

**UNIVERSIDAD DE VALENCIA  
FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA**

**Departamento de Cirugía**



VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

***ESTUDIO COMPARATIVO DE LA RESPUESTA  
INFLAMATORIA EN DIFERENTES  
ESTRATEGIAS DE CIRUGÍA DE  
REVASCULARIZACIÓN CORONARIA***

Memoria presentada para optar al grado de doctor:

**IRENE MARIA LEÓN CARSI**

Directores: **Dra. Rosario Vicente Guillén**

**Prof. Joaquín Ortega Serrano**

Valencia, 2012





## FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

### Departamento de Cirugía

**Dra. Rosario Vicente Guillén.** Facultativo Especialista del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Politécnico la Fe.

**Dr. Joaquín Ortega Serrano.** Profesor Titular del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia

### **CERTIFICAN:**

Que Doña Irene María León Carsí, licenciada en Medicina y Cirugía por la Universitat de València, ha realizado bajo su dirección la tesis: “Estudio comparativo de la respuesta inflamatoria en diferentes estrategias de cirugía de revascularización coronaria” para la obtención del Grado de Doctor.

Y para que conste a los efectos oportunos, firman la presente certificación.

Valencia, a 3 de julio 2012.

Fdo. Rosario Vicente Guillén

Fdo. Joaquín Ortega Serrano.



“No los remedios, sino la naturaleza es la que cura, consistiendo la virtud de aquellos en ayudar a ésta.”

*Hipócrates.*



El trabajo de investigación, tema de esta tesis, ha sido financiado mediante la concesión de una beca de ayuda para tesis doctoral de la Fundación para la Investigación, del Hospital Universitario la Fe, y una beca para el fomento de la investigación sanitaria en la Comunidad Valenciana de la Conselleria de Sanitat.





A mis hijas Anna y Ariadna.



## **AGRADECIMIENTOS**

Mi más sincero agradecimiento a todos lo que en el ámbito profesional han contribuido a la realización de este trabajo de investigación.

A mi directora de tesis, Rosario Vicente, impulsora de este estudio, por haber sido mi isla en el océano. Gracias por haberme orientado, guiado y animado durante todo el camino. Tu pasión por la medicina, tenacidad, tu excelente trabajo diario y el estar siempre involucrada en grandes ideas y nuevos retos, han hecho que te tenga una profunda admiración.

A mi director de tesis, Joaquín Ortega, por su rigurosidad que tan valiosa ha sido en la redacción de la tesis. Tus excelentes referencias como cirujano, son superadas por tus valores como persona. Mil gracias, sin ti no hubiera podido conseguirlo.

A la Dra. Amparo Mir, por su amabilidad y paciencia al enseñarme la técnica ELISA para la detección de citocinas en el laboratorio. Gracias por tu accesibilidad y por hacer fácil algo que me parecía imposible.

A todo el Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital la Fe, en especial al doctor Juan Margarit, por su colaboración e implicación clínica en el desarrollo del estudio, y al Dr Anastasio Montero por apoyar las iniciativas investigadoras y su respeto por nuestra especialidad.

A todo el servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital la Fe, en especial al Dr. Jose Luis Vicente, y al Dr. Manuel Barberá, por facilitarme los trámites y no poner objeción ninguna en todos los pasos realizados.

A Amparo López, por defender nuestros trabajos cuando yo estaba ausente, por haber confiado en mi cuando te involucraste en tu tesis, y por tu generosidad en cuanto a tu tiempo y trabajo. Ánimo que ya te queda poco.

Al Dr. Javier Belda, por ofrecerme la posibilidad de trabajar en su servicio, por la confianza depositada en mí durante este tiempo, y porque su afán investigador ha sido para mí un modelo a seguir.

A todos mis compañeros del Hospital Clínico de Valencia adjuntos y residentes, por hacer juntos que la investigación en el día a día sea algo normal y divertido, y por su cariño y ánimo para acabar este trabajo.

Expresar también mi profundo agradecimiento a las personas que en el plano personal me han ayudado en la elaboración de este proyecto.

A mis padres, por haberme dado la posibilidad de ser médico. A lo largo de toda mi vida han estado a mi lado animándome, creyendo en mis proyectos, celebrando mis logros y nunca han dudado ni una sola vez en todos los caminos que he ido tomando. Gracias a su trabajo, su tenacidad, su respeto y su cariño he llegado hasta aquí. Nunca podré agradecerles todo lo que han hecho por mí.

A mi hermano pequeño Luis, por darme una lección de superación personal, de seguir avanzando de no encontrar nunca los límites. Me parece que el pupilo ha superado a la maestra esta vez. Mucha suerte.

A mi marido Pablo, por estar siempre a mi lado, por ayudarme a seguir creciendo cada vez. Gracias por ayudarme a conseguir juntos la conciliación de la familia y el crecimiento profesional. Te quiero hasta el infinito.

A mi hija Anna. Con tu gestación hija empezó todo este estudio, tu atención y cuidado me enseñaron la gran lección de lo valioso que es el tiempo. Tu amor me ha dado fuerza para seguir y conseguir llegar al final del camino.

A mi recién nacida hija Ariadna. Con tu nacimiento hija acaba este trabajo. Tu llegada ha sido la motivación final para acabar esta etapa. Gracias mis niñas, sois la pasión de mi vida.

## ***ABREVIATURAS***

<b>ACCP</b>	American College of Chest Physicians
<b>ACV</b>	Accidente cerebrovascular.
<b>AND</b>	Ácido Desoxirribonucleico
<b>AKI</b>	Acute Kidney Injury
<b>ANP</b>	Atrial natriuretic peptide
<b>APACHE</b>	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
<b>ATP</b>	Adenosín trifosfato.
<b>BCP</b>	Bypass cardiopulmonar.
<b>BNP</b>	B-type natriuretic peptide
<b>CCV</b>	Cirugía cardiovascular.
<b>CEC</b>	Circulación extracorpórea
<b>CHHF</b>	Copenhagen Hospital Heart Failure
<b>CID</b>	Coagulación intravascular diseminada.
<b>CNP</b>	C-type natriuretic peptide
<b>Cox</b>	Ciclooxigenasa
<b>CPK-MB</b>	Creatinfofoquinasa fracción sérica MB
<b>CRC</b>	Cirugía de revascularización coronaria
<b>CSF</b>	Factor estimulante de colonia
<b>DCP</b>	Derivación cardiopulmonar.
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>DMID</b>	Diabetes mellitus insulín dependiente
<b>ECMO</b>	Membrana de oxigenación extracorpórea.
<b>ELISA</b>	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay.
<b>FEVI</b>	Fracción eyección del ventrículo izquierdo

<b>G-CSF</b>	Factor estimulante de colonias de granulocitos
<b>GDP</b>	Guanosin difosfato
<b>Hb</b>	Hemoglobina
<b>HMWK</b>	Cinógeno de alto peso molecular
<b>HTA</b>	Hipertensión arterial
<b>Hto</b>	Hematocrito.
<b>IAM</b>	Infarto agudo de miocardio
<b>IC</b>	Índice cardíaco
<b>ICAM-1</b>	Molécula de adhesión intercelular 1
<b>IFN</b>	Interferón
<b>Ig</b>	Inmunoglobulina
<b>IL</b>	Interleuquina
<b>IL-1RA</b>	Receptor antagonista IL-1
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal.
<b>IRVP</b>	Índice de Resistencias vasculares pulmonares
<b>IRVS</b>	Índice de Resistencias vasculares sistémicas
<b>LPS</b>	Lipopolisacáridos.
<b>MCEC</b>	Mini circulación extracorpórea
<b>N</b>	Tamaño muestral.
<b>NF-κB</b>	Factor nuclear Kappa B
<b>NK</b>	Natural Killer
<b>NT-proBNP</b>	N-terminal pro-brain natriuretic peptide
<b>NYHA</b>	New York Heart Association
<b>OPCAB</b>	Off pump coronary artery bypass
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	Presión arterial de dióxido de carbono.

<b>PAM</b>	Presión arterial media
<b>PaO<sub>2</sub></b>	Presión arterial de oxígeno.
<b>PAPm</b>	Presión arterial pulmonar media
<b>PAPm</b>	Presión de arteria pulmonar media
<b>PBS</b>	Tampon fosfato salino
<b>PCR</b>	Proteína C reactiva
<b>PFC</b>	Plasma fresco congelado
<b>PMN</b>	Polimorfonucleares
<b>PVC</b>	Presión venosa central
<b>RIS</b>	Respuesta inflamatoria sistémica.
<b>RVS</b>	Resistencias vasculares sistémicas
<b>Rx</b>	Radiografía.
<b>SBF</b>	Suero bovino fetal.
<b>SBGC</b>	Síndrome de Bajo Gasto Cardíaco
<b>SCCM</b>	Society of Critical Care Medicine
<b>SDRA</b>	Síndrome del distress respiratorio del adulto
<b>SRAC</b>	Síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria.
<b>SRIS</b>	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
<b>SVO<sub>2</sub></b>	Saturación venosa mixta
<b>TCA</b>	Tiempo de coagulación activado.
<b>TMB</b>	Tetrametilbenzidina
<b>TNF</b>	Factor de Necrosis Tumoral
<b>TNF-RI</b>	Receptor TNF tipo I
<b>TNF-RII</b>	Receptor TNF tipo II
<b>TTPA</b>	Tiempo de tromboplastina parcial activado.



<b>UCH</b>	Unidad concentrado de hematíes.
<b>VCAM -1</b>	Molécula de adhesión a las células vasculares 1
<b>VMNI</b>	Ventilación mecánica no invasiva.
<b>VSG</b>	Velocidad de sedimentación globular.



# ***ÍNDICE***



<b>I. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.</b>	27
<b>II. INTRODUCCIÓN</b>	33
<b>1. CIRUGIA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA</b>	35
<b>2. RESPUESTA INFLAMATORIA</b>	37
2.1 Respuesta inflamatoria en cirugía cardíaca con derivación cardiopulmonar	37
2.1.1 Etiología de activación de la respuesta inflamatoria en CEC	39
2.2 Respuesta inflamatoria cirugía cardiovascular sin CEC	45
2.3 Citocinas en la respuesta inflamatoria en cirugía cardíaca	45
2.4 Mediadores celulares de la respuesta inflamatoria sistémica en cirugía cardíaca.	46
2.5 Terminación de la respuesta inflamatoria sistémica.	51
2.6 Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.	52
2.6.1 Concepto de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.	52
2.6.2 Estadios SIRS.	53
2.6.3 SIRS en cirugía cardiovascular.	54
2.7 Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica	57
2.7.1 Efectos de los glucocorticoides sobre la RIS.	58
<b>3. CITOCINAS</b>	59
3.1 Propiedades generales de las citocinas.	60
3.2 Categorías funcionales de las citocinas	62
3.3 Receptores de citocinas y transducción de señales.	63
3.4 Citocinas producidas en las respuestas inmunes innatas.	64

3.4.1 Factor de Necrosis Tumoral.....	64
3.4.2 Interleucina 10. ....	67
3.4.3 Interleucina 6. ....	69
3.4.4 Interleucina 8. ....	70
3.5 Citocinas producidas en las repuestas inmunes adaptativas. ....	71
3.6 Citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. ....	73
<b>4. MARCADORES SERICOS EN CIRUGIA CARDIACA .....</b>	<b>74</b>
4.1 Importancia NT- ProBNP en cirugía cardiovascular. ....	74
4.2 Valor de las enzimas cardiacas en el daño miocárdico en cirugía de revascularización coronaria .....	76
4.3 Valor Acido láctico en cirugía cardiaca.....	77
<b>III. HIPOTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>81</b>
<b>1. HIPÓTESIS .....</b>	<b>83</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>83</b>
<b>IV. MATERIAL Y METODO .....</b>	<b>85</b>
<b>1. DISEÑO DEL ESTUDIO .....</b>	<b>87</b>
1.1 Diseño básico.....	87
1.2 Selección de pacientes. ....	88
<b>2. METODOLOGÍA .....</b>	<b>89</b>
2.1 Datos de la historia clínica. . ....	89
2.1.1. Preoperatorio.....	89
2.1.2 Intraoperatorio .....	91
2.1.3 Postoperatorio .....	92
2.2 Técnica anestésico-quirúrgica.....	94
2.2.1 Monitorización .....	94
2.2.2 Inducción y mantenimiento. ....	95
2.2.3 Características de la CEC. ....	96
2.2.4 Cirugía sin CEC.....	98
2.3 Variables analizadas.....	99

2.3.1	Parámetros inmunológicos.....	100
2.3.2	Parámetros bioquímicos-hemograma-hemostasia .....	100
2.4	Protocolo de laboratorio.....	101
2.4.1	Aparatos.....	101
2.4.2	Procesamiento analítico de las muestras.....	104
2.4.2.1	Determinación de citoquinas: Técnica ELISA.. .....	104
2.4.2.2	Preparación de las muestras.....	105
2.4.2.3	Preparación de los reactivos.....	106
2.4.2.4	Análisis y Procedimiento del ensayo.....	109
2.4.2.5	Cálculo de resultados .....	111
2.5	Tratamiento de los datos y análisis estadístico.....	112
<b>V.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>115</b>
<b>1.</b>	<b>ESTUDIO DESCRIPTIVO.....</b>	<b>117</b>
1.1	Análisis características clínico-epidemiológicas de los grupos.....	117
1.2	Análisis de la situación cardíaca previa y escalas de riesgos.. .....	119
1.3	Resultados de estudio descriptivo-comparativo de las variables intraoperatorias.....	123
<b>2.</b>	<b>RESULTADOS DE LOS MARCADORES DE RESPUESTA INFLAMATORIA .....</b>	<b>125</b>
2.1.	Resultados del análisis de citocinas IL-10, IL-6 e IL-8 séricas.....	125
2.1.1	Valores de IL-10 en los diferentes grupos.. .....	126
2.1.2	Valores de IL-6 en los diferentes grupos.. .....	128
2.1.3	Valores de IL-8 en los diferentes grupos.....	130
2.2	Resultados de Ratio IL-6/IL-10. ....	132
2.3	Resumen análisis de citocinas y significación estadística. ....	134
2.4.	Resultados de los valores de PCR y fibrinógeno sérico en el postoperatorio de los tres grupos. ....	135
2.5.	Resultados de los valores de leucocitos, linfocitos, monocitos, neutrófilos y plaquetas en postoperatorio de los tres grupos. ....	138
<b>3.</b>	<b>RESULTADOS DEL SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIO SISTÉMICO (SIRS) DIAGNOSTICADO CON CRITERIOS CLÍNICOS .....</b>	<b>141</b>

3.1 Resultados de la incidencia de SIRS con criterios clínicos. ....	141
3.2 Resultados IL-10, IL-6 e IL-8 y del ratio IL-6/IL-10 en los pacientes diagnosticados de SIRS con criterios clínicos. ....	143
<b>4. RESULTADOS DE LOS BIOMARCADORES SÉRICOS. ....</b>	<b>148</b>
4.1. Resultados de los valores de enzimas miocárdicas en el postoperatorio de los grupos. ....	148
4.2. Resultados de los valores de NT-proBNP en el postoperatorio de los tres grupos. ....	151
4.3. Resultados de los valores de ácido láctico sérico en el postoperatorio de los grupos. ....	153
<b>5. ANÁLISIS DE CORRELACIÓN ENTRE LAS CITOCINAS Y PARÁMETROS SÉRICOS .....</b>	<b>156</b>
<b>6. RESULTADOS DEL ESTUDIO DESCRIPTIVO-COMPARATIVO DE LAS VARIABLES CLÍNICAS POSTOPERATORIAS EN REANIMACIÓN .....</b>	<b>159</b>
6.1 Resultados del estudio de los parámetros hemodinámicos del postoperatorio. ....	159
6.2 Resultados del estudio de la necesidad de drogas vasoactivas del postoperatorio. ....	164
6.3 Cifras de hemoglobina y necesidad transfusional. ....	165
6.4 Control de la temperatura. ....	166
6.5 Control de glucemias. ....	167
6.6 Situación respiratoria. ....	168
6.7 Días de estancia en Reanimación. ....	170
6.8 Complicaciones postoperatorias. ....	170
<b>7. ANÁLISIS DE CORRELACIÓN ENTRE LAS CITOCINAS Y PARÁMETROS CLÍNICOS .....</b>	<b>172</b>
<b>8. ANÁLISIS MULTIVARIANTE MEDIANTE REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA DEL SIRS CLÍNICO. ....</b>	<b>176</b>
<b>9. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA. ....</b>	<b>177</b>
9.1 Análisis de supervivencia a los 24 meses según el grupo de estudio. ....	177
9.2 Análisis de supervivencia los 24 meses según la incidencia de SIRS. ....	178



<b>VI. DISCUSIÓN.</b> .....	<b>181</b>
<b>VII. CONCLUSIONES.</b> .....	<b>215</b>
<b>VIII. BIBLIOGRAFÍA.</b> .....	<b>221</b>



## ***JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO***



## **I. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

La Cirugía de Revascularización Coronaria (CRC) con derivación cardiopulmonar (DCP), es causa de una potente respuesta inflamatoria sistémica, que puede afectar a la evolución del postoperatorio. Estimulados por este hecho muchos cirujanos han depurado la técnica de Revascularización Coronaria sin bomba extracorpórea, para minimizar la respuesta inflamatoria y la lesión miocárdica. No obstante existen diferentes líneas de pensamiento, ya que los defensores de la técnica con bomba extracorpórea defienden que la parada cardíaca mediante soluciones cardioplégicas con periodos cortos de tiempo, ofrece una protección segura del miocardio y el riesgo de daño miocárdico es aceptablemente bajo. A su vez, la derivación cardiopulmonar ofrece una facilidad técnica para la realización de las suturas, lo que en ocasiones supone un mayor número de injertos aorto-coronarios. Existen escuelas defensoras de la cirugía sin bomba, las publicaciones demuestran que esta técnica menos invasiva disminuye la respuesta inflamatoria y daño miocárdico de estos pacientes con un postoperatorio con menos complicaciones<sup>1,2,3</sup>.

El Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) que se produce en la cirugía sin bomba, es menos conocido, de hecho se sabe que es menor que en la CEC, pero no en qué cuantía es menor ni si es capaz de producir los mismos signos deletéreos en el postoperatorio.

Un ejemplo de activación de SRIS es el complejo que forman endotoxina-Lipopolisacáridos (LPS) que al ponerse en contacto con los receptores CD14 de los macrófagos causan la activación de la proteinkinasa e inducen la producción de TNF-alfa. Una vez iniciado el SRIS el mantenimiento se debe a diferentes factores incluidos

las citoquinas, como Factor de necrosis tumoral (TNF), interleuquinas (IL), interferones (IFN), y factores estimulantes de colonias (CSF). Si el estímulo de producción de citoquinas es lo suficientemente importante tienen efectos patofisiológicos en corazón, pulmones, hígado, coagulación y sistema nervioso. Las manifestaciones clínicas de las citoquinas son fiebre, disminución del nivel de conciencia, inestabilidad hemodinámica y depresión miocárdica. Puede haber una detección de citoquinas durante CEC y en el postoperatorio inmediato. Las citoquinas más frecuentemente asociadas a cirugía cardíaca incluyen TNF-alfa, IL-1beta, IL-2, IL-6, IL-8 y IL-10<sup>4</sup>.

La utilización de corticoides en la bomba extracorpórea ya sea metilprednisolona, dexametasona o la combinación de ambas, es una estrategia que se ha utilizado y se sigue utilizando para disminución de la respuesta inflamatoria asociada a la derivación cardiopulmonar. De una forma generalizada se encuentran en la bibliografía ejemplos de la disminución de la respuesta inflamatoria con el uso de estos fármacos, cuando lo comparamos con grupos sometidos a derivación cardiopulmonar sin corticoides<sup>5</sup>.

Por otro lado también existen estudios en los que al comparar la cirugía de revascularización coronaria con y sin derivación cardiopulmonar, se obtienen resultados en los que la respuesta inflamatoria se inclina más hacia el grupo con bomba extracorpórea.

Sin embargo, faltaría por comprobar si el uso de dos estrategias como la cirugía sin CEC y otra como la cirugía de revascularización con CEC y administración de corticoides, disminuyen la respuesta inflamatoria de forma similar, o una en mayor grado que la otra. Esta es la motivación fundamental que nos ha llevado a la realización de este estudio.







# ***INTRODUCCIÓN***



## **II. INTRODUCCIÓN**

### **1. CIRUGIA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA**

Para la cirugía de revascularización coronaria supuso un gran avance la introducción de la circulación extracorpórea. Fue Gibbon<sup>6</sup> en 1953 quien utilizó por primera vez la derivación cardiopulmonar, consiguiendo así superar las dificultades técnicas que suponía operar con el corazón latiendo. Conseguir una parada cardíaca que permitiera un campo inmóvil y exangüe, con el perfeccionamiento de los puentes aortocoronarios, y a su vez una perfusión orgánica correcta durante la parada cardiorrespiratoria, ha supuesto que la CEC fuera el “gold standard” de la cirugía de revascularización coronaria durante los últimos 50 años.

Sin embargo los beneficios que pudiera ofrecer la DCP con la mejor exposición del campo quirúrgico, que facilita una mejoría técnica en la realización de los puentes aortocoronarios, también acarrea efectos deletéreos que se encuentran asociados al uso del circuito extracorpóreo. Estos efectos perjudiciales son entre otros, la activación de la respuesta inflamatoria celular y humoral, con elevación de citoquinas, proteasas, generación de coagulopatía y activación del sistema fibrinolítico, aumento de mediadores de estrés oxidativo, lesión traumática de los elementos formes sanguíneos, posibilidad de embolización aérea, embolización de placas de ateroma por manipulación de la aorta y microembolias. Todos estos efectos causan disfunción en casi todos los órganos, sobre todo a nivel pulmonar lo que ocasiona una importante morbi-mortalidad. En años posteriores a la introducción de esta técnica se describió el “síndrome post-bomba”, que fue objeto de estudio de Kirklin, siendo en la década de los

80 cuando se reconoció como “síndrome de respuesta inflamatoria sistémica” asociado al uso de CEC<sup>7</sup>.

Con motivo de evitar todos estos efectos adversos asociados a la CEC, a mediados de los 90 hubo un redescubrimiento de la cirugía de revascularización coronaria sin CEC (OPCAB-off pump coronary artery bypass) y un empuje de las técnicas mínimamente invasivas<sup>8,9</sup>. El principio fundamental que promueve el realizar la cirugía de revascularización sin DCP es la hipótesis de que es una técnica más fisiológica que puede mantener la integridad funcional de la mayoría de los órganos, con la posibilidad de reducir la morbi-mortalidad.

No obstante existen defensores y detractores de ambas técnicas<sup>10</sup>. Algunos autores aseguran que se consiguen mejores resultados con la utilización del CEC en cuanto a la calidad de los puentes aortocoronarios, y número de puentes realizados. Sin embargo existen revisiones en la literatura que nos hablan de la cirugía sin CEC como una técnica validada, con la misma calidad de puentes aortocoronarios, y disminución de la morbilidad y costes<sup>11</sup>. Pepper et al.<sup>12</sup> nos aportan en su revisión que la Cirugía sin CEC en la revascularización miocárdica, requiere un periodo de aprendizaje técnico mayor, pero que en manos expertas se pueden obtener la misma calidad de puentes aortocoronarios, con una disminución de la morbilidad sobretodo en pacientes con enfermedad renal previa y edad >70 años. Raja et al.<sup>13</sup> en su revisión del año 2007, nos aporta una evidencia científica grado A/ nivel 1a, en cuanto a la calidad de los puentes realizados con CEC y sin CEC, siendo la única diferencia en resultados cuando se está en la curva de aprendizaje. Otros autores como Ngaage<sup>14</sup>, concluyen que la cirugía de revascularización con y sin CEC, son técnicas complementarias, que el avance de uno generará un perfeccionamiento de la otra, y que todavía existe la necesidad de generar estudios controlados randomizados para obtener resultados fiables.

## **2. RESPUESTA INFLAMATORIA.**

La inflamación es una reacción compleja producida en el tejido vascularizado ante una infección, la exposición de una toxina o una lesión celular, que supone la acumulación extravascular de proteínas plasmáticas y leucocitos. La inflamación aguda representa una consecuencia frecuente de las respuestas inmunitarias innatas y las respuestas inmunitarias adaptativas locales también tienen la capacidad de favorecerla. Aunque cumple una función de protectora para atajar las infecciones y fomentar la reparación del tejido, puede provocar un daño tisular y una enfermedad.

### **2.1 Respuesta inflamatoria en cirugía cardíaca con derivación cardiopulmonar**

La derivación cardiopulmonar en la cirugía cardíaca, activa una respuesta inflamatoria que en un principio es local para después diseminarse y hacerse sistémica. La respuesta inflamatoria sistémica (RIS) se caracteriza clínicamente por alteraciones en todo el organismo y fundamentalmente en la función cardiovascular y pulmonar. La mayoría de pacientes con circulación extracorpórea experimentan algún grado de disfunción orgánica, como respuesta a esta reacción inflamatoria.

Representa un espectro de respuestas que comprenden desde la inflamación con fiebre y leucocitosis, hasta signos de mayor gravedad (taquicardia, gasto cardíaco incrementado, aumento del consumo de oxígeno, disminución de resistencias vasculares), disfunción orgánica (cardíaca, renal, pulmonar, gastrointestinal, hepática, del sistema nervioso) y finalmente aunque siendo un síndrome poco frecuente fracaso multiorgánico y muerte.

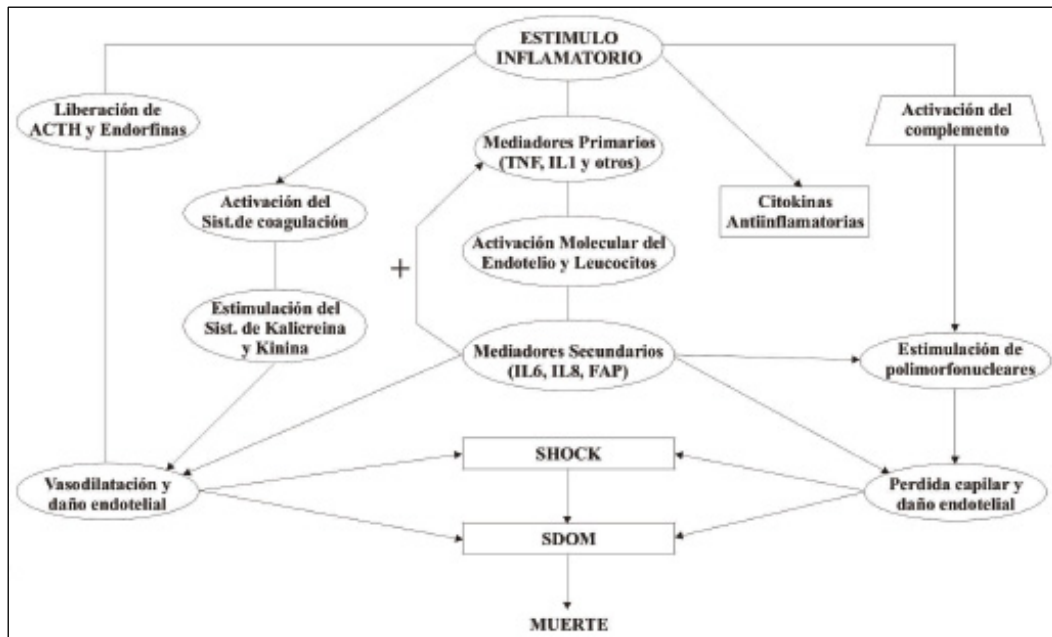
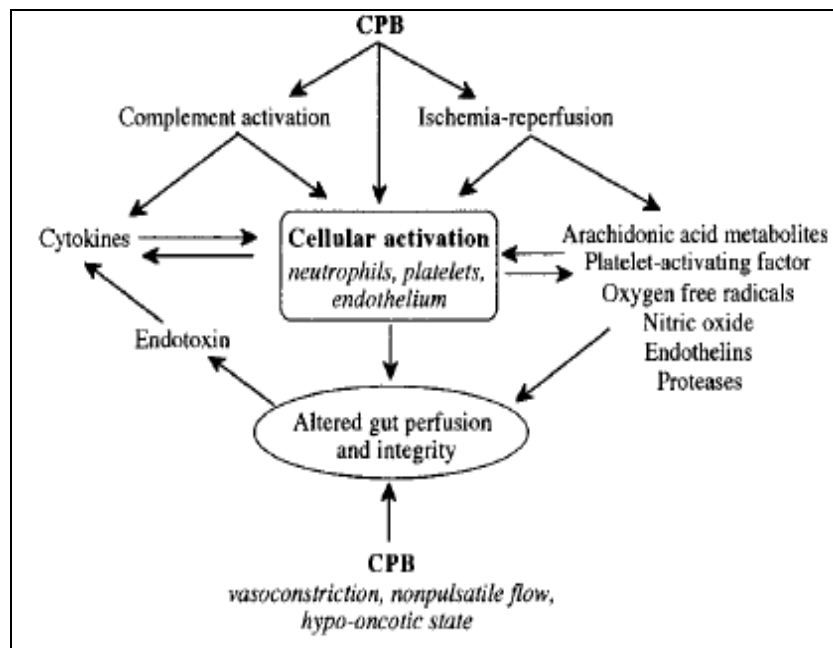


Figura II.1 Diagrama de activación de sistemas en la respuesta inflamatoria.

Existen causas no específicas de la cirugía cardiaca que activan la respuesta inflamatoria, como es el daño miocárdico por lesión quirúrgica, la pérdida sanguínea y transfusión, la hipotermia, común tanto a la cirugía con y sin CEC, aunque en grado diferente.

Por otra parte existen causas específicas asociadas a la derivación cardiopulmonar como son la activación por tres mecanismos diferentes: las *superficies de contacto*<sup>7</sup> del aparato de CEC, el desarrollo de *isquemia y reperfusión*<sup>15</sup>, la presencia de *endotoxinas*<sup>16</sup>.

Estos procesos contribuyen a la activación no fisiológica del sistema inmune innato con una respuesta humoral y celular que conllevará a una respuesta inflamatoria sistémica.



**Figura II.2** Representación esquemática de la compleja interacción entre mediadores inflamatorios y la respuesta a la CEC

### **2.1.1 Etiología de activación de la respuesta inflamatoria en CEC.**

#### **A) Activación RIS por endotoxinas**

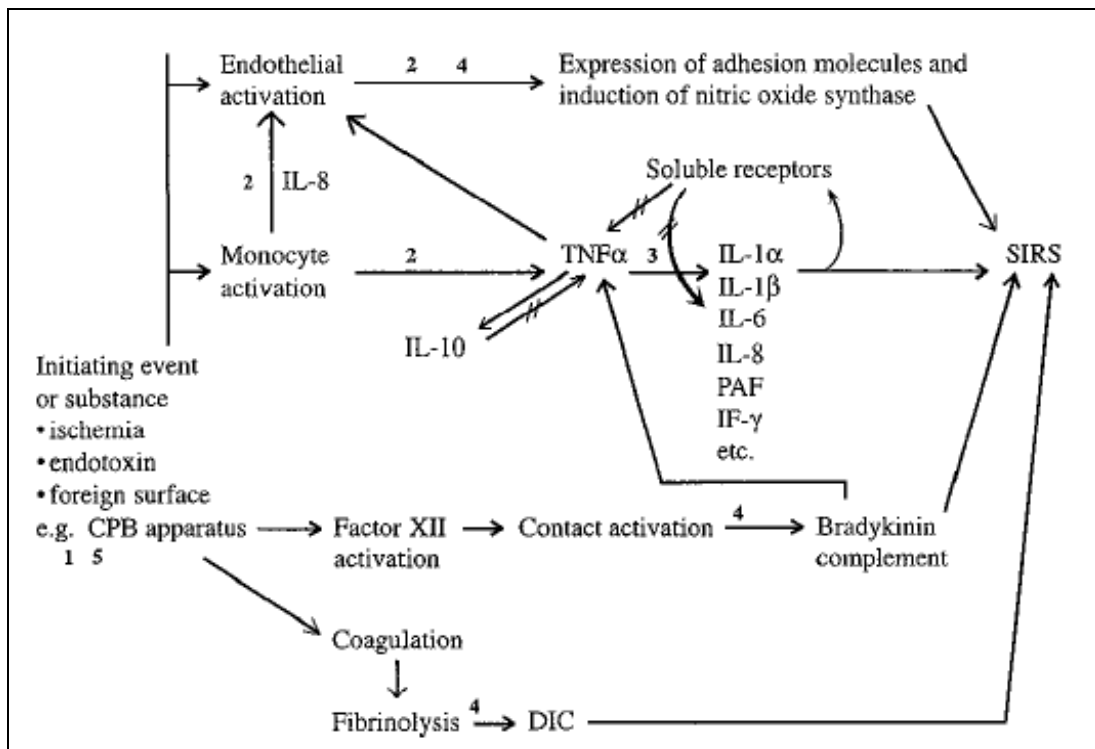
Un ejemplo de activación de SRIS es el incremento de concentraciones de endotoxinas, lipopolisacáridos presentes en las membranas celulares de microorganismos Gram negativos, que han sido medidos en plasma durante CEC<sup>10,17,18,19</sup>. Durante la derivación cardiopulmonar se produce una disminución del flujo sanguíneo esplácnico. Con esta reducción del flujo sanguíneo se ha hipotetizado que la mucosa intestinal isquémica produciría una traslocación bacteriana que liberara endotoxinas hacia el torrente sanguíneo.

Los LPS están presentes en las paredes celulares externas de las bacterias gramnegativas y contiene tanto componentes lipídicos como moléculas de polisacáridos. Los grupos de polisacáridos pueden ser muy variables y son los

## Introducción

principales antígenos de las bacterias gramnegativas reconocidos por el sistema inmunitario adaptativo. La porción lipídica es reconocida por el sistema inmunitario innato. El LPS se une a una proteína plasmática de unión (LBP), y el complejo se une después a CD40 en los macrófagos y células dendríticas. Al ponerse en contacto con los receptores CD14 de los macrófagos causan la activación de la proteinkinasa e inducen la producción de TNF- alfa. Una vez iniciado el SRIS el mantenimiento se debe a diferentes factores incluidos las citoquinas, como Factor de Necrosis Tumoral, interleuquinas, interferones, y factores estimulantes de colonias.

Estos niveles de endotoxina se ha visto que se correlacionan con el grado de afectación hemodinámica y el tiempo de clampaje aórtico durante la cirugía<sup>20</sup>. Sin embargo esta teoría no está aceptada por todos los autores, ya que diversos estudios en los que se ha analizado las endotoxinas sanguíneas en diferentes momentos de la CEC, no se han detectado<sup>21</sup>, sus niveles no se han correlacionado con disfunción orgánica<sup>22</sup>.



**Figura II.3** Vías de activación del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y lugares de intervención terapéutica. 1:factores mecánicos., 2:glucocorticoides, 3: pentoxifilina, 4:inhibidores proteasa, 5:terapia intestinal, TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , IL: interleuquina, DCP:derivación cardiopulmonar, DIC:coagulación intravascular diseminada.



## **B) Activación RIS por superficies de contacto**

La activación por contacto de superficies extrañas del circuito de DCP, es responsable de la activación del complemento por medio de la vía alternativa con producción de anafilotoxinas (C3a y C5a), que producen la liberación de mediadores por los mastocitos y basófilos, producen un aumento de la permeabilidad capilar, estimulan la liberación del factor de necrosis tumoral por los macrófagos y estimulan la expresión de la molécula de adhesión a leucocitos P-selectina en el endotelio. El producto final de la activación del complemento (complejo C5b-9) es el complejo de ataque a membranas que causa lisis celular. El aumento de la concentración plasmática de proteínas del complemento asociado a la DCP constituyó una de las primeras manifestaciones reconocidas de RIS.

El sistema de coagulación está estrechamente ligado al proceso inflamatorio. La activación por contacto también activa las cascadas de coagulación, fibrinolítica y de calicreína –bradicinina. El sistema de coagulación, con la conversión de fibrinógeno a fibrina es activado por el factor Hageman (factor XII), a su vez activado por contacto con colágeno o microfibrillas subendoteliales. El factor Hageman activa el factor XI lo que conduce a la activación de la protrombina a trombina. Durante esta conversión se producen fibrinopéptidos que inducen al aumento de la permeabilidad vascular y de la actividad quimiotáctica como es el sistema de quininas.

El sistema de quininas se pone en marcha directamente por la activación de la precalicreína en calicreína, por factor Hageman. La calicreína fragmenta un precursor plasmático, el cininógeno de alto peso molecular (HMWK) dando lugar en última instancia a la liberación de bradiquinina, un nanopéptido vasoactivo. La calicreína desempeña un papel fundamental en la activación y amplificación de la respuesta

## Introducción

inflamatoria (acelera la activación de factor XII, activa el complemento facilitando la conversión directa de C5 en C5a, promueve la fibrinólisis, la formación de renina y la liberación de bradicinina). La bradicinina hace aumentar la permeabilidad vascular y la liberación de activador tisular del plasminógeno. Estas quininas se encuentran presentes en plasma y pulmón<sup>23,24</sup>.

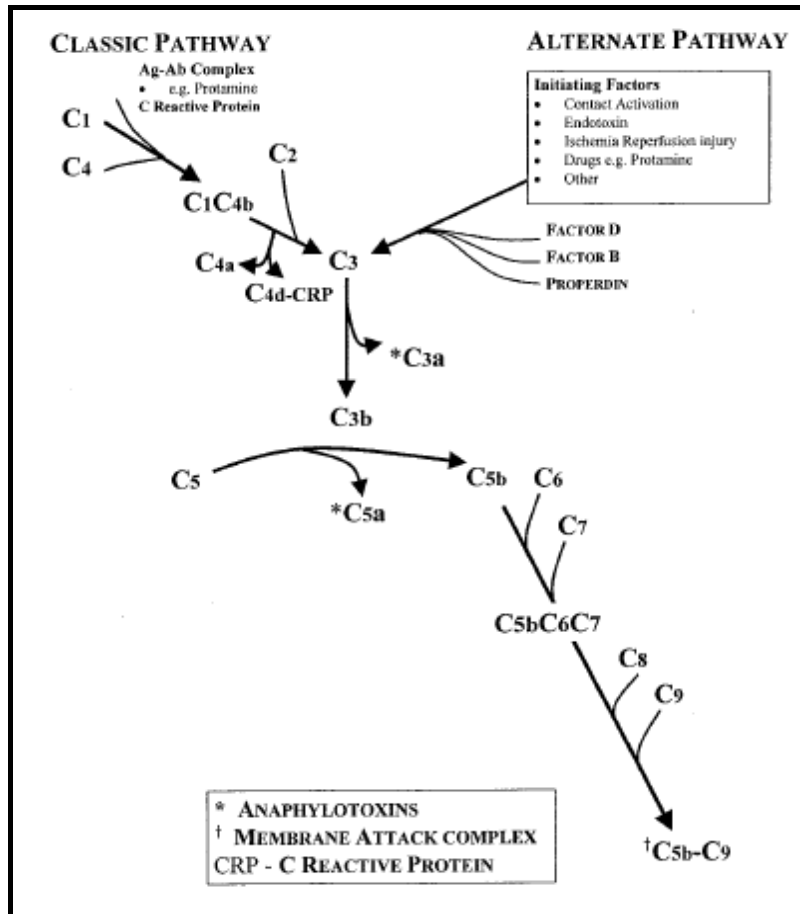


Figura II.4 Diagrama que muestra la activación del complemento en la derivación cardiopulmonar.<sup>25</sup>

### C) Activación RIS mediadores en isquemia-reperfusión de un órgano.

La isquemia puede afectar a múltiples órganos durante la CEC a nivel cerebral, pulmonar, hepático y renal por ser un flujo no pulsátil, no fisiológico. No obstante uno de los más afectados son los pulmones. El corazón y los pulmones quedan excluidos de la perfusión sistémica durante la CEC. La isquemia pulmonar que se produce, aunque en 1% están irrigados por las arterias bronquiales, hace que se produzcan mediadores

locales inflamatorios con activación de los macrófagos alveolares y polimorfonucleares, por TNF-alfa y IL-1 beta, promueven el aumento de la expresión de moléculas de adhesión en los neutrófilos y células endoteliales lo que conlleva al aumento en su adhesión al endotelio<sup>26</sup>. Posteriormente con el recalentamiento y desclampaje aórtico la reperusión hace que se produzca un secuestro de PMN en la circulación pulmonar debido a la unión de los PMN a las moléculas de adhesión del endotelio pulmonar activado, donde se agregan y producen lesión endotelial por degranulación con liberación de radicales libres y enzimas lisosomales.

Este aumento de la permeabilidad a nivel del endotelio pulmonar, con la degranulación leucocitaria y lesión endotelial, causan desestructuración de la arquitectura broncoalveolar, con la producción de edema intersticial y parenquimatoso.

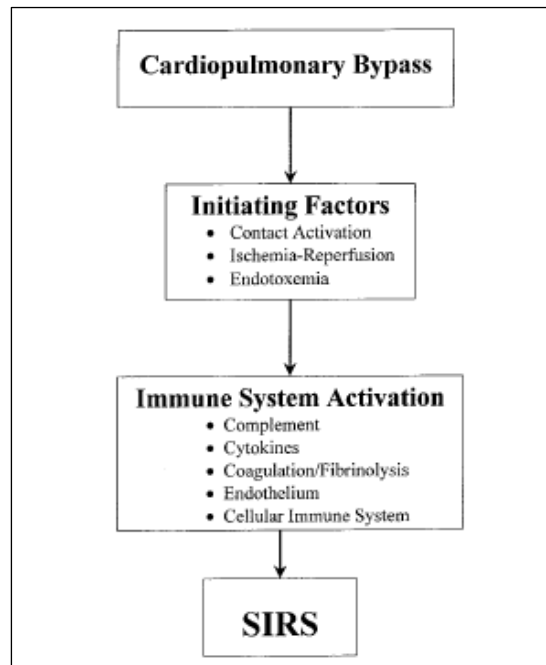
La presencia de la respuesta inflamatoria localizada principalmente en los pulmones quedó demostrada por primera vez por Massoudy<sup>27</sup>, que comprobó un aumento de plaquetas y leucocitos en las venas pulmonares de 20 pacientes sometidos a revascularización miocárdica con CEC. El pulmón fue identificado como principal órgano que perpetúa este proceso inflamatorio, y uno de los principales órganos productores de citoquinas circulantes sobretodo de IL-8<sup>28</sup>. No se produce únicamente respuesta inflamatoria en los pulmones, también se ha demostrado la producción de citoquinas, en otros órganos como el miocardio y musculo esquelético<sup>29</sup>, pero los pulmones juegan un papel importante en el inicio y perpetuación de esta respuesta inflamatoria. Estudios demostraron como los macrófagos alveolares se activaban de forma más precoz que los monocitos en sangre periférica<sup>30</sup>.

Con el desclampaje aórtico y reperusión pulmonar se observa una respuesta inflamatoria cardiaca por la suelta transcárdica de citoquinas y moléculas de

adhesión<sup>31</sup>. Pasando así de una respuesta inflamatoria pulmonar a una respuesta inflamatoria generalizada sistémica.

La respuesta citoquínica de los órganos en isquemia juega un papel importante. Estudios clínicos y experimentales han demostrado que la reperfusión de un órgano isquémico induce una rápida liberación de citoquinas proinflamatorias a nivel sistémico y local. Estas incluyen IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF, IFN- $\gamma$ <sup>32</sup>.

La elevación de citoquinas es fundamental en la respuesta inflamatoria local o sistémica; entre ellas, la IL-6<sup>33</sup> ha mostrado ser un excelente “marcador de la respuesta inflamatoria generalizada precoz” en el postoperatorio inmediato. La presencia de isquemia potencia la activación de los macrófagos que liberan citocinas proinflamatorias que median el daño durante la fase temprana de la reperfusión. La IL-8, IL-12, IL-18, TNF- $\alpha$  e Interferon- $\gamma$  activarán los neutrófilos del receptor y los linfocitos-T potenciarán la fase tardía del daño de reperfusión y perpetuarán el deterioro tisular<sup>34</sup>.



*Figura II.5 Diagrama esquemático de la secuencia de eventos en el bypass cardiopulmonar que pueden conducir a SIRS.*<sup>25</sup>

## **2.2 Respuesta inflamatoria cirugía cardiovascular sin CEC**

Inicialmente se supuso que la cirugía de revascularización sin CEC no produciría una respuesta inflamatoria como la cirugía con by-pass, y se ha impulsado esta cirugía en los últimos 20 años como estrategia para evitar la respuesta inflamatoria asociada a la DCP. Posteriormente se ha visto en diferentes estudios clínicos y revisiones<sup>13,35</sup> que se atenúan los índices de disfunción orgánica, pero el SIRS no llega a desaparecer. La lesión quirúrgica, succión del corazón para estabilización, manipulación del órgano, sangrado y transfusión, la utilización de heparina, protamina y otros fármacos ocasionan una respuesta inflamatoria en estos enfermos. El SRIS que se produce en la cirugía sin bomba, es menos conocido, pero diferentes estudios clínicos aseguran que esta respuesta se reduce pero no se previene<sup>25</sup>. Gokcen<sup>36</sup> en 2007 publicó un estudio en el que concluía que en la cirugía sin bomba, la respuesta inflamatoria sistémica disminuía comparándola con la cirugía con CEC, no obstante la respuesta inflamatoria y estrés oxidativo miocárdico no disminuían.

## **2.3 Citocinas en la respuesta inflamatoria en cirugía cardiaca.**

Una vez iniciada la respuesta inflamatoria sistémica se mantendrá por diferentes factores incluido la producción de citoquinas, interleuquinas, interferones y factores estimuladores de colonia.

Estas proteínas tienen multiplicidad de funciones siendo fundamental para la perpetuación de la respuesta inflamatoria la función de mensajeros intercelulares en respuesta a la activación celular.

Si el estímulo de la producción de citoquinas es de suficiente magnitud, las citoquinas llegarán a ser activas sistémicamente y tener efectos patofisiológicos sobre

corazón pulmones, hígado, sistema de coagulación y sistema nervioso central. Por lo tanto manifestaciones clínicas como fiebre, inestabilidad hemodinámica, daño miocárdico, disminución del nivel de consciencia se deben a una elevación sistémica de citoquinas.

Las citoquinas que se elevan con frecuencia durante y posterior a la CEC son IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-8, e IL-10.

El desarrollo en profundidad de la citoquinas se hará en el apartado 2.3 de la introducción.

### **2.4 Mediadores celulares de la Respuesta Inflamatoria Sistémica en cirugía cardiaca.**

La DCP afecta principalmente a los neutrófilos polimorfonucleares (PMN), y en menor medida a los monocitos. Al inicio del DCP, tiene lugar una caída inmediata en el recuento leucocitario con pérdida de granulocitos maduros y de células macronucleares circulantes, bien debido en parte a la hemodilución o a la adhesión de los neutrófilos a la capa de proteínas absorbidas del circuito extracorpóreo dicha leucopenia es aún más marcada con el oxigenador de membrana<sup>37</sup>.

También se produce una disminución de los PMN circulantes por la activación endotelial pulmonar, que se inicia una vez comienza la DCP y el secuestro de PMN a nivel pulmonar que es mayor con la reperfusión de los pulmones una vez finaliza la DCP<sup>38</sup>. Al iniciarse la inflamación y producirse el consumo de células inflamatorias, la médula ósea responde con la producción de formas inmaduras de neutrófilos al torrente sanguíneo, por lo que se evidencia una neutrofilia al finalizar la derivación cardiopulmonar, que es mayor en los pacientes tratados con corticoides.

Los neutrófilos son secuestrados fundamentalmente en la circulación pulmonar. No obstante se ha observado la marginación, diapédesis y acumulación intracelular, y extracelular de PMN en la microcirculación del corazón y músculo esquelético. La acumulación PMN o los trastornos microcirculatorios inducidos por sustancias liberadas por los PMN son los que participan en la disfunción orgánica.

### **A) Activación endotelial**

Los neutrófilos son activados durante la cirugía cardíaca, como se evidencia en la elevación lisosomas granulares intracelulares que contienen elastasa y mieloperoxidasa<sup>39,40</sup> y la generación de radicales libres derivados de oxígeno<sup>41</sup>.

Los neutrófilos y los monocitos resultan atraídos desde la sangre hacia los focos inflamatorios por su unión a las moléculas de adhesión situadas sobre las células endoteliales y por los factores quimiotácticos.

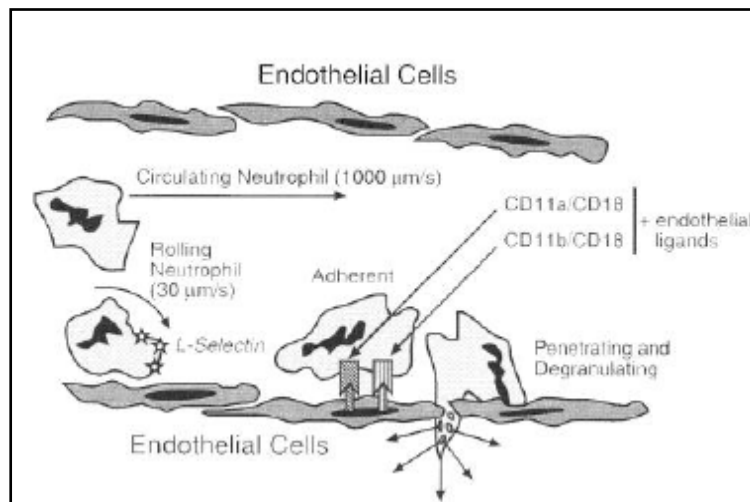
Inicialmente se produce el *1) rodamiento de los leucocitos* sobre el endotelio debido a las selectinas. Como respuesta a citocinas producidas por células (como macrófagos), aumentan con rapidez la expresión de unas proteínas llamadas *selectinas* en la superficie de las células endoteliales que revisten las vénulas poscapilares del foco. Citocinas como TNF- $\alpha$ , e IL- $\beta$  son las más importantes que median en la activación endotelial. Las células endoteliales expresan dos tipos de selectinas, *selectina E* (CD62E) y la *selectina P* (CD62P). Existe una tercera selectina L (CD62L), se expresa en los linfocitos y otros leucocitos. En los neutrófilos sirve para fijarlos a las células endoteliales activadas por las citocinas TNF- $\alpha$ , e IL- $\beta$  e IFN- $\gamma$  que están presentes en el foco inflamatorio. Los leucocitos expresan selectina L y los ligandos para selectinas P y E en la punta de sus microvellosidades. Las interacciones entre selectina y ligando son de baja afinidad ( $K_d=100$  mm) y rápida disociación, rompiéndola con facilidad por la

fuerza de cizallamiento que lleva el flujo sanguíneo. Debido a esta característica, los leucocitos se desprenden y vuelven a unirse repetidas veces y ruedan de este modo a lo largo de la superficie endotelial.

Otra fase en la atracción leucocitaria consiste en la 2) *activación de la integrinas*, como moléculas de adhesión leucocitaria, por la quimiocinas. Las quimiocinas son pequeñas citocinas producidas por los macrófagos tisulares, células endoteliales y otros tipos células como respuesta a los productos microbianos y a la IL-1 y TNF. Las quimiocinas se transportan hacia la superficie luminal de las células endoteliales donde se unen a los receptores específicos de los leucocitos en rodamiento. Los leucocitos expresan las integrinas, que se encuentran en un estado de baja afinidad en las células inactivas. Dos consecuencias de las señales emitidas por el receptor de las quimiocinas son la mayor afinidad de las integrinas leucocíticas por sus ligandos y su agregación en la membrana, lo que desemboca en un aumento de la avidéz de unión entre los leucocitos y la superficie endotelial a través de las integrinas. La IL-8 supone un potente estímulo para el incremento de integrinas como (CD11a/CD18, CD11b/CD18, CD11c/CD18) en cirugía cardíaca con CEC<sup>42</sup>.

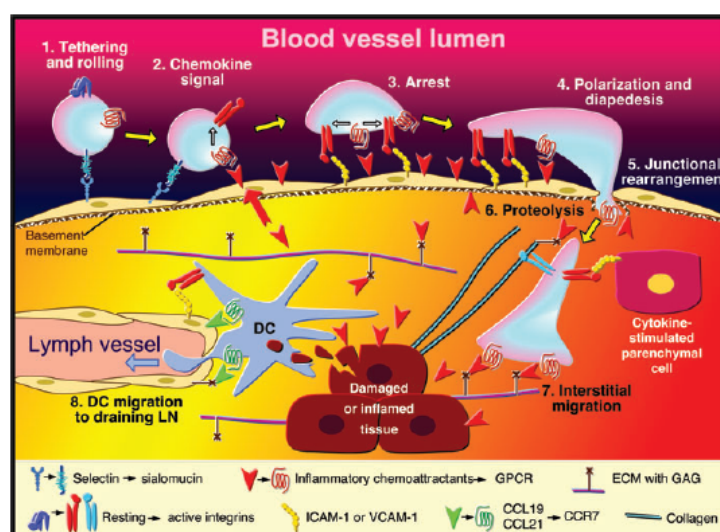
3) *Adhesión de los leucocitos al endotelio* debido a la integrina estable. Paralelamente a la activación de las integrinas y a su conversión en el estado de afinidad alta, las citocinas (TNF e IL-1), también favorecen la expresión endotelial de sus ligandos, en especial la molécula de adhesión a las células vasculares 1 (VCAM-1, ligando para la integrina VLA-4) y la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1, ligando para las integrinas LFA-1 y Mac-1). Como resultado los leucocitos se unen de forma firme al endotelio, reorganizan su citoesqueleto y se produce su expansión sobre la superficie endotelial





**Figura II.6** Proceso de adhesión primaria y secundaria de neutrófilos.

4) *Transmisión de los leucocitos a través del endotelio.* Las quimiocinas actúan sobre los neutrófilos adheridos y estimulan la migración celular a través de los espacios interendoteliales según el gradiente de concentración químico. En esta fase los neutrófilos aumentan las enzimas intracelulares como elastasa y mieloperoxidasa produciendo un daño tisular. Numerosos estudios han medido estas enzimas como marcadores de activación de neutrófilos y efectividad de tratamiento durante cirugía cardíaca<sup>43,44,45,46</sup>.

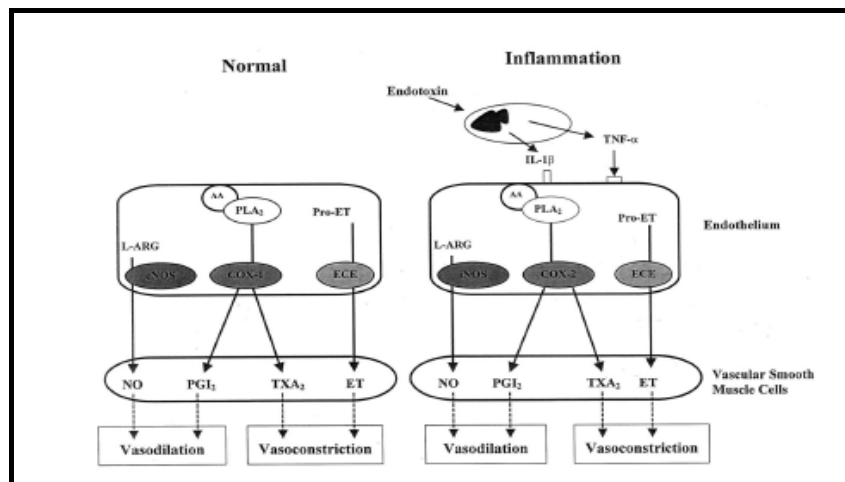


**Figura II.7** Imagen resumen de la activación endotelial y producción de las señales inflamatorias<sup>47</sup>

**B) Producción de óxido nítrico.**

Bajo la influencia de endotoxinas y citoquinas, una forma inducible de la enzima óxido nítrico sintasa es expresada por el endotelio vascular y la musculatura lisa de las células, lo cual conlleva a un incremento en la producción de óxido nítrico. Los efectos resultantes incluyen relajación de la musculatura lisa vascular (hipotensión), depresión miocárdica y daño pulmonar, eventos observados tras cirugía cardíaca. El óxido nítrico inhibe la adhesión de neutrófilos al endotelio por una retroalimentación negativa de la expresión de las integrinas, inhibe la agregación plaquetaria y tiene un papel importante en la lesión de isquemia-reperfusión. Los niveles de óxido nítrico sintasa han sido demostrados, en los pulmones humanos tras CEC<sup>48</sup>.

Estos mecanismos humorales y células activadas producen daños en diversos órganos (corazón, pulmón, riñón y sistema nervioso central), debido a distintos mecanismos, como oclusión microvascular, trombosis, fibrinólisis, fugas capilares y edema, traumatismo directo debido a radicales libres de oxígeno, elastasa de neutrófilos y complejo de ataque de membrana. Los radicales libres de oxígeno (superóxido, peróxido de hidrógeno y radicales hidroxilo) se han visto implicados en el daño celular y de membrana durante las condiciones de isquemia-hipoxia.



**Figura II.8 Diagrama esquemático del papel del endotelio en la regulación del tono vascular y los eventos tempranos del SIRS que ocurren en el endotelio.**

## **2.5 Terminación de la respuesta inflamatoria**

La respuesta inflamatoria sistémica es autolimitada en la mayoría de los pacientes. En la mayoría de las ocasiones basta el cese del estímulo que lo ha provocado (fin de la CEC), para que termine la respuesta inflamatoria. Numerosos factores endógenos que limitan y antagoniza la respuesta inflamatoria, han sido identificados, incluyendo receptores TNF- $\alpha$ , IL-1RA receptor del antagonista de IL-1 y IL-10. Estos factores son el reflejo de otra respuesta compensatoria antiinflamatoria o antagonista (SRAC).

### **A) TNF- $\alpha$ receptores.**

Los receptores de TNF- $\alpha$  tienen una porción hidrofílica que se puede escindir de la superficie celular y circular como receptor soluble capaz de unirse a TNF- $\alpha$ . Existen dos subtipos de receptores: I y II. Se han evidenciado incrementos TNF- $\alpha$  receptores tras la inyección de endotoxina<sup>49</sup>. También se han detectado elevaciones de receptores TNF- $\alpha$  durante CEC.

### **B) IL-1RA**

Elevaciones específicas de receptores antagonistas de IL-1 $\beta$  se produce en respuesta a un estímulo inflamatorio y se eleva en CEC<sup>50</sup>.

### **C) IL-10.**

Esta citoquina tiene numerosos efectos antiinflamatorios, como es la inhibición de la síntesis de citoquinas (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8). La producción de IL-10 parece estar estimulada predominantemente por TNF- $\alpha$ . Niveles elevados de IL-10 han sido detectados durante CEC después de incrementos de las citoquinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$  y quizás represente un estímulo endógeno de limitación de la respuesta inflamatoria<sup>51,52</sup>.

La extensión y duración de la respuesta inflamatoria está influenciada por muchos factores como son los *agentes farmacológicos* para aminorar la respuesta, la composición de la *solución de cebado* de la bomba, la presencia de *perfusión pulsátil*, el uso de *filtros*, el tipo de *oxigenador*, el tipo de *circuito de extracorpóreo* y la *temperatura* durante la cirugía.

### **2.6 Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.**

#### **2.6.1 Concepto de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS).**

El SIRS, como se conoce hoy es el conjunto de fenómenos clínicos y bioquímicos que resultan de la activación general del sistema inmune con independencia causa que lo origine. Este término fue introducido en la Conferencia de Consenso de la Society of Critical Care Medicine (SCCM) y el American College of Chest Physicians (ACCP) de 1991, siendo revisado por última vez en la Conferencia Internacional para Definiciones de Sepsis del año 2001. Las causas son muy variadas: infecciones, traumatismos, procesos inflamatorios, etc. Muchas de las cuales coexisten y se interrelacionan.

Los criterios de definición de SRIS según se estableció en la Conferencia de Consenso de 1991<sup>53</sup>:

2 o más de las siguientes condiciones:

- a) Temperatura  $> 38^{\circ} \text{C}$  ó  $< 36^{\circ} \text{C}$ .
- b) Frecuencia cardíaca  $> 90$  latidos por minuto.
- c) Frecuencia respiratoria  $> 20$  respiraciones por minuto o P art.  $\text{CO}_2 < 32$  mm Hg.
- d) Recuento de leucocitos  $> 12000$  células/mm<sup>3</sup>,  $< 4000$  cél/mm<sup>3</sup> o  $> 10\%$  de formas inmaduras.

### **2.6.2 Estadios SIRS**

En la evolución del SIRS se han descrito tres estadios:

- 1- Estadio 1. En respuesta a la lesión local, produce citoquinas, entre otros efectos, estas se elaboran para ayudar a reparar la lesión, reclutando células para combatir a los organismos patógenos.
- 2- Estadio 2. Pequeñas cantidades de citoquinas se liberan en la circulación. Esta cantidad puede ser tan pequeña que de hecho sea indetectable. Esta citoquina liberada se destina a luchar por la defensa del medio lesionado. Se reclutan macrófagos y plaquetas; se estimula la secreción de factores de crecimiento celular. Se inicia una fase de respuesta aguda. En este estadio la respuesta de las citoquinas no puede ser considerada como patológica. En circunstancias normales, esta respuesta de las citoquinas se regula por una red de mediadores que incluyen otras citoquinas, anticuerpos y antagonistas de los receptores. Los mediadores contrarrestan los efectos de las citoquinas ya liberadas. Se controla la afección y se restaura la homeostasis.
- 3- Estadio 3. Cuando la homeostasis no puede ser restaurada, se inicia una reacción sistémica masiva. Es únicamente en este estadio en el que los efectos predominantes de las citoquinas llegan a ser lesivos. La circulación sanguínea rebosa de mediadores inflamatorios que destruyen la integridad de la pared de los capilares. Las lesiones de los diferentes órganos por el BCP están relacionadas con los efectos de los mediadores, liberados a través de la activación de los sistemas de cascada humoral y celular, estos provocan cambios en la permeabilidad del endotelio vascular y disfunción de los órganos, podemos distinguir alteraciones orgánicas precoces y tardías tras la DCP.

### **2.6.3 SIRS en cirugía cardiovascular**

Durante la cirugía cardíaca con CEC es conocida desde hace ya tiempo la respuesta inflamatoria sistémica. J. K. Kirklin, en el año 1980 definió el *síndrome postbomba* para definir el conjunto de alteraciones vistas en pacientes sometidos a circulación extracorpórea, propuso la hipótesis: “*los efectos deletéreos de la DCP son secundarios al contacto de la sangre con superficies no endoteliales durante la CEC*”<sup>7</sup>.

El síndrome post-bomba, se trataría por tanto de un SRIS posterior a la cirugía cardiovascular. Durante muchos años en cirugía cardiovascular el SIRS se ha vinculado directamente a la CEC, aunque se ha demostrado que no es su único causante.

Siendo la misma entidad SRIS y la Respuesta inflamatoria sistémica post-CEC a nivel clínico no se pueden diagnosticar de la misma forma.

Una de las mayores limitaciones para el estudio SIRS en cirugía cardíaca se basa en su diagnóstico según los criterios de la Conferencia de Consenso de la Society of Critical Care Medicine (SCCM) y el American College of Chest Physicians (ACCP). Criterios como el basado en Temperatura  $> 38^{\circ} \text{C}$  ó  $< 36^{\circ} \text{C}$ , o Recuento de leucocitos  $> 12000$  células/mm<sup>3</sup>,  $< 4000$  cél/mm<sup>3</sup> o  $> 10\%$  de formas inmaduras; son fácilmente diagnosticables. El problema surge con la frecuencia respiratoria por ejemplo enfermos conectados a ventilación mecánica, o la frecuencia cardíaca en enfermos dependientes de marcapasos o con inotropos positivos, con lo que la frecuencia cardíaca y respiratoria no es resultado de un mecanismo fisiológico.

Sin embargo la gran mayoría de los estudios revisados utilizan para el diagnóstico de SIRS los criterios de SCCM y ACCP, unos reconocen estas limitaciones y otros no. Autores como Iribarren han consensuado en sus estudios el diagnóstico de Respuesta

Inflamatoria (IR) definiéndolo como, la presencia de  $T^a >38^{\circ} C$  4 horas posterior a la intervención, Índice de Resistencias Vasculares Sistémicas (IRVS)  $<1600 \text{ dyn-seg/cm}^5$  por  $\text{m}^2$ , y un Índice Cardíaco (IC)  $>3,5 \text{ L/min por m}^2$ . También definió el shock vasopléjico como forma más grave de RI, como hipotensión persistente PAM  $< 70 \text{ mmHg}$ , requiriendo NA al menos 4 h posterior a la cirugía y sin respuesta previa a volumen<sup>54</sup>.

La patogenia de ambas entidades SIRS y Síndrome post-bomba es la misma, revelando en definitiva la respuesta del organismo frente a un insulto, en este caso los circuitos extracorpóreos, isquemia/reperfusión y endotoxinas con la consiguiente activación de la homeostasis, dando lugar a una respuesta inflamatoria inicialmente local. Dicha respuesta puede evolucionar de forma asintomática o diseminarse, hacerse sistémica y evolucionar hacia la disfunción y fracaso multiorgánico.

En los pacientes con afectación leve, la respuesta incluye *neutrofilia*, *fiebre* y elevación de los *reactantes de fase aguda* en el plasma. La *neutrofilia* es una respuesta de la médula ósea a las citocinas circulantes, especialmente el G-CSF, dando lugar a un aumento de la producción y liberación de neutrófilos para sustituir a los que se consumen durante la inflamación. Una elevación del recuento de neutrófilos circulantes, especialmente cuando se acompaña de la presencia de neutrófilos inmaduros liberados prematuramente es un signo de infección. La *fiebre* se produce por pirógenos, que actúan elevando la síntesis de prostaglandinas en las células vasculares y perivasculares del hipotálamo. Los LPS (pirógenos exógenos), estimulan a los leucocitos para que liberen citocinas como IL-1 y TNF (pirógenos endógenos), que aumentan la enzima ciclooxigenasa que convierte el ácido araquidónico en prostaglandinas. Los reactantes de fase aguda son proteínas plasmáticas, la mayoría de ellas sintetizadas en el hígado, cuyas concentraciones plasmáticas aumentan como respuesta al LPS. Tres de los

ejemplos mejor conocidos de estas proteínas son la proteína C reactiva (PCR), el fibrinógeno y la proteína sérica del amiloide A. La síntesis de estas moléculas por los hepatocitos es activada por citocinas, especialmente la IL-6 (para la PCR y el fibrinógeno) y la IL-1 o el TNF (para la proteína sérica del amiloide A). La elevación del fibrinógeno hace que los eritrocitos formen pilas (cilindros) que sedimentan con más rapidez, por lo que la velocidad de sedimentación globular (VSG) se encuentra elevada.

Cuando la situación agrava y se produce una septicemia, aumentan las concentraciones de citocinas que se sintetizan en respuesta al LPS y pueden producir coagulación intravascular diseminada (CID), debido al aumento de la expresión de proteínas procoagulantes (factor tisular), y a la reducción de la activada anticoagulante sobre las células endoteliales activada por el TNF. Múltiples órganos muestran inflamación y trombosis intravascular que pueden producir insuficiencia orgánica. La lesión tisular también puede deberse a la activación de los linfocitos antes de que salgan de la vasculatura, lesionando de esta forma las células endoteliales y reduciendo el flujo sanguíneo. La lesión pulmonar en el SIRS se denomina Síndrome de Distres Respiratorio del adulto (SDRA), los neutrófilos lesionan el endotelio con ocupación alveolar de líquido. La lesión hepática produce la imposibilidad de mantener niveles de glucemia normales por ausencia de neoglucogenia. El riñón y el intestino también se lesionan por disminución de la perfusión. La producción excesiva de óxido nítrico por los miocitos cardíacos y por las células musculares lisas vasculares activadas por las citocinas da lugar a insuficiencia cardíaca y pérdida de perfusión, con lo que se produce shock hemodinámico con disminución de resistencias vasculares sistémicas, y aumento del ácido láctico, características del shock séptico<sup>55,56,57</sup>.



## **2.7 Modulación de los efectos de la respuesta inflamatoria.**

Se han utilizado diversas estrategias para minimizar el síndrome RIS asociado a cirugía cardíaca, como se citan a continuación<sup>58</sup>:

- Técnicas quirúrgicas como la CCV sin CEC, la Mini circulación extracorpórea (MCEC) o la cirugía cardíaca mínimamente invasiva por laparoscopia.
- Circuitos extracorpóreos, Otras estrategias es la mejora de la biocompatibilidad de los circuitos como la utilización de circuitos recubiertos de heparina, circuitos de silicona o recubiertos de proteínas sintéticas o polímeros. El tipo y técnicas de circulación extracorpórea también es importante, bombas centrifugas, flujo pulsátil, oxigenadores de membrana, derivación biventricular sin oxigenador, normotermia, normoxia, cebado con coloides.
- Técnica de filtración: hemofiltración, ultrafiltración, disminución o filtración de leucocitos, depleción plaquetaria.
- Estrategias farmacológicas: administración de corticoesteroides, aprotinina, terapia con anticitocinas (Inmunoglobulina-Ig M), inhibidores de fosfodiesterasa, nitropusiato sódico, antioxidantes, anticuerpos monoclonales para inhibición del complemento anti C5, moléculas bloqueadoras de adhesión neutrofilica, inhibición de factor nuclear Kappa B (NF-κB) importante en la activación de los macrófagos a nivel alveolar, pentoxifilina, altas dosis de vitamina C y vitamina E, Alopurinol, Manitol, Inhibidores de la Cox-1 y Cox-2.
- Estrategias de reducción de la endotoxemia: terapia antiendotoxinas (Ig M), descontaminación digestiva y nutrición enteral<sup>59</sup>.

### **2.7.1 Efectos de los glucocorticoides sobre la Respuesta Inflamatoria Sistémica.**

Los glucocorticoides inhiben el proceso de respuesta inflamatoria independientemente de cuál sea la causa que lo ha provocado, ya sea mecánica, química, infecciosa o inmunológica.

Incrementan el número de leucocitos polimorfonucleares en la sangre como resultado de un incremento proporción de células que pasan de la médula ósea a la sangre y una disminución de su retirada de la circulación. Por otra parte los linfocitos eosinófilos, monocitos y basófilos en sangre disminuyen en número con la administración de corticoides secundario a la redistribución y no a su destrucción. El cortisol y sus sintéticos análogos previenen o suprimen el desarrollo de calor local, enrojecimiento y tumefacción propia de la inflamación.

A nivel microscópico los corticoides inhiben el proceso de inflamación temprano, como es, el edema, la vasodilatación capilar, depósito de fibrina la migración leucocitaria y la acción fagocítica en el área inflamada; y también el proceso de inflamación tardío, la proliferación capilar, proliferación fibroblástica, y el depósito de colágeno.

Esta supresión de la inflamación depende de la acción directa local de los corticoides. El efecto antiinflamatorio más importante que producen los glucocorticoides es la inhibición del reclutamiento de neutrófilos y monocito-macrófagos en el área afectada. Los neutrófilos tienen también una tendencia disminuida a la adhesión del endotelio capilar. Bajas concentraciones de glucocorticoides pueden inhibir la formación de la enzima convertidora de plasminógeno a plasmina, la cual facilita la entrada de leucocitos por hidrólisis de fibrina y otras proteínas.

Por último señalar que los glucocorticoides pueden inhibir la fosfolipasa A2 con lo que se disminuye la elevación del ácido araquidónico de los fosfolípidos. Esto tiene como resultado la disminución de la formación de prostaglandinas, leucotrienos y componentes relacionados como prostaglandinas y tromboxanos importantes en la quimiotaxis e inflamación<sup>60</sup>.

En cirugía cardiovascular el tratamiento con corticoesteroides disminuye la respuesta inflamatoria por diferentes mecanismos. La administración de corticoides disminuye la endotoxemia y la activación del complemento<sup>61,62,63</sup>. Por otra parte disminuye las citoquinas proinflamatoria TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 e incrementa las concentraciones de citoquinas anti-inflamatorias como IL-10, pero no la IL-4<sup>64,65,66</sup>. También atenúa la activación leucocitaria, la regulación al alza de moléculas de adhesión leucocitaria y el secuestro de neutrófilos a nivel pulmonar. Está descrito que el pre-tratamiento con glucocorticoides mejora los índices pulmonares, cardiovascular, hemostático y función renal<sup>67</sup>. Pequeñas dosis de corticoides en el cebado de la bomba parece atenuar el daño miocárdico y disminuir la inflamación bronquial<sup>68,69</sup>.

### **3. CITOCINAS**

Las citocinas son proteínas de bajo peso molecular secretadas por las células de la inmunidad innata y adaptativa, orientadas a regular los distintos componentes celulares de la respuesta inmune. Aunque en general están producidas por leucocitos, también se pueden producir por otros tipos celulares<sup>70</sup>.

Se unen a receptores específicos de la membrana de las células donde van a ejercer su función, iniciando una cascada de transducción intracelular de señal que altera el patrón de expresión génica, de modo que esas células diana producen una determinada respuesta biológica. Contribuyen a la activación, blastogénesis y/o diferenciación en

células efectoras, regulando también otros procesos como la apoptosis, adquisición de capacidad citotóxica y la recirculación de los leucocitos. Los efectos y la síntesis de las citoquinas no se limitan al sistema inmune, ya que se ha observado que estas moléculas pueden regular la función de las células de otros órganos y tejidos. Por otro lado, el estado funcional de las células del sistema inmune es modulado por moléculas aparentemente propias de otros sistemas tales como el sistema nervioso o el endocrino, sugiriendo la integración global de todos ellos dentro del organismo<sup>71</sup>.

### **3.1 Propiedades generales de las citocinas**

La secreción de citocinas es un fenómeno *breve y autolimitado*. Las citocinas no se almacenan habitualmente como moléculas preformadas, y su síntesis se inicia por la transcripción génica nueva como consecuencia de la activación celular. Esta activación de la transcripción es transitoria, y los ARN mensajeros que codifican la mayoría de las citocinas son inestables. En general son moléculas que poseen una vida media muy corta y actúan a muy bajas concentraciones, del orden de picogramos mediante la unión de receptores de alta afinidad.

Sus acciones son *pleiotrópicas*, refiriéndose a la capacidad de las citocinas de actuar sobre diferentes tipos celulares, lo que permite que una citocina medie diversos efectos biológicos. Son también *redundantes*, múltiples citocinas pueden contribuir al desarrollo de la misma función en un determinado tipo celular.

Las acciones de las citocinas se engloban dentro de un sistema o red funcional, donde el efecto de una molécula está estrechamente regulado, positiva o negativamente, por otras moléculas del sistema. Así, la secreción de una citocina puede estar inducida,

potenciada o inhibida por otra citocina que a su vez, puede incrementar o inhibir la expresión de sus receptores.

Sus acciones pueden ser locales o sistémicas. La mayoría actúa cerca de su lugar de producción, en la misma célula que secreta la citocina (acción autocrina) o en una célula próxima (acción paracrina). Cuando se producen en cantidades grande las citocinas pueden actuar a distancia de su punto de producción (acción endocrina). El TNF es un ejemplo de ello.

Las citocinas inician sus acciones uniéndose a receptores de membrana específicos en las células diana, con afinidad muy elevada, con constantes de disociación de  $10^{-10}$  a  $10^{-12}$  M, sólo son necesarias pequeñas cantidades de interleucinas para ocupar los receptores y producir efectos biológicos<sup>72</sup>.

Las señales externas regulan la expresión de los receptores de las citocinas y, por tanto, la reactividad de las células a las citocinas. La estimulación de los linfocitos T o B por los antígenos da lugar a un aumento de la expresión de receptores de citocinas. Durante una respuesta inmunitaria los linfocitos específicos de antígeno son las células que responden preferencialmente a las citocinas secretadas.

Las respuestas celulares a la mayoría de las citocinas suponen cambios de la expresión génica en las células diana, lo que da lugar a la expresión de nuevas funciones y la proliferación de células diana. Muchas de las modificaciones de la expresión génica inducida por las citocinas dan lugar a la diferenciación de los linfocitos T y B y a la activación de células efectoras, como los macrófagos.

Estas respuestas están reguladas estrechamente, y hay mecanismos inhibidores de retroalimentación para inactivar estas respuestas. Estos mecanismos incluyen la inducción por las citocinas de genes que codifican inhibidores de los receptores de la citocina o de las vías de transducción de señales distales activadas por los receptores.

Los inhibidores incluyen receptores señuelo de citocinas, moléculas que bloquean las interacciones de las cinasas de transducción de señales, fosfatasas que contrarrestan los efectos de las cinasas activadoras y moléculas que bloquean las interacciones productivas de factores de transcripción inducidos por citocinas con el ácido desoxirribonucleico (ADN).

### **3.2 Categorías funcionales de las citocinas**

Dependiendo de sus funciones biológicas se dividen en 3 categorías funcionales.

1- Mediadores y reguladores de la inmunidad innata, que son sintetizados principalmente por los fagocitos mononucleares en respuesta a los microorganismos infecciosos. La mayoría de los miembros de este grupo de citocinas actúa sobre las células endoteliales y los leucocitos para estimular las reacciones inflamatorias tempranas frente a los microorganismos, y algunas actúan controlando estas respuestas.

2- Mediadores y reguladores de la inmunidad adaptativa, son sintetizados principalmente por los linfocitos T en respuesta al reconocimiento específico de antígenos extraños. Algunas citocinas de los linfocitos T actúan regulando el crecimiento y diferenciación de diversas poblaciones linfocíticas y de esta forma tienen funciones importantes en la fase de activación de las respuestas inmunitarias dependientes de los linfocitos T. Sin embargo otras citocinas producidas por los linfocitos T activan y regulan células efectoras, como fagocitos mononucleares, neutrófilos y eosinófilos, para eliminar a los antígenos en la fase efectora de las respuestas inmunitarias adaptativas.

3-Estimuladores de la hematopoyesis. Son sintetizadas células del estroma de la médula ósea, leucocitos y otras células, y estimulan el crecimiento y la diferenciación de los leucocitos inmaduros.

### **3.3 Receptores de citocinas y transducción de señales.**

Todos los receptores de citocinas están formados por una o más proteínas transmembranarias cuyas porciones extracelulares son responsables de la unión de las citocinas y cuyas porciones citoplasmáticas son responsables del inicio de las vías de transducción de señales intracelulares<sup>73,57</sup>.

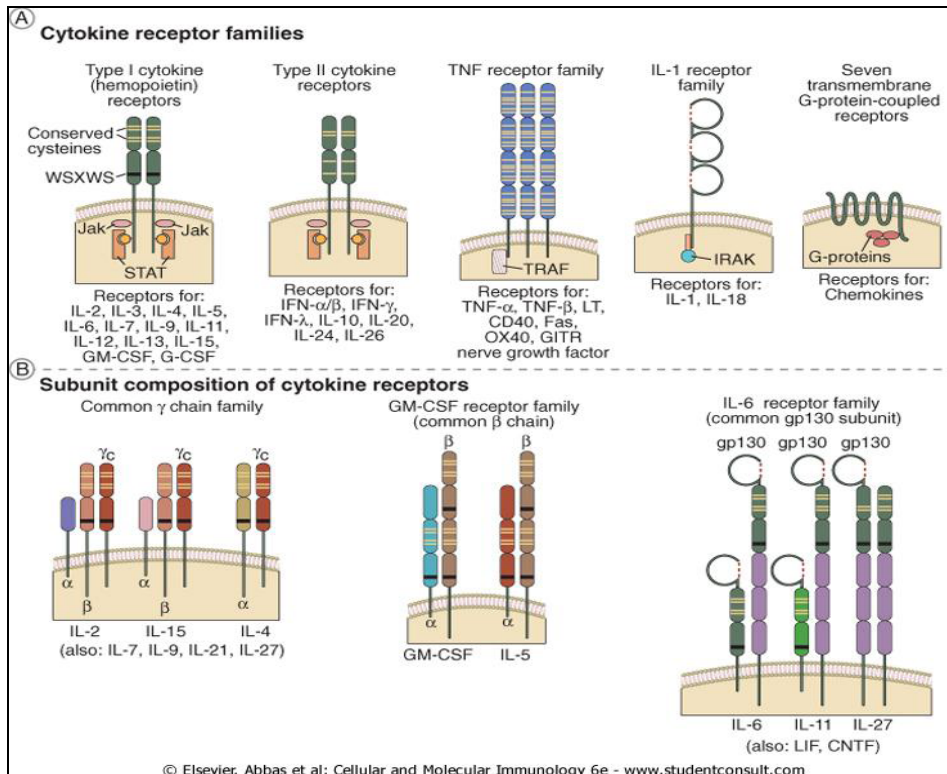
1- Receptores de citocinas de tipo I. Estos receptores están formados por cadenas de unión al ligando específicas y una o más cadenas de transducción de señales, que con frecuencia son compartidas por los receptores de diferentes citocinas. Todas las citocinas I activan vías de transducción de señales Jak-STAT, que inducen la nueva transducción génica.

2- Receptores de citocinas de tipo II. Están formados por una cadena polipeptídica de unión al ligando y una cadena transductora de señales. Todos los receptores de citocinas de tipo II pertenecen a las vías de transducción de señales Jak-STAT.

3- Los receptores de la familia de la IL-1. Comparten una secuencia citosólica conservada, denominada dominio del receptor de tipo toll/de IL-1 (TIR).

4- Receptores del TNF. Dominios extracelulares triméricos ricos en cisteína conservados y mecanismos de transducción de señales intracelulares compartidos que inducen la apoptosis o estimulan la expresión génica.

5- Receptores con siete hélices –alfa transmembranarias. Median las respuestas rápidas transitorias a las quimiocinas y a diversos mediadores inflamatorios diferentes.



**Figura II.9 Estructura de receptores de citoquinas.** Los receptores de citoquinas son clasificados en distintas familias en base a las estructuras de dominio extracelular y mecanismos de señal.

### 3.4 Citocinas producidas en las respuestas inmunes innatas.

Estas citocinas se producen de forma inmediata tras el contacto de las células implicadas en las respuestas inmunes innatas con un agente extraño. Los monocitos y macrófagos activados son la principal fuente de estas moléculas aunque también pueden ser producidas por linfocitos activados y otras células no pertenecientes al sistema inmune, como células endoteliales y fibroblastos<sup>74,75</sup>.

#### 3.4.1 Factor de Necrosis Tumoral

El TNF es el principal y del los primeros mediadores de la respuesta inflamatoria aguda frente a bacterias gramnegativas y otros microorganismos infecciosos, y es responsable de numerosas complicaciones sistémicas de infecciones graves.



El principal origen celular del TNF son los fagocitos mononucleares activados. Otras células como Linfocitos T, Linfocitos NK y mastocitos también pueden secretar esta proteína.

El TNF se sintetiza en forma de proteína de membrana no glucosilada de tipo II, y es capaz de unirse al receptor TNF tipo II (TNF-RII).

La principal función fisiológica del TNF es estimular la atracción de neutrófilos y monocitos hasta los focos de infección y activar a estas células para que erradiquen los microorganismos. Actúa sobre las células endoteliales vasculares para que expresen moléculas de adhesión que hacen que la superficie endotelial sea adhesiva para los leucocitos, primero los neutrófilos y posteriormente los monocitos y linfocitos. También estimula a los macrófagos para que secreten quimiocinas que aumentan la afinidad de los leucocitos por las integrinas e inducen la quimiotaxis y el reclutamiento de los leucocitos. Actúa también sobre los fagocitos mononucleares para estimular la secreción de IL-1<sup>76</sup>.

En las infecciones graves el TNF se sintetiza en grandes cantidades y produce alteraciones clínicas y anatomopatológicas sistémicas, actuando como hormona endocrina en diferentes niveles. En el hipotálamo actúa como pirógeno endógeno. En los hepatocitos estimula proteínas plasmáticas y fibrinógeno, constituyendo la respuesta en fase aguda frente a estímulos inflamatorios. En grandes cantidades  $10^{-7}$  se produce depresión miocárdica y vasodilatación arterial, caracterizado por situación de shock. Se puede producir trombosis intravascular, principalmente como pérdida de las propiedades anticoagulantes normales del endotelio. También produce alteraciones metabólicas graves como hipoglucemias, por una utilización excesiva de la glucosa por el músculo.

<b>CITOCINA</b>	<b>TAMAÑO (kD)</b>	<b>CÉLULA ORIGEN</b>	<b>DIANAS CELULARES</b>	<b>EFFECTOS BIOLÓGICOS</b>	<b>RECEPTORES</b>
<b>Factor Necrosis Tumoral (FNT)</b>	17 kD	Macrófagos, Linfocitos T	C.Endoteliales Neutrófilos	-Inflamación, coagulación, fiebre, síntesis proteínas fase aguda, catabolismo, apoptosis.	Receptores TNF
<b>IL-1</b>	17 kD	Macrófagos, células endoteliales, células epiteliales	Hígado c.endoteliales, Hipotalamo	Inflamación, coagulación, Fiebre, síntesis proteínas fase aguda.	Familia del receptor IL-1
<b>Quimiocinas (IL-8)</b>	8-12 kD	Macrófagos, células endoteliales, Linfocitos T, fibroblastos, plaquetas	Leucocitos	Leucocitos: quimiotaxis, activación y migración a los tejidos	Receptores acoplados a proteína G
<b>IL-12</b>	35 kD	Macrófagos, células dendríticas	Linfocitos T, NK.	Linfocitos T.: diferenciación TH1 NK y linfocitos T: síntesis IFN $\gamma$ , actividad citotóxica	Receptores citocinas tipo I
<b>IFN tipo I (IFN-<math>\alpha</math>, IFN-<math>\beta</math>)</b>	15-20 kD 20-25 kD	-Macrófagos -Fibroblastos	Todas células	Aumento de la expresión CPH I. Linfocitos NK: activación.	Receptores de citocinas tipo II
<b>IL-10</b>	34-40 kD	Macrófagos, Linfocitos T	Macrófagos, células dendríticas	Inhibición síntesis IL-12 y de expresión coestimuladores y de moléculas CPH de clase II	Receptores de citocinas tipo II
<b>IL-6</b>	19-26 kD	Macrófagos, células endoteliales, Linfocitos T	Hígado, Linfocitos B	Síntesis proteína de fase aguda. Proliferación linfocitos productores anticuerpos	Receptores de citocinas tipo II
<b>IL-15</b>	13 kD	Macrófagos, otros	Linfocitos NK, Linfocitos T	Proliferación	Receptores de citocinas tipo I
<b>IL-18</b>	17 kD	Macrófagos	Linfocitos NK y linfocitos T	Síntesis de IFN- $\gamma$	Familia del receptores IL-1
<b>IL-23</b>	19 kD	Macrófagos, células dendríticas	Linfocitos T	Mantenimiento de linfocitos T productores de IL-17	Receptores citocinas tipo I
<b>IL-27</b>	28 Kd	Macrófagos, células dendríticas	Linfocitos T, NK	Inhibición de los linfocitos TH1, Síntesis de IFN- $\gamma$	Receptores citocinas tipo I

**Tabla II.1 Tabla resumen de las características fundamentales de actuación de las citocinas.**

El TNF- $\alpha$  como prototipo de citoquina proinflamatoria, no ha sido detectada de forma consistente en pacientes sometidos en cirugía cardíaca<sup>77</sup>. La dificultad de detección del TNF- $\alpha$  puede deberse a dos motivos. Una de las razones de falta de

detección del TNF- $\alpha$  es la que apuntan los autores Duggan et al.<sup>78</sup> la observación de la profunda inhibición de la expresión genética, por la disminución de la síntesis proteica. El otro motivo encontrado en la literatura se explica por la cinética de unión de la fracción larga del TNF- $\alpha$  a su receptor, lo que ocasiona consecuentemente la no detección por Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA). Otros autores con intención de salvar estos obstáculos, han optado por la determinación de RNAm por PCR, que ofrece la capacidad de cuantificarlo, aunque el RNAm puede no reflejar directamente los niveles proteicos por un cambio en la transcripción<sup>79</sup>.

### **3.4.2 Interleucina-10**

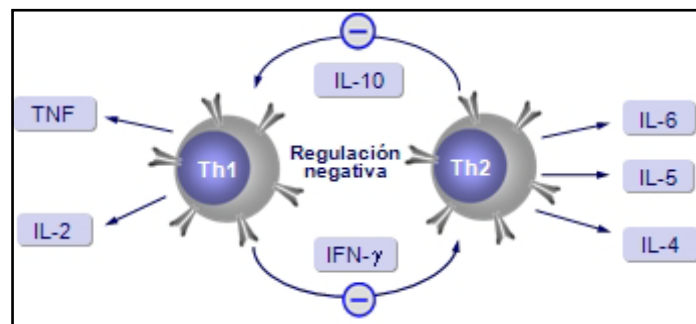
Es un inhibidor de los macrófagos y células dendríticas activadas y, de esta forma, participa en el control de las reacciones inmunitarias innata y de la inmunidad celular. La IL-10 es un inhibidor de las respuestas inmunitarias del huésped, particularmente las respuestas en las que participan los macrófagos.

La IL-10 es un miembro de una familia de citocinas triméricas unidas no covalentemente, de las cuales cada cadena está formada por un dominio con un fascículo de seis hélices que se intercala con el de la otra cadena. Otras interleucinas de la misma familia incluyen IL-19, IL-20, IL-22, IL-24 e IL-26. El receptor de la IL-10 pertenece a la familia del receptor de citocinas de tipo II. STAT3 es la principal molécula de transducción de señales distal inducida por la IL-10. La IL-10 se sintetiza principalmente por los macrófagos activados y por los linfocitos T reguladores. Su regulación se debe a una retroalimentación negativa, debido a que se produce por los macrófagos e inhibe a los mismos.

Los efectos biológicos de esta interleucina se deben a su capacidad de inhibir muchas de las funciones de los macrófagos activados. Los macrófagos responden a los

microorganismos secretando citocinas y expresando co-estimuladores que potencian la activación de los linfocitos T y la inmunidad celular. La IL-10 actúa sobre los macrófagos activados para finalizar estas respuestas y devolver al sistema a su estado de reposo cuando se ha erradicado la infección microbiana.

La IL-10 inhibe la síntesis de IL-12 por los macrófagos y las células dendríticas activados. Como la IL-12 es un potente estímulo para la secreción de IFN- $\gamma$  y es un inductor de las relaciones inmunitarias innatas y celulares frente a los microorganismos intracelulares, la IL-10 se descubrió como inhibidor de la síntesis de IFN- $\gamma$ . La IL-10 inhibe la expresión de coestimuladores y de moléculas de CPH de la clase II sobre los macrófagos y las células dendríticas. La IL-10 actúa inhibiendo la activación de linfocitos T y finalizando las reacciones inmunitarias celulares<sup>80</sup>.



**Figura II.10 Acción de la IL-10 e IFN- $\gamma$  sobre las células T colaboradoras.**

Los efectos antiinflamatorios de la IL-10 importantes para la CPB incluyen la inhibición de la síntesis de citoquinas inflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8)<sup>81</sup>. La producción de IL-10 se estimula por el TNF- $\alpha$ <sup>82</sup>. La IL-10 no inhibe la producción de receptores para TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ . Se ha visto un incremento de niveles de IL-10 durante CBP después de un incremento de citoquinas proinflamatorias, como TNF- $\alpha$ , y quizás represente una respuesta endógena para limitar la respuesta inflamatoria<sup>83,84,85</sup>.

### **3.4.3 Interleucina-6**

Citocina que participa en la inmunidad innata y adaptativa. Se sintetiza por fagocitos mononucleares, células endoteliales vasculares, fibroblastos y otras células en respuesta a los microorganismos y otras citocinas, sobre todo IL-1 y TNF. También se sintetiza en la inmunidad adaptativa por los linfocitos T activados.

Su forma funcional es un homodímero, y cada subunidad forma un dominio globular con cuatro hélices  $\alpha$ . Sus receptores son para citocinas tipo I. La subunidad de transducción de señales de 130kD se denomina gp 130. La principal vía de transducción de señales es la activación Jak1 y STAT3.

Tiene acciones variadas. En la inmunidad innata estimula la síntesis de proteínas de la fase aguda por los hepatocitos. También estimula la producción de neutrófilos a partir de progenitores de la médula ósea, habitualmente actuando de manera concertada con factores estimuladores de colonias. En la inmunidad adaptativa la IL-6 estimula el crecimiento de los linfocitos B que se han diferenciado en células productoras de anticuerpos. También existen datos nuevos de que la IL-6 favorece las relaciones inmunitarias celulares estimulando la síntesis de algunas citocinas proinflamatorias (IL-17) e inhibiendo la generación y las acciones los linfocitos T reguladores. Junto con el TNF- $\alpha$  y la IL-1 $\beta$ , es un pirógeno endógeno.

En cirugía cardíaca el estímulo para la elevación de IL-6 incluye las endotoxinas, TNF-  $\alpha$ , y IL-1<sup>86,87</sup>. La IL-6 habitualmente aparece en el plasma entre 30 minutos y 2 horas después del estímulo, siendo su pico máximo detectado entre 4-6 horas, y precede al incremento de proteínas de fase aguda<sup>88</sup>. Esto se debe a que la elevación de la IL-6 ocurre más tarde en la cascada inflamatoria, y su aparición depende de la up-regulation de su síntesis por otras citoquinas<sup>89</sup>. El papel de IL-6 en la alteración de la farmacocinética y farmacodinámica de la administración de drogas utilizadas en CPB es

desconocido, pero quizás sea sustancial dado su papel como pirógeno<sup>90</sup>, activador de la síntesis de proteína de fase aguda<sup>91</sup> y depresor miocárdico<sup>92</sup>. En contraste con otras citoquinas como TNF- $\alpha$  y IL-1 $\beta$ , las cuales tienen una variabilidad durante CPB, los niveles de IL-6 están elevados de una forma constante durante cirugía cardíaca<sup>15,19,93</sup>.

### **3.4.4 Interleucina-8**

Originariamente llamada IL-8, pertenece a la familia de la quimiocinas CXC o quimiocinas  $\alpha$ , recibiendo la denominación CXCL8.

Sus receptores están acoplados a la proteína G con dominios  $\alpha$ -helicoidales transmembranarios. Cuando son ocupados por el ligando, estos receptores actúan como proteínas de intercambio de GTP, catalizando la sustitución del difosfato de guanosina (GDP) unido por GTP. La forma asociada al GTP de estas proteínas G puede activar a diversas enzimas celulares que modulan la configuración de las proteínas del citoesqueleto y la afinidad de las integrinas. Los receptores de estas quimiocinas se expresan en los leucocitos, en su mayoría linfocitos T. Los receptores para CXCL8 son CXCR1 y CXCR2.

Es producida por una amplia variedad de células, tras su estimulación con diferentes señales que incluyen a la IL-1, TNF, endotoxina y diferentes virus; también es producida por las plaquetas. Los receptores para la IL-8 se encuentran en diversos tipos celulares. Esta quimiocina ejerce un papel primordial en la iniciación de la respuesta inflamatoria al promover la quimiotaxis y posterior degranulación de los neutrófilos, “explosión oxidativa respiratoria” (*burst* respiratorio), regulación de la migración transendotelial de neutrófilos, y del pico plasmático de neutrófilos. Además, desarrolla una acción quimiotáctica sobre otras células entre las que se encuentran los linfocitos T y los basófilos. Sobre estos últimos estimula la liberación de histamina. Algunas de las

acciones proinflamatorias del TNF- $\alpha$  y la IL-1 son mediadas por la secreción de IL-8, que por tanto actúa como un mediador secundario de los procesos inflamatorios<sup>70</sup>.

La regulación de las células polimorfonucleares sugiere que la IL-8 tiene un papel muy importante en el desarrollo de respuesta inflamatoria sistémica durante cirugía cardiaca.

Existen numerosos estudios que evidencian incrementos de IL-8 e plasma durante CPB<sup>15,94,95,96,97,98</sup>. Su elevación parece estar inducida por TNF- $\alpha$ , y suele preceder o coincidir con el pico de IL-6<sup>99</sup>. La aparición de IL-8 en plasma durante cirugía cardiaca está asociada con el incremento de elastasa leucocitaria, la cual está elevada en respuesta a la activación celular y se encuentra asociada a la disfunción de órganos<sup>39</sup>. La expresión de IL-8 RNAm expresión tiene una retroalimentación positiva en corazón y músculo esquelético después de cirugía cardiaca<sup>100</sup>. El incremento de esta interleucina es termo-sensible, incrementándose con el enfriamiento y recalentamiento posterior,<sup>101</sup> y quizás tenga un impacto negativo en los pacientes de alto riesgo.

### **3.5 Citocinas producidas en las repuestas inmunes adaptativas.**

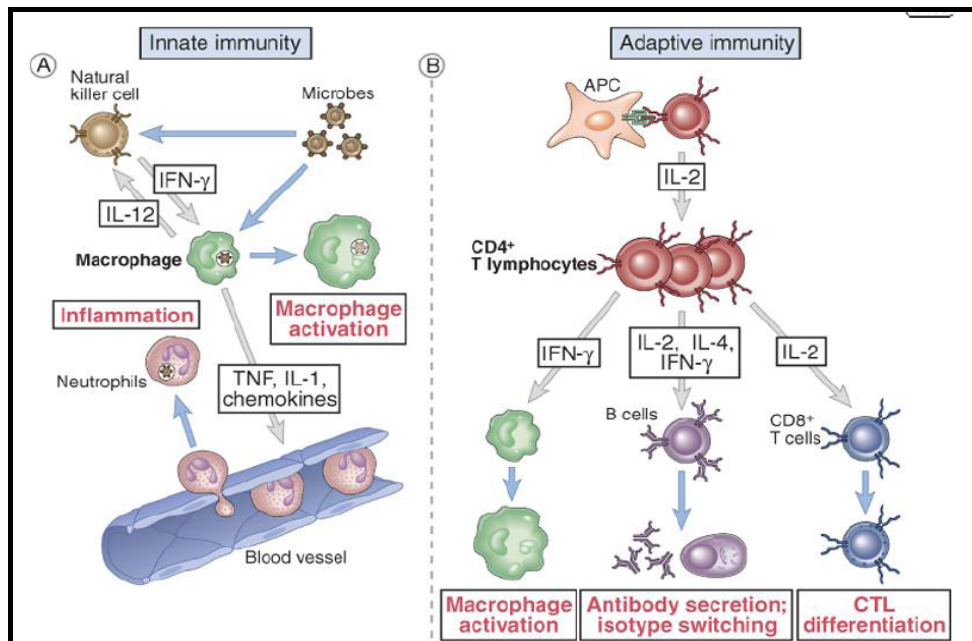
En respuesta a una estimulación antigénica, los linfocitos T se activan, proliferan y se diferencian hacia células efectoras específicas. Estas células ejercen sus funciones produciendo una serie de moléculas solubles, verdaderas artífices de los mecanismos efectoros de la respuesta inmune adaptativa<sup>102</sup>.

Los linfocitos T CD4+, como consecuencia de una estimulación antigénica, pueden diferenciarse hacia linfocitos T cooperadores de tipo Th1 o Th2, estando esta diferenciación en parte condicionada por las citocinas que se encuentran en el medio. Así, la presencia de IL-12 promueve la diferenciación hacia Th1, mientras que la IL-4

## Introducción

condiciona el desarrollo Th2. Los linfocitos Th1, en colaboración con los macrófagos, están implicados en la respuesta inmune celular, mientras que los Th2 promueven la respuesta inmune humoral.

Para llevar a cabo su función los linfocitos Th1 secretan IL-2, IFN-gamma y TNF, mientras que los Th2 producen IL4, IL-5, IL-10 e IL-13. Se han descrito otras subpoblaciones de linfocitos T CD4+ efectores que secretan un perfil de citocinas diferente y llevan a cabo funciones específicas. Este es el caso de los linfocitos T reguladores de los que se han descrito varios tipos. Los linfocitos T CD8+ se diferencian hacia linfocitos T citotóxicos como respuesta a la estimulación antigénica y a la presencia de citocinas secretadas por otras células. Ejercen su función efectora mediante la secreción fundamentalmente de IL-2, IL-16, IFN- $\gamma$  y TNF. Finalmente hay una serie de citocinas que pueden ser producidas por ambos tipos de linfocitos T, CD4+ y CD8+, tales como IL-2, GM-CSF y TGF- $\beta$ .



**Figura II.11** En la inmunidad innata las citoquinas se producen por macrófagos y células natural killer mediada por reacciones inflamatorias tempranas. En la inmunidad adaptativa, las citoquinas estimulan la proliferación y diferenciación de macrófagos.



### **3.6 Citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias**

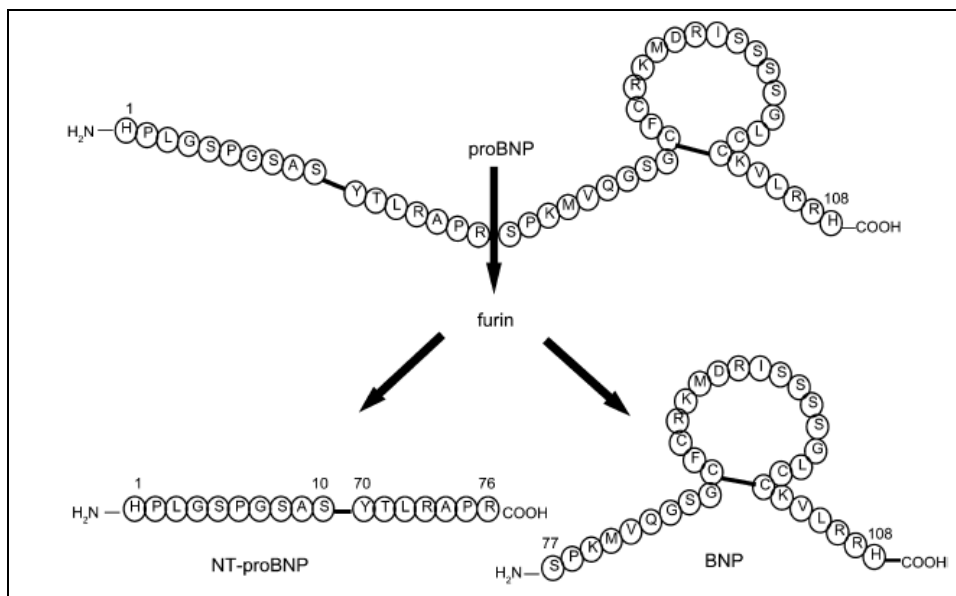
En relación con la respuesta inflamatoria algunas citocinas favorecen el desarrollo de la misma (citocinas proinflamatorias) mientras que otras ejercen un efecto supresor de la inflamación (citocinas inmunosupresoras). Las citocinas con actividad antiinflamatoria e inmunosupresora inhiben el crecimiento celular o suprimen la secreción de otras citocinas<sup>102</sup>. Entre ellas se encuentran la IL-4, IL-13 e IL-10, que activan las acciones de los linfocitos B a la vez que inhiben las respuestas inflamatorias. La IL-10 es la citocina inmunosupresora por excelencia. También se incluye en este apartado el TGF- $\beta$  que, inhibe el crecimiento y la función de muchos tipos celulares, la síntesis de determinadas citocinas y la actividad citotóxica natural y específica. Finalmente, los interferones tipo I ( $\alpha$  y  $\beta$ ), también se pueden considerar citocinas supresoras debido a su capacidad antiproliferativa y a su efecto regulador de la producción de citocinas proinflamatorias. En el grupo de las citocinas con actividad proinflamatoria se incluyen las producidas por los monocitos y macrófagos activados durante las respuestas inmunes innatas, aunque también pueden ser producidas por linfocitos activados (Th1 o citotóxicos), y otras células no pertenecientes al sistema inmune. Las principales citocinas que participan en los acontecimientos celulares y moleculares asociados con los fenómenos inflamatorios son la IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  y algunos miembros de la familia de las quimiocinas. Otra importante citocina proinflamatoria es el IFN- $\gamma$ , producido por linfocitos Th1 en las respuestas inmunes específicas y por células NK activadas.

## 4. MARCADORES SÉRICOS EN CIRUGÍA CARDIACA.

### 4.1 Importancia NT- proBNP en cirugía cardiovascular.

Los péptidos natriuréticos han sido emergentes en los últimos años, como herramientas diagnósticas de enfermedades cardiovasculares. La familia contiene tres péptidos ANP (Atrial natriuretic peptide), BNP (B-type natriuretic peptide), CNP (C-type natriuretic peptide), que participan en la homeostasis cardiovascular y cardiorrenal.

El BNP es sintetizado predominantemente en las paredes ventriculares cardíacas siendo su principal estímulo la distensión de los miocitos. El gen que codifica BNP se encuentra localizado en el cromosoma 1 y codifica la prohormona proBNP con 108 aminoácidos. Tras la maduración de esta prohormona, se encuentra en plasma la fracción C-terminal que es la molécula de BNP biológicamente activa y la fracción aminoterminal NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide)



*Figura II.12 Dibujo esquemático de proBNP que muestra la escisión enzimática y conversión en BNP activo biológicamente y NT-proBNP*

Estas dos moléculas se encuentran en la misma proporción en plasma en sujetos sanos. Los valores normales NT- proBNP en sujetos <75 años 125 pg/ml, y en mayores de 75 años 450 pg/ml<sup>103, 104</sup>. Sin embargo se ha visto que en la disfunción del ventrículo izquierdo el valor del NT- proBNP es 2 a 10 veces mayor que el BNP, por lo que en fallo cardiaco el NT-pro BNP es mejor marcador que el BNP<sup>105,106,107</sup>. La vida media en plasma NT-proBNP es de 120 minutos, esto sugiere que cambios en la hemodinámica pueden suponer variaciones de NT-proBNP siendo evidente al menos realizando el test cada 12 horas.

Es una neurohormona cardiaca secretada en las paredes ventriculares, considerada como un marcador efectivo de severidad y pronóstico en los síndromes coronarios agudos y fracaso congestivo<sup>105,106,108,109,110,111</sup>.

Otros usos del NT-proBNP suponen su uso como marcador pronóstico de mortalidad, como se definió en el Copenaghen Hospital Heart Failure Study, (CHHF) en el que concluían que suponía un fuerte marcador pronóstico de mortalidad en 1 año de pacientes ingresados con insuficiencia cardiaca y disminución de la función ventricular<sup>112</sup>.

El análisis de esta hormona en cirugía cardiaca cada vez es más importante, y el número de publicaciones de NT-pro-BNP en el perioperatorio de cirugía cardiaca y no cardiaca va aumentando, donde se le da importancia a la elevación de NT-proBNP como marcador de disfunción del ventrículo izquierdo, factor predictivo de las complicaciones y estratificación del riesgo en el postoperatorio de cirugía cardiaca<sup>113,114,115,116</sup>. Kerbaul et al<sup>117</sup> encontró en su estudio de 65 pacientes, que valores elevados en el momento preoperatorio predecían mayor número de complicaciones postoperatorias. En este estudio se vio que los valores NT-proBNP, se correlacionan con fracción eyección del

ventrículo izquierdo (FEVI) y con la severidad de la enfermedad con la clasificación New York Heart Association (NYHA).

Otro factor importante de análisis es la interacción existente entre los valores de NT-proBNP y la respuesta inflamatoria. Se ha visto en enfermos de unidad de críticos y postoperados de cirugía cardíaca existe una correlación positiva entre los marcadores de respuesta inflamatoria como son PCR, IL-6, IL-8 y la elevación NT-proBNP<sup>118,119 120</sup>.

### **4.2 Valor de las enzimas cardíacas en el daño miocárdico en cirugía de revascularización coronaria**

Las troponinas (I, C, T), son proteínas reguladoras que se encuentran en el músculo estriado. Estas proteínas regulan la interacción de la actinmiosina. Sus niveles plasmáticos son bajos en pacientes sanos, pero cuando se produce una lesión miocárdica aguda se elevan al aumentar la fracción citosólica. La muerte celular y destrucción de su aparato contráctil hace aumentar los niveles plasmáticos de troponinas durante una semana<sup>121</sup>.

Los valores de biomarcadores cardíacos como son las enzimas (Troponina T, Troponina I, Creatín fosfoquinasa fracción sérica MBCPK-MB) nos indican daño miocárdico, y su utilización está ampliamente extendida en la cirugía de revascularización coronaria. La elevación de estas enzimas nos da información del daño miocárdico y la necrosis que se produce en el perioperatorio<sup>121</sup>. Durante la cirugía de revascularización coronaria sin CEC su elevación puede deberse a la pericardiectomía, manipulación cardíaca, y a la succión para estabilización así como periodos momentáneos de isquemia sin miocardioprotección. Durante la cirugía de revascularización coronaria con CEC, se suman múltiples causas a la producción de este daño miocárdico como es la atriectomía, la deficiente protección miocárdica, duración

del clampaje aórtico y “stunning miocárdico” (aturdimiento miocárdico), aparte de la isquemia miocárdica e infarto. Durante la derivación cardiopulmonar el corazón se encuentra parado y protegido con cardioplejia, durante este periodo el corazón se encuentra isquémico. Al final de la derivación cardiopulmonar el corazón se reperfunde y tras un periodo de isquemia puede producirse daño miocárdico y necrosis. Por el contrario en la cirugía de revascularización sin CEC el corazón sigue latiendo y este periodo de isquemia-reperfusión se evita. La serie de 1555 pacientes estudiada por Brown JR<sup>122</sup>, demuestra una mayor elevación de los valores de Troponina T en pacientes con CABG con CEC con pacientes CABG sin CEC.

La monitorización de estas enzimas en el postoperatorio asociado a la aparición de ondas Q de reciente aparición, en un principio sería diagnóstico de infarto agudo de miocardio en el postoperatorio<sup>121</sup>.

#### **4.3 Valor Acido láctico en cirugía cardiaca.**

La utilidad del ácido láctico arterial en cirugía cardiaca, se basa en que este metabolito nos da información del estado de perfusión sistémica, sobre todo cuando esta valoración es seriada. La elevación de los lactatos séricos en el postoperatorio inmediato de cirugía cardiovascular, es un indicador de hipoperfusión tisular e hipoxia, con aumento de la morbilidad que se asocia a un aumento de mortalidad.<sup>123</sup>

El ácido láctico (C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>) es una molécula monocarboxílica orgánica que se produce en el metabolismo de la glucólisis anaerobia. El ácido láctico se encuentra prácticamente en su totalidad en forma disociada como lactato. Es un compuesto energético importante ya que su metabolización aeróbica da lugar a la formación de 17 adenosín trifosfato (ATP). Cuando existe un déficit relativo de O<sub>2</sub> bien a nivel celular o

mitocondrial, se produce un funcionamiento “limitado” del Ciclo de Krebs y, por tanto, una limitada capacidad de producción de energía (ATP), lo que estimula la glucólisis anaerobia y con ello la formación de ácido pirúvico que al no poder ser metabolizado a través de la vía aerobia es convertido en ácido láctico<sup>124,125</sup>.

La acidosis láctica en cirugía cardíaca puede tener tres etiologías, la más frecuente es un *déficit en la demanda de oxígeno* que se requiere en los tejidos, por lo que se produce un glucolisis anaerobia con la producción final de lactato, que se da en circunstancias de perfusión sistémica baja. Las otras dos aunque menos frecuentes también han sido descritas como son un estado de *hiperglucemia* que elevaría la producción de ácido láctico, y una tercera causa sería la *alteración no ya de la demanda de oxígeno sino la utilización de la vía oxidativa*, demostrado por L. Landow<sup>126,127</sup>. Actualmente, estudios como los realizados por Jean-Michell Mailet y otros autores han tratado de evaluar los niveles de ácido láctico durante y después de la cirugía cardíaca; ellos plantean que la hiperlactatemia (ácido láctico mayor de 3 mmol/L) incluso a la llegada del paciente a la unidad de cuidados intensivos es capaz de identificar la población en riesgo de mortalidad después de la cirugía cardíaca, lo cual relacionaron además con la duración, en minutos, de la CEC, así como con la mayor administración de vasopresores intra y postoperatorios, donde las concentraciones elevadas de ácido láctico estuvieron relacionadas con acidosis metabólica<sup>128</sup>.

Se plantea además que la hiperglucemia asociada frecuentemente con la CEC por sí misma, podría inducir hiperlactatemia; estos niveles altos de glucemia son atribuidos a la secreción endógena de hormonas del estrés y citoquinas que conducen a la resistencia insulínica<sup>126</sup>.

La cuantificación en sangre del ácido láctico durante este tipo de cirugía ha sido de gran interés en los últimos años. El lactato es un producto final del metabolismo aeróbico y se encuentra en equilibrio dinámico con su precursor piruvato. La relación de lactato sérico/concentraciones de piruvato en sangre arterial es normalmente menor o igual a 10:1. Una relación lactato/piruvato mayor de 10:1, sugiere que la disponibilidad de oxígeno es inadecuada para las demandas metabólicas del paciente, mientras que incrementos en ambos valores (lactato y piruvato) entre ambos preservada, sugiere un defecto en la utilización oxidativa fue demostrado por L. Landow en 1993<sup>127</sup>.

Estudios como los realizados por Jean-Michel Maillet en 325 pacientes sometidos a cirugía cardíaca en el año 2003; y P. Demers en 1.376 pacientes sometidos también a cirugía cardíaca en; evidenciaron que niveles altos de lactato en sangre durante el bypass cardiopulmonar se asociaba con hipoperfusión tisular e incluso podría contribuir a complicaciones postoperatorias y muerte<sup>128,125</sup>.

S Inoue y M Kuro<sup>129</sup> en el año 2001, realizaron estudios similares en 124 pacientes en el centro cardiovascular nacional de Japón, y demostraron que la hiperlactatemia se manifestaba incluso en aquellos pacientes con mayor duración de la CEC y que elevaciones significativas del lactato se manifestaban al iniciarse el bypass cardiopulmonar. A pesar de que las extracciones de oxígeno no se incrementaron durante estos procedimientos, sí se encontró mayor extracción del mismo en el postoperatorio de los pacientes que alcanzaron mayores cifras de ácido láctico en extracorpórea. La duración del bypass cardiopulmonar y la ocurrencia de hipotensión al inicio de éste podría traer como consecuencia, acidosis láctica

Valores de lactato entre >2-4 mmol/L, según estudios, identifican a los pacientes de mayor riesgo de sufrir complicaciones postoperatorias, como son mayor necesidad de

horas de ventilación mecánica, días de estancia en la unidad de críticos, necesidades trasfusionales, asistencias mecánicas circulatorias o drogas vasoactivas<sup>130</sup>.

La acidosis láctica en cirugía cardíaca también es una manifestación de una inflamación sistémica y un exceso de citoquinas proinflamatorias. La respuesta inflamatoria sistémica después de cirugía cardíaca puede presentarse también en su forma más severa como shock vasopléjico, con resistencias vasculares sistémicas bajas con hipotensión, índice cardíaco alto, el cual se acompaña también de acidosis láctica. Autores como Perner<sup>131</sup>, han demostrado un aumento de L-lactato en la mucosa rectal, indicador de disfunción de la mucosa debido a isquemia durante CEC que contribuiría a la endotoxemia y consecuente respuesta inflamatoria.

Otros estudios se han centrado en la investigación de la perfusión esplácnica durante la CEC y su relación con la producción de lactato. Haisjackl<sup>132</sup> demostró que no existía tal hipoperfusión esplácnica durante la CEC. Midiendo los niveles de ácido láctico pre y post CEC, vio que se relacionaba no con la hipoperfusión esplácnica sino con la respuesta inflamatoria sistémica. Cremer<sup>133</sup> asoció el “síndrome de resistencias vasculares bajas” tras CEC con un exceso de producción de TNF y acidosis láctica.



## ***HIPÓTESIS Y OBJETIVOS***



### **III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.**

#### **1. HIPÓTESIS.**

La cirugía cardíaca produce una respuesta inflamatoria sistémica que se presenta con distintos grados de gravedad. El uso de la circulación extracorpórea incrementa esta reacción inflamatoria. Estrategias como la administración de corticoides se ha comprobado que disminuyen esta respuesta inflamatoria. En los últimos 20 años ha habido un resurgimiento de la cirugía cardíaca sin circulación extracorpórea con el objetivo de evitar también esta respuesta inflamatoria.

La hipótesis del estudio es que en la cirugía cardíaca de revascularización coronaria, el uso de la circulación extracorpórea representa un potente estímulo para la respuesta inflamatoria, que podría modificarse según se añadiera corticoides a la bomba extracorpórea, o por el contrario se evitara el uso de la bomba realizando una cirugía de revascularización coronaria sin CEC.

#### **2. OBJETIVOS.**

##### **Objetivo fundamental:**

1- Estudiar las diferencias en el comportamiento de la respuesta inflamatoria en las primeras 48 horas del postoperatorio, en la cirugía de revascularización coronaria con circulación extracorpórea convencional, y determinar la modulación de la respuesta inflamatoria cuando se añaden corticoides a la CEC o bien cuando se evita realizando

una cirugía sin circulación extracorpórea; mediante el diagnóstico de SIRS (Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica) y la determinación de citocinas séricas proinflamatorias (IL-6, IL-8) y antiinflamatoria (IL-10), y otros parámetros más inespecíficos inflamatorios (PCR, fibrinógeno y fórmula leucocitaria).

**Objetivos secundarios:**

2- Estudiar y comparar, el daño miocárdico posterior a la cirugía de revascularización coronaria mediante el análisis de enzimas cardíacas (CPK-MB y Troponina T) y el grado de correlación entre marcadores de respuesta inflamatoria.

3- Valorar niveles de NT-proBNP en los grupos, y su relación con los parámetros de respuesta inflamatoria estudiados en el postoperatorio de las diferentes técnicas quirúrgicas.

4- Valorar los niveles de ácido láctico, en el periodo postoperatorio y su relación con la producción de citocinas pro y antiinflamatorias.

5- Estudiar de forma comparativa las variables clínicas y la aparición de complicaciones postoperatorias, y su relación con las citocinas séricas.

6- Calcular, mediante el estudio comparativo de los grupos, la mortalidad y observar mediante análisis de supervivencia su relación con el síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.

## ***MATERIAL Y MÉTODO***



## **IV. MATERIAL Y METODO.**

### **1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio unicéntrico, prospectivo, comparativo, consecutivo y aleatorizado, para evaluar y comparar la respuesta inflamatoria en la cirugía de revascularización coronaria.

El proyecto de este estudio fue aprobado por el Comité Científico y el Comité Ético, de la Fundación para la Investigación del Hospital Universitario la Fe en el año 2007. Los pacientes incluidos en el estudio fueron informados y dieron su consentimiento por escrito.

Para la financiación de este estudio se solicitaron y fueron concedidas dos becas:

-“Ayudas y becas para el fomento de la investigación sanitaria en la Comunidad Valenciana”. Orden de 23 marzo de 2007, de la Conselleria de Sanidad.

-“Ayudas para la realización de Tesis Doctorales 2008.” Fundación para la investigación del Hospital Universitario la Fe.

#### **1.1 Diseño básico**

El cálculo del tamaño muestral (N) del proyecto se realizó basándose como variable fundamental la elevación de citocinas en cirugía cardíaca de revascularización coronaria, con el programa ENE 2.0, con una potencia=0,80 ( $\beta=20$ ), y un nivel de significación de p valor <0,05 sirviéndose de uso la bibliografía preexistente<sup>134</sup>. Este estudio determinó N=16 para encontrar diferencias estadísticamente significativas en las citocinas, decidiendo finalmente aumentar el tamaño muestral ya que se determinaban

variables secundarias como CPK-MB, Troponina T y NT-proBNP que necesitaban un tamaño muestral superior.

Se incluyeron finalmente 68 pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria de forma programada en el Hospital Universitario la Fe de Valencia desde Noviembre 2007 hasta Marzo 2010. Estos pacientes que se enrolaron en el estudio de forma consecutivo fueron divididos en tres grupos mediante método de aleatorización simple.

- A) Grupo de pacientes sometidos a **cirugía de revascularización coronaria sin CEC**.
- B) Grupo pacientes sometidos a **cirugía de revascularización coronaria con CEC** y administración de **1 g metilprednisolona** en el cebado de la bomba de CEC.
- C) **Grupo control** de paciente sometidos a **cirugía de revascularización coronaria con CEC**.

Se analizaron una serie de variables clínicas e inmunológicas determinadas en distintos puntos cronológicos del proceso (basal, 1 h posterior a la cirugía, 24 h, y 48 h), para poder así realizar un estudio comparativo de los dos grupos.

Dadas las características del estudio no fue ciego.

### **1.2 Selección de pacientes.**

#### A) Población de estudio.

Pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria de forma programada.

#### B) Criterios de inclusión

- Paciente con edades comprendidas entre 30-80 años de edad.
- Cirugía de revascularización coronaria programada, no urgente.



C) Criterios de exclusión.

- Pacientes inmunocomprometidos.
- Fiebre o infección activa 1 semana antes previa a la cirugía.
- Antecedentes de neoplasia maligna
- Intervención quirúrgica 6 meses previos antes de la cirugía.
- Uso preoperatorio de esteroides y antifibrinolíticos (últimas 6 semanas)
- Diabetes mellitus con glucemias basales superiores a 200 mg/dl.
- Creatinina  $\geq 2$  mg/dl.
- Existencia de coagulopatía.
- Alteraciones clínica relevantes de laboratorio: Bilirrubina  $\geq 1,5$ , Hemoglobina  $\leq 10$  mg/dl, plaquetas  $\leq 100.000 \cdot 10^9/L$ , Leucocitos  $< 3000$  ó  $14.000 \cdot 10^9/L$ .

## **2. METODOLOGÍA**

### **2.1 Datos de la historia clínica.**

De cada paciente se valoraron los siguientes datos.

#### **2.1.1. Preoperatorio.**

A) Datos demográficos:

- Edad y sexo.
- Peso, talla y Superficie corporal.

B) Antecedentes personales

- HTA
- DM

- Tabaquismo
- Dislipemia
- ACV (accidente cerebro-vascular)
- Arteriopatía periférica
- Enfermedades respiratorias crónica.
- CCV previa

C) Clínica de indicación de cirugía

- Angina estable, inestable, IAM agudo, IAM antiguo.

D) Clínica previa a la cirugía:

- Valoración de la disnea en Insuficiencia Cardíaca con la Clasificación funcional de la **New York Heart Association** (NYHA I-IV). Valora la actividad física del paciente con Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC), definiendo cuatro clases en base a la valoración subjetiva que hace el médico durante la anamnesis sobre la presencia y severidad de la disnea. Clase funcional I: Actividad habitual sin síntomas. No hay limitación de la actividad física. Clase funcional II: El paciente tolera la actividad habitual, pero existe una ligera limitación de la actividad física, apareciendo disnea con esfuerzos intensos. Clase funcional III: La actividad física que el paciente puede realizar es inferior a la habitual, está notablemente limitado por la disnea. Clase funcional IV: El paciente tiene disnea al menor esfuerzo o en reposo, y es incapaz de realizar cualquier actividad física.
- **Clínica angina**: El grado de angina, según su gravedad y la limitación funcional que impone al paciente, la angina de esfuerzo se divide en cuatro grados siguiendo la clasificación de la Canadian Cardiovascular Society<sup>135</sup>. Grado I: La actividad física no causa dolor; éste aparece con los esfuerzos

extenuantes, rápidos o prolongados. Grado II: Limitación leve de la actividad física; el dolor aparece al caminar con paso normal dos o más travesías o subir más de un piso. Grado III: Limitación importante de la capacidad funcional; el dolor se presenta al subir un piso o caminar con paso normal una travesía. Grado IV: Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin la aparición de angina; el dolor puede aparecer en reposo.

- **IAM Q y no Q:** Se consideró Infarto agudo de miocardio (*IMA agudo*) aquel ocurrido en un periodo de tiempo menor a 90 días de la intervención, *IAM antiguo* > 90 días de la intervención.

E) ECO pre-CCV y estudio angiohemodinámico.

- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)
- Válvulas: estenosis, insuficiencia
- Presión arteria pulmonar media (PAPm)
- Árbol coronario

F) Valoración riesgo cardiovascular

- Puntuación del Euroscore

**2.1.2 Intraoperatorio**

- Tº de Cirugía
- Tiempo de CEC
- Tiempo de clampaje aórtico
- Tª mínima en CEC/ Tª sin bomba
- Nº de by-pass (arteriales, venosos)

- Salida en ritmo de Marcapasos
- Utilización de drogas vasoactivas
- Utilización del balón de contrapulsación
- Consumo de hemoderivados en el acto quirúrgico: N° de Unidades de concentrados de hematíes (UCH), plasma fresco congelado(PFC) y plaquetas.
- Complicaciones Intraoperatorias.

### **2.1.3 Postoperatorio**

Todos los datos se recogieron en tramos horarios 1h, 24 h, 48 h, posterior a la cirugía.

#### A) Parámetros hemodinámicos.

- Presión arterial media (PAM)
- Índice cardiaco (IC)
- Presión arterial pulmonar media (PAPm)
- Saturación venosa mixta (SVO<sub>2</sub>)
- Índice de Resistencias vasculares sistémicas (IRVS)
- Presión venosa central (PVC)

#### B) Parámetros respiratorios

- Relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>
- Uso de Ventilación mecánica no invasiva (VMNI)
- Hallazgos en Radiografía de Tórax (Rx Tórax)
- Horas de ventilación mecánica.
- Reintubación.

C) Temperatura.

D) Tratamiento en Reanimación

- Farmacológico: Antiarrítmicos, drogas vasoactivas (nitroglicerina, dopamina, dobutamina, noradrenalina, adrenalina, levosimendan)
- Medidas de soporte cardiaco: Marcapasos, uso de balón de contrapulsación, Membrana oxigenación extracorpórea (ECMO)

E) Complicaciones:

- Cardiacas, respiratorias, infecciosas, renales y otras.
- **Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS):** Definición según los criterios de la Conferencia de Consenso de la Society of Critical Care Medicine (SCCM) y el American College of Chest Physicians (ACCP) de 1992: 2 o más de las siguientes condiciones <sup>53</sup>: Temperatura  $> 38^{\circ} \text{C}$  ó  $< 36^{\circ} \text{C}$ , frecuencia cardíaca  $> 90$  latidos por minuto, frecuencia respiratoria  $> 20$  respiraciones por minuto o P art.  $\text{CO}_2 < 32 \text{ mm Hg}$ , recuento de leucocitos  $> 12000 \text{ células/mm}^3$ ,  $< 4000 \text{ cél/mm}^3$  o  $> 10\%$  de formas inmaduras
- **Infarto agudo de miocardio postoperatorio**, definido como elevación significativa de enzimas cardíacas junto a cambios electrocardiográficos como elevación ST o aparición de nuevas ondas Q.
- Criterios de instauración **ECMO** (Membrana de oxigenación extracorpórea): Un índice cardíaco  $< 2 \text{ l.min.m}^{-2}$ , PA  $< 90 \text{ mmHg}$  y PCP  $> 20 \text{ mmHg}$ .
- El **Síndrome de Bajo Gasto Cardíaco (SBGC)**, definido como Índice cardíaco (IC) es inferior a  $2\text{-}2,4 \text{ l.min.m}^{-2}$  y evidencia de disfunción orgánica, como es una elevación de lactato o una diuresis por debajo de  $0,5 \text{ ml/kg/h}$  durante más de una hora<sup>136</sup>.

- La **insuficiencia renal aguda**, como complicación postoperatoria se definió como la elevación creatinina  $>2\text{mg/dl}$ , que correspondería al estadio 2 de la escala AKIN (Acute Kidney Injury Network)<sup>137</sup>.

F) Estancia

- Días de estancia en reanimación.
- Reingreso en reanimación, causa

G) Supervivencia.

- Exitus en el postoperatorio inmediato
- Supervivencia en 24 meses.

**2.2 Técnica anestésico-quirúrgica.**

La anestesia se realizó de forma similar en los grupos. Los equipos de anestesiología, enfermería y cirugía fueron siempre los mismos.

**2.2.1 Monitorización.**

Se monitorizó de forma continua la frecuencia cardiaca y el electrocardiograma (ECG de 12 derivaciones) con la derivación D II y V5 en pantalla, pulsioximetría digital, capnografía y presión arterial invasiva mediante catéter de arteria radial. Control continuo de la temperatura central con termómetro faríngeo, y temperatura venosa central durante el período de CEC. Sondaje urinario y control de diuresis cada 30 min, y cada 15 min en CEC. Tras la inducción anestésica se inserta una vía central en la yugular interna con catéter de Swan-Ganz (Monitor Vigilance, Edwards Critical Care). Con todo ello se monitoriza de forma continua: Presión arteria pulmonar (PAP), presión venosa central (PVC) y la Presión arterial (PA), además se puede comprobar la presión capilar pulmonar (PcAP), el Índice de resistencias vasculares sistémicas (IRVS)

y pulmonares (IRVP), el índice cardíaco (IC) y la saturación venosa mixta de oxígeno (SvO<sub>2</sub>).

Controles de gasometría arterial seriados a lo largo de toda la cirugía. (PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, Hb, Hto, Calcio, K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, Ph, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)

### **2.2.2 Inducción y mantenimiento.**

La inducción se realizó teniendo en cuenta la situación clínica del paciente. Tras una adecuada preoxigenación se induce con una combinación de fármacos como midazolam (0,05-0,2 mg/kg), etomidato (0,2 mg/kg), y fentanilo (1 µg/Kg). Como relajante muscular se utilizó cisatracurio (0,1-0,2 mg /Kg) y en el caso de precisar una inducción rápida se utilizó succinilcolina (1-1,5 µg/kg).

Se realizó una anestesia general balanceada para el mantenimiento anestésico utilizando sevoflurano como hipnótico, y durante la CEC se utilizó midazolam. Como analgésico se administró fentanilo o remifentanilo a dosis anestésicas, utilizando siempre como relajante muscular cisatracurio (1-2 mg/Kg/h) en perfusión continua intravenosa.

La ventilación mecánica se mantuvo con una mezcla de O<sub>2</sub>/Aire con un volumen minuto y FiO<sub>2</sub> suficiente para conseguir normocapnia (PaCO<sub>2</sub>=35-40 mm Hg) y PaO<sub>2</sub> >150 mmHg. Se utilizó un respirador Temel Supra-CM. Todos los pacientes se mantuvieron en ventilación mecánica hasta el final de la intervención y durante las primeras horas del postoperatorio en la Unidad de Reanimación.

Todas las intervenciones quirúrgicas se realizaron a través de esternotomía media.

La anticoagulación se realizó administrando heparina sódica a razón de 3 mg/kg antes de la canulación de la aorta para mantener el tiempo de coagulación activado por encima de 400 segundos para los grupos B y C de pacientes con CEC, y para el grupo A

## ***Material y método***

---

se administró 1,5 mg/kg una vez estabilizado el corazón para mantener un TCA superior 250 segundos, estos controles se efectuaron con ACT PLUS<sup>®</sup> System Medtronic,

No se utilizó aprotinina en ningún paciente.

Como **protocolo transfusional**, el objetivo principal fue mantener la hemoglobina por encima de 8 g·dL<sup>-1</sup>. La decisión de transfundir se guió también teniendo en cuenta el estado general del paciente, la edad, la volemia estimada, y la función cardiovascular.

Las referencias para valorar la transfusión de plaquetas, factores de coagulación o plasma fresco congelado en presencia de sangrado activo, fueron el recuento de plaquetas, el tiempo de protrombina, al tiempo parcial de tromboplastina, los niveles plasmáticos de fibrinógeno y el tratamiento antiagregante previo.



***Figura IV.1 Fotografía de la monitorización y Bomba extracorpórea en quirófano***

### **2.2.3 Características de la CEC.**

Se utilizó un oxigenador de membrana de difusión con fibra hueca Jostra QUADROX PLS (Maquet Cardiopulmonary) y bomba centrífuga medtronic Bio-Medicus<sup>®</sup> (Bio-System)

El circuito de la CEC fue cebado con soluciones cristaloides y coloides de las



siguientes características: ringer lactato 750 ml, succinato de gelatina (gelafundina ®) 500ml, manitol al 20% (50 gramos), heparina sódica (1mg/kg), bicarbonato sódico (10-20 mEq), magnesio 1,5 gr lidocaína 200 mg, potasio 5 mEq.

Se añadió en el cebado de la bomba **1 g de metilprednisolona** (grupo B)

Se realizó hipotermia moderada con mínima temperatura alcanzada de 28° en CEC grupo B y C.

Para preservar el miocardio se administraron 1000 ml de solución cardiopléjica hemática en proporción (4:1) Cardi-Braun Mantenimiento (B.Braun Medical) en la raíz de la aorta, con dosis de reinyección de 400 ml cada 20 min. La composición de la solución cardiopléjica cristalóide extracelular se componía de citrato sódico, ácido cítrico monohidratado, glucosa monohidratada, cloruro potásico, cloruro sódico, dihidrogeno fosfato sodio, trometamol, administrada a una temperatura de 4°C.

La reperfusión se realizó con una solución de 500 ml de Cardibraun reperfusión (B Braun Medical S.A) compuesta por aspartosodio monohidrato, citrato sódico, ácido cítrico monohidratado, glucosa monohidratada, glutamato sódico, cloruro potásico, sodio dihidrogeno fosfato, trometamol.

Al finalizar la CEC se revirtió la heparinización mediante sulfato de protamina (Roche, Basle, Switzerland), a razón de 1 mg por cada 100 U de la dosis inicial de heparina, con controles del TCA hasta niveles basales (TCA inferior a 200 s).

En los pacientes que partía de valores de Hb >13-14 mg/dl se realizó extracción sanguínea 300-500 ml previa a la entrada en CEC, para posteriormente a la salida de CEC autotrasfudir la sangre completa del enfermo.

**2.2.4 Cirugía sin CEC.**

Después de la apertura del pericardio, se utilizó el estabilizador epicárdico para disminuir el movimiento regional miocárdico, y facilitar la disección y puntos de sutura. Se utilizó un estabilizador de succión epicárdica Octopus (Medtronic Inc., Minneapolis, MN). En los casos con dificultad para realizar la enucleación cardiaca necesaria para el acceso a los vasos de la cara lateral y posterior, o por mala tolerancia hemodinámica se utilizó el posicionador *Starfish positioner*.



***Figura IV.2 Imagen del estabilizador de succión epicárdica octopus***

La secuencia de revascularización, tras realizar una 1ª enucleación se realizó según el grado de complejidad técnica de mayor a menor. La secuencia más habitual fue revascularización de arteria marginal, arteria coronaria derecha, diagonal y descendente anterior. Se realizó primero las suturas proximales, para realizar una revascularización secuencial inmediata tras realizar las suturas distales.

Se intentó mantener normotermia  $>36^{\circ}$  en el grupo A sin CEC, evitando el enfriamiento gradual, controlando la  $T^a$  del quirófano, manta térmica y calentador de fluidos.

Se administró sulfato de manesio 2 g como prevención de arritmias y se instauró una perfusión de esmolol dosis de 50 - 300  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  para mantener una frecuencia cardiaca entre 55-75 lpm.

Se intentó mantener una TAM  $>75$  mmHg, optimizando la precarga en las fases donde se prevean episodios de hipotensión, como en la enucleación y reposicionamiento del corazón. El aumento de la precarga se realizó con cristaloides tipo ringer lactato o coloides como Hidroxietilalmidón (voluven 6%®), elevación de miembros inferiores y si hiciera falta con la utilización de  $\alpha_1$ -agonistas como fenilefrina.

Las indicaciones de reconversión a CEC se establecieron como PAM  $< 50$  mmHg persistente que no responde a la optimización de la precarga ni al tratamiento con aminas, arritmias malignas refractarias al tratamiento farmacológico o desfibrilable, modificaciones del ST  $>$  a pesar del tratamiento médico y uso del BIA, colapso cardiovascular evidenciado por ETE.

Al finalizar la cirugía se revirtió la heparinización mediante sulfato de protamina (Roche, Basle, Switzerland), a razón de 1 mg por cada 100 U de la dosis inicial de heparina, con controles del TCA hasta niveles basales (TCA inferior a 200 s).

### **2.3 Variables analizadas.**

Se utilizaron diferentes tiempos de análisis de variables:

- T0: Basal, posterior a la inducción previo a la esternotomía.
- T1: 1h posterior a la terminación de la cirugía.
- T2: 24h de la cirugía.
- T3: 48 h posterior a la cirugía.

A parte de las variables respiratorias y hemodinámicas ya citadas anteriormente, se realizó el análisis de parámetros inmunológicos y séricos.

### **2.3.1 Parámetros inmunológicos.**

Se analizaron tres interleuquinas en sangre en los tiempos (T0, T1, T2, T3):

- IL-6
- IL-8
- IL-10

### **2.3.2 Parámetros bioquímicos-hemograma-hemostasia.**

Se realizaron los siguientes análisis en los 4 tiempos T0, T1, T2, T3.

- Bioquímica: Creatinina, glucemia, electrolitos ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{+2}$ ) CPK-MB, Troponina T, ácido láctico.
- Hemograma: Hemoglobina, Hematocrito, leucocitos (monocitos, linfocitos, neutrófilos), plaquetas.
- Hemostasia: TTPA, Índice Quick, Fibrinógeno.

Otros biomarcadores analizados fueron la *Proteína C Reactiva*, como reactante de fase aguda inflamatoria el *NT-proBNP*, *ácido láctico* y *enzimas cardiacas (CPK-MB, Troponina T)*

## **2.4 Protocolo de laboratorio**

Los análisis de citoquinas de las muestras fueron realizadas por el mismo investigador en el Laboratorio de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia.

### **2.4.1 Aparatos**

#### **2.4.1.1 Centrífuga.**



*Figura IV.3 Fotografía de centrífuga Heraeus Megafuge1.0 R (Thermo Scientific®)*

### 2.4.1.2 Congeladores -80°C.



*Figura IV.4 Congelador vertical -80°C Eclipse 700V (RS Biotech)*

### 2.4.1.3 Agitador Vórtex.



*Figura IV.5 Agitador Vortex Velp Scientifica ZX-3.*

**2.4.1.4 Balanza de precisión.**



*Figura IV.6 Balanza de precisión Mettler AM 100. (Mettler instrumente AG, Greifensee Zurich)*

**2.4.1.5 Espectrofotómetro.**



*Figura IV.7 Espectrofotómetro SpectraMax®Plus 384 (Molecular Devices)*

## **2.4.2 Procesamiento analítico de las muestras**

### **2.4.2.1 Determinación de citoquinas. Método utilizado: Técnica ELISA.**

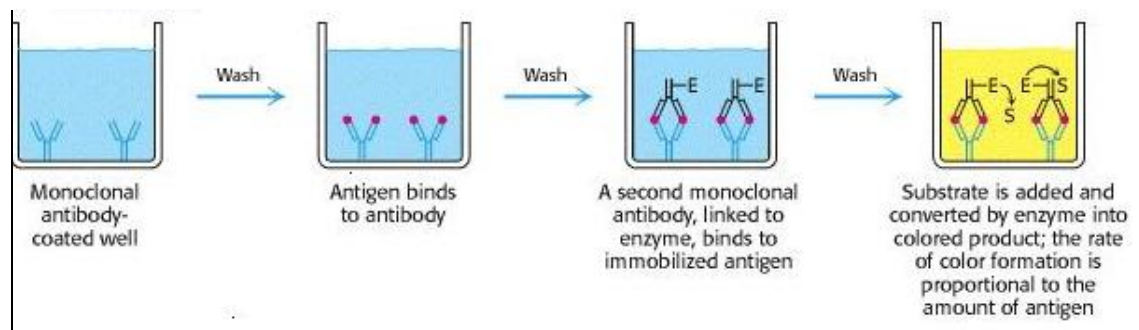
Se utilizó el mismo método analítico, Técnica ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, para la determinación de las citoquinas IL-10, IL-6, IL-8 en suero.

Este método inmunológico empleado para cuantificar la concentración de antígeno ofrece una sensibilidad y especificidad exquisita, por lo que es una técnica corriente en el uso clínico y de investigación.

Este método inmunohistoquímico de cuantificación está basado en la obtención de un antígeno o un anticuerpo puro cuya cantidad pueda medirse a través de una molécula indicadora. Cuando esta molécula está vinculada a una enzima por un enlace covalente, puede cuantificarse con un espectrofotómetro mediante la determinación de la velocidad con la que esta enzima transforma una sustancia transparente en un producto coloreado, esta valoración recibe el nombre de enzimoanálisis de adsorción (ELISA). Existen diversas variaciones ELISA, pero la técnica más utilizada es la determinación en *sándwich*, que es la que hemos utilizado en nuestro estudio. El análisis en *sándwich* recurre a dos anticuerpos diferentes que sean reactivos frente a epítomos distintos del antígeno cuya concentración pretende determinarse. Para ello, se une una cantidad fija de un anticuerpo (*anticuerpo de captura*) a una serie de soportes sólidos en paralelo, como son los micropocillos de plástico (*fase sólida*). Sobre estos micropocillos se añaden las soluciones exploradas que contienen antígenos (*interleuquinas*) a una concentración desconocida (*sueros a determinar*) o una serie de soluciones estándar con antígenos conocida (*curva estándar*), y se deja que se produzca la unión. Los antígenos



que no hayan quedado ligados se retiran mediante lavados, y se procede a añadir el segundo anticuerpo (*anticuerpo de detección*) que lleva asociada una enzima (*Estreptavidina-HRP*). El antígeno actúa como puente, de manera que cuanto mayor sea su presencia en las soluciones explorada o la estándar, se unirá una cantidad más grande del anticuerpo secundario ligado a enzima. Los resultados obtenidos con las soluciones estándar se emplean para elaborar la curva de unión del anticuerpo secundario en función de la concentración antigénica, a partir de la cual pueden deducirse las concentraciones del antígeno presentes en las soluciones exploradas.



**Figura IV.8** Figura que representa la Técnica sándwich ELISA.

#### 2.4.2.2. Preparación de las muestras.

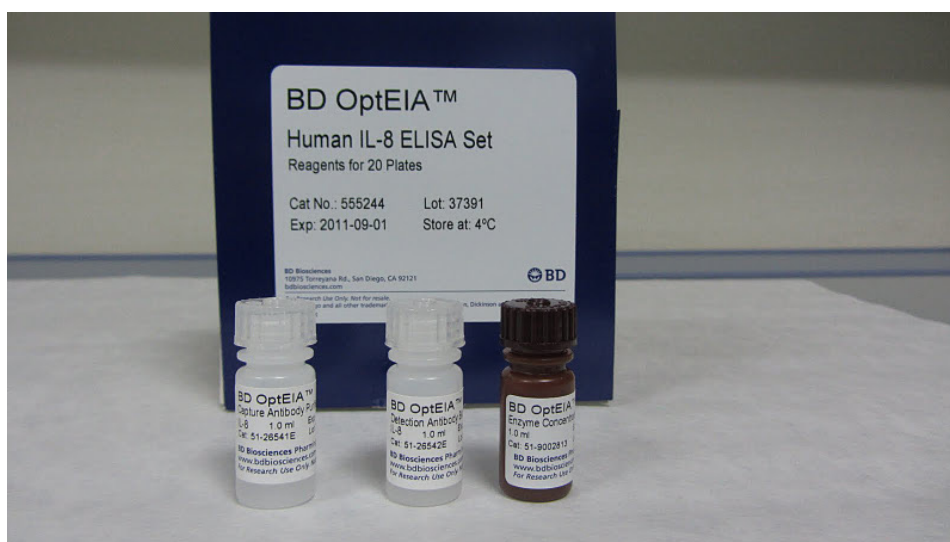
La extracción de muestras sanguíneas se realizó a través de la arteria radial obteniendo 6 ml que fueron depositados en 3 tubos secos. Tras centrifugar a 3000 rpm durante 10 min y recoger el sobrenadante, las muestras de suero fueron congeladas en tubos de ependorf a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta la determinación de niveles que se realizó mediante técnica de inmunoanálisis (ELISA -Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay).

### **2.4.2.3 Preparación de los reactivos.**

Para determinar IL-10, IL-8 e IL-6, se utilizaron 3 kits diferentes de enzimoimmunoanálisis denominados BD OptEIA™ Set Human IL-6, BD OptEIA™ Set Human IL-8, BD OptEIA™ Set Human IL-10.

Cada Kit contiene:

- Anticuerpo de captura: Anti-human IL-6, IL-8 ó IL-10.
- Anticuerpo de detección: Conjugado de biotina (Biotinylated anti-human IL-6, IL-8 ó IL-10).
- Enzima reactivo: Streptavidin-horseradish peroxidase conjugate.
- Estándar: Recombinante humana IL-6, IL-8 ó IL-10.



**Figura IV.9 Kit de análisis *BD OptEIA™ Set Human IL-8 (BD)***

Soluciones y tampones utilizados en la técnica:

- Coating buffer (tampón de revestimiento): Preparación del tampón bicarbonato.  $\text{NaHCO}_3$  0,84 g,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  0,35 g medidos en balanza de precisión y añadir hasta 100 ml de  $\text{H}_2\text{O}$ . Medir Ph para 9,5.
- Tampón de ensayo: PBS (tampón fosfato salino) con 10% SBF (suero bovino fetal). (BD Pharmingen™ Assay Diluent.)

- Tampón de Lavado (Wash Buffer): PBS con 0,05% Tween-20. (Biotrin).  
Preparado en fresco máximo para 3 día y almacenado 2-8° C.
- Solución sustrato: Tetrametilbenzidina (TMB) y Peróxido de Hidrógeno.  
(BD Pharmingen™ TMB Substrate Reagent Set)
- Solución de parada: 1M H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>.



*Figura IV.10 Solución TMB Substrate Reagent Set.*

Material adicional utilizado en el laboratorio:

- Microplacas de 96 pocillos para ELISA ( BD Falcon™ ELISA plates)
- Pipetas de precisión.
- Cilindro graduado de 1 litro.
- Agua destilada
- Tubos para preparación curva estándar.
- Parafilm

Preparación de la curva estándar:

Inicialmente se reconstituye el estándar liofilizada, calentándola hasta temperatura ambiente y añadiendo 1 ml de agua deionizada, se deja equilibrar 15 minutos y

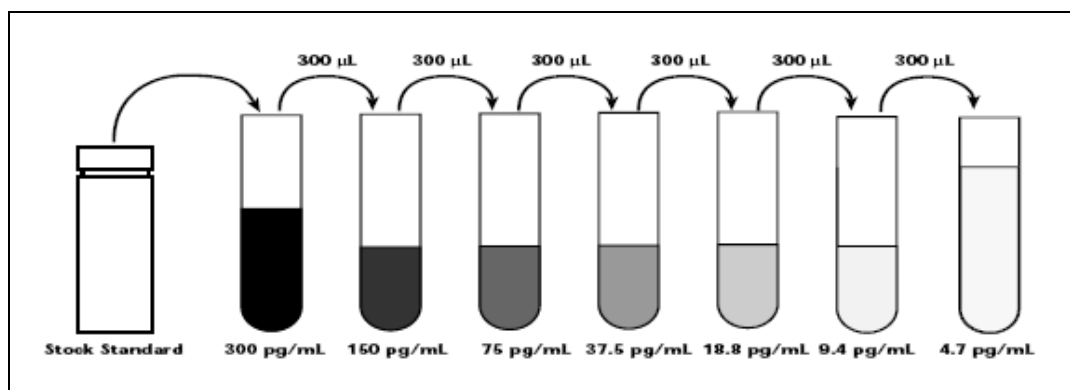
## ***Material y método***

---

posteriormente se alícuota en viales de polipropileno 50  $\mu\text{L}$  por vial y se congela a  $-80^{\circ}\text{C}$  para su almacenamiento.

Ejemplo de IL-6:

1. Se prepara 300 pg/ml la estándar de los viales de almacenados y congelado, previa descongelación y mezcla en vórtex.
2. Se añaden 300  $\mu\text{L}$  de diluyente de ensayo en 6 tubos. Se etiquetan sucesivamente 150 pg/mL, 75 pg/mL, 37.5 pg/mL, 18.8 pg/mL, 9.4 pg/mL, 4.7 pg/mL.
3. Se realizan las diluciones añadiendo 300  $\mu\text{L}$  de cada estándar al próximo tubo mezclando en el vórtex después de cada transferencia.
4. El diluyente de ensayo sirve como cero estándar con 0 pg/mL.



***Figura IV.11 Descripción gráfica de la preparación de la curva estándar de la IL-6***

Para la IL-10 la curva estándar se realiza igual pero con la dilución inicial 500 pg/mL y la sucesivas concentraciones de la estándar quedarían 250 pg/mL, 125 pg/mL, 62.5 pg/mL, 31.3 pg/mL, 15.6 pg/mL, 7.8 pg/mL.

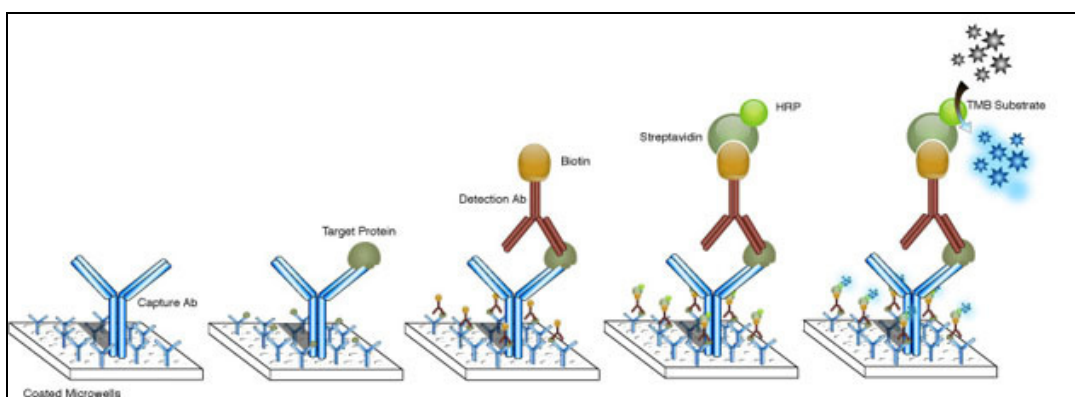
Para la IL-8 la curva estándar se realiza igual pero con la dilución inicial 200 pg/mL y la sucesivas concentraciones de la estándar quedarían 100 pg/mL, 50 pg/mL, 25 pg/mL, 12.5 pg/mL, 6.3 pg/mL, 3.1pg/mL.

#### **2.4.2.4 Análisis y Procedimiento del ensayo.**

El día de la determinación de citoquinas se descongelaron los sueros a analizar 2 h antes de su análisis hasta que las muestras se encontraban a temperatura ambiente. Posteriormente se homogeneizaban en el vórtex.

Se realizaron los ensayos de ELISA según la metodología propuesta por el fabricante BD Biosciences, San Diego;USA

Una vez preparados los reactivos y descongeladas las muestras, se preparaban las placas. Los 8 estándares (incluido el blanco 0 pg/ml) se analizaron como muestras en cada placa. Se dispusieron 48 muestras por cada placa, incluyendo la curva estándar, analizando todas las muestras por duplicado ocupando el total de los 96 pocillos.

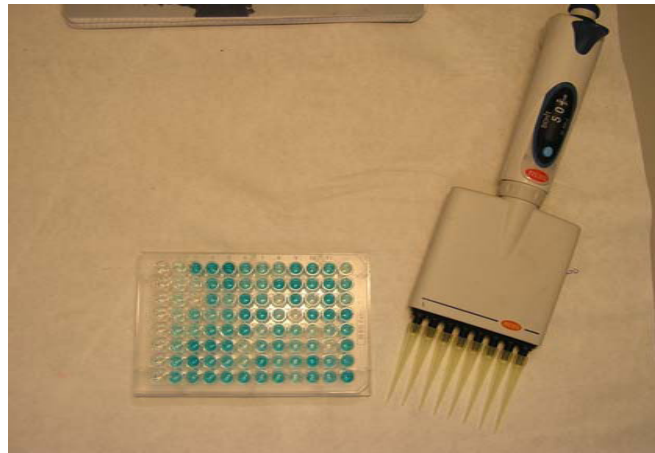


***Figura IV.12 Imagen representativa de la técnica ELISA utilizada con el viraje a color tras añadir la enzima y TMB sustrato***

## ***Material y método***

---

1. Cubrir los pocillos de la placa con 100  $\mu\text{L}$  por pocillo, de anticuerpo de captura diluido en el tampón de revestimiento. Cubrir la placa e incubar toda la noche a 4° C.
2. Retirar el contenido de los pocillos y lavar 3 veces con  $\geq 300 \mu\text{L}$  por pocillo del tampón de lavado. Después del último lavado invertir la placa y golpear sobre papel absorbente hasta que no quede tampón residual.
3. Bloquear la placa con  $\geq 200 \mu\text{L}$  por pocillo de diluyente del ensayo.
4. Aspirar y lavar como en el paso 2.
5. Preparación de la estándar y las diluciones (referido anteriormente)
6. Pipetear 100  $\mu\text{L}$  de cada estándar, muestra y control. Cubrir la placa e incubar a temperatura ambiente.
7. Aspirar y lavar como en el paso 2 un total de 5 veces.
8. Añadir 100  $\mu\text{L}$  del detector de trabajo (working detector) en cada pocillo, preparado 15 minutos antes (anticuerpo de detección + enzima reactivo + diluyente de ensayo 12 ml). Cubrir la placa e incubar durante 1 hora a temperatura ambiente.
9. Aspirar y lavar como en el paso 2 pero en un total de 7 veces.
10. Añadir 100  $\mu\text{L}$  de solución sustrato en cada pocillo. Incubar la placa durante 30 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente.
11. Añadir 50  $\mu\text{L}$  de la solución stop en cada pocillo.
12. Leer la placa con absorbancia 450 nm.



*Figura IV.13 Fotografía de placa ELISA de análisis de citocinas*

#### **2.4.2.5 Cálculo de resultados.**

Se leyó a 450 nm de absorbancia en un espectrofotómetro (Thermo labsystems, Helsinki, Finlandia).

Se calculó la concentración con respecto a una regresión lineal del estándar de la citocina recombinante. Los niveles en sangre fueron expresados en pg/ml. Al realizar cada muestra se analizó por duplicado siendo el resultado final una media de ambos resultados. El cálculo se realizó mediante la curva obtenida en una hoja de cálculo Excel, en la que concentración de cada suero problema era una media de las absorbancia con resta del valor del blanco en cada placa, referida a la concentración según la regresión lineal construida para la curva estándar.

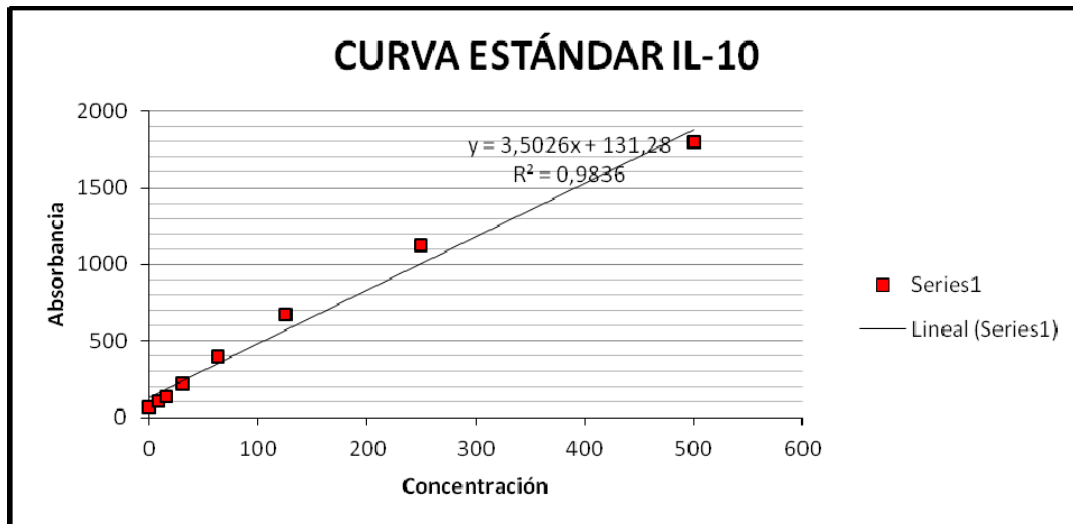


Figura IV.14 Ejemplo de curva de regresión para el cálculo de la concentración de la curva estándar de la IL- 10

Se realizó curva control de concentraciones crecientes (curva estándares) dentro de cada placa ELISA, y se realizaron controles interplaca para mayor control y fiabilidad de los resultados.

## 2.5 Tratamiento de los datos y análisis estadístico

- Los datos fueron recogidos en tablas diseñadas de forma específica para cada fase del estudio, componiendo un cuaderno de recogida de datos para cada paciente. Los datos fueron introducidos en el programa estadístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences* SPSS, Chicago, USA; versión 13.0).
- En cada grupo de estudio se comprobó la hipótesis de normalidad de las distribuciones mediante el test de Saphiro-Wilk.
- Los resultados se expresaron como media más desviación estándar para las variables con una distribución normal y como mediana más rango intercuartílico para las variables con una distribución no normal.



- En los casos en que debía rechazarse tal hipótesis de homogeneidad de varianzas (p-valor del test  $< 0,05$ ), se aplicaba el test estadístico para K muestras independientes (T Kruskal Wallis) o el Test estadístico de la U de Mann Whitney cuando la comparación era de dos grupos. Si la hipótesis nula no se rechazaba, las técnicas utilizadas eran el test de la T de Student realizando previamente Test de Levene para igualdad de varianzas, o ANOVA cuando se trataba de tres grupos. Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado y el test exacto de Fisher para analizar la diferencia entre proporciones.
- Inicialmente se realizó un análisis descriptivo comparando las características basales de los dos grupos mediante los tests estadísticos de contraste habituales (t-test, Chi-cuadrado, test exacto de Fischer o no paramétricos) con el objetivo de comprobar que el proceso de aleatorización tuvo un efecto adecuado.
- Posteriormente, para responder a la hipótesis principal del estudio (valorar la respuesta inflamatoria mediante el análisis de IL-10, IL-8 e IL-6 en los tres grupos de con CEC y corticoides y sin CEC) se aplicó el test estadístico de Kruskal Wallis por ser su distribución no normal y posteriormente se aplicó el Método Dunn para encontrar diferencias inter-grupos. Cuando se realizó comparaciones entre dos grupos se utilizó el Test U- Mann Whitney.
- Se determinaron los factores de riesgo de presentar SIRS mediante el análisis univariante y aquellos que habían resultado significativos fueron incluidos en una regresión logística binaria para efectuar un estudio multivariante.



## ***RESULTADOS***



## **V. RESULTADOS.**

### **1. ESTUDIO DESCRIPTIVO**

#### **1.1. Análisis características clínico-epidemiológicas de los grupos.**

Se incluyeron 68 pacientes en el estudio divididos en 3 grupos mediante aleatorización simple.

- **Grupo A:** Cirugía de revascularización coronaria sin CEC.
- **Grupo B:** Cirugía de revascularización coronaria con CEC y 1 gramo de metilprednisolona.
- **Grupo C:** Cirugía de revascularización coronaria con CEC.

En el grupo A se incluyeron 26 pacientes, 23 en el grupo B, y en el grupo C 19 pacientes.

Los grupos fueron homogéneos en peso, edad, Índice de masa corporal (IMC) y sexo, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

También fueron homogéneas las muestras en cuanto a factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes mellitus, dislipemia y patología concomitante.

	Grupo A (N=23)	Grupo B (N=26)	Grupo C (N=19)	IC (95%)
PESO (kg)	74,57±15,38	74,82±15,01	75,92±9,9	p=0,94
EDAD (años)	66,50±11,30	65,92±9,64	69,31±6,4	p=0,47
IMC	26,85±4,52	28,23±4,93	28,42±4,2	p=0,47
SEXO (h/m)	21/2	22/4	15/4	p=0,52
HTA	14 (60,9%)	19 (60,9%)	14(73,7%)	p=0,57
TABAQUISMO	11 (37,8 %)	16(161,5 %)	11(47,9%)	p=0,36
DIABETES	12 (52,2 %)	12(46,2 %)	9(47,4%)	p=0,90
DISLIPEMIA	14 (60,9 %)	18 (69,2 %)	12(63,2%)	p=0,81
EPOC	1 (4,3 %)	5 (19,2 %)	3 (15,8%)	p=0,28
ARTERIOPATIA PERIFERICA	5 (21,7%)	7 (26,9 %)	2(10,5%)	p=0,46

**Tabla V.1 Tabla que muestra las variables demográficas y clínicas de los grupos**

En cuanto a la **patología concomitante** de estos enfermos encontramos, en el grupo B, 2 pacientes tuvieron previamente algún episodio ACV isquémico previo, y 1 en el grupo C.

En el grupo A hubo pacientes con diferentes patología como 1 Enfermedad de Parkinson, 1 paciente con antecedente de hematoma cerebral. A pesar de las diferencias de ambos grupos estas no fueron significativas estadísticamente. p= 0,475.

Al realizar el estudio preoperatorio con eco-doppler para descartar **patología carotídea** , se vio que en el grupo A 6 pacientes (26,6%), en el grupo B 3 pacientes (11,53%) y 3 pacientes(15,9%) en el grupo C tenían patología previa carotídea significativa, sin existir diferencias estadísticas entre los grupos p=0,173.

En la tabla a continuación se muestra la **medicación preoperatoria** de los grupos, no existiendo diferencias estadísticamente significativas p>0,05.

	Grupo A (N=23)	Grupo B (N=26)	Grupo C (N=19)
AAS/clopidogrel	22 (95,65%)	23 (88,4%)	17(89,5%)
IECAS	15(65%)	16(61,5%)	6(33%)
Ca-antagonistas	8(34,8%)	10(38,5%)	6(31,6%)
B-bloqueantes	18(78,3%)	14(53,8%)	11(57,9%)
Diuréticos	4 (17,31%)	2 (7,69%)	2 (10,5%)
Estatinas	16 (72,7%)	21 (80,8%)	16(84,2%)
Nitratos (orales/transdérmicos)	11 (47,8%)	17 (65%)	10(52,6%)
Antidiabéticos orales	7 (30,4%)	5 (19,2%)	6(31,6%)

*Tabla V.2 Tabla que muestra la medicación preoperatoria de los grupos*

### **1.2. Análisis de la situación cardiaca previa y escalas de riesgos.**

Las características de la **clínica isquémica previa** se muestran en el gráfico. El análisis estadístico Test Chi-cuadrado realizado no muestra diferencias significativas entre grupo con una  $p=0,155$ , por lo tanto tienen una distribución homogénea.

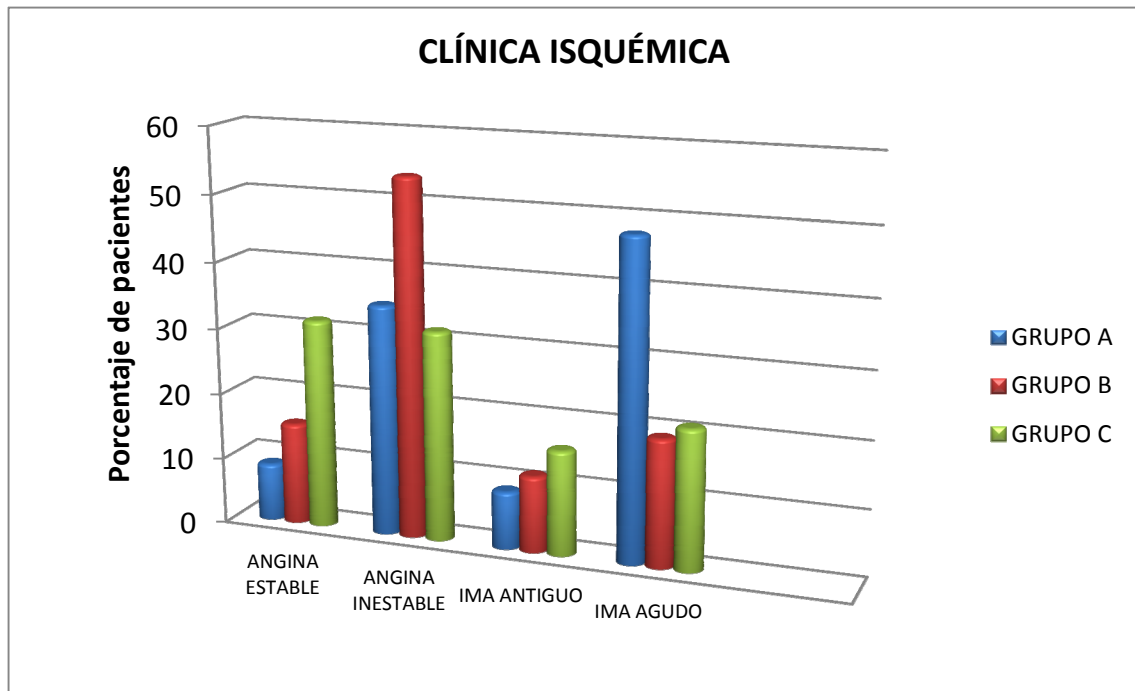


Figura V.1 Gráfico que representa la clínica isquémica de los grupos A, B y C.

Se muestra por grupos la distribución de los grados de angina en el gráfico. El análisis estadístico Test Chi-cuadrado, realizado no muestra diferencias significativas entre grupo.  $p=0,945$ , por lo tanto tienen una distribución homogénea.

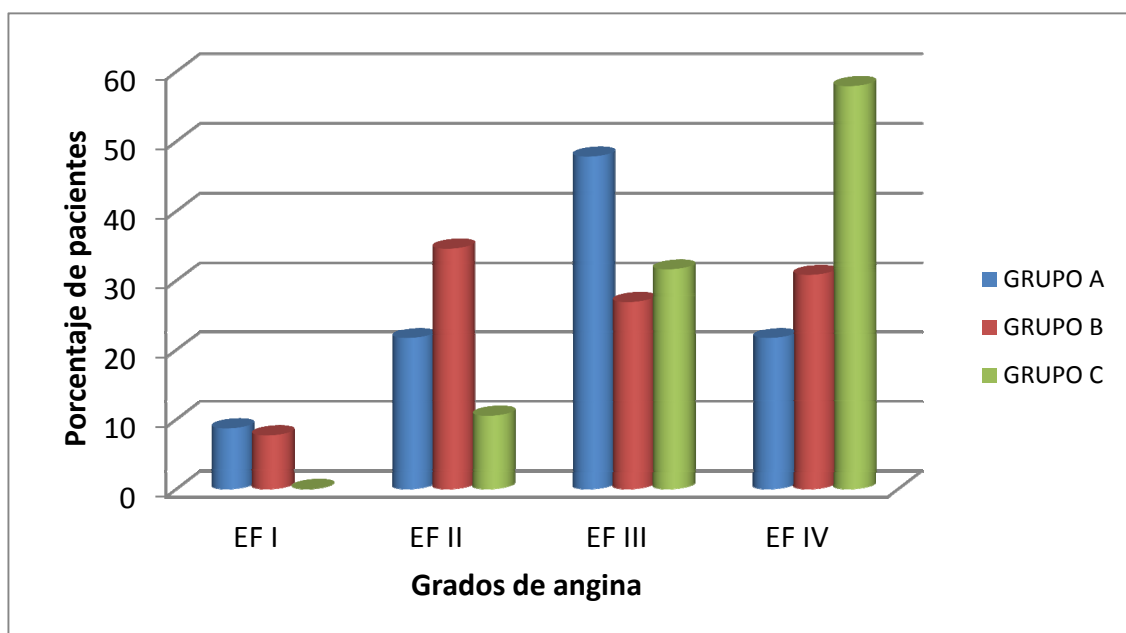
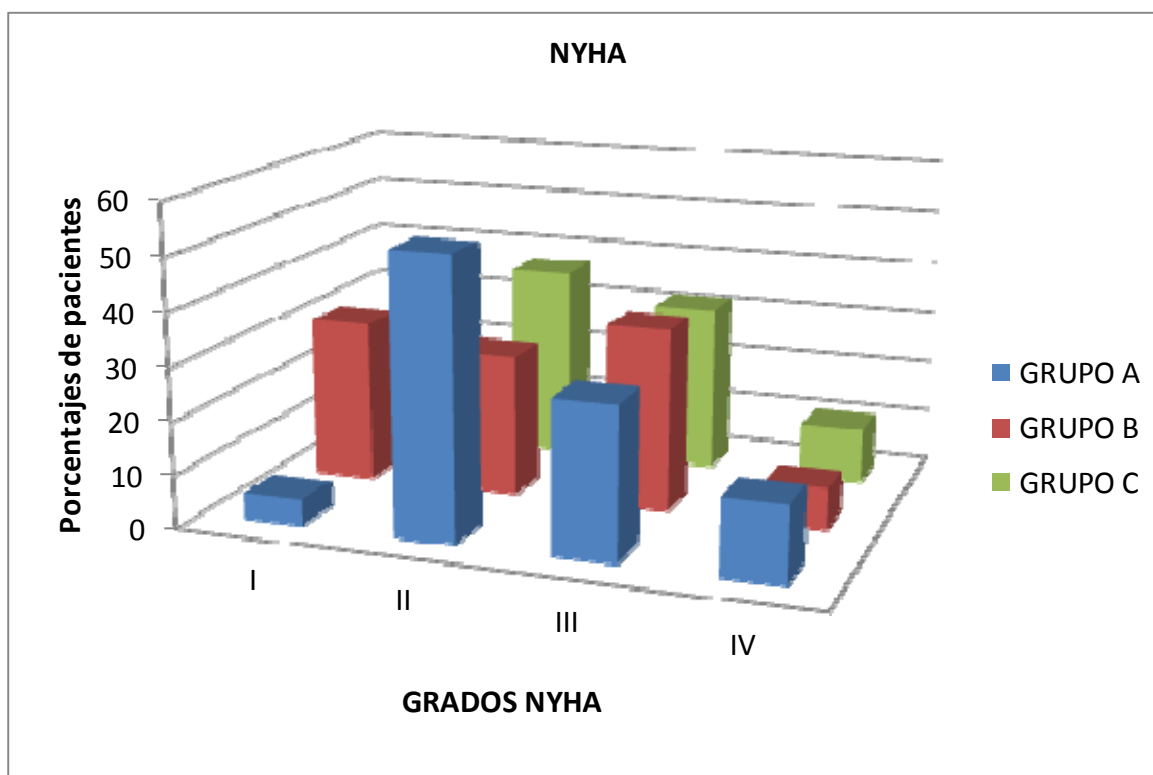


Figura V.2 Gráfico con los diferentes grados de angina de los tres grupos.



El gráfico de distribución de NYHA por grupos se muestra a continuación no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos  $p=0,357$ .



**Figura V.3** Gráfico que representa los diferentes grados NYHA de insuficiencia cardiaca.

El riesgo individual de cada paciente en cirugía cardiaca se calculó con **Euroscore Logístico**, siendo homogéneos los grupos  $p=0,414$ .

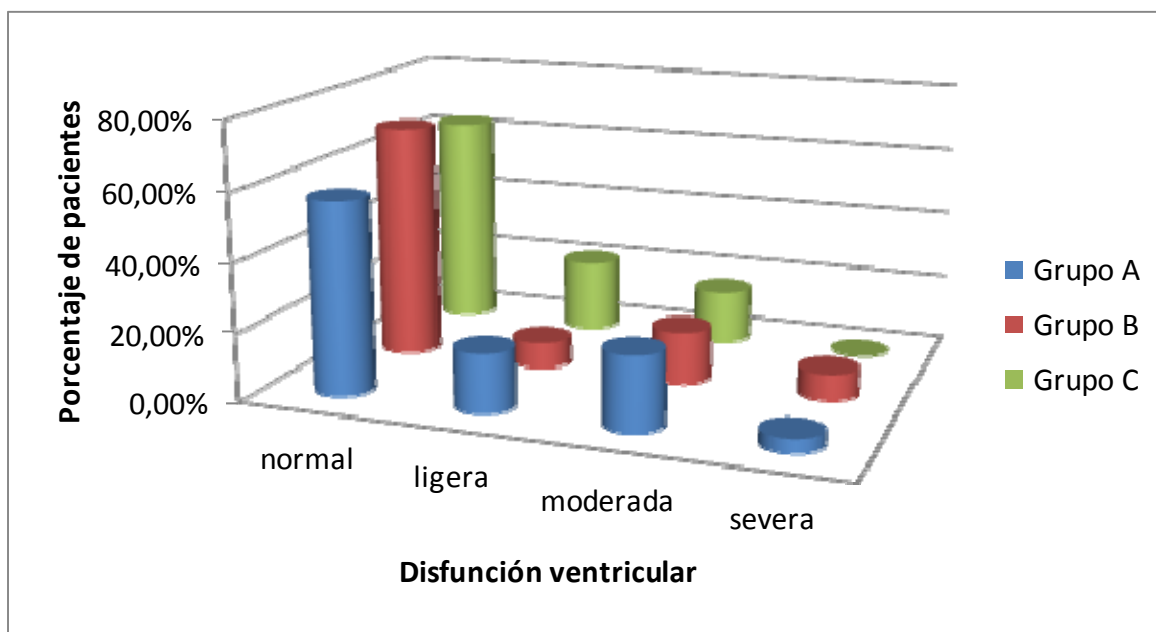
El **APACHE II** (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) es uno de los sistemas más frecuentemente utilizados para cuantificar la gravedad de un paciente con independencia del diagnóstico. En nuestros grupos se muestra en la tabla a continuación la distribución, siendo homogéneos con  $p=0,41$ .

	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C
<b>Euroscore (%)</b>	5,7±5,7	8,27±7,23	7,27±9,78
<b>APACHE II</b>	13,52±4,56	12,5±3,99	9,78±2,91

**Tabla V.3** Tabla resumen del Euroscore y Apache II de los tres grupos.

La valoración de la **fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)** fue medida por ecografía en nuestros pacientes. La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo suele clasificarse en 3 grados; ligera: 50-40%, moderada: 40-30%, severamente deprimida: <30%. Su distribución se muestra en el grafico, y el análisis estadístico nos informa de la homogeneidad de los grupos  $p=0,728$ .

Hubieron 2 pacientes, 1 en el grupo A y otro en el B, con hipertensión pulmonar (HTP) observada por ecocardiografía preoperatoria.



*Figura V.4 Gráfico que muestra el porcentaje de enfermos según la clasificación de la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.*

Descripción del **árbol coronario** de los pacientes por grupos. En la tabla siguiente se muestra la afectación de 1, 2 o 3 vasos; cuando solo el tronco coronario izquierdo estaba afectado (TCI), y posteriormente en qué número de pacientes estaba afectado la arteria descendente anterior (ADA). No existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la afectación de arterias.

	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C
<b>1 VASO</b>	1 (4,3%)	2 (10,5 %)	2 (10,5%)
<b>2 VASOS</b>	4 (17,4%)	9 (34,6 %)	4 (21,1%)
<b>3 VASOS</b>	17 (73,9%)	13 (50%)	13 (68,4%)
<b>DA</b>	16 (32,7%)	21 (42,9%)	16 (84,2%)
<b>TCI</b>	16 (69,6%)	14 (53,8 %)	14 (73,7%)

**Tabla V.4** *Tabla descripción de lesiones en el árbol coronario de los tres grupos*

En 2 pacientes, 1 del grupo A y otro del grupo B, se realizó una reintervención por estenosis de bypass aortocoronario (BPAC) previo.

### **1.3. Resultados de estudio descriptivo-comparativo de las variables intraoperatorias.**

En el siguiente cuadro se expone el **T° duración de intervención**, la **Tª media mínima alcanzada** y el **Tiempo de isquemia**. En la duración de la intervención existen diferencias significativas, siendo menor en el grupo A. Existen diferencias en la Tª mínima alcanzada durante la intervención  $p=0,00$ .

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	IC 95%
<b>T° intervención (min)</b>	311,08±41,422	334,65±54,37	367,36±45,92	<b>p=0,00</b>
<b>T° isquemia (min)</b>	-	75,23±26,82	74,89±21,24	p=0,964
<b>Tª (°C)</b>	34,68±1,19	28,43±1,33	29,78±1,98	<b>p=0,00</b>

**Tabla V.5** *Tabla descriptiva de los tiempos de intervención, tiempos de isquemia y temperatura.*

## Resultados

El análisis de los **injertos realizados**, nos muestra que ambos grupos son homogéneos en cuanto al número total de injertos.

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	IC 95%
N° injertos	2,96±1,02	2,81±0,939	2,89±0,658	p=0,845

*Tabla V.6 Descripción del número de injertos en los tres grupos.*

Las **transfusiones** de UCH realizadas de hemoderivados intraoperatorios fueron homogéneas en los 3 grupos. En cuanto al plasma fresco congelado (PFC), no se realizó ninguna transfusión en el grupo A, pero sí en el grupo B y en el grupo C. No se realizó transfusión de plaquetas intraoperatoria en el grupo A y en el grupo B.

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	IC 95%
UCH	1,52±1,27	2,19±1,38	2,47±1,46	p=0,08
PFC	0	0,15±0,54	0,68±1,25	p=0,01
Plaquetas	0	0	0,37±68	p=0,02

*Tabla V.7 Necesidades intraoperatorias de UCH y PFC y plaquetas.*

En el control de **glucemias intraoperatorias** sí que hubo diferencias entre los tres grupos, teniendo mejor control de glucemias intraoperatorias en grupo A (sin CEC), seguido por el grupo C y posteriormente, con mayor hiperglucemia el grupo con CEC y corticoides (Grupo A) Se muestran los picos de hiperglucemia alcanzados durante la cirugía p=0,00.

	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	p valor
<b>PICO HIPERGLUCEMIA INTRAOPERATORIO (mg/dl)</b>	141,17±42,26	265,89±86,01	223,53±45,52	p=0,00

*Tabla V.8 Tabla resumen de los picos de hiperglucemia intraoperatorios.*

Las necesidades de utilización de **balón de contrapulsación** en los tres grupos fueron similares. En el grupo A se utilizó en 4/23 enfermos desde el intraoperatorio y durante las primeras 48 h, mientras en el grupo B en 3/26 enfermos, y en el grupo C 1/19 pacientes durante las primeras 24 h. No hubieron diferencias entre ambos grupos con una  $p=0,272$ .

Salida de CEC en el grupo B en dependiente de **marcapasos** fue necesaria, en 3/26 pacientes. De estos 3 pacientes, 2 de ellos volvieron a ritmo propio sinusal a las 24 h y el otro paciente a las 48 h. En el grupo C fue necesaria la utilización del marcapasos en 1/19 pacientes que se mantuvo en las primeras 24 h. Esto no supuso una diferencia estadísticamente significativa entre grupos, con una  $p=0,441$ .

## **2. RESULTADOS DE LOS MARCADORES DE RESPUESTA INFLAMATORIA.**

### **2.1. Resultados del análisis de citocinas IL-10, IL-6 e IL-8 séricas.**

Se muestran los resultados de las diferentes citocinas mediante tablas y gráficos.

Se utilizó el test estadístico no paramétrico Kruskal-Wallis H, debido a que la distribución de las muestras en los grupos no cumplían con la normalidad, siendo  $\alpha=0,05$  con un IC=95%. Para analizar las diferencias y similitudes entre los subgrupos en los diferentes tiempos se utilizó el Test de Dunn. Debido a que este test no se encuentra disponible en SPSS se construyó una hoja de cálculo en Excel, con los diferentes pasos del método Dunn. Se utilizó un  $\alpha=0,05$ , utilizando como hipótesis que

## Resultados

la diferencia significativa entre rangos medios indica que son grupos distintos en los que no se encuentra un comportamiento similar.

Cuando se quiso comparar los grupos dos a dos se utilizó el test U-Mann Whitney con un  $\alpha=0,05$  y un IC=95%.

### 2.1.1. Valores de IL-10 en los diferentes grupos.

Se observan en los resultados como los valores en T1 (1h post-cirugía) se elevan en todos los grupos, siendo muy superior en el grupo B (Con CEC + corticoides), y existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos  $p=0,00$ . El test de Dunn indica que los rangos medios entre los diferentes subgrupos son distintos por los que su comportamiento no es similar.

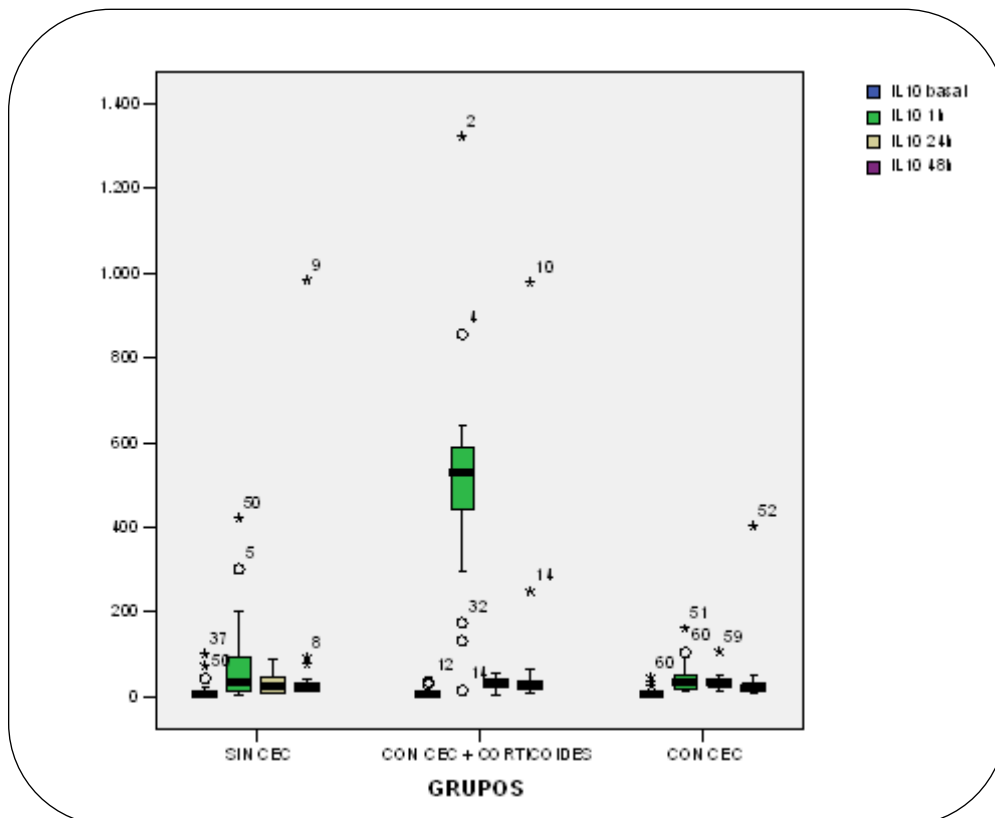


Figura V.5 Diagrama de cajas de valores IL-10 (pg/ml) de los tres grupos.

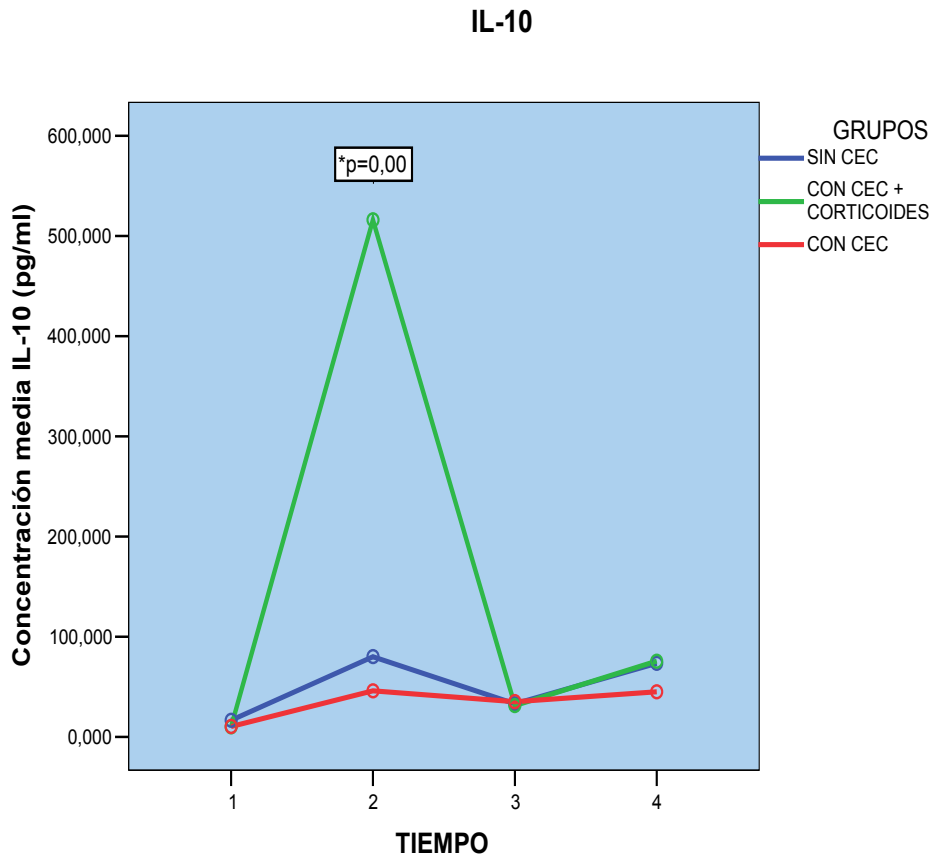
	GRUPO A (pg/ml)	GRUPO B (pg/ml)	GRUPO C (pg/ml)	IC (95%)
<b>BASAL</b>	17,26±26,54* 6,17±16,76 <sup>#</sup>	9,89±9,22* 7,81±9,19 <sup>#</sup>	10,38±12,53 6,13±6,13 <sup>#</sup>	NS
<b>1h</b>	83,27±110,01* 32,60±90,80 <sup>#</sup>	517,18±245,80* 532±151,238 <sup>#</sup>	45,95±38,31* 32,57±33,99 <sup>#</sup>	p=0,00
<b>24 h</b>	33,00±25,87* 25,41±45,02 <sup>#</sup>	31,24±14,08* 32,10±50,74 <sup>#</sup>	35,16±20,53* 34,05±16,09 <sup>#</sup>	NS
<b>48 h</b>	76,45±214,81* 19,70±21,25 <sup>#</sup>	75,57±197,89* 27,52±17,98 <sup>#</sup>	45,00±89,98* 19,94±20,39 <sup>#</sup>	NS

**Tabla V.9 Valores de IL-10(pg/ml) en el grupo A, B y C. (\*) expresa las medias de los grupos±la desviación estándar; (#) expresa la mediana±rango intercuartílico.**

Cuando realizamos la comparación entre los grupos dos a dos encontramos los siguientes resultados estadísticamente significativos.

	GRUPOS A-B	GRUPOS A-C	GRUPOS B-C
<b>1h</b>	p=0,00*	p=0,737	p=0,00*
<b>24 h</b>	p=0,750	p=0,410	p=0,741
<b>48 h</b>	p=0,482	p=0,946	p=0,408

**Tabla V.10 Nivel de significación estadística para la comparación entre grupos de los valores de IL-10 con test U-Mann Whitney . Significativo con  $p \leq 0,05$ . (\*)**



*Figura V.6 Valores de IL-10 (pg/ml) en los diferentes tiempos.*

**2.1.2 Valores de IL-6 en los diferentes grupos.**

Se observan en los resultados como los valores en los tiempos T (1, 2 y 3) 1h, 24h y 48 h post Cirugía se elevan en los grupos respecto su basal, existiendo un pico en T1, con valores elevados de los tres grupos pero superior en el grupo C, aunque no existen diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos en este tiempo. En los tiempos T2 y T3 existe un descenso respecto a T1 pero todavía siguen estando elevados respecto a su basal, siendo los valores superiores en el grupo A (sin CEC) seguido del grupo C, y existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.



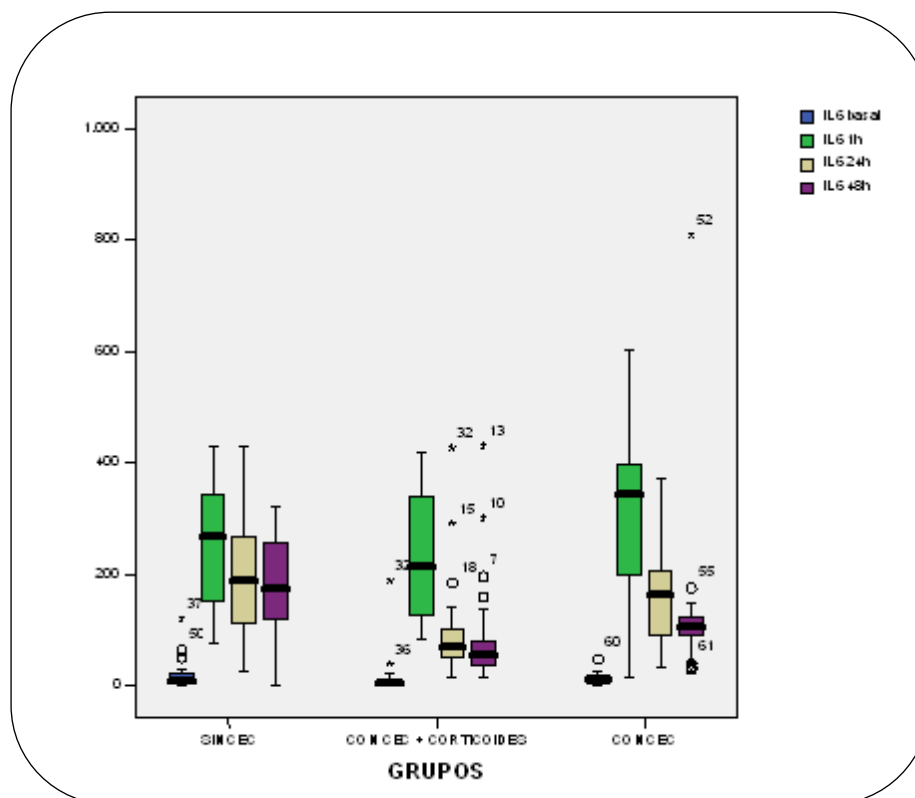


Figura V.7 Diagrama de cajas de valores IL-6 (pg/ml) de los tres grupos

	GRUPO A (pg/ml)	GRUPO B (pg/ml)	GRUPO C (pg/ml)	Signif. IC (95%)
<b>BASAL</b>	20,74±28,33 10,16±19,62	16,02±36,05 5,76±8,11	13,05±12,25 10,19±17,59	NS
<b>1h</b>	225,58±113,88 190,56±213,13	232,06 112,65±213,13	318,39±152,65 354,17±216,76	NS
<b>24 h</b>	196,10±115,54 177,73±159,93	96,68±89,70 69,69±51,31	168,85±84,57 162,77±122,75	p=0,000
<b>48 h</b>	178,20±88,88 170,81±157,71	87,31±97,02 56,34±41,96	140,67±170,66 106,01±46,75	p=0,000

Tabla V.11 Tabla valores de IL-6 (pg/ml) en el grupo A, B y C.

Cuando realizamos la comparación entre los grupos dos a dos encontramos los siguientes resultados estadísticamente significativos.

	GRUPOS A-B	GRUPOS A-C	GRUPOS B-C
1h	p=0,535	p=0,200	p=0,046*
24 h	p=0,000*	p=0,360	p=0,002*
48 h	p=0,000*	p=0,005*	p=0,01*

Tabla V.12 Nivel de significación estadística para la comparación entre grupos de los valores de IL-6 con test U-Mann Whitney . Significativo con  $p \leq 0,05$ . (\*)

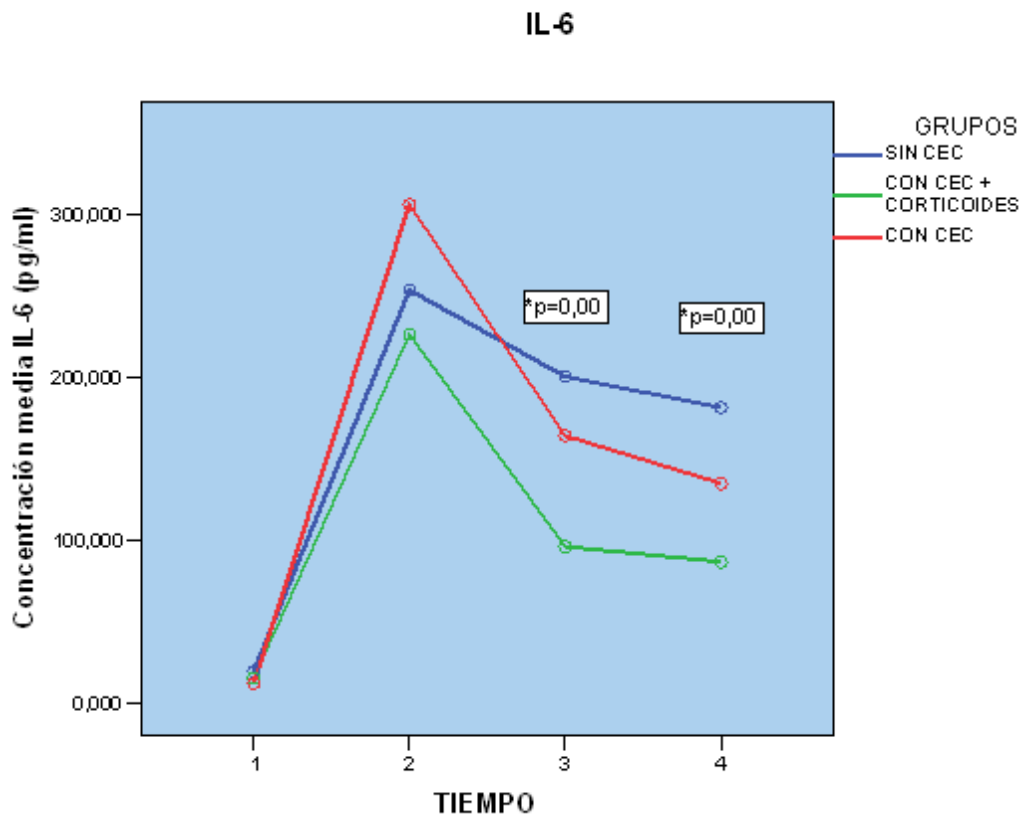


Figura V.8 Valores IL-6 (pg/ml) en los diferentes tiempos

### 2.1.3 Valores de IL-8 en los diferentes grupos.

Se observan en los resultados como los valores en los tiempos T (1, 2 y 3) 1h, 24h y 48 h post Cirugía se elevan en los tres grupos, respecto a su basal. Existiendo un pico en

T1 con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos  $p=0,037$ . El test Dunn también nos indica que son independientes y que existen diferencias intergrupos.

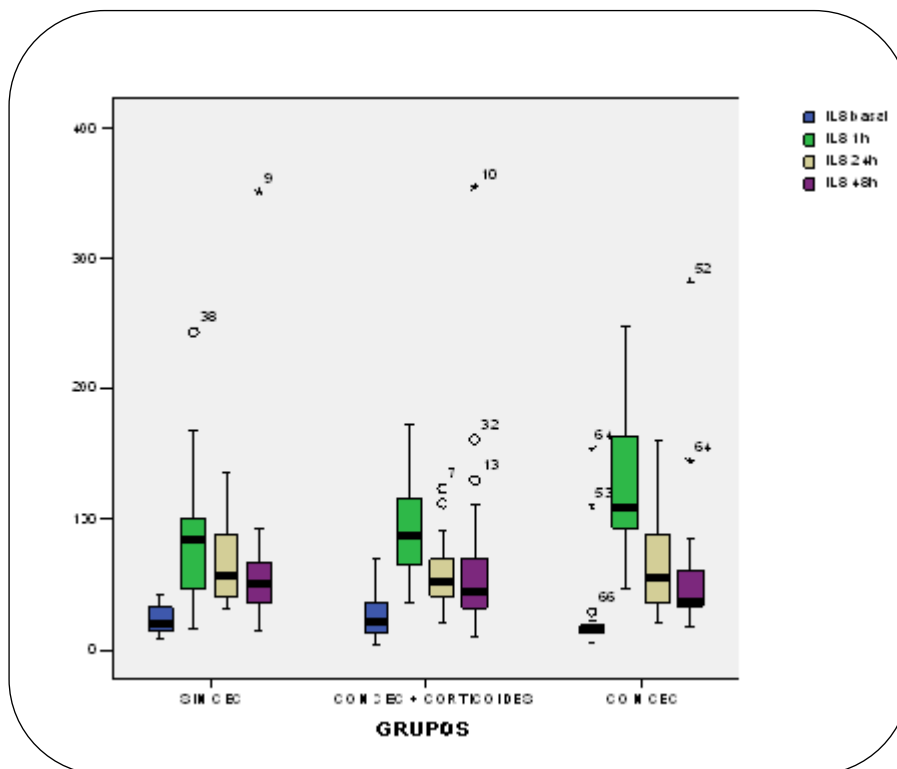


Figura V.9 Diagrama de cajas de valores IL-8 (pg/ml).

	GRUPO A ( pg/ml)	GRUPO B ( pg/ml)	GRUPO C ( pg/ml)	Signif.
<b>BASAL</b>	23,13±10,51 19,57±18,51	24,53±15,31 20,32±23,09	27,36±39,14 14,94±6,47	NS
<b>1h</b>	85,90±51,65 81,50±51,44	93,34±39,08 86,47±60,02	124,20±60,53 108,51±86,00	$p=0,037$
<b>24 h</b>	66,33±27,68 57,53±46,74	58,78±26,63 51,43±30,30	65,21±39,09 55,87±61,67	NS
<b>48 h</b>	62,83±67,89 51,35±35,52	67,00±69,54 44,89±38,61	60,87±62,64 36,22±31,78	NS

Tabla V.13 Tabla con valores de IL-8(pg/ml) en el grupo A, B y C.

Cuando realizamos la comparación entre los grupos dos a dos encontramos los siguientes resultados estadísticamente significativos.

	GRUPOS A-B	GRUPOS A-C	GRUPOS B-C
1h	p=0,336	p=0,010*	p=0,108
24 h	p=0,380	p=0,471	p=0,878
48 h	p=0,932	p=0,480	p=0,610

Tabla V.14 Nivel de significación estadística para la comparación entre grupos de los valores de IL-8 con test U-Mann Whitney . Significativo con  $p \leq 0,05$ . (\*)

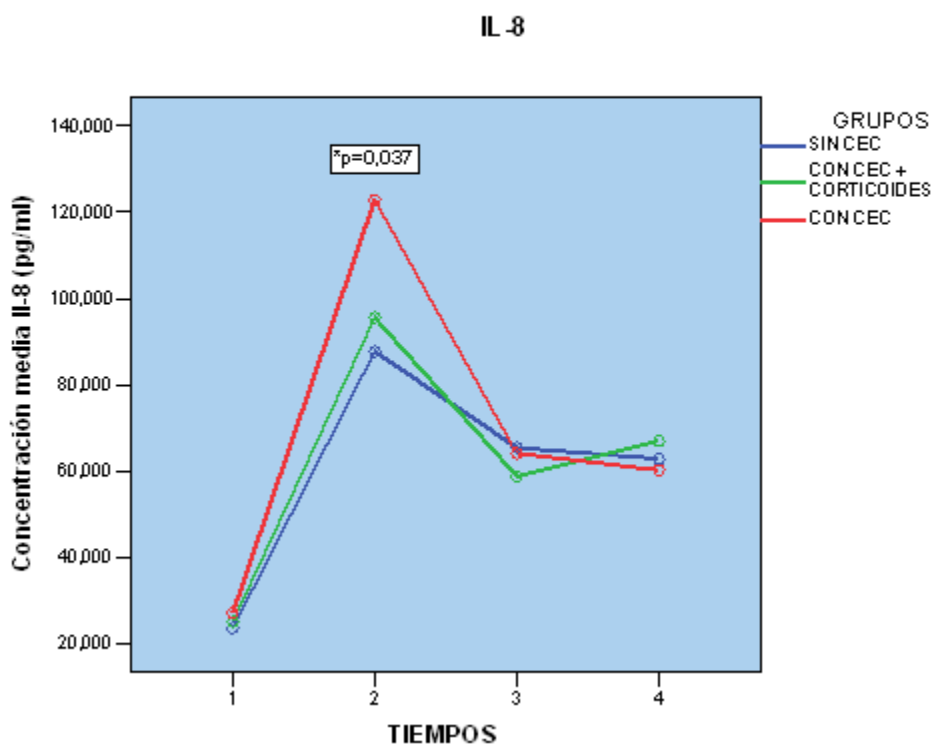


Figura V.10 Valores de las medias de IL-8 en los diferentes tiempos.

## 2.2 Resultados de Ratio IL-6/IL-10

Para tener la información del estado inflamatorio global de las muestras, se calculó el *ratio IL-6/IL-10*. Se observa como en los diferentes tiempos de 1h, 24h y 48 h existe una diferencia de medias significativa entre los grupos, con un *ratio IL-6/IL-10* más elevado en los diferentes tiempos (T1,T2,T3) en el grupo A y C. Teniendo en T1 un

valor más elevado en el grupo C. En T2 y T3 el grupo A (cirugía sin CEC) tiene valores más elevados, con una mayor respuesta inflamatoria global.

	Grupo	Media ±Desviación	IC 95%
Ratio basal	A	2,41±2,25	p=0,797
	B	2,10±5,12	
	C	2,05±2,18	
Ratio 1h	A	8,41±8,13	p=0,000
	B	0,96±2,19	
	C	9,97±5,84	
Ratio 24h	A	9,60±8,01	p=0,004
	B	3,86±4,57	
	C	5,69±3,81	
Ratio 48h	A	7,88±5,29	p=0,000
	B	2,48±2,24	
	C	4,89±2,97	

Tabla V.15 Tabla resumen ratio IL-6/IL-10 en los diferentes tiempos

Cuando realizamos la comparación entre los grupos dos a dos encontramos los siguientes resultados estadísticamente significativos

	GRUPOS A-B	GRUPOS A-C	GRUPOS B-C
BASAL	p=0,98	p=0,23	p=0,35
1h	p=0,00*	p=0,239	p=0,00*
24 h	p=0,005*	p=0,178	p=0,010*
48 h	P=0,00*	p=0,043*	p=0,001*

Tabla V.16 Nivel de significación estadística para la comparación entre grupos de los valores ratio IL-6/IL-10 con test U-Mann Whitney. Significativo con  $p \leq 0,05$ . (\*)

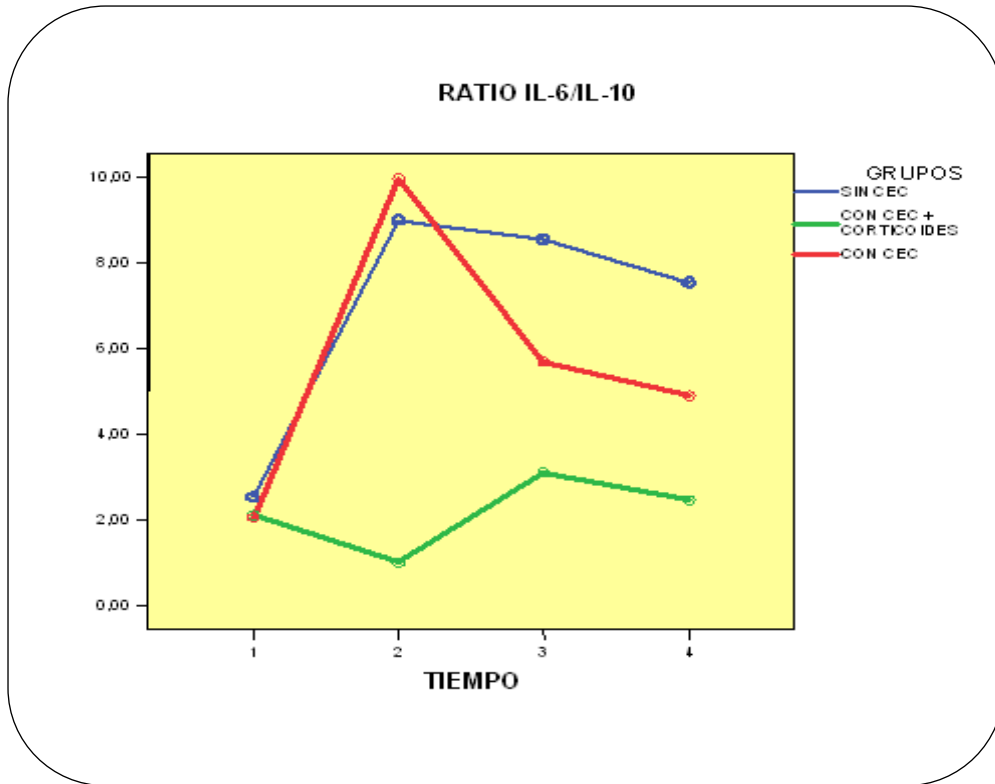


Figura V.11 Gráfico de líneas donde se representa la media de los valores ratio IL6/IL10 de los tres grupos.

### 2.3 Resumen análisis de citocinas y significación estadística.

A continuación se expresa el grado de significación estadística cuando  $\alpha \leq 0,05$ , en las diferentes citocinas analizadas.

	IL-10	IL-6	IL-8	Ratio IL6/IL10
T0	NS	NS	NS	NS
T1	p=0,00	NS	p=0,00	p=0,000
T2	NS	p=0,000	NS	p=0,004
T3	NS	p=0,000	NS	p=0,000

Tabla V.17 Tabla resumen de significación estadística (valor p) de las citocinas en el análisis comparativo de grupo A /grupo B/grupo C.

#### **2.4. Resultados de los valores de PCR y fibrinógeno sérico en el postoperatorio de los tres grupos.**

Se observa que en el grupo A (sin CEC) y en el grupo C (Con CEC), los valores de la PCR en T1, T2 y T3 son más elevados con diferencias estadísticamente significativas como se expresan en las tablas.

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	IC 95%
T0	9,52±20,39	13,54±36,50	7,40±10,52	NS
T1	8,03±15,78	9,10±23,86	16,48±17,89	p=0,002
T2	144,01±38,72	85,47±71,06	154,46±50,70	p=0,000
T3	243,04±59,68	115,21±91,98	238,74±78,84	p=0,000

**Tabla V.18 Valores de PCR (mg/dl) en los grupos (A, B y C) en los diferentes tiempos.**

Se observa en la siguiente tabla de comparación entre grupos como la comparación de los grupos B/C, el efecto de los corticoides disminuye el valor de la PCR, ya que es estadísticamente significativo.

	GRUPOS A-B	GRUPOS A-C	GRUPOS B-C
1h	p=0,047*	p=0,020*	p=0,001*
24 h	p=0,001*	p=0,196	p=0,00*
48 h	p=0,000*	p=0,931	p=0,00*

**Tabla V.19 Nivel de significación estadística para la comparación entre grupos de los valores de PCR con test U-Mann Whitney. (\*) Significativo con  $p \leq 0,05$**

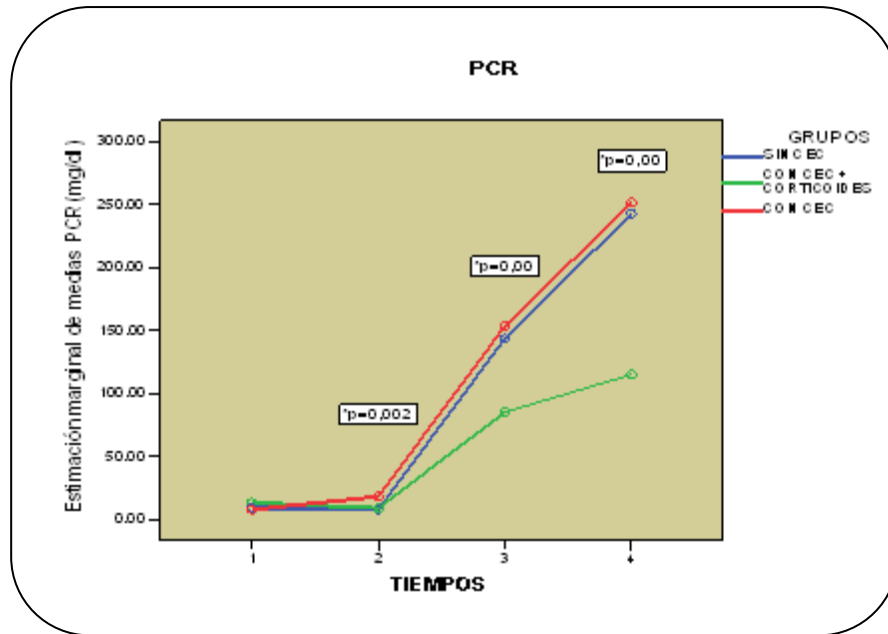


Figura V.12 Valores de PCR(mg/dl) en los diferentes tiempos.

Los valores del fibrinógeno de similar comportamiento como la PCR, se observa valores mayores en los grupos A y C, siendo estadísticamente significativo en los tiempos T2 y T3.

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	IC 95%
T0	392,13±98,24	380,28±70,43	452,73±110,73	NS
T1	290,15±88,02	262,11±72,36	321,73±110,01	NS
T2	435±65,32	373,63±85,07	493,00±102,66	p=0,002
T3	587,65±84,85	424,35±114,29	651,52±90,39	p=0,000

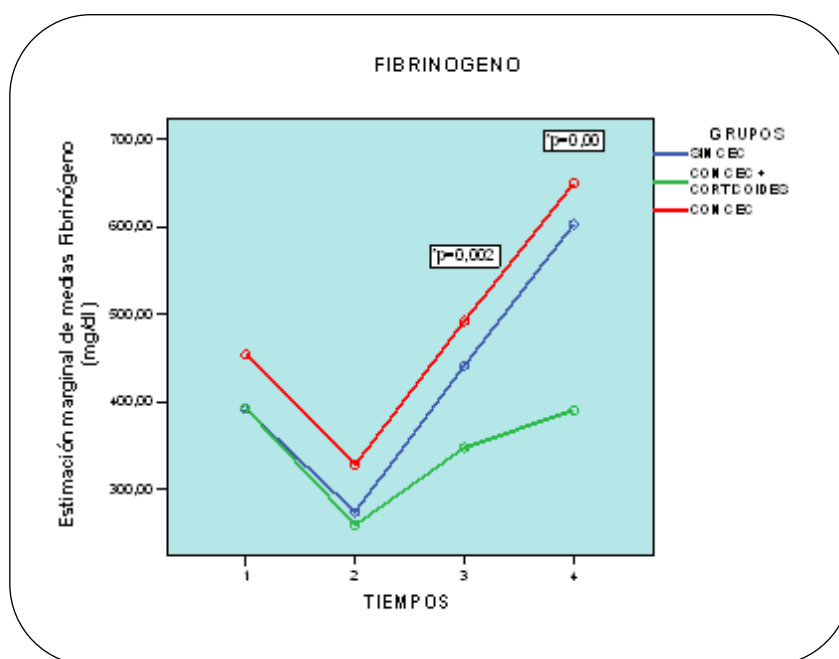
Tabla V.20 Valores de fibrinógeno (mg/dl) de los grupos (A, B y C) en los diferentes tiempos.



En la siguiente tabla comparativa entre grupos se observa también el efecto de los corticoides en la comparación del grupo B/C observando diferencias en el tiempo T2 y T3, con una modulación de este efecto en el grupo B con valores de fibrinógeno más bajos. En la comparación del efecto de la CEC grupos A/C, aunque se observa una diferencia de valores desde el T2 sólo hay diferencia en T3.

	GRUPOS A-B	GRUPOS A-C	GRUPOS B-C
<b>1h</b>	p=0,346	p=0,563	p=0,093
<b>24 h</b>	p=0,021*	p=0,051	p=0,001*
<b>48 h</b>	p=0,00*	p=0,047*	p=0,000*

**Tabla V.21 Nivel de significación estadística para la comparación entre grupos de los valores de fibrinógeno con test U-Mann Whitney. Significativo con  $p \leq 0,05$ . (\*)**



**Figura V.13. Valores de fibrinógeno (mg/dl) en los diferentes tiempos.**

**2.5. Resultados de los valores de leucocitos, linfocitos, monocitos y neutrófilos y plaquetas en postoperatorio de los tres grupos.**

Como se observan en las gráficas a continuación se evidencia una *leucocitosis* tras la cirugía en los tres grupos que es independiente de la técnica quirúrgica utilizada, superior en los tiempos T2 y T3 del grupo B con una  $p=0,00$ , ya que se va en aumento en el tiempo, mientras inicia su descenso en el grupo A.

Se observa el mismo comportamiento en los grupos en cuanto a la disminución de recuento de linfocitos %, a favor de una monocitosis y neutrofilia.

	T0	T1	T2	T3
<b>Leucocitos(<math>10^3/mm^3</math>)</b>				
<b>Grupo A</b>	7,07±2,01	13,60±6,17	10,77±4,20	10,87±4,04
<b>Grupo B</b>	8,23±1,93	12,34±5,03	15,74±4,34	17,27±4,89
<b>Grupo C</b>	8,46±1,99	10,85±4,81	12,45±3,41	13,98±3,60
<b>Neutrófilos (%)</b>				
<b>Grupo A</b>	62,25±10,96	82,11±19,81	87,29±20,67	81,69±4,41
<b>Grupo B</b>	58,13±13,69	84,92±5,39	86,82±3,40	85,90±5,04
<b>Grupo C</b>	64,19±8,37	83,65±6,00	83,55±3,99	81,32±4,41
<b>Linfocitos (%)</b>				
<b>Grupo A</b>	14,40±12,33	15,23±8,47	9,00±2,38	10,00±3,77
<b>Grupo B</b>	11,39±13,02	9,76±4,95	6,33±1,79	8,28±2,53
<b>Grupo C</b>	18,42±10,62	11,96±5,56	8,62±3,11	10,28±3,02
<b>Monocitos (%)</b>				
<b>Grupo A</b>	4,73±3,48	4,73±1,59	8,01±1,68	7,60±1,85
<b>Grupo B</b>	4,19±4,20	4,70±2,07	6,45±2,07	6,92±2,16
<b>Grupo C</b>	10,04±12,91	10,14±19,14	12,28±18,04	11,45±18,16
<b>Plaquetas (<math>10^9/L</math>)</b>				
<b>Grupo A</b>	194,50±63,54	155,31±67,77	146,31±57,68	125,04±53,14
<b>Grupo B</b>	217,76±43,26	128,48±55,55	143,48±44,65	134,24±60,26
<b>Grupo C</b>	213,63±66,87	149,42±73,03	162,94±54,11	156,47±63,37

**Tabla V.22 Valores de la fórmula leucocitaria (neutrófilos, linfocitos y monocitos) y plaquetas en los grupos (A, B y C) y cifras de plaquetas en los diferentes tiempos.**

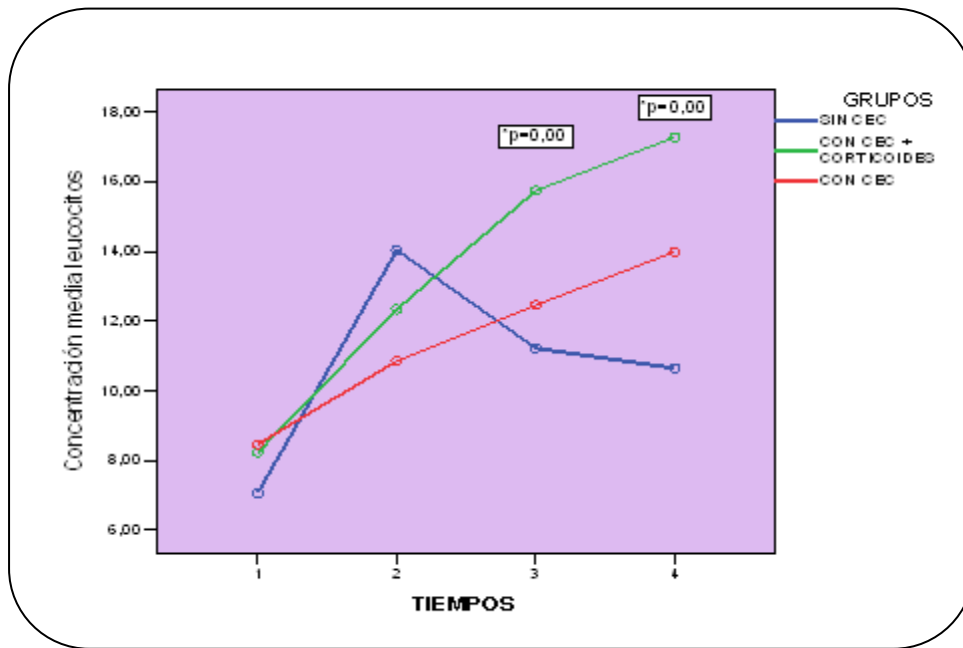


Figura V.14 Valores de leucocitos ( $10^3/mm^3$ ) en los diferentes tiempos. (\*)p valor significativo  $\leq 0,05$ .

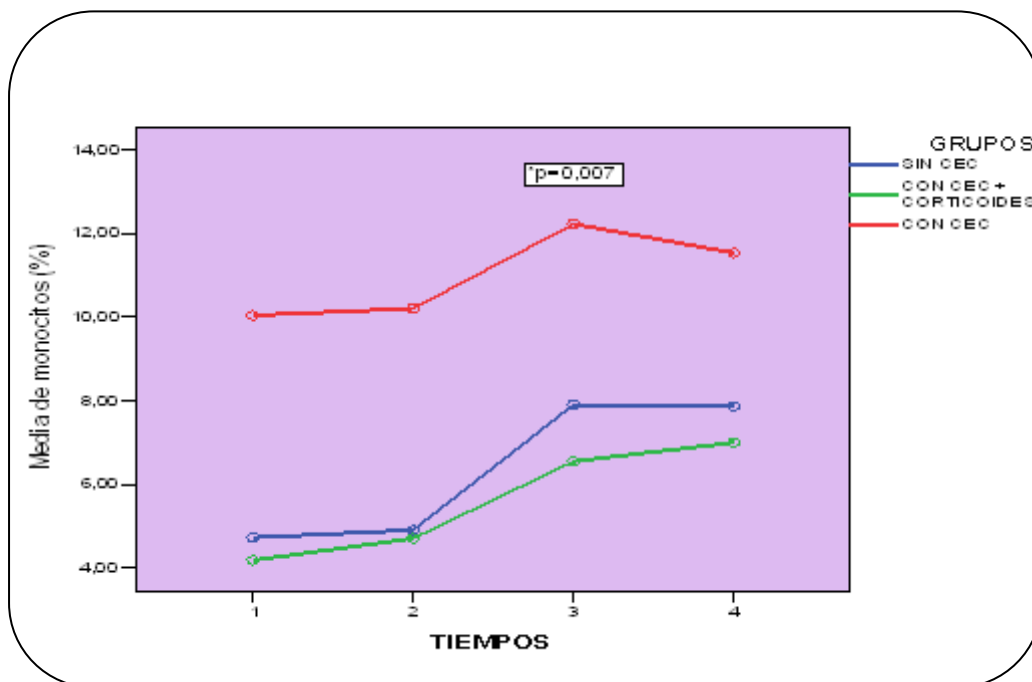


Figura V.15 Valores medios de monocitos (%) de los tres grupos(A, B, C) en los diferentes tiempos. (\*)p valor significativo  $\leq 0,05$ .

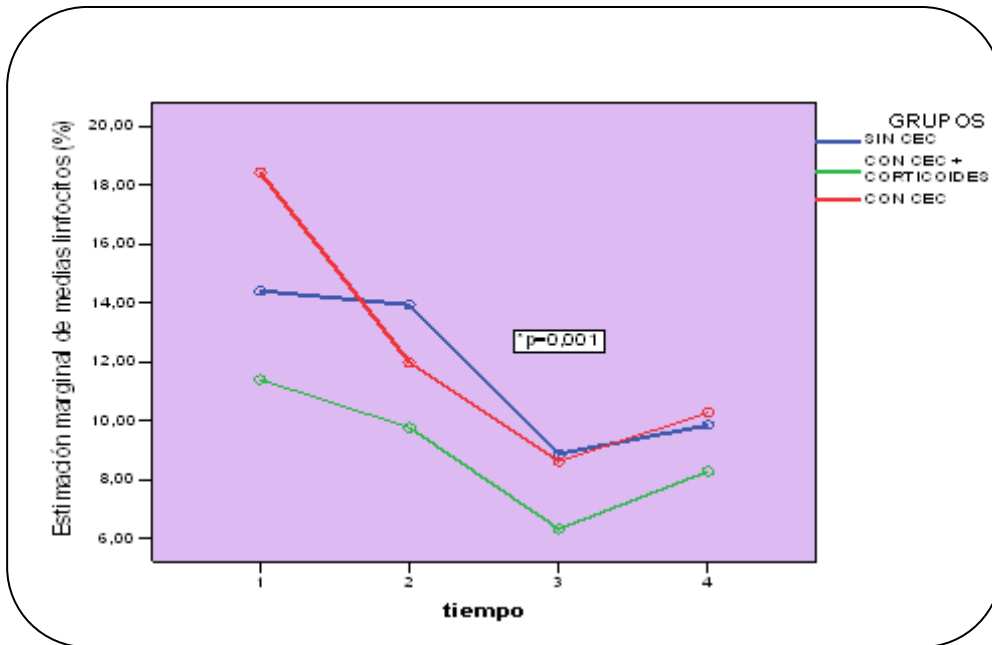


Figura V.16. Valores medios de linfocitos (%) de los tres grupos en los diferentes tiempos. (\*)p valor significativo  $\leq 0,05$ .

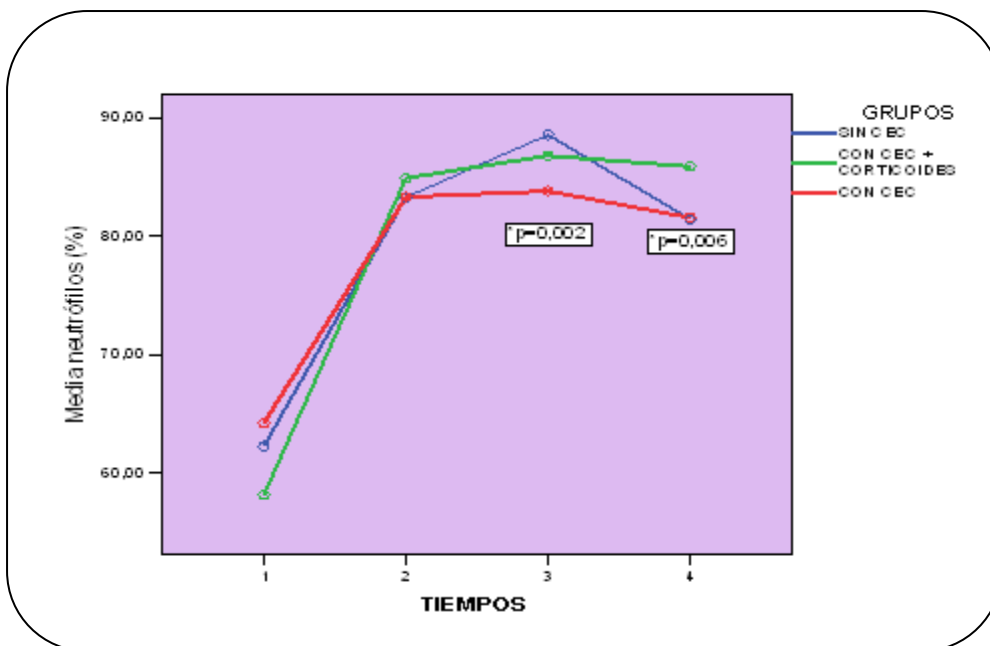
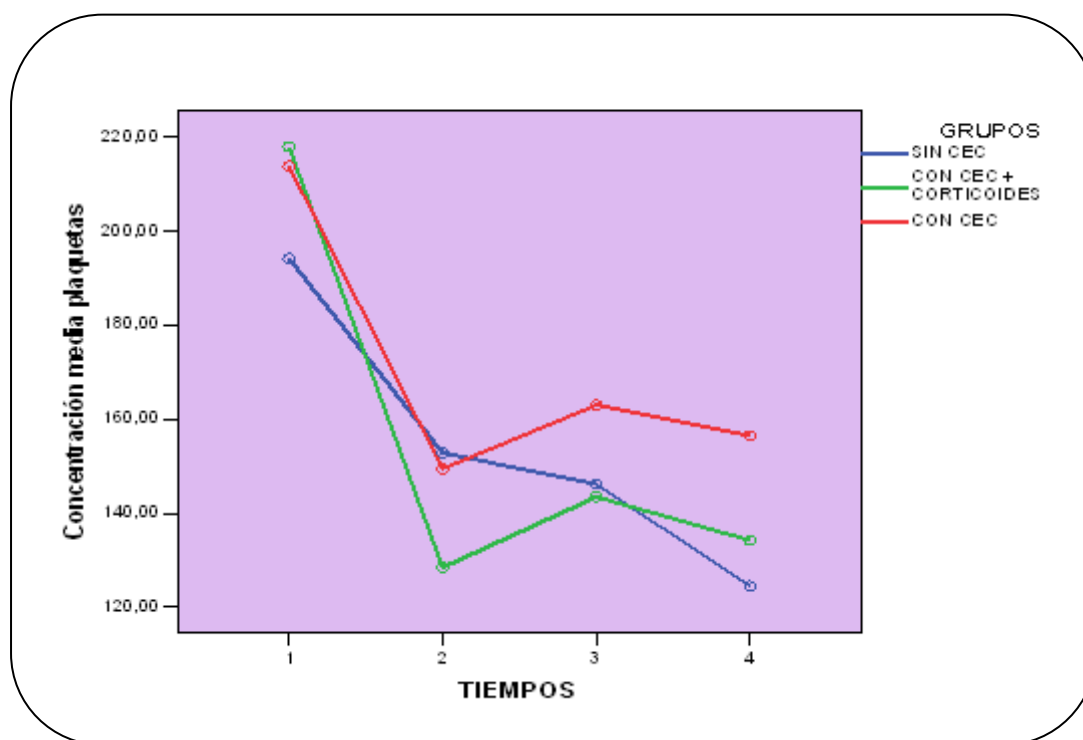


Figura V.17. Valores medios de neutrofilos (%) de los grupos(A, B, C) en los diferentes tiempos. (\*)p valor significativo  $\leq 0,05$ .

Tras la cirugía se observa en el T1 como existe una disminución de la cifra de plaquetas que se recupera ligeramente en T2 para los grupos con CEC (B y C). Se

observa un descenso progresivo en el grupo sin CEC (A) a partir del tiempo T1 y tiempos sucesivos del número de cifras de plaquetas. A pesar de este diferente comportamiento no se encuentran resultados estadísticamente significativos entre sus valores.



*Figura V.18. Cifras de plaquetas ( $10^9/L$ ) en los diferentes tiempos.*

### **3. RESULTADOS DEL SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIO SISTÉMICO (SIRS) DIAGNOSTICADO CON CRITERIOS CLÍNICOS.**

#### **3.1 Resultados de la incidencia de SIRS con criterios clínicos.**

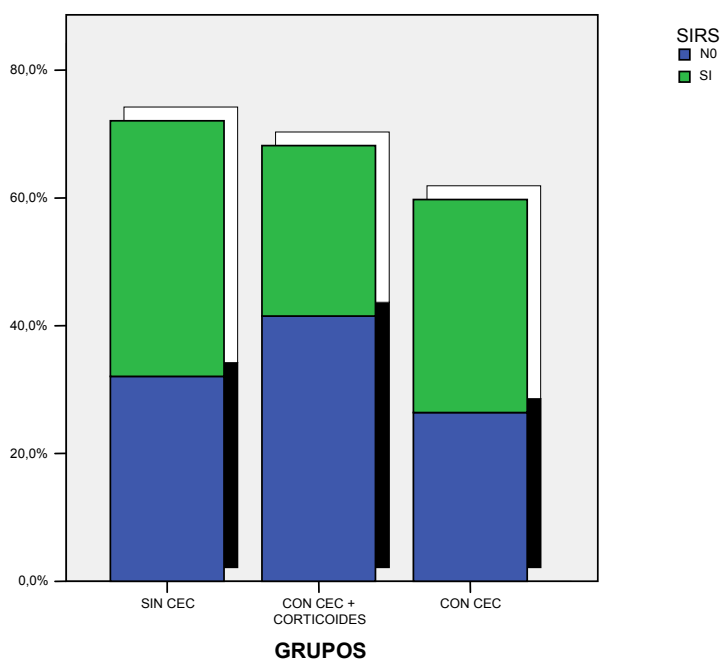
Según la definición de SIRS con criterios clínicos, la incidencia en nuestro estudio fue la que se expone en la siguiente tabla, en la que se expresan los porcentajes según la

## Resultados

incidencia de SIRS dentro de cada grupo. La *incidencia de SIRS* en total del estudio fue de 15 pacientes, que supone un 22,1% del total de pacientes. Correspondiendo de este total un 15,4% al grupo A, un 26,1% al grupo B, y un 26,3% al grupo C, referido los porcentajes al total de cada grupo

SIRS	Grupo A	Grupo B	Grupo C	IC 95%
NO	17 (73,9%)	22 (84,6%)	14(73,7%)	NS
SI	6 (26,1%)	4 (15,4%)	5(26,3%)	NS

**Tabla V.23** Tabla resumen incidencia de SIRS.



**Figura V.19.** Diagrama de barras que muestra el porcentaje de incidencia de SIRS en los diferentes grupos A (sin CEC), B (Con CEC y corticoides), C (Con CEC).

Se analizó la incidencia de pacientes con **Diabetes Mellitus** y su relación con la aparición de SIRS, se obtuvo como resultado que el 60% (9 pacientes) de pacientes diagnosticados de SIRS eran DM, y el 40 % (6 pacientes) diagnosticados de SIRS eran no DM. Pese a la elevada incidencia de pacientes con DM, el test exacto de Fisher no obtuvo resultados significativos con un p valor= 0,238 y no existiendo tampoco una correlación significativa entre ambos factores.

También se realizó un análisis de la incidencia de SIRS dependiendo del **sexo, tabaquismo, dislipemia, HTA** o **edad** no encontrando diferencias. Donde sí se encontró diferencias en la incidencia de aparición de SIRS fue en los pacientes con **Disfunción ventricular izquierda moderada-severa** en los que se comprobó con el Test exacto de Fisher  $p=0,015$ , un riesgo de presentar SIRS en los pacientes con disfunción ventricular moderada-severa **OR=4,922**

### **3.2 Resultados IL-10, IL-6 e IL-8 y del ratio IL-6/IL-10 en los pacientes diagnosticados de SIRS con criterios clínicos.**

Como se exponen ahora los resultados de citocinas fueron diferentes entre los pacientes diagnosticados de SIRS y los que no. Para la IL-10 hubo un pico en T1 en los pacientes que no padecieron SIRS como respuesta anti-inflamatoria, siendo estas diferencias estadísticamente significativas con una **p=0,041**.

	SIRS	Media ±Desviación	IC 95%
IL-10 T0	NO	14,28±19,55 7,31±10,78 <sup>#</sup>	p=0,227
	SI	7,62±5,93 6,26±9,49 <sup>#</sup>	
IL-10 T1	NO	264,06±292,30 104,87±492,08 <sup>#</sup>	p=0,041
	SI	115,03±193,29 33,03±93,34 <sup>#</sup>	
IL-10 T2	NO	33,72±17,69 33,15±25,25 <sup>#</sup>	p=0,220
	SI	37,13±28,38 33,33±37,34 <sup>#</sup>	
IL-10 T3	NO	52,60±143,54 25,91±17,66 <sup>#</sup>	p=0,414
	SI	57,88±114,98 19,52±27,82 <sup>#</sup>	

Tabla V.24 Tabla muestra los valores de las medias±desviación standard de IL-10 (pg/ml) en los tiempos T0, T1, T2, T3 en los pacientes con y sin SIRS. Se muestran también <sup>(#)</sup> medianas ±rango intercuartílico.

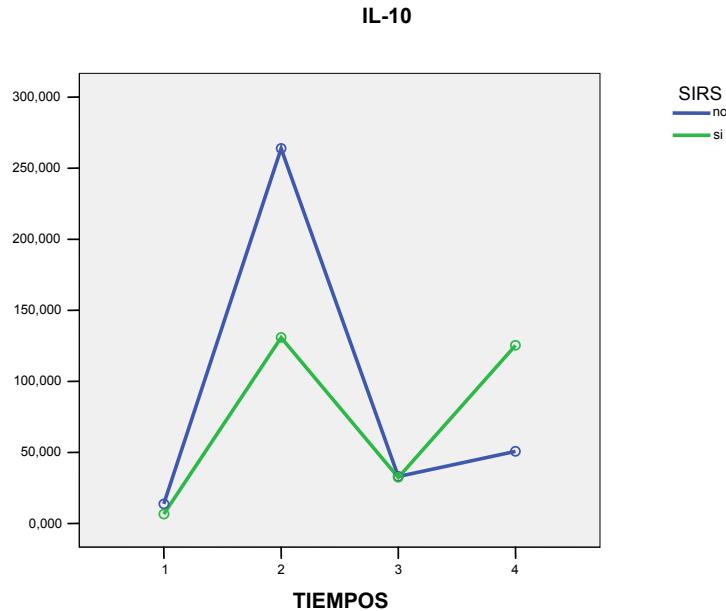


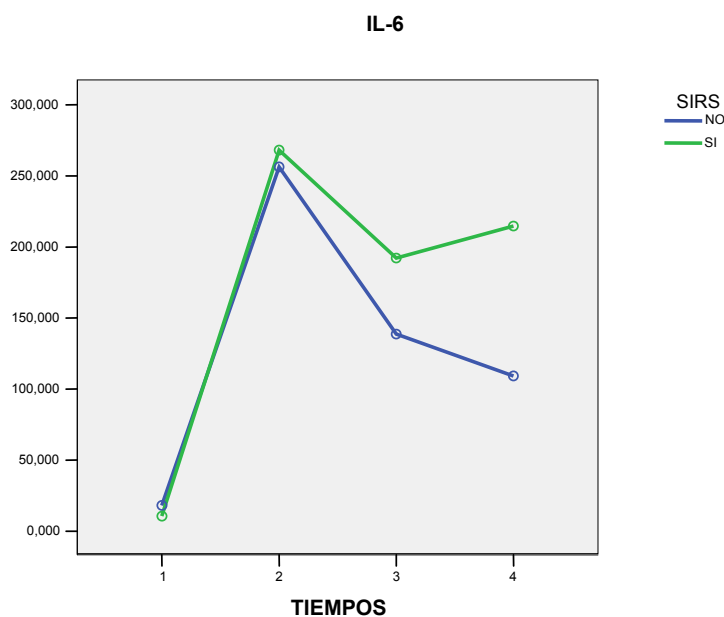
Figura V.20 Diagrama de líneas que muestra los valores medios de IL-10(pg/ml) en los tiempos T0, T1, T2, T3 en los pacientes con y sin SIRS.



En cuanto a los resultados de la IL-6 se observa cómo se elevan en T1 realizando su pico máximo y posteriormente descendiendo en T2 y T3, siendo en estos tiempos donde se encuentran las diferencias entre ambos grupo con o sin SIRS.

	SIRS	Media ±Desviación	IC 95%
IL-6 T0	NO	18,59±32,78 8,64±13,90 <sup>#</sup>	p=0,475
	SI	10,38±6,52 7,91±7,94 <sup>#</sup>	
IL-6 T1	NO	260,30±123,86 264,71±209,24 <sup>#</sup>	p=0,326
	SI	250,98±158,80 221,99±283,02 <sup>#</sup>	
IL-6 T2	NO	131,94±97,57 95,10±107,43 <sup>#</sup>	p=0,035
	SI	200,55±116,99 204,38±122,85 <sup>#</sup>	
IL-6 T3	NO	105,00±88,79 88,78±98,16 <sup>#</sup>	p=0,000
	SI	215,40±207,92 165,92±89,42 <sup>#</sup>	

**Tabla V.25** Tabla muestra los valores de las medias±desviación standard de IL-6 (pg/ml) en los tiempos T0, T1, T2, T3 en los pacientes con y sin SIRS. Se muestran también <sup>(#)</sup> medianas ±rango intercuartílico.



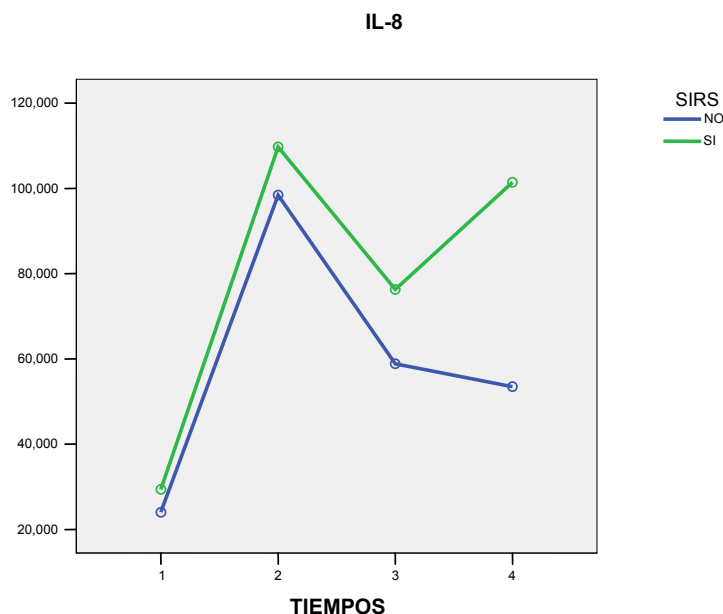
**Figura V.21** Diagrama de líneas que muestra los valores medio de IL-6 (pg/ml) en T0, T1, T2, T3 en los pacientes con y sin SIRS.

## Resultados

En cuanto a la IL-8 tienen un similar comportamiento a la IL-6, con un pico sérico en T1 y posterior descenso en T2 y T3 donde se encuentran diferencias significativas en los 2 grupos.

	SIRS	Media ±Desviación	IC 95%
IL-8 T0	NO	24,17±18,28 16,59±19,36 <sup>#</sup>	p=0,227
	SI	31,47±41,84 15,57±23,11 <sup>#</sup>	
IL-8 T1	NO	97,88±48,80 87,51±50,26 <sup>#</sup>	p=0,139
	SI	112,76±64,31 96,44±99,65 <sup>#</sup>	
IL-8 T2	NO	5,82±26,72 51,58±33,03 <sup>#</sup>	p=0,05
	SI	82,19±42,51 63,31±71,73 <sup>#</sup>	
IL-8 T3	NO	52,89±52,46 39,50±25,39 <sup>#</sup>	p=0,014
	SI	84,94±75,45 63,30±78,42 <sup>#</sup>	

**Tabla V.26** Tabla muestra los valores de las medias±desviación standard de IL-8 (pg/ml) en los tiempos T0, T1, T2, T3 en los pacientes con y sin SIRS. Se muestran también <sup>(#)</sup> medianas ±rango intercuartílico.



**Figura V.22** Diagrama de líneas que muestra los valores medios de IL-8(pg/ml) de los tiempos T0, T1, T2, T3 en los pacientes con y sin SIRS.

Cuando realizamos un estudio del ratio IL-6/IL-10 de los pacientes diagnosticados de SIRS, y los comparamos con pacientes que no cumplen los criterios de SIRS, encontramos que siendo los basales similares para ambos grupos, en los tiempos siguientes de T1, T2 y T3 se observan las medias de los ratios más elevadas a favor del grupo con SIRS. No obstante sólo se encuentra diferencias estadísticas en T2 y T3 con **p=0,015** y **p=0,021**. Cuando efectuamos un análisis más exhaustivo de estas muestras, observamos que el tamaños muestras de ambos grupos es muy diferente (SIRS:15, NO SIRS:53), lo cual es un factor limitante para realizar comparaciones y encontrar diferencias estadísticas, al igual que encontramos pacientes con valores de *ratio IL-6/IL-10* con un alto grado de dispersión, lo que podría explicar no encontrar diferencias en T1.

	SIRS	Media ±Desviación	IC 95%
Ratio T0	NO	2,17±3,86 1,08±1,82 <sup>#</sup>	p=0,227
	SI	2,41±2,68 1,19±3,06 <sup>#</sup>	
Ratio T1	NO	5,37±5,82 2,55±9,79 <sup>#</sup>	p=0,139
	SI	10,07±10,59 8,65±11,35 <sup>#</sup>	
Ratio T2	NO	4,90±4,21 3,56±5,46 <sup>#</sup>	<b>p=0,015</b>
	SI	8,51±7,28 6,88±15,39 <sup>#</sup>	
Ratio T3	NO	3,93±3,26 3,06±3,79 <sup>#</sup>	<b>p=0,021</b>
	SI	8,42±6,04 7,07±12,38 <sup>#</sup>	

**Tabla V.27** Tabla muestra los valores de los ratio IL-6/IL-10 en T0, T1, T2, T3 en los pacientes con y sin SIRS. Se muestran también <sup>(#)</sup> medianas ±rango intercuartílico.

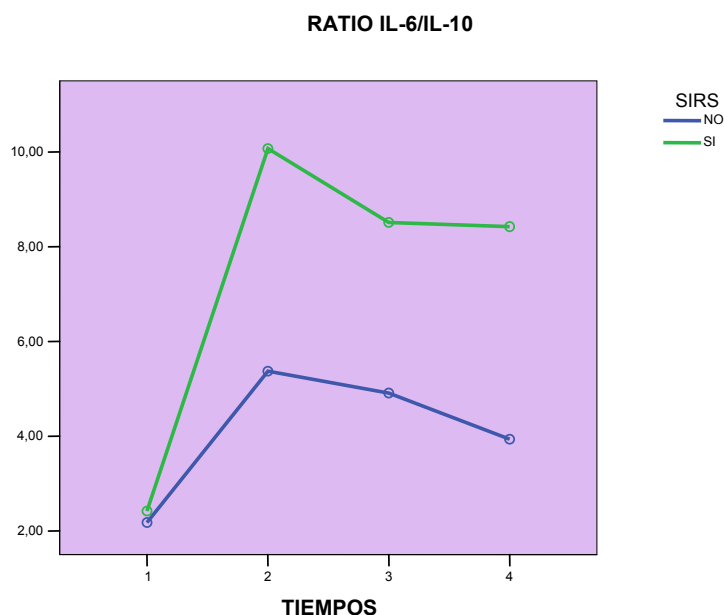


Figura V.23 Diagrama de líneas muestra los valores medios de los ratio IL-6/IL-10 en T0, T1, T2, T3 en los pacientes con y sin SIRS.

#### 4. RESULTADOS DE LOS BIOMARCADORES SÉRICOS.

##### 4.1. Resultados de los valores de enzimas miocárdicas en el postoperatorio de los grupos.

A continuación se muestran los resultados de CPK-MB y Troponina T en los diferentes tiempos T0, T1, T2, T3 (basal, 1h post cirugía, 24h y 48h) de los tres grupos.

CPK-mb (ng/ml)	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	Signif.
<b>BASAL</b>	4,11±5,03	2,72±0,57	4,55±4,68	NS
<b>1h</b>	8,91±5,15	22,80±7,82	26,64±21,44	p=0,00
<b>24 h</b>	36,43±57,73 9,55 ±33,43 <sup>#</sup>	29,61±20,81 22,50±12,44 <sup>#</sup>	47,07±84,21 13,30±39,80 <sup>#</sup>	p=0,056*
<b>48 h</b>	11,15±12,61	19,45±40,15	29,46±80,21	p=0,144

Tabla V.28 Valores de CPK-MB (ng/ml) en los grupos A, B y C en los diferentes tiempos Se muestran también <sup>(#)</sup> medianas ±rango intercuartílico.

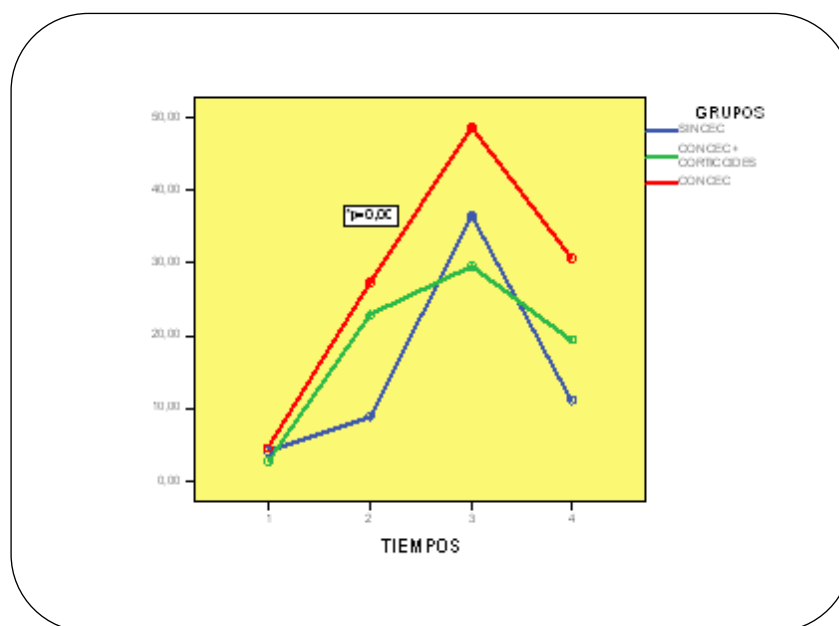


Figura V.24 Valores medios de CPK-MB(ng/ml) en los diferentes grupos.

	GRUPOS A-C	GRUPOS B-C
<b>1h</b>	p=0,000*	p=0,845
<b>24 h</b>	p=0,238	p=0,132
<b>48 h</b>	p=0,271	p=0,486

Tabla V.29 Nivel de significación estadística para la comparación entre grupos de los valores de CPK-MB con test U-Mann Whitney. Significativo con  $p \leq 0,05$ . (\*)

A continuación se muestran los valores de la Troponina T en los diferentes grupos en los tiempos (T0, T1, T2 y T3)

( ng/ml)	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	Signif.
<b>BASAL</b>	0,050±0,13	0,049±0,19	0,027±0,054	NS
<b>1h</b>	0,18±0,13	0,43±0,47	0,49±0,55	p=0,002
<b>24 h</b>	0,64±0,87	0,86±1,66	1,05±1,81	NS
<b>48 h</b>	0,46±0,58	1,08±3,26	1,53±4,25	NS

Tabla V.30 Valores de Troponina T (ng/ml) en el grupo A, B y C en los diferentes tiempos.

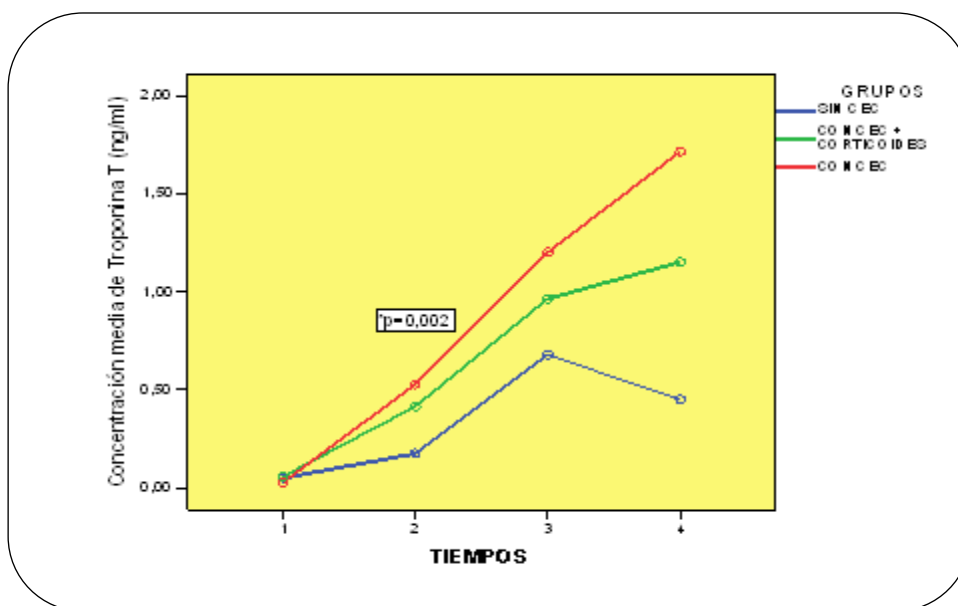


Figura V.25 Valores medias de Troponina T (ng/ml) en los diferentes grupos.

	GRUPOS A-C	GRUPOS B-C
1h	p=0,004*	p=0,859
24 h	p=0,381	p=0,577
48 h	p=0,638	p=0,312

Tabla V.31 Nivel de significación estadística para la comparación entre grupos de los valores de Troponina T con test U-Mann Whitney. Significativo con  $p \leq 0,05$ . (\*)

En los resultados se observa como ambas enzimas se elevan T1, T2 y T3 en ambos grupos. Existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos para la CPK-MB en T1 y podríamos asumir que también en T2 con una  $p=0,056$ , siendo mayor las cifras en el grupo C. El pico máximo de CPK-MB para todos los grupos es el T2, **A:**  $36,43 \pm 57,73$ ; **B:**  $29,61 \pm 20,81$ ; **C:**  $47,07 \pm 84,21$  existiendo paradójicamente valores superiores en este punto en el grupo A con el B. Se observa analizando los valores de

medianas y rango intercuartílico en T2 en el grupo B como la mediana es inferior a la del grupo A, pero como se trata de una distribución asimétrica de la muestra el rango intercuartílico es mayor.

Por lo tanto se observa como existe un aumento de las enzimas miocárdicas tanto CPK-MB como de la Troponina T en T1, lo que se traduce en una mayor lesión miocárdica en el grupo C (Con CEC) seguido del B (Con CEC y corticoides) y en último lugar el A (Sin CEC).

En las comparaciones por grupos dos a dos, con test U-ManWhitney se observa que la lesión miocárdica mayor, es independiente del uso de metilprednisolona, se encuentra vinculada al uso de la DCP, puesto que sólo encontramos diferencias cuando comparamos al grupo A con el grupo C.

**4.2. Resultados de los valores de NT-proBNP en el postoperatorio de los tres grupos.**

Se observa como en los tres grupos se eleva NT-pro-BNP en mayor medida en T2 y T3, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

( ng/ml)	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	Signif.
<b>BASAL</b>	1240,98±2103,27 451,10±986,35 <sup>#</sup>	417,93±543,47 158,95±372,98 <sup>#</sup>	559,90±695,97 219,00±311,00 <sup>#</sup>	NS
<b>1h</b>	1085,54±1983,71 475,70±903,25 <sup>#</sup>	330,95±346,78 173,65±315,90 <sup>#</sup>	826,99±984,43 284,00±494,00 <sup>#</sup>	NS
<b>24 h</b>	3400,49±3113,67 3020,00±3429,00 <sup>#</sup>	2437,95±2994,99 1359,50±1439,78 <sup>#</sup>	4303,42±7610,39 1661,50±3529,25 <sup>#</sup>	NS
<b>48 h</b>	4264,71±3674,23 3822,00±4597,00 <sup>#</sup>	3385,80±3329,67 1682,00±2704,25 <sup>#</sup>	4013,933±4295,65 2079,50±4258,75 <sup>#</sup>	NS

**Tabla V.32 Valores de NT-proBNP (ng/ml) en el grupo A, B y C en los diferentes tiempos**

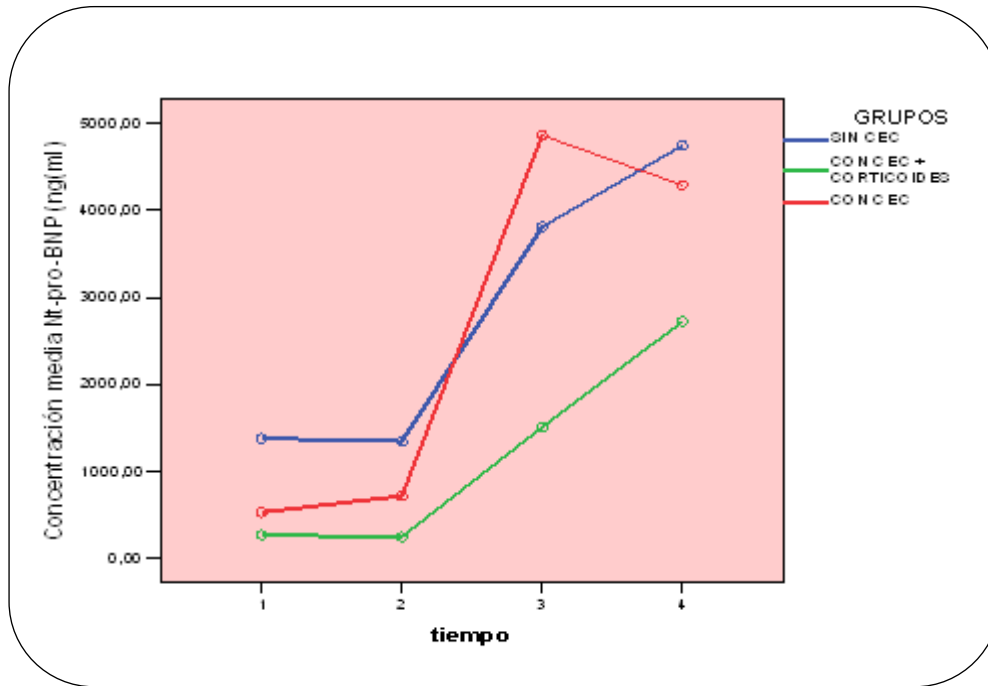


Figura V.26 Valores de la concentración media de NT-proBNP (ng/ml) en los diferentes grupos.

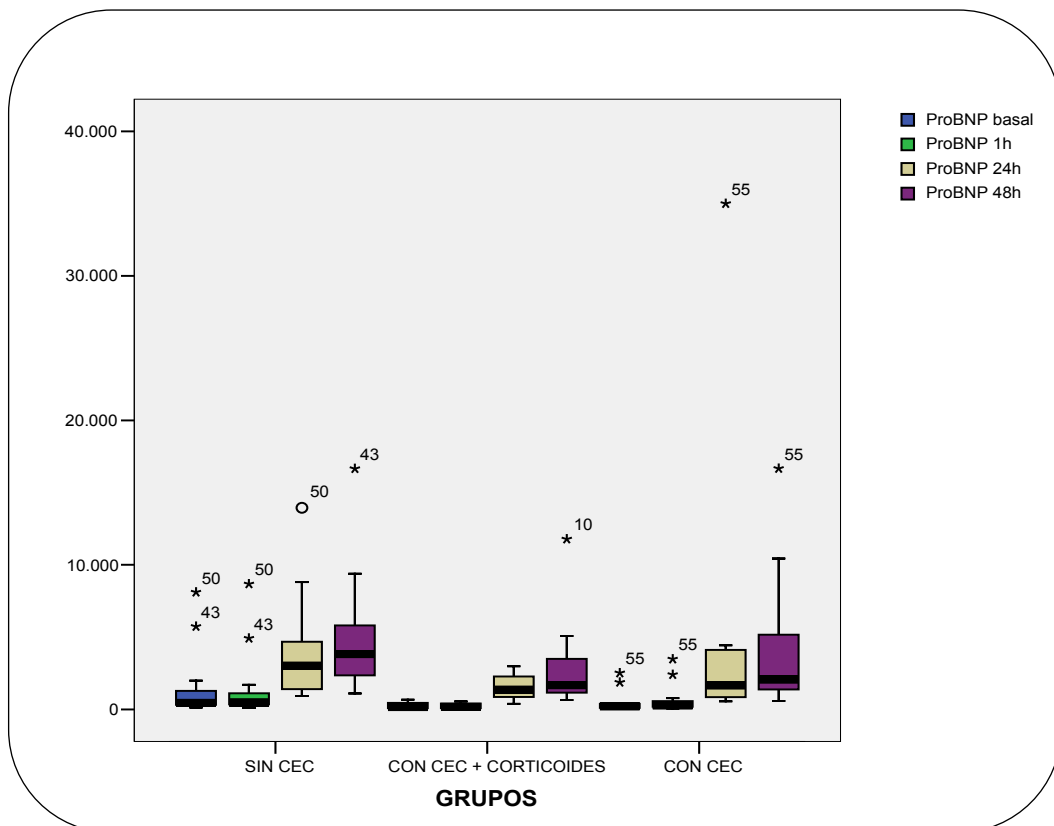


Figura V.27 Diagrama de cajas de valores NT-pro-BNP (ng/ml) de ambos grupos en los tiempos T0, T1, T2, T3.



#### 4.3. Resultados de los valores de ácido láctico sérico en el postoperatorio de los grupos.

En la tabla siguiente se expone los resultados de los valores de ácido láctico. Se observa que en el T1 y T2 los valores de ácido láctico son mayores en el grupo B con una  $p=0,00$ .

	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	IC (95%)
	media±DE	media±DE	media±DE	
T0	1,06±0,40	1,09±0,43	1,13±0,58	NS
T1	1,5±0,57	3,56±2,18	2,97±1,99	$p=0,00$
T2	1,52±1,13	3,25±4,84	1,79±1,00	$p=0,014$
T3	1,44±0,56	2,57±5,35	1,63±1,26	NS

Tabla V.33 Tabla resumen de los valores media  $\pm$  desviación estándar de ácido láctico (mmol/L) en los tres grupos.

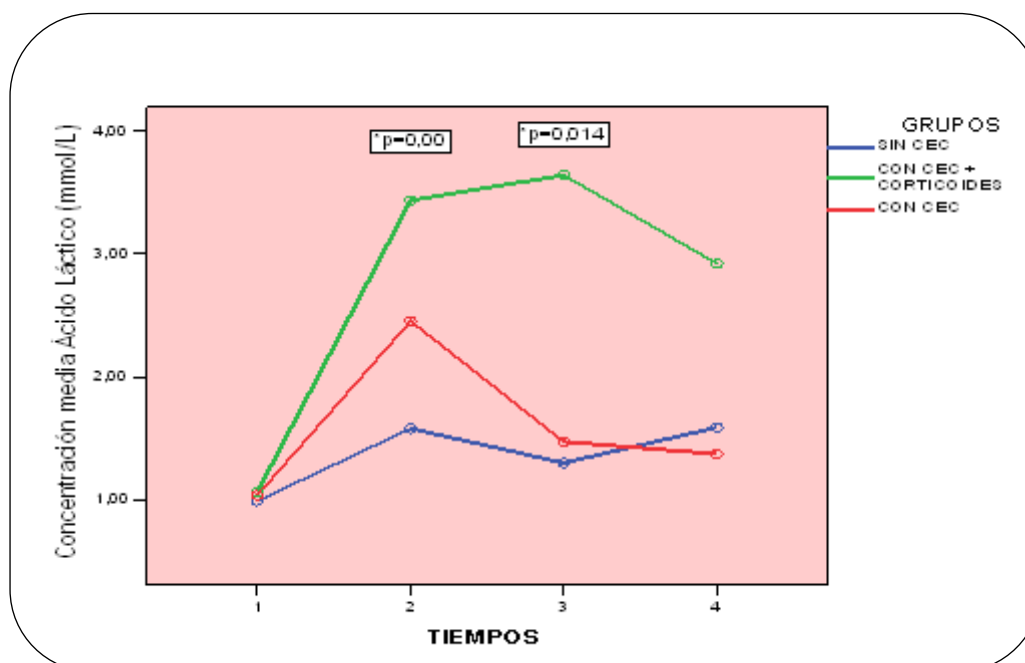


Figura V.28. Valores de Ácido Láctico (mmol/L) en los grupos (A, B y C) en los diferentes tiempos.

**Figura V.28. Valores de Ácido Láctico (mmol/L) en los grupos (A, B y C) en los diferentes tiempos.**

A continuación se muestra el grado de significación estadística (p valor) de la comparación entre grupos A/C y grupos B/C observando la única diferencia estadística en T1 cuando se compara grupo sin CEC (A) y grupo con CEC (C).

	GRUPOS A-C	GRUPOS B-C
<b>1h</b>	p=0,001*	p=0,365
<b>24 h</b>	p=0,350	p=0,135
<b>48 h</b>	p=0,751	p=0,921

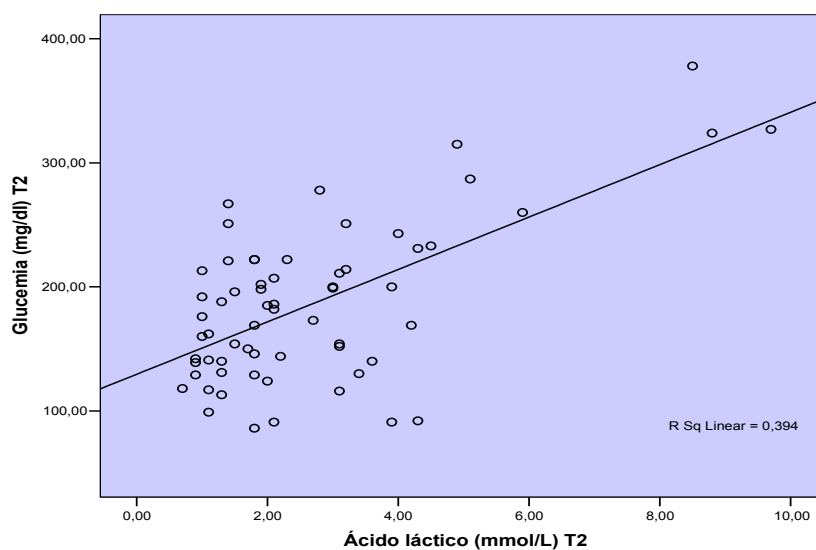
**Tabla V.34 Nivel de significación estadística para la comparación entre grupos de los valores de ácido láctico con test U-Mann Whitney. Significativo con  $p \leq 0,05$ . (\*)**

Los valores superiores a **4 mmol/L** de ácido láctico, se encuentran relacionados con mayor número de complicaciones en el postoperatorio. Sin embargo cuando analizamos nuestros grupos no encontramos una relación directa de las complicaciones postoperatorias con la elevación  $>4$  mmol/L de ácido láctico. Analizando los datos se ha encontrado que todos los casos con valores superiores a 4 mmol/L se encuentran en el grupo B, y casi la gran mayoría en T1.

Tampoco se encuentra una correlación contundente entre el ácido láctico con las citocinas (IL-6, IL-8 e IL-10 analizadas en nuestro estudio), que en un apartado posterior expondremos. Sin embargo sí hemos encontrado en nuestro estudio valores elevados del ácido láctico que se encuentran correlacionados con la elevación de glucemia en todos sus tiempos. Es en el grupo B, con la administración de corticoides, donde se observan niveles superiores de glucemia y de ácido láctico.

	Coefficiente correlación (R)	Grado significación (IC 95)
Ácido Láctico –Glucemia (T1)	0,426	p=0,00
Ácido Láctico –Glucemia (T2)	0,312	p=0,00
Ácido Láctico –Glucemia (T3)	0,351	p=0,008

**Tabla V.35** Tabla resumen de la correlación que existe entre el ácido láctico y la glucemia en diferentes tiempos



**Figura V.29** Gráfico de correlación entre la glucemia y ácido láctico

A partir de las 48 h (T3) la elevación del ácido láctico sí se encuentra relacionada con la aparición de Bajo Gasto Cardiaco con una p=0,011.

## **5. ANÁLISIS DE CORRELACIÓN ENTRE LAS CITOCINAS Y PARÁMETROS SÉRICOS.**

Se estudió de forma global la correlación existente entre las citocinas IL-6, IL-10 e IL-8 y los parámetros séricos analizados en el estudio (CPK-MB, Troponina T, PCR, fibrinógeno, ácido láctico etc.). Se utilizó el **coeficiente de correlación lineal de Pearson (R)** cuando se cumplía la normalidad comprobada previamente con el Test de Kolmogorov-Smirnov, y cuando no se cumplía la normalidad el **coeficiente de Spearman (R<sub>s</sub>)**. Estos coeficientes determinan si las dos variables están correlacionadas, es decir si los valores de una variable tienden a ser más altos o más bajos para valores más altos o más bajos de la otra variable. Es la cuantificación de la fuerza de la relación lineal entre dos variables cuantitativas

La estimación del **coeficiente de determinación (r<sup>2</sup>)** nos muestra el porcentaje de la variabilidad de los datos que se explica por la asociación entre las dos variables. Si elevamos al cuadrado el coeficiente de correlación obtendremos el coeficiente de determinación (r<sup>2</sup>) que nos indica en qué porcentaje de la variabilidad en una variable se explica por otra variable. Por lo tanto existen otras variables que modifican y explican la variabilidad de determinada variable.

CPK-MB/Troponina T	Coefficiente correlación (R)	Coefficiente determinación(R <sup>2</sup> )	Grado significación (IC 95%)
IL-10-Troponina T (T0)	0,310	0,096 (9,6%)	p=0,01
IL-6-Troponina T (T0)	0,292	0,085 (8,5%)	p=0,009
IL-10 - CPK-MB (T1)	0,377	0,142 (14,2%)	p=0,003
IL-8 – CPK-MB (T1)	0,365	0,133 (13,3%)	p=0,002
IL-10 – Troponina T (T1)	0,309	0,095 (9,5%)	p=0,007
IL-6 - Troponina T (T1)	0,358	0,128 (12,85)	p=0,002
IL-8 – Troponina T (T1)	0,348	0,121 (12,1%)	p=0,001

**TablaV.36** *Correlaciones de citoquinas y enzimas cardiaca para los grupos en diferentes tiempos.*

NT-pro-BNP	Coefficiente correlación (R)	Coefficiente determinación(R <sup>2</sup> )	Grado significación (IC 95%)
IL-6-NT-pro-BNP (T0)	0,297	0,088 (8,8%)	p=0,009
IL-6 – NT-pro-BNP (T1)	0,215	0,045 (4,5%)	p=0,048
IL-6 – NT-pro-BNP (T2)	0,304	0,0924 (9,2%)	p=0,009
IL-8 – NT-pro-BNP (T2)	0,252	0,063(6,3%)	p=0,024
IL-6 – NT-pro-BNP (T3)	0,295	0,087(8,7%)	p=0,015
IL-8 – NT-pro-BNP (T3)	0,252	0,126(12,6%)	p=0,004

**Tabla V.37** *Correlaciones de citoquinas y NT-proBNP para los grupos en diferentes tiempos.*

Ácido Láctico	Coefficiente correlación (R)	Coefficiente determinación(R <sup>2</sup> )	Grado significación (IC 95%)
IL-8-Acido Láctico (T1)	0,297	0,088 (8,8%)	p=0,009
IL-8 – Ácido Láctico (T3)	0,215	0,045 (4,5%)	p=0,048

**Tabla V.38** *Correlaciones de citoquinas y ácido láctico para los grupos en diferentes tiempos.*

## Resultados

PCR/Fibrinógeno	Coefficiente correlación (R)	Coefficiente determinación(R <sup>2</sup> )	Grado significación (IC 95%)
IL-6-PCR (T0)	0,421	0,177 (17,7%)	p=0,001
IL-6 - PCR (T2)	0,494	0,244 (24,4%)	p=0,000
IL-6 – PCR (T3)	0,281	0,078 (9,5%)	p=0,014
IL-6 – Fibrinógeno (T3)	0,272	0,073 (7,3%)	p=0,024

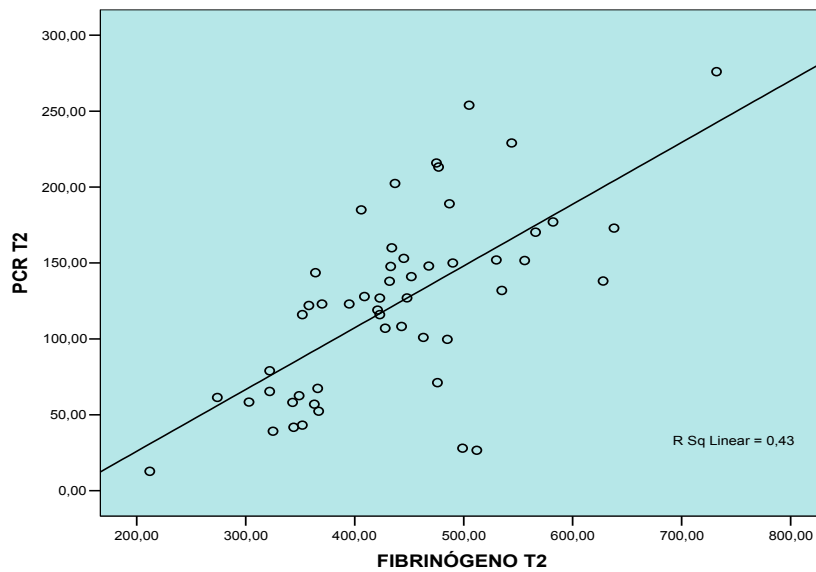
**Tabla V.39 Correlaciones de citoquinas con PCR y fibrinógeno para los grupos en diferentes tiempos.**

Se ha encontrado una correlación IL-10 (T1) y en sucesivos tiempos de fibrinógeno y PCR por lo que se cita en una tabla individual. Se observa como una respuesta antiinflamatoria (IL-10 en T1) condiciona una respuesta inflamatoria posterior (PCR y fibrinógeno en T2 y T3) con una correlación negativa entre estos parámetros.

IL-10 (T1)	Coefficiente correlación (R)	Coefficiente determinación(R <sup>2</sup> )	Grado significación (IC 95%)
PCR (T1)	-0,239	0,057 (5,7%)	p=0,0034
PCR (T2)	-0,367	0,134 (13,4%)	p=0,002
Fibrinógeno (T2)	-0,467	0,218(21,8%)	p=0,000
PCR (T3)	-0,334	0,11 (11,1%)	p=0,014
Fibrinógeno (T3)	-0,609	0,378 (37,8%)	p=0,024

**Tabla V.40 Correlaciones de la IL-10 en tiempo (T1) PCR y fibrinógeno en diferentes tiempos.**

La PCR y el fibrinógeno se correlación también entre sí. En T2 con una R=0,562 y un R<sup>2</sup>=0,31 (31%) y en T3 con una R=0,453 y un R<sup>2</sup>=0,205 (20,5%).



*Figura V.30 Gráfico de correlación entre la PCR y el fibrinógeno.*

## **6. RESULTADOS DEL ESTUDIO DESCRIPTIVO-COMPARATIVO DE LAS VARIABLES CLÍNICAS POSTOPERATORIAS EN REANIMACIÓN.**

### **6.1 Resultados del estudio de los parámetros hemodinámicos del postoperatorio.**

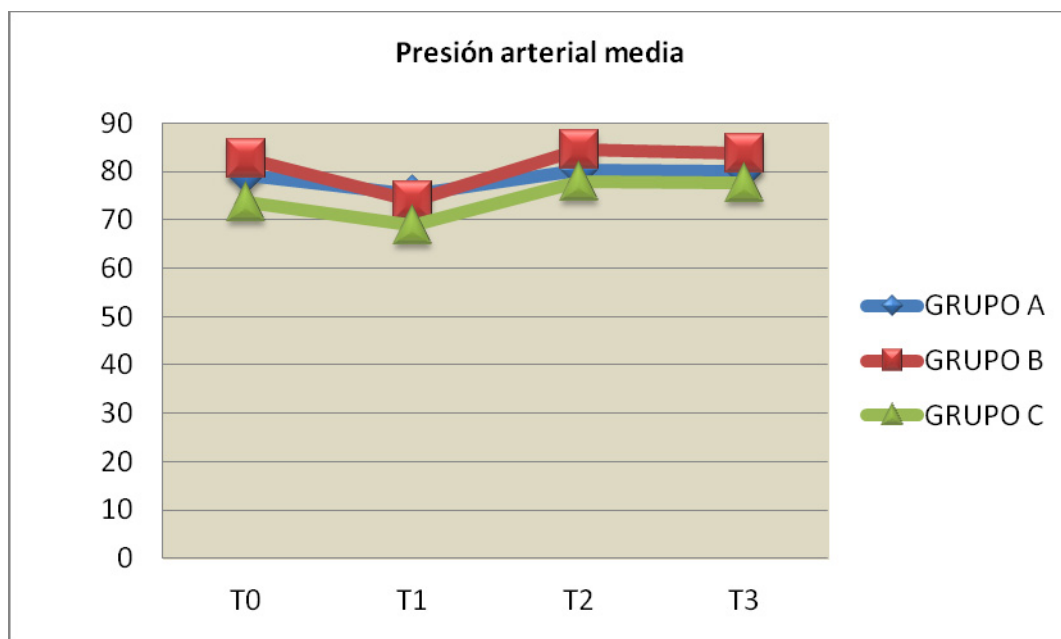
Se analizó la PAM, IRVS, IC, SVO<sub>2</sub>, PVC y la PAPm, durante las 48 h del postoperatorio.

## Resultados

	T0	T1	T2	T3
<b>PAM (mmHg)</b>				
<b>Grupo A</b>	79,10±11,80	75,31±13,42	80,40±11,00	80,14±12,52
<b>Grupo B</b>	82,73±10,91	74,0±11,64	84,52±11,14	83,82±10,25
<b>Grupo C</b>	73,62±8,89	69,00±6,11	78,00±6,76	77,00±5,73
<b>IRVS (<math>\text{din.s.cm}^{-5}.\text{m}^2</math>)</b>				
<b>Grupo A</b>	2620,76±897,74	1773,40±659,97	1787,78±584,56	1807,60±547,87
<b>Grupo B</b>	3083,73±1121,19	1499,36±414,40	1959,01±463,28	1915,72±374,43
<b>Grupo C</b>	2400,50±545,93	1649,75±610,26	1679,00±227	1802,14±288,30
<b>IC (<math>\text{l.min}^{-1}.\text{m}^2</math>)</b>				
<b>Grupo A</b>	2,22±0,92	2,86±1,21	3,5±0,65	3,19±0,34
<b>Grupo B</b>	2,02±0,51	3,12±0,61	2,98±0,55	3,21±0,72
<b>Grupo C</b>	2,42±0,58	3,05±1,17	2,70±0,48	2,91±0,50
<b>SVO<sub>2</sub>(%)</b>				
<b>Grupo A</b>	78,82±7,46	80,77±6,49	70,28±7,65	68,90±24,5
<b>Grupo B</b>	73,32±5,87	73,16±8,6	63,72±8,27	69,41±8,93
<b>Grupo C</b>	70,75±4,74	71,50±5,62	66,12±4,15	67,66±2,87
<b>PVC (cmH<sub>2</sub>O)</b>				
<b>Grupo A</b>	10,88±3,28	11,52±4,23	10,57±2,77	10,68±3,11
<b>Grupo B</b>	12,24±4,59	11,56±4,52	10,83±3,22	11,90±4,48
<b>Grupo C</b>	11,00±2,20	12,25±2,7	11,87±2,41	12,87±1,64
<b>PAPm (mmHg)</b>				
<b>Grupo A</b>	19,86±6,68	21,25±7,74	20,66±5,73	22,10±5,08
<b>Grupo B</b>	21,0±6,73	21,66±4,13	23,38±6,18	25,6±7,5
<b>Grupo C</b>	21,12±4,45	20,87±3,35	20,62±4,27	20,37±3,66

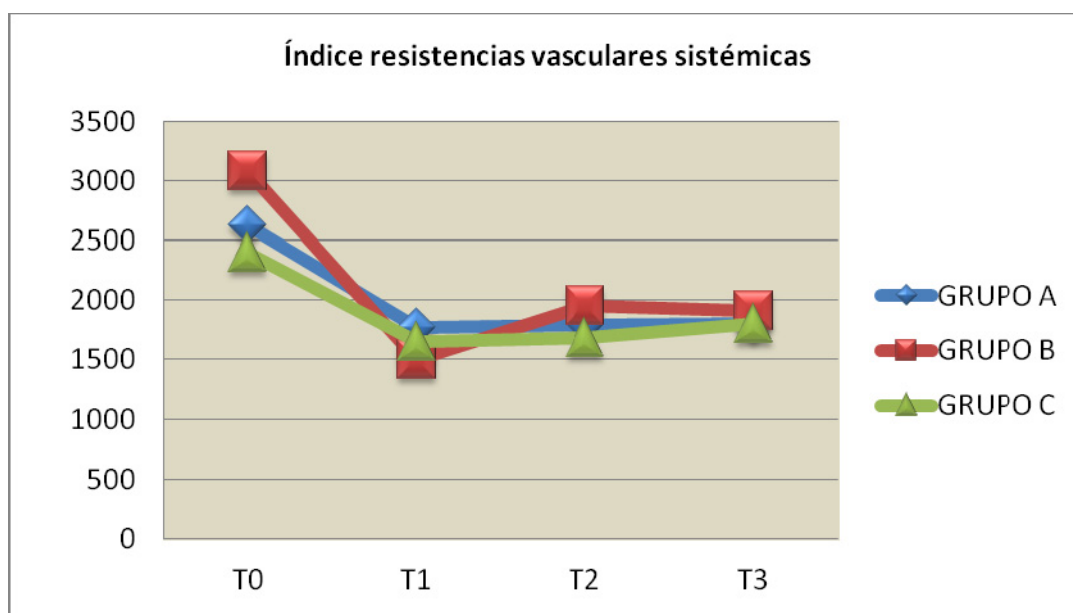
**Tabla V.41** Tabla resumen de variables hemodinámicas de los grupos en diferentes tiempos.





*Figura V.31 Gráfico de evolución de la presión arterial media (mmHg) en el perioperatorio.*

Al igual que el Índice Cardíaco (IC), y el Índice Resistencias Vasculares Sistémicas (RVS) no se encontró diferencias en las mediciones entre grupos en los diferentes tiempos medidos.



*Figura V.32 Gráfico representativo del índice de resistencias vasculares sistémicas (dinas.s.cm<sup>-5</sup>.m<sup>2</sup>)*

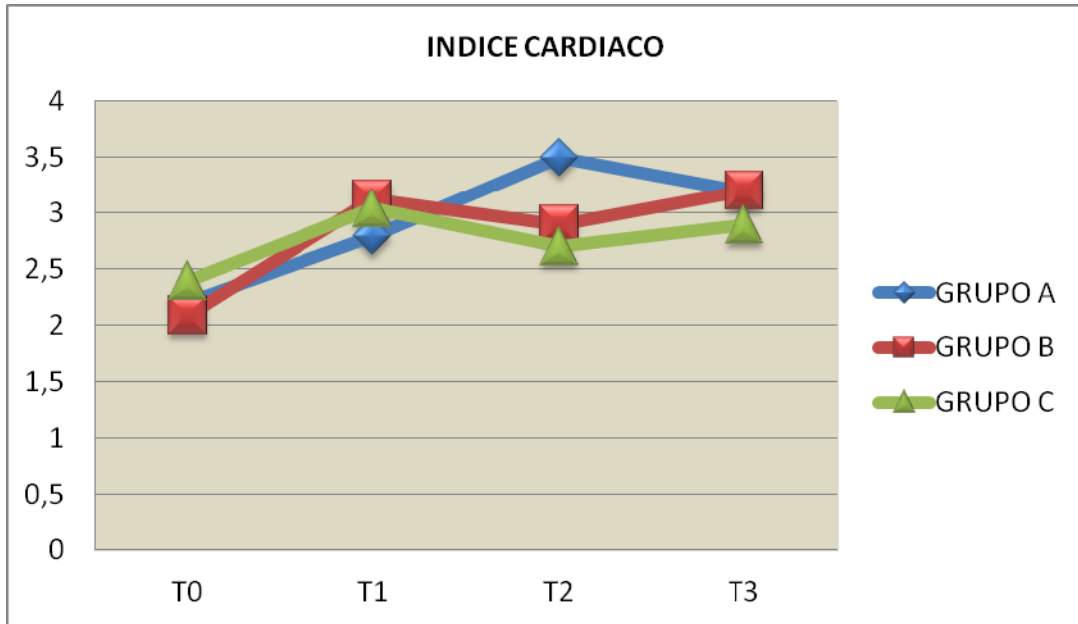


Figura V.33 Gráfico representativo índice cardiaco ( $l.min^{-1}.m^2$ ) en los diferentes tiempos.

En cuanto a la **Saturación venosa mixta** ( $SvO_2$ ), hubo diferencias estadísticamente significativas T1 entre los tres grupos. Grupo A  $SvO_2=80,77\pm 6,49$ , Grupo B  $SvO_2=73,166\pm 8,60$  y Grupo C  $SvO_2= 71,50\pm 5,62$  con un nivel de significación  $p=0,039$ .

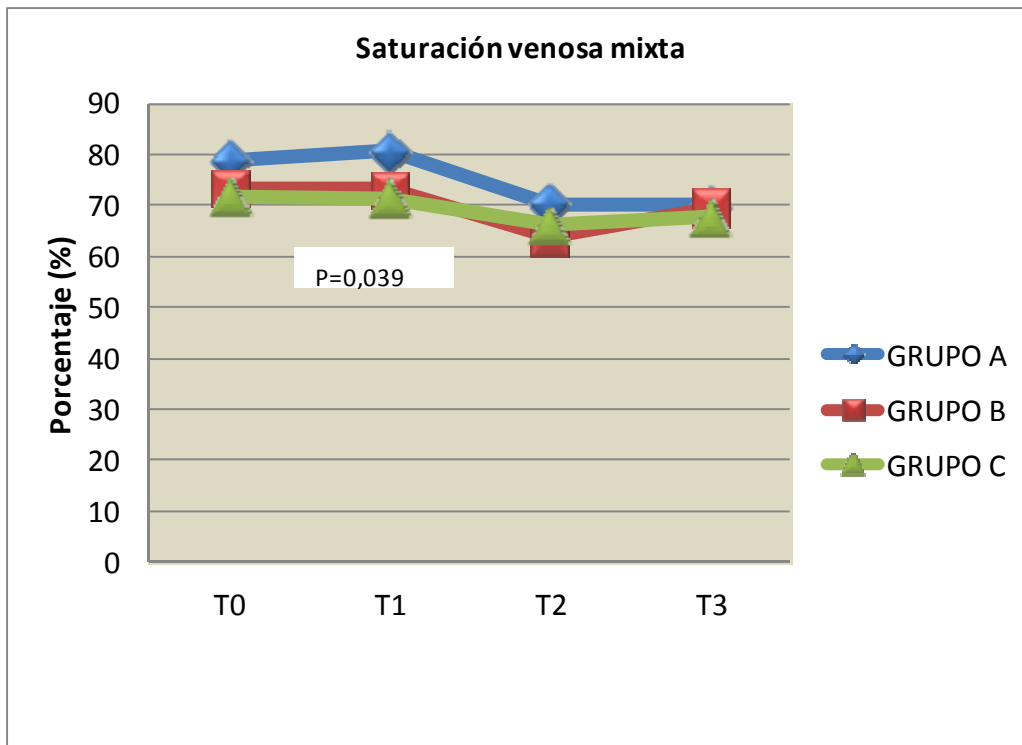
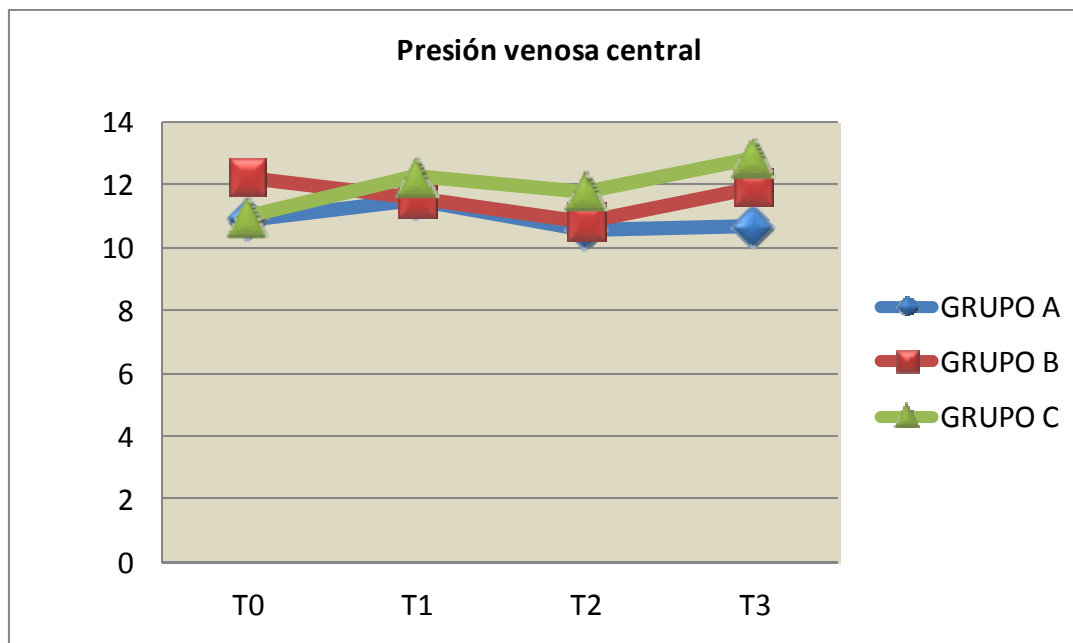


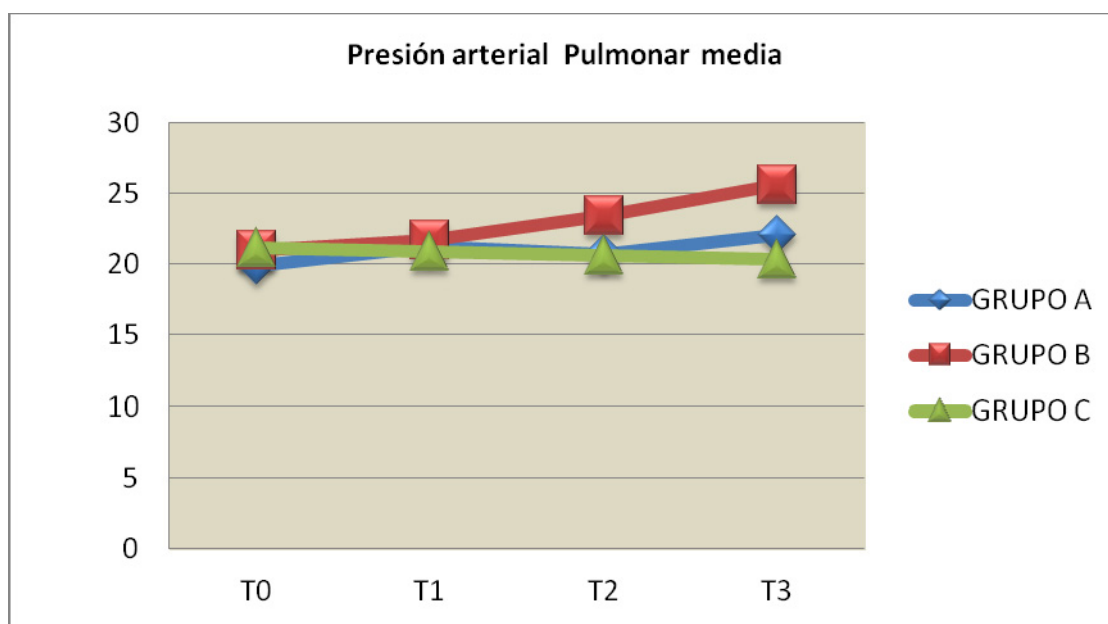
Figura V.34 Gráfico representativo Saturación venosa mixta (%) en diferentes tiempos

La **presión venosa central (PVC)** fue equiparable en los tres grupos, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.



*Figura V.35 Gráfico representativo PVC (cmH<sub>2</sub>O) en los diferentes tiempos.*

La **Presión arteria pulmonar media (PAPm)** fue equiparable en los tres grupos, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre grupos.



*Figura V.36 Gráfico representativo PAPm (mmHg) en los diferentes tiempos.*

**6.2 Resultados del estudio de la necesidad de drogas vasoactivas del postoperatorio.**

Se analizó las necesidades de drogas vasoactivas **nitroglicerina**, **dopamina**, **dobutamina**, **noradrenalina** y **adrenalina** en los grupos en diferentes momentos 1h, 24h y 48 h, no observándose diferencias estadísticamente significativas en ningún momento en ambos grupos. Los resultados se expresan en  $\mu\text{g}/\text{kg}$  a la h.

$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$		Grupo A	Grupo B	Grupo C
<b>Nitroglicerina</b>	<b>T1</b>	32,1±41,8	13,1±22,1	21,8±33,4
	<b>T2</b>	13,6±31,0	4,9±9,8	7,0±14,7
	<b>T3</b>	0,3±0,14	2,7±8,2	2,7±8,2
<b>Dobutamina</b>	<b>T1</b>	92,0±151,11	149,7±213,2	123,66±157,18
	<b>T2</b>	71,90±136,52	117,40±172,40	73,6±138,4
	<b>T3</b>	51,6±159,74	21,5±63,9	35,5±89,9
<b>Dopamina</b>	<b>T1</b>	2,5 ±11,7	20,5±11,7	0
	<b>T2</b>	0	34,9±123,7	0
	<b>T3</b>	0	10,5±40,3	0
<b>Noradrenalina</b>	<b>T1</b>	4,5±11,1	4,5±11,1	5,9±10,9
	<b>T2</b>	3,3±9,8	14,8±41,1	5,1±8,3
	<b>T3</b>	3,8±12,65	6,9±20,8	4,8±10,6
<b>Adrenalina</b>	<b>T1</b>	0,4±1,4	0,2±0,72	0,5±1,47
	<b>T2</b>	0,1±0,4	0,1±0,3	0,2±0,075
	<b>T3</b>	0,1±0,27	0,1±0,027	0,1±0,25

*Tabla V.42 Tabla resumen del consumo de drogas vasoactivas en los diferentes tiempos*

### 6.3 Cifras de hemoglobina y necesidad transfusional.

A continuación se exponen los valores de las cifras de **hemoglobina** basal y de las 48 h postoperatorias de los grupos. Se observa como el grupo A en el T2 tiene cifras más altas de hemoglobina con respecto a los otros dos grupos siendo estas diferencias significativas.

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	IC 95%
<b>Hb basal</b>	13,20±2,10	12,66±2,01	12,44±1,86	p=0,467
<b>Hb 1h</b>	11,00±1,32	10,13±1,24	9,60±1,40	p=0,004
<b>Hb 24 h</b>	10,80±1,72	10,35±1,42	10,20±0,93	p=0,356
<b>Hb 48 h</b>	11,08±6,45	9,58±1,39	9,40±0,74	p=0,297

*Tabla V.43 Tabla resumen de las cifras de hemoglobina (g/dl) en el postoperatorio de los diferentes grupos.*

Transfusión de **hemoderivados** en total durante todo el perioperatorio fueron como se muestra en la siguiente tabla. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	IC 95%
<b>UCH</b>	2,39±1,87	3,76±3,11	3,31±2,08	p=0,153
<b>PFC</b>	0,34±0,98	0,65±2,05	0,84±1,25	p=0,578
<b>Plaquetas</b>	0,043±0,20	0,23±0,58	0,36±0,68	p=0,139

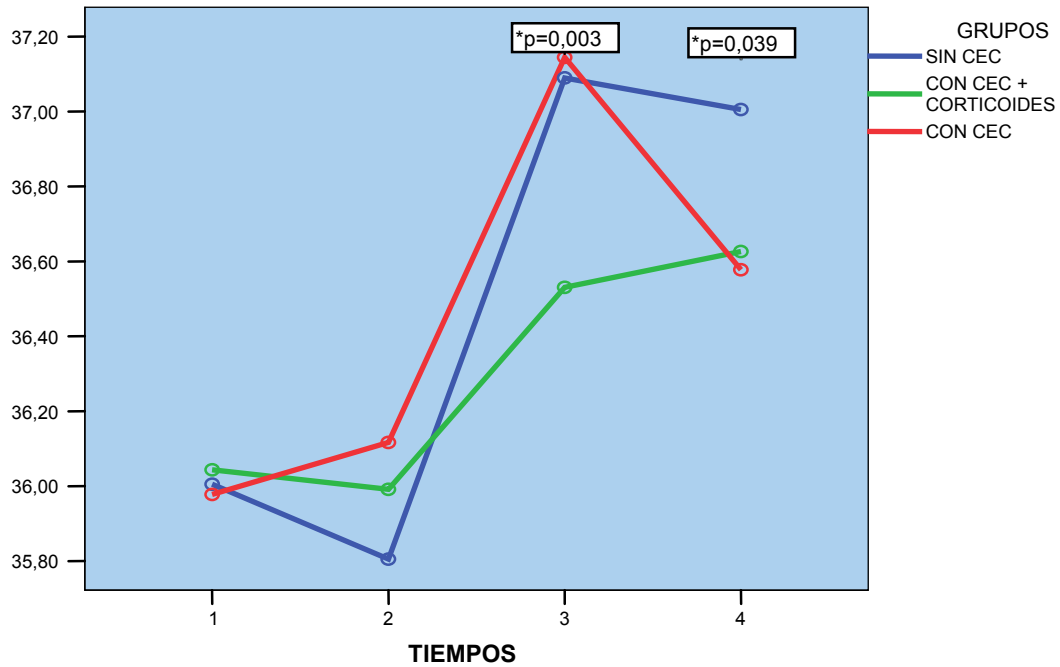
*Tabla V.44 Tabla resumen de la transfusión de hemoderivados en el perioperatorio.*

**6.4 Control de la temperatura.**

Control de la **temperatura** en las 48 h siguientes de reanimación, se vio que había diferencias estadísticamente significativas a las 24h y 48 h, siendo el grupo A el de temperatura más elevada.

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	IC 95%
T <sup>a</sup> basal	35,96±0,45	36,05±0,36	35,97±0,311	p=0,688
T <sup>a</sup> 1h	35,75±0,86	35,99±0,78	36,11±0,81	p=0,378
T <sup>a</sup> 24 h	37,07±0,77	36,51±0,68	37,14±0,53	p=0,003
T <sup>a</sup> 48 h	37,05±0,74	36,62±0,74	36,57±0,65	p=0,039

*Tabla V.45 Tabla resumen de la Temperatura en el perioperatorio*



*Figura V.37 Figura que muestra la temperatura media axilar en °C en los diferentes tiempos*

La frecuencia de aparición de **fiebre**, definida como T<sup>a</sup> superior a 38°C fue del 12,64% de los pacientes, correspondiendo un 7,35% grupo A, un 5,88 % al grupo B, y un 4,41% al grupo C, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre estos resultados, con una p=0,818 por Chi-cuadrado.

### **6.5 Control de glucemias.**

El control **glucemias** en el postoperatorio se refleja en las tablas a continuación. Se observa como el grupo B tiene unos niveles de glucemia mayores que el resto de los grupos y que se mantienen en las primeras 24 horas, siendo estos resultados del T1 y T2 estadísticamente significativos.

	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	p valor
GLUCEMIA (T0)	132,757±48,77	130,88±35,14	118,50±27,79	p=0,461
GLUCEMIA (T1)	152±41,28	221,72±62,14	168,05±60,30	<b>p=0,00</b>
GLUCEMIA (T2)	149,17±44,79	201,41±48,86	176,52±52,14	<b>p=0,001</b>
GLUCEMIA (T3)	158,43±43,43	165,04±45,87	166,47±53,82	p=0,85

**Tabla V.46** Tabla resumen de la glucemia media en diferentes tiempos del postoperatorio

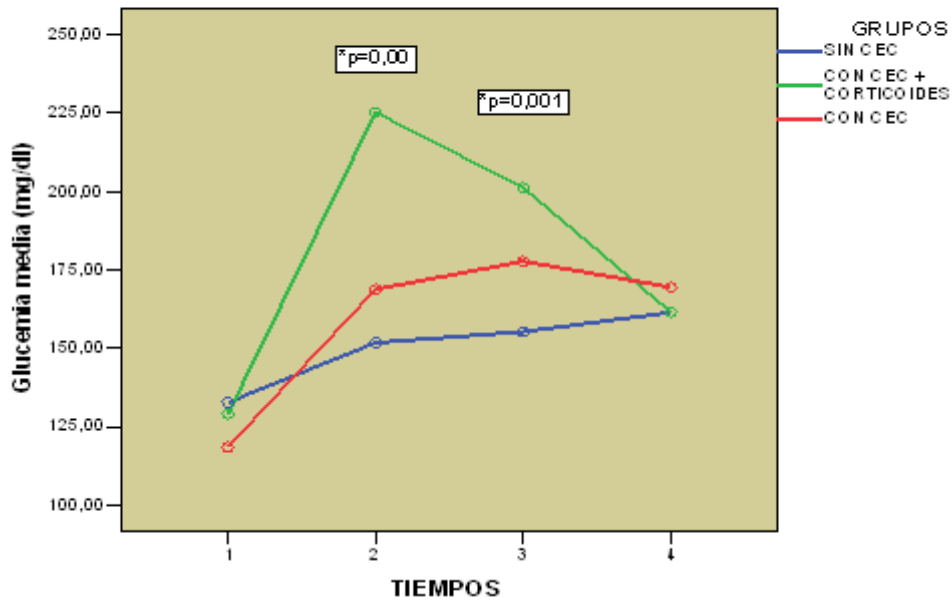


Figura V.38 Gráfico lineal que muestra la glucemia media en los diferentes tiempos

### 6.6 Situación respiratoria.

A continuación se muestra los resultados de la situación respiratoria en el postoperatorio.

Las horas de ventilación mecánica se detallan a continuación, no siendo significativa la diferencia entre ambos grupos con una  $p=0,471$ .

H <sup>a</sup> VM(días)	Media
Grupo A	9,28±1,37
Grupo B	10,96±13,96
Grupo C	15,13±25,95

En 6 pacientes, 1 del grupo A, 1 del grupo B y 4 del grupo C, se utilizó algún sistema de Ventilación mecánica no invasiva (VMNI) por una baja relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> y disnea

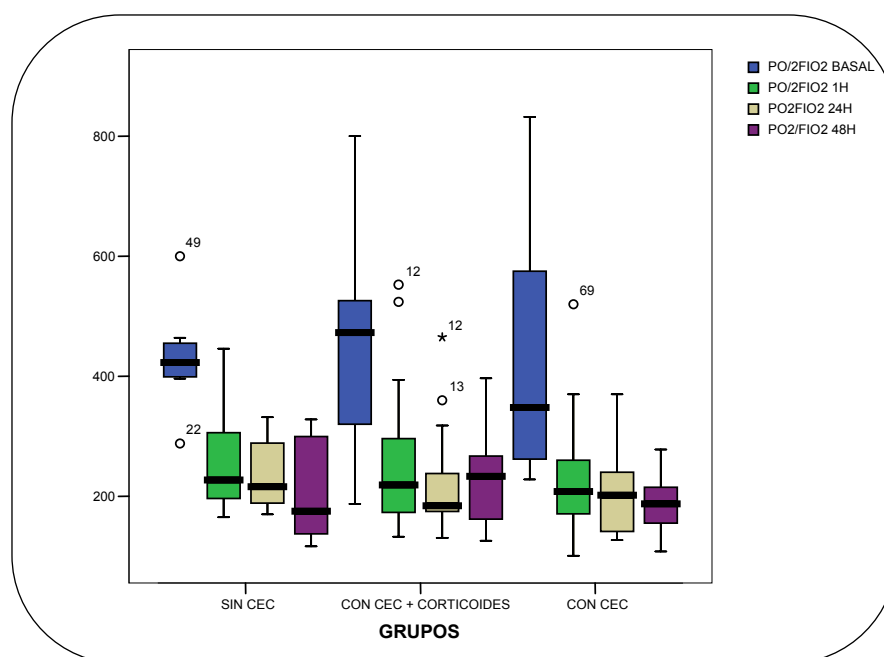


para mejorar su situación respiratoria. Siendo esta situación estadísticamente significativa con  $p=0,043$

En el siguiente gráfico podemos ver la *relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>* en el postoperatorio de los pacientes por grupos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna medida entre los diferentes grupos, aunque si se observa que las medias son mayores en los grupos A (sin CEC) seguidos del B (Con CEC y Corticoides) y por último el grupo C (Con CEC). Se observa como en T1 el valor de  $p=0,056$  se aproxima casi a al nivel de significación.

<i>Relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></i>	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	IC (95%)
<b>BASAL</b>	405,73±155,84	422,88±144,04	430,42±196,11	p=0,909
<b>1h</b>	311,96±98,56	282,01±125,16	227,49±98,37	p=0,056
<b>24 h</b>	275,72±133,26	219,24±92,60	230,135±74,27	p=0,098
<b>48 h</b>	223,34±79,33	230,13±74,27	187,64±45,50	p=0,118

**Tabla V.47** Tabla resumen de la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> en el perioperatorio



**Figura V.39** Diagrama de cajas representativo PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>

### 6.7 Días de estancia en Reanimación.

Los **días de estancia en reanimación** fueron similares en los tres grupos sin encontrar diferencias estadísticamente significativas considerando todos los pacientes en su conjunto de los grupos (sin exclusión ninguna), con una  $p=0,811$

Para exponer la descripción de las medias se han excluido 3 pacientes, por tener ingresos muy prolongados. En el grupo A se ha excluido un paciente que permaneció en la unidad 91 días. En el grupo C hubo 2 pacientes con estancias muy prolongadas de 30 días y 50 días, se han excluido estos valores para considerar la media del análisis.

	Media±DE (días)	Mínimo	Máximo
<b>Grupo A</b>	3,86±4,29	2	22
<b>Grupo B</b>	3,15±1,48	2	6
<b>Grupo C</b>	3,35±1,93	2	8

*Tabla V.48 Estancia media (días) en reanimación en diferentes grupos*

### 6.8 Complicaciones postoperatorias.

**Reingreso** en reanimación 2 pacientes fueron reingresados en la Unidad de reanimación, 1 en el grupo A y otro en el B tras haberles dado el alta de la Unidad.

Necesidad de **marcapasos** hasta las primeras 24h por bloqueo aurículo-ventricular con ritmo de escape muy lento ( $<40$  lpm), resultó en 3 pacientes (3/26) del grupo B y 1 del grupo C (1/19). Ninguno de los enfermos del grupo A precisó marcapasos. Con una  $p=0,053$ , casi significativo.

A continuación se muestra en un cuadro resumen algunas complicaciones en el postoperatorio.

COMPLICACIONES	GRUPO A (N=23)	GRUPO B (N=26)	GRUPO C (N=19)	IC 95%
Exitus	1 (4,3%)	1(3,8%)	2(10,5%)	p=0,597
Reingreso	1	1	0	NS
Reintervencion	1	0	0	NS
ECMO	0	1	0	NS
Balon contrapulsación	4	2	1	p=0,374
Reintubación	0	2	2	p=0,13
PCR	2	1	3	p=0,378
Bajo GC	5(21,7%)	8(30,8%)	4(21,1%)	p=0,343
Fibrilación auricular	8(38,1%)	5(19,2%)	5(27,3%)	p=0,175
Taponamiento cardiaco	1	0	0	NS
IAM postoperatorio	2(8,7%)	3(11,5%)	3(15,8%)	p=0,338
Dehiscencia esternal	1	0	2	NS
Mediastinitis	2	1	1	NS
Neumotórax	1	0	0	NS
Hemotórax	0	1	0	NS
Neumonía	0	1	2	NS
Insuficiencia renal aguda	1(4,3%)	4(15,4%)	2 (10, 5%)	p=0,223

*Tabla V.49 Tabla resumen de las complicaciones postoperatorias.*

Hubo una reintervención de urgencia en el postoperatorio inmediato por un taponamiento cardiaco en el grupo A (sin CEC)

De los 68 pacientes que constaba el estudio 4 fueron **exitus**, esto supone una mortalidad en el postoperatorio de 5,8% del total de la serie de pacientes. Un paciente falleció en el grupo A, sufrió una parada cardiorrespiratoria a las 72 horas de su intervención y habiendo sido dado de alta de reanimación, que ocasionó una encefalopatía anóxica y su muerte fue a consecuencia de un shock séptico y fracaso multiorgánico a los 91 días de su ingreso. El otro paciente falleció en el grupo B, a consecuencia de un shock cardiogénico por un cuadro de bajo gasto cardiaco a pesar de que se instauró ECMO al 3 día, habiendo necesitado previamente balón de contrapulsación.

## Resultados

Los otros 2 pacientes pertenecen al grupo C. Estos dos pacientes tuvieron un shock cardiogénico en el postoperatorio inmediato con una estancia prolongada en Reanimación, siendo exitus uno de ellos a los 50 días y otro a los 30 días como consecuencia de un shock séptico.

## 7. ANÁLISIS DE CORRELACIÓN ENTRE LAS CITOCINAS Y PARÁMETROS CLÍNICOS.

Se realizó el procedimiento Correlaciones Bivariadas de SPSS permite medir el grado de dependencia existente entre dos o más variables mediante la cuantificación por los denominados coeficientes de correlación lineal de Pearson, o de Spearman.

Haciendo alusión a las **variables respiratorias**  $PO_2/FiO_2$  en sus diferentes tiempos) analizadas en este estudio, se observa que no existe una correlación estadísticas con los niveles citoquinas sanguíneos.

Donde sí se encontró una correlación fue en las **horas de ventilación mecánica** y determinadas citoquinas sanguíneas como se expone en la tabla siguiente.

Horas de ventilación mecánica	Coficiente correlación (R)	Coficiente determinación( $R^2$ )	Grado significación (IC 95%)
IL-6- (T0)	0,272	0,073 (7,3%)	p=0,01
IL-6 - (T3)	0,292	0,085 (8,5%)	p=0,01
IL-8-(T3)	0,350	0,122 (12,2%)	p=0,002

**Tabla V.50** Correlaciones entre las citocinas y las horas de ventilación mecánica en diferentes tiempos.

Tampoco hemos hallado una correlación significativa entre los **tiempos de CEC** y **tiempos de isquemia** de los grupos B y C, con las diferentes interleuquinas.

En cuanto a las **variables hemodinámicas**, podemos aportar una correlación negativa de la IL-6-48h con la PAM T1( $R=-0,353$  y  $p=0,009$ ), en PAM en T2 con un coeficiente  $R=-0,333$  y  $p=0,015$ ) y en PAM T3 con un coeficiente correlación ( $R=-0,344$  y  $p=0,014$ ).

No habiéndose encontrado correlación estadística entre las diferentes medidas de **SvO<sub>2</sub>, IRVS e IC**.

La incidencia de aparición de **Fibrilación auricular** no se encuentra correlacionada con la elevación de citocinas, PCR o fibrinógeno. Tampoco existe una correlación en cuanto a la elevación de enzimas miocárdicas ni NT-proBNP.

En cuanto a la presentación de **IAM** como complicación postoperatoria se ha observado un estado inflamatorio mayor tanto de IL-6, IL-8 cuyos valores son ligeramente más elevados del T1 al T3 y un menor pico de IL-10 (T1) en los pacientes que padecieron esta complicación, no encontrando nivel de significación estadística entre estos valores.

IAM postoperatorio		T0	T1	T2	T3
<b>NO</b>	IL-10	12,96±18,00	244,26 ±284,58	33,14±20,24	53,85±138,90
	IL-8	25,27±23,76	96,77±51,77	62,12±29,56	59,73±57,90
	IL-6	16,63±29,54	251,72±126,79	150,05±105,54	130,45±129,40
<b>SI</b>	IL-10	6,05±4,06	183,85±206,45	31,37±18,60	159,88±360,89
	IL-8	21,04±12,55	116,35±45,59	68,55±37,79	92,07±108,08
	IL-6	13,72±7,78	320,03±121,38	150,18±106,11	142,47±84,90

**Tabla V.51** Valores medios±DE de las citocinas en pacientes que sufrieron y los que no sufrieron IAM postoperatorio.

## Resultados

Hemos encontrado una correlación positiva en la elevación de la **temperatura corporal** con la interleuquina 6 y 8, como se muestra en la siguiente tabla.

Temperatura °C	Coefficiente correlación (R)	Coefficiente determinación(R <sup>2</sup> )	Grado significación (IC 95%)
IL-6-T <sup>a</sup> (T1)	0,450	0,205 (20,5%)	p=0,000
IL-8-T <sup>a</sup> (T2)	0,300	0,09 (9 %)	p=0,007
IL-6-T <sup>a</sup> (T2)	0,306	0,090 (9%)	p=0,007
IL-6 -T <sup>a</sup> (T3)	0,235	0,051 (5,1%)	p=0,036

**Tabla V.52** Correlaciones entre las citocinas y Temperatura (°C) en diferentes tiempos.

La elevación de la **glucemia** sanguínea (T1) se encuentra correlacionada con *IL-10* (T1) con una **R=0,459** y una p=0,000 y en (T2) con la *IL-10*(T2) **R=0,295** y p=0,020. Los niveles de glucemia no se encuentran asociados tampoco a una mayor incidencia de SIRS.

Los niveles de **creatinemia** se encuentran relacionados con las siguientes citocinas que se exponen en la tabla

Valor Creatinina	Coefficiente correlación (R)	Coefficiente determinación(R <sup>2</sup> )	Grado significación (IC 95%)
IL-6-Creatinina (T0)	0,292	0,085 (8,5%)	p=0,009
IL-6- Creatinina (T1)	0,340	0,115 (11,5%)	p=0,003
IL-8- Creatinina (T1)	0,250	0,0625 (6,25%)	p=0,021
IL-8 -Creatinina (T2)	0,304	0,0924 (9,2%)	p=0,009
IL-6 - Creatinina (T3)	0,253	0,087 (8,7%)	p=0,023
IL-8 -Creatinina (T3)	0,252	0,064 (6,4%)	p=0,004
IL-10 - Creatinina (T3)	0,435	0,189 (18,9%)	p=0,000

**Tabla V.53** Correlaciones entre citoquinas y los niveles de creatinina

Y cuando establecemos el diagnóstico de **Insuficiencia Renal Aguda**, observamos diferencias con respecto a otros pacientes.

Insuficiencia Renal aguda	Nivel Significación (IC95%)
PCR(T1)	p=0,012
Fibrinógeno (T1)	p=0,008
IL-6(T0)	p=0,05
IL-6(T1)	p=0,008
IL-6(T3)	p=0,034
IL-8 (T1)	p=0,027
IL-8 (T2)	p=0,008

**Tabla V.54** *Parametros inflamatorios elevados en la insuficiencia renal aguda y su nivel de significación.*

Hemos encontrado una correlación positiva del NT-pro-BNP basal (T0) con los **días de estancia en Reanimación**  $R=0,268$  y  $p=0,021$ . También con las IL 8(T2)  $R=0,216$  y  $p=0,041$ , y con IL-8 (T3)  $R=0,250$  y  $p=0,022$ .

Como resumen recordar que los niveles elevados de NT-proBNP basal (T0), se relacionan con un mayor número de días en la *unidad de cuidados críticos*, la aparición de *insuficiencia renal y bajo gasto cardiaco*.

## **8. ANÁLISIS MULTIVARIANTE MEDIANTE REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA DEL SIRS CLÍNICO.**

Este estudio de Regresión Logística Múltiple permitirá obtener medidas de asociación (OR) para cada variable ajustadas por las demás, así como detectar posibles interacciones y confusiones entre ellas y el efecto estudiado (**SIRS**).

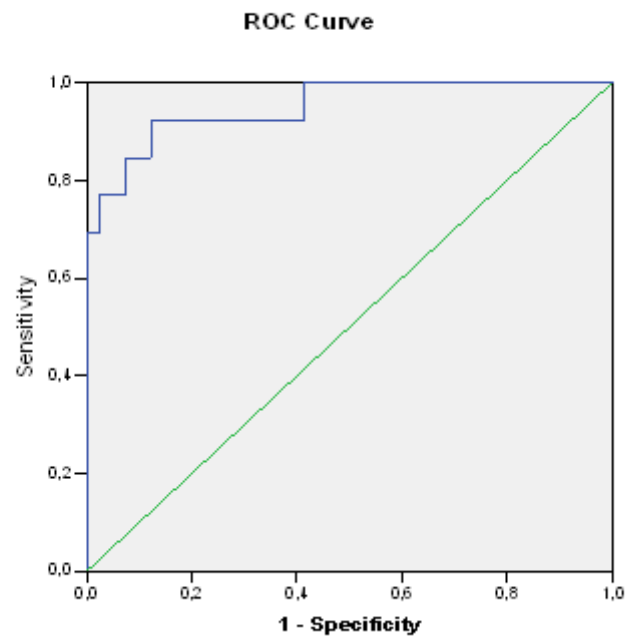
Una vez estudiadas las distintas variables que en el análisis univariante mostraban significación estadística con respecto a la aparición **SIRS** [*IL-6 (T2,T3), IL-8 (T2,T3); plaquetas (T1,T2); Temperatura(T2, T3), ratio IL-6/IL-10 (T2, T3) ratio IL-8/IL-10 (T2)*], las introducimos en una regresión logística binaria para determinar el riesgo de **SIRS**, descartando aquellas que el análisis multivariante no muestran significación. Inicialmente utilizando el método “enter”, para la regresión logística y posteriormente el método “Forward” con las variables aceptadas para el modelo. Se obtuvieron los siguientes resultados. Así pues el modelo de Predicción para **SIRS** sería:

$$\text{Logit(SIRS)} = -137,164 + 0,024x(\text{plaquetas } T2) + 3,479(\text{Temperatura } T3) + 0,354(\text{ratio } IL6/IL10 \text{ } T2)$$

El modelo obtenido **sensibilidad** es del **76,9%**, la **especificidad** del modelo es del **97,5%**, y de forma global se han clasificado correctamente el 92,5% de los individuos en el paso 3º del análisis. Este modelo de regresión posee una proporción de variabilidad de SIRS con un **72,7% según el R cuadrado de Nagelkerke**.

Se construyó la correspondiente curva COR que muestra como la sensibilidad y la especificidad varía según se establezca un punto de corte u otro para clasificar a los individuos en un grupo de predicción y que el área bajo la curva es **0,951**. Siendo significativa  $p=0,00$  y un Intervalo de confianza del (95%)= 0,885-1,107.





*Figura V.40 Curva ROC para modelo de SIRS*

## **9. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.**

### **9.1. Análisis de supervivencia a los 24 meses según el grupo de estudio.**

Se realiza un seguimiento cuantificando la supervivencia en meses desde el momento de la cirugía hasta los 2 años posterior. Se utiliza el método de Kaplan-Meier para calcular la media de supervivencia en cada grupo, y comparar su nivel de significación con el test estadístico Log Rank.

Se evidencia una supervivencia media de  $23,08 \pm$  meses en el grupo A (Sin CEC) y  $22,917 \pm 1,01$  en el grupo B (Con CEC y Corticoides), y  $21,13 \pm 1,631$  en el grupo C (Con CEC). El test de significación de Log Rank nos indica que no existen diferencias significativas entre los tres grupos con respecto a la supervivencia  $p:0,391$ .

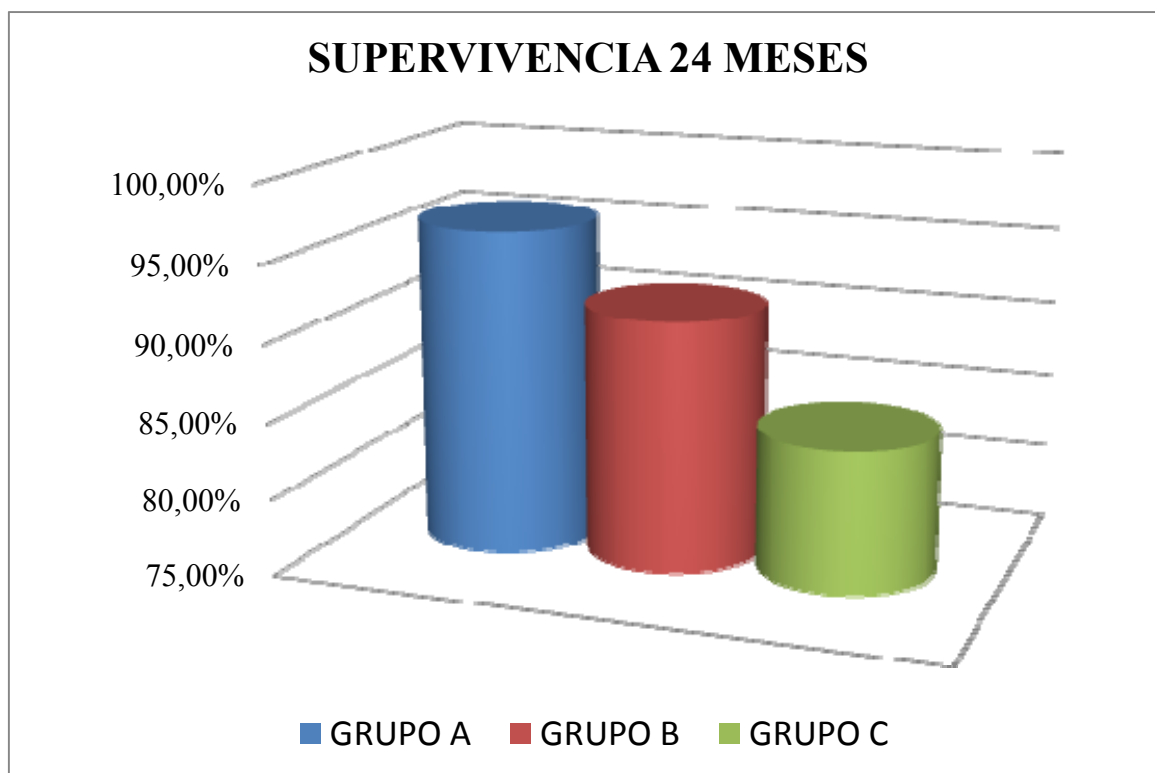
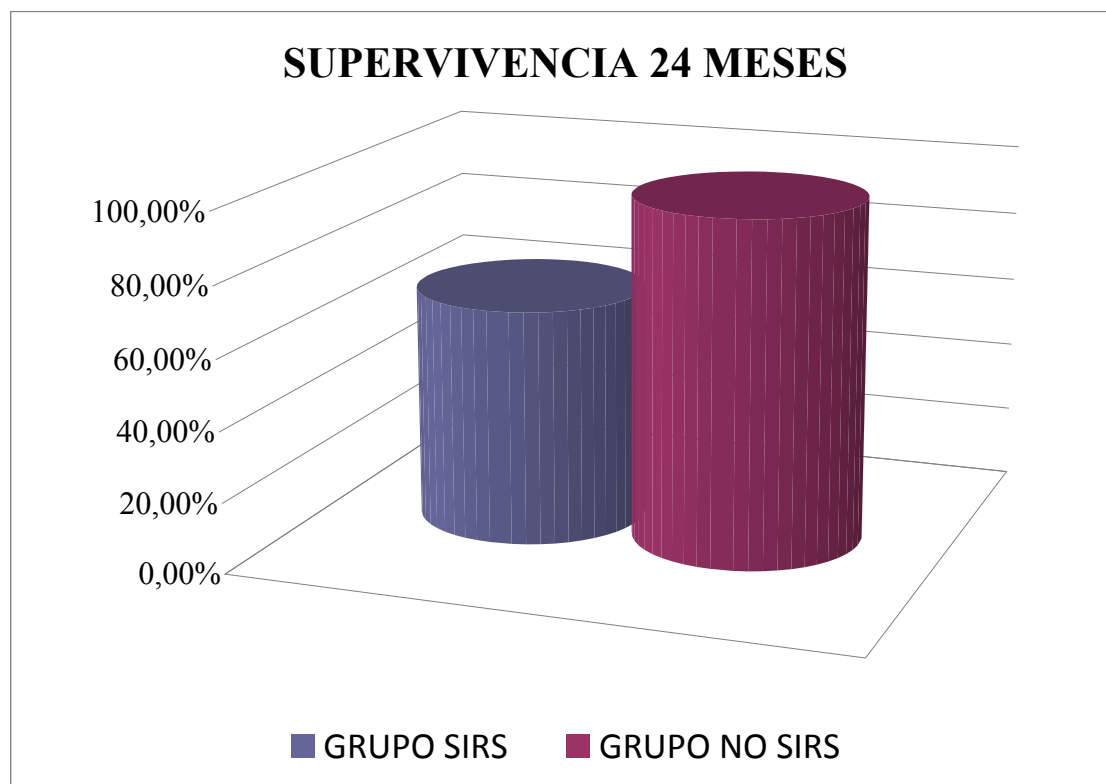


Figura V.41. Porcentaje de supervivencia de los grupos A, B, C. a los 24 meses.

Se observa una supervivencia en el grupo A (96,2%) con respecto al grupo B (91,3%), y del (84,2%) del grupo C. Nuestra serie presentó, por tanto, una mortalidad global del 8,82% a los 24 meses de seguimiento. Siendo la mortalidad del perioperatorio del 5,88%.

## 9.2. Análisis de supervivencia a los 24 meses según la incidencia de SIRS.

De igual forma que en el estudio anterior se compara la supervivencia entre los grupos que desarrollaron o no SIRS. Se observa una mayor supervivencia en el grupo sin SIRS (97,4%) con respecto al que sufrió SIRS (66,7%).



*Figura V.42. Porcentaje de supervivencia de los pacientes con SIRS o sin SIRS.*

El 33% de los pacientes que padecieron SIRS fueron exitos a los 24 meses.

Se evidencia una supervivencia media de 17,18 meses en el grupo SIRS y 23,981 en el grupo sin SIRS. Esta diferencia fue significativa Log Rank  $p=0,000$ .

Realizando una tabla de contingencia con un Test Chi-cuadrado obtenemos que la aparición de un suceso de muerte según dividimos a nuestros pacientes entre los que han padecido y los que no SIRS es estadísticamente significativa con  $p=0,00$ . Calculando  $OR=26,00$ , es decir los pacientes que padecen SIRS en el postoperatorio inmediato tienen 26 veces más probabilidad de morir que los que no padecen SIRS.



## ***DISCUSIÓN***



## **VI. DISCUSIÓN**

El estudio de la respuesta inflamatoria en cirugía cardíaca, se ha asociado clásicamente a la utilización de la circulación extracorpórea. Con el tiempo se ha conseguido disminuir esta respuesta inflamatoria con la modificación del circuito de la bomba, y la utilización de fármacos, fundamentalmente los corticoides, que aminoran esta respuesta. Lo que el tiempo también nos ha enseñado, es que la circulación extracorpórea no es la única causa desencadenante de esta respuesta inflamatoria, ya que la cirugía cardíaca en si misma supone un potente estímulo de iniciación de este proceso.

Según los resultados obtenidos en nuestro estudio la respuesta inflamatoria originada durante la cirugía de revascularización coronaria varía en función del uso o evitación de la circulación extracorpórea, y de la utilización o no de corticoides.

Se comprobó que la aleatorización de los grupos fue correcta ya que presentaron una distribución homogénea en cuanto a las variables demográficas (edad, sexo, peso, IMC), medicación preoperatoria, euroscore y grado de severidad de su patología coronaria isquémica, coincidente con otros estudios consultados<sup>134,167</sup>.

El **objetivo principal** que se planteó en el presente trabajo fue estudiar la respuesta inflamatoria en las primeras 48 horas del postoperatorio, de tres tipos diferentes de estrategias de revascularización coronaria como son la cirugía de revascularización

coronaria sin circulación extracorpórea, la cirugía de revascularización coronaria con circulación extracorpórea y corticoides; y la cirugía de revascularización coronaria con CEC sin corticoides.

La cirugía de revascularización coronaria con circulación extracorpórea y un bolo único de metilprednisolona, fue el grupo que presentó de forma global una respuesta inflamatoria menor en las primeras 48 h del postoperatorio, cuando se comparó con la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea sin corticoides y la cirugía sin circulación extracorpórea. La administración de 1 g de metilprednisolona tiene la capacidad de modular la respuesta inflamatoria de una forma más eficaz que la cirugía cardíaca sin circulación extracorpórea.

La **IL-6** es una citoquina pleiotrópica producida por varias células, tales como células T, monocitos-macrófagos y fibroblastos. Estudios clínicos y experimentales han documentado que el miocardio expuesto a parada cardiopléjica es una de las mayores fuentes de IL-6<sup>138,139</sup>. La exclusión de los pulmones de la circulación juega también uno de los principales papeles en la elevación de IL-6 ya durante la DCP<sup>140</sup>. La IL-6 participa y contribuye en la reacción inflamatoria aguda, activación de las células T y estimulación y crecimiento de las células precursoras hematopoyéticas y fibroblastos. La **IL-8** es una citoquina proinflamatoria producida por diferentes tipos de células, como monocitos/macrófagos, células endoteliales y linfocitos T. Esta citoquina juega un de los principales roles en el control de neutrófilos. Al igual que la IL-6, el miocardio y los pulmones son los principales sitios de origen durante la CEC<sup>141</sup>. La **IL-10** está producida por monocitos y macrófagos, células B y células T y posee propiedades anti-inflamatorias, que autorregulan y controlan la respuesta inflamatoria.



Tras el análisis de nuestros resultados se discierne que la secreción de citoquinas sigue un patrón bimodal que se observa en la representación gráfica de los valores de citoquinas. Las citoquinas proinflamatorias con un primer pico 1h posterior al final de la cirugía con la elevación de IL-6 y la IL-8 cuyos valores permanecen elevados sobre su basal pero con una tendencia decreciente durante las 48 h. Por otro lado la citoquina antiinflamatoria IL-10 su patrón de secreción consiste en un único pico monofásico a la 1h posterior a la finalización de la cirugía con una rápida tendencia antes de 24 h a sus valores basales.

Con respecto a la IL-6 y la IL-8, en los tres grupos se produce una elevación en T1, para disminuir posteriormente, pero es en el grupo A con la administración de corticoides en la CEC, donde se observan siempre los niveles más bajos de IL-6 en todos sus tiempos, siendo estadísticamente significativos en los tiempos T2 y T3. Sin embargo con la IL-8 los grupos sin CEC (grupo A), y el grupo con CEC y corticoides (grupo B) tienen un comportamiento similar en valores, siendo el grupo C (con CEC) el que tiene un pico mayor en T1  $108,51 \pm 86,00$  pg/ml, con diferencias estadísticamente significativas, para luego comportarse de igual modo en los siguientes tiempos.

Es en la IL-10 del T1 donde se observa la potente respuesta antiinflamatoria que se produce al añadir dosis altas de metilprednisolona en el circuito extracorpóreo. Es en el grupo B donde la IL-10 alcanza valores  $532,18 \pm 151,23$  pg/ml, siendo muy inferiores los del resto de grupos, y encontrando claras diferencias.

En cirugía cardiovascular el tratamiento con corticoesteroides disminuye la respuesta inflamatoria por diferentes mecanismos. La administración de corticoides disminuye la endotoxemia y la activación del complemento<sup>142,143,144</sup>. Por otra parte disminuye las citoquinas proinflamatoria TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 e incrementa las concentraciones de citoquinas anti-inflamatorias como IL-10<sup>145, 146, 147</sup>. También atenúa

la activación leucocitaria, la regulación al alza de moléculas de adhesión leucocitaria y el secuestro de neutrófilos a nivel pulmonar.

Asimismo en la literatura existen numerosas publicaciones que avalan la disminución de la respuesta inflamatoria de la CEC con la **administración de corticoides**, al igual que los resultados encontrados en nuestro estudio, independientemente del tipo de corticoide, dosificación y tiempo de administración, en todos ellos se encuentra un cierto grado de disminución de la respuesta inflamatoria. El corticoide más frecuentemente utilizado en cirugía cardíaca es la metilprednisolona, seguido de la dexametasona.

Un trabajo de TürkÖz<sup>148</sup> encuentra resultados similares a los nuestros cuando añade metilprednisolona 30 mg/kg previo a la CEC y lo compara con un grupo control de CEC, observando una disminución de IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$ , en las primeras 24 h en el grupo con corticoides. Al igual que lo hace Filinger<sup>149</sup>, con dosis sucesivas de metilprednisolona observa una disminución IL-6 hasta el tercer día postoperatorio con un pico de IL-10 1 h posterior a la cirugía con 1200 pg/ml, que incluso llega a duplicar a los 532 pg/ml, encontrados en nuestro estudio, lo cual podría justificarse por las dosis mayores de metilprednisolona. Lo que sí queda claro a la luz de los resultados encontrados en nuestro estudio es que la IL-10 se encuentra vinculada a la administración de corticoides, en nuestro caso 1 g de metilprednisolona, multiplicando por 16 el valor de la IL-10, y no únicamente al uso de la CEC, como medida de autorregulación por la isquemia-reperfusión y limitación del daño tisular que otros autores han promulgado<sup>157</sup>. Dosis menores de metilprednisolona, 250 mg en dos tiempos, a la utilizada en nuestro trabajo también producen una disminución de la IL-6<sup>150,151</sup>, pero la supresión de la IL-6 parece estar condicionada también a la dosis de corticoides administrada, ya que dosis mayores de metilprednisolona, ejercen una

respuesta inmunosupresora mayor, con mayor disminución IL-6<sup>152</sup>. Otros estudios similares han encontrado los mismos resultados, como el de Liakopoulos et al.<sup>153</sup> publicado en 2007, con un estudio prospectivo, ciego, randomizado, de 2 grupos, cirugía de revascularización coronaria con CEC, y una dosis de 15 mg/kg metilprednisolona y placebo en otro grupo; se observó una atenuación del TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, PCR y un incremento de IL-10. Pero no hubo diferencias estadísticamente significativas en la oxigenación, tiempo de ventilación y resultados clínicos. Giomarelli<sup>154</sup> también obtiene los mismos resultados en un estudio de diseño similar, en el que se centra en el papel de la IL-10 y su elevación con el pretratamiento de corticoides, y la disminución de otros factores proinflamatorios como TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-8.

En la revisión sobre la utilización de corticoides como tratamiento modulador de los efectos nocivos de la CEC publicada por Mar A. Chaney<sup>60</sup> 2002 por la revista Chest, se concluye que los corticoides tienen un papel importante en la inmunomodulación de la cirugía cardíaca con CEC disminuyendo la respuesta proinflamatoria y aumentando la respuesta antiinflamatoria. Los resultados encontrados por Tassani et al 1999 incluido en este estudio de revisión, en el que utiliza 1 g de metilprednisolona, son similares a los de nuestro estudio con disminución IL-6, IL-8 elevación IL-10 en un mismo grado e incremento de los niveles de glucemia<sup>155</sup>.

No obstante a pesar de las claras acciones antiinflamatorias de los corticoides en cirugía cardíaca con DCP causantes de la elevación de la IL-10 como citocina antiinflamatoria, autores como Raja et al., en su artículo de revisión 2005<sup>175</sup>, indica que la dosificación formulación y tiempo de administración de los corticoesteroides puede ser crucial para las diferencias clínicas encontradas en los regímenes de dosificación<sup>156</sup>, y podría explicar los resultados clínicos contradictorios. Por lo tanto es prematuro abogar

por el uso de corticoides en ausencia de resultados con beneficios claros, y la determinación de óptimas dosificaciones, que nos lleven a resultados positivos.

A diferencia de los corticoides, y en especial la utilización de metilprednisolona en CEC, donde se observa una clara disminución de la respuesta inflamatoria (IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ )<sup>148,150,152</sup>, y un efecto antiinflamatorio (con el aumento de IL-10)<sup>149,153,154,60</sup>, cuando se revisa en la literatura la respuesta inflamatoria generada comparativamente por la **cirugía con o sin CEC** no existe tanta uniformidad de resultados. Si bien es verdad que se puede observar una elevación de citoquinas proinflamatorias en ambos tipos de cirugía con CEC o sin CEC<sup>157,158,159</sup>, cuando se hace un estudio en profundidad de los valores plasmáticos de estos trabajos, se observa como en los grupos de pacientes con DCP, los niveles plasmáticos de citoquinas proinflamatorias suelen ser superiores y en muchos de ellos estadísticamente significativos, pero dependiendo en muchas ocasiones de los tiempos de extracción de estas muestras.

Así hemos encontrado en nuestro estudio cuando hemos analizado el grupo A (sin CEC) y C (con CEC), un diferente comportamiento del estado inflamatorio según el tiempo de análisis. Una respuesta inicial en T1 en la que la CEC tiene una mayor respuesta inflamatoria a todos los niveles IL-6, IL-8, PCR y fibrinógeno, cuando la comparamos con la sin CEC, con diferencias estadísticas en IL-8, PCR y fibrinógeno. Esta diferencia del estado inflamatorio se pierde cuando comparamos la cirugía con o sin CEC de una forma más tardía. Con el tiempo se observa como en la cirugía sin CEC la IL-6 permanece elevada más tiempo en las 24h y 48 h, siendo superior incluso al grupo con CEC del postoperatorio, que tiene una disminución de la IL-6 más acusada. Similar comportamiento observamos con la PCR, y esto es lógico puesto que la IL-6 es la inductora de proteínas de fase aguda. Mientras que el fibrinógeno es más elevado en el grupo con CEC en las 24, 48 h, no habiendo diferencias en IL-8 ni IL-10. Estos

mismos resultados se corroboran con lo publicado por otros autores<sup>160,161,162,163</sup>. Fransen et al<sup>162</sup>, obtiene resultados similares cuando estudia el papel que representa la CEC en la respuesta inflamatoria y estudio la activación de los neutrófilos (BPI), la IL-6, y PCR como parámetro inflamatorio de fase aguda. Encuentra una respuesta inflamatoria retrasada en las 8 h tras la reperfusión en grupo sin CEC, no encontrado diferencias entre los dos grupos con valores superiores en sin CEC, por lo que el autor concluye diciendo que la respuesta de fase aguda más se debe a la lesión hística y manipulación cardiaca propia de la misma cirugía, que al uso del circuito extracorpóreo. También llega a la misma conclusión el trabajo de Czerny et al.<sup>157</sup> que no obtiene diferencias en los valores de citoquinas proinflamatorias en las 8 h de seguimiento de sus grupos. La importancia del acceso quirúrgico también se ha demostrado en estudios como Guliemos et al<sup>164</sup> en lo que encontraron que los pacientes con mini-toracotomía lateral tenía una mayor elevación de IL-6, obteniendo resultados contradictorios otros trabajos como el de Gu et al.<sup>165</sup> que afirma que la esternotomía media presenta una elevación mayor del complemento.

Resultados poco concluyentes se encuentran también en estudios en los que no existe diferencias entre la IL-6 con el uso de la CEC, pero sí en otras citoquinas (IL-8 y TNF)<sup>166,167,168</sup>.

Sin embargo también encontramos en la literatura múltiples defensores de la disminución de la respuesta inflamatoria en la cirugía sin CEC<sup>134,50,169,170,171,172,173</sup>. En la serie de 120 pacientes publicada por Nesher et al<sup>134</sup>, una de las mayores en la literatura, comparan en dos grupos randomizados la cirugía de revascularización coronaria con y sin bomba, la respuesta citoquímica y el daño miocárdico. Obtienen como resultados que los niveles plasmáticos de IL-6, IL-8 y IL-10 son significativamente menores en la cirugía sin CEC<sup>134</sup>. En la publicación de revisión

realizada por Biglioli et al.<sup>174</sup> en los artículos que componen su revisión, tanto la IL-6 como la IL-8 se elevan sobre sus niveles basales tanto en los grupos con CEC como en la cirugía sin CEC siendo estadísticamente significativos la diferencia entre ambas técnicas en algunos de estos estudios con valores superiores en grupos con CEC. En el artículo de Parolari et al.<sup>173</sup> comenta y demuestra como la activación de la inflamación tiene unos marcadores (TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-10 y elastasa) con un pico superior en cirugía con CEC convencional en horas muy cercanas a la finalización de la cirugía, sin embargo estas diferencias se diluyen cuando avanzamos en el tiempo. En su estudio comprueba que a los 4 días de la cirugía no tiene diferencias entre ambos tipos de cirugía con y sin CEC. También observa como IL-6 es la citoquina que más tarda en recuperar sus valores basales tal y como también hemos observado en nuestro estudio.

En el metaanálisis realizado por Raja<sup>175</sup>, concluye tras realizar el análisis de estudios controlados randomizados que la cirugía sin CEC reduce la respuesta inflamatoria sistémica pero no la previene, con un nivel de evidencia Ib y grado de recomendación A. Es conveniente recordar que mientras se realiza la cirugía sin CEC, la respuesta a traumatismo quirúrgico, manipulación del corazón, succión pericárdica, heparina, protamina, y otras drogas producen un incremento de los marcadores agudos de inflamación.

El **ratio IL-6/IL-10** es un marcador del balance proinflamatorio y antiinflamatorio en el SIRS y ha demostrado ser predictivo de severidad en pacientes con intervenciones de cirugía mayor, quemados y traumatismos<sup>176,177</sup>. El impacto de la IL-6 y IL-10 en los resultados de los pacientes después de cirugía cardíaca podría ser significativo en lo relativo a los resultados y el estado inmunológico. En el estudio publicado por Weis et al. en 2009, estudia a 36 pacientes de alto riesgo (FE<39%) de cirugía cardíaca con

CEC que randomiza en dos grupos, un grupo en el que administra hidrocortisona y al otro placebo. En este trabajo se obtienen como resultados clínicos notables, un acortamiento del tiempo de tratamiento de catecolaminas, reducción de fibrilación auricular y una disminución de la estancia en UCI del grupo con hidrocortisona.

Los resultados de este estudio en el grupo con tratamiento con hidrocortisona el ratio IL-6/IL-10 (1h) es de 1,6; similar al del grupo B (1 g metilprednisolona) de nuestro estudio 0,96 (T2=1h), sin embargo en las mediciones de 24 h se observa como en el estudio de Weiss et al <sup>178</sup> el ratio IL-6/IL-10 aumenta a 54,6 y en nuestro estudio en el grupo B con metilprednisolona, la respuesta inflamatoria se ve más controlada durante las siguientes 48 h, con ratio 24h de  $3,86 \pm 4,57$ , y ratio 48 h de  $2,48 \pm 2,24$ , esto podría deberse a la mayor potencia antiinflamatoria de la metilprednisolona frente a la hidrocortisona.

Otros autores como Tassani también han obtenido resultados ratio IL-6/IL-10 de 0,13, a los 30 minutos posterior al destete de la CEC usando dosis de 1 g metilprednisolona<sup>155</sup>, al igual que Kawamura con dosis de 15 mg/kg y ratio IL-6/IL-10 de 0,16 a los 60 minutos de la finalización de la CEC<sup>179</sup>. Posiblemente los resultados de los ratios inferiores encontrados por Tassani se deban a la utilización de otras variables como pudiera ser la utilización de aprotinina, con capacidad de modular la respuesta inflamatoria o la precocidad en el tiempo de extracción de las muestras que no han respetado la cinética de elevación de la IL-6 sérica.

En nuestro grupo de trabajo consideramos que el ratio IL-6/IL-10 podría servir como parámetro potencialmente valorable para definir el estado inflamatorio de un paciente, con un valor mayor al de las mediciones individuales de citocinas, y así poder realizar aproximaciones antiinflamatorias terapéuticas, especialmente las aplicaciones de esteroides de acuerdo a las necesidades de los pacientes.

A la luz de los resultados encontrados en nuestro estudio y la bibliografía anteriormente expuesta podríamos decir que la cirugía sin CEC tiene menor respuesta inflamatoria en todos sus parámetros en general (IL-6, IL-8, fibrinógeno, PCR) cuando se trata de horas muy cercanas a la cirugía, en nuestro estudio sería el T1; sin embargo cuando avanzamos en el tiempo esta diferencia no es tan clara, encontrando diferencias en unos parámetros (fibrinógeno más elevado en CEC); y a la vez IL-6, y como consecuencia ratio IL-6/IL-10, más elevado en sin CEC; por lo que no podríamos afirmar de una forma clara cuál de las dos técnicas con CEC o sin CEC a partir de las 24h tiene una respuesta inflamatoria mayor.

Sin embargo sí podemos afirmar de una forma clara que cuando añadimos 1 g metilprednisolona a la CEC, se obtiene una respuesta inflamatoria menor, en relación a la cirugía sin CEC y la CEC sin corticoides, en todos los tiempos tanto temprano como tardío (24-48 h).

La inflamación es la respuesta del cuerpo al daño tisular y es una rápida, amplificada respuesta celular con un control humoral. El American College of Chest Physicians–Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee en 1991 estableció la definición de **SIRS**<sup>53</sup>. La cirugía cardíaca provoca una vigorosa respuesta inflamatoria, la cual tiene importantes implicaciones clínicas. En el informe “Society of Thoracic Surgeons National Database” el 20% (22,000 pacientes) de “bajo riesgo” desarrollaron estas complicaciones postoperatorias. La incidencia de aparición de SIRS en nuestro estudio fue de 15 pacientes, que supone un 22,1%. Correspondiendo de este total un 26,1% al grupo A, un 15,4% al grupo B y un 26,3% al grupo C, referido los porcentajes al total de cada grupo. No hemos encontrado diferencias en la incidencia de SIRS diagnosticado por criterios clínicos en los tres grupos. Iribarren en su tesis doctoral publicada en 2002 encuentra que en la población de sus pacientes sometidos a



DGP la incidencia de SIRS fue del 22%, cifra casi idéntica a nuestros resultados. Otras publicaciones encuentran cifras más altas como el 39% de SIRS en la cirugía sin CEC que publica Kerbaul<sup>118</sup>. Encontramos en nuestro estudio así una discrepancia entre los pacientes diagnosticados de SIRS clínico, que no resulta significativo entre los grupos y las diferencias entre las citocinas analizadas en las que sí encontramos diferencias entre los grupos, tratándose de la misma muestra, por lo tanto el análisis de citocinas resultaría mucho más sensible que el diagnóstico de SIRS clínico en el postoperatorio de cirugía cardíaca debido a las dificultades de aplicación de estos criterios. La reflexión del problema surge con los criterios de definición de SIRS en cirugía cardíaca, por ejemplo con la frecuencia respiratoria enfermos conectados a ventilación mecánica, o la frecuencia cardíaca en enfermos dependientes de marcapasos, bajo tratamiento beta-bloqueante o con inotropos positivos, con lo que la frecuencia cardíaca y respiratoria no es resultado de un mecanismo fisiológico. Autores como Iribarren han consensuado en sus estudios el diagnóstico de Respuesta Inflamatoria (IR) definiéndolo como, la presencia de  $T^a >38^\circ C$  4 horas posterior a la intervención, Índice de Resistencias Vasculares Sistémicas (IRVS)  $<1600 \text{ dyn-seg/cm}^5$  por  $\text{m}^2$ , y un Índice Cardíaco (IC)  $>3,5 \text{ L/min por m}^2$ <sup>180</sup>, que más se refieren a una evaluación hemodinámica que a un estado inflamatorio.

En nuestro grupo de trabajo y a la luz de los resultados obtenidos de nuestro estudio, consideramos el ratio IL-6/IL-10 podría ser un buen parámetro para valorar el estado inflamatorio global de un paciente en un determinado momento de su proceso, dado las limitaciones que puede suponer en el postoperatorio de cirugía cardíaca la definición clínica de SIRS. Valores superiores a 1 nos indican predominancia del estado proinflamatorio, y menores a la unidad un estado antiinflamatorio que prevalece.

## *Discusión*

---

Valores igual a 1 nos indica un estado equilibrado de la respuesta antiinflamatoria sobre la proinflamatoria.

Como se expuso en el apartado de resultados los ratio IL-6/IL-10 de los pacientes diagnosticados de SIRS son muy elevados, comparado con pacientes no diagnosticados de SIRS, el ratio T1:  $10,07 \pm 10,59$ , T2:  $8,51 \pm 7,28$ ., T3:  $8,42 \pm 6,04$ . Frente al grupo NO SIRS T1:  $5,37 \pm 5,82$ ., T2:  $4,90 \pm 4,21$ , T3:  $3,93 \pm 3,26$

Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en el tiempo T2 y T3. A pesar de que en T1 las medias son mucho mayores en el grupo con SIRS, no son estadísticamente significativas. Realizando un análisis estadístico en profundidad de la muestra se observa como la diferencia de tamaño muestral entre grupos SIRS (si/no), sumada a la variabilidad de respuesta inflamatoria en algunos pacientes, podría justificar la falta de significación estadística en los tiempos T1, a pesar de lo diferentes de sus medias y medianas en ambos grupos.

El modelo de regresión logística binaria construido aporta la predicción de aparición de SIRS basada en *ratio IL-6/IL-10 (T3)*, lo que nos hace reflexionar en el peso de esta variable, respecto al resto desechadas por el modelo.  $\text{Logit(SIRS)} = -137,164 + 0,024x(\text{plaquetas T2}) + 3,479(\text{Temperatura T3}) + 0,354(\text{ratio IL6/IL10 T2})$ . El modelo obtenido **sensibilidad** es del **76,9%**, la **especificidad** del modelo es del **97,5%**, y de forma global se han clasificado correctamente el 92,5%.

Nuestros resultados demuestran una considerable **variabilidad** en la expresión de **citoquinas**, con grandes desviaciones, dentro de cada grupo de pacientes a estudio. Las razones de esta variabilidad son complejas, y pueden deberse a la existencia de diferencias genéticas como muestran los estudios de polimorfismos genéticos en la expresión de citoquinas en cirugía cardíaca. Los niveles de citocinas en fase aguda, están caracterizados por amplias variaciones interindividuales que pueden ser

explicadas en parte, por factores genéticos, transporte de específico de alelos polimorfismo de nucleótido simple y la asociación de la variación interindividual en los niveles de proteínas<sup>181,182</sup>. Numerosos polimorfismos del TNF e IL-10 se han asociado a resultados adversos en la sepsis<sup>183</sup>. Estudios como el de Duggan et al.<sup>78</sup> publicado en Critical Care plantearon la hipótesis de la variabilidad en la expresión genética de citocinas podría estar asociada a eventos clínicos importantes después de la cirugía cardiaca. En este estudio se obtuvo como resultado que existía una asociación de la expresión del gen IL-10 con el haplotipo IL-10 en los casos complicados (acidosis láctica). IL-10-1082A y IL-10-819T fueron considerados alelos de baja producción de citocina IL-10 antiinflamatoria. Burzotta et al.<sup>184</sup> también describió un polimorfismo el cual presentaba un incremento de los niveles de IL-6 tras la DCP. Ryan et al.<sup>185</sup> publicó también una asociación de la acidosis láctica con polimorfismos genéticos de TNF- $\alpha$ .

En cuanto a otros parámetros de inflamación como puede ser **PCR (proteína C reactiva)**, uno de los reactantes mayores de fase aguda que aparte de estar implicado en la fagocitosis de virus y bacterias, activa el complemento; hemos observado como este parámetro se eleva sobre todo a partir de las 24h y sigue ascendiendo a las 48 horas. Se evidencia como el grupo B tiene valores menores en comparación con los otros dos grupos en todos los tiempos, con diferencias estadísticamente significativas. La administración de metilprednisolona en CEC disminuye la PCR en comparación con las otras dos estrategias.

Liakopoulus et al.<sup>153</sup> presenta en este estudio resultados de disminución de la PCR en la cirugía de revascularización coronaria con CEC cuando se le añade metilprednisolona. La PCR aumenta presentando un pico al 3º día de la cirugía, y a la semana todavía no ha recuperado sus niveles basales. También encuentra su estudio una

correlación entre la PCR y el pico de IL-6  $r=0,32$ , que coincide con la correlación encontrada en nuestro estudio de la PCR y la IL-6 en todos los tiempos. El único estudio encontrado en la literatura en el que se pueden comparar los resultados de la cirugía sin CEC; y la cirugía con CEC y 1 g metilprednisolona, es un estudio retrospectivo publicado en Masui 2007 de Harasawa K, Morimoto Y<sup>186</sup>, trata de dos grupos, uno de ellos un grupo con CEC y un 1 g de metilprednisolona previo a la DCP y otro grupo de cirugía revascularización coronaria sin CEC. En este estudio se obtuvo una respuesta inflamatoria mayor en el grupo sin CEC, con una elevación de leucocitos y PCR en los días posteriores a la cirugía. El estudio concluye con el incremento significativo en el periodo postoperatorio a favor del grupo sin CEC, al igual que los resultados hallados en nuestro trabajo cuando lo comparamos los grupos A (sin CEC) y B (CEC+metilprednisolona).

Otros estudios en cirugía cardiaca como el de Arkader R et al<sup>187</sup> en 2004, en el que estudiaban la PCR y Procalcitonina en el postoperatorio de cirugía cardiaca, se observó como la PCR aumentaba tras la salida de derivación cardiopulmonar y se incrementa hasta las 72 h alcanzando valores 588,2 mg/dl. En nuestro estudio hemos obtenido concentraciones plasmáticas menores de PCR en todos los grupos, con un pico plásmatico a las 48 h de  $243,04 \pm 59,68$  mg/dl en el grupo A, y de  $238,74 \pm 78,84$  para el grupo C, podría deberse esta gran diferencia al tratarse en su estudio de población pediátrica.

En la revisión realizada por Biglioli et al.<sup>188</sup>, incluye 3 publicaciones en los que se demuestra una elevación PCR tanto en los grupos con o sin CEC, y en concreto el estudio de Schultze et al<sup>166</sup>, randomizado demuestra una elevación significativa de PCR superior en el grupo con CEC. En otros estudios también se evidencia la elevación de la PCR en cirugía con CEC que es diferente a la sin CEC a partir de las 24-72h<sup>113,161</sup>. En

nuestro estudio hemos encontrado diferencias entre estos dos grupos, con CEC y sin CEC en T1, pero más tarde en las 24-48 h aunque los resultados son mayores en el grupo C (con CEC) no hemos encontrado diferencias estadísticas, que coincidiría con algunos artículos de la bibliografía revisada<sup>163,162,173</sup>.

Los niveles plasmáticos de **fibrinógeno**, como proteína reactante de fase aguda que se comporta de la misma forma que la PCR, de hecho encontramos una correlación positiva entre ambos en T2  $R=0,56$  y T3  $R=0,453$ . Los valores del fibrinógeno son mayores en el grupo C a partir de las 24 h. También destacar que en T1 posterior a la cirugía tanto en todos los grupos encontramos una hipofibrinogenemia, secundaria al consumo de fibrinógeno intraoperatorio. Se observa como el grupo con metilprednisolona tiene niveles menores en todos los tiempos. Cuando hacemos una comparación intergrupo entre grupo con o sin CEC, encontramos niveles superiores en el grupo con CEC en T2 y T3. Diferentes resultados encuentra Czerny et al en su estudio<sup>157</sup>, en el que analiza 30 pacientes la inflamación sistémica tras cirugía cardíaca en un mes de seguimiento. El estudio de proteínas de fase aguda como el fibrinógeno y PCR ultrasensible, encontró que no existían diferencias entre el grupo con o sin CEC. El fibrinógeno se mantenía elevado hasta los 8 días, volviendo a su basal a los 30 días.

A la luz de nuestros resultados se evidencia el efecto antiinflamatorio de la IL-10, que en su pico máximo en T1 tiene una correlación negativa con PCR en todos sus tiempos y con el fibrinógeno en T2 y T3. Es decir el aumento de la IL-10 en el postoperatorio inmediato (T1) condiciona los valores de fibrinógeno y PCR de los tiempos sucesivos.

En cuanto a los hallazgos encontrados en la **formula leucocitaria**, se observa una *leucocitosis* tras la cirugía en ambos grupos, que es superior en los tiempos T2 y T3 del

grupo B (con CEC y metilprednisolona) seguidos del grupo C (con CEC) y por último el grupo A (sin CEC)

Se observa el mismo comportamiento en los tres grupos en cuanto a la disminución de recuento de linfocitos %, a favor de una monocitosis y neutrofilia, tal y como otros estudios corroboran<sup>189,162</sup>. La activación de monocitos es la que produce la elevación de citoquinas pro y antiinflamatorias IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, horas más tarde a la finalización de la CEC<sup>190</sup>.

Se ha de ser muy crítico con la valoración de la leucocitosis o neutrofilia como signo de inflamación, por varios motivos. Uno por que la DCP produce una neutropenia inicial debido a hemodilución y adhesión de células en los circuitos. Posteriormente la neutrofilia existente al continuar la DCP o al finalizarla que sería en respuesta de formas inmaduras por su secuestro o consumo, que indicarían inflamación puede estar enmascarada por el simple hecho de haber administrado glucocorticoides que producen una neutrofilia por producción de formas inmaduras<sup>60,191</sup>.

Este debe ser el motivo por el que en nuestro trabajo encontramos una leucocitosis y neutrofilia en el grupo B con corticoides, mientras que el resto de parámetros inflamatorios en este grupo (PCR, fibrinógeno y citoquinas), se encuentran en valores menores en los otros dos grupos. La leucocitosis y neutrofilia se encuentra vinculada a la administración de metilprednisolona, ya que este grupo tiene cifras superiores y en segundo lugar a la utilización de la DCP.

Entrando en el primero de los **objetivos secundarios**, trata de estudiar y comparar, el **daño miocárdico** posterior a la cirugía de revascularización coronaria mediante el análisis de enzimas cardíacas (CPK-MB y Troponina T) y el grado de **correlación** entre **marcadores de respuesta inflamatoria**.

El estudio de las enzimas cardiacas como CPK-MB y Troponina T, nos da información del daño miocárdico y la necrosis que se produce en el perioperatorio de la cirugía cardiovascular, siendo un claro reflejo de la disfunción cardiaca que se puede producir en el postoperatorio<sup>192,193</sup>. Durante la cirugía de revascularización coronaria con CEC, se suman múltiples causas a la producción de este daño miocárdico como es la atriotomía, la deficiente protección miocárdica, duración del clampaje aórtico y “stunning miocárdico” (aturdimiento miocárdico), a parte de la isquemia miocárdica e infarto que se pueden producir por alteraciones de la hemodinámica, como hipotensiones o situaciones de deficiente bajo gasto cardiaco. Durante la derivación cardiopulmonar el corazón se encuentra parado y tras el clampaje se encuentra isquémico por lo que es protegido con la cardioplejia, a no ser que una distribución no homogénea de la cardioplejia o una regurgitación de una aorta insuficiente ocasionen una protección desigual del miocardio.

Durante la cirugía de revascularización coronaria sin CEC, la elevación de enzimas cardiacas puede deberse a la pericardiectomía, manipulación cardiaca, y a la succión para estabilización así como periodos momentáneos de isquemia, durante la realización de puentes, o cambios hemodinámicos, sin miocardioprotección<sup>13</sup>.

Los resultados encontrados en nuestro estudio, evidencian un aumento de las enzimas cardiacas CPK-MB y Troponina T respecto a sus basales en los tres grupos en los tiempos posterior a la cirugía, siendo más elevados en diferentes tiempos en los grupos con CEC (B y C). En cuanto a la CPK-MB se observa una elevación en los tres grupos pero con un comportamiento diferente. Mientras en el grupo B y C la pendiente de la curva ascendente resulta más progresiva siendo su pico T2, el grupo A tiene una pendiente más acusada coincidiendo su pico máximo en T2. Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos en T1; aunque posteriormente

persiste la elevación de los grupos con CEC (B y C) frente al grupo sin CEC, no encontramos diferencias estadísticamente significativas. En el tiempo T3 se observa cómo se inicia la disminución de la CPK-MB en los tres grupos.

Respecto a los valores de troponina T también se observa con una elevación de sus valores posterior a la cirugía en los tres grupos. También aquí se encuentran valores con diferencias estadísticamente significativas en T1 con elevación a favor del grupo B y C. Para estos grupos los valores siguen ascendiendo hasta las 48h. En el grupo A los valores son menores pero elevados sobre su basal realizando el pico en T2, e iniciando su descenso en T3. No encontrándose diferencias estadísticamente significativas en T2 y T3.

Como se vio en el apartado de resultados el diagnóstico de IAM es similar en los tres grupos, de lo que cabe pensar que cierto número de pacientes los cuales presentan lesión miocárdica postoperatorio no se encuentra relacionada con la disfunción de los puentes aortocoronarios sino a una relativa falta de miocardioprotección intraoperatoria. A pesar de estos resultados comparativos, la parada cardiaca cardiopléjica es segura y efectiva en cuanto a la protección miocárdica, ya que los eventos clínicos como la isquemia-infarto postoperatorios son aceptablemente bajos<sup>154</sup>.

Nuestros datos confirman que existe una mejor preservación del miocardio en la cirugía sin CEC que en la cirugía con CEC, aunque esto no se traduce en un aumento de IAM. Al igual que tantos muchos otros autores han demostrado en sus estudios que la lesión miocárdica, es mayor en las cirugías con CEC que en las que no se realiza parada cardiaca<sup>113,134,168,170,194</sup>. Czerny<sup>157</sup> muestra sus resultados con el estudio de mioglobina, CPK-MB y troponina I en las 48 h postoperatorias. Guerin<sup>114</sup> et al también publican un estudio en el 2006 en el que se muestra comparativamente la elevación de CPK-MB,



troponina I y troponina T y en las tres se encuentran más elevadas en los grupos con DCP.

Con la intención de disminuir esta lesión miocárdica autores como Liakopoulos et al<sup>153</sup> han demostrado que añadiendo 15 mg/kg metilprednisolona previo a la DCP se reducían los niveles Troponina T en las primeras 10 h de postoperatorio, aunque ya en las 24h no encuentra diferencias. Similares resultados presenta en el estudio de Giomarelli et al<sup>154</sup>, con la disminución de mioglobina y CPK-MB con tratamiento previo de 1 g metilprednisolona. A pesar que en nuestro estudio se administró 1 gr de metilprednisolona en el grupo con CEC como en los estudios antes mencionados, se observó valores menores en el grupo B (con CEC y metilprednisolona) que en el grupo C (con CEC sin corticoides) en todos los tiempos, no obstante no se encontró diferencias estadísticamente significativas. Según nuestro estudio 1 g metilprednisolona no protege de la lesión miocárdica en la cirugía con CEC.

La relación cruzada entre **inflamación** y **lesión miocárdica** ha sido reconocida durante 50 años y todavía sigue siendo un tópico de la investigación<sup>195</sup>. La IL-6 causa lesión inducida por neutrófilos a los miocitos mediante el incremento de expresión de moléculas de adhesión intracelular<sup>196</sup>. En nuestro estudio hemos encontrado una correlación positiva entre los niveles plasmáticos de IL-10 y 8 con CPK-MB (T1) ; IL-6, IL-10, IL-8 y Troponina T (T1). En experimentos in vitro Finkel demostró que la IL-6 actúa como un depresor cardiaco y puede estar involucrada en el aturdimiento miocárdico<sup>197</sup>. De acuerdo con Kinugawa et al.<sup>198</sup> la IL-6 produce óxido nítrico que deprime a los miocitos ventriculares. El estudio Giomarelli<sup>154</sup> encuentra una correlación positiva IL-6 y la IL-8 con la CPK-MB y Troponina T, y una relación inversa con la IL-10. Otros autores también han encontrado una correlación entre la Troponina I y la IL-8<sup>168</sup> o entre la Troponina I y la IL-6<sup>134,199</sup>. Sin embargo hay autores que puntualizan

más, y afirman que la cirugía sin CEC disminuye la inflamación sistémica, pero no la inflamación y estrés oxidativo miocárdico, analizando el TNF- $\alpha$  en biopsias de miocardio<sup>200</sup>.

Como segundo objetivo secundario estudiamos el **NT-proBNP** en los grupos y su **correlación** con la **inflamación**. La elevación de NT-proBNP es un marcador de disfunción del ventrículo izquierdo, factor predictor de las complicaciones y estratificación del riesgo en el postoperatorio de cirugía cardíaca<sup>113,114,115</sup>.

Existen varios resultados importantes encontrados en nuestro estudio respecto al NT-proBNP. Inicialmente sus resultados basales (T0) son homogéneos para los tres grupos, y se observa en el tiempo como sobre todo a partir de las 24 h sufren sus valores una elevación en los tres grupos, donde no se encuentran diferencias entre ellos, a pesar de los valores menores que muestra el grupo con corticoides. La elevación del NT-proBNP es mayor en los pacientes diagnosticados de Bajo gasto cardíaco, causa conocida de elevación de esta hormona. Sin embargo cuando se estudia la correlación existente con la IL-6 (en T0, T1, T2 y T3) e IL-8 en (T2 y T3), encontramos que es positiva lo que indicaría otra causa de elevación del NT-proBNP que no es sólo la disfunción ventricular izquierda si no un aumento del estado inflamatorio.

El estudio publicado por Rudiger et al (2008)<sup>119</sup> demuestra la interacción entre el NT-proBNP y la respuesta inflamatoria, al aumentar en pacientes críticos con fallo cardíaco y pacientes sépticos sin fallo cardíaco en el que se evidencia la elevación del NT-proBNP en ambos tipos de pacientes. Lo que supondría que en pacientes con una respuesta inflamatoria como es la elevación PCR y recuento leucocitario habría una elevación también NT-proBNP. Sugieren en el artículo, la utilización con cautela del

NT-proBNP en pacientes críticos en los cuales pueden tener una patología mixta cardiaca y séptica.

Kerbaul<sup>118</sup> apunta en sus conclusiones sobre la incidencia de SIRS en la cirugía sin CEC, que los pacientes que desarrollaron SIRS severo tuvieron una NT-proBNP y PCR más elevados con diferencias significativas.

Tras el análisis de los resultados clínicos, observamos que el NT-proBNP en T0 basal, resulta significativamente diferente y está más elevado en los pacientes que posteriormente desarrollaron un cuadro de Bajo Gasto Cardíaco y en aquellos que con Insuficiencia renal aguda postoperatoria, y una correlación positiva con los días de estancia en Reanimación. Respecto al valor predictivo Nt-proBNP, Ganem<sup>201</sup> en su artículo del 2011 concluye diciendo que el NT-proBNP preoperatorio tiene mayor poder predictivo en la aparición de complicaciones en el postoperatorio de cirugía cardiaca que la respuesta inflamatoria (IL-6, IL-8, P-selectin, intercellular adhesión molecule (ICAM), proteína C reactiva); encontrando diferencias en los días de estancia en UCI, requerimientos de dobutamina con niveles NT-pro-BNP >190 pg/ml.

Como tercer objetivo secundario estudiamos el **ácido láctico** y su **correlación** con la **respuesta inflamatoria**. La utilidad del ácido láctico en cirugía cardiaca, se basa en que este metabolito nos da información del estado de perfusión sistémica. La elevación de los lactatos séricos en el postoperatorio inmediato de cirugía cardiovascular, es un indicador de hipoperfusión tisular e hipoxia. La elevación del ácido láctico es mayor en los grupos con CEC y en especial al que se administran corticoides (grupo B), se debe a una hipoperfusión sistémica mayor y posiblemente contribuya también a la elevación de lactatos la hiperglucemia en estos grupos. Cuando realizamos un análisis comparativo entre los grupos con CEC, a pesar que los resultados son más elevados en el grupo B no

obtenemos diferencias significativas de ácido láctico al haberle administrado metilprednisolona. La elevación del ácido láctico depende de la utilización o no de la DCP, pero no parece alterarse con la administración de metilprednisolona.

Es sabido que valores superiores a 4 mmol/L<sup>128</sup> de ácido láctico, se encuentra relacionado con mayor número de complicaciones en el postoperatorio por lo que se analizó al grupo de pacientes con niveles de ácido láctico superior a 4 mmol/L, no encontrando una relación entre los niveles elevados de ácido láctico y el aumento de complicaciones. Sin embargo sí que se ha observado una fuerte correlación entre la glucemia y el ácido láctico en todos los tiempos. Resultados similares obtuvieron de su estudio Ranucci et al, la acidosis láctica se encontraba relacionada con el valor de creatinina preoperatoria, la duración del bypass, la baja distribución de oxígeno, y el pico hiperglucémico. Esta acidosis láctica está asociada a un incremento de la morbilidad y bajo gasto cardiaco pero no a la mortalidad<sup>202</sup>. Otros autores sí que han encontrado una relación entre la hiperlactatemia temprana y la mortalidad entre los paciente de cirugía cardiovascular.<sup>203</sup> En nuestro estudio existe diferencia del ácido láctico en los paciente diagnosticados de bajo gasto cardiaco a partir del tiempo T3, previamente el valor del ácido láctico se encuentra vinculado a la hipoperfusión e hiperglucemia generada por la CEC y la administración de corticoides.

Se ha observado una correlación positiva del ácido láctico y la IL-8. Por lo tanto si que existe una relación entre el estado proinflamatorio y la acidosis láctica. Sin embargo esto no se ha asociado a una mayor incidencia de SIRS de los pacientes con acidosis láctica. Existen resultados de otros grupos de trabajo, que no han encontrado una asociación entre la acidosis láctica superior a 4 mmol/L y los polimorfismos genéticos de IL-10, IL-1 $\beta$ -IL-6, TNF- $\beta$ 1<sup>204</sup>. La elevación del ácido láctico en cirugía cardiaca, tiene una etiología multifactorial, como es la hipoperfusión e hiperglucemia

derivada de la CEC, la aparición de complicaciones como bajo gasto cardiaco, y en parte la asociación con la elevación del ácido láctico y el estado inflamatorio.

Otro de los objetivos secundario fue el estudio de las **variables clínicas y complicaciones**.

No se encontraron diferencias entre grupos en cuanto a los *días de ingreso* en Reanimación. En este punto encontramos en la literatura datos controvertidos, en los que se compara cirugía sin CEC en que disminuye el tiempo de estancia en UCI<sup>159,205</sup> y en otros en los que no encuentra resultados diferentes<sup>167,113</sup>. En cuanto a la influencia de los corticoesteroides en DCP, el metaanálisis publicado por Cappabianca en el año 2011, realiza un estudio de las diferencias clínicas de las cirugía con CEC con grupos control y grupos de tratamiento con corticoesteroides, afirma que la disminución de estancia en UCI y hospitalaria es menor en los grupos con corticoides<sup>206</sup>. Este resultado queda corroborado en el metaanálisis publicado posteriormente de Cochrane Database<sup>207</sup>, en el que se analizan 54 estudios randomizados, obtiene como conclusión de su análisis una disminución de la estancia en UCI con el uso de corticoides en la DCP. Posiblemente con un tamaño muestral mayor hubiéramos obtenido resultados diferentes coincidentes con los del metaanálisis.

En cuanto a la **hemodinámica** no encontramos diferencias en la *PAM, IC, IRVS, PVC*. Tan sólo encontramos diferencias en la *SVO<sub>2</sub>* en 1 h postoperatorio, siendo en el grupo A sin CEC la media más elevada que coincide con la mayor hemoglobina y menor tasa de transfusión intraoperatoria, para luego igualarse en los tiempos. No hubo diferencias en las necesidades de drogas vasoactivas. Otros autores sí que encontraron cambios en las necesidades de catecolaminas, disminuyendo sus necesidades cuando a los pacientes con CEC se añadía dexametasona<sup>178</sup>, e incluso una *PAM* superior, con

IRVS más elevadas con la administración de metilprednisolona a dosis menores (250 mg en dos dosis) que las utilizadas en nuestro estudio<sup>150</sup>. Encontramos una correlación negativa en los niveles de **presión arterial media** e IL-6 en T1, T2 y T3, que significaría un mayor estado proinflamatorio asociado a cuadros de presión arterial baja.

A nivel **respiratorio** no se encontraron diferencias en las *horas de ventilación mecánica* entre los grupos a pesar que el grupo con CEC sin corticoides tuvo una media más alta. Situación similar ocurre con la  $PaO_2/FiO_2$  en sus diferentes tiempos, en los que a pesar de no encontrar diferencias, el grupo C (con CEC) es el que tuvo medias menores. En cuanto a la utilización de la *VMNI* posterior a la extubación sí que hubieron diferencias, siendo el grupo C con 4 pacientes el que precisó un mayor número de veces su utilización. Esta situación insinuaría cierta protección pulmonar con la cirugía sin CEC o la utilización de corticoides en la CEC, que no llega a ser corroborada del todo en nuestro estudio por no encontrar diferencias estadísticamente significativas en algunos de las variables analizadas. Estudios prospectivos de la utilización de corticoides y valoración de su efecto a nivel pulmonar, encontramos algunos en la literatura en los que se observa una mejoría en las horas de ventilación mecánica<sup>150</sup>, o de la  $PaO_2/FiO_2$ <sup>154</sup>. Sin embargo el metaanálisis de Cochrane recientemente publicado no encuentra resultados clínicos con la utilización de corticoides en cirugía cardiaca a nivel cardio-pulmonar<sup>207</sup>. En cuanto a la comparación de la situación pulmonar en la cirugía con o sin CEC, encontramos resultados diversos y poco concluyentes<sup>134,167</sup>,<sup>172,113</sup>.

Encontramos una correlación positiva entre las horas de ventilación mecánica y la IL-6 e IL-8 en T3, al igual que otros estudios han encontrado esta correlación entre las horas de ventilación mecánica y la IL-6 a las 2 h de la reperfusión en el postoperatorio de cirugía cardiaca<sup>220</sup>.

La elevación de las **glucemias** sanguíneas, son estadísticamente diferentes en los tres grupos reflejando un mejor control glucémico el grupo sin CEC, seguido del grupo con CEC y por último el grupo con CEC y metilprednisolona. La glucemia se encuentra correlacionada con *IL-10*. La explicación a este suceso sería, que sobretodo en el grupo B con la administración de glucocorticoides y su implicación en el metabolismo de los hidrocarburos tiene unos picos hiperglucemias postoperatorios más elevados que en los otros grupos, al igual que una elevación *IL-10*, por lo que se encuentra una correlación positiva entre ambos<sup>208</sup>. Albacker T basándose en la hipótesis que el control de glucemia estricto con dosis altas de insulina, tiene un poder antiinflamatorio diseñó un estudio en el que comparó dos grupos uno de ellos con un control estricto de glucemia 70-110 mg/dl con altas dosis de insulina, y encontró diferencias estadísticas entre ambos grupos con las citocinas *IL-6*, *IL-8* y *TNF- $\alpha$* . Otro grupo de trabajo belga publica en 2010 basándose en la misma teoría antiinflamatoria de la insulina un trabajo en el que demuestra menor respuesta inflamatoria utilizando previo a la isquemia-reperfusión terapia insulínica para control estricto de glucemias<sup>209</sup>. No obstante nosotros hemos encontrado el resultado opuesto, una menor respuesta citoquímica con niveles de glucemia más elevados en el grupo B consecuencia de los corticoides. La hiperglucemia siempre se ha asociado a un número mayor de efectos adversos, Weis<sup>210</sup> concluye su estudio diciendo que la utilización de corticoides que produce hiperglucemia no debería ser un factor limitante para su utilización cuando realizamos un control estricto de las mismas.

La aparición de **fiebre** ( $T^{\circ} >38^{\circ} C$ ), en el postoperatorio inmediato de la cirugía cardiaca, en las primeras 48 h se encuentra relacionada con la respuesta inflamatoria, y supone uno de los criterios para el diagnóstico clínico de SIRS.

La frecuencia de aparición de fiebre, definida como T<sup>a</sup> superior a 38°C fue del 12,64% de los pacientes, correspondiendo un 7,35% al grupo A, un 5,88 % grupo B , y un 4,41% al grupo C, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre estos resultados.

Mitchell et al. demostraron en su estudio con 355 pacientes, la asociación existente entre la aparición de fiebre, definido como temperatura superior a 38° tras la realización de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea y el aumento de niveles plasmáticos de IL-6. La fiebre se produjo en un 27% de los enfermos. La IL-6 es la principal citoquina que se produce en una lesión hística como puede ser una cirugía, con lo cual se ha hipotetizado que la fiebre postoperatoria está mediada principalmente por la producción de IL-6, by-passeando a la IL-1<sup>211</sup>. En este estudio de Mitchell et al.<sup>212</sup> IL-1ra no tiene una relación lineal con la aparición de fiebre. En nuestro estudio, también hemos obtenido como en el estudio de Mitchell et al<sup>212</sup>, una correlación positiva entre la temperatura y la IL-6 en todos sus tiempos y la temperatura con la IL-8 en T2.

Jeffrey A. Clark et al.<sup>213</sup> publican un estudio retrospectivo en 2005 en el que encuentra a pesar de su escasa muestra de 32 pacientes diferencias estadísticamente significativas, en la aparición de hipertermia en los dos grupos de pacientes con y sin CEC, siendo más elevada la incidencia en el grupo con CEC, y en sus conclusiones apunta que esto puede deberse al estado inflamatorio. En nuestro estudio no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la aparición de hipertermia, aunque el resultado superior en el grupo B, puede deberse a la elevación de la IL-6 en este grupo que como hemos visto se encuentra vinculada a la aparición de hipertermia.

La **incidencia de FA** en nuestro estudio fue similar en los grupos, con una incidencia total 26,47%, coincidente con la frecuencia de aparición de FA en cirugía cardíaca que



publican Archbold y Curzen en su artículo de revisión en Heart en el año 2003 en UK (25-30%)<sup>214</sup>. En este artículo se puede observar una compilación de artículos en lo que no existe diferencia de incidencia de FA cuando se compara la cirugía con y sin CEC. Por otro lado el meta-análisis publicado por Cappabianca<sup>206</sup> en el año 2011, afirma que la asociación de corticoides en la CEC disminuye la aparición de FA a un 30%, al igual que el metaanálisis de Cochrane<sup>207</sup> aunque nosotros no hemos podido corroborar esta afirmación porque no hemos encontrado diferencias entre estos grupos.

Aunque nuestros resultados no han podido confirmar una relación entre la incidencia de FA y un estado inflamatorio mayor, existen en la literatura publicaciones que asocian un estado inflamatorio con PCR alta y una correlación con la aparición de fibrilación auricular en el postoperatorio como ocurre en la publicación de Girerd et al <sup>215</sup>de 2009 en European Heart Journal, en el que estudian a 2214 pacientes en el postoperatorio y encuentran una correlación entre FA y PCR con OR:2,32 con una p=0,03. Aunque no siempre es así esta correlación como ocurre en el estudio publicado por Hogue en el que estudia la incidencia de FA y PCR en mujeres<sup>216</sup>. La teoría que un estado inflamatorio mayor pueda facilitar la aparición de FA en el postoperatorio, es algo que muchos autores se han planteado, y existen actualmente líneas de investigación en las que intentan controlar este estado antiinflamatorio, con fármacos como estatinas<sup>217</sup>. Quizás la tendencia actual de disminución del uso de corticoides en cirugía cardíaca, debería también contemplar, los corticoides en dosis moderadas-altas como estrategia en la prevención de FA como indica Passannante et al en su artículo de revisión del 2011, además de revisar otras estrategias como el uso de betabloqueantes, estatinas, magnesio y amiodarona<sup>218</sup>.

Los niveles de **creatinina** en sangre se encuentran correlacionados con la IL-8 (T2,T3) y la IL-10 (T3). Un estudio reciente del año 2010 también encuentra una

correlación positiva entre la IL-10 postoperatoria y la creatinina<sup>219</sup>. Otro estudio prospectivo de análisis de los biomarcadores relacionados con la disfunción renal publicado en Crit Care 2009 propone encuentra que la IL-6 y la IL-8 son biomarcadores útiles en la detección de AKI (Acute Kidney Injury)<sup>220</sup> y también se ha demostrado la correlación entre la IL-6 y la disfunción renal severa<sup>221</sup>. Cabría preguntarse si un estado inflamatorio mayor condiciona cuadros de disfunción renal, o es simplemente la dificultad de aclaramiento de las interleuquinas lo que ocasiona niveles más elevados de citoquinas proinflamatorias en estos pacientes.

En los resultados se observa como 7 pacientes (10,29%) de la serie desarrollaron **insuficiencia renal aguda**, 1 en grupo A (sin CEC), 4 en el grupo B (con CEC+metilprednisolona), y 2 en el grupo C (con CEC); aun así los resultados no fueron estadísticamente significativos. La disfunción renal perioperatoria ocurre entre 7-13% de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca y de ellos 1-1.5% requieren algún tipo de terapia de reemplazamiento renal<sup>25</sup>. Bibliografía reciente como el metaanálisis de Seabra et al. en el que incluye 22 estudios, concluye diciendo que la cirugía sin CEC se encuentra asociada a una incidencia menor de AKI<sup>222</sup>, al igual que el estudio de revisión de Raja<sup>223</sup>, esto se debería a la evitación del flujo pulsátil, hipotermia e hipoperfusión de la CEC.

Como último de los objetivos secundarios fue el estudio de la **mortalidad** en los grupos y su relación con el SIRS.

Se observa una supervivencia a los 24 meses en el grupo A (91,3%), en el grupo B (96,2%), y (84,2%) del grupo C no siendo estadísticamente significativas estas diferencias. Nuestra serie presentó, por tanto, una mortalidad global del 8,82% a los 24 meses de seguimiento, siendo de un 5,88% en el postoperatorio inmediato. Los estudios de revisión y metaanálisis más recientes publicados que analizan la mortalidad,

coinciden que la administración profiláctica de corticoides en CEC no disminuye la mortalidad<sup>206,207</sup>, dato que hemos podido corroborar en nuestro estudio. Por otra parte cuando se analiza el estudio de la influencia de la CEC en la mortalidad encontramos un metaanálisis a favor de la cirugía sin CEC en cuanto a la disminución de la mortalidad<sup>224</sup>, y un estudio de revisión en el que equipara la mortalidad de la cirugía de revascularización convencional y sin CEC<sup>14</sup>.

De igual forma se comparó la supervivencia entre los grupos que desarrollaron o no SIRS. Se observa una mayor supervivencia en el grupo sin SIRS (97,4%) con respecto al que sufrió SIRS (66,7%). Con estos datos se puede concluir que los pacientes que desarrollaron SIRS tienen un 33% de mortalidad en los 24 meses de seguimiento. En la literatura existe un porcentaje de mortalidad de SIRS cuando existe algún grado de complicación síndrome de disfunción orgánica múltiple (MODS) desde un 11% hasta un 41%<sup>225</sup>.

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Pese a que hemos encontrado diferencias en cuanto al objetivo fundamental que requería el estudio que era el análisis de las citocinas, la correlación existente entre las mismas en los tiempos (T1 y T2) con respecto a la aparición del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, en el que hemos encontrado gran variabilidad heterogénea, se podrían haber subsanado con un aumento del tamaño muestral, posiblemente encontrando entonces resultados similares en los ratios IL6/IL10 en todos los tiempos con respecto al SIRS.

Otra limitación que puede tener el estudio, es que aunque los pacientes tienen peso e IMC homogéneos en ambos grupos, hubiera sido más conveniente haber ajustado al peso del paciente los mg de metilprednisolona que se añadieron en el cebado de la bomba de circulación extracorpórea.

Posiblemente en algunos resultados clínicos como la diferencia de aparición de FA, la insuficiencia renal aguda, la diferente estancia en UCI o la correlación existente entre el IAM postoperatorio y las citocinas, hubiéramos encontrado diferencias significativas entre los grupos tal y como se encuentra publicado en los metaanálisis y estudios de revisión, si nuestro tamaño muestral hubiera sido mayor.





## ***CONCLUSIONES***





## **VII. CONCLUSIONES**

1- La administración de 1 g de metilprednisolona tiene la capacidad de modular la respuesta inflamatoria de una forma más eficaz que la cirugía cardiaca sin circulación extracorpórea en las primeras 48 h postoperatorias.

2- La cirugía sin CEC tiene menor respuesta inflamatoria comparada con la CEC en todos sus parámetros en general (IL-6, IL-8, fibrinógeno, PCR) en el postoperatorio inmediato (1 h posterior a la cirugía).

3- A partir de las 24h no podemos afirmar que la circulación extracorpórea genere un estado inflamatorio superior a la cirugía sin CEC.

4- El ratio IL-6/IL-10 podría ser un buen parámetro para valorar el estado inflamatorio global de los pacientes diagnosticados de Síndrome de Respuesta Inflamatoria sistémica (SIRS)

5- Se produce mayor elevación de CPK-MB y troponina T en la cirugía con bomba extracorpórea, pero esto no se traduce en un aumento de IAM. La administración de 1 g de metilprednisolona en CEC no disminuye estos parámetros miocárdicos .

6-Existe una correlación entre la inflamación y la elevación de enzimas miocárdicas.

## ***Conclusiones***

---

7- La elevación NT-proBNP en el postoperatorio de cirugía cardíaca se ve influenciada por las citoquinas proinflamatorias.

8- La acidosis láctica se debe a la hipoperfusión generada por la CEC, hiperglucemia y en parte al estado inflamatorio correlacionándose con la IL-8.

9- A nivel clínico no existen diferencias entre los grupos; en los días de ingreso en UCI, variables respiratorias y hemodinámicas analizadas. El grupo sin CEC tuvo en mejor control glucémico.

10- Un estado proinflamatorio (con elevación IL-6 e IL-8) se correlacionó con presión arterial media baja, las horas de ventilación mecánica, días de estancia en UCI, temperatura, y disfunción renal.

11- Los pacientes que desarrollaron un síndrome de respuesta inflamatoria sistémico, tuvieron una supervivencia menor.





## ***BIBLIOGRAFÍA***



- <sup>1</sup> van Dijk D, Kalkman CJ. Pro: OPCAB surgery is the ideal treatment for coronary artery disease *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2003 Jun;17(3):396-9.
- <sup>2</sup> Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, Castro CC, Paulitsch FS, Oliveira SA, Dallan A, Hueb AC, Stolf NA, Ramires JA; MASS III Trial. A randomized comparative study of patients undergoing myocardial revascularization with or without cardiopulmonary bypass surgery: The MASS III Trial. *Trials*. 2008 Aug 28;9:52.
- <sup>3</sup> de Jaegere PP, Suyker WJ. Off-pump coronary artery bypass surgery. *Heart*. 2002 Sep;88(3):313-8.
- <sup>4</sup> Hall RI, Smith MS, Rocker G. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg*. 1997 Oct;85(4):766-82
- <sup>5</sup> Allen ML, Pathan N. Steroids in cardiac surgery: right time, right dose, right patient group. *Crit Care Med*. 2009 May;37(5):1815.
- <sup>6</sup> Miller BJ, Gibbon JH, Fineberg C. An improved mechanical heart and lung apparatus; its use during open cardiotomy in experimental animals. *Med Clin North Am*. 1953 Nov;1:1603-24
- <sup>7</sup> Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:845-57.
- <sup>8</sup> Cuenca J, Bonome C. Cirugía coronaria sin circulación extracorpórea y otras técnicas mínimamente invasivas. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(11):1335-48.
- <sup>9</sup> Melero Tejedor JM. ¿Cirugía coronaria sin bomba para todos? *Cir Cardiovasc* 2006;13(4):263-71
- <sup>10</sup> Davies WR, Walwork J. Case for the on-pump technique: 'the pump is your friend'. *Ann R Coll Surg Engl* 2006; 88: 99-102
- <sup>11</sup> Raja SG. Pump or No Pump for Coronary Artery Bypass. *Tex Heart Inst J* 2005;32(4):489-501
- <sup>12</sup> John Pepper, M.Chir: Controversies in Off-pump Coronary Artery Surgery, *Controversies in Off-pump Coronary Artery Surgery*. *CM&R* 2005 ; 1:27-33
- <sup>13</sup> Raja SG, Dreyfus GD. Impact of off-pump coronary artery bypass surgery on graft patency: current best available evidence. *J Card Surg*. 2007 Mar-Apr;22(2):165-9.
- <sup>14</sup> Ngaage DL. Off-pump coronary artery bypass grafting: the myth, the logic and the science. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24(4):557-570.

- <sup>15</sup> Sawa Y, Shimazaki Y, Kadoba K, Masai T, Fukuda H, Ohata T, Taniguchi K, Matsuda H. Attenuation of cardiopulmonary bypass-derived inflammatory reactions reduces myocardial reperfusion injury in cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:29-35.
- <sup>16</sup> Kharazmi A, Andersen LW, Baek L, Valerius NH, Laub M, Rasmussen JP. Endotoxemia and enhanced generation of oxygen radicals by neutrophils from patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:381-5.
- <sup>17</sup> Andersen LW, Baek L, Thomsen BS, Rasmussen JP. Effect of methylprednisolone on endotoxemia and complement activation during cardiac surgery. *J Cardiothorac Vast Anesth* 1989;3:544-9.
- <sup>18</sup> Karlstad MD, Patteson SK, Guszczka JA, Langdon R, Chesney JT. Methylprednisolone does not influence endotoxin translocation during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vast Anesth* 1993;7:23-7.
- <sup>19</sup> Inaba H, Kochi A, Yorozu S. Suppression by methylprednisolone of augmented plasma endotoxin-like activity and interleukin-6 during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 1994; 72:348-50.
- <sup>20</sup> Rocke DA, Gaffin SL, Wells MT, Koen Y, Brock-Utine JG. Endotoxemia associated with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;93:832-7.
- <sup>21</sup> Frering B, Philip I, Dehoux M, Rolland C, Langlois JM, Desmots JM. Circulating cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:636-41.
- <sup>22</sup> Nilsson L, Kulander L, Nyström S-O, Eriksson ii. Endotoxins in cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:777-80.
- <sup>23</sup> Tennenberg SD, Clardy CW, Bailey WW, Solomkin JS. Complement activation and lung permeability during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surgery* 1995; 50: 597-601.
- <sup>24</sup> Westaby S. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *Thorax*. 1983 May;38(5):321-5.
- <sup>25</sup> Laffey JG, Boylan JF, Cheng DCH. The Systemic Inflammatory Response to Cardiac Surgery Implications for the Anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002; 97:215–52
- <sup>26</sup> Luce JM. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*, 1998;26:369-376.
- <sup>27</sup> Massoudy P, Zahler S, Becker BF, Braun SL, Barankay A, Meisner H. Evidence for inflammatory responses of the lungs during coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Chest* 2001;119:31-36.
- <sup>28</sup> Jorens PG, De Jongh R, De Backer W, Van Damme J, Van Overveld F, Bossaert L, Walter P, Herman AG, Rampart M. Interleukin-8 production in patients undergoing



cardiopulmonary bypass. The influence of pretreatment with methylprednisolone. *Am Rev Respir Dis*, 1993;148:890-895.

<sup>29</sup> Wan S, DeSmet JM, Barvais L, Goldstein M, Vincent JL, LeClerc JL. Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996; 112:806-811.

<sup>30</sup> Tsuchida M, Watanabe H, Watanabe T, Hirahara H, Haga M, Ohzeki H, Hayashi J, Miyamura H, Hirono T, Abo T, Eguchi S. Effect of cardiopulmonary bypass on cytokine release and adhesion molecule expression in alveolar macrophages. Preliminary report in six cases. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997;156:932-938.

<sup>31</sup> Zahler S, Massoudy P, Hartl H, Hähnel C, Meisner H, Becker BF. Acute cardiac inflammatory responses to postischemic reperfusion during cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Res*, 1999;41:722-730.

<sup>32</sup> Serrick C, Adoumie R, Giaid A, Shennib H. The early release of interleukin-2, tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma after ischemia reperfusion injury in the lung allograft. *Transplantation* 1994;58:1158-1162.

<sup>33</sup> Pham SM, Yoshida Y, Aeba R, Hattler BG, Iwaki Y, Zeevi A. Interleukin-6, a marker of preservation injury in clinical lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 1992 Nov-Dec;11:1017-24

<sup>34</sup> de Perrot M, Liu M, Waddell TK, Keshavjee S. Ischemia-reperfusion-induced lung injury. *Am J Resp Crit Care Med* 2003;167: 490-511.

<sup>35</sup> F. Kerbaul, R. Giorgi, C. Oddoze, F. Collart, C. Guidon, P. J. Lejeune, J. Villacorta I and F. Gouin. High concentrations of N-BNP are related to non-infectious severe SIRS associated with cardiovascular dysfunction occurring after off-pump coronary artery surgery. *Br J Anaesth* 2004; 93(5):639-44.

<sup>36</sup> Gokcen O, Murat S, Sahin S, Meral Y, Erol K, Muge T, Batuhan O, Serap . Clinical Systemic and Investigation Myocardial Inflammation in Traditional and Off-Pump Cardiac Surgery *Tex Heart Inst J* 2007;34:160-5.

<sup>37</sup> Kvarstein 8, Cappelen O, Osferud A. Blood platelets and leukocytes during cardiopulmonary bypass. *Scand U Thorac Cardiovasc Surg* 1974; 8:142-5.

<sup>38</sup> Martin BA, Wright JL, Thommasen H, Hogg JC. Effect of pulmonary blood flow on the exchange between the circulating and marginating pool of polymorphonuclear leukocytes in dog lungs. *U Clin Invest* 1982; 69: 1277-85.

<sup>39</sup> Tönz M, Mihaljevic T, von Segesser LK, Fehr J, Schmid ER, Turina MI. Acute lung injury during cardiopulmonary bypass: are the neutrophils responsible? *Chest* 1995;108:1551-6.

<sup>40</sup> Sinclair DG, Haslam PL, Quinlan GJ, Pepper JR, Evans TW. The effect of cardiopulmonary bypass on intestinal and pulmonary endothelial permeability. *Chest* 1995;108:718-24.

- <sup>41</sup> Schorer AE, Moldow CF, Rick ME. Interleukin 1 or endotoxin increases the release of von Willebrand factor from human endothelial cells. *Br J Haematol* 1987;67:193-7.
- <sup>42</sup> Detmers PA, Lo SK, Olsen-Egbert E, Walz A, Baggiolini M, Cohn ZA. Neutrophilactivating protein 1/interleukin 8 stimulates the binding activity of the leukocyte adhesion receptor CD11b/CD18 in human neutrophils. *J Exp Med* 1990;171:1155-62.
- <sup>43</sup> Fosse E, Mollnes TE, Osterud A, Aasen A. Effects of methylprednisolone on complement activation and leukocyte counts during cardiopulmonary bypass. *Stand J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;21:255-61.
- <sup>44</sup> Jansen NJ, van Oeveren W, van den Broek L, Oudemans-van Straaten HM, Stoutenbeek CP, Joen MC, Roozendaal KJ, Eysman L, Wildevuur CR. Inhibition by dexamethasone of the reperfusion phenomena in cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:515-25.
- <sup>45</sup> Taggart DP, Sundaram S, McCartney C, Bowman A, McIntyre H, Courtney JM, Wheatley DJ. Endotoxemia, complement, and white blood cell activation in cardiac surgery: a randomized trial of laxatives and pulsatile perfusion. *Ann Thorac Surg* 1994;57:376-82.
- <sup>46</sup> Van Oeveren W, Jansen NJ, Bidstrup BP, Royston D, Westaby S, Neuhof H, Wildevuur CR. Effects of aprotinin on hemostatic mechanisms during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1987;44:640-5.
- <sup>47</sup> Luster AD, Alon R, Adrian VH. Immune cell migration in inflammation present and future therapeutic targets. *Nat Immun* 2005;6(12):1182-1190
- <sup>48</sup> Delgado R, Rojas A, Glaría LA, Torres M, Duarte F, Shill R, Nafeh M, Santin E, González N, Palacios M. Ca<sup>2+</sup>-independent nitric oxide synthase activity in human lung after cardiopulmonary bypass. *Thorax* 1995;50:403-4.
- <sup>49</sup> Van Zee KJ, Kohno T, Fischer E, Rock CS, Moldawer LL, Lowry SF. Tumor necrosis factor soluble receptors circulate during experimental and clinical inflammation and can protect against excessive tumor necrosis factor  $\alpha$  in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89: 4845-9.
- <sup>50</sup> McBride WT, Armstrong MA, Crockard AD, et al. Cytokine balance and immunosuppressive changes at cardiac surgery: contrasting response between patients and isolated CPB circuits. *Br J Anaesth* 1995;75:724-33.
- <sup>51</sup> Tabardel Y, Duchateau J, Schmartz D, et al. Corticosteroids increase blood interleukin-10 levels during cardiopulmonary bypass in men. *Surgery* 1996;119:76-80
- <sup>52</sup> Seghaye Marie-C, Duchateau J, Bruniaux J, et al. Interleukin-10 release related to cardiopulmonary bypass in infants undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:545-53.

- <sup>53</sup> American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20:864-874
- <sup>54</sup> Jimenez JJ, Iribarren JL, Lorente L, Rodriguez JM, Hernandez D, Nassar I, Perez R, Brouard M, Milena A, Martinez R, Mora ML, Tranexamic acid attenuates inflammatory response in cardiopulmonary bypass surgery through blockade of fibrinolysis: a case control study followed by a randomized double-blind controlled trial. *Crit Care*. 2007;11(6):R117.
- <sup>55</sup> Murphy GJ, Ascione R, Angelini GD. Coronary artery bypass grafting on the beating heart: surgical revascularization for the next decade? *European Heart Journal* 2004; 25:2077–2085
- <sup>56</sup> Shahzad G. Raja. Pump or No Pump for Coronary Artery Bypass. *Tex Heart Inst J* 2005;32:489-501
- <sup>57</sup> Abul K. Abbas, Andrew H Lichtman, Shiv Pillai. *Inmunologia celular y molecular*. 6ª Edición.
- <sup>58</sup> Raja SG, Dreyfus GD. Modulation of systemic inflammatory response after cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2005 Dec;13(4):382-95.
- <sup>59</sup> Kats S, Schönberger JP, Brands R, Seinen W, van Oeveren W. Endotoxin release in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: pathophysiology and possible therapeutic strategies. An update. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 Apr;39(4):451-8.
- <sup>60</sup> Chaney MA. Corticosteroids and Cardiopulmonary Bypass. *Chest* 2002; 121:921–931)
- <sup>61</sup> Wan S, LeClerc JL, Huynh CH, Schmartz D, DeSmet JM, Yim AP, et al. Does steroid pretreatment increase endotoxin release during clinical cardiopulmonary bypass? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:1004–8.
- <sup>62</sup> Dernek S, Tunerir B, Sevin B, Aslan R, Uyguc O, Kural T. The effects of methylprednisolone on complement, immunoglobulins and pulmonary neutrophil sequestration during cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Surg* 1999;7:414–8.
- <sup>63</sup> Raja SG, Dreyfus G D. Systemic Inflammation after Cardiac Surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2005;13(4):382–95
- <sup>64</sup> Hill GE, Alonso A, Spurzem JR, Stammers AH, Robbins RA. Aprotinin and methylprednisolone equally blunt cardiopulmonary bypass-induced inflammation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1658–62.
- <sup>65</sup> Kawamura T, Inada K, Nara N, Wakusawa R, Endo S. Influence of methylprednisolone on cytokine balance during cardiac surgery. *Crit Care Med* 1999;27:545–8.

- <sup>66</sup> Wan S, LeClerc JL, Schmartz D, Barvais L, Huynh CH, Deviere J, et al. Hepatic release of interleukin-10 during cardiopulmonary bypass in steroid-pretreated patients. *Am Heart J* 1997;133:335–9.
- <sup>67</sup> Tassani P, Richter JA, Barankay A, Braun SL, Haehnel C, Spaeth P, et al. Does high-dose methylprednisolone in aprotinintreated patients attenuate the systemic inflammatory response during coronary artery bypass grafting procedures? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999;13:165–72.
- <sup>68</sup> Kawamura T, Inada K, Okada H, Okada K, Wakusawa R. Methylprednisolone inhibits increase of interleukin 8 and 6 during open heart surgery. *Can J Anaesth* 1995;42:399–403.
- <sup>69</sup> Yilmaz M, Ener S, Akalin H, Sagdic K, Serdar OA, Cengiz M. Effect of low-dose methyl prednisolone on serum cytokine levels following extracorporeal circulation. *Perfusion* 1999;14:201–6.
- <sup>70</sup> Baggiolini M, Dewald B, Moser B. Human chemokines: an update. *Annu Rev Immunol.* 1997;15:675-705.
- <sup>71</sup> Alvarez-Mon M, Kehrl JH, Fauci AS. A potential role for adrenocorticotropin in regulating human B lymphocytic functions. *J Immunol.* 1985; 135: 3823-3826.
- <sup>72</sup> Zlonik A, and O Yoshie. Chemokines: a new classification system and their role in immunity. *Immunity* 2001;12:121-127
- <sup>73</sup> Charo IF, and RM Ransohoff. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *NEJM* 2006;354:610-621
- <sup>74</sup> Kishimoto T, Taga T, Akira S. Cytokine signal transduction. *Cell* 1994;76:253-262.
- <sup>75</sup> Alfredo Prieto, Marco Jondee, Leticia Muñoz, Esperanza Perucha, Melchor Alvarez-Mon. Citocinas. En *Inmunología Curso 2006/07*. Departamento de Medicina, Universidad de Alcalá y Servicio de Enfermedades del Sistema Inmune y Oncología. Hospital Universitario “Príncipe de Asturias” Universidad de Alcalá.
- <sup>76</sup> Wajant H, Kpfeizenmaier, Sheurich P. Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death and Differentiation* 2003;10:45-65
- <sup>77</sup> Beutler B, Cerami A. The biology of cachectin/TNF: A primary mediator of the host response. *Annu Rev Immunol* 1989; 7:625–655
- <sup>78</sup> Duggan E, Caraher E, Gately K, O’Dwyer M, McGovern E; Kelleher D, McManus R, Thomas Ryan T. Tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-10 gene expression in peripheral blood mononuclear cells after cardiac surgery *Crit Care Med* 2006; 8(34):2134-2139.
- <sup>79</sup> Brix-Christensen V, Vestegaard C, Chew M, et al: Plasma cytokines do not reflect expression of pro- and anti-inflammatory cytokines mRNA at organ level after cardiopulmonary bypass in neonatal pigs. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:525-531.

- <sup>80</sup> Moore KW, Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukine-10 and the interleukin-10 receptor. *Annual Review of Immunology* 2001;19:683-765
- <sup>81</sup> de Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, et al. Interleukin-10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med* 1991;174:1209-20.
- <sup>82</sup> Chernoff AE, Granowitz EV, Shapiro L, et al. A randomized, controlled trial of IL-10 in humans. *J Immunol* 1995;154:5492-9.
- <sup>83</sup> Tabardel Y, Duchateau J, Schmartz D, et al. Corticosteroids increase blood Interleukin-10 levels during cardiopulmonary bypass in men. *Surgery* 1996;119:76-80.
- <sup>84</sup> McBride WT, Armstrong MA, Crockard AD, et al. Cytokine balance and immunosuppressive changes at cardiac surgery: contrasting response between patients and isolated CPB circuits. *Br J Anaesth* 1995;75:724-33.
- <sup>85</sup> Seghaye Marie-C, Duchateau J, Bruniaux J, et al. Interleukin-10 release related to cardiopulmonary bypass in infants undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:545-53.
- <sup>86</sup> Fong Y, Moldawer LL, Marano M, et al. Endotoxemia elicits increased circulating B2-IFN/IL-6 in man. *J Immunol* 1989;142:2321-4.
- <sup>87</sup> Zhang Y, Lin J-X, Yip YK, Vilcek J. Stimulation of Interleukin-6 mRNA levels by tumor necrosis factor and interleukin-1. *Ann N Y Acad Sci* 1989;557:548-9.
- <sup>88</sup> Pullicino EA, Carli F; Poole S, et al. The relationship between the circulating concentrations of interleukin 6 (IL6), tumor necrosis factor (TNF) and the acute phase response to elective surgery and accidental injury. *Lymph Res* 1990;9:231-8.
- <sup>89</sup> Fong Y, Moldawer LL, Marano M, et al. Endotoxemia elicits increased circulating B2-IFN/IL-6 in man. *J Immunol* 1989;142: 2321-4.
- <sup>90</sup> Coceani F, Lees J, Mantilla J, et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor in cerebrospinal fluid: changes during pyrogen fever. *Brain Res* 1993;612:165-71.
- <sup>91</sup> Pullicino EA, Carli F; Poole S, et al. The relationship between the circulating concentrations of interleukin 6 (IL6), tumor necrosis factor (TNF) and the acute phase response to elective surgery and accidental injury. *Lymph Res* 1990;9:231-8.
- <sup>92</sup> Finkel MS, Hoffman RA, Shen L, et al. Interleukin-6 (IL-6) as a mediator of stunned myocardium. *Am J Cardiol* 1993;71:1231-2.
- <sup>93</sup> Hill GE, Snider S, Galbraith TA, et al. Glucocorticoid reduction of bronchial epithelial inflammation during cardiopulmonary bypass. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1791-5.

- <sup>94</sup> Jorens PG, de Jongh R, de Backer W, et al. Interleukin-8 production in patients undergoing cardiopulmonary bypass: the influence of pretreatment with methylprednisolone. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:890-5.
- <sup>95</sup> Engelman RM, Rousou JA, Flack JE III, et al. Influence of steroids on complement and cytokine generation after cardiopulmonary bypass. *AM Thorac Surg* 1995;60:801-4.
- <sup>96</sup> Kawamura T, Inada K, Okada H, et al. Methylprednisolone inhibits increase of interleukin 8 and 6 during open heart surgery. *Can J Anaesth* 1995;42:399-403.
- <sup>97</sup> Kawamura T, Inada K, Akasaka N, Wakusawa R. Ulinastatin reduces elevation of cytokines and soluble adhesion molecules during cardiac surgery. *Can J Anaesth* 1996;43:456-60.
- <sup>98</sup> Millar AB, Armstrong L, van der Linden J, et al. Cytokine production and hemofiltration in children undergoing cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993;56:1499-502.
- <sup>99</sup> Sheron N, Williams R. IL-8 as a circulating cytokine: induction by recombinant tumour necrosis factor-alpha. *Clin Exp Immunol* 1992;89:100-3.
- <sup>100</sup> Burns SA, Newburger JW, Xiao M, et al. Induction of interleukin-8 messenger RNA in heart and skeletal muscle during pediatric cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1995; 92(Suppl 11):315-21.
- <sup>101</sup> el Habbal MH, Carter H, Smith LJ, Elliott MJ, Strobel S. Neutrophil activation in paediatric extracorporeal circuits: effect of circulation and temperature variation. *Cardiovasc Res* 1995;29:102-7.
- <sup>102</sup> Suárez A., Mozo L, Gutiérrez Martín C. 09 Citocinas y Quimiocinas. En *Inmunología-online* 2003. Coordinador: José Peña Martínez
- <sup>103</sup> Christian Hall. Essential biochemistry and physiology of (NT-pro)BNP. *Eur J Heart Fail* 2004;6:257–260
- <sup>104</sup> Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *Eur J Heart Fail* 2004; 6:261–268
- <sup>105</sup> Richards M, Troughton R, Lainchbury J, Doughty R, Wright S. Guiding and Monitoring of Heart Failure Therapy With NT-ProBNP. *Journal of Cardiac Failure* 2005;11(5):S34-37
- <sup>106</sup> Seino Y, Ogawa A, Yamashita T, Fukushima M, Ogata K, Fukumoto H, Takano T. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004;6:295–300
- <sup>107</sup> Bettencourt P. NT-proBNP and BNP: biomarkers for heart failure management *Eur J Heart Fail* 2004;16:359–363

- <sup>108</sup> Heeschen C, Hamm CW, Mitrovic V, Lantelme F, White HD. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Levels for Dynamic Risk Stratification of Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2004;16:3205-3212
- <sup>109</sup> James S, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge M, Armstrong P, Barnathan E, Califf R, Topol E, Simoons M, Wallentin L. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Other Risk Markers for the Separate Prediction of Mortality and Subsequent Myocardial Infarction in Patients With Unstable. Coronary Artery Disease A Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV Substudy. *Circulation* 2003;108;275-281
- <sup>110</sup> Wiviotta S, de Lemos J, Morrow D. Pathophysiology, prognostic significance and clinical utility of B-type natriuretic peptide in acute coronary syndromes. *Clin Chim Acta* 2004; 346:119–128
- <sup>111</sup> Pfister R, Schneider CA. Natriuretic peptides BNP and NT-pro-BNP: established laboratory markers in clinical practice or just perspectives? *Clin Chim Acta* 2004;349:25–38
- <sup>112</sup> Kirk V, Bay M, Parner J, Krogsgaard K, Herzog T, Boesgaard S, Hassager C, Nielsen OW, Aldershvile J, Nielsen H. N-terminal proBNP and mortality in hospitalised patients with heart failure and preserved vs. reduced systolic function: data from the prospective Copenhagen Hospital Heart Failure Study (CHHF). *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 335–341
- <sup>113</sup> Rastan AJ, Bittner HB, Gummert JF, Walther T, Schewick CV, Girdauskas E, Mohr FW. On-pump beating heart versus off-pump coronary artery bypass surgery evidence of pump-induced myocardial injury. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27(6): 1057–1064
- <sup>114</sup> Guerin V, Ayed SB, Varnous S, Golmard JL, Leprince P, Beaudoux JL, Gandjbakhch I, Bernard M. Release of Brain Natriuretic-Related Peptides (BNP, NT-proBNP) and Cardiac Troponins (cTnT, cTnI) in On-pump and Off-pump Coronary Artery Bypass Surg Today 2006;36:783–789
- <sup>115</sup> Eliadsdottir SB, Klemenzson G, Torfason B, Valsson F. Brain natriuretic peptide is a good predictor for outcome in cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 182–187
- <sup>116</sup> Ryding AD, Kumar S, Worthington AM, Burgess D. Prognostic value of brain natriuretic peptide in noncardiac surgery: a meta-analysis. *Anesthesiology*. 2009;111(2):311-9.
- <sup>117</sup> Kerbaul F, Collart F, Giorgi R, Oddoze C, Lejeune PJ, Guidon C, Caus T, Bellezza M, Gouin F. Increased plasma levels of pro-brain natriuretic peptide in patients with cardiovascular complications following off-pump coronary artery surgery. *Intensive Care Med* 2004; 30:1799–1806

- <sup>118</sup> Kerbaul F, Giorgi R, Oddoze C, Collart F, Guidon C, Lejeune PJ, Villacorta J, Gouin F. High concentrations of N-BNP are related to non-infectious severe SIRS associated with cardiovascular dysfunction occurring after off-pump coronary artery surgery. *Br J Anaesth.* 2004;93(5):639-44
- <sup>119</sup> Rudiger A, Fischler M, Harpes P, Gasser S, Hornemann T, von Eckardstein A, Maggiorini M. In critically ill patients, B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminalpro-BNP levels correlate with C-reactive protein values and leukocyte counts *Int J Cardiol.* 2008 ;126(1):28-31.
- <sup>120</sup> Melero JM. ¿Cirugía cardiaca sin bomba para todos. *Cir. Cardio.* 2006;13(4):263-71
- <sup>121</sup> Bonnefoy E, Filley S, Kirkorian G, Guidollet J, Roriz R, Robin J, Touboul P. Troponin I, Troponin T, or Creatine Kinase-MB to Detect Perioperative Myocardial Damage After Coronary Artery Bypass Surgery. *Chest* 1998; 114:482–486
- <sup>122</sup> Brown JR, Hernandez F Jr, Klemperer JD, Clough RA, DiPierro FV, Hofmaster PA, Ross CS, O'Connor GT. Cardiac troponin T levels in on- and off-pump coronary artery bypass surgery. *Heart Surg Forum.* 2007;10(1):E42-6.
- <sup>123</sup> Davies AR, Bellomo R, Raman JS, Gutteridge GA, Buxton BF. High lactate predicts failure of intra aortic balloon pumping after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1415–20.
- <sup>124</sup> Inoue S, Kuro M. What factors are associated with hyperlactatemia alter cardiac surgery characterized by well-maintained oxygen delivery and a normal postoperative course? A retrospective study. *Eur J Anaesth* 2001;18 (9):576-84;
- <sup>125</sup> Demers P, Elkouris and et al. Outcome with high blood lactate levels during cardiopulmonary bypass in adult cardiac operation. *Ann Thorac Surg.* 2000;70 (6): 2082-6.
- <sup>126</sup> Chiolero RL, Revelly JP, Laverse X. Effects of cardiogenic shock on lactate and glucose metabolism alter Heart surgery. *Crit Care Med.*2000; 28 (12):3784-91
- <sup>127</sup> Landow L. Splanchnic lactate production in cardiac surgery patients. *Crit Care Med.* 1993;21 (2 suppl): 84-91.
- <sup>128</sup> Maillet JM, Le Besnerais P, Cantoni M, Nataf P, Ruffenach A, Lessana A, Brodaty D. Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia after cardiac surgery. *Chest.* 2003 May;123(5):1361-6.
- <sup>129</sup> Inoue S, Kuro M. What factors are associated with hyperlactatemia alter cardiac surgery characterized by well-maintained oxygen delivery and a normal postoperative course? A retrospective study. *Eur J Anaesthesiol.* 2001;18 (9):576-84



- <sup>130</sup> Toraman F, Evrenkaya S, Yuce M, Aksoy N, Karabulut H, Bozkulak Y, Alhan C. Lactic acidosis after cardiac surgery is associated with adverse outcome. *Heart Surg Forum*. 2004 Apr 1;7(2):E155-9.
- <sup>131</sup> A. Perner, V. L. Jørgensen, T. D. Poulsen, D. Steinbrüchel, B. Larsen and L. W. Andersen. Increased concentrations of L-lactate in the rectal lumen in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2005; 95: 764–8
- <sup>132</sup> Haisjackl M, Birnbaum J, Redlin M, et al. Splanchnic oxygen transport and lactate metabolism during normothermic cardiopulmonary bypass in humans. *Anaesth Anal* 1998;86:22–7.
- <sup>133</sup> Cremer J, Martin M, Redl H, et al. Systemic inflammatory response after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1714–20.
- <sup>134</sup> Neshar N, Frolkis I, Vardi M, Sheinberg N, Bakir I, Caselman F, Pevni D, Ben-Gal Y, Sharony R, Bolotin G, Loberman D, Uretzky G, Weinbroum AA .Higher levels of serum cytokines and myocardial tissue markers during on-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery. *J Card Surg*. 2006 Jul-Aug;21(4):395-402.
- <sup>135</sup> Campeu L. Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54:522-523
- <sup>136</sup> Alvarez J, Bouzada M, Fernandez AL, Caruezo V, Taboada M, Rodriguez J, et al. Hemodynamic effects of levosimendan compared with dobutamine in patients with low cardiac output after cardiac surgery. *Rev Esp Cardiol* 2006;59:338-45.
- <sup>137</sup> Coleman MD, Shaefi S, Sladen RN. Preventing acute kidney injury after cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011 Feb;24(1):70-6.
- <sup>138</sup> Dreyer WJ, Phillips SC, Lindsey ML, Jackson P, Bowles NE, Michael LH, Entman ML. Interleukin 6 induction in the canine myocardium after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;120:156–69.
- <sup>139</sup> Wan S, DeSmet JM, Barvais L, Goldstein M, Vincent JL, LeClerc JL. Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:806–11.
- <sup>140</sup> Massoudy P, Zahler S, Tassani P, Becker BF, Richter JA, Pfaunder M, Lange R, Meisner H. Reduction of pro-inflammatory cytokine levels and cellular adhesion in CABG procedures with separated pulmonary and systemic extracorporeal circulation without an oxygenator. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;17:729–36
- <sup>141</sup> Wan S, Marchant A, DeSmet JM, Antoine M, Zhang H, Vachiery JL. Human cytokine responses to cardiac transplantation and coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:469–77.

- <sup>142</sup> Wan S, LeClerc JL, Huynh CH, Schmartz D, DeSmet JM, Yim AP, et al. Does steroid pretreatment increase endotoxin release during clinical cardiopulmonary bypass? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:1004–8.
- <sup>143</sup> Dernek S, Tunerir B, Sevin B, Aslan R, Uyguc O, Kural T. The effects of methylprednisolone on complement, immunoglobulins and pulmonary neutrophil sequestration during cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Surg* 1999;7:414–8.
- <sup>144</sup> Shahzad G Raja, Dreyfus G D. Systemic Inflammation after Cardiac Surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2005;13:382–95
- <sup>145</sup> Hill GE, Alonso A, Spurzem JR, Stammers AH, Robbins RA. Aprotinin and methylprednisolone equally blunt cardiopulmonary bypass-induced inflammation in humans. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1658–62.
- <sup>146</sup> Kawamura T, Inada K, Nara N, Wakusawa R, Endo S. Influence of methylprednisolone on cytokine balance during cardiac surgery. *Crit Care Med* 1999;27:545–8.
- <sup>147</sup> Wan S, LeClerc JL, Schmartz D, Barvais L, Huynh CH, Deviere J, et al. Hepatic release of interleukin-10 during cardiopulmonary bypass in steroid-pretreated patients. *Am Heart J* 1997;133:335–9.
- <sup>148</sup> Türköz A, Cigli A, But K, Sezgin N, Türköz R, Gülcan O, Ersoy MO. The effects of aprotinin and steroids on generation of cytokines during coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2001 Oct;15(5):603-10.
- <sup>149</sup> Fillinger MP, Rassias AJ, Guyre PM, Sanders JH, Beach M, Pahl J, Watson RB, Whalen PK, Yeo KT, Yeager MP. Glucocorticoid effects on the inflammatory and clinical responses to cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2002 Apr;16(2):163-9.
- <sup>150</sup> Whitlock RP, Young E, Noora J, Farrokhyar F, Blackall M, Teoh KH. Pulse low dose steroids attenuate post-cardiopulmonary bypass SIRS; SIRS I. *J Surg Res*. 2006 May 15;132(2):188-94.
- <sup>151</sup> Risnes I, Ueland T, Lundblad R, Mollnes TE, Baksaas ST, Aukrust P, Svennevig JL. Changes in the cytokine network and complement parameters during open heart surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2003 Mar;2(1):19-24.
- <sup>152</sup> Bourbon A, Vionnet M, Leprince P, Vaissier E, Copeland J, McDonagh P, Debré P, Gandjbakhch I. The effect of methylprednisolone treatment on the cardiopulmonary bypass-induced systemic inflammatory response. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004 Nov;26(5):932-8.
- <sup>153</sup> Liakopoulos OJ, Schmitto JD, Kazmaier S, Bräuer A, Quintel M, Schoendube FA, Dörge H. Cardiopulmonary and systemic effects of methylprednisolone in patients undergoing cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2007;84(1):110-8

- <sup>154</sup> Giomarelli P, Scolletta S, Borrelli E, Biagioli B. Myocardial and lung injury after cardiopulmonary bypass: role of interleukin (IL)-10. *Ann Thorac Surg.* 2003 1;76(1):117-23.
- <sup>155</sup> Tassani P, Richter JA, Barankay A, et al. Does high-dose methylprednisolone in aprotinin-treated patients attenuate the systemic inflammatory response during coronary artery bypass grafting procedures? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999; 13:165–172.
- <sup>156</sup> Shum-Tim D, Tchervenkov CI, Laliberté E, Jamal AM, Nimeh T, Luo CY, Bittira B. Timing of steroid treatment is important for cerebral protection during cardiopulmonary bypass and circulatory arrest: minimal protection of pump prime methylprednisolone. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003 Jul;24(1):125-32.
- <sup>157</sup> Czerny M, Baumer H, Kilo J, Lassnigg A, Hamwi A, Vukovich T, Wolner E, Grimm M. Inflammatory response and myocardial injury following coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000 Jun;17(6):737-42.
- <sup>158</sup> Delphin E, Jackson D, Gubenko Y, Botea A, Estrig B, Fritz W, Mavridis S. Sevoflurane provides earlier tracheal extubation and assessment of cognitive recovery than isoflurane in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007 Oct;21(5):690-5.
- <sup>159</sup> Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Lotto AA, Pitsis AA, Angelini GD. Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2000 Apr;69(4):1198-204.
- <sup>160</sup> Wei M, Kuukasjarvi P, Laurikka J, Kaukinen S, Iisalo P, Laine S, Laippala P, Metsanoja R, Tarkka M. Cytokine responses and myocardial injury in coronary artery bypass grafting. *Scand J Clin Lab Invest.* 2001 Apr;61(2):161-6.
- <sup>161</sup> Untch BR, Jeske WP, Schwartz J, Botkin S, Prechel M, Walenga JM, Bakhos M. Inflammatory and hemostatic activation in patients undergoing off-pump coronary artery bypass grafting. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2008 Apr;14(2):141-8.
- <sup>162</sup> Fransen E, Maessen J, Dentener M, Senden N, Geskes G, Buurman W. Systemic inflammation present in patients undergoing CABG without extracorporeal circulation. *Chest.* 1998 May;113(5):1290-5.
- <sup>163</sup> Franke A, Lante W, Fackeldey V, Becker HP, Kurig E, Zöller LG, Weinhold C, Markewitz A. Pro-inflammatory cytokines after different kinds of cardiothoracic surgical procedures: is what we see what we know? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005 Oct;28(4):569-75.
- <sup>164</sup> Gulielmos V, Menschikowski M, Dill H, et al: Interleukin-1, interleukin-6 and myocardial enzyme response after coronary artery bypass grafting—A prospective

randomized comparison of the conventional and three minimally invasive surgical techniques. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18:594-601.

<sup>165</sup> Gu YJ, Mariani MA, Boonstra PW, Grandjean JG, van Oeveren W. Complement activation in coronary artery bypass grafting patients without cardiopulmonary bypass: the role of tissue injury by surgical incision. *Chest*. 1999 Oct;116(4):892-8.

<sup>166</sup> Schulze C, Conrad N, Schutz A, Egi K, Reichenspurner H, Reichart B, Wildhirt SM. Reduced expression of systemic proinflammatory cytokines after off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000;48:364-9.

<sup>167</sup> Diegeler A, Doll N, Rauch T, Haberer D, Walther T, Falk V, Gummert J, Autschbach R, Mohr FW. Humoral immune response during coronary artery bypass grafting: A comparison of limited approach, "off-pump" technique, and conventional cardiopulmonary bypass. *Circulation*. 2000;7;102(19 Suppl 3):III95-100.

<sup>168</sup> Wan S, Izzat MB, Lee TW, Wan IY, Tang NL, Yim AP. Avoiding cardiopulmonary bypass in multivessel CABG reduces cytokine response and myocardial injury. *Ann Thorac Surg*. 1999 Jul;68(1):52-6; discussion 56-7.

<sup>169</sup> Roth-Isigkeit A, Hasselbach L, Ocklitz E, Brückner S, Ros A, Gehring H, Schmucker P, Rink L, Seyfarth M. Interindividual differences in cytokine release in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Clin Exp Immunol*. 2001 Jul;125(1):80-8.

<sup>170</sup> Fromes Y, Gaillard D, Ponzio O, Chauffert M, Gerhardt MF, Deleuze P, Bical OM. Reduction of the inflammatory response following coronary bypass grafting with total minimal extracorporeal circulation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002 Oct;22(4):527-33.

<sup>171</sup> Wippermann J, Albes JM, Hartrumpf M, Kaluza M, Vollandt R, Bruhin , Wahlers T. Comparison of minimally invasive closed circuit extracorporeal circulation with conventional cardiopulmonary bypass and with off-pump technique in CABG patients: selected parameters of coagulation and inflammatory system *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005 Jul;28(1):127-32.

<sup>172</sup> Brasil LA, Gomes WJ, Salomão R, Buffolo E. Inflammatory response after myocardial revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1998 Jul;66(1):56-9.

<sup>173</sup> Parolari A, Camera M, Alamanni F, Naliato M, Polvani GL, Agrifoglio M, Brambilla M, Biancardi C, Mussoni L, Biglioli P, Tremoli. Systemic inflammation after on-pump and off-pump coronary bypass surgery: a one-month follow-up. *Ann Thorac Surg*. 2007 Sep;84(3):823-8.

<sup>174</sup> Biglioli P, Cannata A, Alamanni F, Naliato M, Porqueddu M, Zanobini M, Tremoli E, Parolari A. Biological effects of off-pump vs. on-pump coronary artery surgery: focus on inflammation, hemostasis and oxidative stress *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003 Aug;24(2):260-9.

- <sup>175</sup> Raja SG, Berg GA. Impact of off-pump coronary artery bypass surgery on systemic inflammation: current bestavailable evidence. *J Card Surg.* 2007 Sep-Oct;22(5):445-55
- <sup>176</sup> Taniguchi T, Koido Y, Aiboshi J, et al: Change in the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts a poor outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med* 1999; 27:1262–1264
- <sup>177</sup> Taniguchi T, Koido Y, Aiboshi J, et al: The ratio of interleukin-6 to interleukin-10 correlates with severity in patients with chest and abdominal trauma. *Am J Emerg Med* 1999; 17:548–551
- <sup>178</sup> Weis F, Beiras-Fernandez A, Schelling G, Briegel J, Lang P, Hauer D, Kreth S, Kaufmann I, Lamm P, Kilger E Stress doses of hydrocortisone in high-risk patients undergoing cardiac surgery: effects on interleukin-6 to interleukin-10 ratio and early outcome *Crit Care Med.* 2009;37(5):1685-90.
- <sup>179</sup> Kawamura T, Inada K, Nara N, et al: Influence of methylprednisolone on cytokine balance during cardiac surgery. *Crit Care med* 1999;27:545-548.
- <sup>180</sup> Jimenez JJ, Iribarren JL, Lorente L, Rodriguez JM, Hernandez D, Nassar I, Perez R, Brouard M, Milena A, Martinez R, Mora ML. Tranexamic acid attenuates inflammatory response in cardiopulmonary bypass surgery through blockade of fibrinolysis: a case control study followed by a randomized double-blind controlled trial. *Crit Care.* 2007;11(6):R117.
- <sup>181</sup> Turner DM, Williams DM, Sankaran D, et al: An investigation of polymorphism in the interleukin- 10 gene promoter. *Eur J Immunogenet* 1997; 24:1–8
- <sup>182</sup> Liangos O, Domhan S, Schwager C, Zeier M, Huber PE, Addabbo F, Goligorsky MS, Hlatky L, Jaber BL, Abdollahi A. Whole blood transcriptomics in cardiac surgery identifies a gene regulatory network connecting ischemia reperfusion with systemic inflammation. *PLoS One.* 2010 Oct 27;5(10):e13658.
- <sup>183</sup> Tang GJ, Huang SL, Yien HW, et al: Tumor necrosis factor gene polymorphism and septic shock in surgical infection. *Crit Care Med* 2000; 28:2733–2736.
- <sup>184</sup> Burzotta F, Iacoviello L, Di Castelnuovo A, Gliuca F, Luciani N, Zamparelli R, et al. Relation of the -174 G/C polymorphism of interleukin-6 to interleukin-6 plasma levels and to length of hospitalization after surgical coronary revascularization. *Am J Cardiol* 2001;88(10):1125–8.
- <sup>185</sup> Ryan T, Balding J, McGovern EM, Hinchion J, Livingstone W, Chughtai Z, Smith OP Lactic acidosis after cardiac surgery is associated with polymorphisms in tumor necrosis factor and interleukin 10 genes. *Ann Thorac Surg.* 2002;73(6):1905-9.
- <sup>186</sup> Harasawa K, Morimoto Y. Postoperative inflammatory reactions after coronary artery bypass grafting performed on-pump with preceding glucocorticoid therapy compared with those after grafting performed off-pump Masui. 2007;56(6):666-70.

- <sup>187</sup> Arkader R, Troster EJ, Abellan DM, Lopes MR, Júnior RR, Carcillo JA, Okay TS. Procalcitonin and C-reactive protein kinetics in postoperative pediatric cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004;18(2):160-5.
- <sup>188</sup> Biglioli P, Cannata A, Alamanni F, Naliato M, Porqueddu M, Zanobini M, Tremoli E, Parolari A. Biological effects of off-pump vs. on-pump coronary artery surgery: focus on inflammation, hemostasis and oxidative stress. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;24(2):260-9.
- <sup>189</sup> Okubo N, Hatori N, Ochi M, Tanaka S. Comparison of m-RNA expression for inflammatory mediators in leukocytes between o-pump and off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2003 Feb;9(1):43-9.
- <sup>190</sup> Edmunds LH Jr. Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass *Ann Thorac Surg* 1998;66:S12–6)
- <sup>191</sup> Suzuki T. Additional lung-protective perfusion techniques during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;16(3):150-5.
- <sup>192</sup> Mildh LH, Pettila V, Sairanen HI, Rautiainen PH. Cardiac troponin T levels for risk stratification in pediatric open heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2006;82:1643– 8.
- <sup>193</sup> Januzzi JL, Lewandrowski K, MacGillivray TE, et al. A comparison of cardiac troponin T and creatine kinase-MB for patient evaluation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1518 –23.
- <sup>194</sup> Crescenzi G, Cedrati V, Landoni G, Scandroglio AM, Bignami E, Bove T, Leoni A, Aletti G, Zangrillo A. Cardiac biomarker release after CABG with different surgical techniques. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004 Feb;18(1):34-7.
- <sup>195</sup> Wan S, Yim AP. Wan S Cytokines in myocardial injury: impact on cardiac surgical approach. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999 Sep;16 Suppl 1:S107-11.
- <sup>196</sup> Kukielka GL, Smith CW, Manning AM, et al: Induction of interleukin-6 in the myocardium. Potential role post reperfusion inflammatory injury. *Circulation* 1995;92:1866-1875.
- <sup>197</sup> Finkel MS, Hoffman RA, Shen L, et al: Interleukin-6 (IL-6) as a mediator of stunned myocardium. *Am J Cardiol* 1993;71:1231-1232
- <sup>198</sup> Kinugawa K, Takahashi T, Kohmoto O, et al: Nitric oxidemediated effects of interleukine-6 on  $[Ca^{2+}]_i$  and cell concentration in cellular chick ventricular myocytes. *Circ Res* 1994;75:285-295.

- <sup>199</sup> Modan-Moses D, Prince A, Kanety H, Pariente C, Dagan O, Roller M, Vishne T, Efrati O, Paret G. Patterns and prognostic value of troponin, interleukin-6, and leptin after pediatric open-heart surgery. *Crit Care*. 2009 Sep;24(3):419-25.
- <sup>200</sup> Orhan G, Sargin M, Senay S, Yuksel M, Kurc E, Tasdemir M, Ozay B, Aka SA. Systemic and myocardial inflammation in traditional and off-pump cardiac surgery. *Tex Heart Inst J*. 2007;34(2):160-5.
- <sup>201</sup> Ganem F, Serrano CV, Fernandes JL, Blotta MH, Souza JA, Nicolau JC, Ramires JA, Hueb WA. Preoperative B-type natriuretic peptide, and not the inflammation status, predicts an adverse outcome for patients undergoing heart surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011 May;12(5):778-83.
- <sup>202</sup> Ranucci M, De Toffol B., Isogroo G, et al. Hiperlactatemia during cardiopulmonary bypass: determinants and impact on postoperative outcome. *Crit Care* 2006; 10:R167.
- <sup>203</sup> O'Connor ED, Fraser JF. Hyperlactatemia in critical illness and cardiac surgery. *Critical Care* 2010, 14;421
- <sup>204</sup> Ryan T, Balding J, McGovern EM, et al. Lactica Acidosis after cardiac surgery is associated with polymorphisms in tumor Necrosis factor and interleukin 10 genes. *Ann Thorac surg* 2002;73:1905-11.
- <sup>205</sup> Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Gomes WJ, Angelini GD. On-pump versus off-pump coronary revascularization: evaluation of renal function. *Ann Thorac Surg*. 1999 Aug;68(2):493-8.
- <sup>206</sup> Cappabianca G, Rotunno C, de Luca Tuppiti Schinosa L, Ranieri VM, Paparella D. Protective effects of steroids in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized double-blind trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2011;25(1):156-65.
- <sup>207</sup> Dieleman JM, van Paassen J, van Dijk D, Arbous MS, Kalkman CJ, Vandenbroucke JP, van der Heijden GJ, Dekkers OM. Prophylactic corticosteroids for cardiopulmonary bypass in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 May 11;(5):CD005566.
- <sup>208</sup> Albacker T, Carvalho G, Schricker T, Lachapelle K. High-dose insulin therapy attenuates systemic inflammatory response in coronary artery bypass grafting patients. *Ann Thorac Surg*. 2008 Jul;86(1):20-7.
- <sup>209</sup> Vlasselaers D, Mesotten D, Langouche L, Vanhorebeek I, van den Heuvel I, Milants I, Wouters P, Wouters P, Meyns B, Bjerre M, Hansen TK, Van den Berghe G. Tight glycemic control protects the myocardium and reduces inflammation in neonatal heart surgery. *Ann Thorac Surg*. 2010 Jul;90(1):22-9.
- <sup>210</sup> Weis F, Beiras-Fernandez A, Schelling G, Briegel J, Lang P, Hauer D, Kreth S, Kaufmann I, Lamm P, Kilger E. Stress doses of hydrocortisone in high-risk patients

undergoing cardiac surgery: effects on interleukin-6 to interleukin-10 ratio and early outcome. *Crit Care Med.* 2009;37(5):1685-90.

<sup>211</sup> Shenkin A, Fraser WD, Series J, Winstanley FP, McCartney AC, Burns HJ, et al. The serum interleukin 6 response to elective surgery. *Lymphokine Res* 1989;8(2):123–7.

<sup>212</sup> Mitchell JD, Grocott HP, Phillips-Bute B, Mathew JP, Newman MF, Bar-Yosef S. Cytokine secretion after cardiac surgery and its relationship to postoperative fever. *Cytokine.* 2007;38(1):37-42.

<sup>213</sup> Clark JA, Bar-Yosef S, Anderson A, Newman MF, Landolfo K, Grocott HP. Postoperative hyperthermia following off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2005;19(4):426-9.

<sup>214</sup> Archbold RA, Curzen NP. Off-pump coronary artery bypass graft surgery: the incidence of postoperative atrial fibrillation. *Heart.* 2003 Oct;89(10):1134-7.

<sup>215</sup> Girerd N, Pibarot P, Fournier D, Daleau P, Voisine P, O'Hara G, Després JP, Mathieu P. Middle-aged men with increased waist circumference and elevated C-reactive protein level are at higher risk for postoperative atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting surgery. *Eur Heart J.* 2009 May;30(10):1270-8.

<sup>216</sup> Hogue CW Jr, Palin CA, Kailasam R, Lawton JS, Nassief A, Dávila-Román VG, Thomas B, Damiano R. C-reactive protein levels and atrial fibrillation after cardiac surgery in women. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(1):97-102.

<sup>217</sup> Martínez-Comendador JM, Alvarez JR, Mosquera I, Sierra J, Adrio B, Carro JG, Fernández A, Bengochea J. Preoperative statin treatment reduces systemic inflammatory response and myocardial damage in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;36(6):998-1005.

<sup>218</sup> Passannante AN. Prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011;24(1):58-63.

<sup>219</sup> Zakrzewski D, Janas J, Heretyk H, Stepieńska J. Inflammatory response and postoperative kidney failure in patients with diabetes type 2 or impaired glucose tolerance undergoing heart valve surgery. *Kardiol Pol.* 2010;68(5):530-6.

<sup>220</sup> Liu KD, Altmann C, Smits G, Krawczeski CD, Edelstein CL, Devarajan P, Faubel S. Serum interleukin-6 and interleukin-8 are early biomarkers of acute kidney injury and predict prolonged mechanical ventilation in children undergoing cardiac surgery: a case-control study. *Crit Care.* 2009;13(4):R104.

<sup>221</sup> Gueret G, Lion F, Guriec N, Arvieux J, Dovergne A, Guennegan C, Bezon E, Baron R, Carre JL, Arvieux C. Acute renal dysfunction after cardiac surgery with



cardiopulmonary bypass is associated with plasmatic IL6 increase. *Cytokine*. 2009 Feb;45(2):92-8.

<sup>222</sup> Seabra VF, Alobaidi S, Balk EM, Poon AH, Jaber BL. Off-pump coronary artery bypass surgery and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(10):1734-44.

<sup>223</sup> Raja SG, Dreyfus GD. Off-pump coronary artery bypass surgery: to do or not to do? Current best available evidence. *Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004 Aug;18(4):486-505.

<sup>224</sup> Reston JT, Tregear SJ, Turkelson CM. Meta-analysis of short-term and mid-term outcomes following off-pump coronary arterybypass grafting *Ann Thorac Surg*. 2003 Nov;76(5):1510-5.

<sup>225</sup> Kollef MH, Wragge T, Pasque C. Determinants of mortality and multiorgan dysfunction in cardiac surgery patients requiring prolonged mechanical ventilation. *Chest*. 1995;107(5):1395-401.