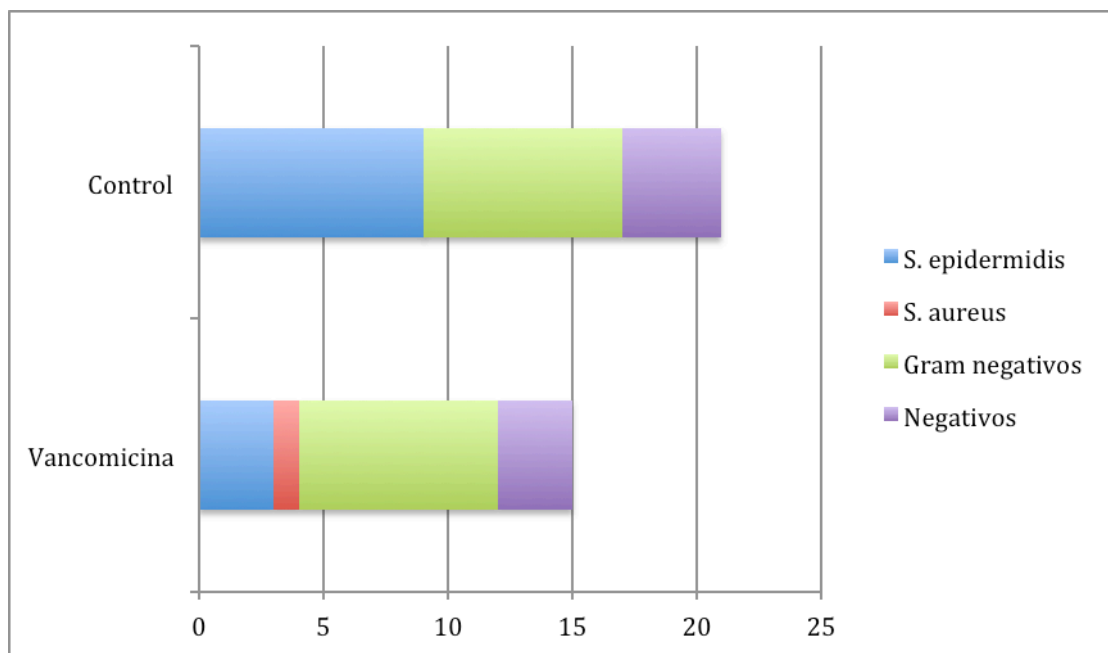


Gráfico 24: Comparación en la distribución de etiología microbiana entre el grupo Vancomicina y el grupo Control.

5. 9. Mortalidad

La mortalidad global de nuestra serie fue de 6,65%, 4,3% si consideramos solo la cirugía programada. En el grupo Vancomicina, la mortalidad global fue de 4,4% (29 pacientes) y 2,42% en el caso de la cirugía programada (16 pacientes), ambas significativamente inferiores al compararlas con el grupo Control (9,1% en global, p 0,001 y 5,29% en programada, p 0,006).

La incidencia de mortalidad en caso de complicación esternal en global fue del 8,33%, sin diferencia significativa con la mortalidad del resto de los pacientes (6,6%). La mortalidad entre los pacientes que desarrollaron mediastinitis fue del 10%(2 pacientes) y del 6,3% (un paciente) en caso de infección esternal superficial, ambas sin significación estadística al compararlas con la mortalidad de los pacientes sin infección. Las variables relacionadas con la mortalidad que resultaron significativas en el análisis univariante fueron la intubación orotraqueal prolongada (p 0,001), la estancia en UCI (p 0,001), la estancia hospitalaria prolongada (p 0,001) y la infección esternal por Gram negativos (p 0,043), aunque ninguna de estas variables resultó significativa en el análisis de regresión logística multivariante.

5. 10. ANEXO

Tabla 1. Características preoperatorias grupo Vancomicina versus grupo Control

Variables Preoperatorias	Grupo Vancomicina (n=659)	Grupo Control (n=604)	p
Género hombre	459 (69,7%)	383 (63,4%)	0,019
Edad	64,55	62,7	0,003
Fracción de eyección	57,42%	58,81%	0,067
Euroscore	7,67	6,69	0,241
Hipertensión arterial	414 (62,8%)	349 (57,8%)	0,067
Diabetes mellitus	231 (35,1%)	154 (25,5%)	0,001
Dislipemia	308 (46,7%)	223 (36,9%)	0,001
Obesidad	56 (8,5%)	38 (6,5%)	0,163
Tabaquismo	163 (24,7%)	147 (24,3%)	0,883
Enfermedad pulmonar obstructiva	136 (20,6%)	53 (8,8%)	0,001
Fibrilación auricular	100 (15,2%)	117 (19,4%)	0,050
Insuficiencia renal	51 (7,7%)	32 (5,3%)	0,080
Enfermedad vascular periférica	48 /7,3%)	32 (5,3%)	0,165
Endocarditis infecciosa	22 (3,3%)	24 (4%)	0,551
Reoperación	43 (6,5%)	58 (9,6%)	0,044

Tabla 2. Características perioperatorias grupo Vancomicina versus grupo Control

Variables perioperatorias	Grupo Vancomicina (n=659)	Grupo Control (n=604)	p
Carácter de la intervención			
Emergente	24 (3,6%)	29 (4,8%)	0,188
Urgente	49 (7,4%)	53 (8,8%)	0,221
Programada	586 (88,9%)	522 (89,4%)	0,088
Tipo de cirugía			
Coronario sin CEC	296 (45,1%)	128 (21,2%)	0,001
Coronario con CEC	0 (0%)	40 (6,6%)	0,001
Valvular	255 (38,9%)	281 (46,5%)	0,005
Valvular+Coronario	47 (7,2%)	52 (8,6%)	0,330
Aorta torácica	38 (5,8%)	86 (14,2%)	0,001
Miscelánea	20 (3%)	17 (2,8%)	0,817
Mamaria bilateral	50 (14,6%)	39 (17,7%)	0,189
Tiempo CEC	102,76	104,91	0,539
Tiempo de isquemia	71,75	73,77	0,428
Reoperación por sangrado	21 (3,2%)	23 (3,8%)	0,645
Complicación esternal	15 (2,3%)	21 (3,5%)	0,20
Infección superficial	9 (1,36%)	7 (1,2%)	0,928
Infección profunda	6 (0,9%)	14 (2,3%)	0,045
Intubación prolongada	23 (3,5%)	46 (7,6%)	0,001
Mortalidad global	29 (4,4%)	55 (9,1%)	0,002
Mortalidad programados	16 (2,42%)	32 (5,29%)	0,006
Estancia preoperatoria	7,53	6,9	0,054
Estancia UCI	4,6	4,3	0,370
Estancia hospitalaria	18,07	20,58	0,02

Tabla 3. Características preoperatorias comparadas según presencia de complicación esternal.

Variables preoperatorias	Complicación esternal Sí (n=36)	Complicación esternal No (n=1227)	p
Género hombre	28 (77,7%)	814 (66,34%)	0,151
Edad	64,86	63,67	0,515
Fracción de eyección	58,54	58,1	0,795
Euroscore	8,22	7,33	0,638
Hipertensión arterial	20 (55,55%)	743 (60,55%)	0,546
Diabetes Mellitus	15 (41,66%)	370 (30,15%)	0,145
Dislipemia	21 (58,33%)	510 (41,56%)	0,046
Obesidad	10 (27,77%)	84 (6,84%)	0,001
Tabaquismo	18 (50%)	292 (23,8%)	0,001
Enfermedad pulmonar obstructiva	11 (30,5%)	178 (14,5%)	0,013
Fibrilación auricular	6 (16,66%)	211 (17,2%)	0,923
Insuficiencia renal	5 (13,88%)	78 (6,355)	0,082
Enfermedad vascular periférica	2 (5,5%)	78 (6,36%)	0,844
Endocarditis infecciosa	1 (2,77%)	45 (3,67%)	0,801
Reoperación	2 (5,5%)	99 (8,07%)	0,763

Tabla 4. Características perioperatorias comparadas según presencia de complicación esternal

Variables perioperatorias	Complicación esternal Sí (n=36)	Complicación esternal No (n=1227)	p
Carácter de la intervención			
Emergente	1 (2,8%)	52 (4,2%)	0,737
Urgente	5 (13,9%)	97 (7,9%)	0,205
Programada	30 (83,3%)	1077 (87,8%)	0,437
Tipo de cirugía			
Coronario sin CEC	11 (30,5%)	413 (33,65%)	0,726
Coronario con CEC	0 (0%)	40 (3,25%)	0,411
Valvular	11 (30,5%)	525 (42,8%)	0,172
Valvular+Coronario	3 (8,33%)	96 (7,82%)	0,911
Aorta torácica	9 (25%)	115 (9,37%)	0,006
Miscelánea	2 (5,5%)	35 (2,85%)	0,622
Mamaria bilateral	4 (28,6%)	85 (15,5%)	0,512
Tiempo CEC	119,56	103,6	0,092
Tiempo de isquemia	87,52	72,53	0,028
Reoperación por sangrado	4 (11%)	41 (3,34%)	0,013
Intubación prolongada	5 (13,8%)	64 (5,21%)	0,042
Mortalidad	3 (8,33%)	81 (6,6%)	0,682
Estancia preoperatoria	7,94	7,21	0,456
Estancia UCI	13,97	4,2	0,001
Estancia hospitalaria	45,12	18,53	0,001

Tabla 5. Análisis de regresión logística binaria univariante de las variables relacionadas con la presencia de complicación esternal.

Variable	p	Odds Ratio	Intervalo de confianza 95%
Dislipemia	0,005	1,96	1,001-3,839
Obesidad	0,001	5,23	2,442-11,216
Tabaquismo	0,001	3,19	1,643-6,228
Enfermedad pulmonar obstructiva	0,011	2,588	1,248-5,338
Enfermedad renal crónica	0,081	2,37	0,899-6,285
Cirugía de la aorta torácica	0,003	3,223	1,480-7,020
Reoperación por sangrado	0,020	3,616	1,222-10,701
Intubación prolongada	0,031	2,92	1,102-7,78
Estancia en UCI	0,003	1,495	1,150-1,943
Ingreso hospitalario	0,001	1,02	1,017-1035
Tiempo de CEC	0,094	1,006	0,999-1,013
Tiempo de isquemia	0,029	1,013	1,001-1,024

Tabla 6: Análisis de regresión logística multivariante para variables de riesgo de complicación esternal.

VARIABLES	p	Odds ratio	Intervalo de confianza 95%
Obesidad	0,001	5,938	2,581-13,662
Tabaquismo	0,001	3,208	1,573-6,545
EPOC	0,134	1,816	0,832-3,966
Intubación prolongada	0,033	3,144	1,094-9,034
Aorta torácica	0,001	4,24	1,816-9,902
Enfermedad renal crónica	0,159	2,114	0,747-5,987
Reoperación por sangrado	0,05	3,173	1,014-10,336
Dislipemia	0,197	1,607	0,782-3,303
Tiempo de isquemia	0,439	1,009	0,987-1,032
Tiempo de CEC	0,696	1,003	0,988-1,019

Tabla 7. Características preoperatorias comparadas según presencia de mediastinitis

Variables preoperatorias	Mediastinitis Sí (n=20)	Mediastinitis No (n=1243)	p
Género hombre	15 (75%)	827 (66,5%)	0,426
Edad	66,75	63,65	0,204
Fracción de eyección	61,89	57,95	0,156
Euroscore	6,66	7,36	0,790
Hipertensión arterial	10 (50%)	753 (60,6%)	0,337
Diabetes Mellitus	9 (45%)	376 (30,3%)	0,156
Dislipemia	10 (50%)	521 (42%)	0,473
Obesidad	6 (30%)	88 (7,1%)	0,001
Tabaquismo	7 (35%)	303 (24,4%)	0,274
Enfermedad pulmonar obstructiva	6 (30%)	183(14,8%)	0,059
Fibrilación auricular	3 (15%)	214 (17,2%)	0,781
Insuficiencia renal	2 (10%)	81 (6,5%)	0,533
Enfermedad vascular periférica	2 (10%)	78 (6,3%)	0,499
Endocarditis infecciosa	0 (0%)	46 (3,7%)	0,381
Reoperación	0 (0%)	101 (8,1%)	0,184

Tabla 8. Características perioperatorias comparadas según presencia de mediastinitis.

Variables perioperatorias	Mediastinitis Sí (n=20)	Mediastinitis No (n=1243)	p
Carácter de la intervención			
Emergente	1 (5%)	52 (4,2%)	0,857
Urgente	3 (15%)	99 (8%)	0,252
Programada	16 (80%)	1091 (87,8%)	0,295
Tipo de cirugía			
Coronario sin CEC	5 (25%)	419 (33,7%)	0,413
Coronario con CEC	0 (0%)	40 (3,2%)	0,415
Valvular	6 (30%)	530 (42,6%)	0,257
Valvular+Coronario	2 (10%)	97 (7,8%)	0,717
Aorta torácica	5 (25%)	119 (9,6%)	0,021
Miscelánea	2 (10%)	35 (2,8%)	0,059
Mamaria bilateral	0 (0%)	93 (16,72%)	0,204
Tiempo CEC	119,15	103,38	0,220
Tiempo de isquemia	88,61	72,73	0,079
Reoperación por sangrado	3 (15%)	42 (3,4%)	0,005
Intubación prolongada	4 (20%)	65 (5,2%)	0,004
Mortalidad	2 (10%)	82 (6,6%)	0,545
Estancia preoperatoria	7,9	7,22	0,605
Estancia UCI	14,9	4,31	0,001
Estancia hospitalaria	47,94	18,81	0,001

Tabla 9: Regresión logística binaria univariante de las variables relacionadas con la presencia de infección esternal profunda.

Variable	p	Odds Ratio	Intervalo de confianza 95%
Vancomicina	0,05	0,389	0,148-0,997
Dislipemia	0,475	1,380	0,570-3,340
Obesidad	0,001	5,625	2,110-14,997
Tabaquismo	0,279	1,669	0,660-4,221
Enfermedad pulmonar obstructiva	0,011	2,588	1,248-5,338
Enfermedad renal crónica	0,067	2,47	0,937-6,512
Cirugía de la aorta torácica	0,029	3,148	1,124-8,816
Reoperación por sangrado	0,012	5,046	1,424-17,886
Intubación prolongada	0,008	4,527	1,472-13,927
Estancia en UCI	0,003	1,495	1,150-1,943
Ingreso hospitalario	0,001	1,02	1,017-1035

Tabla 10: Análisis de regresión logística multivariante para variables de riesgo de infección esternal profunda.

VARIABLES	p	Odds ratio	Intervalo de confianza 95%
Obesidad	0,003	7,198	2,466-21,011
Vancomicina	0,041	0,338	0,120-0,955
Tabaquismo	0,209	1,873	0,704-4,985
Enfermedad pulmonar obstructiva	0,156	2,146	0,746-6,169
Intubación prolongada	0,026	3,870	1,178-12,712
Aorta torácica	0,041	3,203	1,178-12,712
Reoperación por sangrado	0,022	4,787	01,248-18,368
Enfermedad renal crónica	0,383	1,999	0,421-9,495
Tiempo de isquemia	0,218	1,572	0,765-3,229
Tiempo de CEC	0,210	0,675	0,365-1,248

Tabla 11. Características preoperatorias comparadas según la presencia de infección esternal superficial.

VARIABLES PREOPERATORIAS	Infección esternal Superficial Sí (n=16)	Infección esternal superficial No (n=1247)	p
Género hombre	13 (81,3%)	829 (66,5%)	0,213
Edad	62,5	63,72	0,654
Fracción de eyección	54,63	58,079	0,245
Euroscore	9,77	7,32	0,353
Hipertensión arterial	10 (62,5%)	753 (60,4%)	0,864
Diabetes Mellitus	6 (37,5%)	379 (30,4%)	0,541
Dislipemia	11 (68,8%)	520 (41,7%)	0,030
Obesidad	4 (25%)	90 (7,2%)	0,007
Tabaquismo	11 (68,8%)	299 (24%)	0,001
Enfermedad pulmonar obstructiva	5 (31,3%)	184(14,8%)	0,068
Fibrilación auricular	3 (18,8%)	214 (17,2%)	0,874
Insuficiencia renal	3 (18,8%)	80 (6,4%)	0,048
Enfermedad vascular periférica	0 (0%)	80 (6,4%)	0,295
Endocarditis infecciosa	1 (6,25%)	46 (3,7%)	0,530
Reoperación	2 (12,5%)	99 (7,9%)	0,504

Tabla 12. Características perioperatorias comparadas según la presencia de infección esternal superficial

VARIABLES PERIOPERATORIAS	Infección esternal Superficial Sí (n=16)	Infección esternal superficial No (n=1247)	p
Carácter de la intervención	0 (0%)	54 (3,6%)	0,401
Emergente	2 (12,5%)	100 (8%)	0,513
Urgente	14 (87,5%)	1093 (87,8%)	0,986
Programada			
Tipo de cirugía			
Coronario sin CEC	6 (37,5%)	418 (33,5%)	0,738
Coronario con CEC	0 (0%)	40 (3,2%)	0,462
Valvular	5 (31,3%)	531 (42,6%)	0,362
Valvular+Coronario	1 (6,3%)	98 (7,9%)	0,812
Aorta torácica	4 (25%)	120 (9,6%)	0,040
Miscelánea	0 (0%)	37 (3%)	0,484
Mamaria bilateral	4 (25%)	89 (7,1%)	0,007
Tiempo CEC	120,1	103,88	0,254
Tiempo de isquemia	86,11	72,84	0,197
Reoperación por sangrado	1 (6,3%)	44 (3,5%)	0,560
Intubación prolongada	1 (6,3%)	68 (5,5%)	0,890
Mortalidad	1 (6,3%)	83 (6,7%)	0,948
Estancia preoperatoria	7,9	7,22	0,595
Estancia UCI	12,8	4,37	0,001
Estancia hospitalaria	41,5	18,99	0,001

Tabla 13. Análisis de regresión logística multivariante para variables de riesgo de infección esternal superficial.

Variabales	p	Odds ratio	Intervalo de confianza 95%
Obesidad	0,008	5,55	1,563-19,711
Mamaria bilateral	0,006	6,396	1,713-23,888
Fumador	0,002	5,832	1,905-17,859
Enfermedad pulmonar obstructiva	0,123	2,474	0,782-7,832
Dislipemia	0,141	2,304	0,759-6,994
Aorta torácica	0,004	7,131	1,882-27,016
Enfermedad renal crónica	0,104	3,108	0,793-12,182

Tabla 14. Características preoperatorias comparadas entre pacientes con infección esternal superficial y profunda

Variables preoperatorias	Infección esternal Superficial (n=16)	Infección esternal Profunda (n=20)	p
Género hombre	81,3%	75%	0,654
Edad	62,5	63,72	0,145
Fracción de eyección	54,63	58,079	0,027
Euroscore	9,77	7,32	0,352
Hipertensión arterial	62,5%	50%	0,453
Diabetes Mellitus	37,5%	45%	0,65
Dislipemia	68,8%	50%	0,257
Obesidad	25%	30%	0,739
Tabaquismo	68,8%	35%	0,044
Enfermedad pulmonar obstructiva	31,3%	15%	0,936
Fibrilación auricular	18,8%	10%	0,874
Enfermedad renal crónica	18,8%	10%	0,764
Enfermedad vascular periférica	0%	10%	0,191
Endocarditis infecciosa	0%	0%	0,241
Reoperación	12,5%	0%	0,104

Tabla 15. Características perioperatorias comparadas entre pacientes con infección esternal superficial y profunda.

Variables perioperatorias	Infección esternal Superficial (n=16)	Infección esternal profunda (n=20)	p
Carácter de la intervención			
Emergente	0 (0%)	1 (5%)	0,364
Urgente	2 (12,5%)	3 (15%)	0,829
Programada	14 (87,5%)	16 (80%)	0,549
Tipo de cirugía			
Coronario sin CEC	6 (37,5%)	5 (25%)	0,686
Coronario con CEC	0 (0%)	0 (0%)	N/A
Valvular	5 (31,3%)	6 (30%)	0,936
Valvular+Coronario	1 (6,3%)	2 (10%)	0,686
Aorta torácica	4 (25%)	5 (25%)	1
Miscelánea	0 (0%)	2 (10%)	0,193
Mamaria bilateral	4 (25%)	0 (0%)	0,018
Tiempo CEC	120,1	119,15	0,953
Tiempo de isquemia	86,11	88,61	0,855
Reoperación por sangrado	1 (6,3%)	3 (15%)	0,406
Intubación prolongada	1 (6,3%)	4 (20%)	0,236
Muerte	1 (6,3%)	2 (10%)	0,686
Estancia preoperatoria	7,9	7,9	0,960
Estancia UCI	12,8	14,9	0,828
Estancia hospitalaria	41,5	47,94	0,637

Tabla 16. Etiología microbiana comparada entre pacientes con complicación esternal, infección esternal profunda e infección esternal superficial.

Germen	Complicación Esternal (n=36)	Infección esternal Profunda (n=20)	Infección esternal Superficial (n=16)
S. epidermidis	12 (33,3%)	4 (25%)	8 (40%)
S. aureus	1 (2,8%)	1 (6,3%)	0 (0%)
Gram negativos	16 (44,4%)	6 (37,5%)	10 (50%)
Negativos	7 (19,4%)	5 (31,3%)	2 (10%)

Tabla 17. Etiología microbiana comparada entre grupo Vancomicina y grupo Control

Germen	Grupo Vancomicina	Grupo Control	p
S. epidermidis	3 (20%)	9 (42,9%)	0,105
S. aureus	1 (6,7%)	0 (0%)	0,230
Gram negativos	8 (53,3%)	8 (38,1%)	0,364
Negativos	3 (20%)	4 (19%)	0,943

6. Discusión

La incidencia de mediastinitis en nuestro centro (1,58%) es comparable a la reportada en la literatura, con un porcentaje entre el 0,5 y el 3,6%^{1,2}. La diferencia entre Grupo Vancomicina y Grupo Control en cuanto a la incidencia de infección esternal profunda o mediastinitis fue significativa (0,9% en Grupo Vancomicina y 2,3% en Grupo Control, $p = 0,045$), resultando la aplicación de vancomicina tópica un factor protector para mediastinitis en el análisis multivariante, con una reducción del riesgo de casi un 70% (OR 0,338, IC 0,120-0,955).

Los artículos publicados en la literatura suelen referirse a la infección esternal profunda, dada su importancia en cuanto a morbimortalidad, existiendo pocas publicaciones que traten la infección esternal superficial. Aún así, los datos de incidencia de infección esternal superficial en nuestro centro, un 1,26%, son inferiores a los publicados (del 2,1% al 6,4%)^{3,15}. No hubo diferencias significativas en cuanto a la incidencia de infección esternal superficial entre grupo Vancomicina y grupo Control (1,36% y 1,2% respectivamente).

6. 1. Uso de vancomicina tópica

Existen varias publicaciones con resultados favorables empleando vancomicina tópica. El primer artículo y el más importante, no sólo por tratarse del pionero, sino por ser un estudio prospectivo randomizado de 416 pacientes, es el artículo publicado por Vander Salm y col.³² en *J Thorac Cardiovasc Surg* en 1989, consiguiendo reducir la tasa de infección esternal de 3,6% a 0,5%. Favorables también son los resultados obtenidos por Lazar y col.³³, publicados en *J Thorac Cardiovasc Surg* en 2014, con una incidencia de complicación esternal superficial y profunda del 0% en los pacientes en los que se administró vancomicina tópica. Este artículo tiene limitaciones metodológicas, pues además de ser un estudio retrospectivo, el grupo control no es simultáneo, dado que estudian las diferencias entre una cohorte de 2190 pacientes entre 2003 y 2007 en los que no se usó vancomicina, y otra cohorte de 1075 pacientes entre 2007 y 2013 que recibieron vancomicina tópica. La incidencia de mediastinitis ha ido disminuyendo en los últimos años^{15,24}, por lo que no parece razonable analizar los casos y controles de forma

consecutiva. Aún así, su incidencia de mediastinitis del 0% parece una razón más que de peso para relativizar este detalle metodológico.

Hamman y col.³⁴ también publicaron en Am J Cardiol en 2014 una incidencia de infección esternal profunda de 0%, con una incidencia de infección esternal superficial de 0,4%. Se trata de un estudio retrospectivo de 1866 pacientes intervenidos por un solo cirujano desde 1998 a 2010, de los cuales a 548, desde 2005 a 2010, se aplicó una pasta de vancomicina tópica mezclado con plasma rico en plaquetas, mientras que 1318 pacientes, intervenidos desde 1998 a 2005, sirvieron de grupo control histórico. Cabe mencionar la misma limitación metodológica relativa a los controles históricos con respecto al trabajo de Lazar y col.

Nuestro trabajo tiene la limitación de ser un estudio retrospectivo, aunque los 1263 pacientes fueron intervenidos de forma consecutiva, y la elección de emplear vancomicina o no fue a criterio del cirujano, no según los factores de riesgo del paciente, sino por preferencia del cirujano (el cirujano que está convencido de la eficacia de la vancomicina tópica, lo usa en todos y cada uno de sus pacientes, independientemente del tipo de cirugía o los factores de riesgo preoperatorios de los pacientes), con lo cual los grupos Vancomicina y Control son simultáneos.

El grupo Vancomicina consta de 659 pacientes y el grupo Control 604 pacientes. Los grupos no difieren en cuanto al riesgo quirúrgico preoperatorio, con escores de predicción de riesgo quirúrgico similares (Euroscore 7,67 en grupo Vancomicina y Euroscore 6,69 en grupo control). Aunque en ambos predominan los varones, es significativamente superior en el grupo Vancomicina, con una población más mayor (edad media 65,55 años con respecto a 62,7 años en el grupo Control). No hubo diferencias significativas en la distribución por grupos en cuanto a hipertensión arterial, obesidad, tabaquismo, enfermedad renal preoperatoria, enfermedad vascular periférica o endocarditis infecciosa. El grupo Vancomicina presenta un porcentaje significativamente superior de pacientes diabéticos, dislipémicos y broncópatas, patologías que se han descrito en la literatura como factores de riesgo para desarrollo de mediastinitis. En el grupo Control aparece una mayor proporción de pacientes con fibrilación auricular y pacientes con cirugía cardíaca previa. Aunque los grupos no son homogéneos en cuanto a algunas características, son comparables para nuestro estudio en cuestión, pues las variables que clásicamente se han relacionado con la aparición de mediastinitis, o bien se reparten de forma similar entre los grupos (obesidad,

tabaquismo, enfermedad renal crónica, enfermedad vascular periférica) o bien afectan con mayor proporción al grupo Vancomicina (diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica), a excepción de la cirugía cardíaca previa, con mayor incidencia en el grupo Control.

En cuanto a las características perioperatorias, no existen diferencias entre grupos en cuanto al carácter de la intervención. En cuanto al tipo de procedimiento, sí que hay diferencias notables entre grupos. Al ser la administración de Vancomicina una elección voluntaria por parte del cirujano, hay diferencias en la distribución de los procedimientos. Los cirujanos que administran vancomicina tópica realizan la cirugía de revascularización coronaria sin CEC, teniendo raras veces conversiones a cirugía coronaria con CEC. De ahí el 0% de incidencia de cirugía coronaria con CEC. Dentro de los cirujanos que no administran vancomicina tópica se encuentra un cirujano especializado en cirugía de remodelación de la raíz aórtica según técnica de Yacoub, por lo que la cirugía de la aorta torácica ascendente en el grupo Control es significativamente superior (14,25 frente a 5,8%, p 0,001). La cirugía coronaria en global es significativamente superior en el grupo Vancomicina. Esta heterogeneidad en la distribución por procedimientos no nos afecta a la hora de realizar nuestro estudio, ya que clásicamente se ha relacionado la aparición de mediastinitis con la cirugía de revascularización coronaria, en relación con la obtención de la arteria mamaria y devascularización esternal⁴³. Al haber más porcentaje de cirugía coronaria en el grupo Vancomicina, disminuye el porcentaje de cirugía valvular, resultando significativamente inferior con respecto al grupo control (38,9% frente a 46,5%, p 0,005). No hubo diferencias significativas en cuanto al uso de la arteria mamaria bilateral, el tiempo de CEC o el tiempo de isquemia cardíaca, la necesidad de reoperación por sangrado ni en el tiempo de estancia en UCI. El grupo Control resultó con una mortalidad, una intubación orotraqueal prolongada y una estancia hospitalaria significativamente superior. Estos datos en principio no se pueden explicar por diferente riesgo prequirúrgico, aunque en parte puede explicarse por el mayor porcentaje de coronarios en el grupo Vancomicina. Se apreció una tendencia a una estancia preoperatoria mayor en el grupo Vancomicina, factor que también se ha relacionado con aparición de infección esternal por la mayor probabilidad de contaminación hospitalaria⁴⁴.

En cuanto a la dosis de vancomicina usada, nosotros empleamos 2 g de vancomicina disueltos en 10 ml de suero salino. Vander Salm y col. utilizan 250 mg, mientras que Lazar y col. emplean 2,5 g y Hamman y col. emplean 2 g.

Existe una creciente preocupación en torno al uso de vancomicina y la aparición de resistencias antibióticas⁴⁵. Aunque no hay acuerdo en el debate de cómo la vancomicina tópica puede agravar el problema, ya que su farmacocinética no está bien estudiada cuando se administra de forma tópica. Desmond y col.⁴⁶ publicaron en 2002 sus resultados aplicando 500 mg de vancomicina tópica a 14 pacientes antes del cierre esternal, y midiendo concentraciones séricas pico de vancomicina a los 30 min de su aplicación de 2,96 mg/l, cayendo a 1,32 mg/l a las 6 horas. Lazar y col.⁴⁷ publican en 2011 una reducción significativa de los niveles séricos de vancomicina desde el primer día postoperatorio hasta el 6º día (11,5 µg/ml hasta 2,1 µg/ml), teniendo en cuenta que este grupo aplica 2 g de vancomicina tópica y un gramo de vancomicina intravenoso en la inducción anestésica y cada 12 horas durante las primeras 48 horas. Dado que los niveles publicados relacionados con la aparición de resistencias son de 10 µg/ml, este grupo presenta al 6º día niveles de vancomicina subterapéuticos. En el seguimiento a un año de sus pacientes, no detectaron emergencia de gérmenes resistentes a vancomicina ni los pacientes desarrollaron infección esternal o infección en otra zona.

En nuestra serie hicimos medición de niveles séricos de vancomicina en dos pacientes a la hora, a las 3 horas y a las 24 horas de la aplicación de la vancomicina tópica. En uno de los pacientes, con un índice de masa corporal de 42, la determinación a la hora fue de 0,3 µg/ml, a las 3 horas de 0,2 µg/ml y a las 24 horas imperceptible. En el otro paciente, con un índice de masa corporal de 23, los niveles de vancomicina detectados fueron de 2 µg/ml en la determinación a la hora, 1,9 µg/ml a las 3 horas y 1,5 µg/ml a las 24 horas.

6. 2. Factores de riesgo relacionados con la complicación esternal

Borger y col.¹ publicaron en Ann Thorac Surg un estudio retrospectivo de una serie de 12.267 pacientes intervenidos consecutivamente de cirugía cardíaca desde 1990 a 1995. Las variables con significación estadística en el análisis multivariante para el desarrollo de infección esternal profunda fueron la diabetes mellitus, el género masculino, la edad avanzada y el uso de la arteria mamaria interna bilateral.

The Parisian Mediastinitis Group Study⁴⁸ publicó en J Thorac Cardiovasc Surg en 1996 un estudio prospectivo multicéntrico de 1.830 pacientes. Los factores de riesgo independientes para desarrollo de infección esternal profunda fueron la obesidad, la cirugía de revascularización coronaria, la cirugía cardíaca previa y el uso de mamaria bilateral.

Aboud y col.⁴⁹ publican en Ann Thorac Surg en 2004 la obesidad, el tabaquismo y la estancia en UCI como factores de riesgo independientes para el desarrollo de mediastinitis.

Gilbert y col.⁵⁰, en su estudio retrospectivo de 30.102 pacientes intervenidos desde 1990 a 2003, muestran la edad avanzada, la diabetes y la insuficiencia cardíaca congestiva como variables con significación estadística en el análisis multivariante.

Risnes y col.⁴³ realizaron un estudio de casos y controles con cohortes retrospectivas con 18.532 pacientes intervenidos consecutivamente de cirugía de revascularización coronaria desde 1989 hasta el año 2000. El análisis de regresión logística multivariante halló como predictores independientes de riesgo la edad avanzada, el género masculino, la obesidad, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la diabetes.

Demy y col.⁵¹ publicaron un estudio de casos y controles con 194 pacientes, en el cual resultó la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el género varón como predictores de riesgo independientes para el desarrollo de complicación esternal.

Wang y Chang⁵², tras realizar un estudio de cohortes prospectivo con 620 pacientes intervenidos de cirugía de revascularización coronaria, las variables con significación estadística para desarrollo de infección esternal profunda en el análisis multivariante fueron la reoperación por sangrado y el tiempo operatorio.

Milano y col.¹⁴ realizaron un estudio de cohortes prospectivo con 6.459 pacientes, resultando como variables predictoras de riesgo para mediastinitis la obesidad, la cirugía cardíaca previa y el tiempo operatorio.

En nuestra serie, tras el análisis multivariante, los factores de riesgo independientes para el desarrollo de complicación esternal resultaron ser la obesidad, el tabaquismo, la intubación orotraqueal prolongada, la cirugía sobre la aorta torácica ascendente y la reoperación por sangrado.

Si desglosamos en infección superficial y profunda, los factores de riesgo independientes para desarrollar infección esternal profunda fueron la obesidad, la intubación prolongada, la reoperación por sangrado y la cirugía sobre la aorta torácica ascendente.

La diabetes y el tabaquismo, factores de riesgo clásicos para el desarrollo de mediastinitis, están excluidos en nuestra serie como factores de riesgo independientes, coincidiendo con los resultados publicados por Matros y col²⁴ en su análisis de la disminución de la incidencia de la infección esternal en los últimos 15 años, donde la diabetes y el tabaquismo aparecen eliminados en el análisis multivariante entre los factores de riesgo independientes en los últimos 5 años. La reducción de la incidencia de infección esternal en pacientes diabéticos puede deberse al mejor control glucémico de dichos pacientes en el postoperatorio, gracias a la perfusión de insulina intravenosa¹⁶.

A pesar de presentar mayor porcentaje de varones en el grupo de complicación esternal (75% frente a 66,5%), esta diferencia no resultó significativa (p 0,426), no pudiendo incluir la variable Género varón en nuestro análisis multivariante.

La edad avanzada o la cirugía cardíaca previa tampoco resultaron significativas en el análisis univariante.

El tiempo de isquemia cardíaca, significativo en el análisis univariante en el caso de complicación esternal y próximo a la significación en el caso de mediastinitis, no resultó un factor de riesgo independiente en el análisis multivariante. Tampoco resultó significativo el tiempo de circulación extracorpórea.

Nuestros datos no muestran una incidencia mayor de complicación esternal, ya sea superficial o profunda, en los pacientes intervenidos de cirugía de revascularización coronaria. Además, dentro de los casos que desarrollaron infección esternal profunda, en ningún paciente se había usado la arteria mamaria bilateral. Una explicación puede ser el alto porcentaje de pacientes coronarios intervenidos sin CEC y el uso de arteria mamaria derecha esqueletizada.

En cuanto a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, aunque resultó significativa en el análisis univariante para complicación esternal (p 0,013), no resultó ser un factor de riesgo independiente en el análisis multivariante.

En nuestra serie no se ha incluido la estancia en UCI o la estancia hospitalaria global en el análisis multivariante a pesar de haber resultado significativas en el análisis univariante porque resulta un factor confusor, dado que los pacientes que se complican con mediastinitis de hecho van a presentar una estancia hospitalaria y en UCI mayor.

La estancia preoperatoria prolongada, factor incluido en algunas series como predictor de riesgo de infección esternal profunda, fue publicado por Sang y col en J Cardiothorac Surg en 2013⁴⁴ como factor de riesgo independiente que incrementa en un 15% el riesgo

de desarrollar mediastinitis por cada semana de estancia. En nuestra serie no ha resultado significativo en el análisis univariante en ninguna de las tres situaciones (complicación esteral, infección superficial o infección profunda), por tanto no fue incluido en el análisis multivariante.

En el caso de la infección esternal superficial, las variables que resultaron ser factores de riesgo independientes fueron la obesidad, el tabaquismo, el uso de mamaria bilateral y la cirugía sobre la aorta ascendente.

Ridderstolpe y col.⁴ publicaron los resultados de su estudio acerca de los factores de riesgo para infección esternal superficial y profunda, donde los factores de riesgo independientes para infección superficial fueron la obesidad y la edad avanzada, los factores de riesgo para la infección esternal profunda fueron la obesidad, la diabetes, la intubación orotraqueal prolongada, el tabaquismo, la enfermedad vascular periférica y el uso de mamaria bilateral. En cuanto al análisis de la aparición de infección esternal global, los factores hallados fueron la obesidad, la diabetes, el tabaquismo y la intubación orotraqueal prolongada. Coincide con nuestra serie en la obesidad como factor independiente estrella para desarrollar cualquier tipo de infección esternal y en la intubación orotraqueal prolongada como factor independiente tanto en la infección profunda como en la complicación esternal en general. Difiere de nuestra serie en la diabetes como factor de riesgo independiente, ya que en nuestros pacientes ni siquiera ha resultado significativa en el análisis univariante. En nuestra estudio, el tabaquismo y el uso de mamaria bilateral aparece significativo sólo en el caso de infección esternal superficial.

Es curioso observar que los pacientes que han desarrollado infección esternal superficial y profunda se diferencian tan sólo en un porcentaje de tabaquismo y de uso de arteria mamaria bilateral significativamente superior en el caso de infección esternal superficial, dos factores que resultaron ser factores de riesgo independientes.

6. 3. Microbiología

En los últimos años existe una tendencia a la disminución de infecciones esternas por Gram negativos a favor de los Gram positivos⁸, pudiendo estos últimos alcanzar hasta el 80% de los casos. Dependiendo de las series, los estafilococos coagulasa negativos (*S. epidermidis*) están en cabeza, con un porcentaje entre el 43 y el 65% de los casos^{6,7}, mientras que en otras series el *S. aureus* se rige como el germen más frecuente aislado en cultivos de exudado de herida o hemocultivos, con un porcentaje hasta del 49%⁵³.

Garlund y col⁶, en su estudio sobre microbiología y patogenia de la mediastinitis, publican un 77% de infección por Gram positivos, con un 42,85% por *S. epidermidis*, un 24,6% por *S. aureus* y un 15,87% por gérmenes Gram negativos, presentando un 3,5% de cultivos negativos. Este equipo propone tres tipos de mediastinitis postoperatoria: la mediastinitis asociada con la obesidad y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, frecuentemente asociada con infecciones por *S. epidermidis*; la mediastinitis producida por contaminación perioperatoria del espacio mediastínico, causada por *S. aureus*; y la mediastinitis causada por Gram negativos, relacionada con postoperatorio tórpido, con necesidad de reoperación por sangrado o con ventilación mecánica prolongada y riesgo de infección nosocomial, principalmente neumonía.

En contra de lo actualmente publicado en cuanto a etiología microbiana, nuestros pacientes presentan un predominio de infección por Gram negativos, tanto en complicación esternal en global (44,4%) como desglosada en infección esternal superficial (50%) o profunda (37,5%). El porcentaje de pacientes con infección por *S. epidermidis* supone el 33,3% en caso de complicación esternal en general, el 50% en los pacientes en caso de infección superficial y el 25% en caso de infección esternal profunda. Sólo hubo un caso de infección por *S. aureus* en el grupo de infección esternal profunda (6,3%), tratándose de un *S. aureus* meticilín sensible. El porcentaje de pacientes con cultivos negativos fue del 31,3% en el caso de mediastinitis y del 10% en caso de infección superficial. Este alto porcentaje de cultivos negativos puede deberse al

inicio de antibioterapia empírica antes de la extracción de hemocultivos o cultivo de exudado de herida quirúrgica.

Nuestra serie presenta un alto porcentaje de obesidad entre los pacientes con complicación esternal (27,7% frente a 6,84%). De los pacientes obesos, el 40% presentó infección por *S. epidermidis* y el 60% por gérmenes Gram negativos, no aislándose *S. aureus* en ningún cultivo.

Además, dentro de los 36 pacientes que presentaron complicación esternal, 5 pacientes precisaron intubación orotraqueal prolongada. En 4 de esos 5 pacientes se aislaron bacterias Gram negativas tanto en hemocultivos como en cultivo de herida quirúrgicos, principalmente del género *Klebsiella* spp.

La reoperación por sangrado, notificada por Garland como factor de riesgo para desarrollo de infección esternal por Gram negativos, tuvo una incidencia del 11% (4 pacientes) entre los pacientes que desarrollaron complicación esternal, resultando como factor de riesgo independiente para el desarrollo de complicación esternal o infección esternal profunda. De los 4 pacientes que tuvieron que reoperarse por sangrado postquirúrgico, el 50% se infectó por gérmenes Gram negativos, el 25% por *S. epidermidis* y en el otro 25% se obtuvieron cultivos negativos.

La infección por *S. aureus* se ha relacionado con la colonización nasal del paciente⁹ o contaminación en el área quirúrgica⁶. El hecho de presentar un bajo porcentaje de infección por *S. aureus* (6,7%, 1 paciente) en nuestra serie puede deberse a la profilaxis con mupirocina nasal a todos los pacientes antes de bajar a quirófano y al estricto control en las medidas de asepsia quirúrgica.

Al analizar el porcentaje de distribución de etiología microbiana en el grupo Vancomicina y en el grupo Control, observamos una disminución notable de infecciones por *S. epidermidis* (20% frente a 42,9%), aunque sin alcanzar significación estadística ($p = 0,105$), debido al escaso número de infecciones. El porcentaje de Gram negativos, aunque mayor en el grupo Vancomicina (53,3% frente a 38,1%, 8 pacientes en cada grupo), no resulta con significación estadística ($p = 0,336$). Estos resultados podrían significar que el efecto protector de la vancomicina para la infección esternal profunda se materializa de hecho en las infecciones por *S. epidermidis* o Gram positivos en general, no teniendo efecto sobre las infecciones por Gram negativos. No podemos hablar de una selección de gérmenes de Gram positivos a Gram negativos por el uso de vancomicina, ya que la incidencia de complicación esternal es inferior en el grupo Vancomicina, y

significativamente inferior en el caso de presentar infección esternal profunda, y además, la distribución de gérmenes Gram negativos en grupo Vancomicina y grupo Control no ha resultado significativamente diferente. Podría significar por tanto que esa menor incidencia de infecciones por *S. epidermidis* se debería a la reducción de infección esternal por gérmenes Gram positivos por el uso de vancomicina, y no por la selección de gérmenes.

6. 4. Mortalidad

Nuestras cifras de mortalidad, un 10% para la infección esternal profunda, se encuentran dentro de las publicadas en la literatura, incluso en el límite inferior (10-47%)^{1,2}. Las variables relacionadas con la mortalidad que resultaron significativas en el análisis univariante fueron la intubación orotraqueal prolongada, la estancia en UCI prolongada, la estancia hospitalaria prolongada y la infección esternal por bacterias Gram negativas. De hecho, los 3 pacientes que fallecieron con complicación esternal (2 pacientes en el grupo de infección esternal profunda y uno en el grupo de infección esternal superficial) presentaron cultivos positivos para gérmenes Gram negativos, principalmente del grupo *Klebsiella* o *Serratia*. Sin embargo, estas variables no resultaron significativas tras realizar el análisis multivariante.

7. Limitaciones del estudio

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones metodológicas. La principal, se trata de un estudio retrospectivo, con los sesgos de selección a la hora de recolectar datos que esto conlleva. Al ser la infección esternal una complicación con baja incidencia, resulta dificultoso plantear un estudio prospectivo con un alto número de pacientes.

El criterio de administración de vancomicina no fue aleatorio, sino a criterio del cirujano. Eso sí, el cirujano que administra vancomicina, lo hace a todos los pacientes, independientemente del riesgo quirúrgico.

Los grupos a comparar no son homogéneos en cuanto a distribución de variables preoperatorias, aunque en el grupo Vancomicina es donde más recaen las variables de riesgo quirúrgico asociadas a desarrollo de infección esternal.

8. Conclusiones

1. La incidencia de complicaciones esternas infecciosas en nuestro hospital es baja y comparable con la publicada en la literatura. La incidencia de infección esternal profunda es significativamente menor en el grupo en el que se administró vancomicina tópica, resultando el uso de vancomicina en el análisis multivariante un factor protector que reduce la infección esternal casi en un 70% de los casos.
2. En el grupo Vancomicina, los pacientes presentaron menor mortalidad y menor estancia hospitalaria.
3. Los factores de riesgo independientes para el desarrollo de infección esternal profunda fueron la obesidad, la intubación orotraqueal prolongada, la reoperación por sangrado y la cirugía sobre la aorta torácica ascendente. En el caso de los pacientes que desarrollaron infección esternal superficial, las variables con significación estadística en el análisis multivariante fueron la obesidad, el uso de arteria mamaria bilateral, el tabaquismo y la cirugía sobre la aorta torácica ascendente.
4. Los factores de riesgo que se relacionaron con una alta mortalidad en el análisis univariante fueron la intubación orotraqueal prolongada, la infección por gérmenes Gram negativos, la estancia en UCI prolongada y la estancia hospitalaria prolongada. Sin embargo, en el análisis multivariante ninguna de estas variables resultó significativa.
5. En nuestra serie predominaron las infecciones por Gram negativos, en contra de lo publicado en la literatura. En el grupo Vancomicina disminuyó la incidencia de infecciones por gérmenes Gram positivos, especialmente *S. epidermidis*.

9. Bibliografía

-
- ¹ Borger MA, Rao V, Weisel RD, Ivanoc J, Cohen G, Scully HE, David TE. Deep sternal wound infection: Risk factors and outcomes. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:1050-1056.
 - ² Lopez Gude MJ, San Juan R, Aguado JM, Maroto L, López-Medrano F, Cortina Romero JM, Rofilanchas JJ. Case-control study of risk factors for mediastinitis after cardiovascular surgery. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2006;27:1397-400.
 - ³ Lemaigen A, Birgand G, Ghodhbane W, Alkhoder W, Lolom I, Belorgey S et al. Sternal wound infection after cardiac surgery: incidence and risk factors according to clinical presentation. *Clin Microbiol Infect*. 2015 Jul;21(7):674.11-8
 - ⁴ Ridderstolpe L, Gill H, Granfeldt H, Ahlfeldt H, Rutberg H. Superficial and deep sternal wound complications: incidence, risk factors and mortality. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001. 20;1168-1175.
 - ⁵ Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, Silver LC, Jarvis WR. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control* 1999;27:97-132.
 - ⁶ Gardlund B, Bitkover CY, Vaage J. Postoperative mediastinitis in cardiac surgery-microbiology and pathogenesis. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2002;21:825-30.
 - ⁷ Tegnell A, Aren C, Ohman L. Coagulase-negative staphylococci and sternal infections after cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1104-9.
 - ⁸ Shafir R, Weiss J, Gur E, Herman O, Siegman-Igra Y, Sorkine P, Rudick V. Sternal wound infection: our experience with 200 cases. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1994;35(6 Suppl. 1):103-104
 - ⁹ Jakob HG, Borneff-Lipp M, Bach A, Von PS, Windeler J, Sonntag H, Hagl S. The endogenous pathway is a major route for deep sternal wound infection. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:154-60.
 - ¹⁰ Cimochofski GE, Harostock MD, Brown R, Bernardini M, Alonzo N, Coyle K. Intranasal mupirocin reduces sternal sternal wound infection after open heart surgery in diabetics and nondiabetics. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1572-8.

-
- ¹¹ Prabhakar G, Haan CK, Peterson ED, Coombs LP, Cruzzavala JL, Murray GF. The risks of moderate and extreme obesity for coronary artery bypass grafting outcomes: A study from the Society of Thoracic Surgeons' database. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:1125-1130.
- ¹² Tang GHL, Maganti M, Weisel RD, Borger MA. Prevention and Management of Deep Sternal Wound Infection. *Semin Thoracic Cardiovasc Surg* 2004;16:62-69.
- ¹³ Sjögrén J, Malmström M, Gustafsson R, Ingemansson R. Poststernotomy mediastinitis: a review of conventional surgical treatments, vacuum-assisted closure therapy and presentation of the Lund University Hospital mediastinitis algorithm. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;30:898-905.
- ¹⁴ Milano CA, Kesler K, Archibald N, Sexton DJ, Jones RH. Mediastinitis after coronary artery bypass graft surgery. Risk factors and long-term survival. *Circulation* 1995;65:1050-6.
- ¹⁵ Crabtree TD, Codd JE, Fraser VJ, Baileys MS, Olsen MA, Damiano Jr RJ. Multivariate analysis of risk factors for deep and superficial sternal infection after coronary artery bypass grafting at a tertiary care medical center. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2004;16:53-61.
- ¹⁶ Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1999;67:352-60.
- ¹⁷ Jensen JA, Goodson WH, Hopf HW, Hunt TK. Cigarette smoking decreases tissue oxygen. *Arch Surg*. 1991;126:1131-4.
- ¹⁸ McGregor WE, Trumble DR, Magovern JA. Mechanical analysis of midline sternotomy wound closure. *J Thorac Cardiovasc Surg*.1999;117:1144-50.
- ¹⁹ Parker R, Adams JL, Ogola G, McBrayer D, Hubbard JM, McCullough TL, et al. Current activity guidelines for CABG patients are too restrictive: comparison of the forces exerted on the median sternotomy during a cough vs. lifting activities combined with Valsalva maneuver. *Thorac Cardiovasc Surg* 2008;56:190-4.
- ²⁰ Calafiore AM, Vitolla G, Iaco AL, Fino C, Di Gianmarco G, Marchesani F, Theodori G, D'Addario G, Mazzei V. Bilateral internal mammary artery grafting in coronary artery bypass grafting: midterm results of pedicled versus skeletonized conduits. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1637-42.

-
- ²¹ Dai C, Lu Z, Zhu H, Xue S, Lian F. Bilateral internal mammary artery grafting and risk of sternal wound infection: Evidence from observational studies. *Ann Thorac Surg* 2013;95:1938-45.
- ²² Matsa M, Paz Y, Gurevitch J, Shapira I, Kramer A, Pevny D, Mohr R. Bilateral skeletonized internal thoracic artery grafts in patients with diabetes mellitus. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;121:668-674.
- ²³ Andreas M, Zeitlinger M, Hoferl M, Jaeger W, Zimpfer D, Hiesmayr JM, Laufer G, Hutschala D. Internal mammary artery harvesting influences antibiotic penetration into presternal tissue. *Ann Thorac Surg* 2013;95:1323-30.
- ²⁴ Matros E, Aranki SF, Bayer LR, McGurk S, Neuwalder J, Orgill DP. Reduction in incidence of deep sternal wound infections: Random or real? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;139:680-5.
- ²⁵ Munoz P, Menasalvas A, Bernaldo de Quiros JC, Desci M, Vallejo JL, Bouza E. Postsurgical mediastinitis: a case-control study. *Clin Infect Dis*. 1997;25:1060-4.
- ²⁶ Olsen MA, Lock-Buckley P, Hopkins D, Polish LB, Sundt TM, Fraser VJ. The risk factors for deep and superficial chest surgical-site infections after coronary artery bypass graft surgery are different. *J Thorac Surg*. 2002;124:136-45.
- ²⁷ Braxton JH, Marrin CA, McGrath PD, Morton JR, Norotsky M, Charlesworth DC, Lahey SJ, Clough R, Ross CS, Olmstead EM, O'Connor GT. 10-year follow-up of patients with and without mediastinitis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;16:70-6.
- ²⁸ Karra R, McDermott L, Connelly S, Smith P, Sexton DJ, Kaye K. Risk factors for 1-year mortality after postoperative mediastinitis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:537-43.
- ²⁹ Graf K, Ott E, Vonberg RF, Kuehn C, Haverich A, Chaberny IF. Economic aspects of deep sternal wound infections. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010;37:893-896.
- ³⁰ Skhirtladze K, Hutschala D, Fleck T, Thalhammer F, Ehrlich M, Vukovich T, Müller M, Tschernko EM. Impaired target site penetration of vancomycin in diabetic patients following cardiac surgery. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1372-5.
- ³¹ Halasz NA. Wound infection and topical antibiotics: the surgeon's dilemma. *Arch Surg*. 1977;112:1240-4.
- ³² Vander Salm, TJ, Okike ON, Pasque MK, Pezzella AT, Lew R, Traina V et al. Reduction of sternal infection by application of topical vancomycin. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:618-22.

-
- ³³ Lazar HL, Ketchedjian A, Haime M, Karlson K, Cabral H. Topical vancomycin in combination with perioperative antibiotics and tight glyceimic control helps to eliminate sternal wound infections. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:1035-40.
- ³⁴ Hamman, BL, Stout LY, Theologes TT, Sass DM, daGraca B, Filardo G. Relation between topical applications of Platelet-rich plasma and vancomycin and severe deep sternal wound infections after a first median sternotomy. *Am J Cardiol* 2014;113:1415-1419.
- ³⁵ Kowalewski M, Pawlitzak W, Zaborowska K, Navarese EP, SZwed KA, Kowalkowska ME et al. Gentamicin-collagen sponge reduces the risk of sternal wound infections after heart surgery: Meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015 Jun;149(6):1631-40
- ³⁶ Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16:9-13.
- ³⁷ Guidelines Subcommitte WHO. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *Hypertension* 1999;17: 151-183.
- ³⁸ Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, World Health Organization, 1999 (WHO/NCD/NCS/99.2).
- ³⁹ Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J.* 2012;33:1635-701.
- ⁴⁰ Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología. J Almendral, E Marín, O Medina, R Peinado, L Pérez, R Ruiz, X Viñolas. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:307-67.
- ⁴¹ Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150.
- ⁴² Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilisation of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994; 96: 200-209.
- ⁴³ Risnes I, Abdelnoor M, Almdahl S, Svennevig J. Mediastinitis after coronary bypass grafting risk factors and long-term survival. *Ann Thorac Surg* 2010;89:1502-10

-
- ⁴⁴ Wai Sang SL, Chaturvedi R, Alam A, Samoukovic G, Varennes B, Lachapelle K. Preoperative hospital length of stay as a modifiable risk factor for mediastinitis after cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg* 2013. 8:45.
- ⁴⁵ Smith TL, Pearson ML, Wilcox KR. Emergence of vancomycin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* 1999;340:493-501.
- ⁴⁶ Desmond J, Lovering A, Harle C, Djorevic T, Millner R. Topical vancomycin applied on closure of the sternotomy wound does not prevent high levels of systemic vancomycin. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:765-770.
- ⁴⁷ Lazar H, Barlam T, Cabral H. The Effect of Topical Vancomycin Applied to Sternotomy Incisions on Postoperative Serum Vancomycin Levels. *J Card Surg* 2011;26:461-465
- ⁴⁸ The Parisian Mediastinitis Study Group. Risk factors for deep sternal wound infection after sternotomy: a prospective, multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:1200-7.
- ⁴⁹ Abboud CS, Wey SB, Baltar VT. Risk factors for mediastinitis after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2004;77:676-83.
- ⁵⁰ Gilbert HL, Maganti M, Weisel R, Borger MA. Prevention and management of deep sternal wound infection. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2004;16:62-69.
- ⁵¹ Demmy TL, Park SB, Liebler GA, Burkholder JA, Maher TD, Benckart DH, et al. Recent experience with major sternal wound complications. *Ann Thorac Surg* 1990;49:458-62.
- ⁵² Wang FD, Chang CH. Risk factors of deep sternal wound infections in coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiovasc Surg* 2000;41:709-13.
- ⁵³ De Feo M, Renzulli A, Ismeno G, Gregorio R, Della Corte A, Utili R, Cotrufo M. Variables Predicting Adverse Outcome in Patients With Deep Sternal Wound Infection. *Ann Thorac Surg* 2001;71:324-31.