

UNIVERSIDAD DE VALENCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de cirugía

Programa 040 G Cirugía Otoneurooftalmología



**PAPEL DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA DURANTE
LA CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA SOBRE LOS
MEDIADORES DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA.**

Memoria presentada para optar al título de Doctor en Medicina por:

AMPARO LÓPEZ GÓMEZ

Directores: **Rosario Vicente Guillén**

Juan Bautista Martínez León

Guillermo García March

Valencia 2015

UNIVERSIDAD DE VALENCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de cirugía



**PAPEL DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA DURANTE
LA CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA SOBRE LOS
MEDIADORES DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA.**

Memoria presentada para optar al título de Doctor en Medicina por:

AMPARO LÓPEZ GÓMEZ

Directores: **Rosario Vicente Guillén**

Juan Bautista Martínez León

Guillermo García March

Valencia 2015

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía

Dra. Rosario Vicente Guillén. Jefa de Reanimación del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia. Profesora asociada del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia.

Dr. Juan Bautista Martínez León. Jefe del Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital General Universitario de Valencia. Catedrático de la Universidad de Valencia. Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia.

Dr. Guillermo García March. Médico Adjunto del Servicio de Neurocirugía del Hospital Clínico Universitario de Valencia. Profesor asociado del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Valencia.

CERTIFICAN:

Que Doña Amparo López Gómez, licenciada en Medicina por la Universidad de Valencia, ha realizado bajo su dirección la tesis: "Papel de la Ventilación Mecánica durante la Circulación Extracorpórea sobre los Mediadores de la Respuesta Inflamatoria" para obtención del Grado de Doctor.

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

Valencia, Septiembre de 2015.

Fdo. Rosario Vicente Guillén Fdo. Juan B. Martínez León Fdo. Guillermo García March

“La madre del conocimiento es la ciencia; la opinión genera ignorancia”

Hipócrates.

A mis padres, Bernardo y Amparo

A mi hermano Bernardo

A Jesús y a sus tres joyas

AGRADECIMIENTOS

Tras finalizar la presente Tesis Doctoral, me gustaría mostrar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que en el ámbito profesional han contribuido a su realización.

A la Dra. Rosario Vicente, principal motor de este estudio. Gracias por creer en él y en mi desde el principio y por su gran dedicación al mismo. Su estímulo y ayuda incondicionales han sido decisivos para que este esfuerzo fructificase. Ejemplo de médico incansable y emprendedora, pero sobre todo de gran persona. Gracias de corazón.

A los Dres. Juan Bautista Martínez León y Guillermo García March. Gracias por su dedicación y asesoramiento. Su gran humanidad ha convertido lo que parecía inalcanzable en algo real.

A todo el servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital Universitario La Fe. Gracias por haber sido mis mejores maestros y por haberme transmitido el entusiasmo por “esto” de la Anestesia. Gracias a todos los que habéis hecho posible que este trabajo saliera adelante, principalmente a los que realizan su actividad en Anestesia para Cirugía Cardíaca. Mis más sinceros agradecimientos al personal de Reanimación: médicos, enfermería, auxiliares por estar siempre dispuestos a ayudar a pesar de la gran carga asistencial, muchas gracias.

Al Dr. José Luis Vicente, al Dr. Manuel Barberá y a la Dra. Pilar Argente, por facilitarme los trámites y no poner objeción ninguna. Gracias por su colaboración y aliento constante.

A todo el Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital Universitario la Fe, por su colaboración e implicación clínica en el estudio. Al Dr. Anastasio Montero por apoyar las iniciativas investigadoras y su respeto por nuestra especialidad. Al Dr. Juan Margarit, antiguo miembro del Servicio por su inigualable apoyo y pasión por la Cirugía Cardíaca. A todo el personal de los quirófanos de Cirugía Cardíaca: enfermería, perfusionistas, auxiliares por su predisposición y colaboración en todos los proyectos nuevos. Los días en quirófano no serían lo mismo sin vosotros.

A la Profesora Amparo Mir, por su amabilidad, consejos y paciencia. Sin su ayuda no habría sido posible determinar las citocinas. Le agradezco su tiempo y docencia en la explicación de la técnica ELISA.

A los Dres. Nacho Moreno e Irene León, mis antecesores en el tema de las interleuquinas. Gracias por su apoyo, por su paciencia ante mi gran desconocimiento los primeros días de laboratorio. Gracias por esos consejos, sin vosotros no hubiese sido fácil empezar.

A Natalia Asensi, empezamos juntas en nuestras respectivas tesis y todo fue más llevadero. Gracias por tus consejos de R mayor.

Al personal del Servicio de Microbiología de la Fe, por dejarme utilizar sus instalaciones.

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

A mis padres , por haberme dado la oportunidad de ser médico. Ellos siempre han supuesto para mi, además de una fuente de amor y cariño, un ejemplo a seguir. Su trabajo incansable ha estado siempre destinado a mi hermano y a mi, intentando que asistiéramos no solo la mejor educación posible, sino que nos formásemos como auténticas personas. Gracias por su apoyo incondicional, paciencia y dedicación. Nunca podré agradecerles todo lo que han hecho por mi.

A mi hermano pequeño, Bernardo por demostrarme cada día que uno puede conseguir lo que se proponga. Gracias por todos estos años.

A Jesús, fiel emprendedor de proyectos comunes en todos los ámbitos de mi vida. Gracias por su eterna paciencia y predisposición. Sin ti, jamás hubiera acabado esto. Te quiero mil.

A Pablo, Diego y Claudia por entrar en mi vida y darle un gran sentido. Vuestros besos y abrazos son como una droga para mi.

A Pablo González López, gracias por contagiarme su entusiasmo por la medicina. Sin ti, jamás me hubiera embarcado en esto.

A Marta Marchante y Paz Flores por emprender el gran viaje de nuestra vida, esta especialidad. Gracias por su apoyo incondicional.

ABREVIATURAS

A-a DO ₂	Diferencia alveolo arterial de oxígeno
ACCP	American College of Chest Physicians
ACV	Accidente cerebrovascular
ACxFA	Arritmia por fibrilación auricular
AIT	Accidente isquémico transitorio
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ALI	Lesión pulmonar aguda
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
BAL	Lavado broncoalveolar
CC	Cirugía Cardíaca
CEC	Circulación Extracorpórea
CH	Concentrado de hematíes
CI	Cardiopatía isquémica
CPAP	Presión positiva continua en la vía aérea
CRF	Capacidad residual funcional
DM	Diabetes mellitus
DO	Densidad óptica
DPP	Disfunción pulmonar postcirugía cardíaca
ECG	Electrocardiograma
EUROSCORE II	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II
FC	Frecuencia cardíaca
FiO ₂	Fracción inspirada de oxígeno
HTA	Hipertensión arterial

IC	Índice cardiaco
ICP	Intervencionismo coronario percutáneo
IFN	Interferón
Ig	Inmunoglobulina
IL	Interleuquina
IMA	Infarto agudo de miocardio
IMC	Índice de masa corporal
I/R	Isquemia - reperfusión
IRVS	Índice de resistencias vasculares sistémicas
IRVP	Índice de resistencias vasculares pulmonares
LBP	Lipopolisacárido
mmHg	Milímetros de mercurio
NVM	No ventilación mecánica
NYHA	New York Heart Association
OPCAB	Cirugía de revascularización coronaria sin CEC
PAI	Presión arterial invasiva
PAM	Presión arterial media
PaO ₂	Presión arterial de oxígeno
PAPm	Presión de arteria pulmonar media
PCP	Presión Capilar Pulmonar
PCR	Proteína C reactiva
PEEP	Presión positiva al final de la espiración
PFC	Plasma fresco congelado
PO ₂ /FiO ₂	Presión parcial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno
PVC	Presión venosa central

RI	Respuesta inflamatoria
RIS	Respuesta inflamatoria sistémica
Rpm	Respiraciones por minuto
RVP	Resistencias vasculares pulmonar
SBGC	Síndrome de bajo gasto cardiaco
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SCT	Superficie corporal total
SDRA	Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto
SDPP	Síndrome de Disfunción pulmonar postcirugía cardiaca
SIRS	Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica
SVO ₂	Saturación venosa mixta
TAC	Tomografía Computerizada
TCA	Tiempo de coagulación activado
TNF α	Factor de necrosis tumoral alfa
VM	Ventilación mecánica
Vt	Volumen tidal

ÍNDICE

O. INTRODUCCIÓN	25
1. REVISIÓN DE LA LITERATURA	31
1.1 CIRUGÍA DE REVASCULARIZACIÓN CORONARIA	
1.1.1 Cirugía de Revascularización Coronaria con Circulación Extracorpórea Convencional.....	34
1.2 SÍNDROME DE DISFUNCIÓN PULMONAR POSTCIRUGÍA CARDIACA	
1.2.1 Etiología de la DPP.....	37
1.2.2 Fisiopatología, manifestaciones clínicas y diagnóstico de la DPP.....	49
1.3 RESPUESTA INFLAMATORIA	
1.3.1 Respuesta Inflamatoria Sistémica en Cirugía Cardíaca.....	59
1.3.1.1 Fisiopatología de la RIS en CEC.....	61
1.3.1.2 Finalización de la RIS.....	70
1.3.2 Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.....	70
1.3.3 SIRS en Cirugía Cardíaca.....	73
1.3.4 Citocinas en la RIS.....	74
1.4 ESTRATEGIAS INTRAOPERATORIAS PARA MEJORAR EL SDPPC	
1.4.1 Farmacológicas.....	76
1.4.2 Deplección leucocitaria.....	77
1.4.3 Hemofiltración continua.....	77
1.4.4 Cambios en los circuitos artificiales.....	77
1.4.5 Oxigenadores.....	78
1.4.6 Ventilación pulmonar durante la CEC.....	78

1.4.7 Perfusión pulmonar durante la CEC.....	79
1.5 CITOCINAS	
1.5.1 Propiedades y características	81
1.5.2 Clasificación de las citocinas según el tipo de respuesta	
A. Citocinas implicadas en la Respuesta Innata.....	83
Interleuquina 6	
Interleuquina 8	
Interleuquina 10	
B. Citocinas implicadas en la Respuesta Inmune Adaptativa.....	87
C. Citocinas implicadas en el desarrollo de las células inmunocompetentes.....	89
D. Citocinas implicadas en inflamación e inmunosupresión.....	90
1.5.3 Medición de citocinas.....	91
1.5.4 Liberación de mediadores inflamatorios durante la cirugía de revascularización coronaria con CEC en relación a la VM.....	92
2. ESTADO ACTUAL DEL TEMA. MARCO TEÓRICO	95
3. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	
3.1 HIPÓTESIS	101
3.2 OBJETIVOS	
3.2.1 Objetivo Principal	102
3.2.2 Objetivos secundarios	102

4. MATERIAL Y METODO

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

4.1.1 Diseño básico105

4.1.2 Criterios de selección.....106

4.2 METODOLOGÍA

4.2.1 Datos de la historia clínica.....107

4.2.2 Técnica anestésico-quirúrgica.....113

4.2.3 Variables analizadas.....116

4.2.4 Protocolo de laboratorio.....117

4.3 Tratamiento de los datos y análisis estadístico.....125

5 RESULTADOS

5.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO

5.1.1 Estudio descriptivo de las características clínico-epidemiológicas de los grupos.....131

5.1.2 Estudio descriptivo de las características clínicas preoperatorias.....132

5.1.3 Estudio descriptivo de las variables intraoperatorias en los grupos.....133

5.2 RESULTADO DEL ANÁLISIS DE LOS MARCADORES DE RI

5.2.1. Resultados del análisis de las IL 6, IL 8 e IL 10 a nivel Pulmonar.

5.2.1.1 Evolución de las IL 6, IL 8 e IL 10 en BAL en las primeras 6h.....135

5.2.1.2 Evaluación del efecto de la ventilación en las IL 6, IL 8 e IL 10 en BAL.....137

5.2.2. Resultados del análisis de las IL 6, IL 8 e IL 10 en sangre.	
5.2.2.1 Evolución de las IL 6, IL 8 e IL 10 en sangre en las primeras 48h.....	138
5.2.2.2 Evaluación del efecto de la ventilación en las IL 6, IL 8 e IL 10 las en sangre.....	141
5.2.3 Resultados de la Ratio IL 6/IL 10 en sangre y BAL.....	143
5.2.4 Resultados del análisis de otros parámetros de RI: leucocitos, neutrófilos y PCR en las primeras 48h.....	145
5.3 ESTUDIO DE LA DISFUNCIÓN PULMONAR POSTCIRUGÍA CARDIACA:	
5.3.1 Estudio de PO ₂ /FiO ₂ en ambos grupos.....	149
5.3.2 Estudio del grado de hipoxemia en ambos grupos.....	150
5.3.3 Estudio de la DPP total y desagregada en los grupos.....	151
5.3.4 Horas de intubación según grupos.....	152
5.3.5 Estudio de las alteraciones radiológicas a las 24 y 48h.....	153
5.3.6 Estudio de la relación del SIRS y Bajo GC con la DPP.....	154
5.4 ANÁLISIS DE LA CORRELACIÓN DE LAS INTERLEUQUINAS CON PARÁMETROS CLÍNICOS:	
5.4.1 Análisis de las IL en BAL y sangre con la DPP.....	154
5.4.2 Análisis de las IL en pacientes del grupo VM con respecto a la DPP.....	155
5.4.3 Correlación de las Interleuquinas en BAL y PO ₂ /FiO ₂	156
5.4.4 Análisis de las Interleuquinas en BAL con PCR.....	156
5.4.5 Correlación de las Interleuquinas en BAL y sangre con el grado de DPP según grupos.....	157

5.5 ESTUDIO DE LOS PARÁMETROS DE SWAN-GANZ Y MARCADORES MIOCÁRDICOS.	
5.5.1 IRVP, PAPm, PCP y SvO ₂	157
5.5.2 IRVS, IC, PVC.....	159
5.5.3 Troponina T, CPK-MB y NT-proBNP.....	161
5.6 ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS VARIABLES CLÍNICAS POSTOPERATORIAS	161
5.7 ESTUDIO MULTIVARIANTE MEDIANTE REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA DE LA DPP.....	165
5.8 ESTUDIO DEL TIEMPO DE ESTANCIA EN REANIMACIÓN, ESTANCIA HOSPITALARIA Y MORTALIDAD.	
5.8.1 Análisis de la Estancia en la Unidad de Reanimación y Hospitalaria.....	166
5.8.2 Análisis de la Mortalidad perioperatoria y a los 24meses.....	167
6 DISCUSIÓN.....	169
7 CONCLUSIONES.....	183
8 ANEXO	
A. Tablas.....	187
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	225

0. INTRODUCCIÓN

La Cardiopatía Isquémica (CI) representa la mayor causa de mortalidad en países desarrollados^{1, 2}. En España, supone el mayor número de muertes cardiovasculares, siendo el infarto agudo de miocardio (IMA) la enfermedad isquémica más frecuente. Datos recientes sugieren que se ha producido un aumento de la prevalencia de pacientes con CI^{3, 4}. La revascularización miocárdica ha sido uno de los pilares del tratamiento de las enfermedades coronarias en los últimos cincuenta años⁵. A pesar de los grandes avances tecnológicos y el importante papel desarrollado por la cardiología intervencionista, la cirugía coronaria sigue representando la estrategia de revascularización más consolidada y, sin duda alguna, ha superado con creces la prueba del tiempo⁶. La técnica quirúrgica más empleada en todo el mundo y que debe ser considerada como el estándar de tratamiento es la revascularización coronaria con Circulación Extracorpórea Convencional (CEC)⁷. El desarrollo de la CEC y la cardioplegia permitió intervenir quirúrgicamente sobre un corazón exangüe y parado, lo cual supuso el verdadero comienzo de la CC⁸. Rápidamente se observó que no era un procedimiento inocuo y que su uso se relacionaba con una serie de efectos adversos, entre los que destacaba un síndrome de respuesta inflamatoria sistémico⁹ (SRIS). Este SRIS que aparece en la CC es una inflamación sistémica generalizada en respuesta a una agresión quirúrgica así como a la entrada en contacto de la sangre con las superficies no fisiológicas del circuito de CEC, a la isquemia/reperfusión (I/R) miocárdica y pulmonar y a la hipotermia, que, entre otros factores, generan un aumento de citocinas y otros mediadores de la respuesta inflamatoria (RI). Hay determinados órganos y tejidos que presentan una mayor susceptibilidad ante este proceso inflamatorio y que suelen verse alterados con mayor frecuencia e importancia que otros, destacando entre

ellos el parénquima pulmonar. El Síndrome de Disfunción Pulmonar Postcirugía Cardíaca (SDPP) es una de las complicaciones más frecuentes tras CEC. Es una causa importante de morbi-mortalidad y motivo de estudio desde hace más de 50 años y aun hoy en día continúa siendo un tema de actualidad¹⁰⁻¹². Ello condiciona que a día de hoy tengan justificación nuevos estudios en busca de medidas para intentar disminuir la DPP. A pesar de estar ampliamente demostrada su existencia, es una entidad aún mal definida, lo que condiciona una infravaloración de la misma¹³.

El SDPP suele presentarse clínicamente desde una forma subclínica en forma de hipoxemia sin repercusión clínica, siendo la modalidad más frecuente, hasta un Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto (SDRA), que sucede en menos de un 3% pero en este caso, supone una mortalidad del 50-90%. A pesar de que un SDPP severo es infrecuente, sigue siendo una causa importante de morbi-mortalidad¹⁴. La etiología del DPP es multifactorial y ocurre como resultado de una combinación de varios factores extra-CEC (anestesia general, esternotomía y la apertura de las pleuras) e intra-CEC (contacto de la sangre con material artificial, la administración de la heparina-protamina, hipotermia, I/R y el cese de la ventilación pulmonar). Diferentes estudios han demostrado que el daño por I/R a nivel pulmonar, que tiene lugar de forma rutinaria en la CC con CEC, es una de las principales fuentes de la DPP^{15, 16} junto con el cese de la ventilación^{17, 18} y la apertura de las pleuras.

El SDPP se caracteriza por^{19, 20} aumento del shunt intrapulmonar²¹, atelectasias^{22, 23}, aumento de la diferencia de presión parcial de oxígeno arterio-alveolar, aumento del agua extravascular, descenso de la distensibilidad o compliance pulmonar²⁴, aumento de las resistencias vasculares pulmonares y

acumulo a nivel alveolar de proteínas junto con el secuestro de células inflamatorias.

La viabilidad tisular pulmonar depende de tres fuentes de aporte de oxígeno: la perfusión arterial pulmonar, la perfusión arterial bronquial y la ventilación alveolar. Durante la CEC, el flujo arterial pulmonar queda anulado, pudiendo aparecer isquemia pulmonar por un déficit de perfusión bronquial junto con el cese de la ventilación. Ha quedado demostrado tras varios estudios que a pesar de la correcta presión de perfusión durante la CEC, existe una disminución del flujo bronquial y de la perfusión bronquial significativo que puede exponer a los pulmones a una isquemia^{25, 26}. Por otro lado, el cese de la ventilación se asocia con muchas de las características del SDPP: microatelectasias, edema pulmonar hidrostático, descenso de la compliance pulmonar. Se ha planteado la posibilidad de que los movimientos respiratorios cíclicos de insuflación y deflación, transmitidos a nivel alveolar, contribuirían a mantener un flujo sanguíneo bronquial normal secundario a las compresiones cíclicas y la relajación de los vasos. Algunos estudios^{27, 28} en esta nueva línea muestran resultados prometedores pero inciertos a día de hoy dado que presentan algunas limitaciones, unos son estudios experimentales con modelos animales y otros llevados a cabo en pacientes presentan un tamaño muestral pequeño o un seguimiento postoperatorio muy corto que impiden conocer los potenciales beneficios clínicos de esta nueva estrategia terapéutica para mejorar este síndrome.

En este trabajo de investigación hemos realizado un estudio prospectivo, comparativo y randomizado con el objetivo de ampliar y conocer los beneficios de mantener la ventilación mecánica (VM) durante la CEC a nivel inflamatorio en

pacientes sometidos a Cirugía de revascularización coronaria mas allá del postoperatorio inmediato, con la intención final de conseguir una nueva arma terapéutica para el manejo de la DPP que a día de hoy nos sigue preocupando a muchos profesionales implicados en su manejo. Para ello, hemos recurrido a la medición de las Interleuquinas (IL) en el lavado broncoalveolar (BAL) y en el plasma sanguíneo como un método para cuantificar la respuesta inflamatoria tanto pulmonar como sistémica, junto con otros parámetros clínicos y analíticos.

1. REVISIÓN DE LA LITERATURA

1.1 CIRUGÍA DE REVASCULARIZACION CORONARIA

El interés por el tratamiento de la Cardiopatía Isquémica se remonta a principios de siglo XX. Según Mueller et al²⁹ el tratamiento quirúrgico de la misma puede dividirse en varias etapas: En la primera (1888 a 1934) de ideas básicas y prehistoria, se realizaron esfuerzos indirectos y paliativos para mejorar la isquemia o sus síntomas. Carrel en 1910 realizó la primera derivación aortocoronaria experimental y Jonnesco, que en 1916 realizó una simpatectomía torácica, sobre la base teórica de que la interrupción de la inervación sensitiva del corazón ayudaría al control de la angina. En 1933, Blumgart, Levine y Berlin realizaron una tiroidectomía, basándose en la idea de reducir el requerimiento metabólico del corazón. En el segundo ciclo o de revascularizaciones indirectas (1935-1953) hubo intentos dinámicos de promover la revascularización del miocardio desde tejidos circundantes y de redirigir el drenaje venoso del corazón retrógradamente al miocardio. En 1935, Claude Beck intentó aumentar la circulación coronaria mediante la creación de redes de circulación colaterales a través de adherencias, realizadas mediante la irritación mecánica o química de pericardio. En la década de los 40, Arthur Vineberg demostró que una arteria sistémica pediculada podría ser implantada en el miocardio sin desarrollar hematoma. En la tercera fase (1954 a 1966) de procedimientos quirúrgicos tempranos estuvo marcada por la revascularización directa del miocardio. En 1957, Bailey y Longmire realizaron los primeros casos de endarterectomía coronaria. En 1962 Sabiston y Garret desarrollaron los fundamentos de la moderna cirugía de revascularización coronaria directa, al realizar las primeras derivaciones aortocoronarias con autoinjerto venos. La última etapa (1967 hasta el presente) o de los puentes de desvío arterial coronario dio lugar a la

expansión de los procedimientos arteriales coronarios directos. En 1967, gracias a los trabajos de Effler y Favaloro, que realizaron derivaciones aortocoronarias con vena safena invertida, se sentaron las bases de la cirugía tal y como se conoce hoy en día. La anastomosis directa entre la arteria mamaria y las arterias coronarias fue propuesta por Murray y Green en 1968.

1.1.1 Cirugía de la Revascularización coronaria con CEC

El desarrollo de la CEC y de la cardioplegia permitió intervenir quirúrgicamente sobre un corazón exangüe y parado, lo cual supuso el verdadero comienzo de la CC. Las investigaciones iniciadas con este objetivo se remontan a principios del siglo XIX. LeGallois en 1812, sugirió el concepto de perfusión. En 1907 Rudolf Haecker y Ferdinand Sauerbruch describieron el pinzamiento de las venas cavas y de la ácigos para aislar las cámaras cardíacas. En 1930 De Bakey y Gibson desarrollaron las bombas de rodillo y el oxigenador rotatorio. Fue Gibbon en 1953 quien utilizó con éxito por primera vez la CEC para la reparación septal interauricular. Desde entonces, se produjo un periodo de desarrollo de la CEC gracias a que su empleo clínico permitió conocer mejor la fisiopatología de la extracción de la sangre del organismo, su oxigenación extracorpórea y la patología derivada del contacto de la misma con superficies extrañas. A partir de entonces se empezaron a desarrollar nuevos diseños y productos encaminados a mejorar la CEC, a disminuir sus efectos deletéreos y a convertirla en un sistema lo más fisiológico posible, resultando en la actualidad un procedimiento rutinario e indispensable en la CC.

Un campo inmóvil y exangüe que permite una exposición óptima del campo quirúrgico facilitando la correcta técnica quirúrgica, con una perfusión orgánica

adecuada durante la parada cardiorespiratoria, ha supuesto que la CEC sea “el gold standard” de la cirugía de revascularización coronaria desde entonces³⁰.

La CEC es una forma no fisiológica de oxigenar y producir perfusión sistémica. El contacto de la sangre con las superficies extrañas de la CEC desencadena toda una serie de eventos que dan lugar a cambios en la propia sangre y en el sistema inmunológico del paciente. Se produce una alteración a nivel de las plaquetas, de la viscosidad sanguínea, estimulación de la cascada de la coagulación, hemólisis, activación del complemento y liberación de sustancias vasoactivas, produciendo una respuesta inflamatoria sistémica (RIS). Se produce un daño pulmonar por la activación del complemento y la degranulación leucocitaria. En conjunto, se produce una activación sistémica de los mecanismos de defensa del organismo, que puede observarse en prácticamente todos los pacientes.

De ahí surge una última etapa que comenzó a finales de la década de los 90, de desarrollo y auge de técnicas que persiguen una disminución de la invasividad y disminución de la RI como son la cirugía off-pump o “con corazón latiendo” y sistemas mini-CEC “mini extracorporeal circulation” y Port Acces o video-asisted coronary aortic graft Bypass.

1.2 SÍNDROME DE DISFUNCIÓN PULMONAR POSTCIRUGÍA CARDIACA

El SDPP es una entidad clínica muy importante que ha estado y está presente en la mente de todos los profesionales implicados en el manejo de los pacientes sometidos a CC con CEC. Las manifestaciones clínicas de este síndrome van desde formas funcionales subclínicas (hipoxemia), que representa afortunadamente la mayoría de los casos, hasta el desarrollo de un verdadero

SDRA, el cual ocurre en un 0,4-3% de los pacientes. Esta última entidad asocia una mortalidad muy elevada (>50%) con una morbilidad nada despreciable que conlleva un postoperatorio prolongado con un aumento de la estancia hospitalaria en última instancia³¹.

Hace mas de 50 años, Kolff^{32, 33} empieza a hablar de las primeras complicaciones pulmonares relacionadas con la CEC y publica una serie de estrategias para evitarlas, pero es tal la complejidad que existe detrás de este SDPP que a día de hoy continúa siendo un tema de investigación clínico y experimental totalmente justificado.

El grupo de Kirklin³⁴ publica en 1983 una incidencia de la DPP del 30%, aunque sus métodos de cuantificación eran poco específicos y sensibles. Taggart et al²¹ publican una incidencia del 66% de DPP (en la forma subclínica de amplio espectro, $PO_2 < 60\text{mmHg}$ respirando a aire ambiente) en pacientes de bajo riesgo quirúrgico y sin complicaciones en la CEC, que perdura al sexto día en el 26% de los pacientes. Wynne et al³⁵ hablan incluso de una incidencia del 100% basada en hipoxemias sin repercusión clínica posteriores a la CEC en CC. En la revisión de la literatura las cifras de la DPP varían ampliamente, principalmente debido a la falta de una definición de consenso para el daño pulmonar asociado a la CEC. No sucede así con las formas mas severas de DPP donde la mayoría de autores coinciden y las cifras del SDRA se encuentran en torno al 1-3% con una mortalidad 50-68%³⁶⁻³⁸.

La escasa información registrada durante la fase de hospitalización en cuanto al curso de la DPP y la falta de una definición clara del punto en el cual la disfunción se convierte en una complicación pulmonar, hace prácticamente imposible conocer a ciencia exacta la incidencia actual de la DPP.

El SDPP se caracteriza por³⁵:

- a. aumento del shunt intrapulmonar
- b. atelectasias
- c. aumento de la diferencia de presión parcial de oxígeno alveolo-arterial
- d. aumento del agua extravascular
- e. descenso de la distensibilidad o compliance pulmonar
- f. aumento de las resistencias vasculares pulmonares (RVP)
- g. acumulo a nivel alveolar de proteínas junto con el secuestro de células inflamatorias

Todas estas características se traducen finalmente en alteraciones a nivel del intercambio gaseoso y en una mala mecánica pulmonar.

Muestras histológicas de biopsias pulmonares³⁹ realizadas en estas condiciones confirman la existencia de edema alveolar, extravasación de leucocitos y capilares alveolares congestionados.

1.2.1 Etiología de la Disfunción pulmonar postcirugía cardíaca

La etiología del DPP es multifactorial⁴⁰, ocurre como resultado de una combinación de varios factores. Existen *factores no relacionados con la CEC*: la anestesia general, la esternotomía y la apertura de las pleuras así como *factores derivados de la CEC*: el contacto de la sangre con material artificial, la administración de la heparina-protamina, la hipotermia, la I/R y el cese de la ventilación pulmonar³¹. Pero sin duda alguna, queda demostrado que el daño por I/R a nivel pulmonar junto con el cese de la ventilación que tiene lugar de forma rutinaria en la CC con CEC, son dos de las principales fuentes de la DPP⁴¹.

Los pulmones dependen de tres fuentes de oxígeno para mantener su viabilidad

tisular: la perfusión arterial pulmonar, la perfusión bronquial y la ventilación alveolar. La realización de la cirugía de revascularización coronaria convencional con CEC supone el drenaje venoso a través de la aurícula derecha y la exclusión de los pulmones de la circulación. Con el clampaje aórtico y el cese de la ventilación durante la CEC desaparecen las dos principales fuentes de oxigenación tisular, quedando tan sólo una fuente de aporte de sangre a los pulmones a través de las arterias bronquiales que es insuficiente y condiciona una isquemia pulmonar^{25, 26}. Al quedar interrumpida la ventilación y la circulación pulmonar, todos los factores derivados de la isquemia que son activados durante la CEC van a pasar por la circulación pulmonar en el momento en que se reinicie la ventilación para la separación de la CEC. Se produce una compleja interacción entre los leucocitos y las células endoteliales que condiciona una activación de los mismos y su secuestro en los capilares pulmonares, produciendo liberación de radicales de O₂, citocinas y proteasas, responsables del daño pulmonar por reperfusión caracterizado por un aumento de la permeabilidad vascular, filtración de líquidos al intersticio y aumento de las RVP.

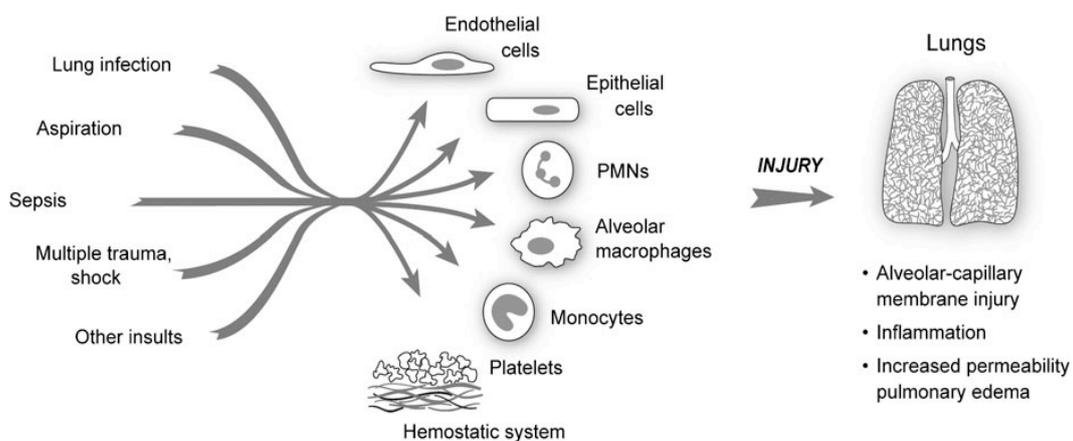


Figura I. 1 Primeros eventos en el daño pulmonar agudo⁴².

Además de la función de los mediadores inflamatorios en la lesión pulmonar, hay una serie de indicadores indirectos que demuestran que la isquemia pulmonar contribuye a dicha lesión.

Así mismo, Massoudy⁴³ demuestra una reducción de las citocinas proinflamatorias a nivel pulmonar así como de la adhesión celular mediante la aplicación de la técnica de Charles Drew. Dicha técnica consiste en que la perfusión pulmonar sea independiente de la sistémica, evitando el uso de un oxigenador externo y utilizando a los propios pulmones como fuente para la oxigenación. Al evitar la I/R pulmonar, el aumento de las citocinas proinflamatorias a nivel local es menor. Richter et al⁴⁴ demostraron en este sentido, una mejoría de la función pulmonar en el postoperatorio inmediato con un menor tiempo de intubación.

Hay que tener en cuenta la influencia de diferentes factores:

Factores externos a la CEC:

1. *Anestesia general.* La anestesia general junto con la ventilación mecánica (VM) tiene múltiples efectos biológicos a nivel pulmonar. Existe una reducción de la actividad y número de macrófagos, una inhibición del aclaramiento mucociliar, un aumento de la permeabilidad alveolocapilar, un aumento de la actividad oxido nítrico sintetasa y un aumento de la sensibilidad de la vasculatura pulmonar a mediadores neurohumorales, es lo que llamamos biotrauma. Además existe un trauma mecánico por la distensión alveolar causada por los grandes volúmenes tidal (volutrauma) y uno por grandes presiones (barotrauma). La anestesia general provoca un reducciones de la capacidad residual funcional (CRF) y de la compliance del sistema respiratorio, que tienen lugar desde el inicio de la

inducción y pueden prolongarse al postoperatorio y se hallan invariablemente asociadas al desarrollo de atelectasias en las regiones pulmonares dependientes y yuxtadiafragmáticas. Los tres mecanismos a través de los cuales se desarrollan las atelectasias en la anestesia general son: compresión, reabsorción y alteración de la función surfactante. Después de la cirugía cardíaca, la CRF disminuye generalmente un 40-50% durante las primeras horas después de la extubación, en contraste con otras cirugías donde se reduce un 20%⁴⁵. Existe controversia sobre el motivo de tanta diferencia, pero parece que el motivo estaría en relación con la inflamación pulmonar. Para algunos autores, como Magnusson et al⁴⁶, la presencia de atelectasias es una de las principales causas de DPP, apoyados por estudios realizados en cirugías de revascularización coronaria sin CEC o "off-pump", donde varios autores demuestran la existencia de cierto grado de DPP a pesar de la ausencia de I/R pulmonar^{47, 48} tomando un papel importante la formación de atelectasias para explicar la DPP. Verheij et al⁴⁹ mediante un estudio prospectivo demostraron que existe cierto grado de edema pulmonar postCEC, incluso en ausencia de insuficiencia cardíaca y que se debía principalmente a una baja presión coloidosmótica más que a un aumento de la permeabilidad capilar y que las atelectasias explicaban mejor los cambios radiológicos que el edema por aumento de la permeabilidad. La repetitiva apertura y cierre de los alveolos causa un stress a nivel de las células endoteliales pulmonares. Los neutrófilos se adhieren al endotelio capilar dañado y migran a través del intersticio dentro del alveolo. En este espacio, los macrófagos alveolares segregan IL 6, IL 8, IL 10 que actúan localmente

estimulando la quimiotaxis y activación de los neutrófilos, que liberan oxidantes, proteasas, leucotrienos y otras moléculas proinflamatorias como los factores activadores de plaquetas.

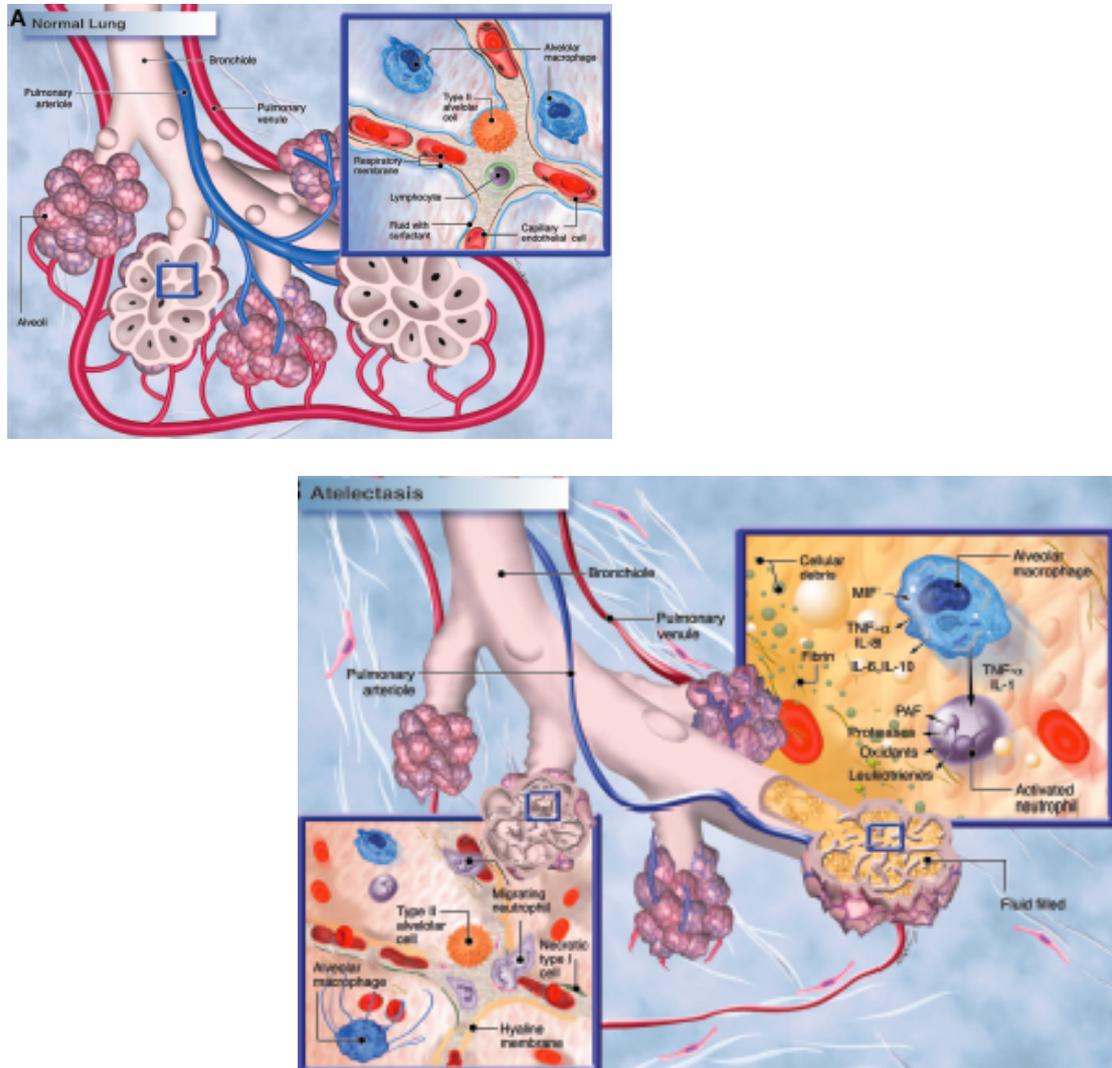


Figura 1.2 Daño epitelial y endotelial a nivel alveolar asociado a las atelectasias²³

2. *Esternotomía y la apertura de pleuras:* La pérdida de la integridad de la caja torácica implica cambios en la mecánica respiratoria principalmente en el postoperatorio. La pleurotomía, que se realiza con frecuencia en pacientes que se someten a cirugía de revascularización coronaria para la disección de la arteria mamaria interna izquierda, afecta también a la

función pulmonar postoperatoria disminuyendo la CRF y la compliance, e incrementando las RVP.

Factores derivados de la CEC:

3. *Contacto de la sangre con el material artificial de la CEC:* la exposición de la sangre a las superficies extrañas del circuito de la CEC es el elemento fundamental que pone en marcha la RI, a través de la activación de los sistemas de contacto, que son considerados como medios de defensa primitivos del organismo. El sistema de contacto está compuesto principalmente por cuatro proteínas: factor XII, factor XI, prekalicreína y el kininógeno de alto peso molecular⁵⁰. Tras el contacto de la sangre con una superficie extraña, el factor XII pasa a su forma activada factor XIIa, en presencia de kininógeno y prekalicreína. El factor XIIa activa el factor XI y da lugar a la conversión de prekalicreína en kalicreína. La kalicreína da lugar a un amplio número de procesos: activación de neutrófilos, generación de radicales libres de oxígeno y enzimas proteolíticas como la elastasa, estimulación del sistema de fibrinólisis, aumento de la permeabilidad capilar y consiguiente desarrollo de edema tisular y alteración de la microvascularización. Así mismo la kalicreína produce la conversión de plasminógeno en plasmina. El contacto de la sangre con sustancias extrañas, así como la activación de los sistemas de contacto, dan lugar a la activación del sistema de complemento a través de su vía alternativa por medio de la transformación del componente C3 en C3a⁵¹.⁵² El C3a da lugar a la activación de componente C5 en C5a, siendo la misión de este último la de activar la secuencia terminal del complemento: C5-C9, que es la que induce acciones citolíticas, vasoactivas

e inmunoreguladoras⁵³. Esta serie de acciones da lugar a liberación de histamina, aumento de la permeabilidad vascular y a estimular la producción de citocinas tales como TNF, IL1 e IL6. La activación del complemento a través de su vía clásica (componentes C4 y C2) también puede tener lugar, pero esta activación suele producirse de forma más tardía, tras la aparición en sangre de complejos heparina-protamina, así como por la acción de la plasmina.

4. *Off-pump (OPCAB) o Cirugía de Revascularización Coronaria sin CEC*: la realización de los puentes coronarios con el corazón latiendo mediante la técnica de cirugía de revascularización coronaria sin CEC o “off-pump CABG” permite mantener las tres fuentes de oxigenación pulmonar: circulación pulmonar, bronquial y la ventilación alveolar. Numerosos estudios experimentales y clínicos se han llevado a cabo con la finalidad de demostrar una disminución de la RIS y de la DPP. En cuanto a la RIS, la OPCAB se ha asociado con un descenso de los niveles de citocinas, un menor número de neutrófilos y monocitos circulantes y con unos niveles más bajos de elastasa⁵⁴. Sin embargo, el beneficio encontrado a nivel pulmonar no es constante en los grupos de trabajo revisados. Staton et al⁵⁵, en un estudio prospectivo con 200 pacientes, 98 pacientes OPCAB versus 98 pacientes CABG, encontraron en el grupo OPCAB una menor disminución de la compliance pulmonar, una mejoría en el intercambio de gases y una extubación más precoz sin diferencias en la radiografía de tórax, número de reintubaciones, edema pulmonar ni neumonías. Syed⁴⁸ también concluye que la OPCAB parece proporcionar una mejoría en el intercambio gaseoso. Siguiendo esta línea, otros muchos estudios también

abogan por la mejoría en el intercambio gaseoso y menor número de complicaciones respiratorias^{56, 57}. Por contra, Rasmussen et al⁵⁸, no hallaron diferencias en cuanto a la oxigenación durante los cinco días siguientes en el postoperatorio inmediato; es más, encontraron un empeoramiento de la misma en los enfermos con OPCAB. Esto es debido a la aplicación de condiciones ventilatorias diferentes entre los grupos que explicarían la aparición de atelectasias y peores oxemias en el grupo de OPCAB. Posteriormente, en 2009 Laurie Shroyer et al⁵⁹ realizaron un ensayo clínico con 2203 pacientes con CEC vs sin CEC y no encontraron diferencias en cuanto al tiempo de VM. Posiblemente, hacen falta más estudios sólidos que apliquen los mismos protocolos de ventilación con maniobras para optimizar la ventilación en ambos grupos y así poder buscar conclusiones mas robustas.

5. *Temperatura sistémica:* Algunos autores sugieren que la temperatura central no tiene mucha influencia en el intercambio gaseoso ($P(A-a)O_2$) después de la revascularización coronaria⁶⁰⁻⁶². Por contra, Ranucci et al⁶³ encontraron que los pacientes con normotermia presentan menos shunt intrapulmonar, $P(A-a)O_2$ y gradiente alveolar de CO_2 . Debido a que la CEC en normotermia asemejaría un estado más fisiológico con los beneficios que se derivarían de la misma en el computo global para el paciente, se sugiere que la normotermia podría preservar la función pulmonar después de la CEC⁶⁴.
6. *Isquemia/Reperfusion pulmonar.* En condiciones normales, la perfusión pulmonar depende casi exclusivamente de las arterias pulmonares. La principal función de la circulación bronquial es nutrir las estructuras

pulmonares y ésta solo supone un 1% de la circulación pulmonar. Durante el clampaje de la aorta se elimina la principal fuente de sangre a los pulmones, quedando solo perfundidos a través de las arterias bronquiales. Esto supone que a nivel pulmonar existe cierto grado de isquemia que hace que se produzcan mediadores inflamatorios que activan a los macrófagos alveolares y neutrófilos y que promueven la expresión de moléculas de adhesión entre los neutrófilos y células endoteliales dando lugar a un aumento de su adhesión al endotelio. Tras el desclampaje aórtico tiene lugar la reperfusión pulmonar, provocando un secuestro de neutrófilos en la circulación pulmonar tras su activación y adhesión al endotelio, donde se agregan y producen lesión endotelial por degranulación y liberación de radicales libres y enzimas lisosomales. Este proceso da lugar a un aumento de la permeabilidad capilar, acumulación de líquido intersticial, aumento de las RVP, coagulopatía y una disfunción orgánica finalmente. Eppinger et al⁶⁵ demuestra un aumento de las citocinas proinflamatorias por excelencia (IL 6, IL 8 y TNF α) en el BAL tras la reperfusión pulmonar en un modelo animal. El daño por I/R pulmonar se caracteriza por una liberación rápida de trombina, complemento (principalmente C3 y C5a), factor plaquetar activado, mediadores derivados del ácido araquidónico vasoconstrictores y vasodilatadores, factores de transcripción y citocinas pro y antiinflamatorias, como la IL 6, IL 8 y IL 10⁶⁶. Estas citocinas y quimiocinas se liberan por los macrófagos alveolares y tienen un papel muy importante en el daño pulmonar por I/R, dan lugar a una regulación al alza de moléculas de adhesión, activación de células endoteliales y

aumentan el tráfico de leucocitos⁶⁷.

El óxido nítrico también está relacionado con el daño por I/R. Las citocinas (fundamentalmente TNF α y IL 8) producen la activación de una forma inducible de óxido-nítrico-sintetasa, que da lugar a una producción aumentada de óxido nítrico. Éste se ve implicado en la fisiopatología de la inflamación y produciendo alteraciones fundamentalmente a nivel pulmonar: relajación de fibra muscular lisa, vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular.

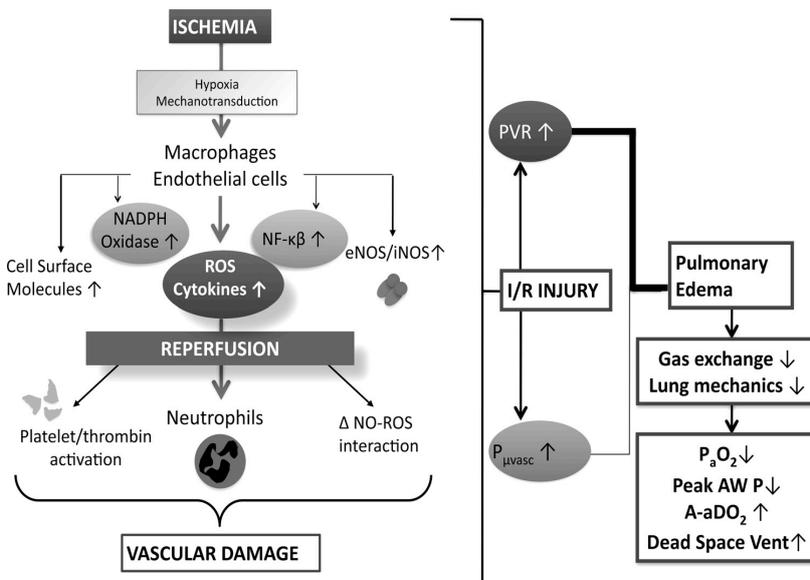


Figura 1.3 Cambios fisiológicos durante el daño por I/R a nivel pulmonar¹⁶.

7. *Cese de la ventilación mecánica durante la CEC:* Desde los inicios de la CEC para la CC se ha aceptado el dejar de ventilar en el periodo de CEC con los flujos totales, consiguiendo así que el campo quirúrgico no se vea perjudicado por los movimientos de inspiración y espiración, dado que la oxigenación queda asegurada de forma artificial. Pero Magnusson et al. en 1998 demostraron que esto daba lugar al desarrollo de microatelectasias, edema pulmonar hidrostático, una compliance pulmonar baja y un aumento de la incidencia de infecciones. Con idea de prevenir estas

complicaciones, empezaron a surgir hipótesis acerca de los beneficios de mantener la VM durante el periodo de CEC como una forma adicional de mantener la oxigenación tisular a través de la difusión de gases ya que la perfusión pulmonar mantenida por las arterias bronquiales puede en ocasiones ser insuficiente y dar lugar a cierta isquemia durante la CEC, como ya se ha comentado anteriormente. Son varios los modos ventilatorios propuestos y estudiados a lo largo de todos estos años: maniobras de reclutamiento antes de finalizar la CEC, presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) y continuar la VM durante toda la CEC. Así, Magnusson⁶⁸ estudió en un modelo animal el beneficio de aplicar maniobras de reclutamiento antes de finalizar la CEC y encontró una mejoría del intercambio gaseoso así como un descenso en las atelectasias mediante estudios de TAC, pero dichos beneficios sólo perduraban en las 6 horas posteriores al bypass y no existía mejoría si las maniobras de reclutamiento se repetían posteriormente. El mismo autor y siguiendo su modelo animal, realiza un estudio²⁰ en el que aplicó CPAP de 5cmH₂O durante la CEC sin obtener beneficios de este modo ventilatorio. Altmay et al⁶⁹ a pesar de encontrar un descenso en el shunt intrapulmonar y en la P(A-a)O₂, como otros autores⁷⁰, no logran demostrar que este beneficio se mantenía más allá del cierre esternal y que no existan cambios significativos en el postoperatorio. Tschernko et al⁵⁷ llevaron a cabo un estudio donde comparaban las maniobras de reclutamiento aplicadas al final de la CEC *versus* pacientes intervenidos mediante OPCAB, donde no cesa la VM durante todo el procedimiento, y concluyeron que existía una disminución del shunt intrapulmonar en OPCAB con una mejoría de la

oxigenación en el intra y postoperatorio y una disminución en horas de ventilación así como en la estancia hospitalaria. A pesar de todos estos métodos propuestos, autores como Sasson et al⁷¹ defienden que el método ventilatorio utilizado durante la CEC no afecta a la oxigenación en el postoperatorio inmediato. Quizás el motivo de tanta controversia sea el hecho de existir gran heterogeneidad en las maniobras de reclutamiento y modos ventilatorios aplicados en los estudios publicados que hacen difícil una comparación fidedigna. Posteriormente y en los últimos años, se ha empezado a investigar sobre la conveniencia de mantener la VM con un volumen tidal (V_t) y una frecuencia respiratoria determinada durante la CEC basándose en el potencial beneficio de evitar el colapso pulmonar junto con la idea de que los movimientos respiratorios cíclicos de insuflación y deflación, transmitidos a nivel alveolar, contribuirían a mantener un flujo sanguíneo bronquial normal secundario a las compresiones cíclicas y la relajación de los vasos. John et al²⁸ inician el primer estudio randomizado en el 2008, demostrando que mantener una ventilación con un bajo V_t ofrecía ventajas tales como, un descenso del agua extravascular pulmonar y un menor tiempo de intubación, sin diferencias significativas en $P(A-a)O_2$. Posteriormente, Imura⁷² en el 2009, realiza un interesante trabajo en un modelo animal experimental en cerdos. Realiza tres grupos: grupo control sin ventilación y al aire ambiente, otro grupo con CPAP 5cmH₂O y un tercer grupo donde mantiene la ventilación con una frecuencia respiratoria baja. El grupo donde se mantuvo la ventilación con una frecuencia baja, evidenció una mejor PO_2 , mejoría en $P(A-a)O_2$, descenso de los niveles de dehidrogenasa

lactato, niveles de DNA más bajos en BAL y menor daño histológico pulmonar mediante biopsia. Estos sorprendes datos han promovido que varios grupos de trabajo se muestren interesados en investigar este nuevo campo para intentar mejorar el DPP.

1.2.2 Fisiopatología, manifestaciones clínicas y diagnóstico del SDPP:

Fisiopatología del SDPP:

El conjunto de estos factores se asocia con la activación del complemento, liberación de citocinas, activación de leucocitos, expresión de moléculas de adhesión y la producción de radicales libres de oxígeno, metabolitos del ácido araquidónico, factor activador de plaquetas, óxido nítrico y endotelinas.

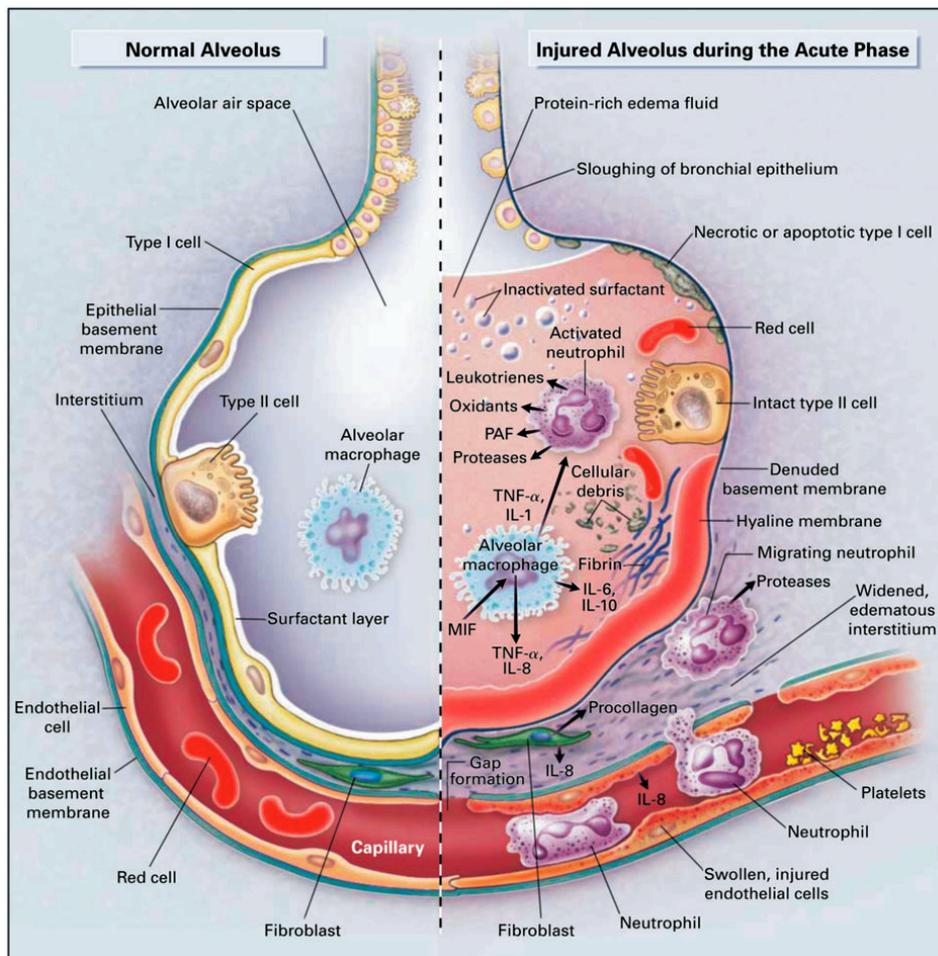


Figura 1.4 Múltiples respuestas celulares y mediadores contribuyen a la lesión de la membrana alveolocapilar⁴².

A. Activación del Complemento.

El sistema del complemento consta de aproximadamente 20 proteínas plasmáticas que se constituyen como una de las líneas más importantes de defensa del organismo y se describe su activación por lo menos a través de tres vías: la vía clásica, la vía alternativa y la vía de las lectinas. La exposición de la sangre a las paredes de los circuitos extracorpóreos produce la activación de la vía alternativa y por lo tanto aumento de las concentraciones de C3a y C5a, mientras que el uso de la protamina, produce la activación de la vía clásica y aumento de las concentraciones de C4a y C3a. El efecto neto de la activación del complemento es la producción de anafilotoxinas (C3a-C5a) que actúan sobre los mastocitos y los basófilos, que se degranulan y liberan gran cantidad de histamina y otros mediadores de la inflamación, lo que incrementa la permeabilidad vascular y la filtración extravascular de líquidos en el pulmón⁵³. C3a es un potente activador de la agregación plaquetaria, mientras que C5a estimula la agregación de los neutrófilos y la adherencia a las células endoteliales. La activación del complemento y la hemodilución son los principales responsables de la caída del número de polimorfonucleares observada durante la CEC.

B. Activación y Adhesión de los Leucocitos.

La activación leucocitaria durante el uso de la CEC ocurre por diversos mecanismos que incluyen C3a, C5a, al factor activador de plaquetas y el leucotrieno B. La activación y consecuente liberación de los mediadores contenidos en el interior de los lisosomas de los leucocitos son responsables de las alteraciones en la función pulmonar y el proceso de intercambio gaseoso. La adhesión de los leucocitos al endotelio vascular es un paso fundamental para el

establecimiento del daño pulmonar. Esta adhesión se realiza a través de la expresión de proteínas de membrana leucocitaria como CD11/CD 18, E-selectina y P-selectina⁷³. Una vez se produce la expresión de las moléculas de adhesión, los neutrófilos activados son los principales responsables del daño inflamatorio a nivel pulmonar así como del daño por I/R.

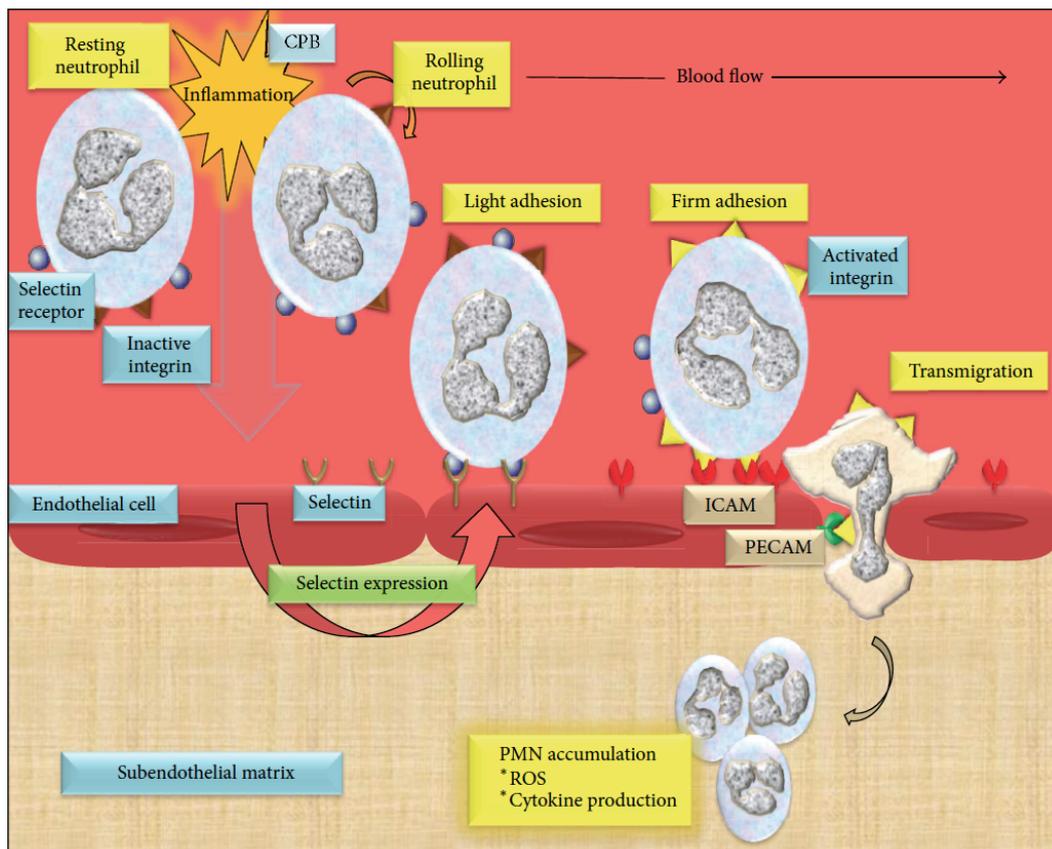


Figura 1.5 Migración a través del endotelio. Proceso de migración leucocitaria del torrente sanguíneo hacia un foco inflamatorio donde observamos como los causantes del foco inducen activación del endotelio local que hace que se activen, adhieran y extravasen los leucocitos que por allí transitan⁷⁴.

C. Daño por Isquemia/Reperfusión Pulmonar.

Como se ha comentado previamente, durante el clampaje de la aorta se elimina el mayor aporte de sangre a los pulmones, la isquemia pulmonar hace que se

produzcan mediadores inflamatorios que activan a los macrófagos alveolares y neutrófilos y que promueven la expresión de moléculas de adhesión entre los neutrófilos y células endoteliales que provoca un aumento de su adhesión al endotelio. Tras el desclampaje aórtico tiene lugar la reperfusión de dichos órganos, provocando un secuestro de neutrófilos en la circulación pulmonar tras su activación y adhesión al endotelio, donde se agregan y producen lesión endotelial por degranulación y liberación de radicales libres y enzimas lisosomales. Este proceso da lugar a un aumento de la permeabilidad capilar, acumulación de líquido intersticial y a una disfunción pulmonar finalmente. Además de esta respuesta dependiente de leucocitos, hay un componente independiente de leucocitos que involucra la producción de especies oxígeno-reactivas (ROS) altamente tóxicas, el aumento de metabolitos solubles del ácido araquidónico (prostaciclina), un aumento de citocinas proinflamatorias (IL y TNF α) por los pulmones y una activación del sistema humoral (complemento y coagulación) responsables de lesiones endoteliales descritas.

D. Radicales Libres de Oxígeno.

Los leucocitos activados producen grandes cantidades de radicales libres de oxígeno como el ión superóxido, peróxido de hidrógeno y radical hidroxilo. Estos compuestos actúan sobre las membranas lipídicas, incrementando su permeabilidad y ocasionando alteraciones en la función de diversas células. El incremento de los radicales se ha asociado con depresión miocárdica y alteraciones pulmonares.

E. Metabolitos del Ácido Araquidónico.

Los dos grupos de productos del metabolismo del ácido araquidónico son los prostanoídes y los leucotrienos. Los prostanoídes más importantes son el

tromboxano A2 y las prostaglandinas. La fuente primaria de estos productos es la membrana celular de los neutrófilos. El tromboxano A2 es un vasoconstrictor potente además de que favorece la agregación plaquetaria, y la inhibición selectiva de sus receptores o de su síntesis elimina virtualmente el daño pulmonar y mejora significativamente la función ventricular derecha después del uso de la CEC. Las prostaglandinas E1 y E2 y la prostaciclina se liberan también en el curso de la CEC y sus efectos de vasodilatación y antiagregantes plaquetarios promueven efectos protectores contra el tromboxano A2. Los leucotrienos son quimiotácticos potentes, además de que aumentan la permeabilidad vascular.

F. Endotoxinas.

Las endotoxinas juegan un papel muy importante como activadores de la RI. Se ha demostrado el aumento de los niveles circulantes de endotoxinas durante y después de la CEC. Existen varias fuentes, pero el intestino es quizá la más importante. La presencia de endotoxemia contribuye a la activación de complemento y de la liberación de factor de necrosis tumoral alfa, lo cual se relaciona con un aumento del consumo de oxígeno.

G. Citocinas

La liberación de citocinas se produce por diversos factores que incluyen el daño por I/R, activación del complemento, liberación de endotoxinas y por efecto de otras citocinas⁷⁵. Durante la CEC, se produce un aumento de IL 6 y 8 como moléculas proinflamatorias, que se correlacionan con la duración de la isquemia miocárdica durante la CEC. El miocardio y los pulmones se encuentran entre las principales fuentes de IL 6 y IL 8 que tiene lugar durante la CEC⁷⁶. La IL 8 es un potente quimiotáctico de neutrófilos y juega un papel importante en la

generación de daño pulmonar asociado al secuestro de leucocitos a este nivel.

Las citocinas y quimiocinas liberadas por los macrófagos alveolares, actúan produciendo una regulación al alza de las moléculas de adhesión y de la activación de células endoteliales, disminuyendo la sensibilidad de las células vasculares del músculo liso frente a las señales vasoactivas y aumentando el tráfico de leucocitos hacia las zonas de inflamación. La IL 8 es la citocina proinflamatoria mas importante en el daño por I/R. Dos horas después del desclampaje aórtico, las cifras de IL 8 en el tejido pulmonar se correlacionan inversamente con la función pulmonar. Por el contrario, la IL 10 ejerce una función protectora inhibiendo la respuesta inflamatoria mediada por las células T en el pulmón.

H. Factor Activador de Plaquetas.

Se trata de un fosfolípido sintetizado en las plaquetas, las células del endotelio vascular y el miocardio. Los receptores de FAP se encuentran en la membrana celular de los neutrófilos, monocitos y células endoteliales. Se comporta como excelente quimiotáctico de neutrófilos, activador de los mismos y promotor de la agregación plaquetaria. Se trata de uno de los mediadores clave del daño pulmonar y cardiaco después de la CEC.

I. Óxido Nítrico (NO)

El NO es le principal regulador del tono vasomotor y del flujo capilar, previene la trombosis al inhibir la adhesión tanto plaquetaria como leucocitaria al endotelio. La sintetasa del óxido nítrico (NOS) se encuentra en dos formas principales, su forma constitutiva depende de calcio para su activación y se produce en el endotelio vascular y es la principal responsable de los cambios en el tono vasomotor. La forma inducible, independiente del calcio, se produce en los

macrófagos y bajo ciertas circunstancias puede producir daño tisular⁷⁷. Durante la CEC aumenta la producción de NOSi por acción de las citocinas proinflamatorias (IL 8) y las endotoxinas.

J. Endotelina.

Se trata del vasoconstrictor endógeno más potente, que se libera desde el endotelio vascular. El pulmón es el sitio más importante de regulación entre la producción y la depuración de la endotelina en el cuerpo y existe evidencia de la disfunción de los mecanismos de depuración pulmonar de endotelina-1 después del desclampaje aórtico. La producción de endotelina-1 aumenta durante la I/R y ésta se le atribuyen los efectos vasoconstrictores sobre las venas pulmonares, lo cual produce edema pulmonar.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico del SDPP:

La aparición de la DPP se evidencia por las manifestaciones fisiopatológicas que se traducen en las alteraciones en el intercambio gaseoso, alteraciones en la mecánica pulmonar o ambas. La DPP se manifiestan clínicamente por la aparición de un patrón respiratorio superficial e inefectivo, taquipnea, aumento del trabajo respiratorio, tos improductiva o hipoxemia que en la práctica diaria no suelen tener repercusiones importantes en el curso del postoperatorio.

La asociación de una DPP sintomática junto con otros hallazgos clínicos como los cambios en la radiografía de tórax (derrame pleural, atelectasias, infiltrados intersticiales difusos) nos podría ayudar a hablar de complicaciones respiratorias postcirugía cardíaca ó formas más graves de DPP como lo sería el SDRA/ALI.

El SDRA fue descrito por primera vez en 1967 por Ashbaugh para definir un

cuadro que cursaba con insuficiencia respiratoria, reducción de la compliance pulmonar y shunt elevado, refractario a la administración de oxígeno. Se caracterizaba por infiltrados difusos en la radiología torácica y aparecía relacionado con traumatismo y shocks hipovolémicos graves. En 1988 Murray et al. definieron el “lung injury score” como forma de cuantificar la severidad de la lesión pulmonar y estratificar a los pacientes. Posteriormente, en 1993 la Conferencia de Consenso Europeo-Americana⁷⁸, definió el concepto de Lesión Pulmonar Aguda (ALI) como un síndrome de inflamación pulmonar que presentaba aumento de la permeabilidad capilar vascular y se asociaba a diversas anomalías fisiológicas, clínicas y radiológicas, no explicables por insuficiencia cardiaca izquierda. El término SDRA se reservaría para la forma mas grave de la ALI. Los criterios concretos de la definición incluyen:

- Inicio brusco y persistente
- Hipoxemia, definida por una relación $PO_2/FiO_2 \leq 300\text{mmHg}$ para la ALI y $\leq 200\text{mmHg}$ para SDRA
- Infiltrados radiológicos bilaterales difusos, compatible con edema agudo de pulmón
- Ausencia de signos clínicos de hipertensión auricular izquierda o medida directa de presión de enclavamiento pulmonar (PCP) $\leq 18\text{mmHg}$.

En los últimos años, esta definición ha sido muy cuestionada, pues su sensibilidad y especificidad para detectar el daño alveolar difuso es del 75% y 84% respectivamente. Por ello, se celebró una Reunión de Consenso Internacional en Berlín en 2011 para revisar la nueva definición de SDRA, que posteriormente se publica en 2012⁷⁹. Las principales aportaciones de la

definición de Berlín son: desaparece el concepto de ALI y se sustituye por SDRA leve, se especifica un inicio dentro de la primera semana posterior al factor, se mantienen los infiltrados pero pueden ser demostrados por TAC y se elimina de la definición la PCP. Los autores señalan que esta nueva definición tiene un valor para la predicción de la mortalidad significativamente superior al de la antigua definición de la Conferencia de Consenso Americano/Europeo 1994. Pese a esto, la mayoría de estudios hacen referencia a esta definición del consenso, que es la que se utilizó en el presente estudio.

La DPP puede ser medida a través de la relación PO_2/FiO_2 , $P(A-a)O_2$, del shunt intrapulmonar, del grado de edema pulmonar, de la compliance pulmonar y de las resistencias pulmonares. Pero dada la importancia de la activación celular durante el daño inflamatorio a nivel pulmonar, con la consecuente activación de neutrófilos, monocitos, macrófagos y células endoteliales y la secreción a nivel pulmonar y sistémica de los mediadores de la RI, resulta interesante la medición de la DPP a través de las IL, como principales moléculas de la RI⁸⁰. La medición de las mismas en el BAL representaría una medida de la RI a nivel local, esto es, a nivel pulmonar y la medición en el plasma, una medida a nivel sistémico.

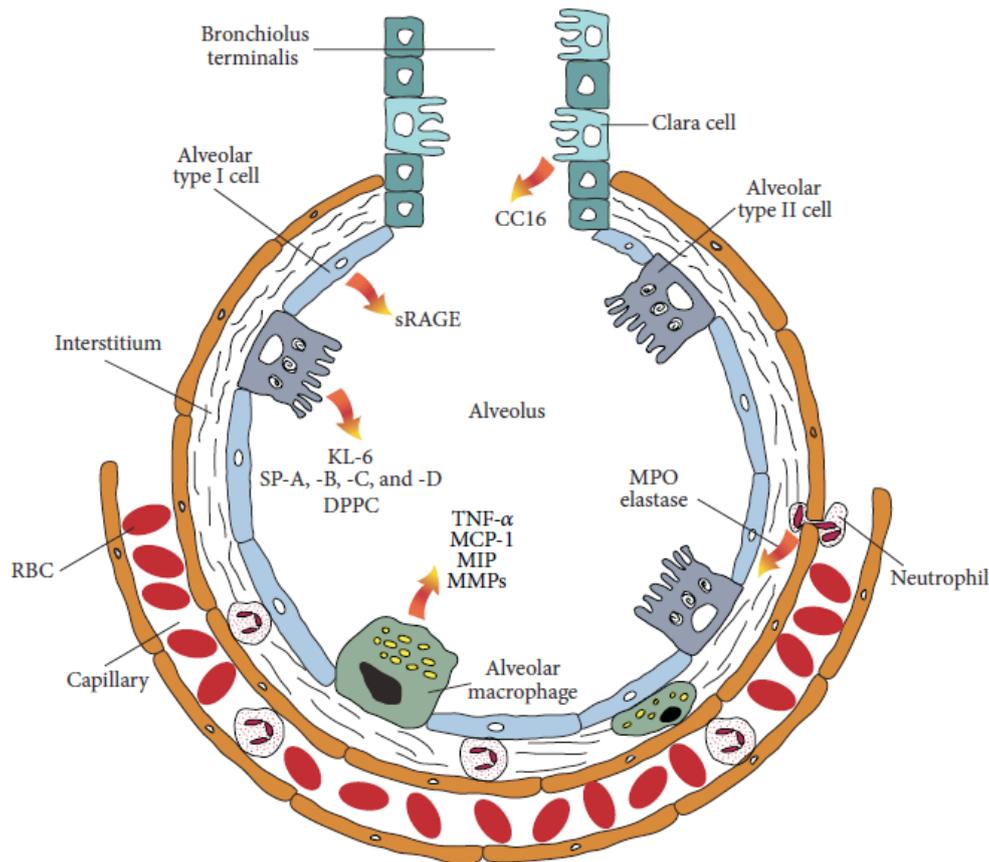


Figura 1.6 Representación esquemática de un alveolo con sus tipos de células y sus productos de secreción útiles como biomarcadores de daño pulmonar⁸⁰.

El diagnóstico de la DPP es complicado por la falta de una definición de consenso y por la ausencia clara del límite donde la disfunción pasa a ser una complicación. Quizás parece más razonable hablar de grados de DPP, desde el leve con hipoxemia sin repercusión clínica hasta SDRA/ALI en las más graves.

1.3. RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA

La inflamación es una respuesta inicial inespecífica de los tejidos vascularizados a una gran variedad de lesiones y representa un mecanismo de defensa por parte del organismo para protegerse de los agentes lesivos. Independientemente de la

causa, la RI sigue patrones cualitativamente similares de activación, involucrando tanto a la vía humoral como celular de la inflamación.

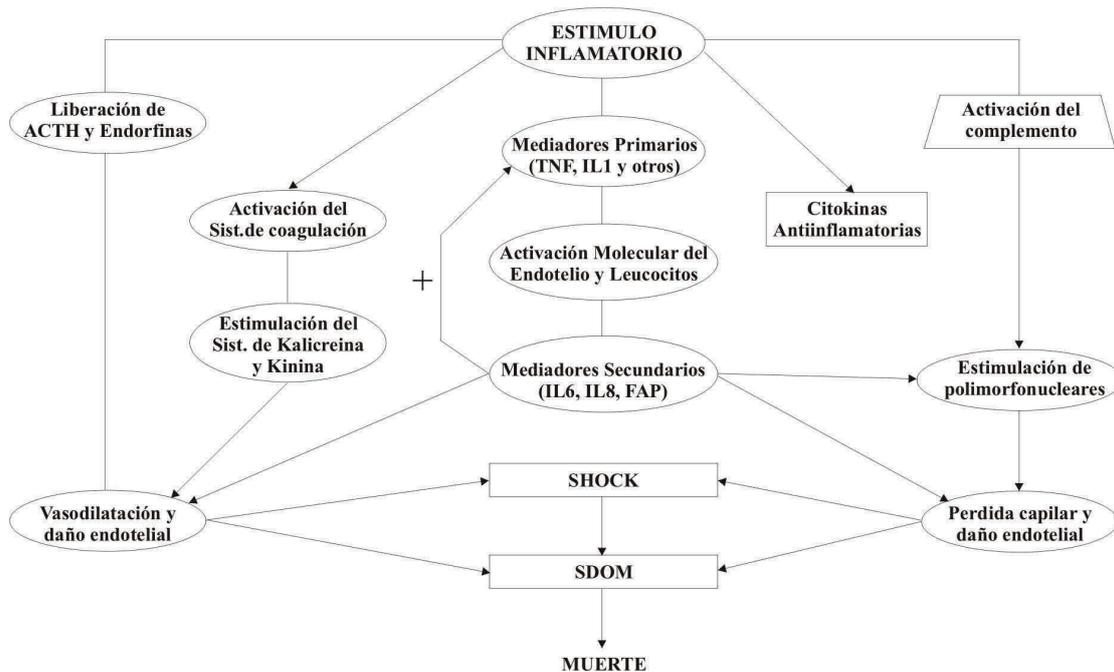


Figura I.7 Diagrama de activación de sistemas en la RI

1.3.1 Respuesta Inflamatoria Sistémica en CC

La CEC supone un proceso inherente a la cirugía cardíaca que magnifica la RIS que tiene lugar en esta cirugía mayor. Puede directamente activar la RIS por: 1.- mecanismos de contacto del sistema inmune tras la exposición de la sangre a las superficies extrañas del circuito, 2.- el desarrollo de isquemia y daño por reperfusión de los órganos vitales como resultado del pinzamiento así como del despinzamiento aórtico, 3.- la endotoxemia sistémica resultante de la hipoperfusión esplácnica. Indirectamente, por mecanismos inespecíficos como son el traumatismo quirúrgico, la pérdida y transfusión de sangre y la hipotermia.

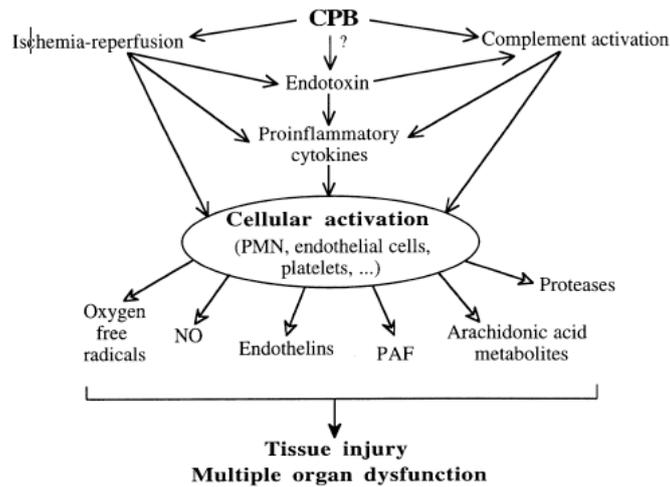


Figura 1.8 Representación esquemática de la RI asociada a la CEC.

Se ha observado en diferentes estudios que el estrés oxidativo producido por la activación rápida de polimorfonucleares, con la consiguiente expulsión de radicales libres de oxígeno y elevación en plasma de elastasa y diversas citocinas proinflamatorias, es la principal causa de la inflamación inducida por el empleo de la CEC⁷⁷.

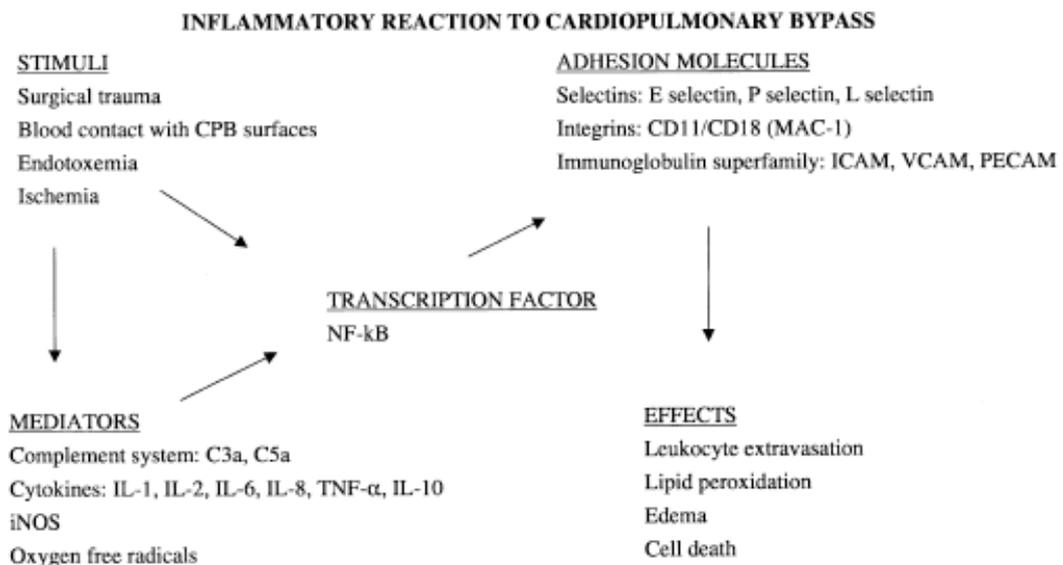


Figura 1.9 Representación esquemática de la compleja interacción entre mediadores de la RIS durante la CEC.

Las manifestaciones clínicas de esta RIS dependen del grado de activación de los distintos mediadores y del balance entre las sustancias proinflamatorias y antiinflamatorias que interactúan entre si de manera permanente. Puede variar desde una reacción humoral subclínica, un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), un Síndrome de Disfunción Multiorgánica y finalmente la muerte.

1.3.1.1 Fisiopatología de la RIS durante la CEC

La podemos dividir en una fase temprana y una fase tardía⁸¹.

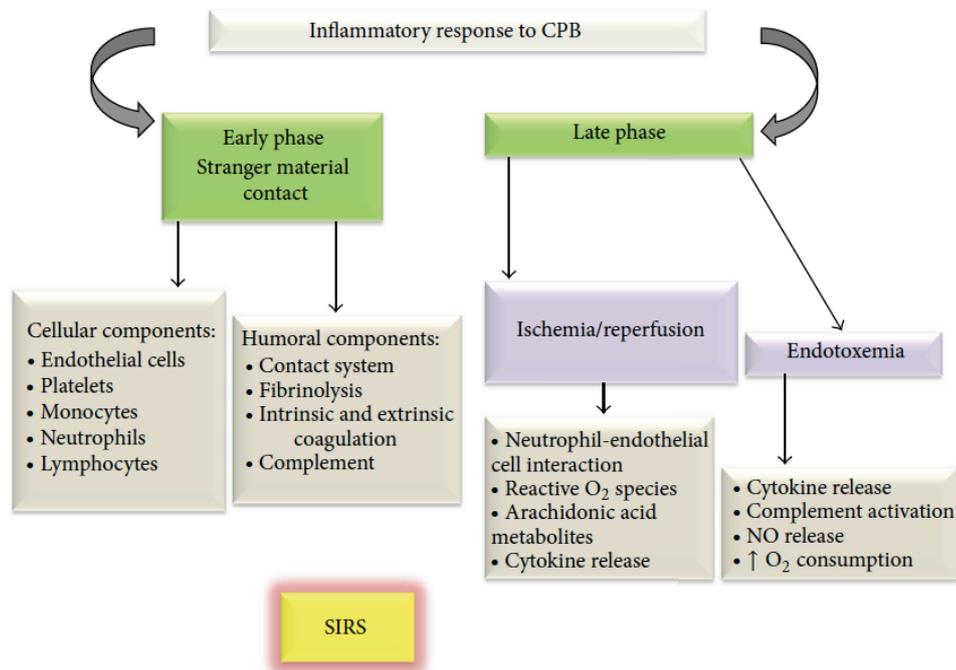


Figura 1.10 Resumen de la RI a la CEC⁷⁴.

La **fase temprana** de la RIS:

1. Activación por contacto: al inicio de la CEC, el contacto de la sangre con superficies no endoteliales (membranas del oxigenador y del circuito extracorpóreo) desencadena la activación de *cinco sistemas de proteínas*

plasmáticas (de contacto, el sistema de coagulación intrínseco, el sistema de coagulación extrínseco, mecanismo fibrinolítico y el complemento) y de *cinco grupos celulares* (células endoteliales, linfocitos, monocitos, neutrófilos y plaquetas). El proceso se inicia con la activación del factor XII (Hageman) que pasa a XIIa (activado), verdadero responsable de la activación de los sistemas de coagulación e inflamación. El factor XII se une al kininógeno, formando un complejo que se adhiere a la superficie del circuito y tras una proteólisis limitada, libera kaliceína, bradiquinina y más factor XIIa. El factor XIIa al activar al factor XI y luego al factor VII, puede activar al resto de la cascada intrínseca de la coagulación. Por otro lado, la kaliceína activada por el XIIa, activa a los neutrófilos y a la cascada de la inflamación. Se libera bradiquinina, que aumenta la permeabilidad vascular, produce radicales libres de O₂, enzimas proteolíticas y se liberan citocinas proinflamatorias y factor de necrosis tumoral. Todos estos factores juegan un papel muy importante en el aumento de la permeabilidad capilar que se observa tras la CEC. La kaliceína y la bradiquinina también pueden estimular el sistema fibrinolítico mediante la producción de plasmina. Como la bradiquinina se metaboliza principalmente en los pulmones, y éstos están excluidos de la circulación durante la CEC, sus niveles al final de la CEC pueden ser muy altos. La plasmina, además de activar la prekaliceína y el Factor XII, también activa el sistema del complemento.

La activación del *sistema de coagulación* intrínseco ocurre principalmente al entrar en contacto la sangre con los circuitos externos, como vimos en la activación por contacto (factor Xa). La activación del sistema de coagulación extrínseco se inicia por el traumatismo en la pared de un vaso. Así la lesión vascular, la activación descontrolada de las plaquetas, el aumento de las

adhesinas como la selectina (responsable de la unión de los leucocitos a la subunidad GPIIb/IIIa de las integrinas), la liberación de citocinas, la liberación del factor activador de plasminógeno derivado del endotelio y de otros componentes de la coagulación, como la trombina y el factor Xa, provocan depósitos de fibrina en la microvasculatura, que eventualmente provocan disminución del flujo, fibrinólisis y estados procoagulantes. La *cascada de la fibrinólisis* a través de la activación de la plasmina, remodela la formación del coagulo y eliminación del trombo limitando así el estado procoagulante. Las células endoteliales son capaces de expresar las moléculas de adhesión, los factores de crecimiento, promoviendo la reacción inflamatoria y afectando la respuesta coagulación-fibrinólisis.

La *activación del complemento* ocurre por las tres vías: la vía clásica (iniciada por inmunocomplejos), la vía alternativa (iniciada por polisacáridos y estructuras poliméricas similares) y la vía de las lectinas (variante de la ruta clásica, activada sin la necesidad de la presencia de anticuerpos), iniciada por una proteína de unión a manosa (MBP). La vía alternativa es la principal vía por la cual se active el complemento durante la CEC. Ocurre con el contacto de la sangre con los circuitos y provoca la aparición de anafilatoxinas (C3a, C4a y C5a), moléculas que actúan sobre los mastocitos y los basófilos, que se degranulan y liberan gran cantidad de histamina y otros mediadores de la inflamación, lo que aumenta la permeabilidad del endotelio vascular y la filtración extravascular de líquidos, sobre todo en el pulmón. El C5a también activa los neutrófilos, que liberan enzimas de los lisosomas, radicales libres de oxígeno y otros mediadores de la inflamación. La vía clásica también participa en CEC y los tres principales desencadenantes son: la formación del complejo heparina-protamina, las

endotoxinas liberadas por translocación bacteriana nivel de la mucosa intestinal y la activación de C1 por el factor XIIa producido por el sistema de contacto.

Los *cinco componentes celulares* de la fase temprana de la RIS:

a. Las células endoteliales no entran en contacto directo con los circuitos de CEC, pero están en constante contacto con la sangre y responden a una gran variedad de agonistas (Trombina, C5, citocinas, IL1 β , TNF α) activando e inactivando otras sustancias participando así de forma importante en la RIS. Mantienen la fluidez de la sangre, el tono vascular, la integridad del sistema vascular y participan en la adhesión y migración de los leucocitos en los tejidos. La IL1 β y TNF α estimulan a las células endoteliales para producir y expresar las moléculas de adhesión celular: e-selectina y p-selectina, inducen la expresión de moléculas de adhesión intracelular (ICAM). Además las células endoteliales producen una gran variedad de agentes anticoagulantes y hemostáticos.

b. Leucocitos: pueden dar lugar a lesión tisular así como lesión en la microvascularización, a través de tres mecanismos: la activación leucocitaria y la expresión de moléculas de adhesión en su superficie provoca que la célula pierda su deformabilidad, sea más rígida y tenga más propensión a fijarse a las paredes del vaso sanguíneo pudiendo ocluir la microvascularización. Además, la interacción entre integrinas y P-selectina de las plaquetas da lugar a microagregados conformados por plaquetas y leucocitos, que también son responsables de la oclusión de la microvascularización. Los leucocitos pueden sintetizar y secretar diferentes sustancias citotóxicas, como enzimas proteolíticas y radicales libres de oxígeno. Tras la desactivación de los leucocitos

y la recuperación del flujo sanguíneo normal a zonas previamente isquémicas se produce lesión por I/R.

b-b. Neutrófilos: son las principales células inflamatorias. La activación de éstos y la consecuente liberación de los mediadores contenidos en interior de los lisosomas de los mismos son los responsables de determinadas situaciones clínicas, como las alteraciones en la función pulmonar y el proceso de intercambio gaseoso. La adhesión de los neutrófilos al endotelio es un requisito esencial para que se produzca su proceso de activación. La ralentización del flujo sanguíneo es esencial para que se produzca la activación y migración del neutrófilo, permitiendo que se produzca la conexión entre las moléculas de adhesión del leucocito y la células endoteliales a través de unión de baja afinidad entre la e-selectina y la l-selectina. Una vez que se ha producido esta unión, el neutrófilo se desliza sobre la superficie endotelial y tiene lugar unión de alta afinidad entre las integrinas (CD11/CD 18) y las moléculas de adhesión de la célula endotelial (ICAM/VCAM). Una vez los neutrófilos anclados, migran a través del endotelio hacia el intersticio celular por aquellas zonas más débiles del endotelio donde se produjo un aumento de la permeabilidad vascular y extravasación de plasma. Una vez atravesado el endotelio, los neutrófilos liberan una serie de enzimas proteolíticas que producen lisis de la membrana basal y permiten que el neutrófilo llegue hasta el espacio extravascular, donde libera el contenido de los lisosomas compuestos por: enzimas proteolíticas (elastasa y lactoferrina), radicales libres de oxígeno (anión superóxido, peróxido de hidrógeno e ion hidroxilo, que oxidan las membranas lipídicas, desnaturalizan proteínas intracelulares y activan el complemento C5) y leucotrienos que producen disfunción, edema y muerte celular.

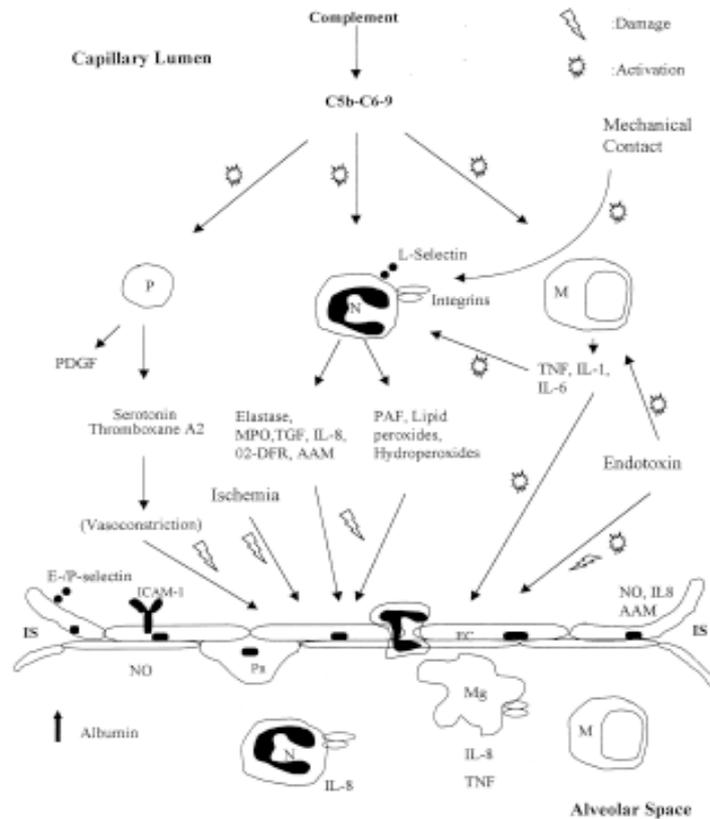


Figura 1.11 : Papel de los leucocitos, células endoteliales y mediadores humorales de la inflamación en la DPP.

c. *Monocitos*: son activados durante la CEC, pero de forma más tardía que el complemento y los neutrófilos, a través del C3b, el contacto con las membranas extracorpóreas, endotoxinas y otros mecanismos. Cuando son estimulados producen una serie de citocinas pro y antiinflamatorias (IL 6, IL 8, IL 10) así como TNF α . Los monocitos juegan un papel importante en la hemostasia junto con las plaquetas.

d. *Linfocitos*: la concentración total de linfocitos disminuye durante la CEC. Esta reducción se combina con una disminución de la fagocitosis de células blancas y con una inhibición de la capacidad de los monocitos de presentar antígenos y sintetizar IL 1, dando lugar a una débil respuesta inmune celular y aumentando el riesgo de infección postCEC.

e. Plaquetas: se activan fundamentalmente por la acción traumática de la CEC, la heparina y la hipotermia. Su activación da lugar a la expresión de P-selectina en su superficie y a la liberación de sustancias contenidas en su interior: factor plaquetario 4, tromboxanoB y beta-tromboglobulina. Las plaquetas activadas pierden su función de agregación dando lugar a una coagulopatía propia de la CEC. La interacción entre plaquetas y leucocitos puede alterar la microvascularización tisular y dar lugar a daño por I/R.

La **fase tardía** de la RIS esta relacionada con el daño por I/R y la endotoxemia sistémica resultante de la hipoperfusión esplácnica.

1. El daño de Isquemia/Reperusión: Durante la CEC múltiples órganos pueden sufrir cierto grado de isquemia. No obstante, unos de los más afectados son los pulmones. Durante el clampaje de la aorta se elimina el aporte de sangre a todo el corazón y la mayor parte de los pulmones (existe cierto aporte por las arterias bronquiales). La isquemia pulmonar hace que se produzcan mediadores inflamatorios que activan a los macrófagos alveolares y neutrófilos y que promueven la expresión de moléculas de adhesión entre los neutrófilos y células endoteliales, lo que provoca un aumento de su adhesión al endotelio. Tras el desclampaje aórtico tiene lugar la reperusión de dichos órganos, provocando un secuestro de neutrófilos en la circulación pulmonar tras su activación y adhesión al endotelio, donde se agregan y producen lesión endotelial por degranulación y liberación de radicales libres y enzimas lisosomales. Este proceso da lugar a un aumento de la permeabilidad capilar, acumulación de líquido intersticial, coagulopatía y una disfunción orgánica finalmente.

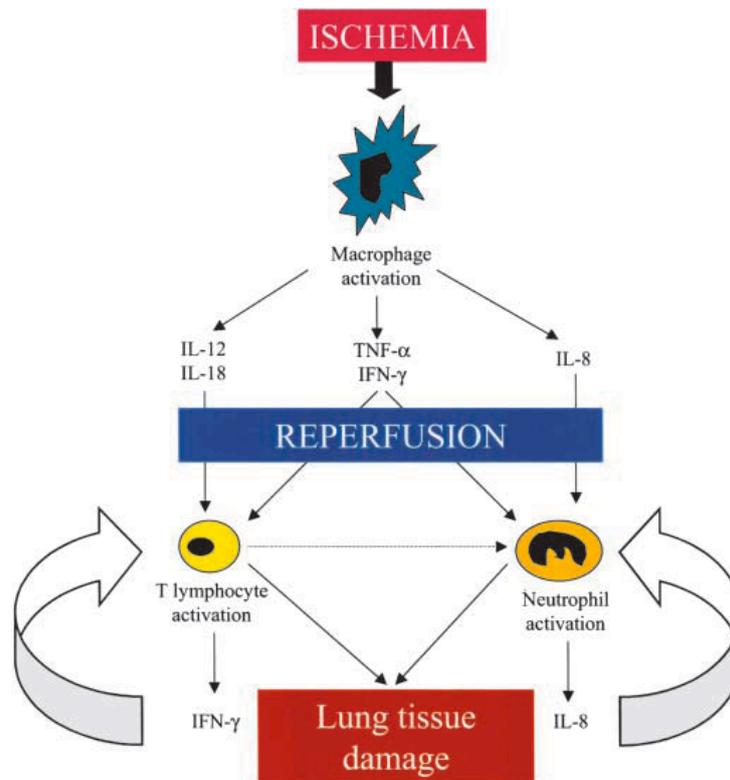


Figura 1. 12 Mediadores inflamatorios en el daño por I/R a nivel pulmonar¹⁶.

A demás de esta respuesta dependiente de leucocitos, hay un componente independiente de leucocitos que implica la producción de especies oxígeno-reactivas (ROS) altamente tóxicas, el aumento de metabolitos solubles del ácido araquidónico (protaciclina), un aumento de citocinas proinflamatorias (IL y TNF α) por los tejidos isquémicos y una activación del sistema humoral (complemento y coagulación) responsables de lesiones endoteliales descritas anteriormente.

2. La endotoxemia sistémica: las endotoxinas son lipopolisacáridos derivados de la pared de las bacterias gram negativas degradadas⁷⁷. La vasoconstricción esplácnica que puede tener lugar durante la CEC por la hipoperfusión esplácnica puede producir lesión de la mucosa intestinal, permitiendo el paso de endotoxinas al torrente sanguíneo. El aumento de los niveles de dichas endotoxinas participa en la activación del complemento (vía alternativa), induce

la formación de citocinas proinflamatorias (TNF α), del óxido nítrico y participa en el aumento del consumo de oxígeno en el postoperatorio. El mecanismo por el que las endotoxinas estimulan la liberación de citocinas está relacionado con la Proteína de unión a lipopolisacáridos (LBP). Esta proteína se encuentra en el suero sanguíneo. Durante la fase aguda en la que se encuentran aumentados los niveles de endotoxinas circulantes, la producción de LBP aumenta y sus niveles plasmáticos se elevan. La unión de LBP con la porción de lípido A de la endotoxina conforma el complejo LBP-endotoxina. Este complejo interacciona con el receptor CD-14 de la membrana del macrófago, produciendo la activación de la proteínquinasa del mismo. La activación de esta enzima da lugar a la liberación de TNF α por parte de los macrófagos. Las endotoxinas son a su vez capaces de estimular la producción de IL 6 por parte de las células endoteliales. Los niveles de endotoxina se relacionan con el grado de compromiso hemodinámico y con el tiempo de pinzamiento aórtico.

3. Óxido nítrico: la síntesis de óxido nítrico por parte de las células endoteliales y las fibras musculares lisas se produce, en condiciones fisiológicas, a través de la óxido-nítrico-sintetasa calcio-dependiente. Este óxido nítrico tiene como acción principal regular el tono vasomotor y ejercer un efecto protector del miocito.

Las citocinas (principalmente TNF α e IL 8) y las endotoxinas producen la activación de una forma inducible de óxido-nítrico-sintetasa, que da lugar a una producción aumentada de óxido nítrico. En estas circunstancias, el óxido nítrico se ve implicado en la fisiopatología de la inflamación, dando lugar a relajación de a fibra muscular lisa, vasodilatación, hipotensión y aumento de la permeabilidad vascular. Estos efectos producen fundamentalmente alteración en la función

pulmonar y depresión de la contractilidad miocárdica. A su vez, el óxido nítrico se relaciona con el daño por I/R.

1.3.1.2 Finalización de la RIS:

La RI desencadenada por la intervención quirúrgica y el empleo de la CEC es generalmente autolimitada en la mayoría de los pacientes. Una vez finalizado el estímulo que produjo su aparición, la respuesta desaparece durante el primer periodo del postoperatorio. Son múltiples los factores identificados y relacionados con la finalización de la cascada inflamatoria:

La IL 1RA es un antagonista específico de la IL 1 β y se ha observado un aumento de sus niveles plasmáticos una vez finalizado el empleo de la CEC. Por otro lado, la IL 10 presenta múltiples efectos antiinflamatorios, como la inhibición de la síntesis de citocinas proinflamatorias. Su síntesis parece directamente relacionada con los niveles de TNF α , por lo que se postula que la IL 10 ejerce un efecto de autoregulación endógena en la cascada inflamatoria.

1.3.2 Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

El SIRS es un proceso inflamatorio inespecífico y generalizado, independientemente de los factores causales. Fue un término definido por la American College of Chest Physicians-Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee en el año 1991 y revisado posteriormente en la 2001 International Sepsis Definitions Conference⁸². Las manifestaciones clínicas dependen del grado de activación de los distintos mediadores y del balance entre las sustancias proinflamatorias y antiinflamatorias que interactúan entre sí de manera permanente. Van desde una reacción humoral subclínica, un

SIRS, un Síndrome de disfunción orgánica múltiple hasta finalmente la muerte del paciente.

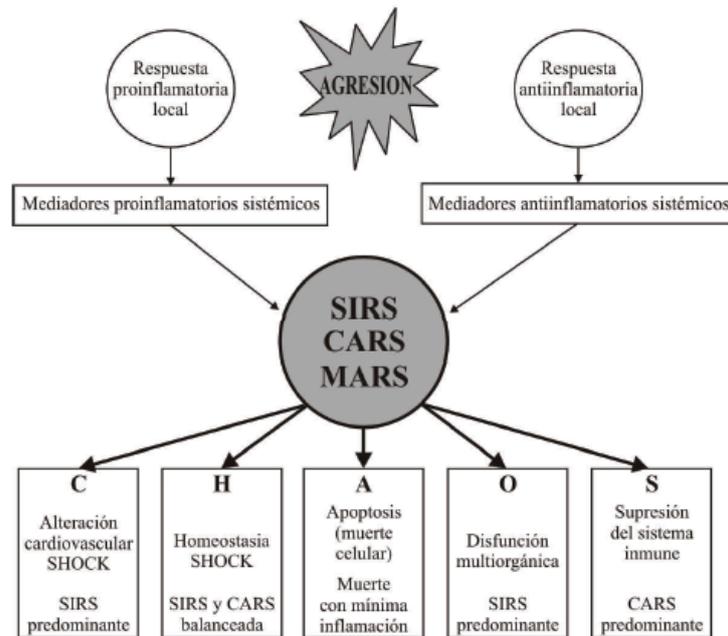


Figura 1.13 Manifestaciones del SIRS

Los criterios que definen al SIRS requieren la presencia de dos o más de las siguientes condiciones:

- Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ ó $<36^{\circ}\text{C}$
- Frecuencia Cardíaca > 90 latidos por minuto
- Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones por minuto ó $\text{PCO}_2 < 32$ mmHg
- Leucocitos > 12000 , $< 4000/\text{mm}^3$ o $>10\%$ de formas inmaduras

En la evolución del SIRS se han descrito tres estadios:

Estadio 1. En respuesta a la lesión local se produce citocinas que, entre otros efectos, se elaboran para ayudar a reparar la lesión, reclutando células para combatir a los organismos patógenos.

Estadio 2. Pequeñas cantidades de citocinas se liberan en la circulación. Esta cantidad puede ser tan pequeña que de hecho sea indetectable. Esta citocina 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 citocinas no puede ser considerada como patológica. En circunstancias normales, esta respuesta de las citocinas se regula por una red de mediadores que incluyen otras citocinas, anticuerpos y antagonistas de los receptores. Los mediadores contrarrestan los efectos de las citocinas ya liberadas. Se controla la afección y se restaura la homeostasis.

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 citocinas 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 la CEC están relacionadas con los efectos de los mediadores que, liberados a través de la activación de los sistemas de cascada humoral y celular, provocan cambios en la permeabilidad del endotelio vascular y disfunción de los órganos. Podemos distinguir alteraciones orgánicas precoces y tardías tras la CEC.

1.3.3 SIRS en CC

En 1980, J.K Kirklin definió el Síndrome postbomba para definir el conjunto de alteraciones que tenía lugar en los pacientes sometidos a CEC. Propuso la hipótesis: “los efectos deletéreos de la CEC son secundarios al contacto de la sangre con superficies no endoteliales durante la CEC”. Se trataría por tanto de un SRIS posterior a la CC.

Durante muchos años el SIRS ha estado vinculado directamente a la CEC, aunque se ha demostrado con el paso del tiempo que no es el único factor causante.

Los criterios establecidos por el American College of Chest Physicians (ACCP)-Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee (SCCM) en el año 1991 para el diagnóstico de SRIS tiene alguna limitación en CC. La medición de la frecuencia respiratoria y cardiaca están influenciados por la VM y la utilización de drogas inotrópicas así como de marcapasos, respectivamente. Sin embargo, la mayoría de estudios revisados aplican los criterios de ACCP y SCCM , con o sin referencia a estas limitaciones⁸³.

La patogenia del SRIS y del síndrome postbomba es la misma; en definitiva es una respuesta del organismo frente a una agresión con la consiguiente activación de la homeostasis, dando lugar a una RI inicialmente local. Dicha respuesta puede evolucionar de forma asintomática o diseminarse de forma sistémica dando lugar a una disfunción multiorgánica⁸⁴.

Una RI leve incluye neutrofilia, fiebre y elevación de reactantes de fase aguda a nivel plasmático. Cuando la situación se agrava y se produce una diseminación sistémica aumentan las concentraciones de citocinas, la expresión de proteínas procoagulantes dando lugar a una coagulación intravascular diseminada.

Múltiples órganos muestran inflamación y trombosis que pueden producir insuficiencia orgánica (pulmonar, renal, neurológica, etc).

1.3.4 Citocinas en la Respuesta Inflamatoria Sistémica

Una vez iniciada la RIS se mantiene por una serie de factores incluida la producción de citocinas, IL, interferones y de factores estimuladores de colonias.

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

Si el estímulo de la producción de citocinas es de suficiente magnitud, las citocinas llegarán a ser activas a nivel sistémico y tener efectos fisiopatológicos sobre órganos nobles, dando lugar a manifestaciones clínicas como fiebre, inestabilidad hemodinámica, daño miocárdico, disminución del nivel de conciencia y lesión pulmonar.

Las citocinas que se elevan con frecuencia durante y posteriormente a la CEC son IL 1 β , TNF α , IL 2, IL 6, IL 8 e IL 10⁸⁵

IL	Fuente	Funciones	En CC
6	Macrófagos Células Th2	Papel clave en la posterior cascada inflamatoria. Activación de linfocitos. Diferenciación de las células B y producción de Ac Activación y diferenciación de células T. Producción de proteínas de fase aguda. Pirógeno endógeno.	Elevación tardía en CC. Depresor cardiaco. Concentraciones en plasma se relacionan con la mortalidad en CC pediátrica. Podría ser predictor de enfermedades críticas.
8	Macrófagos Células T Células endoteliales	Papel clave en la posterior cascada inflamatoria. Quimiotaxis de neutrófilos, basófilos y células T. Regula la activación de neutrófilos, incluida la quimiotaxis, el secuestro pulmonar, la migración transendotelial y la fuga plasmática dependiente de neutrófilos.	Elevación tardía en CC. Papel importante en la regulación de la RI en CC. Correlación negativa entre IL-8 e índice cardiaco en el postoperatorio.
10	Macrófagos	Limitación de la RI. Potente inhibidor de producción/liberación IL-1 β , TNF- α , IL-2, IL-6, IL-8. Regulación a la baja de monocitos HLA-DR.	Elevación temprana en CC. Atenúa la activación de neutrófilos durante CEC. Fuente potencial hepática durante CEC.

1.4 ESTRATEGIAS INTRAOPERATORIAS PARA PREVENIR SDPP

Basándose en los conocimientos de los mecanismos moleculares, celulares y humorales que son responsables de la iniciación, mantenimiento y finalización de la DPP, se han desarrollado a lo largo de los años diversas estrategias

terapéuticas para disminuirla. Debido a la etiología multifactorial, las estrategias combinadas son más efectivas que las individuales. Podemos describir la suma de medidas tanto encaminadas a disminuir la RIS como de actuar específicamente a nivel pulmonar.

1. Farmacológicas. Los agentes farmacológicos mejor estudiados y más ampliamente utilizados para prevenir y tratar la DPP son los glucocorticoides. Su administración tiene por objetivo atenuar la RI que tiene lugar en la fase posterior a la CEC reduciendo los niveles séricos de IL 6 e IL 8. Tiene un escaso efecto sobre la activación de complemento, además reducen la expresión de CD 11 y por lo tanto la activación de neutrófilos y la neutropenia postCEC⁸⁶. Los primeros efectos positivos se obtuvieron ya en 1966 en un estudio realizado por Moses et al. en un modelo animal y durante décadas se han llevado a cabo múltiples estudios en humanos⁸⁷⁻⁸⁹. A pesar de los prometedores resultados, Dieleman et al⁹⁰ en un metanálisis llevado a cabo con el objetivo principal de estimar el efecto del uso profiláctico de los corticoides sobre la mortalidad en los 30 primeros días y sobre complicaciones cardíacas y pulmonares, no encontraron diferencias. En una revisión llevada a cabo por Kristeller et al⁸⁹ concluyen que la evidencia publicada no es suficiente para apoyar el uso de los corticosteroides para mejorar los resultados clínicos en CC. The Steroids in Cardiac Surgery Trial⁹¹ es un gran estudio internacional aleatorizado que investiga el efecto de los corticoides *versus* placebo en cuanto a mortalidad e incidencia de complicaciones cardíacas, renales y pulmonares. Sin embargo, hasta la fecha no existe evidencia que apoye un efecto beneficioso de los corticoides sobre mortalidad ni las

- complicaciones mayores postCEC.
2. Depleción leucocitaria. La depleción leucocitaria como estrategia terapéutica en la prevención del daño pulmonar asociado a la CEC tiene resultados controvertidos. Rubino et al⁹² refieren una mejoría de la PO_2/FiO_2 y menor necesidad de ventilación no invasiva así como una RIS menor en el postoperatorio de cirugía de revascularización coronaria. Por el contrario, Bechtel et al⁹³ no encuentran evidencia de beneficio claro en su uso rutinario. Siguiendo esta línea, Lim et al⁹⁴ no encuentran beneficios en su uso rutinario en pacientes de bajo riesgo en cirugía electiva de revascularización coronaria y proponen su uso en pacientes de alto riesgo.
 3. Hemofiltración continua. En la cirugía pediátrica se ha demostrado que el uso de la ultrafiltración durante la CEC mejora los parámetros hemodinámicos, reduce la activación del complemento y la liberación de citocinas. Además de estos efectos antiinflamatorios, la eliminación de agua permite aumentar el hematocrito. Finalmente se traduce en una mejor función cardíaca, mejor oxigenación pulmonar y disminución de RVP y menor duración de la VM postoperatoria^{95, 96}. El empleo de filtros para leucocitos en la línea arterial, así como modificaciones de la técnica de filtración, todavía no han demostrado claras ventajas en los pacientes adultos, no habiéndose detectado diferencias en los niveles de proteasas circulantes, así como en la evolución clínica. Por estos motivos, el empleo de estos filtros no se lleva a cabo de manera rutinaria.
 4. Cambios en los circuitos artificiales. Los circuitos recubiertos de heparina están asociados con la reducción en la activación leucocitaria y de la

liberación de citocinas, lo cual atenúa el SIRS posterior a la CEC. Comparado con los circuitos convencionales, Vroege et al^{97, 98} entre otros investigadores, demostraron que los circuitos recubiertos de heparina producían una menor activación de los elementos celulares de la sangre y de los mediadores humorales, encontrando mejoría en los índices pulmonares reflejados por RVP, fracción de shunt intrapulmonar y PO_2/FiO_2 .

5. Oxigenadores. Tanto los oxigenadores de membrana como los de burbuja producen activación del complemento. Lo que se ha observado en múltiples estudios es que los oxigenadores de burbuja producen mayor expresión de moléculas de adhesión, mayor liberación de radicales libres de oxígeno, y mayor liberación de proteasas por parte de los polimorfonucleares. Todos estos factores contribuyen a que tras el empleo de los oxigenadores de burbujas se observe una peor función ventilatoria, con mayor resistencia vascular pulmonar y mayor edema pulmonar, lo cual produce peor oxigenación tras las CEC⁹⁹.
6. **MANTENER LA VM CONTINUA DURANTE LA CEC.** La apnea derivada del cese de la VM durante la CEC se asocia con el desarrollo de microatelectasias, edema pulmonar hidrostático, disminución significativa de la compliance y altas tasas de infección postoperatoria además de promover adhesión de leucocitos al endotelio microvascular, que tras su activación y secuestro condiciona una liberación de citocinas, radicales libre y demás sustancias que provocan finalmente un daño pulmonar¹⁰⁰. En varios modelos animales se ha intentado demostrar que la ventilación durante periodos de isquemia pulmonar aporta efectos

protectores frente al daño de I/R¹⁰¹⁻¹⁰³, atribuidos a una mejor preservación de la PO₂ alveolar, del surfactante pulmonar, de la integridad del transporte epitelial, del movimiento ventilatorio sobre la vasculatura pulmonar y así como al beneficio de la distensión cíclica pulmonar. Primero Lamarche et al²⁷, en 2004, realizan un estudio en modelo experimental demostrando una mejoría en la oxigenación del grupo que mantiene la VM durante la CEC y muy recientemente, Inmura et al⁷² publican resultados también muy prometedores en modelo animal, tanto a nivel analítico clínico (PaO₂, A-a DO₂) como histológico mediante biopsia pulmonar. John et al²⁸ en un estudio randomizado con 23 pacientes, encuentran una mejoría en una serie de parámetros clínicos: agua extravascular pulmonar medida con PiCCO (pulsión medical systems) y en el tiempo de extubación en el grupo en el que mantuvo la VM sin encontrar diferencias significativas en cuanto a parámetros de intercambio gaseoso en un tiempo de seguimiento en el postoperatorio de 4 horas. Por lo tanto, mantener la VM durante la CEC parece una medida potencialmente beneficiosa¹⁰⁴.

7. Perfusión pulmonar durante la CEC. Durante la CEC el flujo pulmonar queda anulado y la perfusión bronquial (representada por 1-2% del gasto cardiaco) es la única responsable de la perfusión pulmonar. Sin embargo, la circulación bronquial se ve amenazada por la CEC y otros factores relacionados con la cirugía incluyendo el colapso pulmonar, la hipotermia y la pérdida del flujo pulsátil²⁵. Todo esto remarca la importancia que tiene la circulación pulmonar en la oxigenación alveolar, apoyada también por la experiencia adquirida en los en los trasplantes pulmonares donde

la arteria bronquial rara vez es reinsertada sin que por ello exista isquemia pulmonar obvia. El daño endotelial y el secuestro intrapulmonar de leucocitos inducido por la I/R incrementa la liberación de mediadores inflamatorios (citocinas) que contribuyen a la DPP. Varios autores apoyan que mantener la perfusión pulmonar durante la CEC pueda reducir el insulto isquémico y prevenir la DPP¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Se ha observado mejoría de la función pulmonar durante la CEC en animales, neonatos y adultos ¹⁰⁸⁻¹¹² pero la aplicación de esta estrategia necesita más estudios dada la complejidad e inconsistencia de los resultados encontrados. Las perspectivas futuras abogan por una asociación de VM durante la CEC junto con la perfusión pulmonar aunque también precisa de mas estudios para poder finalmente llevarse a cabo en la practica clínica diaria^{107, 113}.

1.5 CITOCINAS

Las citocinas (o citoquinas) son glucoproteínas que actúan como factores producidos mayoritariamente por leucocitos que intervienen en la regulación de las células del sistema inmune, así como en los procesos inflamatorios¹¹⁴. También pueden poseer otras muchas funciones como en embriogénesis, diferenciación y migración celular. Son moléculas de bajo peso molecular con una vida media muy corta que actúan a muy bajas concentraciones mediante la unión a receptores de alta afinidad¹¹⁵. Generalmente, no se detecta una producción constitutiva siendo necesaria la activación celular para que se produzcan cantidades suficientes para ejercer sus efectos biológicos¹¹⁶.

1.5.1 Propiedades y Características

Las citocinas ejercen un efecto autocrino (cuando se unen a receptores presentes en la propia célula productora) y paracrino (actuando sobre diferentes tipos celulares que se encuentran en su proximidad), aunque en ocasiones, pueden liberarse a la circulación sanguínea o linfática ejerciendo su efecto en otros órganos y tejidos.

Presentan dos características funcionales importantes, su pleiotropismo, de tal manera que una misma citoquina es capaz de ejercer efectos biológicos diferentes al actuar sobre distintos tipos celulares y su redundancia, varias citocinas pueden contribuir al desarrollo de la misma función en un determinado tipo celular. Una consecuencia de estas propiedades es que, en ausencia de una determinada citoquina, sus funciones pueden ser reemplazadas total o parcialmente por otras. Las acciones de las citocinas están englobadas dentro de un sistema funcional donde el efecto de una molécula está estrechamente regulado, positiva o negativamente, por otras moléculas del sistema.

Las podemos agrupar en cinco familias: factores transformadores de la diferenciación celular, IL, factores estimuladores de colonias, factores de necrosis tumoral e interferones.

Las IL son las citocinas que mayor efecto poseen en el sistema inmune, denominadas inicialmente así por ser moléculas que servían como señales de comunicación entre distintos tipos de leucocitos, se numeraron en función de su descubrimiento.

Las citocinas ejercen su efecto biológico a través de su unión con receptores específicos expresados en la superficie celular. Los receptores de citocinas son proteínas de membrana glicosiladas que constan de una región

extracitoplasmática de unión con la citoquina, una región transmembrana y una región citoplasmática que interviene en la transmisión de señales al interior de la célula. Según su estructura se dividen en cuatro familias según regiones comunes de homología dentro de los miembros de una misma familia.

Tipo	Nomenclatura
Superfamilia de Igs	IL 1RI, IL 1RII, M-CSFR, PDGFR, SCFR e IL 1RAcP
Familia del TNFR	TNFRI, TNFRII, TNFRIII y NGFR
Superfamilia de receptores citosinas	Clase 1: bc, gc, IL 2Rb, IL 3R, IL 4R, IL 5R, IL 7R, IL 9R, GM-SFR, EPOR y TPOR Mixtos: gp130, IL 6R, IL 11R, IL 12R, G-CSFR, LIFR, OSMR y CNTFR Clase 2: IFNRI, IFNRII, IL 10R, IFNRI2, IFNRII2
Receptores quimiocinas	Específicos: IL 8RA(CXCR1) y CXCR4 Compartidos unión quimiocinas CXC: IL 8RB y CXCR3 Unión quimiocinas CC: CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6 y CCR7

Igs: Inmunoglobulinas. TNFR: Receptor de Factor de necrosis tumoral

Los receptores funcionales son de alta afinidad, concentraciones bajas de citocinas son suficientes para una unión efectiva con su receptor y para desencadenar su efecto biológico correspondiente. Estos receptores se expresan en un número bajo en la superficie celular generalmente de unos pocos cientos de unos pocos miles de receptores por célula. La expresión de los receptores puede ser constitutiva, tiene lugar sin necesidad de ningún estímulo fisiológico o puede requerir que la célula sea activada previamente. La activación celular incrementa el número de receptores por célula. Muchos de los receptores son

complejos multicatenarios compuestos de una cadena que se une específicamente a la citoquina y de una cadena que traduce las señales al interior de la célula y que es compartida por otros receptores de citocinas¹¹⁷.

La unión de una citoquina a su receptor en la superficie de la célula diana produce su efecto biológico mediante la fosforilación de proteínas celulares. Éstas activan factores de transcripción produciéndose finalmente la transcripción de determinados genes cuyos productos proteicos son los que van a ejercer el efecto biológico correspondiente. La superfamilia de Inmunoglobulinas se señala por receptores con actividad tirosina cinasa. Para la familia del TNF, son necesarias unas proteínas citoplasmáticas denominadas factores asociados al receptor del TNF y para la superfamilia de los receptores de citocinas se señalizan por los denominados Jacks y Stats¹¹⁸.

1.5.2 Clasificación de las citocinas según el tipo de respuesta

Dependiendo de sus funciones biológicas las citocinas se dividen en tres categorías funcionales:

- A. **Citocinas implicadas en la respuesta innata**, tras el contacto con un agente extraño estas citocinas son producidas de forma inmediata por los monocitos y macrófagos activados, aunque también pueden ser producidas por linfocitos activados y otras células pertenecientes al sistema inmune.

Tipo	Efectos biológicos principales	Célula productora
IL 1^a	Proinflamatorias. Inducen síntesis de proteínas de fase aguda	Monocitos y macrófagos
IL 6	Proinflamatoria. Induce síntesis de proteínas de fase aguda. Regula hematopoyesis. Estimula secreción Igs	Monocitos y macrófagos
IL 8	Proinflamatoria. Quimiotaxis y degranulación de los neutrófilos	Macrófagos, células endoteliales y fibroblastos
TNFα	Proinflamatoria. Responsable del shock endotóxico. Pirógeno. Induce expresión de moléculas de adhesión	Monocitos, macrófagos, LT
IL 10, 19, 20, 22	Antiinflamatoria. Inhibe la expresión de citosinas y otros mediadores proinflamatorios y la expresión de MHC II Estimulan B e inducen síntesis Igs	Monocitos, macrófagos, LT, LB
IL12	Inductor diferenciación Th1. Estimula activación T y NK	Monocitos
IL 18	Estimula actividad citotóxica de T y NK	Células adrenales
IL 23	Estimula la actividad citotóxica de T y células NK	Células dendríticas
IFNα, IFNβ	Efecto antiproliferativo e inmunomodulador. Actividad antitumoral	Monocitos, fibroblastos

IL 6: Esta producida fundamentalmente por monocitos/macrófagos, fibroblastos, células endoteliales, linfocitos T y células del estroma de la médula ósea. Es una de las principales inductoras de la síntesis de proteínas de fase aguda, sobre todo de fibrinógeno, que contribuye a la respuesta inflamatoria de fase aguda. Además de su efecto en la

inflamación, promueve la diferenciación de linfocitos B hacia células plasmáticas, induciendo la producción de inmunoglobulinas¹¹⁹. Aumenta así mismo la producción de IL 2 y el desarrollo de los precursores hematopoyéticos dependientes de IL 3. La IL 6 precisa de IL 2, aunque sea en cantidades mínimas, para ejercer su acción favorecedora de la diferenciación. La IL 6 actúa como coestimulador de la activación de células T y de los timocitos.



Figura I.14 Principales acciones de la IL-6 sobre diferentes órganos¹¹⁵.

En CC, la IL-6 aparece en plasma a los 30min-2h de la CEC, alcanza un pico máximo a las 4-6h y precede al aumento de las proteínas de fase aguda¹²⁰. Además es un pirógeno endógeno, activador de la síntesis de proteínas de fase aguda y de la depresión miocárdica^{76, 121}. Respecto a otras citocinas, los niveles de IL 6 son más constantes durante la CC¹²².

IL 8: es un miembro de la familia alfa de las quimiocinas y es producida por una amplia variedad de células (monocitos, neutrófilos, células endoteliales, queratinocitos, fibroblastos, linfocitos T, plaquetas) tras su

estimulación a través de diferentes señales: IL 1, TNF α , endotoxina y diferentes virus. Ejerce un papel primordial en la iniciación de la RI al promover la quimiotaxis y posterior degranulación de los neutrófilos. También desarrolla una acción quimiotáctica sobre otras células entre las que se encuentran los linfocitos T y los basófilos, estimulando la liberación de histamina. Alguna de las acciones proinflamatorias del TNF α y la IL 1 son mediadas por la secreción de IL 8, actuando como un mediador secundario de los procesos inflamatorios¹²³.

Existen numerosos estudios que evidencian un incremento de IL 8 en plasma durante CEC, sus niveles en sangre preceden o coinciden con el pico de IL 6¹²². La aparición de IL 8 en plasma 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 órganos¹²⁴.

IL 10: es la citoquina antiinflamatoria e inmunosupresora por excelencia, producida por linfocitos TH2, así como por monocitos/macrófagos, linfocitos B, queratocitos entre otros¹²⁵. A través de la inhibición de la acción coestimuladora de macrófagos inhibe la proliferación y síntesis de citocinas en linfocitos T. En los macrófagos inhibe la síntesis de citocinas proinflamatorias como la IL 1, IL 6, IL 8 y el TNF α y aumenta la producción de un agente antiinflamatorio, el factor antagonista del receptor de IL 1¹²⁶.



Figura 1.15 Th1-Th2 son linfocitos que poseen capacidad distinta de producir citocinas.

Ambos tipos de linfocitos se inhiben mutuamente mediante IFN γ los Th1 y la IL-10 los Th2.

Los efectos antiinflamatorios de la IL 10 importantes para la CEC incluyen la inhibición de la síntesis de citocinas inflamatorias (IL 6, IL 8, TNF α). Se ha visto un incremento de niveles de IL 10 durante la CEC después de un incremento de citocinas proinflamatorias y quizás represente una respuesta endógena para limitar la respuesta inflamatoria^{122, 127}.

B. Citocinas implicadas en la respuesta inmune adaptativa, 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 mecanismo efectores de la respuesta inmune adaptativa. Los linfocitos Th, 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 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 γ y TNF α , mientras que los Th2 producen IL 4, IL 5, IL 10 e IL 13. Se han descrito otras subpoblaciones de linfocitos T CD4+ efectores que secretan un perfil de citocinas diferentes y llevan a cabo funciones específicas. Es el caso de los linfocitos T reguladores. 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 δ y TNF α . 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 β .

Citoquina	Efectos biológicos principales	Cél. productora
IL 2	Induce proliferación de T, B y NK. Citotóxica e inflamatoria	Th y Tc, Th1, Tc
IFNγ	Incrementa la expresión de MHC-I y II. Activa macrófagos y NK. Inhibe proliferación de Th2	Th1, Tc, NK
TNFα	Proinflamatoria. Pirógeno. Induce moléculas de adhesión	LTh1, Tc
IL-4	Inductor de la diferenciación Th2. Inhibe citocinas y mediadores proinflamatorios. Estimula el crecimiento y diferenciación de linfocitos B. Induce IgE e IgG4	Th2, mastocitos, basófilos
IL-5	Diferenciación proliferación y activación de eosinófilos	LTh2
IL-10	Inhibe expresión de citocinas y otros mediadores proinflamatorios y la expresión de MHC-I y moléculas de adhesión en monocitos. Estimula B e induce IgG	LTh2, monocitos, macrófago, LB
IL-13	Inhibe expresión de citocinas. Estimula crecimiento y diferenciación de B y promueve cambio de isotipo a IgE	Th2
IL-16	Quimiotáctico de T	Tc
TGFβ	Inmunosupresora. Inhibe el crecimiento de muchos tipos celulares, la síntesis de citocinas y la citotoxicidad natural	T activados
GM-CSF	Desarrollo y diferenciación de granulocitos y macrófagos	T activados

C. Citocinas implicadas en el desarrollo de células inmunocompetentes, son un amplio grupo que promueven el crecimiento y diferenciación de las células sanguíneas maduras a partir de células inmunocompetentes.

Son producidas por células del estroma de la médula ósea o por linfocitos maduros activados. Algunas de estas citocinas reciben el nombre de factores estimulantes de la formación de colonias (CSF) por su capacidad para estimular la formación de colonias celulares en los cultivos de médula ósea.

D. Citocinas implicadas en inflamación e inmunosupresión, en relación a la RI podemos distinguir citoquinas proinflamatorias que favorecen el desarrollo de la misma, mientras que otras ejercen un efecto supresor de la inflamación, las antiinflamatorias. Entre las citocinas antiinflamatorias e inmunosupresoras que inhiben el crecimiento celular o suprimen la secreción de otras citocinas, se encuentran: 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 citoquina inmunosupresora por excelencia como hemos visto anteriormente. También se incluye el TGF β que inhibe el crecimiento y la función de muchos tipos celulares, la síntesis de determinadas citocinas y la actividad citotóxica natural y específica. Los interferones I alfa y beta también son supresores debido a su capacidad antiproliferativa y a su efecto regulador de la producción de citocinas antiinflamatorias. En el grupo de las citocinas con actividad proinflamatoria se incluyen las producidas por los monocitos y macrófagos activados durante las RI innatas, aunque también pueden estar producidas por linfocitos activados y otras células no pertenecientes al sistema inmune. Las principales citocinas que participan en los fenómenos inflamatorios son la IL 1, IL 6 y TNF α y algunos miembros de

las quimiocinas (IL 8). Otra importante citoquina proinflamatoria es el IFN δ producido por los linfocitos Th1 en las respuestas inmunes específicas y por las células NK activadas.

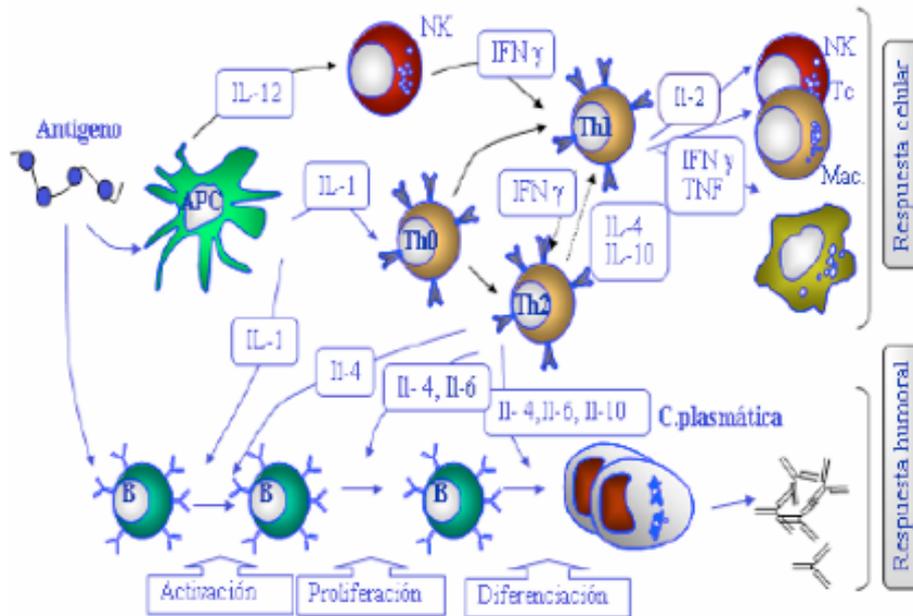


Figura 1.16 Principales puntos de acción de las citocinas sobre la respuesta inmune.

1.5.3 Medición de citocinas:

La actividad biológica de las citocinas se puede medir con distintas modalidades de bioensayos, utilizando, por ejemplo, líneas celulares cuya función depende de la presencia del factor que se quiere estudiar. En la actualidad, se utiliza como técnica más habitual inmunoensayos en fase sólida, como el ELISA para cuantificar la concentración de citocinas en fluidos biológicos y el ELISPOT para conocer el número de células productoras. También es posible cuantificar y caracterizar las células productoras identificando las citocinas intracelulares mediante citometría de flujo. Otra posibilidad es la utilización de técnicas de RT-PCR cuantitativa que permiten detectar y medir los niveles de RNAm que

codifican una determinada citocina.

1.5.4 Liberación de mediadores inflamatorios durante la cirugía de revascularización coronaria con CEC en relación a la VM.

Como se ha revisado previamente, numerosos estudios clínicos y experimentales han demostrado que durante la CC con CEC se produce una liberación de citocinas pro y antiinflamatorias a nivel sistémico cuantificables en plasma. Sin embargo, la respuesta inflamatoria local, a nivel pulmonar, ha sido menos estudiada.

El aumento de las citocinas a nivel plasmático en CC puede estar promovido por múltiples factores durante la CEC, pero se sabe que el principal causante del mismo es la I/R. El daño por I/R a nivel miocárdico ha sido ampliamente demostrado con el aumento de citocinas proinflamatoria ^{128, 129}. El daño por I/R a nivel pulmonar también ha sido ampliamente estudiado y da lugar a un rápido aumento de trombina, complemento (principalmente C3 y C5a), mediadores derivados del ácido araquidónico y citoquinas pro y antiinflamatorias. La IL 8 es una de las citocinas más importantes del daño por I/R pulmonar; su concentración en el tejido pulmonar se correlaciona inversamente con la función pulmonar y directamente con la mortalidad tras un trasplante pulmonar¹³⁰. Farivar et al¹³¹ demostraron mediante un modelo animal el efecto protector de la IL 10 frente al daño por I/R pulmonar. A este daño se suman otros derivados del cambio en la estructura broncoalveolar (atelectasia) y de la ventilación mecánica¹³² que conducen a la activación de polimorfonucleares a nivel pulmonar, y que finalmente desembocan en un aumento de productos que contribuyen a la respuesta inflamatoria sistémica¹³³. Se han estudiado a través de las citocinas plasmáticas como influyen los modos ventilatorios utilizados

durante la CC^{134, 135}.

A nivel pulmonar la medición de las IL en BAL refleja el grado de actividad inflamatoria que tiene lugar en el alveolo. En varios modelos animales^{133, 136} se ha estudiado la respuesta pulmonar de las IL tras el uso de estrategias ventilatorias potencialmente lesivas demostrando aumentos de las IL proinflamatorias en BAL. En humanos, los estudios de RI a nivel pulmonar con BAL se han realizado sobretodo en el SDRA¹³⁷. Estudios dirigidos a la aplicación de modos ventilatorios en cirugía de revascularización coronaria y la medición de IL en BAL son limitados.

Como se explica más arriba, hay múltiples factores asociados a la CC que son causantes de la DPP pero, principalmente, la ausencia de VM durante la CEC junto con el daño I/R pulmonar provoca una activación de células polimorfonucleares, en parte promovida por el aumento de IL 8 y en parte por el secuestro y activación de neutrófilos a nivel pulmonar con la consiguiente liberación de citocinas, principalmente IL 6, IL 8 e IL 10. La IL 8 es una de las más importantes citocinas proinflamatorias responsables del daño pulmonar en la I/R. Induce el aumento de TNF α y INF γ a través de la activación de los neutrófilos pulmonares. Este aumento de la migración de neutrófilos hacia el endotelio pulmonar, así como la atracción de polimorfonucleares, estimula la producción de IL 1, IL 2, IL 4 e IL 6. Por el contrario, la IL 10 ejerce una acción protectora contra el daño pulmonar por I/R al inhibir la RI y la inmunidad celular mediada por las células T. Habitualmente hay un balance entre las citoquinas pro y antiinflamatorias y ante un estímulo se produce una liberación de citocinas proinflamatorias seguido de la liberación de citocinas antiinflamatorias que limitan la respuesta ante la agresión.

2. ESTADO ACTUAL DEL TEMA. MARCO TEÓRICO

La DPP persiste como un problema clínico muy importante presente en la mente de todos los profesionales implicados en el manejo perioperatorio de los pacientes sometidos a CC. A pesar de que en la mayoría de los pacientes se manifiesta de forma subclínica y solo un 0,4-3% presenta la forma clínica más grave, un verdadero SDRA, la mortalidad asociada a este último es mayor del 50%, representando unas cifras nada despreciables con una morbilidad elevada que conlleva un postoperatorio prolongado con un aumento de la estancia hospitalaria, que justifican la búsqueda continua de estrategias para mejorar el SDPP.

El conocimiento de los factores implicados en su aparición nos permite avanzar en el estudio de las estrategias terapéuticas para intentar mitigar su desarrollo. Su etiología multifactorial ha quedado demostrada tras muchos años de investigación, pero los principales factores que lo explican son el cese de la ventilación dando lugar a la aparición de atelectasias y el daño por isquemia/reperfusión a nivel pulmonar.

Las medidas de protección cardiaca que se llevan a cabo durante la CC con CEC para evitar al máximo el daño I/R no tienen lugar a duda, pero no sucede así con los pulmones, los cuales se ha demostrado que sufren un daño por I/R junto a la agresión ventilatoria, entre otros, que justifica la aparición de complicaciones pulmonares en el postoperatorio de CC.

Muy recientemente se han planteado otras medidas terapéuticas esperanzadoras como mantener la VM durante la CEC. Hasta la fecha, la evidencia de los claros beneficios de esta estrategia son inconsistentes pero prometedores. Los estudios publicados se basan principalmente en parámetros de funcionalidad clínica con un amplio desconocimiento de la respuesta inflamatoria. Por lo tanto, estudiar

este comportamiento justifica la realización de nuevos estudios siguiendo esta línea de investigación.

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

3.1 HIPÓTESIS

Nuestra hipótesis de trabajo consiste en que mantener la ventilación mecánica durante la CEC puede ser una medida de protección pulmonar. Para verificarlo analizaremos varias interleuquinas proinflamatorias y antiinflamatorias medidas en muestras pulmonares y sistémicas.

3.2 OBJETIVOS:

3.2.1 Objetivo Principal

Analizar y comparar la RI a nivel pulmonar y sistémico en el postoperatorio inmediato de cirugía de revascularización coronaria en dos grupos de pacientes (un grupo sometido a VM durante la CEC y otro grupo no ventilado) mediante la determinación de IL proinflamatorias (IL 6 y IL 8) y antiinflamatorias (IL 10) en BAL y sangre.

3.2.2 Objetivos Secundarios

1. Analizar y comparar la RI a nivel sistémico en las primeras 48h del postoperatorio en los dos grupos mediante otros parámetros inflamatorios (PCR, leucocitos, neutrófilos) en sangre.
2. Analizar la Ratio IL6/IL10 en sangre y BAL como medida de respuesta inflamatoria global.
3. Valorar la DPP mediante la PO_2/FiO_2 , radiografía de tórax y horas de intubación en ambos grupos.
4. Analizar la correlación de las IL a nivel pulmonar y sistémico con la DPP en ambos grupos así como la correlación entre las IL en BAL con la PO_2/FiO_2 y PCR.
5. Valorar si existen diferencias entre los grupos estudiados respecto a parámetros hemodinámicos: PAPm, IRVP, PCP, IC, IRVS y PVC así como en parámetros de daño miocárdico: Troponina T, CPK y Pro-BNP.
6. Valorar diferencias entre los grupos estudiados en cuanto a complicaciones en el postoperatorio, tiempo de estancia en Reanimación y hospitalaria, mortalidad perioperatoria y a los 24 meses postcirugía.

4. MATERIAL Y MÉTODO

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio unicéntrico, prospectivo, comparativo y aleatorizado, para evaluar el papel de la VM durante la CEC en paciente de Cirugía de Revascularización Coronaria mediante la medición de la RI a través de las IL a nivel pulmonar y sistémico.

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético y Científico de la Fundación para la Investigación del Hospital Universitario La Fe en Julio del 2009. Los pacientes incluidos en el estudio fueron informados y dieron su consentimiento por escrito.

4.1.1 Diseño básico

El cálculo del tamaño muestral (N) para cada grupo de pacientes se realizó con el programa Epidat 2.1 considerando como variable fundamental la elevación de citocinas en cirugía de revascularización coronaria y sirviéndose de la bibliografía preexistente. Para alcanzar una potencia=0.80 y un nivel de significación de $\alpha=0,05$, el tamaño muestral necesario en cada grupo, para encontrar diferencias estadísticamente significativas de tamaño grande (efecto 0,8) en las citocinas, es de N=18, decidiendo aumentar el tamaño muestral ya que se determinan variables secundarias y sería deseable detectar efectos de tamaño menor (0,5-0,6).

Se incluyeron finalmente 50 pacientes sometidos a Cirugía electiva de Revascularización Coronaria con CEC en el Hospital Universitario la Fe de Valencia en un periodo de 9 meses (2009-2010). Estos pacientes fueron divididos en dos grupos mediante un método de aleatorización simple.

- A) Grupo A: grupo de pacientes en los que se mantuvo la VM durante la CEC con un Vt 5ml/Kg y 5rpm con FiO₂ 50%.

B) Grupo de B: grupo en el que se interrumpió la VM, dejándolo al aire ambiente.

En el grupo A se incluyeron 24 pacientes y en el grupo B 26 pacientes.

Se analizaron una serie de variables clínicas e inmunológicas determinadas en distintos puntos cronológicos del proceso (basal, 6h tras el desclampaje aórtico, 24h y 48h del mismo) para poder realizar un estudio comparativo de los dos grupos.

4.1.2 Criterios de Selección

Población a estudio:

Pacientes sometidos a Cirugía electiva de Revascularización Coronaria con CEC

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años de edad
- Cirugía Electiva

Criterios de exclusión:

- Cirugía de Urgencia
- Reintervención quirúrgica
- Infarto de miocardio en las 6 semanas previas a la cirugía
- Enfermedad pulmonar inflamatoria o infecciosa 1 semana antes de la cirugía
- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 30%
- Creatinina \geq 2mg/dl
- Disfunción hepática crónica
- Uso de corticoides en las ultimas 6 semanas

4.2 METODOLOGÍA

4.2.1 Datos de la Historia Clínica:

De cada paciente se recogieron los siguientes datos:

Preoperatorio:

Datos Demográficos:

- Edad y sexo
- Peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y superficie corporal total (SCT)

Antecedentes personales

- Hipertensión arterial (HTA)
- Diabetes Mellitus (DM)
- Hábito tabáquico
- Dislipemia
- Enfermedad respiratoria crónica
- Arteriopatía periférica
- Accidente cerebro-vascular
- Prueba de función respiratoria

Clínica previa a la cirugía:

- Valoración funcional de Insuficiencia Cardíaca con la Escala NYHA (New York Heart Association):
 - *Clase I:* no limitación de la actividad física. La actividad ordinaria no ocasiona excesiva fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.

- *Clase II:* ligera limitación de la actividad física. Confortables en reposo. La actividad ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
 - *Clase III:* Marcada limitación de la actividad física. Confortables en reposo. Actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
 - *Clase IV:* incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin disconfort. Los síntomas de insuficiencia cardíaca o de síndrome anginosos pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física, el disconfort aumenta.
- Clínica de angina: Clasificación de angina, según su gravedad y limitación funcional, dividida en cuatro grados según la Sociedad Cardiovascular Canadiense:
- Clase I: la actividad física de rutina no produce angina.
 - Clase II: ligera limitación a la actividad ordinaria; el dolor aparece al caminar con paso normal dos o mas travesías o subir más de un piso.
 - Clase III: marcada limitación en la actividad física ordinaria; el dolo aparece al subir un piso o caminar con paso normal una travesía.
 - Clase IV: incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin síntomas.

- IMA Q y no Q: definido como historia clínica de dolor torácico isquémico que dure más de 30 minutos, con cambios electrocardiográficos en una serie de trazos y movilización de biomarcadores séricos, en nuestro caso diagnosticado más allá de las 6 semanas previas a la cirugía

Ecocardiografía y estudio hemodinámico prequirúrgico:

- Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
- Valoración de las válvulas: estenosis, insuficiencia
- Árbol coronario

Valoración del paciente y del riesgo cardiovascular:

APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) para cuantificación de la gravedad de un paciente independientemente del diagnóstico.

EUROSCORE II (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation II) como modelo para valoración de riesgo en CC.

Intraoperatorio:

- Tiempo de cirugía
- Tiempo de CEC
- Tiempo de isquemia (clampaje aórtico)
- Temperatura mínima en CEC
- Número de bypass (arteriales, venosos)
- Utilización de drogas vasoactivas, marcapasos o balón de contrapulsación aórtico
- Transfusión de concentrado de hematíes, plasma fresco congelado y plaquetas

- Complicaciones intraoperatorias
- Datos de bioquímica, hemograma y hemostasia tras la inducción: Creatinina, PCR, Troponina T, CK-MB, NT-proBNP, recuento de las tres series celulares
- Datos hemodinámicos tras la inducción: índice cardiaco (IC), índice de resistencias vasculares sistémicas (IRVS), índice de resistencias vasculares pulmonares (IRVP), saturación venosa mixta (SVO₂), presión arterial media (PAM), presión arterial pulmonar media (PAPm) y presión venosa central (PVC)
- Parámetros respiratorios: PO₂/FiO₂ basal

Postoperatorio:

Todos los datos se recogieron a las 6h, 24 y 48h tras el desclampaje aórtico.

Datos de bioquímica, hemograma y hemostasia:

- Creatinina
- PCR
- Troponina T, CPK-MB, NT-proBNP
- Recuento de las tres series celulares

Parámetros hemodinámicos:

- IC
- IRVS
- IRVP
- SVO₂
- PAM
- PAPm
- PVC

Parámetros respiratorios:

- PO_2/FiO_2
- Radiografía de tórax
- Horas de intubación
- Reintubación

Complicaciones:

Disfunción Pulmonar Postcirugía Cardíaca: bajo el título de DPP se recoge un amplio abanico de posibilidades de manifestación del mismo que van desde hipoxemia arterial hasta ALI/SDRA.

- **Hipoxemia arterial:** definida por $PO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg sin criterios de ALI/SDRA
- **ALI:** cuando cumple los criterios: inicio brusco y persistente, hipoxemia definida por $PO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg pero > 200 mmHg, infiltrados radiológicos bilaterales difusos compatibles con edema agudo de pulmón y ausencia de signos de hipertensión auricular izquierda o medida directa de la presión de enclavamiento pulmonar ≤ 18 mmHg
- **SDRA:** cuando cumple los siguientes criterios: inicio brusco y persistente, hipoxemia definida por $PO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg, infiltrados radiológicos bilaterales difusos compatibles con edema agudo de pulmón y en ausencia de signos clínicos de hipertensión auricular izquierda o medida directa de la presión de enclavamiento pulmonar ≤ 18 mmHg

Complicaciones respiratorias radiológicas:

- Atelectasia, derrame pleural e infiltrado intersticial

Complicaciones Sistémicas:

- **SIRS:** Definición según los criterios de la SCCM/ACCP de 2001: la presencia de dos o más de las siguientes condiciones: Temperatura $>38^{\circ}\text{C}$ ó $<36^{\circ}\text{C}$, Frecuencia Cardíaca > 90 latidos por minuto, Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones por minuto ó $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg, Leucocitos > 12000 , $< 4000/\text{mm}^3$ o $>10\%$ de formas inmaduras
- **Sepsis**, definida como la RIS a la infección. Incluye las mismas condiciones expuestas anteriormente junto con la evidencia de infección mediante cultivos

Complicaciones Cardíacas:

- **IMA perioperatorio**, definido como dolor precordial con elevación significativa de enzimas cardíacas junto con cambios electrocardiográficos como elevación de ST o aparición de nuevas ondas Q
- **Síndrome de Bajo Gasto Cardíaco (SBGC)**, definido como $\text{IC} < 2-2,4$ l.min.m⁻² y evidencia de disfunción orgánica como elevación del ácido láctico o un descenso en la diuresis $< 0,5$ ml/kg/h durante más de una hora
- **Otras** complicaciones: reintervención quirúrgica por hemorragia postoperatoria, arritmia por Fibrilación Auricular (ACxFA).

Complicaciones Renales:

- **Fracaso renal agudo** definido como la elevación de creatinina $> 2\text{mg/dl}$ correspondiente al estadio 2 de la escala AKIN (Acute Kidney Injury Network)

Complicaciones Neurológicas:

- **Disfunción neurológica transitoria (AIT):** déficit neurológico menor de 24h con recuperación posterior completa y sin hallazgos en prueba de imagen cerebral (TAC)
- **Accidente cerebral isquémico o hemorrágico (ACV):** déficit neurológico persistente mas de 24h y con hallazgos compatibles en TAC cerebral
- **Síndrome confusional agudo o Delirium** síndrome caracterizado por alteración del nivel de conciencia y de la atención, así como de diversas funciones cognitivas de inicio agudo y curso fluctuante

Estancia

- Días de estancia en Reanimación
- Días de estancia Hospitalaria

Mortalidad

- Éxitus en el postoperatorio inmediato
- Éxitus a los 24 meses

4.2.2 Técnica anestésico-quirúrgica.

4.2.2.1 Monitorización:

Se monitoriza de forma continua la FC y el ECG de cinco derivaciones con D II y V5 en pantalla, la pulsioximetría digital, la capnografía, la presión de arterial invasiva (PAI) con catéter arterial radial y la temperatura con termómetro faríngeo y temperatura venosa central. Sondaje vesical y control de diuresis. Tras

la inducción se canaliza una vía central en vena yugular interna con inserción de catéter de Swan-Ganz (Monitor Vigilance de Edwards Critical Care) para medición continua de PAP, PCP, IRVP, IC, IRVS, PVC y SvO₂. Controles gasométricos de arteria radial seriados para medición de ph, PO₂, PCO₂, Hb, Hto, calcio, potasio, glucemia y ácido láctico.

4.2.2.2 Inducción y mantenimiento:

Tras una adecuada preoxigenación se induce con una combinación de midazolam (0,04mg/kg), etomidato (0,2mg/kg) y fentanilo (1-2µgr/kg). Como relajante muscular se utiliza cisatracurio (0,1-0,2mg/Kg) y en caso de precisar inducción de secuencia rápida succinilcolina (1mg/Kg).El mantenimiento se realiza con anestesia general balanceada con sevoflurane, fentanilo o remifentanilo y cisatracurio en perfusión continua.

En cuanto a la monitorización peroperatoria: ECG a de 5 derivaciones, PAI en arteria radial izquierda, pulsioximetría, end-tidal de CO₂, PVC y catéter de arteria pulmonar.

La ventilación mecánica durante la fase previa y posterior a la CEC se mantiene con una mezcla de O₂/Aire con un volumen tidal de 6-8 ml/kg, una frecuencia respiratoria 12 respiraciones/minuto, relación I:E 1:2, PEEP 5 cmH₂O y una FiO₂ 0,5 para conseguir normocapnia (PCO₂ 35-40mmHg). Durante la fase CEC, los enfermos del grupo A (grupo de VM) se mantienen con un Vt 5ml/Kg y 5rpm con FiO₂ 50% y los enfermos del grupo B (sin VM) se dejan al aire ambiente. Se utiliza un respirador Temel Supra-CM para proporcionar esta ventilación.

4.2.2.3 Técnica quirúrgica:

La intervención quirúrgica se realiza con esternotomía media. Pericardiotomía en T invertida y referenciado con puntos simples de seda. Identificación de las dianas vasculares para decidir la estrategia de revascularización. Obtención de injertos vasculares. Disección de arteria mamaria interna izquierda como injerto pediculado y extracción de injerto vascular libre procedente de la vena safena mayor izquierda con técnica de incisión por puentes. Canulación para CEC sobre región distal de la aorta ascendente para cánula arterial y a nivel de orejuela derecha para cánula venosa única cavoatrial. Colocación de bolsas de tabaco para cardioplejia anterógrada, sobre tercio medio de aorta ascendente, y retrógrada, en aurícula derecha para canalización indirecta de seno coronario. Heparinización sistémica (3 mg/kg) para un tiempo de coagulación activado (TCA) por encima de 400 segundos medido con ACT PLUS® System Medtronic. Escisión de arteria mamaria y ligadura distal. Introducción de cánulas para establecimiento de CEC. Pinzado aórtico e inicio del periodo de isquemia miocárdica. Se administra cardioplejia de inducción hemática fría por vías anterógrada y retrógrada. Dosis de mantenimiento por vía retrógrada y por puentes coronarios. Se procede a la realización de anastomosis distales. Recalentamiento e infusión de reperfusión miocárdica caliente por vías retrógrada y anterógrada. Colocación de cables de marcapasos biventriculares y auriculares. Despinzado aórtico y fin del periodo de isquemia miocárdica. Se realizan anastomosis proximales, previo pinzado lateral de la aorta, con sutura continua. Se procede al llenado progresivo y fin de la CEC. Medición de flujos en los injertos vasculares. Decanulación, hemostasia, colocación de drenajes y cierre esternal por planos.

4.2.2.4 Características de la CEC:

Se utiliza un oxigenador de membrana de difusión con fibra hueca Jostra QUADROX PLS (Maquet Cardiopulmonary) y bomba centrífuga Medtronic BioMedicus® (Bio-System BPX-80).

El cebado del circuito de la CEC se realiza con soluciones cristaloides y coloides: ringer lactato 500ml, succinato de gelatina (Gelafundina®) 500ml, manitol al 20% (50gr), bicarbonato sódico 1M (50ml), heparina sódica (30mg), sulfato de magnesio 1,5gr, lidocaína 200mg y potasio 5mEq.

No se añade a ninguno de los enfermos corticoides en el cebado de la bomba.

Para la preservación del miocardio se utiliza 1000ml de solución de cardioplejia hemática en proporción 4:1 Cardi-Braun Mantenimiento (B.Braun Medical) anterógrada y retrógrada, con dosis de reinyección de 400ml sin sobrecarga de potasio cada 20 minutos a 4°C.

La reperfusión caliente se realiza con solución de 400ml de Cardibraun Reperfusión (B. Braun Medical S.A) a 38°C.

Al finalizar la CEC se revierte la heparinización con protamina a razón de 1mg por cada 100UI de la dosis inicial de heparina con control posterior de TCA.

4.2.3 Variables Analizadas:

Tiempos de análisis:

T0: Basal (post inducción anestésica)

T1: a las 6h del desclampaje aórtico

T2: a las 24h del desclampaje aórtico

T3: a las 48h del desclampaje aórtico

Parámetros inmunológicos:

Se analizaron tres IL en BAL en los tiempos T0 y T1 y en sangre (plasma) en T0, T1, T2 y T3.

IL-6

IL-8

IL-10

Parámetros Respiratorios:

PO₂/FiO₂

Radiografía tórax a las 24 y 48 horas

Parámetros hemodinámicos:

IC, IRVS, IRVP, PAP, PCP, PVC, SvO₂, PAM en T0, T1, T2 y T3

Parámetros bioquímicos, hemograma y hemostasia:

Creatinina, PCR, CPK-MB, Troponina T, Pro-BNP

Hb, Hto, leucocitos (neutrófilos, monocitos, linfocitos), plaquetas

Fibrinógeno

4.2.4 Protocolo de laboratorio para el análisis inmunológico:

4.2.4.1 Aparatos:

1. Centrífuga (Thermo Scientific®)
2. Congelador a -80°C (RS Biotech)
3. Agitador Vortex Velp Scientifica ZX-3
4. Balanza de precisión (Mettler Instrumente AG, Greifensee Zurich)
5. Espectrofotómetro SpectraMax®Plus 384 (Molecular Devices)

4.2.4.2 Procesamiento de las muestras

A. Determinación de Interleuquinas. Técnica ELISA (Enzyme-Linkend Immunosorbent Assay)

El análisis de las interleuquinas en BAL y plasma se realizó por el mismo investigador en el Laboratorio de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia mediante la Técnica ELISA.

Esta técnica se basa en la detección de un antígeno inmovilizado sobre una fase sólida mediante anticuerpos que directa o indirectamente producen una reacción cuyo producto, por ejemplo un colorante, puede ser medido espectrofotométricamente.

Para la cuantificación de las IL en este estudio, se empleó un ELISA tipo sándwich específico para cada uno de ellas:

- Human IL-6 ELISA set (B.D.OptEIA™)
- Human IL-8 ELISA set (B.D.OptEIA™)
- Human IL-10 ELISA set (B.D.OptEIA™)

Pasos de la técnica ELISA:

1. Se une una cantidad fija de un anticuerpo de captura a unos pocillos.
2. Sobre estos pocillos se añaden las soluciones exploradas que contienen antígenos (IL) a una concentración desconocida (muestras) o una serie d soluciones estándar con antígenos conocida (curva estándar) que se unirán al anticuerpo de captura inmovilizado previamente.

3. Los antígenos no ligados se retiran mediante lavado y se procede a añadir el segundo anticuerpo, el de detección formando un sándwich: anticuerpo de captura-antígeno-anticuerpo de detección.
4. Se añade la enzima estreptavidina-HRP, que se unirá al anticuerpo de detección.
5. Se añade el substrato Tetrametilbenzidina (TMB), o que produce un color azul, en proporción a la cantidad de anticuerpo de detección (y consecuentemente de antígeno) que haya en la muestra.
6. Se añade la solución de parada, que cambiará el color de los pocillos de azul a amarillo.

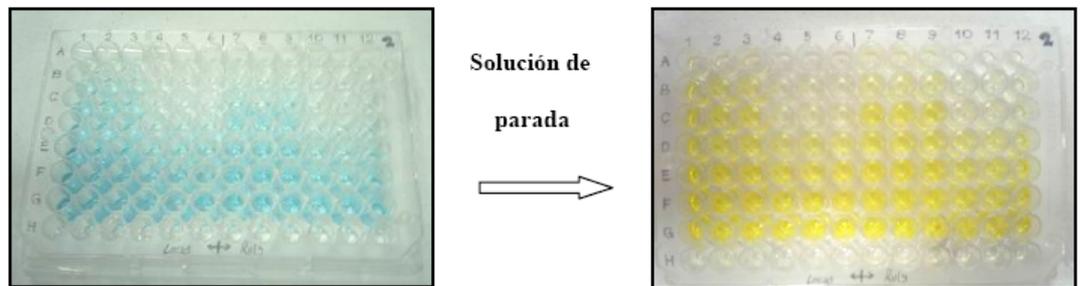


Figura IV.1 Placa de ELISA al final de la técnica.

7. Se procede a la lectura espectrofotométrica de la absorbancia a 450nm.



Figura IV.2 Espectrofotómetro SpectraMax®Plus 384 (Molecular Devices)

Una vez se ha obtenido la densidad óptica (DO) de los estándares y conociendo su concentración, se traza una curva patrón a partir de la cual y, con los valores de DO de cada muestra, se obtendrán los valores de concentración de las IL para cada muestra. La DO leída deberá ser proporcional a la cantidad de antígeno presente en la muestra.

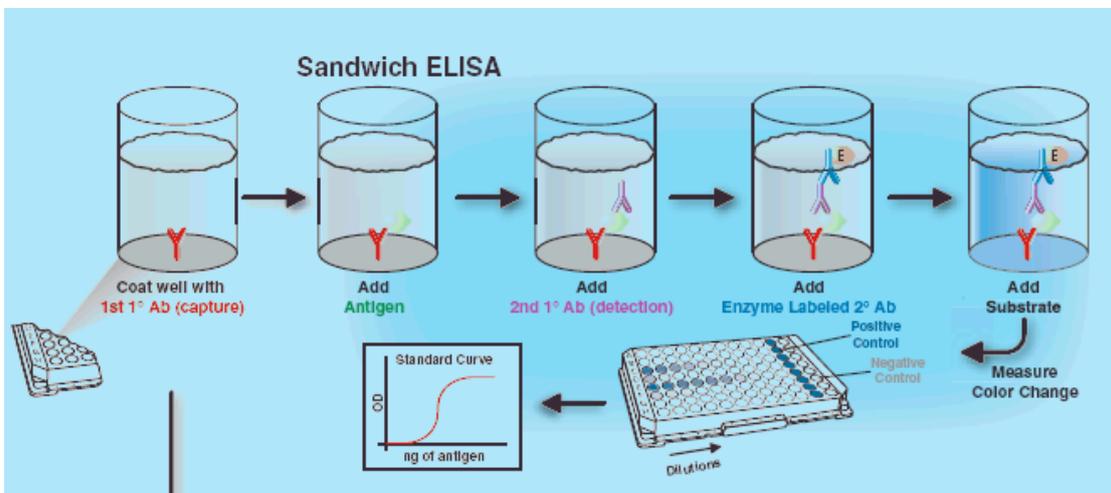


Figura IV.3 Pasos de técnica ELISA

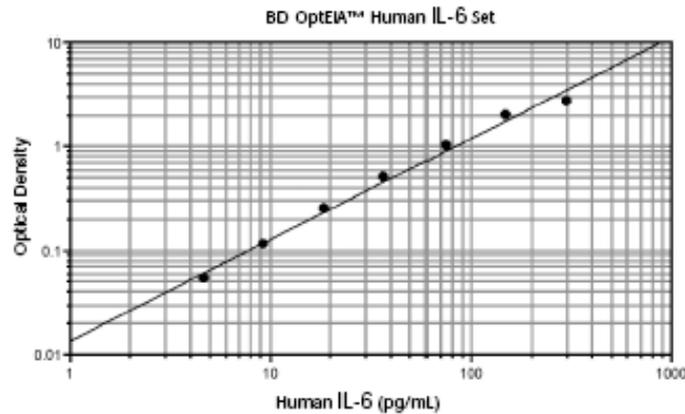


Figura IV.4 Curva de concentración de IL-6 en función de la DO.

B. Preparación de las muestras:

La **técnica del BAL** se realizó según las Recomendaciones Técnicas y Directrices de BAL del Report of the European Society of Pneumology Task Group on Broncoalveolar Lavage¹³⁸. Sistemáticamente, el fibrobroncoscopio se inserta hasta el bronquio del segmento medial del lóbulo medio derecho y se instilaron 100 ml de Suero Salino Isotónico 0,9% estéril a temperatura ambiente. El líquido recuperado por aspiración fue introducido en un frasco de plástico estéril.

Tras filtrar, centrifugar y recoger el sobrenadante, las muestras fueron congeladas en tubos de ependorf a -80°C hasta la determinación de niveles con la técnica de inmunoanálisis ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay).

La **extracción de muestras sanguíneas** se realizó a través de la arteria radial izquierda obteniéndose 6 ml que se depositaron en 3 tubos secos. Tras centrifugar a 3000rpm durante 10 minutos y recoger el sobrenadante, las muestras fueron congeladas en tubos de ependorf a -80°C hasta la determinación de niveles que se realizó mediante la técnica de inmunoanálisis ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)

C. Preparación de los reactivos:

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

Contenido de kit:

- 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.

Soluciones y tampones utilizados en la técnica:

- Coating Buffer (tampón de revestimiento): preparación del tampón bicarbonato. NaHCO_3 0,84g, NaCO_3 0,35g medidos en balanza de precisión y añadir hasta 100 ml de H_2O . 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% Tween20 (Biotrin). Preparado en fresco máximo para 3 días y almacenado a 2-8 °C.
- Solución sustrato: Tetrametilbenzidna (TMB) y peróxido de Hidrógeno. (BD Pharmingen™ TMB Substrate Reagent Set)
- Solución parada: 1M H_3PO_4

Preparación de la curva estándar:

Se reconstruye el estándar liofilizado, calentándola hasta temperatura ambiente y añadiendo 1ml de agua deionizada, se deja equilibrar 15min y posteriormente se alícuota en viales de polipropileno 50 μ L por vial y se congela a -80°C para su almacenamiento.

IL 6:

- Se prepara 300 pg/ml de la estándar, previa descongelación y mezcla en vórtex. Se añaden 300 μ L de diluyente de ensayo en 6 tubos. Se realizan las diluciones añadiendo 300 μ L de cada estándar al próximo tubo mezclando en el vórtex después de cada transferencia. Consiguiendo de esa forma la sucesivas concentraciones: 300 pg/ml, 150 pg/ml, 75 pg/ml, 37,5 pg/ml, 18,8 pg/ml, 9,4 pg/ml, 4,7 pg/ml. El diluyente de ensayo sirve como cero estándar con 0 pg/ml.

IL 8:

- Se prepara con la dilución inicial 200pg/ml y las sucesivas concentraciones de la estándar 100 pg/ml, 50 pg/ml, 25 pg/ml, 12,5 pg/ml, 6,3 pg/ml, 3,1 pg/ml.

IL 10:

- Se prepara con la dilución inicial 500 pg/ml y las sucesivas concentraciones de la estándar 250 pg/ml, 125 pg/ml, 62,5 pg/ml, 31,3 pg/ml, 15,6 pg/ml, 7,8 pg/ml.

D. Análisis y procedimiento del ensayo:

El día de la determinación de las IL se descongelaron los sueros y BAL a analizar 2h antes hasta encontrarse a temperatura ambiente. Posteriormente se

homogeneizaron en el vórtex. Se realizaron los ensayos de ELISA según la metodología propuesta por el fabricante BD Biosciences.

Una vez preparados los reactivos y descongeladas las muestras, se prepararon las placas. Los ocho estándares se analizaron como muestras en cada placa. Se dispusieron 48 muestras por cada placa, incluyendo la curva estándar y analizando por duplicado las muestras ocupando un total de 96 pocillos.

Pasos del procesado:

1. Cubrir los pocillos de la placa con 100 μ L de anticuerpo de captura diluido en tampón de revestimiento e incubar toda la noche a 4°C.
2. Retirar el contenido de los pocillos y lavar 3 veces con 300 μ L por pocillo del tampón de lavado. Después del último lavado invertir la placa para retirar el tampón residual.
3. Bloquear la placa con 200 μ L por pocillo de diluyente del ensayo.
4. Aspirar y lavar como en el paso 2.
5. Preparar la estándar y las diluciones.
6. Pipetear 100 μ L de cada estándar ó muestra. 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 μ L del detector de trabajo en cada pocillo, preparado 15 minutos antes (anticuerpo de detección+enzima reactivo+diluyente de ensayo 12ml). Cubrir la placa e incubar durante una hora a temperatura ambiente.
9. Aspirar y lavar como en el paso 2 un total de 7 veces.
10. Añadir 100 μ L de solución de sustrato en cada pocillo. Incubar durante 30 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente.

11. Añadir 50 μ L de la solución stop en cada pocillo.
12. Leer la placa con absorbancia 450nm.

E. Cálculo de los resultados:

Se leyó la placa a 450nm de absorbancia en el Espectrofotómetro SpectraMax®Plus 384 (Molecular Devices). Se calculó la concentración con respecto a una regresión lineal del estándar de la citoquina recombinante. El cálculo se realizó mediante la curva obtenida en una hoja de cálculo Excel, en la que la concentración de cada suero problema era una media de las absorbancias con resta del valor del blanco en cada placa, referida a la concentración según la regresión lineal construida para la curva estándar.

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.

Los niveles en sangre fueron expresados en pg/ml. Las muestras de BAL fueron expresadas en pg/ml y posteriormente ajustadas según la concentración de proteínas que fueron calculadas con la técnica determinación de proteínas BCA Protein Assay Kit (Pierce®), expresando el resultado en pg/mg de proteína.

4.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Los datos recogidos fueron introducidos en el programa estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versión 17.

Inicialmente se realiza un análisis descriptivo comparando las características basales de los dos grupos mediante los test estadísticos de contraste habituales.

Posteriormente, para responder a la hipótesis principal del estudio (valorar la RI mediante la medición de IL 6, 8 y 10 en BAL y sangre de los dos grupos) se procederá en dos partes: por un lado, para cada grupo de pacientes se estudiará la evolución de las IL a lo largo del proceso para detectar cómo varían dichos parámetros en el tiempo y por otro, se compararán las variaciones de las IL obtenidas en cada grupo para comprobar si la ventilación produce un efecto distinto sobre las mismas. El cálculo de la tasa diferencial (la variación sufrida por las IL entre los dos momentos clave para cada una de los grupos) elimina el riesgo que suponen posibles desviaciones en los valores de partida de las IL entre ambos grupos.

Del mismo modo, se procederá a estudiar el resto de variables que responderán al las hipótesis secundarias.

El análisis Bivariante engloba todos los contrastes estadísticos necesarios para comprobar las correlaciones entre parámetros.

Se ha utilizado la Prueba de Shapiro-Wilks como prueba de ajuste a una distribución normal de las variables continuas. La aceptación de la normalidad permitirá la aplicación de pruebas de tipo paramétrico, mientras la no aceptación determinará el uso de no paramétricas.

PUREBAS PARAMÉTRICAS:

- *MLG Medidas repetidas:* analiza grupos de variables dependientes relacionadas que representan diferentes medidas del mismo atributo.
- *Prueba t para muestras relacionadas:* compara las medias de dos variables continuas de un solo grupo.

- *Prueba de la t de student para muestras independientes*: Se ha utilizado para contrastar la igualdad de medias en muestras independientes de tipo continuo y distribución normal.

PRUEBAS NO PARAMÉTRICAS:

- *Prueba de Friedman*: Se ha utilizado para contrastar la homogeneidad de distribuciones en más de dos muestras relacionadas.
- *Prueba de Wilcoxon*: Se ha utilizado para contrastar la homogeneidad de distribuciones en dos muestras relacionadas.
- *Prueba de Mann-Whitney para dos muestras independientes*: Se utiliza para contrastar si la distribución de un parámetro, cuando menos ordinal, es o no la misma en dos muestras independientes.
- *Test de McNemar para muestras relacionadas*: determina si la tasa de respuesta inicial (antes del evento) es igual a la tasa de respuesta final (después del evento). Esta prueba es útil para detectar cambios en las respuestas causadas por la intervención experimental en los diseños del tipo antes-después.
- *Prueba χ^2 de Pearson*: Se ha utilizado como prueba de asociación o dependencia entre dos variables categóricas, siempre que la frecuencia esperada de las celdas en la tabla de contingencia es superior a 5 casos. En caso contrario, y, sólo para variables dicotómicas, se usará la *prueba exacta de Fisher*.

El nivel de significatividad empleado en los análisis bivariantes ha sido del 5% ($\alpha=0.05$).

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO

5.1.1 Análisis de las características clínico-epidemiológicas de los grupos.

Se incluyeron un total de 50 pacientes en el estudio divididos en dos grupos:

Grupo A (VM): Grupo de pacientes sometidos a Cirugía de Revascularización Coronaria con CEC a los que se les mantuvo la VM durante la CEC con 24 pacientes.

Grupo B (NVM): Grupo de pacientes sometidos a Cirugía de Revascularización Coronaria con CEC a los que se les interrumpió la VM durante la CEC con 26 pacientes.

Las características clínico-epidemiológicas estudiadas se describen en las dos siguientes tablas. **No existen diferencias significativas entre grupos en estas variables** (p-valor>0,05).

		VM		NVM		p-valor
		Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna	
Sexo	Total	24	100,0%	26	100,0%	0,55 (Fisher)
	Hombre	20	83,3%	21	80,8%	
	Mujer	4	16,7%	5	19,2%	
HTA	Total	24	100,0%	26	100,0%	0,265 (Fisher)
	No	0	,0%	2	7,7%	
	Si	24	100,0%	24	92,3%	
Diabetes	Total	24	100,0%	26	100,0%	0,768 (Chi2)
	NO	13	54,2%	13	50,0%	
	SI	11	45,8%	13	50,0%	
Fumador	Total	24	100,0%	26	100,0%	0,547 (Fisher)
	No	21	87,5%	22	84,6%	
	Si	3	12,5%	4	15,4%	
Dislipemia	Total	24	100,0%	26	100,0%	0,571 (Chi2)
	No	4	16,7%	6	23,1%	
	Si	20	83,3%	20	76,9%	
EPOC	Total	24	100,0%	26	100,0%	0,446 (Fisher)
	No	19	79,2%	22	84,6%	
	Si	5	20,8%	4	15,4%	

		Total	VM	NVM	p-valor (t-student)
IMC	N válido	50	24	26	0,297
	Media	28,30	27,71	28,85	
	Desviación típica	3,81	3,68	3,92	
	p-valor S-W		0,121	0,051	
SCT	N válido	50	24	26	0,527
	Media	1,95	1,93	1,96	
	Desviación típica	0,20	0,23	0,18	
	p-valor S-W		0,218	0,792	
Edad	N válido	50	24	26	0,204
	Media	68,32	69,58	67,15	
	Desviación típica	6,71	7,33	6,00	
	p-valor S-W		0,487	0,051	

5.1.2 Estudio descriptivo de las características clínicas preoperatorias.

Las siguientes tablas muestran un descriptivo de las características clínicas preoperatorias. **No existen diferencias significativas entre grupos en estas variables (p-valor>0,05).**

		VM		NVM		p-valor
		Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna	
Indicación	Total	24	100,0%	26	100,0%	0,119 (M-W)
	Angina II	3	12,5%	0	,0%	
	Angina III	17	70,8%	18	69,2%	
	Angina IV	1	4,2%	4	15,4%	
	IMA	3	12,5%	4	15,4%	
Hª Cardiológic	Total	24	100,0%	26	100,0%	0,469 (M-W)
	Angina	18	75,0%	17	65,4%	
	IMA antiguo	4	16,7%	6	23,1%	
	ICP con Stent ¹	2	8,3%	3	11,5%	
NYHA	Total	24	100,0%	26	100,0%	0,222 (M-W)
	II	14	58,3%	11	42,3%	
	III	10	41,7%	14	53,8%	
	IV	0	,0%	1	3,8%	
Cateterismo	Total	24	100,0%	26	100,0%	0,601 (Fisher)
	lesión 2 vasos	4	16,7%	4	15,4%	
	lesión 3 vasos	20	83,3%	22	84,6%	

		Total	VM	NVM	p-valor
Apache II	N válido	50	24	26	0,244(M-W)
	Media	12,42	11,67	13,12	
	Desviación típica	3,59	2,68	4,20	
	p-valor S-W		0,207	0,001	
EUROSCORE II	N válido	50	24	26	0,634(M-W)
	Media	1,73	1,76	1,70	
	Desviación típica	,82	,80	,86	
	p-valor S-W		0,003	0,001	

5.1.3 Análisis de las características clínicas intraoperatorias.

Las siguientes dos tablas muestran un descriptivo de las características clínicas intraoperatorias. **No existen diferencias significativas entre grupos en estas variables** (p-valor>0,05).

		Total	VM	NVM	p-valor (M-W)
IQx (min)	N válido	50	24	26	0,227
	Media	346,40	336,88	355,19	
	Desviación típica	45,85	38,61	50,80	
	p-valor S-W		0,005	0,002	
CEC (min)	N válido	50	24	26	0,186
	Media	134,06	127,04	140,54	
	Desviación típica	33,05	25,22	38,28	
	p-valor S-W		0,952	0,031	
T°min	N válido	50	24	26	0,801
	Media	29,76	29,75	29,77	
	Desviación típica	1,38	1,07	1,63	
	p-valor S-W		0,000	0,001	
Isquemia (min)	N válido	50	24	26	0,915
	Media	75,62	75,46	75,77	
	Desviación típica	20,82	20,43	21,58	
	p-valor S-W		0,003	0,063	

		VM		NVM		p-valor
		Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna	
Revascularización completa	Total	24	100,0%	26	100,0%	0,623 (Chi2)
	No	6	25,0%	5	19,2%	
	Si	18	75,0%	21	80,8%	
Núm de bypasses	Total	24	100,0%	26	100,0%	0,640 (M-W)
	2	8	33,3%	8	30,8%	
	3	10	41,7%	15	57,7%	
	4	6	25,0%	3	11,5%	

En resumen, **ambos grupos comparten las mismas características clínico-epidemiológicas** y por tanto se puede comparar el efecto de la ventilación sin riesgo de que sus características intrínsecas supongan un sesgo en los resultados.

5.2 RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE LOS MARCADORES DE RI

5.2.1. Resultados del análisis de las IL 6, IL 8 e IL 10 a nivel Pulmonar.

Se analiza y compara el efecto de la VM sobre las IL a nivel BAL a lo largo del tiempo tras CEC.

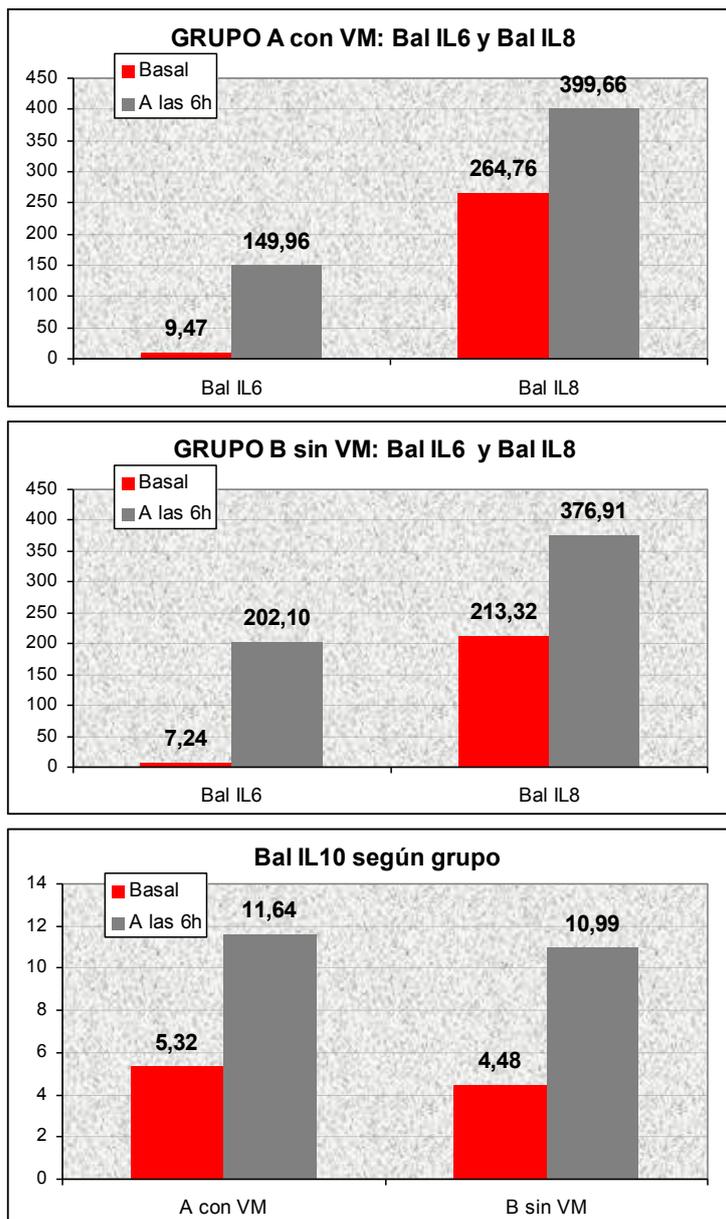
Para ello, se procederá en dos partes:

- Por un lado, para cada grupo de pacientes, se estudiará la evolución de las IL a lo largo del proceso para detectar cómo varían dichos parámetros en el tiempo.
- Por otro, se compararán las variaciones de IL obtenidas en cada grupo para comprobar si la ventilación produce un efecto distinto sobre las IL que sin ventilación.

5.2.1.1 Evolución de las IL 6, IL 8 e IL 10 en BAL en las primeras horas.

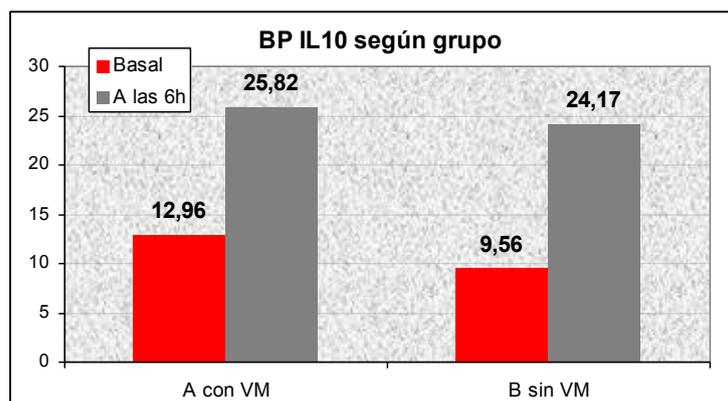
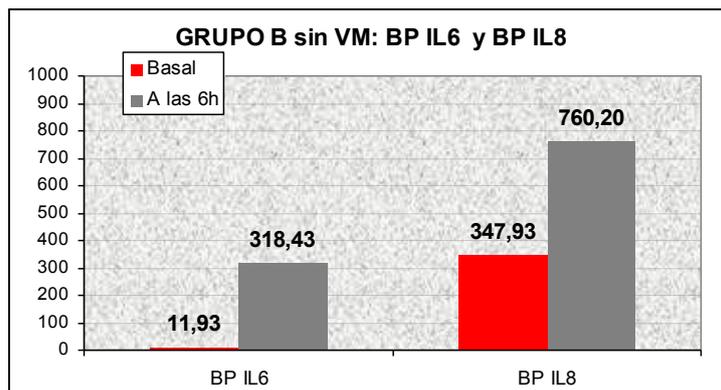
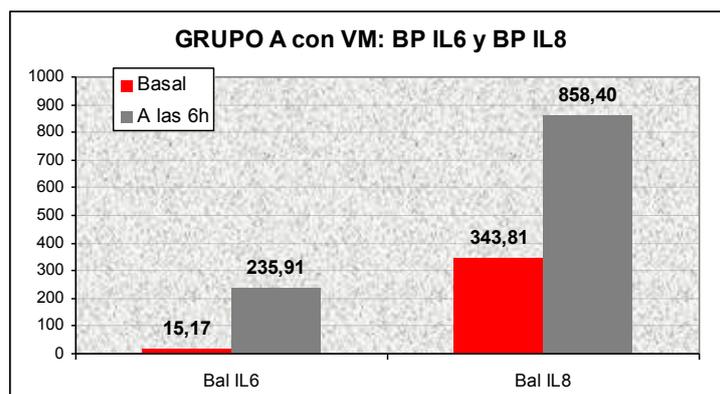
El patrón de comportamiento de la IL en BAL (BIL) es el siguiente (Tabla 1 y 2):

- BIL 6: en ambos grupos se produce un fuerte ascenso a las 6h.
- BIL 8: en ambos grupos se produce un ascenso promedio de, aproximadamente, 130-160 pgr/ml a las 6h.
- BIL 10: en ambos grupos se produce un ascenso promedio de, aproximadamente, 5-6 pgr/ml a las 6h.



La evolución de las IL 6, 8 y 10 en BAL ajustado por proteínas (BP IL) es similar (Tabla 3,4 y 5):

- BP IL 6: en ambos grupos se produce un fuerte ascenso a las 6h.
- BP IL 8: en ambos grupos se produce un ascenso promedio de, aproximadamente, 300-400 pg/mg proteína a las 6h.
- BP IL 10: en ambos grupos se produce un ascenso promedio de, aproximadamente, 10-15 pg/mg de proteínas a las 6h.



5.2.1.2 Evaluación del efecto de la ventilación en las IL 6, IL 8 e IL 10 en BAL.

Para ello, se calculará la variación sufrida por las IL entre los 2 momentos clave para cada una de los grupos y se compararán.

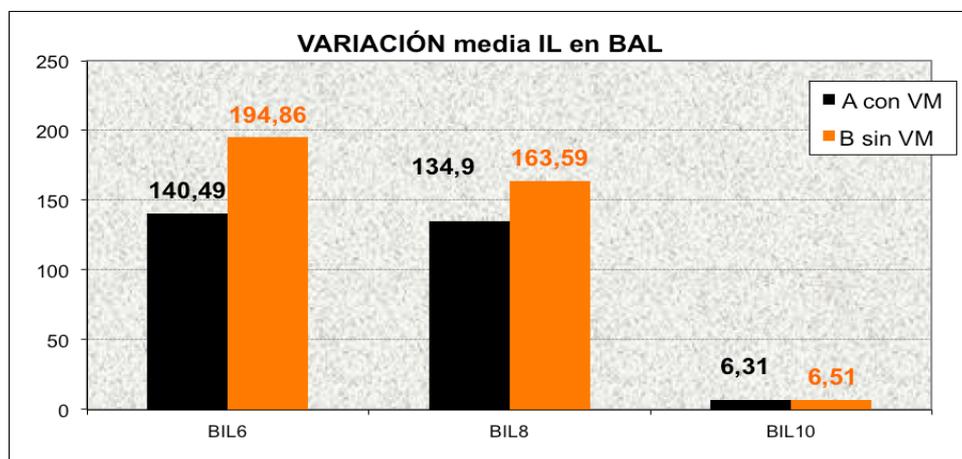
La variable a calcular es:

- V1= Valor 1-Valor 0 (valor a las 6h- valor basal)

La siguiente tabla muestra las variaciones medias para cada grupo de las IL en BAL en cada momento clave:

VARIACIÓN IL en BAL

		Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
Variación BIL6: a las 6h - basal	Total	168,76	128,07	3,70	141,35	446,20
	A con VM	140,49	125,51	3,70	108,65	446,20
	B sin VM	194,86	127,20	11,50	198,30	413,10
Variación BIL8: a las 6h - basal	Total	149,82	127,00	-30,00	145,23	430,15
	A con VM	134,90	127,96	-30,00	98,60	430,15
	B sin VM	163,59	127,04	-4,80	192,75	394,90
Variación BIL10: a las 6h - basal	Total	6,41	10,00	-3,40	4,40	39,40
	A con VM	6,31	8,92	-3,40	4,60	36,80
	B sin VM	6,51	11,07	-3,10	4,30	39,40



Del mismo modo se calculan las variaciones medias para cada grupo de las IL en BAL ajustadas por proteínas en cada momento clave (Tabla 6). Tras comprobar la normalidad de las variables calculadas (Tabla 7), en la siguiente tabla figuran los p-valores asociados a la prueba de comparación de distribuciones en muestras independientes de Mann-Whitney/t-student para comprobar si la variación sufrida a las 6h en las BIL y BPIL difiere según ventilación o no.

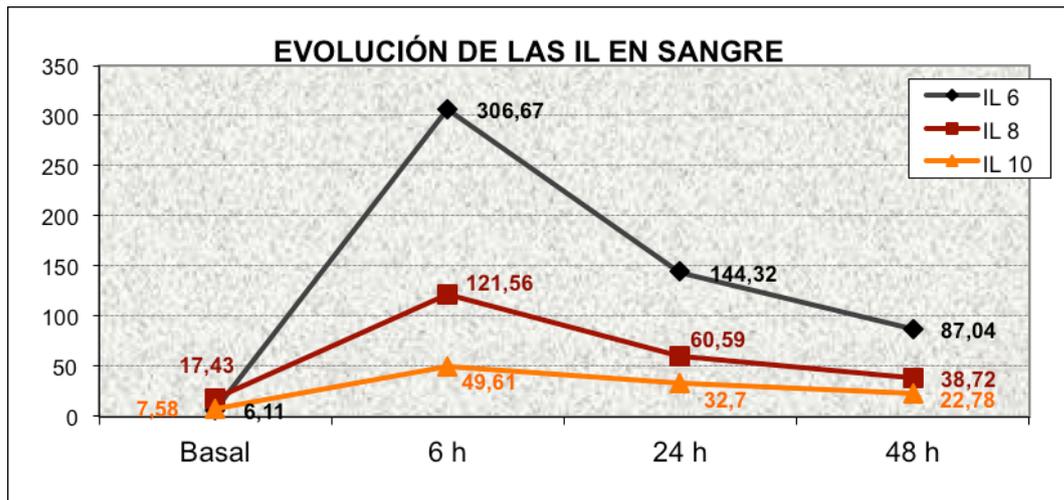
<i>Parámetro</i>	<i>p-valor</i>
Variación BIL 6	0.087 (M-W)
Variación BIL 8	0.361 (M-W)
Variación BIL 10	0.449 (M-W)
Variación BPIL 6	0.801 (M-W)
Variación BPIL 8	0.303 (t-student)
Variación BPIL 10	0.207 (M-W)

Los p-valores mayores de 0.05 indican que **no existen diferencias significativas en la variación de las IL a las 6 horas según si se ha aplicado ventilación o no**, por lo que el efecto que produce la ventilación en las IL a nivel del BAL no difiere del efecto que se produce sin ventilación.

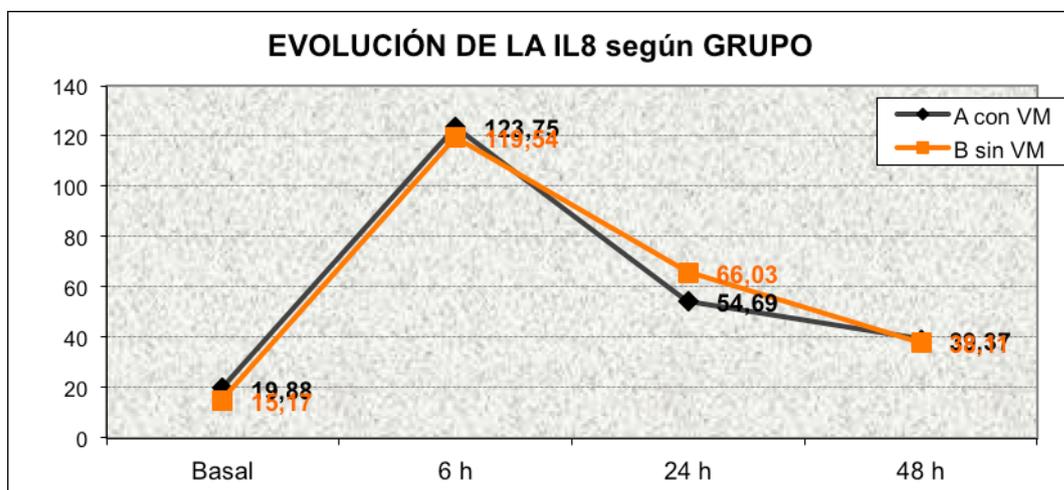
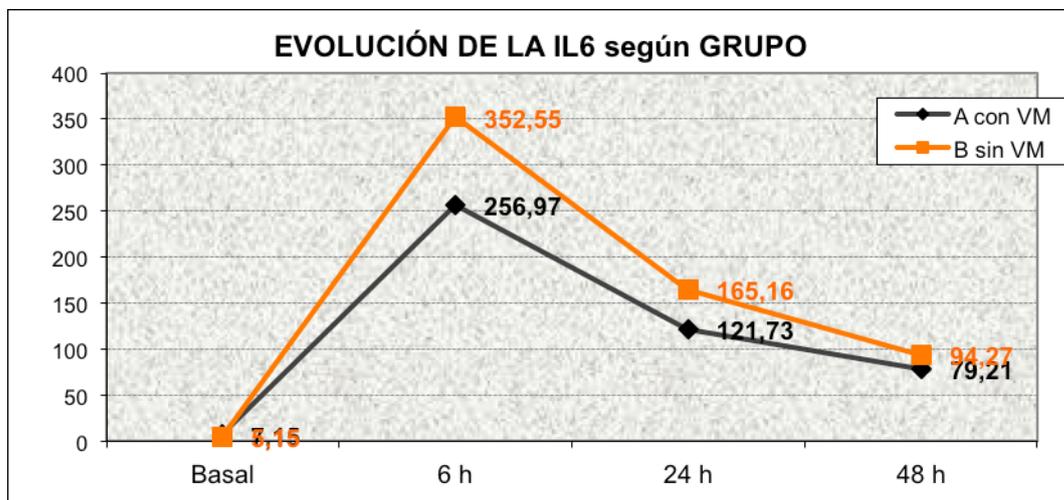
5.2.2.Resultados del análisis de las IL 6, IL 8 e IL 10 en sangre.

5.2.2.1 Evolución de las IL 6, IL 8 e IL 10 en sangre en las primeras 48h.

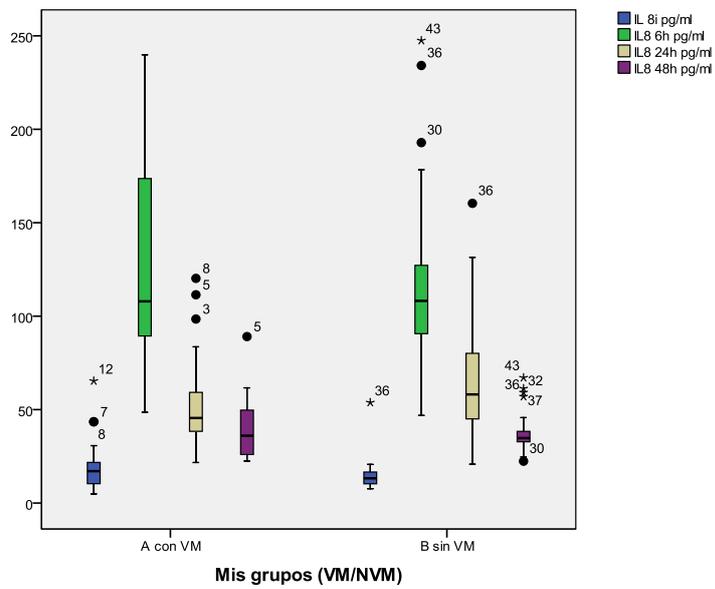
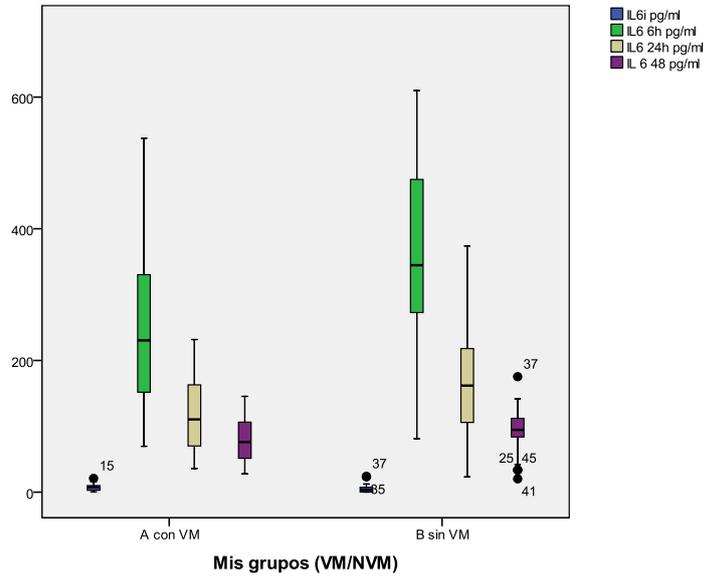
El patrón de comportamiento de las IL en sangre en las primeras 48h es el mismo en cada grupo y para las tres IL: se produce un fuerte aumento en las 6 primeras horas y luego se inicia un descenso continuado hasta pasadas 48 horas (Tablas 8, 9 y 10). En el siguiente gráfico podemos ver el la evolución de las IL en el total de la muestra:

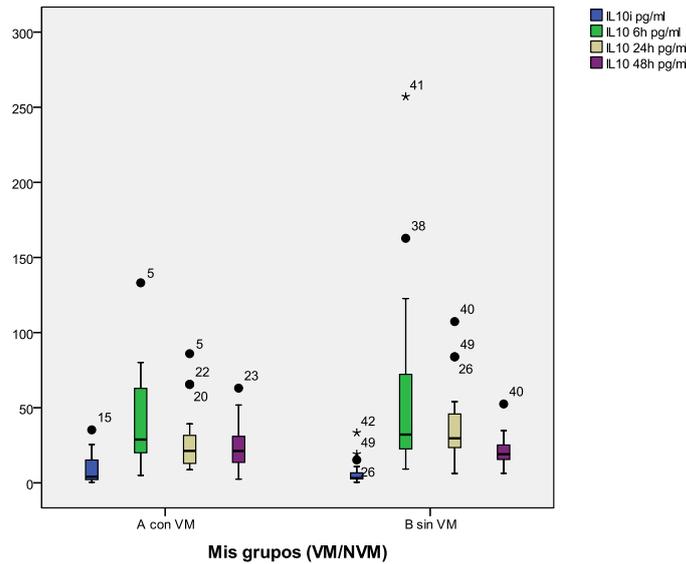


En los siguientes gráficos vemos la evolución de las IL 6 y 8 por grupos:



En los siguientes gráficos podemos ver un Diagrama de cajas de valores de las IL (pg/ml) en los grupos.





5.2.2.2 Evaluación del efecto de la ventilación en las IL 6, IL 8 e IL 10 las en sangre.

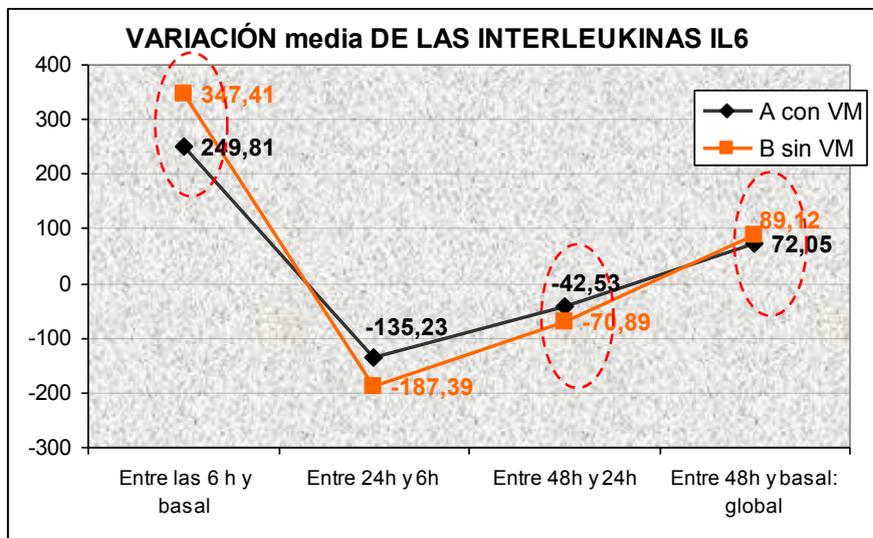
Una vez establecido el patrón de comportamiento de las IL en cada grupo de paciente, es turno de compararlos. Se calculará la variación sufrida por los parámetros entre los 4 momentos clave para cada una de los grupos (Tabla 11) y se compararán. Tras comprobar la normalidad (Tabla 12), en las siguiente tabla figuran los p-valores asociados a la prueba de comparación de distribuciones en muestras independientes de Mann-Whitney/ t-student para comprobar si la variación sufrida entre cada par de momentos en las IL difiere según ventilación o no ventilación.

Parámetro	Momentos	p-valor
Variación IL 6	6h-basal	0.016 (t-student)
	24h-6h	0.093 (t-student)
	48h-24h	0.034 (t-student)
	Global: 48h-basal	0.040 (M-W)
Variación IL8	6h-basal	0.712 (M-W)
	24h-6h	0.024 (M-W)
	48h-24h	0.099 (M-W)
	Global: 48h-basal	0.174 (M-W)
Variación IL10	6h-basal	0.264 (M-W)
	24h-6h	0.669 (M-W)
	48h-24h	0.268 (M-W)
	Global: 48h-basal	0.818 (t-student)

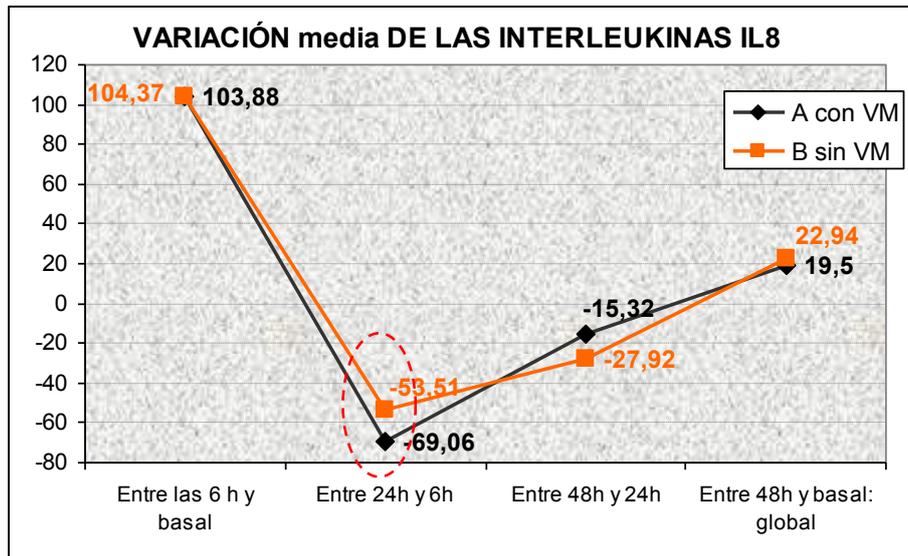
Los p-valores menores de 0.05 indican que **existen diferencias significativas en la variación de la IL 6 a las 6h y entre las 24 y 48h y en la IL 8 entre las 6h y las 24h.**

Los siguientes gráficos muestran las variaciones medias de las IL en cada momento para cada grupo:

- IL 6: El aumento que se produce a las 6h es mayor en el grupo sin ventilar mientras que entre las 24h y las 48h el descenso producido es menor en el grupo sin ventilación. A las 48h, el aumento de IL desde basal es ligeramente superior en el grupo sin ventilación.



- IL 8: Sólo el descenso producido entre las 6h y las 24h es significativamente distinto entre grupos, siendo mayor este descenso en el grupo con ventilación.

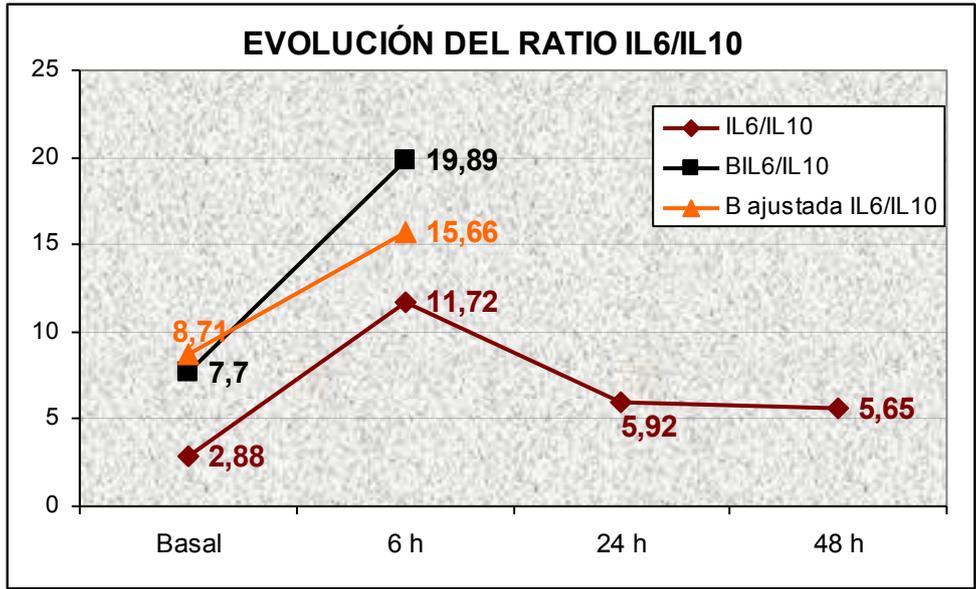


Por lo tanto los niveles de IL 6 en sangre son mas elevados en el grupo sin ventilar y son significativos a las 6h y entre 24 y 48h así como en el aumento global. Sin embargo, con la IL 8 solo se aprecian cifras mas elevadas de forma significativa entre las 24 y las 6h en el grupo sin ventilar.

5.2.3 Resultados de la Ratio IL 6/IL 10 en sangre y BAL:

5.2.3.1 Evolución de la Ratio en sangre y BAL durante el proceso.

Tras calcular promedios de las Ratio IL6/IL 10 en sangre y BAL, comprobar cumplimiento de la normalidad y aplicar las pruebas estadísticas apropiadas (Tablas 13,14 y 15), se aprecia un patrón que es el mismo en cada grupo y en los 3 parámetros: se produce un fuerte aumento del ratio en las 6 primeras horas, luego se produce un descenso a las 24h y ya no varía pasadas 48h. El gráfico muestra la evolución de los ratios para el total de la muestra:



5.2.3.2 Evaluación del efecto de la ventilación sobre la Ratio IL 6/IL 10 en sangre y BAL.

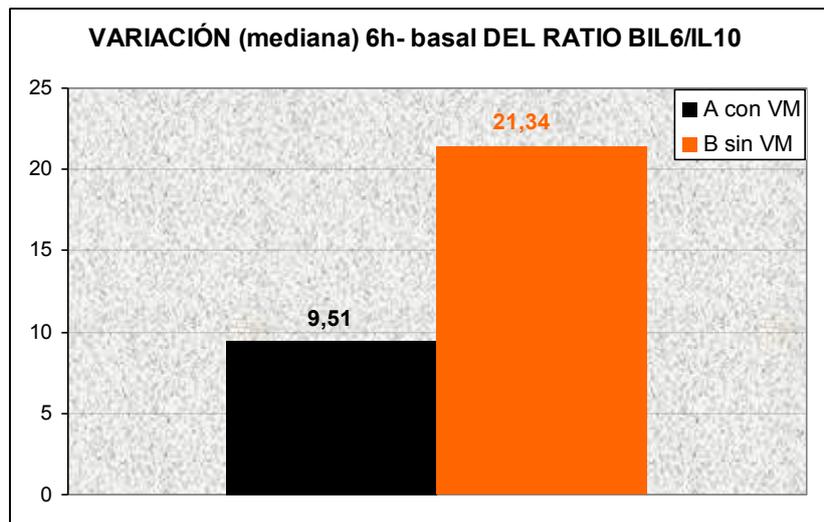
Una vez establecido el patrón de comportamiento del ratio IL 6/IL 10 en cada grupo de pacientes, es turno de comparar ambos patrones. Para ello, se calculará la variación sufrida por el Ratio entre los 4 momentos (ó 2 momentos en caso de BAL) clave para cada una de los grupos y se compararán.

Tras el cálculo de las variaciones medias de la Ratio IL 6/IL 10 para cada grupo en el momento clave y la comprobación de la normalidad (Tablas 16 y 17), obtenemos los p-valores asociados a la prueba de comparación de distribuciones en muestras independientes.

<i>Parámetro</i>	<i>Momentos</i>	<i>p-valor</i>
Variación RATIO IL6/IL10	6h-basal	0.135 ((M-W))
	24h-6h	0.522 ((M-W))
	48h-24h	0.741 (M-W))
	Global: 48h-basal	0.332 (M-W))
Variación RATIO BIL6/BIL10	6h-basal	0.008 (M-W)
Variación RATIO B ajustada IL6/IL10	6h-basal	0.125 (M-W)

Sólo se producen diferencias en las variaciones del ratio entre grupos en el ratio BIL 6/BIL 10: es mayor la variación sufrida a las 6h por el grupo sin ventilación.

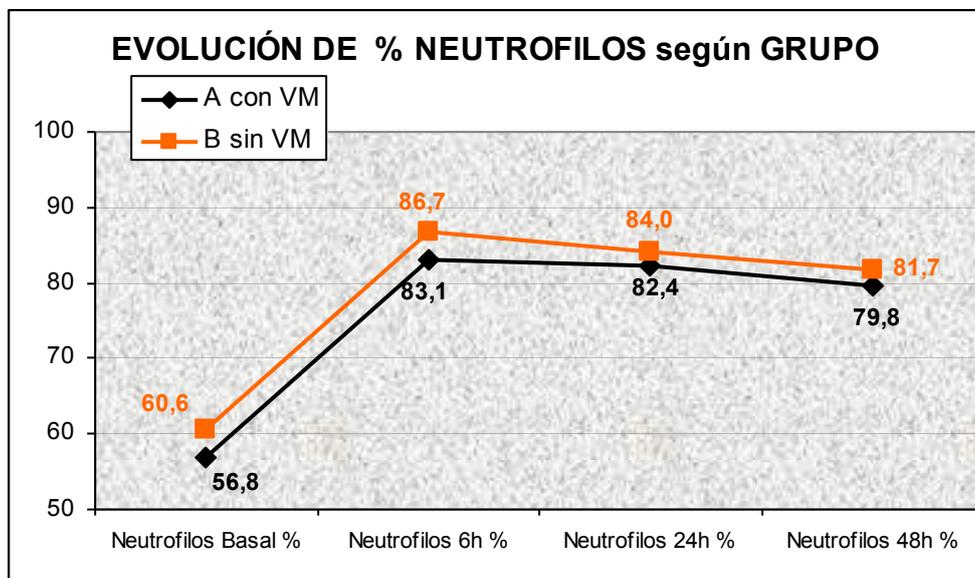
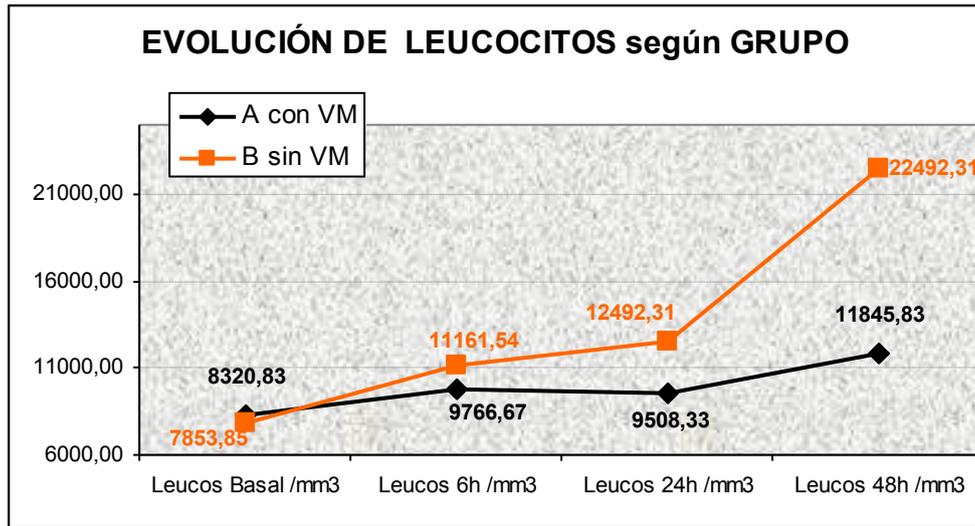
En el siguiente gráfico podemos observar la mediana de la variación BIL 6/BIL 10 6h-basal, donde se observa mucho mejor esta diferencia:



5.2.4 Análisis de otros parámetros inflamatorios:

5.2.4.1 Estudio de la evolución y variación de los leucocitos y neutrófilos

Tras calcular promedios de los Leucocitos y Neutrófilos en sangre, comprobar cumplimiento de la normalidad y aplicar las pruebas estadísticas apropiadas (Tablas 18, 19 y 20), podemos ver en los dos siguientes gráficos el patrón evolutivo:

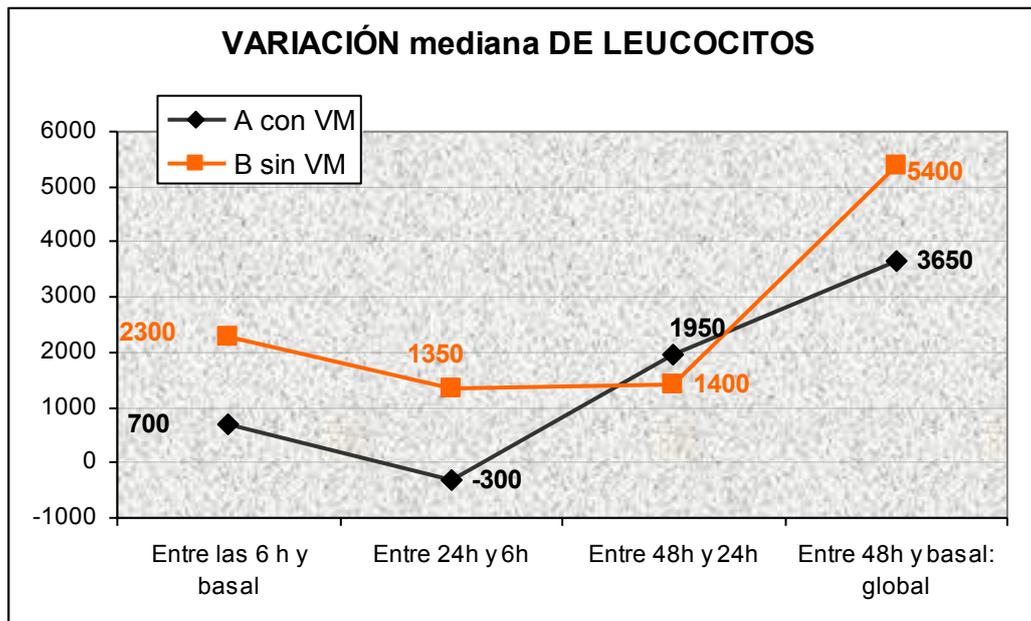


Una vez establecido el patrón de comportamiento en cada grupo de pacientes, es turno de comparar ambos patrones. Tras el cálculo de las variaciones medias de Leucocitos y Neutrófilos para cada grupo en el momento clave y la comprobación de la normalidad (Tablas 21 y 22), obtenemos los p-valores asociados a la prueba de comparación de distribuciones en muestras independientes.

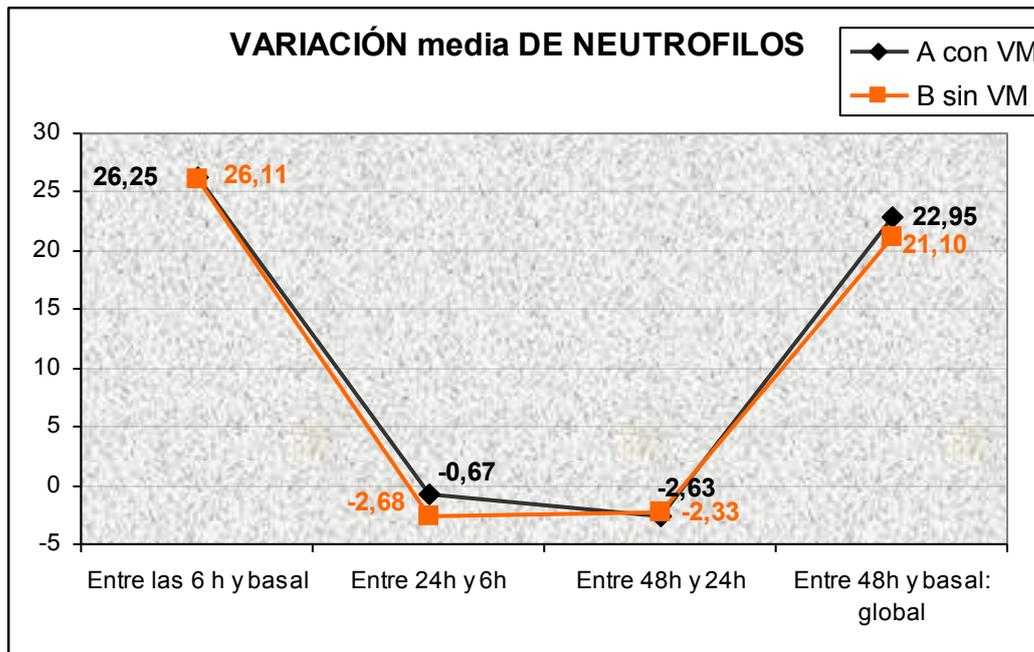
<i>Parámetro</i>	<i>Momentos</i>	<i>p-valor</i>
LEUCOCITOS	6h-basal	0.140 (M-W)
	24h-6h	0.013 (M-W)
	48h-24h	0.472 (M-W)
	Global: 48h-basal	0.017 (M-W)

NEUTROFILOS	6h-basal	0.960 (t-student)
	24h-6h	0.066 (t-student)
	48h-24h	0.515 (M-W)
	Global: 48h-basal	0.511 (t-student)

Existen diferencias significativas en la variación de LEUCOCITOS según grupo de pacientes entre las 6 y las 24 primeras horas y a nivel global. Con la mediana se observan mejor estas diferencias: entre las 6 y las 24h, en el grupo NVM se produce un aumento de los leucocitos mientras que en el grupo VM se produce una disminución. Tras las primeras 48h, en ambos grupos se ha producido un aumento de los leucocitos, siendo unas 2000 unidades mayor en el grupo B.

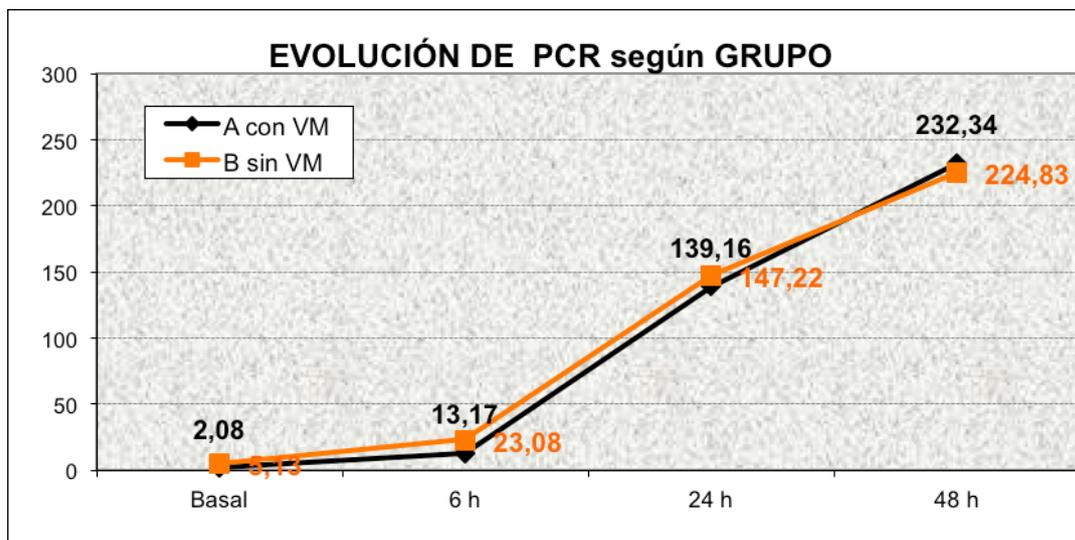


Sin embargo, **no existen diferencias significativas en la variación de NEUTROFILOS según grupo de pacientes.**



5.2.4.2 Estudio de la evolución y variación de la PCR.

Tras calcular promedios de la PCR en sangre, comprobar cumplimiento de la normalidad y aplicar las pruebas estadísticas apropiadas (Tablas 23,24 y 25), el patrón es el mismo en cada grupo: se produce un aumento progresivo del PCR hasta las 48 primeras horas.

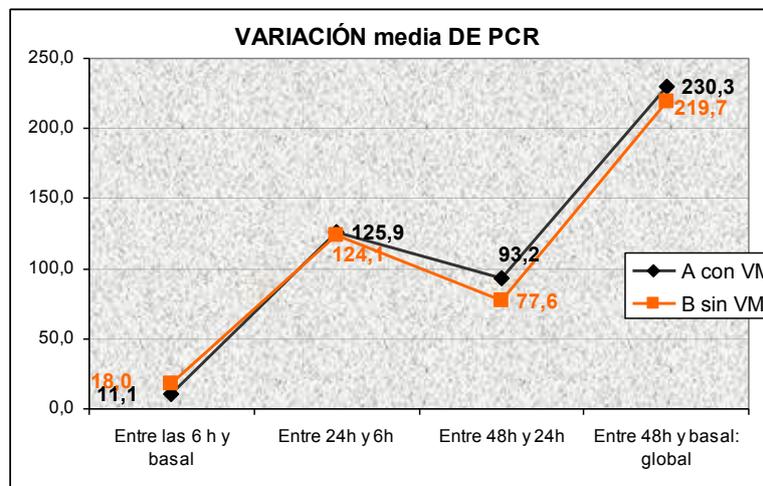


Una vez establecido el patrón de comportamiento de PCR en cada grupo de pacientes, es turno de comparar ambos patrones. Tras el cálculo de las

variaciones medias de PCR para cada grupo en el momento clave y la comprobación de la normalidad (Tablas 26 y 27), obtenemos los p-valores asociados a la prueba de comparación de distribuciones en muestras independientes.

Parámetro	Momentos	p-valor
PCR	6h-basal	0.719 (M-W)
	24h-6h	0.903 (t-student)
	48h-24h	0.249 (t-student)
	Global: 48h-basal	0.634 (M-W)

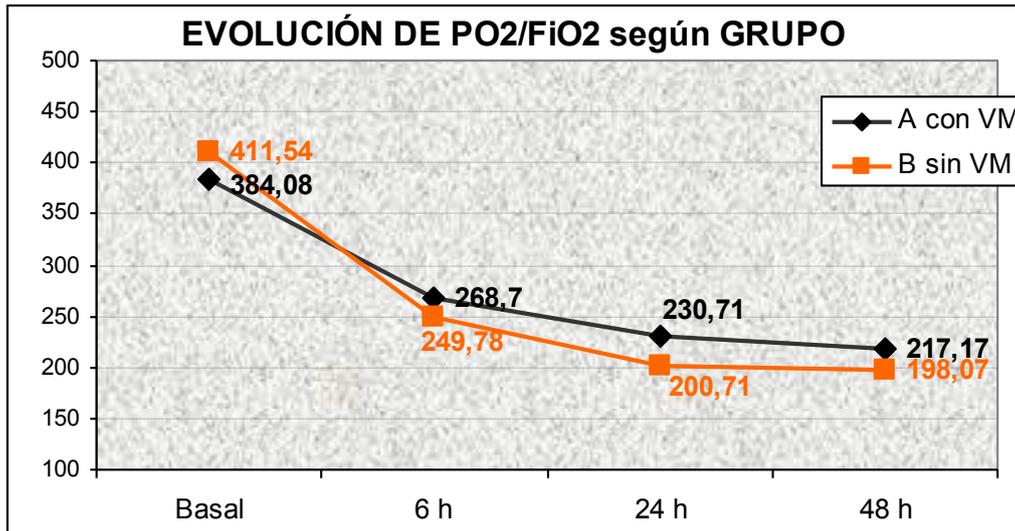
No existen diferencias significativas en la variación de PCR según grupo de pacientes .



5.3 ESTUDIO DE LA DISFUNCION PULMONAR POSTCIRUGIA CARDIACA MEDIANTE PARÁMETROS CLÍNICOS:

5.3.1 Estudio de PO₂/FiO₂ en ambos grupos.

Tras calcular promedios de la PO₂/FiO₂ en sangre, comprobar cumplimiento de la normalidad y aplicar las pruebas estadísticas apropiadas (Tablas 28, 29 y 30), el patrón es el mismo en cada grupo: se produce una disminución progresiva hasta las 24 primeras horas y luego se mantiene estable hasta las 48 horas.



Una vez establecido el patrón de comportamiento de PO₂/FI_{O2} en cada grupo de pacientes, es turno de comparar ambos patrones.

Tras el cálculo de las variaciones medias de PO₂/FI_{O2} para cada grupo en el momento clave y la comprobación de la normalidad (Tablas 31 y 32), obtenemos los p-valores asociados a la prueba de comparación de distribuciones en muestras independientes.

<i>Parámetro</i>	<i>Momentos</i>	<i>p-valor</i>
PO₂/FI_{O2}	6h-basal	0.255 (t-student)
	24h-6h	0.585 (t-student)
	48h-24h	0.994 (t-student)
	Global: 48h-basal	0.227 (t-student)

No existen diferencias significativas en la variación de PO₂/FI_{O2} según grupo de pacientes.

5.3.2 Estudio del grado de hipoxemia en ambos grupos

Se establecen tres categorías en la relación PO₂/FI_{O2} (> 300mmHg, 300-200 mmHg y < 200mmHg) para estudiar el grado de hipoxemia, esta es la distribución para cada grupo:

		VM		NVM	
		Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna
A las 6h	Total	24	100,0%	26	100,0%
	PO2/FiO2 > 300	5	20,8%	6	23,1%
	PO2/FiO2 300-200	14	58,3%	13	50,0%
	PO2/FiO2 < 200	5	20,8%	7	26,9%
A las 24h	Total	24	100,0%	26	100,0%
	PO2/FiO2 > 300	2	8,3%	2	7,7%
	PO2/FiO2 300-200	14	58,3%	10	38,5%
	PO2/FiO2 < 200	8	33,3%	14	53,8%
A las 48h	Total	24	100,0%	26	100,0%
	PO2/FiO2 > 300	3	12,5%	1	3,8%
	PO2/FiO2 300-200	8	33,3%	8	30,8%
	PO2/FiO2 < 200	13	54,2%	17	65,4%

Utilizando pruebas no paramétricas de distribuciones M-W **no existen diferencias significativas en el grado de hipoxemia** en cada momento según el grupo.

<i>Parámetro</i>	<i>Momentos</i>	<i>p-valor</i>
Grado de hipoxemia	6h	0.838 (M-W)
	24h	0.194 (M-W)
	48h	0.335 (M-W)

5.3.3 Estudio de la DPPC total y desagregada en los grupos.

Bajo el amplio concepto de DPPC que abarca la hipoxemia hasta sus máximos exponentes, ALI/SDRA, podemos ver que en su totalidad hasta un 84% de los pacientes la desarrollan en nuestro estudio en las primeras 48h. Distribuyéndose en 79,2% en el grupo VM y 88,5% en el NVM. **Sin existir diferencias significativas en la DPPC entre grupos** (p-valor (Fisher) 0.305).

		Grupos (VM/NVM)					
		Total		A con VM		B sin VM	
		Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna
DPPC	Total	50	100,0%	24	100,0%	26	100,0%
	No	8	16,0%	5	20,8%	3	11,5%
	Sí	42	84,0%	19	79,2%	23	88,5%

La gran mayoría de los pacientes desarrollan una Hipoxemia, 62,5% en el grupo VM y 65,4% en el NVM. Situándose el ALI en 8,3% en el grupo VM y 11,5% en el NVM y manteniendo la misma distribución en el SDRA. **No existiendo tampoco diferencias significativas entre grupos** (p-valor (Fisher) 0.539/0,539 respectivamente).

		Grupos (VM/NVM)			
		A con VM		B sin VM	
		Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna
DPPC	Total	24	100,0%	26	100,0%
	no	5	20,8%	3	11,5%
	Hipoxemia	15	62,5%	17	65,4%
	ALI	2	8,3%	3	11,5%
	SDRA	2	8,3%	3	11,5%

5.3.4 Estudio de las horas de intubación en ambos grupos:

La media de horas de intubación en el grupo VM fue $8,9 \pm 5,1$ h y grupo NVM $9,2 \pm 5,6$. **No existen diferencias significativas entre grupos en las horas de intubación** (p-valor (M-W) de 0.531).

5.3.5 Estudio de las alteraciones radiológicas a las 24 y 48h.

La siguiente tabla muestra un descriptivo de las alteraciones radiológicas.

		VM		NVM	
		Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna
Alteración Rx 24h	Total	24	100,0%	26	100,0%
	No	14	58,33%	14	53,85%
	Derrame pleural	5	20,83%	3	11,54%
	Atelectasia	0	0%	3	11,54%
	Atelectasia+Derrame	1	4,17%	2	7,69%
	Infiltrado intersticial	4	16,67%	4	15,38%
Alteración Rx a 48h	Total	24	100,0%	26	100,0%
	No	5	20,83%	7	26,92%
	Derrame pleural	16	66,67%	12	46,15%
	Atelectasia	1	4,17%	3	11,54%
	Atelectasia+Derrame	1	4,17%	1	3,85%
	Infiltrado intersticial	1	4,17%	3	11,54%

Un 41,7% de los pacientes del grupo VM presenta alguna alteración en la radiografía a las 24h *versus* un 46,2% en grupo NVM, **sin existir diferencias entre grupos**. Con un claro aumento de la incidencia a las 48h, 79,2% en el grupo VM y 73,1% en el NVM también **sin diferencias entre grupos**. Podemos apreciar un cambio en la incidencia de las alteraciones radiológicas a las 48h respecto a las 24h en cada grupo. Las alteraciones radiológicas en el grupo VM son más tardías.

En un estudio mas detallado de las **atelectasias**, a las 24h 6% de los pacientes las presenta con la siguiente distribución: 0% en el grupo VM y 11,5% en el NVM. A las 48h este porcentaje aumenta 8% con 4,2% en el grupo VM y 11,5% en el NVM. Tras comparación de proporciones, **no existen diferencias entre los grupos** (p-valor 0,143-0,302 respectivamente).

5.3.6 Estudio de la relación del SIRS y Bajo GC con la DPP:

En la siguiente tabla podemos ver un cuadro descriptivo de SIRS y Bajo GC según DPP:

		VM				NVM			
		DPP				DPP			
		No		Sí		No		Sí	
		Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%
Bajo GC	Total	5	100,0%	19	100,0%	3	100,0%	23	100,0%
	No	4	80,0%	16	84,2%	3	100,0%	16	69,6%
	Si	1	20,0%	3	15,8%	0	,0%	7	30,4%
SIRSS	Total	5	100,0%	19	100,0%	3	100,0%	23	100,0%
	No	4	80,0%	13	68,4%	3	100,0%	15	65,2%
	Si	1	20,0%	6	31,6%	0	,0%	8	34,8%

En ningún grupo de pacientes el factor DPP es influyente en Bajo gasto cardiaco ni SIRS.

5.4 ANALISIS DE LA CORRELACIÓN DE LAS CITOCINAS CON PARÁMETROS CLINICOS:

5.4.1 Análisis de las citocinas en BAL y sangre con la DPP.

Esta es la tabla descriptiva de las variaciones globales medias de IL en BAL y en sangre según grupo en pacientes con DPP (19 en el grupo VM y 23 en el grupo NVM):

		Media	Desviación típica	p-valor (M-W)
Variación BIL6: a las 6h - basal	Total	168,73	126,20	0,356
	A con VM	152,40	127,06	
	B sin VM	182,21	126,69	
Variación BIL8: a las 6h - basal	Total	157,66	121,69	0,283
	A con VM	137,00	117,24	
	B sin VM	174,74	125,22	
Variación BIL10: a las 6h - basal	Total	5,79	9,47	0,193
	A con VM	6,99	9,95	
	B sin VM	4,80	9,16	
Variación IL6: a las 48h - basal	Total	81,20	33,28	0,230
	A con VM	74,41	32,74	
	B sin VM	86,81	33,39	
Variación IL8: a las 48h - basal	Total	22,16	16,31	0,441
	A con VM	21,04	19,40	
	B sin VM	23,08	13,64	
Variación IL10: a las 48h - basal	Total	13,59	14,63	0,211
	A con VM	11,34	18,27	
	B sin VM	15,44	10,85	

Para aquellos pacientes con DPP, no existen diferencias significativas entre grupos en las variaciones globales de los valores de IL en BAL e IL en plasma. **Las variaciones de IL en BAL y plasma en pacientes que padecen disfunción pulmonar son las misma se ventilen o no.** El escaso tamaño de los grupos hace que diferencias que a nivel descriptivo parecen significativas no lo sean a nivel estadístico ya que la potencia del test no es suficiente para detectarlas.

5.4.2 Análisis de las IL en pacientes del grupo VM con respecto a la DPP.

Las variaciones de IL en BAL y IL plasmática en pacientes ventilados (Tabla 33) son las mismas desarrollen o no desarrollen disfunción pulmonar (no hay diferencias).

	Variación BIL10: a las 6h - basal	Variación BIL6: a las 6h - basal	Variación BIL8: a las 6h - basal	Variación IL6: a las 48h - basal	Variación IL8: a las 48h - basal	Variación IL10: a las 48h - basal
U de Mann-Whitney	33,000	29,000	42,000	42,000	32,000	25,000
p-valor	,302	,188	,696	,696	,270	,109

Variable de agrupación: DPP
Grupos (VM/NVM) = A con VM

5.4.3 Correlación de las IL en BAL y PO₂/FiO₂

Para comprobar si existe correlación entre las variaciones de IL 6, 8 y 10 en BAL se calcularán las correlaciones de Pearson en cada grupo entre las variaciones globales sufridas por BIL y por PO₂/FiO₂.

		Variación PO ₂ /FiO ₂ : a las 6h - basal
Variación BIL10: a las 6h - basal	Correlación de Pearson	,029
	p-valor	,894
	N	24
Variación BIL6: a las 6h - basal	Correlación de Pearson	,154
	p-valor	,471
	N	24
Variación BIL8: a las 6h - basal	Correlación de Pearson	,191
	p-valor	,371
	N	24

Tal y como indican todos los p-valores mayores de 0.05, **no existe correlación entre las variaciones de BIL y PO₂/FiO₂.**

5.4.4 Análisis de las IL en BAL con PCR

Del mismo modo calculamos las correlaciones de Pearson en cada grupo entre las variaciones globales sufridas por las IL en BAL y PCR y vemos que no existe correlación.

		Variación PCR: a las 6h - basal
Variación BIL10: a las 6h - basal	Correlación de Pearson	-,128
	p-valor	,553
	N	24
Variación BIL6: a las 6h - basal	Correlación de Pearson	-,178
	p-valor	,404
	N	24
Variación BIL8: a las 6h - basal	Correlación de Pearson	,204
	p-valor	,340
	N	24

5.4.5 Correlación de las IL en BAL y en sangre con el grado de DPP según grupos.

En el grupo VM no existe ninguna correlación entre las variaciones de IL en BAL y plasmática según el grado de DPP (hipoxemia, ALI y SDRA). Por el contrario, en el grupo NVM se producen diferencias en las variaciones de IL 10 e IL 8 en BAL según grado de DPP: el mayor aumento a las 6 h de IL 10 en BAL se correlaciona con Hipoxemia mientras que el mayor aumento de IL 8 en BAL se correlaciona con SDRA.

GRUPO VM					GRUPO NVM				
		Media	Desviación típica	Mediana			Media	Desviación típica	Mediana
Variación BIL10: a las 6h - basal	DPP				Variación BIL10: a las 6h - basal	DPP			
	Hipoxemia	3,99	2,75	4,65		Hipoxemia	6,39	9,91	4,30
	ALI	20,65	22,84	20,65		ALI	2,37	6,20	1,10
	SDRA	15,85	22,13	15,85		SDRA	-1,77	1,62	-2,70
Variación BIL6: a las 6h - basal	DPPC				Variación BIL6: a las 6h - basal	DPPC			
	Hipoxemia	128,45	85,18	118,80		Hipoxemia	215,07	127,42	239,15
	ALI	245,65	249,11	245,65		ALI	115,47	81,33	71,90
	SDRA	238,75	293,38	238,75		SDRA	62,77	52,71	35,90
Variación BIL8: a las 6h - basal	DPPC				Variación BIL8: a las 6h - basal	DPPC			
	Hipoxemia	142,22	116,96	98,60		Hipoxemia	172,49	114,21	194,60
	ALI	83,65	95,25	83,65		ALI	35,87	33,90	36,40
	SDRA	151,20	200,82	151,20		SDRA	326,37	59,35	292,10

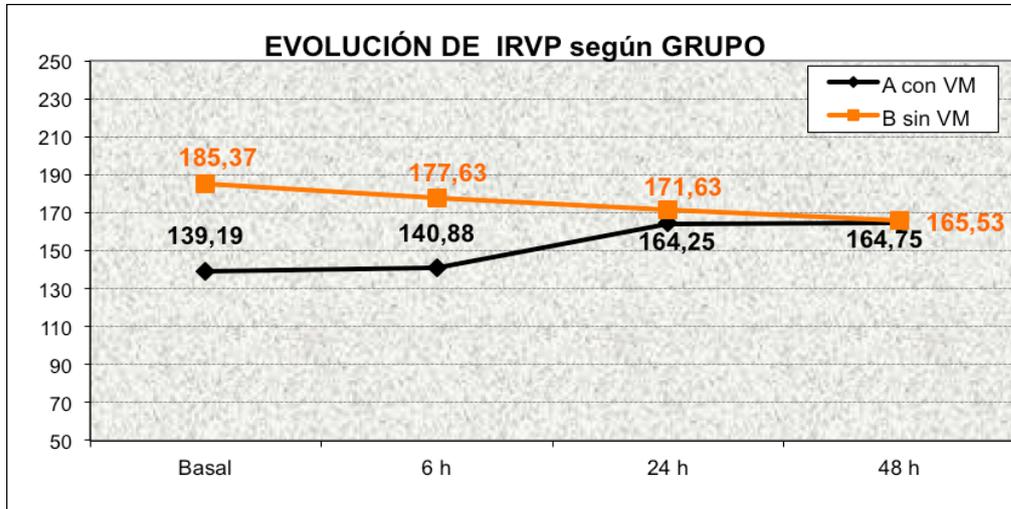
5.5 ESTUDIOS DE LOS PARAMETROS DE SWAN-GANZ Y MARCADORES MIOCÁRDICOS.

5.5.1 IRVP, PAPm, PCP y SvO₂

Tras calcular promedios de IRVP, PAPm, PCP y SvO₂, comprobar cumplimiento de la normalidad y aplicar las pruebas estadísticas apropiadas (Tablas 34, 35 y

36), se aprecia que la PCP no sufre evolución en el tiempo en ningún grupo, para PAPm y IRVP, sólo existe evolución en el grupo con ventilación:

- PAPm aumenta a las 6 horas y se mantiene constante
- IRPV aumenta entre las 6h y 24h y se mantiene constante



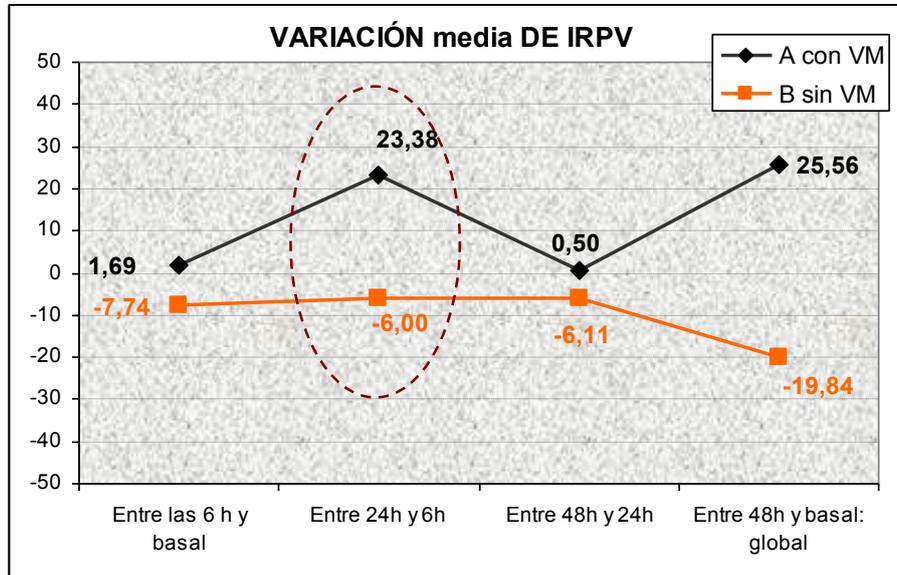
Para SVO2, existe evolución en ambos grupos:

- Grupo de VM: disminuye a las 6h, vuelve a subir a las 24h y a bajar a las 48h con una disminución a las 48h desde inicio
- Grupo NVM: disminuye a las 6h y se mantiene constante hasta las 48h.

Calculamos las variaciones medias de PAPm, IRVP, PCP y SVO2 para cada grupo en el momento clave y comprobamos la normalidad (Tablas 37 y 38), obtenemos los p-valores asociados a la prueba de comparación de distribuciones en muestras independientes de M-W para IRVP y SVO2.

p-valor M-W	Variación : a las 6h - basal	Variación : a las 24h -6h	Variación : a las 48h - a las 24h	Variación : a las 48h - basal
PAPm	,909	,832	,281	,403
IRPV	0,883	0,002	0,052	0,095
SVO2	,061	,066	,317	,071

En efecto, entre las 6h y las 24h es cuando se produce una diferencia entre las variaciones de IRVP entre grupos donde el grupo con ventilación sufre una variación media positiva de 24 unidades frente a la no variación en el grupo NVM.

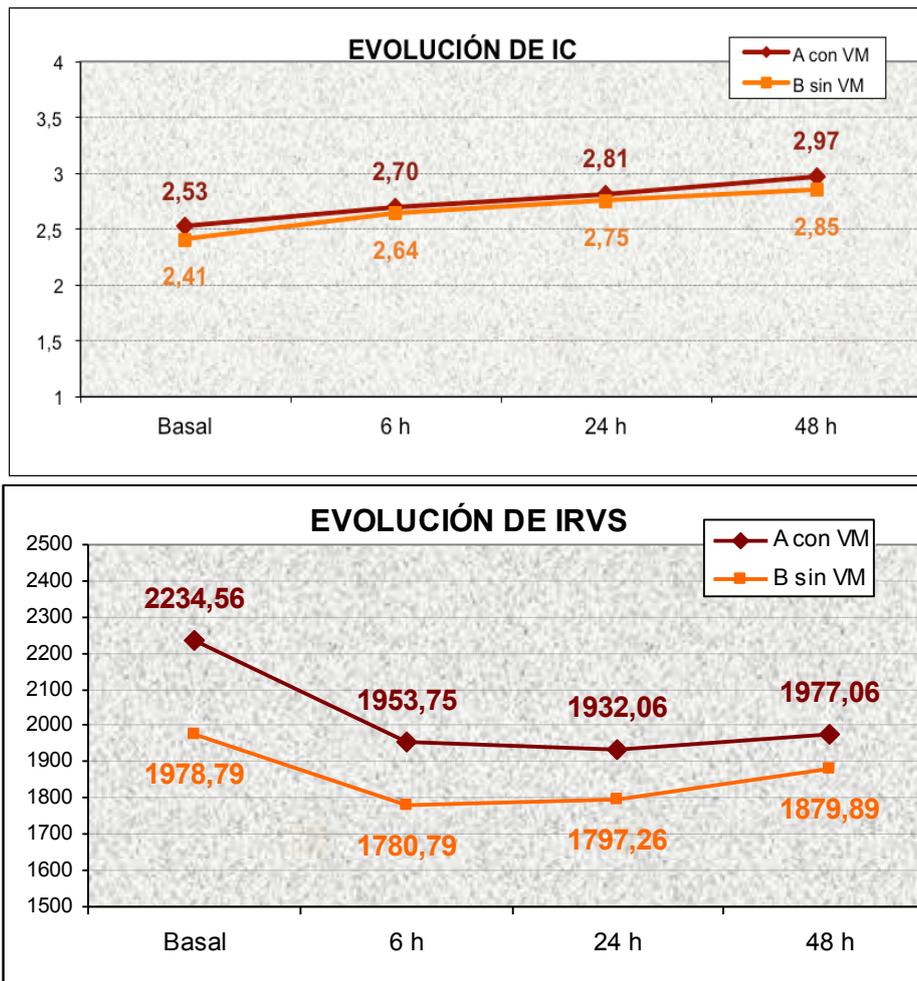


5.5.2 IRVS, IC, PVC

Tras calcular promedios de IRVS, IC y PVC, comprobar cumplimiento de la normalidad y aplicar las pruebas estadísticas apropiadas (Tablas 39,40 y 41) se aprecia el siguiente patrón:

IRVS: en el grupo de VM se produce una disminución a las 6h y se mantiene estable hasta las 48h; en el NVM no se producen variaciones significativas.

IC: En el grupo VM se produce un aumento progresivo a partir de las 6 horas hasta las 48 horas; en el NVM se produce un aumento a las 6 horas, luego para y vuelve a subir a las 24 horas hasta las 48 horas



Se calcula la variación sufrida por los parámetros entre los 4 momentos clave para cada una de los grupos y se comprueba la normalidad (tablas 42 y 43). En las siguientes tablas figuran los p-valores asociados a la prueba no paramétrica de comparación de distribuciones en muestras independientes de M-W para comprobar si la variación sufrida entre cada par de momentos en los parámetros difiere según ventilación o no ventilación.

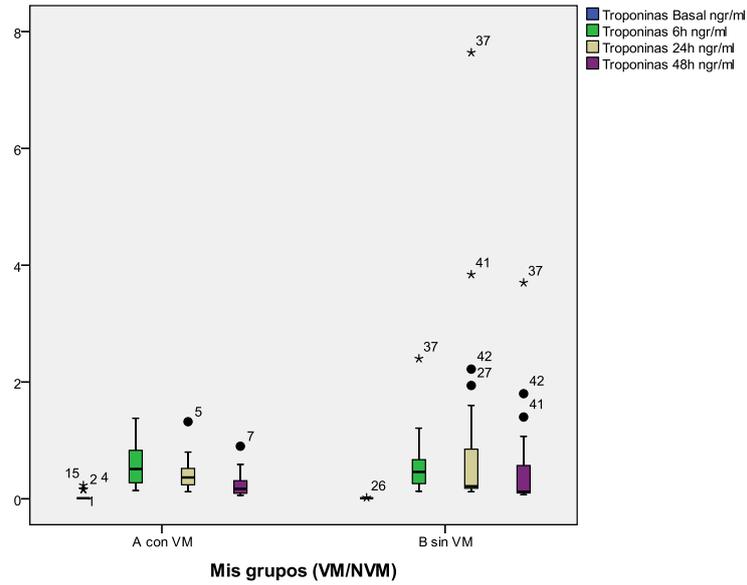
<i>Parámetro</i>	<i>Momentos</i>	<i>p-valor</i>
IC	6h-basal	0.567 (M-W)
	24h-6h	0.883 (M-W)
	48h-24h	0.403 (M-W)
	Global: 48h-basal	0.883 (M-W)
IRVS	6h-basal	0.961 (M-W)
	24h-6h	0.461 (M-W)
	48h-24h	0.422 (M-W)
	Global: 48h-basal	0.422 (M-W)
PVC	6h-basal	0.289 (M-W)
	24h-6h	0.349 (M-W)
	48h-24h	0.797 (M-W)
	Global: 48h-basal	0.431 (M-W)

Los p-valores mayores de 0.05 indican que **no existen diferencias significativas en la variación a lo largo del tiempo de ninguno de los parámetros según grupo de pacientes.**

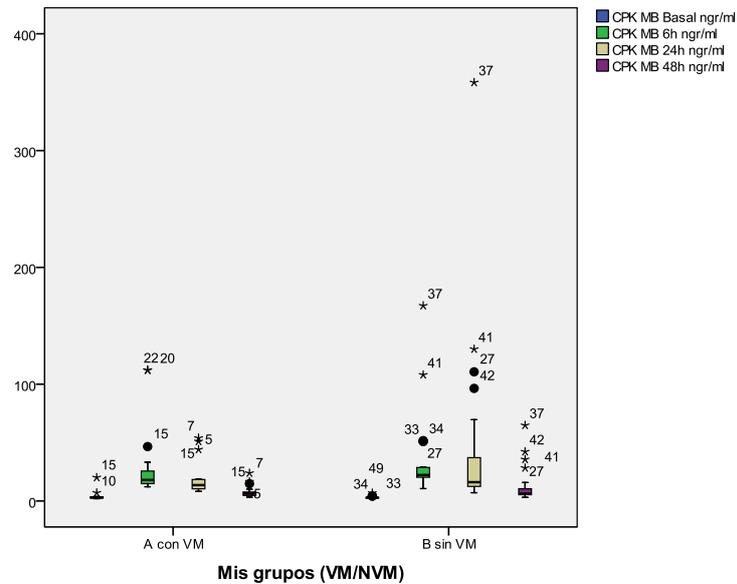
5.5.3 Troponina T, CPK-MB y NT-proBNP

Tras calcular promedios de Troponinas T, CPK-MB y NT-proBNP, comprobar cumplimiento de la normalidad y aplicar las pruebas estadísticas apropiadas (Tablas 44, 45 y 46) se aprecia el siguiente patrón:

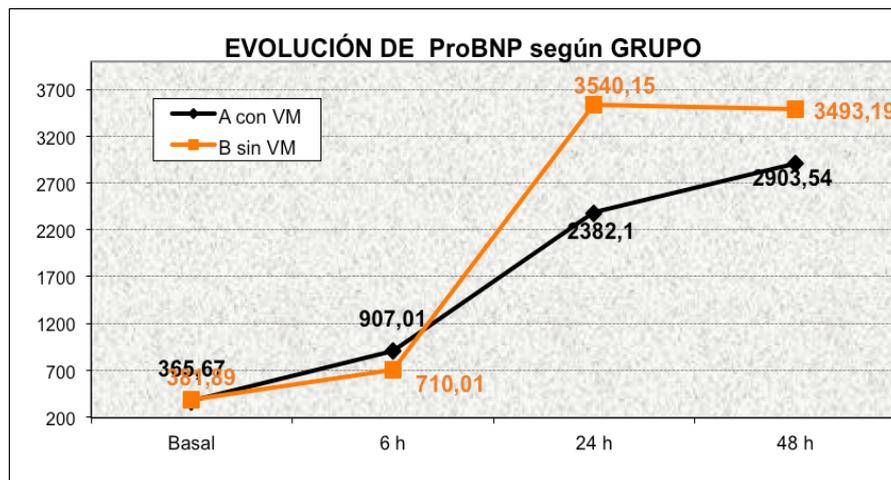
- Troponina T en el grupo VM se produce un aumento a las 6 horas y luego disminuye progresivamente hasta las 48h; en el NVM se produce un aumento a las 6 horas, luego se estabiliza y acaba disminuyendo a las 48h.



- CPK-MB en el grupo VM: se produce un aumento a las 6 horas y luego disminuye progresivamente hasta las 48h; en el NVM se produce un aumento a las 6h, luego se estabiliza y acaba disminuyendo a las 48h.



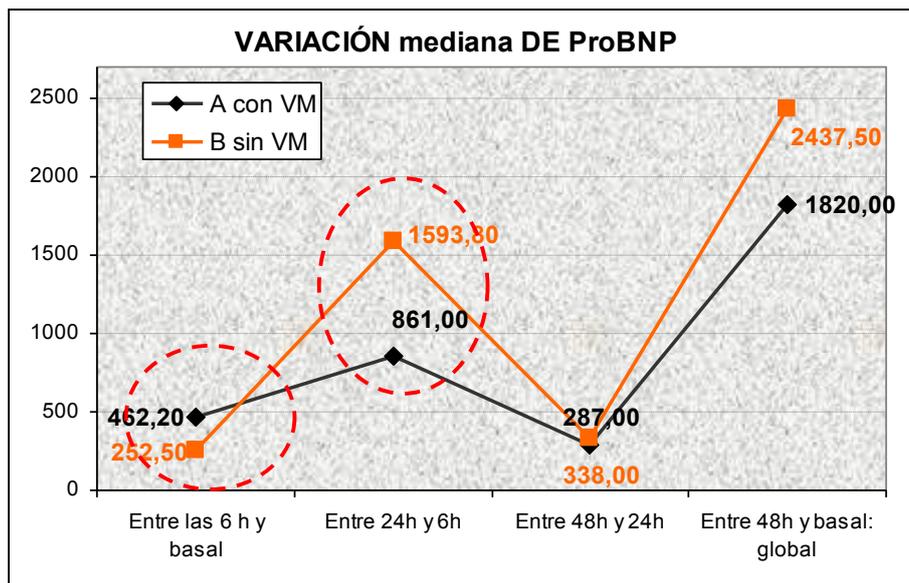
- NT-proBNP para ambos grupos: aumenta progresivamente desde el inicio hasta el final.



Tras el cálculo de las variaciones medias de Troponina T, CPK-MB y NT-pro-BNP para cada grupo en el momento clave y la comprobación de la normalidad (Tablas 47 y 48), obtenemos los p-valores asociados a la prueba no paramétrica de comparación de distribuciones en muestras independientes de M-W para comprobar si la variación sufrida entre cada par de momentos en los parámetros difiere según ventilación o no ventilación.

Parámetro	Momentos	p-valor
CPK	6h-basal	0.165 (M-W)
	24h-6h	0.756 (M-W)
	48h-24h	0.053 (M-W)
	Global: 48h-basal	0.196 (M-W)
Tropo	6h-basal	0.620 (M-W)
	24h-6h	0.099 (M-W)
	48h-24h	0.431 (M-W)
	Global: 48h-basal	0.647 (M-W)
NT-proBNP	6h-basal	0.027 (M-W)
	24h-6h	0.012 (M-W)
	48h-24h	0.985 (M-W)
	Global: 48h-basal	0.303 (M-W)

Sólo se producen diferencias significativas entre grupos en las variaciones de NT-proBNP a las 6 y a las 24h. En el gráfico se muestran las medianas: a las 6 h, el NT-proBNP aumenta mas en el grupo VM mientras que a las 24h la variación sufrida por NT-proBNP es mayor en el grupo NVM.



5.6 ESTUDIO COMPARATIVO DE LAS VARIABLES CLÍNICAS POSTOPERATORIAS

En la siguiente tabla podemos ver un descriptivo de las complicaciones en el postoperatorio inmediato:

		VM		NVM		p-valor (Chi2/Fisher)
		Recuento	% del N de la columna	Recuento	% del N de la columna	
Reintubación	Total	24	100,0%	26	100,0%	0,133
	No	24	100,0%	23	88,5%	
	Si	0	,0%	3	11,5%	
Reintervención Qx por Hemorragia	Total	24	100,0%	26	100,0%	0,265
	No	24	100,0%	24	92,3%	
	Si	0	,0%	2	7,7%	
Bajo Gasto Cardíaco	Total	24	100,0%	26	100,0%	0,298
	No	20	83,3%	19	73,1%	
	Si	4	16,7%	7	26,9%	
ACxFA	Total	24	100,0%	26	100,0%	0,032
	No	23	95,8%	19	73,1%	
	si	1	4,2%	7	26,9%	
Complicaciones Renales	Total	24	100,0%	26	100,0%	0,265
	no	24	100,0%	24	92,3%	
	FRA con diuresis conservada	0	,0%	2	7,7%	
Sepsis	Total	24	100,0%	26	100,0%	0,520
	no	24	100,0%	25	96,2%	
	si	0	,0%	1	3,8%	
Complicaciones Neurológicas	Total	24	100,0%	26	100,0%	0,664
	no	22	91,7%	24	92,3%	
	ACV	0	,0%	1	3,8%	
	AIT	1	4,2%	0	,0%	
	SCA	1	4,2%	0	,0%	
	Crisis parciales	0	,0%	1	3,8%	
IMA	Total	24	100,0%	26	100,0%	0,133
	no	24	100,0%	23	88,5%	
	si	0	,0%	3	11,5%	
SIRS	Total	24	100,0%	26	100,0%	0,574
	no	17	70,8%	18	69,2%	
	si	7	29,2%	8	30,8%	

Sólo la **ACxFA** difiere según grupo, siendo **superior su incidencia en el grupo sin VM.**

Tampoco existen diferencias significativas en el número de transfusiones de hemoderivados en el perioperatorio entre grupos (p valor CH 0,080, PFC 0,493 y Plaquetas 0,389).

5.7 ESTUDIO MULTIVARIANTE MEDIANTE REGRESION LOGISTICA BINARIA DE LA DPP:

Tras el estudio de distintos factores mediante las pruebas estadísticas bivariantes que contrastan la relación entre éstos y la DPP, ninguno presentó relación. Por lo tanto, el análisis multivariante no fue factible.

FACTOR	p-valor (prueba)
GRUPO	0.305 (Fisher)
EPOC	0.445 (Fisher)
Cultivo6h	0.232 (Fisher)
Revascularización total	0.115 (Fisher)
Horas VM	0.427 (M-W)
IL 6 48h	0.765 (M-W)
IL 8 48h	0.130 (M-W)
RATIO BAL IL6/IL106h	0.078 (M-W)
TºCEC	0.524 (M-W)
Tºisquemia	0.846 (M-W)
UCHtotal	0.10 (M-W)

5.8 ESTUDIO DEL TIEMPO DE ESTANCIA EN REANIMACIÓN, ESTANCIA HOSPITALARIA Y MORTALIDAD

5.8.1 Análisis de la Estancia en la Unidad de Reanimación y Hospitalaria.

En la siguiente tabla podemos ver un estudio descriptivo de las estancias.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Estancia REA	50	2	50	4,50	8,306
Estancia Hospi	50	7	50	12,06	7,721

Parámetro	p-valor
Estancia REA	0.062 (M-W)
Estancia Hospitalaria	0.004 (M-W)

Solo existen diferencias significativas entre grupos en el tiempo de estancia hospitalaria (p-valor 0,004). La estancia hospitalaria en el grupo NVM $14,27 \pm 9,71$ vs $9,67 \pm 3,61$ en el grupo VM.

5.8.2 Análisis de la Mortalidad perioperatoria y a los 24 meses.

La mortalidad perioperatoria global fue del 4%, con 0% en el grupo VM y 7,7% en el NVM. La mortalidad global a los 24 meses fue del 12%, con 12,5% GVM y 11,5% GNVM. **No existen diferencias significativas entre grupos en la mortalidad perioperatoria ni en la mortalidad a los 24 meses** (p-valor 0,265-0,627 respectivamente).

6. DISCUSIÓN

En los últimos años, la Cirugía Cardíaca ha evolucionado de forma importante. En España, podemos considerar que la era moderna de la cirugía se inicia en 1958, cuando el Dr. Gregorio Rábago y su equipo de la Fundación Jiménez Díaz realizan la primera intervención con CEC. Desde entonces y hasta la actualidad, la utilización de CEC se ha ido convirtiendo en una técnica rutinaria y estandarizada en la mayoría de intervenciones de CC. Según datos del Registro Anual de Actividad de la Sociedad Española de Cirugía Torácica y Cardiovascular, en 2009 y en 2010 se realizaron en España 18.548 y 19.617 intervenciones de CC mayor en adultos respectivamente. De los cuales 3.654 y 3.846 fueron Cirugía de Revascularización Coronaria con CEC respectivamente¹³⁹. En 2013, asciende a 20.502 intervenciones manteniendo 3.420 de Revascularización Coronario con CEC¹⁴⁰.

La Disfunción Pulmonar Postcirugía en pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria con CEC es un problema clínico importante y está reconocido desde hace más de 50 años. A pesar de todas las estrategias que se han ido incorporando, la incidencia de la DPP sigue siendo muy alta. Afortunadamente, las formas funcionales subclínicas (hipoxemia sin repercusión clínica) representan la mayoría de los casos, pero en un 0,4-3% de los pacientes se desarrolla un verdadero SDRA. Esta última entidad asocia una mortalidad muy elevada (>50%) con una morbilidad nada despreciable que conlleva un postoperatorio prolongado con un aumento de la estancia hospitalaria en última instancia.

Los pulmones dependen de tres fuentes de oxígeno para mantener su viabilidad tisular: la perfusión arterial pulmonar, la perfusión bronquial y la ventilación alveolar. Durante la CEC, el clampaje aórtico y el cese de la ventilación dan lugar

a una desaparición de las dos principales fuentes de oxigenación tisular y finalmente en un daño por I/R y una serie de cambios alveolares que producen una importante activación celular (neutrófilos, macrófagos, monocitos y células endoteliales) que resulta en la secreción pulmonar y sistémica de mediadores de la respuesta inflamatoria: las Interleuquinas.

El escaso conocimiento del comportamiento de las IL en relación al daño pulmonar asociado a la cirugía de revascularización coronaria con CEC y la VM nos ha impulsado a realizar nuestro estudio. Proponemos mantener la VM durante la CEC como una medida para limitar la DPP tras el estudio de la respuesta inflamatoria.

Así, creamos dos grupos de pacientes: uno donde se mantuvo la VM durante la CEC y otro al que se le interrumpió. Se comprobó que los grupos eran comparables a través de una distribución homogénea en cuanto a las variables demográficas (edad, sexo, IMC), patología asociada, euroscore II y grados de severidad de su patología coronaria.

Uno de los **objetivos principales** que se planteó en el presente estudio fue estudiar la **Respuesta inflamatoria a nivel pulmonar**. Los hallazgos encontrados en el comportamiento de las IL en BAL son comparables a los pocos estudios presentes en la literatura sobre ventilación mecánica en CEC. Así, Ng et al¹⁴¹ en su estudio con 50 pacientes, los cuales randomizó en dos grupos, uno en el que mantiene la VM con 25 pacientes aplicando un Vt 5ml/kg, una frecuencia respiratoria de 5rpm y FiO₂ 50% y otro que no ventilaba con 25 pacientes, en las primeras 6 horas del postdesclampaje aórtico, describen un comportamiento de las IL 8 y 10 idéntico, con un ascenso sobre las cifras basales significativo en ambos grupos pero no encuentran diferencias significativas entre los grupos en

las cifras de citocinas medidas en BAL como sucede en nuestro estudio. Deblrier et al¹⁴² realizan un estudio con dos grupos, uno donde mantienen la VM con 7 pacientes, un Vt 4ml/kg y una FiO₂ 40% frente al otro grupo no ventilado de 6 pacientes; en las primeras 24 horas describen un comportamiento similar para la IL 6 en BAL, sin diferencias entre los grupos pero no detectan ese comportamiento en la IL 10, que permanece invariable en ambos grupos.

Zupancich et al¹⁴³ estudian la influencia de otros modos ventilatorios llevados a cabo en cirugía coronaria: comparan un modo tradicional de ventilación con otro de protección pulmonar (bajo volumen tidal) antes y después de la CEC; describen un pico de IL 6 y 8 a las 6h y encuentran diferencias en las cifras de IL a favor del grupo de protección pulmonar. Wrigge et al¹⁴⁴ utilizando el mismo regimen ventilatorio que el último, no fueron capaces de detectar esas diferencias a través de la IL 6 y 8 en BAL.

Tremblay et al¹⁴⁵ en un modelo animal aplicando cuatro modos ventilatorios, demuestran que las cifras de IL medidas en BAL y plasma son diferentes según la estrategia aplicada.

Estudios llevados a cabo en cirugía mayor, como el de Wrigge et al¹⁴⁶ no encontraron diferencias en la IL en BAL comparando la aplicación de un Vt bajo de 6ml/kg *versus* 12 ml/kg. Determann et al¹⁴⁷ siguiendo el mismo protocolo en pacientes de cirugía abdominal tampoco las encuentran.

Como bien reflejan los datos de la literatura, existe controversia sobre el comportamiento de las IL en BAL en relación a la ventilación mecánica.

Siguiendo las recomendaciones de las guías “the European Respiratory Society Task Force” para medición y estandarización de las IL en BAL comentadas previamente, realizamos una corrección mediante la determinación total de

proteínas, expresando así los resultados en función de los mg de proteína. Las cifras encontradas en nuestro estudio tras el ajuste son más elevadas pero se mantiene el mismo comportamiento y no existen diferencias significativas entre grupos.

En cuanto a **RI a nivel sistémico** el comportamiento de las tres IL en el tiempo es el mismo en ambos grupos. Se caracteriza por un patrón con un fuerte ascenso en las 6 primeras horas, que representa el pico máximo y luego se inicia un descenso continuado hasta pasadas las 48h.

Las cifras medias alcanzadas en las tres IL en cada momento analizado, excepto en las cifras basales, son más elevadas para la IL-6 como también sucede en alguno de los estudios de respuesta inflamatoria sistémica en Cirugía Cardíaca a nivel plasmático¹⁴⁸.

En cuanto a la comparación de las IL, los niveles de IL 6 en sangre son más elevados en el grupo sin ventilar, con significación a las 6h y entre las 24-48h. En la IL 8 solo se aprecian cifras más elevadas de forma significativa entre las 24-48h en el mismo grupo. No encontrándose diferencias en la IL 10.

En el estudio referido anteriormente de Ng et al, describen un pico de IL 8 a las 4h del desclampaje y en la IL 10 a la hora, encontrando diferencias en la IL 8 a las 4h con cifras más elevadas en el grupo no ventilado y en la IL 10 a las 6h con cifras más elevadas en el grupo ventilado. A pesar de no ser coincidentes los tiempos recogidos, detectan diferencias en las cifras de IL 8 como en nuestro estudio, por el contrario no compartimos esas diferencias en cuanto a la IL 10.

Durukan et¹⁴⁹ al en un estudio similar, con 30 pacientes en el grupo de VM en el cual aplican un Vt 5ml/kg y 5rpm versus 29 pacientes en el otro grupo no ventilado, con seguimiento hasta las 6h del postoperatorio, analizando IL 6, 8 y

10, describen el pico de IL 6 a las 6h y el de la IL 10 en la primera hora encontrando diferencias entre grupos solo inmediatamente después de la salida de CEC. En el caso de la IL 8, solo detectan pico en la primera hora en el grupo no ventilado, sin observar esta evolución en el grupo de VM y sin encontrar diferencias.

Beer et al¹⁵⁰ en su estudio llevado a cabo en 30 pacientes, con un grupo VM donde aplica Vt 3-4ml/kg, 10-12rpm, 5PEEP *versus* otro no ventilado, con seguimiento hasta quinto día postoperatorio y analizando la IL 6 y 10, refieren también un ascenso de ambas con pico máximo al final de la cirugía y gradual descenso, sin encontrar diferencias entre los grupos.

La gran mayoría de los autores coinciden en el comportamiento global de las IL, con pico máximo entre la primera y la sexta hora postdesclampaje con el descenso posterior. Si bien no se logra mantener constante los resultados encontrados entre grupos de ventilación. Estos hallazgos podrían ser derivados de la gran heterogeneidad de los estudios publicados que limita de forma importante la comparabilidad entre los mismos.

Koner et al¹⁵¹ en un trabajo con ventilación protección pulmonar *versus* convencional en CC, no encontraron diferencias significativas en cuanto a la medición de IL 6, IL 8 e IL 10 plasmáticas.

Otros estudios más generalizados de respuesta inflamatoria sistémica en CEC hacen referencia a un comportamiento similar en cuanto a las IL en sangre^{152, 153}. Estos confirman la detección de la IL 6 a los 30min-2h del estímulo con su pico a las 4-6h, precediendo en el tiempo a otras proteínas de fase aguda, sucediendo de forma similar con el comportamiento de la IL 8. Por el contrario, en la literatura se describe de forma más constante el pico de IL 10 más precoz, a la

hora del estímulo.

El primero de los **objetivos secundarios** que nos planteamos fue utilizar **otros marcadores inflamatorios séricos**. Así, tenemos la **PCR** como uno de los reactantes de fase aguda que a parte de estar implicado en la fagocitosis de virus y bacterias, activa el complemento. Hemos observado como éste parámetro se eleva sobre todo a partir de las 24h y sigue ascendiendo a las 48h de forma significativa en ambos grupos, sin encontrar diferencias en la variación media para cada grupo en los momentos claves calculado a lo largo de las 48h. Como vemos, este reactante de fase aguda tiene una capacidad de respuesta más tardío que el ascenso de las IL.

No se han encontrado estudios en la literatura que la relacionen con modos ventilatorios aplicados durante la CEC. Otros estudios de cirugía cardíaca^{154, 155} describen un pico en el segundo y tercer día del postoperatorio permaneciendo elevado respecto a la cifras basales hasta incluso el séptimo día.

En cuanto a los **leucocitos**, podemos hablar de la existencia de una leucocitosis con un patrón evolutivo algo diferente según los grupos. En el grupo con ventilación, los leucocitos empiezan a ascender tras las primeras 24h; por el contrario, en el grupo sin ventilación este ascenso es progresivo desde el primer momento. Con diferencias significativas solo entre las 6-24h, mayor en el grupo sin ventilación.

A pesar de estas diferencias, cuando nos centramos únicamente en los **neutrófilos**, el patrón evolutivo es similar en ambos grupos con un aumento brusco a las 6h sin encontrar diferencias. Este comportamiento de la fórmula leucocitaria se corrobora en el estudio de Gabriel et al¹⁵⁶ sobre el comportamiento bioquímico postCEC.

Derivado de todo lo expuesto anteriormente tanto a nivel local como sistémico parece que la VM mantenida durante la CEC favorece de una menor RI, fundado principalmente en niveles plasmáticos mas bajos de IL 6 y 8.

En nuestro segundo objetivo secundario nos propusimos como medida del balance proinflamatorio y antiinflamatorio, calcular la **ratio IL-6/IL-10**. En algunos estudios de cirugía mayor, quemados y traumatismos esta ratio en plasma ha demostrado ser predictivo de severidad^{157, 158}. Taniguchi et al¹⁵⁹ en un estudio de SRIS, demostraron que un aumento en la ratio IL6/IL10 plasmática se correlacionaba con peores resultados. En cirugía cardiaca se ha utilizado para valoración de estrategias terapéuticas, como la aplicación de corticoides en la RIS¹⁶⁰. En nuestro grupo de trabajo consideramos que la ratio IL6/IL10 podría servir como parámetro para valorar la RI global en relación con nuestra estrategia terapéutica propuesta.

Nuestro tercer objetivo secundario fue estudiar la **disfunción pulmonar postcirugía cardiaca**. La ausencia de una definición de consenso para la DPP es la responsable de la amplia variabilidad que presenta su incidencia descrita en la bibliografía¹⁶¹. A esto se le suma que la información sobre el curso de los acontecimientos de la DPP durante la fase de hospitalización es escasa y que el punto en el cual la disfunción se convierte en una complicación pulmonar no está claro y a menudo es difícil de establecer.

Vemos que el patrón de comportamiento de la **PO₂/FiO₂** en ambos grupos es el mismo, se produce una disminución progresiva hasta las primeras 24h y luego se mantiene estable hasta las 48h, lo que se reafirma con la bibliografía revisada^{162, 163}. La hipoxemia representada por bajas cifras PO₂/FiO₂ es común tras

intervenciones de CC con CEC y de corta duración con un efecto mínimo en la evolución clínica^{164, 165}.

Las cifras medias alcanzadas en el grupo de no ventilación son menores pero no se encontraron diferencias significativas entre grupos.

Gagnon et al¹⁶⁶ en un estudio con 40 pacientes randomizados en dos grupos, uno de VM con Vt 3ml/kg y otro sin ventilación tampoco encuentran diferencias entre los grupos en la primera hora del postoperatorio. Por el contrario, el grupo descrito anteriormente de Beer et al. logra encontrar cifras más elevadas de PO₂/FiO₂ en el grupo VM desde el postoperatorio inmediato hasta las siguientes 6 horas.

No se encontraron diferencias en cuanto a las **horas de intubación**. La bibliografía revisada presenta controversia, algunos autores como Durukan et al¹⁴⁹ tampoco encuentran diferencias en cuanto a las horas de intubación y por el contrario Davoudi et al¹⁶⁷ logran demostrarlas en su estudio a favor del grupo en el que mantiene la VM en CEC.

A nivel **radiológico**, en el postoperatorio de cirugía cardíaca es frecuente encontrar alteraciones en el perioperatorio. Así, hasta un 58,3% del grupo VM *versus* 53,8% en el grupo no ventilado presentan alguna alteración en la radiografía de tórax, que incluso llega a aumentar hasta el 79,2% *versus* el 73,1% respectivamente a las 48h. Sin encontrar diferencias significativas entre grupos.

Como se ha descrito previamente, existe un amplio abanico de complicaciones respiratorias diagnosticadas por radiología, entre ellas derrame pleural, 27-95%, atelectasias, 16,6-88% y neumonías, 4,2-20%. Como vemos son cifras nada despreciables. En nuestro estudio, la incidencia de derrame pleural a las 48h es del 66,67% en el grupo VM *versus* 46,15% en el no ventilado y la de atelectasias

en el 4,2% grupo VM *versus* 11,5% en el no ventilado. Se encuentra dentro del rango publicado, con la excepción de una baja incidencia de atelectasias en el grupo con VM aunque sin diferencias significativas respecto al no ventilado que también comparten otros investigadores referenciados previamente.

La incidencia de SDRA encontrada en nuestro estudio es claramente más elevada que la referida en la bibliografía del 0,4-3%. Aunque quizás este resultado esté infravalorado en la literatura por la ausencia de un registro común entre todos los centros.

En cuanto a los **parámetros hemodinámicos de Swan-Ganz**. No se encontraron diferencias significativas entre grupos salvo un ascenso entre las 6 y las 24h en la variación media del IRVP en el grupo VM. Estos datos deben ser tomados con cautela debido a los numerosos factores que pueden influir en estas medidas. El comportamiento general de dichos parámetros se ratifica en la bibliografía por otros autores¹⁶⁸.

En cuanto a los **marcadores de daño miocárdico** la elevación de las cifras de Troponina T en las primeras 24 horas es habitual en los pacientes de CC, hasta el 90% las presenta. Sin embargo, una elevación superior a ocho veces lo normal es un predictor independiente de evento coronario grave^{169, 170}. Por lo tanto, el descenso más tardío que se describe en la Troponina T en nuestro estudio para el grupo no ventilados se podría explicar por la aparición de tres casos de IMA postoperatorios.

En el caso del NT-proBNP las cifras medias así como la variación sufrida entre las 24 y 6h son mayores en el grupo sin ventilación de forma significativa. La elevación de NT-proBNP es un marcador de disfunción ventricular, factor predictor de complicaciones y de estratificación del riesgo en el postoperatorio

de cirugía cardíaca¹⁷¹⁻¹⁷³. Algunos autores como Rudiger et al¹⁷⁴ demostraron la interacción entre el NT-proBNP y la respuesta inflamatoria, Jarai et al¹⁷⁵ revelan una correlación entre NT-proBNP y los niveles de IL 6. En ese sentido se podría explicar esas cifras más elevadas en el grupo sin ventilación que también corresponden con cifras más elevadas de IL 6 en plasma.

En cuanto a las **complicaciones en el postoperatorio**, no existen diferencias entre grupos en cuanto a la reintubación, reintervención quirúrgica, bajo gasto cardíaco, IMA, SIRS, fracaso renal agudo, sepsis, complicaciones neurológicas y transfusión de hemoderivados.

Tan solo encontramos diferencias en la ACxFA, siendo superior su incidencia en el grupo sin ventilación. La ACxFA es la arritmia más frecuente en el postoperatorio de cirugía cardíaca y su causa es multifactorial. Aun teniendo en mente ese origen, las cifras menores de PO_2/FiO_2 en el grupo no ventilado podrían explicarlo.

La diferencia encontrada en la estancia hospitalaria debería tomarse con mucha precaución dado que los condicionantes implicados a la hora del alta hospitalaria son numerosos.

No se encontraron diferencias en la mortalidad perioperatoria ni a los 24 meses. Como sucede en la literatura revisada previamente, la gran mayoría de estudios relacionados con la VM durante la CEC no consiguen demostrar beneficios en cuanto a estancias y mortalidad, hecho que podría ser explicado por el origen multifactorial de la DPPC y por la gran cantidad de factores que interfieren en el curso de una cirugía de revascularización coronaria.

En resumen, la DPP es una entidad frecuente y seria que ocurre en el postoperatorio de CC, que puede tener un impacto significativo en la morbimortalidad de los pacientes y en los gastos sanitarios. Los mecanismos implicados son múltiples y están relacionados con la RI. La estrategia ventilatoria durante la CEC es importante si se asocia con otras medidas complementarias tanto antes como después de la CEC con la finalidad de extraer lo mejor de cada estrategia terapéutica. Junto con la opinión de otros autores¹⁷⁶⁻¹⁷⁹, parece que mantener la VM durante la CEC es una medida sencilla, que interfiere poco con el campo quirúrgico y sin repercusión hemodinámica que podría ser integrada junto con otras maniobras ventilatorias en busca de un mayor beneficio.

El hecho de existir nuevos estudios siguiendo esta línea de investigación nos hace mantener la esperanza para poder en un futuro mejorar la función pulmonar de nuestros pacientes dado que no podemos olvidarnos de que la patogénesis de la DPP sigue sin estar clara y se atribuye a día de hoy a una causa multifactorial.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Pese a que no hemos encontrado importantes efectos de la ventilación mecánica sobre los mediadores de la RI, algunos resultados clínicos obtenidos, como la PO_2/FiO_2 , hacen pensar que con el aumento del tamaño muestral podríamos alcanzar a encontrar diferencias estadísticamente significativas.

La gran variabilidad en cuanto a la incidencia real SDPP se debe a la falta de una definición consensuada entre todos los investigadores del mismo.

Este estudio incluye solo pacientes de un centro en el que trabajan profesionales con distintos grados de experiencia y habilidades que podría influir sobre los resultados obtenidos.

Harían falta más estudios en esta línea de trabajo para intentar unificar los parámetros óptimos ventilatorios a aplicar durante la ventilación en CEC.

7. CONCLUSIONES

- No se encontraron diferencias significativas en la medición de la RI a nivel pulmonar a través de la medición de la IL 6, 8 y 10 en BAL en ambos grupos. Sin embargo, a nivel sistémico, las cifras de IL 6 son mas elevadas en el grupo sin ventilación mecánica con significación estadística a las 6 horas así como entre las 24-48 horas. En el caso de la IL-8 solo es mayor esta variación entre las 24-48 horas
- Respecto a otros mediadores de RI solo se encontraron diferencias significativas en la variación de los leucocitos entre las 6 y 24 horas siendo mayores en el grupo sin ventilar.
- La ratio IL-6/IL-10 como medida global de la RI medida en BAL es mayor en el grupo sin ventilación mecánica.
- La hipoxemia en el perioperatorio medida por la relación PO_2/FiO_2 es una realidad que se mantiene de forma constante independientemente de la estrategia terapéutica aplicada. Aunque sin significación estadística, las cifras de esta relación se mantienen mas elevadas en el grupo ventilado.
- No existen diferencias a nivel radiológico en el perioperatorio entre los grupos. Las alteraciones radiológicas son mas tardías en el grupo ventilado. Tampoco se encontraron diferencias en las horas de intubación.
- La estrategia terapéutica aplicada no logra mejorar las cifras de ALI y SDRA, lo que apoya la etiología multifactorial de estas entidades.
- No se encontró ninguna correlación entre los mediadores de la RI a nivel pulmonar ni sistémico y la DPP en el grupo ventilado. En el grupo sin ventilación solo se encontró una asociación entre el mayor aumento de la IL-8 en BAL y el SDRA.

CONCLUSIONES

- No se encontraron diferencias significativas entre los parámetros hemodinámicos de Swan-Ganz entre los grupos.
- No se encontraron diferencias en marcadores de daño miocárdico entre los grupos excepto con el NT-proBNP en el cual las variaciones medias entre 6-24h son mayores en el grupo sin ventilar.
- Entre las complicaciones del postoperatorio, solo la ACxFA fue significativamente más elevadas en el grupo sin ventilación.
- No se encontraron diferencias en la estancia en reanimación, mortalidad perioperatoria ni a los 24m.

8. ANEXO

A. TABLAS

Tabla 1: Promedios de IL6, IL8 e IL10 en BAL obtenidos en cada momento analizado para cada grupo de pacientes:

BIL-6: basal y a las 6h

			Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
Grupos VM/NVM	Total	BIL6 Basal	8,31	8,89	,40	5,20	48,30
		BIL6 6h	177,08	128,80	9,30	145,39	463,50
A con VM	A con VM	BIL6 Basal	9,47	10,15	,40	7,70	48,30
		BIL6 6h	149,96	129,24	9,30	119,64	463,50
B sin VM	B sin VM	BIL6 Basal	7,24	7,59	1,00	4,40	28,90
		BIL6 6h	202,10	125,66	21,60	205,80	414,20

BIL-8: basal y a las 6h

			Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
Grupos VM/NVM	Total	BIL8 Basal	238,01	115,32	47,50	236,93	510,00
		BIL8 6h	387,83	87,35	165,60	390,80	526,30
A con VM	A con VM	BIL8 Basal	264,76	111,95	47,50	271,20	510,00
		BIL8 6h	399,66	64,80	291,80	388,45	526,30
B sin VM	B sin VM	BIL8 Basal	213,32	114,95	50,10	180,75	473,80
		BIL8 6h	376,91	104,09	165,60	409,95	496,50

BIL-10: basal y a las 6h

			Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
Grupos VM/NVM	Total	BIL10 Basal	4,89	2,04	1,70	4,20	9,10
		BIL10 6h	11,30	9,72	,80	9,10	41,80
A con VM	A con VM	BIL10 Basal	5,32	2,00	2,85	4,93	9,10
		BIL10 6h	11,64	9,24	4,63	9,35	41,80
B sin VM	B sin VM	BIL10 Basal	4,48	2,04	1,70	3,80	9,10
		BIL10 6h	10,99	10,32	,80	8,50	41,10

Tabla 2: P-valores asociados a las pruebas de Wilcoxon/ t-student para muestras pareadas para comprobar si existen diferencias entre los dos momentos en cada grupo previa comprobación de la normalidad de las variables (prueba S-W).

Grupo/ Momentos	Parámetro	p-valor
GRUPO VM: basal-6h	BIL6	0.000 (Wilcoxon)
	BIL8	0.000 (t-student)
	BIL10	0.000 (Wilcoxon)
GRUPO NVM: basal-6h	BIL6	0.000 (Wilcoxon)
	BIL8	0.000 (Wilcoxon)
	BIL10	0.000 (Wilcoxon)

Tabla 3: Promedios de IL 6, 8 y 10 en BAL ajustado por proteína obtenidos en cada momento analizado para cada grupo de pacientes

T.- BPIL6: basal y a las 6h

		Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo	
Grupos (VM/NVM)	Total	BP IL6 Basal	13,48	10,08	1,12	10,70	47,17
		BP IL6 6h	278,82	208,79	16,07	214,58	970,00
	A con VM	BP IL6 Basal	15,17	9,99	1,12	12,19	47,17
		BP IL6 6h	235,91	213,03	16,07	195,30	970,00
	B sin VM	BP IL6 Basal	11,93	10,10	1,14	10,04	46,61
		BPIL6 6h	318,43	200,73	45,96	338,34	680,89

T.- BPIL8: basal y a las 6h

		Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo	
Grupos (VM/NVM)	Total	BP IL8 Basal	345,95	198,98	21,27	326,62	837,00
		BP IL8 6h	807,34	322,63	116,07	808,52	1814,58
	A con VM	BP IL8 Basal	343,81	187,42	36,82	326,62	837,00
		BP IL8 6h	858,40	316,28	369,70	820,92	1814,58
	B sin VM	BP IL8 Basal	347,93	212,78	21,27	328,08	764,19
		BP IL8 6h	760,20	327,36	116,07	749,48	1617,08

T.- BPIL10: basal y a las 6h

		Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo	
Grupos (VM/NVM)	Total	BP IL10 Basal	11,19	7,99	,90	8,80	39,52
		BP IL10 6h	24,96	16,33	3,00	22,50	73,39
	A con VM	BP IL10 Basal	12,96	9,93	,90	9,52	39,52
		BP IL10 6h	25,82	16,52	4,59	20,50	62,00
	B sin VM	BP IL10 Basal	9,56	5,34	1,55	8,80	27,14
		BP IL10 6h	24,17	16,44	3,00	22,50	73,39

Tabla 4: Prueba de S-W para comprobación de la normalidad para las variables IL 6, 8 y 10 en BAL ajustadas por proteínas.

	NVM p-valor S-W	VM p-valor S-W
BP IL10 Basal	0,001	0,006
BP IL10 6h	0,047	0,006
BP IL6 Basal	0,000	0,008
BP IL6 6h	0,027	0,001
BP IL8 Basal	0,265	0,439
BP IL8 6h	0,834	0,088

Tabla 5: P-valores asociados a las pruebas de Wilcoxon/ t-student para muestras pareadas para comprobar si existen diferencias entre los dos momentos.

Grupo/ Momentos	Parámetro	p-valor
GRUPO VM: basal- 6h	BPIL6	0.000 (Wilcoxon)
	BPIL8	0.000 (t-student)
	BPIL10	0.000 (Wilcoxon)
GRUPO NVM: basal- 6h	BPIL6	0.000 (Wilcoxon)
	BPIL8	0.000 (t-student)
	BPIL10	0.000 (Wilcoxon)

Tabla 6: Variaciones medias para las IL en BAL ajustadas por proteínas en cada momento clave.

		Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
Variación BPIL6: a las 6h - basal	Total	265,34	209,78	3,10	200,08	964,38
	A con VM	220,74	212,29	3,10	179,61	964,38
	B sin VM	306,50	202,79	35,59	332,24	664,67
Variación BPIL8: a las 6h - basal	Total	461,39	347,29	-112,42	418,58	1509,58
	A con VM	514,59	338,72	-48,92	533,38	1509,58
	B sin VM	412,27	354,43	-112,42	351,82	1457,08
Variación BPIL10: a las 6h - basal	Total	13,77	17,66	-34,93	11,07	59,69
	A con VM	12,85	19,94	-34,93	10,38	53,34
	B sin VM	14,61	15,61	-5,76	11,64	59,69

Tabla 7: Prueba de S-W para comprobación de la normalidad para las variaciones medias para las IL en BAL ajustadas por proteínas.

	Grupos (VM/NVM)	S-W p-valor
Variación BPIL10: a las 6h – basal	A con VM	0,380
	B sin VM	0,023
Variación BPIL6: a las 6h – basal	A con VM	0,000
	B sin VM	0,019
Variación BPIL8: a las 6h - basal	A con VM	0,069
	B sin VM	0,070

Tabla 8: Promedios de IL 6, 8 y 10 en sangre obtenidos en cada momento analizado para cada grupo de pacientes.

IL6: Evolución en el tiempo

			Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
Grupo (VM/NVM)	VM	IL6i pg/ml	7,15	5,28	,215	7,524	20,940
		IL6 6h pg/ml	256,97	131,79	69,658	230,486	537,590
		IL6 24h pg/ml	121,73	58,71	35,940	110,483	231,808
		IL 6 48 pg/ml	79,21	31,37	27,762	76,117	145,513
	NVM	IL6i pg/ml	5,15	6,51	,038	3,369	24,086
		IL6 6h pg/ml	352,55	147,29	81,286	344,667	609,899
		IL6 24h pg/ml	165,16	80,77	23,122	161,836	373,945
		IL 6 48 pg/ml	94,27	34,84	20,195	94,571	175,351

IL8: Evolución en el tiempo

			Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
Grupo (VM/NVM)	VM	IL 8i pg/ml	19,88	14,14	4,902	17,066	65,323
		IL8 6h pg/ml	123,75	52,87	48,559	107,933	239,869
		IL8 24h pg/ml	54,69	25,68	21,680	45,507	120,221
		IL8 48h pg/ml	39,37	16,20	22,524	36,039	89,080
	NVM	IL 8i pg/ml	15,17	8,67	7,675	13,233	53,775
		IL8 6h pg/ml	119,54	50,76	46,870	108,181	247,490
		IL8 24h pg/ml	66,03	33,39	20,760	58,126	160,389
		IL8 48h pg/ml	38,11	11,46	22,401	34,766	67,076

IL10: Evolución en el tiempo

			Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
Grupo (VM/NVM)	VM	IL10i pg/ml	9,08	10,04	,417	4,050	35,257
		IL10 6h pg/ml	41,19	30,15	5,001	28,820	133,138
		IL10 24h pg/ml	27,31	19,55	8,764	21,259	85,977
		IL10 48h pg/ml	23,72	15,23	2,504	21,194	63,021
	NVM	IL10i pg/ml	6,19	7,22	,417	3,134	33,389
		IL10 6h pg/ml	57,38	56,85	9,182	32,123	257,095
		IL10 24h pg/ml	37,67	23,45	6,260	29,638	107,339
		IL10 48h pg/ml	21,91	9,50	6,398	19,060	52,494

Tabla 9: Prueba de S-W para comprobar la normalidad en la evolución de las IL en sangre en cada grupo.

	NVM p-valor S-W	VM p-valor S-W
IL6i pg/ml	0,168	0,000
IL6 6h pg/ml	0,180	0,601
IL6 24h pg/ml	0,076	0,598
IL 6 48 pg/ml	0,379	0,137
IL 8i pg/ml	0,001	0,000
IL8 6h pg/ml	0,053	0,012
IL8 24h pg/ml	0,001	0,054
IL8 48h pg/ml	0,005	0,003
IL10i pg/ml	0,000	0,000
IL10 6h pg/ml	0,007	0,000
IL10 24h pg/ml	0,000	0,001
IL10 48h pg/ml	0,045	0,004

Tabla 10: P-valores asociados a la prueba de comparación de distribuciones en muestras relacionadas de Friedman/ MLG para comprobar si existen diferencias significativas en la evolución de las IL en cada grupo y la prueba de Wilcoxon/ t-student para comprobar entre qué momentos se producen estas variaciones en los valores de IL.

<i>Parámetro</i>	<i>Grupo/ Momentos</i>	<i>p-valor</i>	<i>p-valor Wilcoxon/ t-student</i>
IL6	G VM: 6h-basal	0.000 (Friedman)	0.000 (Wilcoxon)
	G VM: 24h-6h		0.000 (Wilcoxon)
	G VM: 48h-24h		0.000 (Wilcoxon)
	G VM: 48h-basal		0.000 (Wilcoxon)
	G NVM: 6h-basal	0.000 (MLG)	0.000 (t-student)
	G NVM: 24h-6h		0.000 (t-student)
	G NVM: 48h-24h		0.000 (t-student)
	G NVM: 48h-basal		0.000 (t-student)
IL8	G VM: 6h-basal	0.000 (Friedman)	0.000 (Wilcoxon)
	G VM: 24h-6h		0.000 (Wilcoxon)
	G VM: 48h-24h		0.000 (Wilcoxon)
	G VM: 48h-basal		0.000 (Wilcoxon)
	G NVM: 6h-basal	0.000 (Friedman)	0.000 (Wilcoxon)
	G NVM: 24h-6h		0.000 (Wilcoxon)
	G NVM: 48h-24h		0.000 (Wilcoxon)
	G NVM: 48h-basal		0.000 (Wilcoxon)
IL10	G VM: 6h-basal	0.000 (Friedman)	0.000 (Wilcoxon)
	G VM: 24h-6h		0.009 (Wilcoxon)
	G VM: 48h-24h		0.304 (Wilcoxon)
	G VM: 48h-basal		0.000 (Wilcoxon)
	G NVM: 6h-basal	0.000 (Friedman)	0.000 (Wilcoxon)
	G NVM: 24h-6h		0.049 (Wilcoxon)
	G NVM: 48h-24h		0.006 (Wilcoxon)
	G NVM: 48h-basal		0.000 (Wilcoxon)

Tabla 11: La siguiente tabla muestra las variaciones medias para cada grupo de las IL en cada momento clave:

VARIACIÓN IL6

		Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
Variación IL6: a las 6h - basal	Total	300,56	145,45	61,17	288,34	609,15
	A con VM	249,81	130,11	61,17	221,23	530,93
	B sin VM	347,41	145,39	69,01	342,64	609,15
Variación IL6: a las 24h - a las 6h	Total	-162,36	109,72	-430,63	-129,88	-8,44
	A con VM	-135,23	102,85	-430,63	-118,75	-17,27
	B sin VM	-187,39	111,83	-369,02	-166,00	-8,44
Variación IL6: a las 48h - a las 24h	Total	-57,28	47,63	-198,59	-50,96	23,12
	A con VM	-42,53	37,67	-133,76	-39,03	4,95
	B sin VM	-70,89	52,34	-198,59	-63,06	23,12
Variación IL6: a las 48h - basal	Total	80,93	32,17	7,92	90,09	151,27
	A con VM	72,05	29,71	26,04	66,97	129,48
	B sin VM	89,12	32,72	7,92	92,24	151,27

VARIACIÓN IL8

		Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
Variación IL8: a las 6h - basal	Total	104,14	44,81	33,72	90,65	237,19
	A con VM	103,88	43,60	35,44	89,60	196,31
	B sin VM	104,37	46,76	33,72	93,72	237,19
Variación IL8: a las 24h - a las 6h	Total	-60,98	30,93	-148,99	-53,80	-13,58
	A con VM	-69,06	31,74	-121,78	-61,71	-13,58
	B sin VM	-53,51	28,76	-148,99	-49,12	-14,21
Variación IL8: a las 48h - a las 24h	Total	-21,87	25,03	-103,43	-16,86	15,76
	A con VM	-15,32	17,98	-76,05	-13,07	15,42
	B sin VM	-27,92	29,18	-103,43	-21,40	15,76
Variación IL8: a las 48h - basal	Total	21,29	15,36	-23,98	18,15	68,10
	A con VM	19,50	17,64	-23,98	16,55	68,10
	B sin VM	22,94	13,04	2,61	20,02	56,77

VARIACIÓN IL10

		Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
Variación IL10: a las 6h - basal	Total	42,03	46,23	-10,86	25,88	256,68
	A con VM	32,11	29,77	-10,86	23,37	114,77
	B sin VM	51,19	56,51	-3,34	27,81	256,68
Variación IL10: a las 24h - a las 6h	Total	-16,91	39,85	-216,19	-7,82	75,22
	A con VM	-13,88	20,99	-59,27	-8,01	19,72
	B sin VM	-19,71	51,87	-216,19	-5,71	75,22
Variación IL10: a las 48h - a las 24h	Total	-9,92	22,54	-69,28	-7,37	44,03
	A con VM	-3,60	20,47	-65,53	-7,65	44,03
	B sin VM	-15,76	23,16	-69,28	-6,01	10,86
Variación IL10: a las 48h - basal	Total	15,20	16,43	-13,36	14,58	61,77
	A con VM	14,63	20,86	-13,36	13,25	61,77
	B sin VM	15,72	11,34	-4,59	14,58	49,88

Tabla 12: Prueba de S-W para comprobar normalidad en las variables calculadas (variación de IL en sangre) para la comparación entre grupos.

	Grupos (VM/NVM)	S-W p-valor
Variación IL6: a las 6h - basal	A con VM	0,205
	B sin VM	0,721
Variación IL6: a las 24h - a las 6h	A con VM	0,081
	B sin VM	0,891
Variación IL6: a las 48h - a las 24h	A con VM	0,135
	B sin VM	0,619
Variación IL6: a las 48h - basal	A con VM	0,382
	B sin VM	0,036
Variación IL8: a las 6h - basal	A con VM	0,085
	B sin VM	0,019
Variación IL8: a las 24h - a las 6h	A con VM	0,000
	B sin VM	0,102
Variación IL8: a las 48h - a las 24h	A con VM	0,030
	B sin VM	0,065
Variación IL8: a las 48h - basal	A con VM	0,030
	B sin VM	0,065
Variación IL10: a las 6h - basal	A con VM	0,034
	B sin VM	0,000
Variación IL10: a las 24h - a las 6h	A con VM	0,004
	B sin VM	0,001
Variación IL10: a las 48h - a las 24h	A con VM	0,010
	B sin VM	0,005
Variación IL10: a las 48h - basal	A con VM	0,253
	B sin VM	0,053

Tabla 13: Promedios de los ratios IL6/IL10 obtenidos en cada momento analizado para cada grupo de pacientes

RATIO IL6/IL10: Evolución en el tiempo

		Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
IL6/IL10 sangre basal	Total	2,88	5,35	,01	,67	29,45
	A con VM	2,67	3,58	,01	,92	11,35
	B sin VM	3,07	6,64	,01	,46	29,45
IL6/IL10 sangre 6h	Total	11,72	11,62	,32	8,04	53,47
	A con VM	11,66	13,58	,99	7,93	53,47
	B sin VM	11,78	9,73	,32	9,35	45,52
IL6/IL10 sangre 24h	Total	5,92	5,72	,57	5,35	40,21
	A con VM	5,72	3,47	1,39	5,36	16,63
	B sin VM	6,10	7,28	,57	5,08	40,21
IL6/IL10 sangre 48h	Total	5,65	6,78	,83	4,10	44,78
	A con VM	6,09	8,83	,83	3,48	44,78
	B sin VM	5,25	4,24	1,51	4,48	22,13

RATIO BIL6/IL10: Evolución en el tiempo

		Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
BIL6/IL10 basal	Total	7,70	40,71	,03	1,21	289,00
	A con VM	2,47	3,99	,04	1,65	20,10
	B sin VM	12,52	56,42	,03	1,08	289,00
BIL6/IL10 6h	Total	19,89	13,45	1,15	17,60	46,13
	A con VM	13,66	10,08	1,15	10,93	38,76
	B sin VM	25,65	13,75	2,20	26,22	46,13

RATIO B ajustada IL6/IL10: Evolución en el tiempo

		Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
Bajustada IL6/IL10 basal	Total	8,71	41,06	,03	1,15	289,52
	A con VM	2,95	4,92	,03	1,53	19,59
	B sin VM	14,02	56,75	,06	1,09	289,52
Bajustada IL6/IL10 6h	Total	15,66	12,86	1,11	13,36	47,61
	A con VM	11,36	10,01	1,11	8,42	38,79
	B sin VM	19,64	14,07	1,25	17,39	47,61

Tabla 14: Prueba S-W para comprobación de la normalidad en la Ratio IL6/10 en sangre, BAL y BAL ajustada así como en las variables calculadas.

	NVM p-valor S-W	VM p-valor S-W
IL6/IL10 sangre basal	0,000	0,000
IL6/IL10 sangre 6h	0,000	0,000
IL6/IL10 sangre 24h	0,001	0,000
IL6/IL10 sangre 48h	0,011	0,001
BIL6/IL10 6h	0,136	0,066
BIL6/IL10 basal	0,000	0,000
BajustadaIL6/IL10 6h	0,125	0,004
BajustadaIL6/IL10basal	0,000	0,000

Tabla 15: P-valores asociados a la prueba de comparación de distribuciones en muestras relacionadas de Friedman para comprobar si existen diferencias significativas en la evolución del ratio en cada grupo y la prueba de Wilcoxon para comprobar entre qué momentos se producen estas variaciones en los valores del ratio.

Parámetro	Grupo/ Momentos	p-valor	p-valor Wilcoxon/ t-student
RATIO IL6/IL10	G VM: 6h-basal	0.000 (Friedman)	0.000 (Wilcoxon)
	G VM: 24h-6h		0.004 (Wilcoxon)
	G VM: 48h-24h		0.346 (Wilcoxon)
	G VM: 48h-basal		0.040 (Wilcoxon)
	G NVM: 6h-basal	0.000 (Friedman)	0.000 (Wilcoxon)
	G NVM: 24h-6h		0.000 (Wilcoxon)
	G NVM: 48h-24h		0.568 (Wilcoxon)
	G NVM: 48h-basal		0.016 (Wilcoxon)
RATIO BIL6/IL10	G VM: 6h-basal	-----	0.000 (Wilcoxon)
	G NVM: 6h-basal	-----	0.000 (Wilcoxon)
RATIO B ajustada IL6/IL10	G VM: 6h-basal	-----	0.001 (Wilcoxon)
	G NVM: 6h-basal	-----	0.001 (Wilcoxon)

Tabla 16: Variaciones medias de la ratio IL 6/IL 10 para cada grupo en cada momento clave:

VARIACIÓN RATIO sangre IL6/IL10

		Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
Variación RATIO IL6/IL10: a las 6h - basal	Total	8,84	11,83	-29,13	6,45	42,64
	A con VM	8,99	13,18	-1,52	3,48	42,64
	B sin VM	8,71	10,71	-29,13	7,51	27,98
Variación RATIO IL6/IL10: a las 24h - a las 6h	Total	-5,80	9,19	-45,35	-3,18	4,26
	A con VM	-5,94	11,61	-45,35	-2,57	4,26
	B sin VM	-5,68	6,44	-17,66	-3,28	1,40
Variación RATIO IL6/IL10: a las 48h - a las 24h	Total	-,26	7,16	-32,89	-,55	28,14
	A con VM	,37	6,56	-6,87	-,19	28,14
	B sin VM	-,85	7,76	-32,89	-,57	16,50
Variación RATIO IL6/IL10: a las 48h - basal	Total	2,78	9,22	-27,94	2,35	44,76
	A con VM	3,42	10,26	-9,12	1,77	44,76
	B sin VM	2,18	8,30	-27,94	2,46	21,70

VARIACIÓN RATIO BIL6/IL10

		Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
Variación RATIO BIL6/IL10: a las 6h - basal	Total	12,19	41,26	-257,50	15,85	45,84
	A con VM	11,18	9,33	-1,79	9,51	34,29
	B sin VM	13,13	57,05	-257,50	21,34	45,84

VARIACIÓN RATIO BAL ajustada IL6/IL10

		Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
Variación RATIO BPIL6/IL10: a las 6h - basal	Total	6,96	40,73	-257,97	10,42	47,29
	A con VM	8,41	12,23	-15,08	6,06	37,85
	B sin VM	5,61	55,76	-257,97	14,61	47,29

Tabla 17: Prueba S-W para comprobación de la normalidad en la variación de Ratio IL6/10 en sangre, BAL y BAL ajustada.

	Grupos (VM/NVM)	S-W p-valor
Variación RATIO IL6/IL10: a las 6h - basal	A con VM	0,000
	B sin VM	0,003
Variación RATIO IL6/IL10: a las 24h - a las 6h	A con VM	0,000
	B sin VM	0,002
Variación RATIO IL6/IL10: a las 48h - a las 24h	A con VM	0,000
	B sin VM	0,000
Variación RATIO IL6/IL10: a las 48h - basal	A con VM	0,000
	B sin VM	0,000
Variación RATIO BIL6/IL10: a las 6h - basal	A con VM	,131
	B sin VM	,000
Variación RATIO Bajustadal6/IL10: a las 6h - basal	A con VM	0,227
	B sin VM	0,000

Tabla 18: Promedios de los Leucocitos y Neutrófilos obtenidos en cada momento analizado para cada grupo de pacientes:

LEUCOCITOS: Evolución en el tiempo

			Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
Grupo (VM/NVM)	VM	Leucos Basal /mm3	8320,83	2542,85	4000,00	8000,00	13200,00
		Leucos 6h /mm3	9766,67	2801,97	5400,00	9050,00	16200,00
		Leucos 24h /mm3	9508,33	3319,76	1100,00	10600,00	15900,00
		Leucos 48h /mm3	11845,83	2157,89	9400,00	11400,00	17600,00
	NVM	Leucos Basal /mm3	7853,85	1785,32	5600,00	7500,00	11200,00
		Leucos 6h /mm3	11161,54	3340,31	7400,00	10000,00	20000,00
		Leucos 24h /mm3	12492,31	3416,07	8700,00	11150,00	20500,00
		Leucos 48h /mm3	22492,31	44076,30	8500,00	13600,00	238000,00

NEUTROFILOS: Evolución en el tiempo

			Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
Grupo (VM/NVM)	VM	Neutrófilos Basal %	56,80	11,69	34,80	57,10	83,00
		Neutrófilos 6h %	83,05	5,40	72,60	84,15	89,10
		Neutrófilos 24h %	82,38	4,80	71,70	83,30	88,90
		Neutrófilos 48h %	79,75	3,97	74,00	80,70	86,60
	NVM	Neutrófilos Basal %	60,57	8,94	35,00	59,00	78,00
		Neutrófilos 6h %	86,68	4,14	75,50	87,15	94,50
		Neutrófilos 24h %	84,00	3,58	79,00	84,95	90,30
		Neutrófilos 48h %	81,67	4,46	72,60	81,90	90,10

Tabla 19: Prueba S-W para comprobación de la normalidad en las variables Leucocitos y Neutrófilos.

	NVM p-valor S-W	VM p-valor S-W		NVM p-valor S-W	VM p-valor S-W
LEUCOCITOS Basal	0.011	0.195	NEUTRO Basal	0.252	0.253
LEUCOCITOS 6h	0.006	0.171	NEUTRO 6h	0.102	0.002
LEUCOCITOS 24h	0.001	0.005	NEUTRO 24h	0.058	0.002
LEUCOCITOS 48h	0.000	0.009	NEUTRO 48h	0.901	0.051

Tabla 20: p-valores asociados a la prueba de Friedman/MLG y de Wilcoxon/t-student para comprobar entre qué momentos se producen estas variaciones en los valores de Leucocitos y Neutrófilos.

<i>Parámetro</i>	<i>Grupo/ Momentos</i>	<i>p-valor</i>	<i>p-valor Wilcoxon</i>
LEUCOCITOS	G VM: 6h-basal	0.000 (Friedman)	0.165 (Wilcoxon)
	G VM: 24h-6h		0.170 (Wilcoxon)
	G VM: 48h-24h		0.000 (Wilcoxon)
	G VM: 48h-basal		0.000 (Wilcoxon)
	G NVM: 6h-basal	0.000 (Friedman)	0.000 (Wilcoxon)
	G NVM: 24h-6h		0.000 (Wilcoxon)
	G NVM: 48h-24h		0.008 (Wilcoxon)
	G NVM: 48h-basal		0.000 (Wilcoxon)

<i>Parámetro</i>	<i>Grupo/ Momentos</i>	<i>p-valor</i>	<i>p-valor</i>
NEUTROFILOS	G VM: 6h-basal	0.000 (Friedman)	0.000 (Wilcoxon)
	G VM: 24h-6h		0.331 (Wilcoxon)
	G VM: 48h-24h		0.000 (Wilcoxon)
	G VM: 48h-basal		0.000 (Wilcoxon)
	G NVM: 6h-basal	0.000 (MLG)	0.000 (t-student)
	G NVM: 24h-6h		0.004 (t-student)
	G NVM: 48h-24h		0.005 (t-student)
	G NVM: 48h-basal		0.000 (t-student)

Tabla 21: Variaciones medias de Leucocitos y Neutrófilos para cada grupo de las en cada momento clave:

VARIACIÓN LEUCOCITOS		Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
Variación LEUCOCITOS: a las 6h - basal	Total	2414,00	3644,68	-5600,00	2300,00	11600,00
	A con VM	1445,83	4102,60	-5600,00	700,00	11600,00
	B sin VM	3307,69	2969,97	-1000,00	2300,00	10700,00
Variación LEUCOCITOS: a las 24h - a las 6h	Total	568,00	2437,42	-5300,00	650,00	7300,00
	A con VM	-258,33	2692,00	-5300,00	-300,00	6100,00
	B sin VM	1330,77	1927,85	-3900,00	1350,00	7300,00
Variación LEUCOCITOS: a las 48h - a las 24h	Total	6322,00	31243,97	-3500,00	1550,00	222000,00
	A con VM	2337,50	2751,73	-1900,00	1950,00	8900,00
	B sin VM	10000,00	43324,91	-3500,00	1400,00	222000,00
Variación LEUCOCITOS: a las 48h - basal	Total	9304,00	31656,30	-2700,00	4650,00	227000,00
	A con VM	3525,00	3743,89	-2700,00	3650,00	13000,00
	B sin VM	14638,46	43469,61	-1700,00	5400,00	227000,00

VARIACIÓN NEUTROFILOS		Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
Variación NEUTROFILOS: a las 6h - basal	Total	26,18	9,38	4,30	25,00	46,30
	A con VM	26,25	10,87	4,30	24,95	46,30
	B sin VM	26,11	7,99	12,10	25,35	42,50
Variación NEUTROFILOS: a las 24h - a las 6h	Total	-1,72	3,88	-11,80	-1,55	8,50
	A con VM	-,67	3,01	-7,60	-,85	4,80
	B sin VM	-2,68	4,37	-11,80	-3,30	8,50
Variación NEUTROFILOS: a las 48h - a las 24h	Total	-2,48	3,88	-10,20	-2,15	5,50
	A con VM	-2,63	4,20	-8,10	-3,95	4,60
	B sin VM	-2,33	3,63	-10,20	-1,80	5,50
Variación NEUTROFILOS: a las 48h - basal	Total	21,98	9,81	-,60	20,75	43,80
	A con VM	22,95	9,68	-,60	24,50	40,10
	B sin VM	21,10	10,03	,60	19,40	43,80

Tabla 22: Prueba S-W para comprobación de la normalidad en las variables Variación en Leucocitos y Neutrófilos.

	Grupos (VM/NVM)	S-W p-valor
Variación LEUCOCITOS: a las 6h - basal	A con VM	0.270
	B sin VM	0.006
Variación LEUCOCITOS: a las 24h - a las 6h	A con VM	0.174
	B sin VM	0.011
Variación LEUCOCITOS: a las 48h - a las 24h	A con VM	0.013
	B sin VM	0.000
Variación LEUCOCITOS: a las 48h - basal	A con VM	0.430
	B sin VM	0.000

	Grupos (VM/NVM)	S-W p-valor
Variación NEUTROFILOS: a las 6h - basal	A con VM	0.283
	B sin VM	0.760
Variación NEUTROFILOS: a las 24h - a las 6h	A con VM	0.417
	B sin VM	0.876
Variación NEUTROFILOS: a las 48h - a las 24h	A con VM	0.032
	B sin VM	0.098
Variación NEUTROFILOS: a las 48h - basal	A con VM	0.184
	B sin VM	0.987

Tabla 23: Promedios de PCR obtenidos en cada momento analizado para cada grupo de pacientes:

PCR: Evolución en el tiempo			Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
Grupo (VM/NVM)	A con VM	PCR Basal mg/L	2,08	1,59	,71	1,95	6,00
		PCR 6h mg/L	13,17	10,32	2,40	9,15	40,00
		PCR 24h mg/L	139,16	57,81	,70	133,65	254,00
		PCR 48h mg/L	232,34	78,02	,70	238,95	358,00
	B sin VM	PCR Basal mg/L	5,13	8,19	,90	2,50	38,00
		PCR 6h mg/L	23,08	29,24	3,90	12,90	141,00
		PCR 24h mg/L	147,22	49,59	55,00	144,50	276,00
		PCR 48h mg/L	224,83	72,07	46,00	240,50	369,00

Tabla 24: Prueba S-W para comprobación de la normalidad en la variable PCR.

	NVM p-valor S-W	VM p-valor S-W
PCR Basal mg/L	0,000	0,000
PCR 6h mg/L	0,000	0,003
PCR 24h mg/L	0,476	0,941
PCR 48h mg/L	0,439	0,041

Tabla 25: P-valores asociados a la prueba de Friedman y de Wilcoxon para comprobar entre qué momentos se producen estas variaciones en los valores de PCR.

Parámetro	Grupo/ Momentos	p-valor	p-valor Wilcoxon/ t-student
PCR	G VM: 6h-basal	0.000 (Friedman)	0.000 (Wilcoxon)
	G VM: 24h-6h		0.000 (Wilcoxon)
	G VM: 48h-24h		0.000 (Wilcoxon)
	G VM: 48h-basal		0.000 (Wilcoxon)
	G NVM: 6h-basal	0.000 (Friedman)	0.000 (Wilcoxon)
	G NVM: 24h-6h		0.000 (Wilcoxon)
	G NVM: 48h-24h		0.000 (Wilcoxon)
	G NVM: 48h-basal		0.000 (Wilcoxon)

Tabla 26: Variaciones medias de la PCR para cada grupo de las en cada momento clave:

VARIACIÓN PCR		Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
Variación PCR: a las 6h - basal	Total	14,66	21,78	-2,00	7,95	139,40
	A con VM	11,09	9,32	1,69	7,15	34,00
	B sin VM	17,95	28,74	-2,00	9,80	139,40
Variación PCR: a las 24h - a las 6h	Total	125,03	52,79	-1,70	126,15	245,00
	A con VM	125,99	55,21	-1,70	127,00	245,00
	B sin VM	124,14	51,54	,00	123,25	221,00
Variación PCR: a las 48h - a las 24h	Total	85,08	47,24	-19,00	92,00	157,30
	A con VM	93,18	45,47	,00	103,00	157,30
	B sin VM	77,61	48,49	-19,00	79,50	149,70
Variación PCR: a las 48h - basal	Total	224,77	72,35	-,01	236,15	357,00
	A con VM	230,25	78,08	-,01	238,00	357,00
	B sin VM	219,70	67,78	45,00	236,15	331,00

Tabla 27: Prueba S-W para comprobación de la normalidad en la variables Variación en PCR.

	Grupos (VM/NVM)	S-W p-valor
Variación PCR: a las 6h - basal	A con VM	0,003
	B sin VM	0,000
Variación PCR: a las 24h - a las 6h	A con VM	0,952
	B sin VM	0,578
Variación PCR: a las 48h - a las 24h	A con VM	0,213
	B sin VM	0,219
Variación PCR: a las 48h - basal	A con VM	0,042
	B sin VM	0,129

Tabla 28: Los promedios de PO₂/FiO₂ obtenidos en cada momento analizado para cada grupo de pacientes:

PO ₂ /FiO ₂ : Evolución en el tiempo			Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
Grupo (VM/NVM)	VM	PO ₂ /FiO ₂ Basal	384,08	117,99	228,00	371,00	640,00
		PO ₂ /FiO ₂ 6h	268,70	83,58	152,00	260,00	452,00
		PO ₂ /FiO ₂ 24h	230,71	55,99	132,00	221,00	370,00
		PO ₂ /FiO ₂ 48h	217,17	57,57	140,00	200,00	334,29
NVM	NVM	PO ₂ /FiO ₂ Basal	411,54	125,87	230,00	408,00	604,00
		PO ₂ /FiO ₂ 6h	249,78	75,59	138,00	245,00	382,00
		PO ₂ /FiO ₂ 24h	200,71	63,93	95,71	198,00	358,00
		PO ₂ /FiO ₂ 48h	198,07	53,36	120,00	194,25	328,57

Tabla 29: Prueba de S-W para comprobación de la normalidad en la variable PO₂/FiO₂

	NVM p-valor S-W	VM p-valor S-W
PO ₂ /FiO ₂ Basal	0,018	0,045
PO ₂ /FiO ₂ 6h	0,182	0,035
PO ₂ /FiO ₂ 24h	0,470	0,737
PO ₂ /FiO ₂ 48h	0,113	0,017

Tabla 30: Los p-valores asociados a la prueba de comparación de distribuciones en muestras relacionadas de Friedman para comprobar si existen diferencias significativas en la evolución de PO_2/FiO_2 en cada grupo; la prueba de Wilcoxon para comprobar entre qué momentos se producen estas variaciones en los valores de PO_2/FiO_2 .

Parámetro	Grupo/ Momentos	p-valor	p-valor Wilcoxon/ t-student
PO_2/FiO_2	G VM: 6h-basal	0.000 (Friedman)	0.002 (Wilcoxon)
	G VM: 24h-6h		0.039 (Wilcoxon)
	G VM: 48h-24h		0.424 (Wilcoxon)
	G VM: 48h-basal		0.000 (Wilcoxon)
	G NVM: 6h-basal	0.000 (Friedman)	0.000 (Wilcoxon)
	G NVM: 24h-6h		0.001 (Wilcoxon)
	G NVM: 48h-24h		0.914 (Wilcoxon)
	G NVM: 48h-basal		0.000 (Wilcoxon)

Tabla 31: Variaciones medias de la PO_2/FiO_2 para cada grupo de las en cada momento clave.

VARIACIÓN PO_2/FiO_2		Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
Variación PO_2/FiO_2: a las 6h - basal	Total	-139,50	142,62	-426,00	-143,00	96,00
	A con VM	-115,38	144,44	-380,00	-108,00	96,00
	B sin VM	-161,76	140,00	-426,00	-151,00	60,00
Variación PO_2/FiO_2: a las 24h - a las 6h	Total	-43,75	70,58	-196,00	-40,00	100,00
	A con VM	-37,99	79,32	-196,00	-20,00	100,00
	B sin VM	-49,07	62,55	-196,00	-46,14	68,00
Variación PO_2/FiO_2: a las 48h - a las 24h	Total	-51,63	89,41	-252,00	-52,31	130,00
	A con VM	-51,53	97,90	-252,00	-43,75	121,50
	B sin VM	-51,71	82,77	-186,00	-53,71	130,00
Variación PO_2/FiO_2: a las 48h - basal	Total	-191,12	135,15	-460,00	-170,67	8,00
	A con VM	-166,92	120,96	-460,00	-156,00	6,00
	B sin VM	-213,47	145,81	-438,00	-192,00	8,00

Tabla 32: Prueba de S-W para comprobación de la normalidad en la variable variación PO₂/FiO₂

	Grupos (VM/NVM)	S-W p-valor
Variación PO ₂ /FiO ₂ : a las 6h - basal	A con VM	0,280
	B sin VM	0,152
Variación PO ₂ /FiO ₂ : a las 24h - a las 6h	A con VM	0,200
	B sin VM	0,400
Variación PO ₂ /FiO ₂ : a las 48h - a las 24h	A con VM	0,210
	B sin VM	0,581
Variación PO ₂ /FiO ₂ : a las 48h - basal	A con VM	0,115
	B sin VM	0,050

Tabla 33: Las variaciones globales medias de BIL y IL en pacientes ventilados en función de la DPP:

GRUPO CON VM	DPP					
	Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo	
Variación BIL10: a las 6h - basal	Total	6,31	8,92	-3,40	4,60	36,80
	No	3,74	1,05	2,10	4,00	5,00
	Sí	6,99	9,95	-3,40	4,65	36,80
Variación BIL6: a las 6h - basal	Total	140,49	125,51	3,70	108,65	446,20
	No	95,24	121,25	7,90	47,90	303,10
	Sí	152,40	127,06	3,70	118,80	446,20
Variación BIL8: a las 6h - basal	Total	134,90	127,96	-30,00	98,60	430,15
	No	126,91	179,44	11,00	30,30	430,15
	Sí	137,00	117,24	-30,00	98,60	426,90
Variación IL6: a las 48h - basal	Total	72,05	29,71	26,04	66,97	129,48
	No	63,09	11,19	49,28	68,27	72,53
	Sí	74,41	32,74	26,04	65,67	129,48
Variación IL8: a las 48h - basal	Total	19,50	17,64	-23,98	16,55	68,10
	No	13,62	6,48	3,31	14,18	21,29
	Sí	21,04	19,40	-23,98	17,62	68,10
Variación IL10: a las 48h - basal	Total	14,63	20,86	-13,36	13,25	61,77
	No	27,14	27,41	-13,32	34,22	61,77
	Sí	11,34	18,27	-13,36	9,66	48,83

Tabla 34: Promedios de PAPm, IRVP, PCP Y SvO₂ obtenidos en cada momento analizado para cada grupo de pacientes.

PAPm: Evolución en el tiempo

			Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
Grupo (VM/NVM)	VM	PAPm Basal	17,06	2,43	14,00	16,00	23,00
		PAPm 6h	19,00	3,63	14	19	29
		PAPm 24h	18,50	2,13	17	18	25
		PAPm 48h	18,38	1,78	16	18	22
	NVM	PAPm Basal	19,00	4,20	14,00	17,00	28,00
		PAPm 6h	20,16	4,30	14	21	26
		PAPm 24h	19,47	3,92	14	20	26
		PAPm 48h	18,67	2,63	15	18	23

IRVP: Evolución en el tiempo

			Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
Grupo (VM/NVM)	VM	IRVP Basal	139,19	55,82	43,00	160,00	254,00
		IRVP 6h	140,88	22,88	90,00	144,50	177,00
		IRVP 24h	164,25	38,12	75,00	174,00	250,00
		IRVP 48h	164,75	32,16	88,00	178,00	199,00
	NVM	IRVP Basal	185,37	50,99	105,00	174,00	295,00
		IRVP 6h	177,63	40,49	90,00	173,00	276,00
		IRVP 24h	171,63	21,95	110,00	174,00	206,00
		IRVP 48h	165,53	28,14	106,00	168,00	208,00

PCP: Evolución en el tiempo

			Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
Grupo (VM/NVM)	VM	PCP Basal	12,63	2,50	10	14	17
		PCP 6h	14,69	2,75	11	15	19
		PCP 24h	12,00	1,79	11	11	17
		PCP 48h	12,50	2,48	11	12	20
	B sin VM	PCP Basal	14,32	3,33	10	14	19
		PCP 6h	13,21	3,54	8	11	20
		PCP 24h	12,95	3,42	8	12	20
		PCP 48h	12,74	3,57	8	12	20

SvO2: Evolución en el tiempo

		Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo	
Grupo (VM/NVM)	VM	SvO2 Basal	75,63	7,95	60,00	77,00	87,00
		SvO2 6h	65,94	1,39	62,00	66,00	68,00
		SvO2 24h	68,06	1,48	64,00	68,50	69,00
		SvO2 48h	66,06	1,81	64,00	65,00	69,00
	NVM	SvO2 Basal	73,37	4,36	68,00	72,00	82,00
		SvO2 6h	67,54	4,39	60,00	68,00	76,00
		SvO2 24h	67,68	3,70	58,00	69,00	75,00
		SvO2 48h	67,47	3,10	60,00	68,00	72,00

Tabla 35: Prueba de S-W para comprobar la normalidad de PAPm, IRVP, PCP y SvO2.

	NVM p-valor S-W	VM p-valor S-W
PAPm Basal	0,000	0,022
PAPm 6h	0,007	0,041
PAPm 24h	0,000	0,219
PAPm 48h	0,012	0,103
IRVP Basal	0,002	0,341
IRVP 6h	0,010	0,440
IRVP 24h	0,030	0,167
IRVP 48h	0,003	0,205
PCP Basal	0,002	0,011
PCP 6h	0,022	0,055
PCP 24h	0,000	0,371
PCP 48h	0,000	0,001
SvO2 Basal	0,027	0,056
SvO2 6h	0,008	0,736
SvO2 24h	0,000	0,004
SvO2 48h	0,000	0,195

Tabla 36: P-valores asociados a la prueba de Friedman y de Wilcoxon para comprobar entre qué momentos se producen estas variaciones en los valores de PAPm, IRVP, PCP y SvO2.

Parámetro	Grupo/ Momentos	p-valor	p-valor Wilcoxon/ t-student
PAPm	G VM: 6h-basal	0.003 (Friedman)	0.036 (Wilcoxon)
	G VM: 24h-6h		0.463 (Wilcoxon)
	G VM: 48h-24h		0.977 (Wilcoxon)
	G VM: 48h-basal		0.011 (Wilcoxon)
	G NVM: 6h-basal	0.381 (Friedman)	-----
	G NVM: 24h-6h		-----
	G NVM: 48h-24h		-----
	G NVM: 48h-basal		-----
IRVP	G VM: 6h-basal	0.000 (Friedman)	0.679 (Wilcoxon)
	G VM: 24h-6h		0.008 (Wilcoxon)
	G VM: 48h-24h		0.073 (Wilcoxon)
	G VM: 48h-basal		0.105 (Wilcoxon)
	G NVM: 6h-basal	0.722 (Friedman)	-----
	G NVM: 24h-6h		-----
	G NVM: 48h-24h		-----
	G NVM: 48h-basal		-----
PCP	G VM: 6h-basal	0.169 (Friedman)	-----
	G VM: 24h-6h		-----
	G VM: 48h-24h		-----
	G VM: 48h-basal		-----
	G NVM: 6h-basal	0.311 (Friedman)	-----
	G NVM: 24h-6h		-----
	G NVM: 48h-24h		-----
	G NVM: 48h-basal		-----
SvO2	G VM: 6h-basal	0.000 (Friedman)	0.001 (Wilcoxon)
	G VM: 24h-6h		0.004 (Wilcoxon)
	G VM: 48h-24h		0.007 (Wilcoxon)
	G VM: 48h-basal		0.001 (Wilcoxon)
	G NVM: 6h-basal	0.000 (Friedman)	0.000 (Wilcoxon)
	G NVM: 24h-6h		0.850 (Wilcoxon)
	G NVM: 48h-24h		0.797 (Wilcoxon)
	G NVM: 48h-basal		0.000 (Wilcoxon)

Tabla 37: variaciones medias de PAPm, IRVP, SvO2 para cada grupo de las en cada momento clave.

VARIACIÓN PAPm

		Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
Variación PAPm: a las 6h - basal	Total	1,51	4,20	-6,00	3,00	10,00
	A con VM	1,94	2,95	-5,00	3,00	6,00
	B sin VM	1,16	5,08	-6,00	3,00	10,00
Variación PAPm: a las 24h - a las 6h	Total	-,60	2,32	-8,00	-1,00	4,00
	A con VM	-,50	2,99	-8,00	-1,50	4,00
	B sin VM	-,68	1,63	-6,00	-1,00	2,00
Variación PAPm: a las 48h - a las 24h	Total	-,47	1,89	-5,00	,50	2,00
	A con VM	-,13	1,82	-3,00	1,00	2,00
	B sin VM	-,78	1,96	-5,00	-1,00	1,00
Variación PAPm: a las 48h - basal	Total	,59	3,58	-7,00	1,50	8,00
	A con VM	1,31	2,02	-3,00	2,00	6,00
	B sin VM	-,06	4,50	-7,00	-,50	8,00

VARIACIÓN IRVP

		Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
Variación IRVP: a las 6h - basal	Total	-3,43	67,28	-122,00	-8,00	116,00
	A con VM	1,69	65,00	-100,00	-17,50	113,00
	B sin VM	-7,74	70,61	-122,00	8,00	116,00
Variación IRVP: a las 24h - a las 6h	Total	7,43	35,46	-93,00	11,00	73,00
	A con VM	23,38	33,82	-79,00	30,00	73,00
	B sin VM	-6,00	31,71	-93,00	-3,00	51,00
Variación IRVP: a las 48h - a las 24h	Total	-3,09	14,51	-51,00	2,00	13,00
	A con VM	,50	14,43	-51,00	5,00	13,00
	B sin VM	-6,11	14,26	-34,00	,00	10,00
Variación IRVP: a las 48h - basal	Total	,91	69,10	-166,00	26,00	127,00
	A con VM	25,56	72,15	-166,00	26,00	127,00
	B sin VM	-19,84	60,72	-134,00	,00	63,00

VARIACIÓN SvO2

		Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
Variación SVO2: a las 6h - basal	Total	-7,59	6,40	-22,00	-8,00	8,00
	A con VM	-9,69	8,20	-22,00	-11,00	8,00
	B sin VM	-5,83	3,76	-12,00	-6,00	1,00
Variación SVO2: a las 24h - a las 6h	Total	1,05	3,31	-7,00	1,00	6,00
	A con VM	2,13	2,16	-3,00	3,00	6,00
	B sin VM	,15	3,86	-7,00	,00	6,00
Variación SVO2: a las 48h - a las 24h	Total	-1,03	3,17	-5,00	-1,00	6,00
	A con VM	-2,00	2,16	-4,00	-3,00	1,00
	B sin VM	-,21	3,68	-5,00	,00	6,00
Variación SVO2: a las 48h - basal	Total	-7,57	6,45	-18,00	-10,00	7,00
	A con VM	-9,56	7,38	-18,00	-12,00	7,00
	B sin VM	-5,89	5,17	-14,00	-6,00	1,00

Tabla 38: Prueba de S-W para comprobar la normalidad de las variables variación de PAPm, IRVP, PCP, SvO₂.

	Grupos (VM/NVM)	S-W p-valor
Variación PAPm: a las 6h - basal	A con VM	0,001
	B sin VM	0,091
Variación PAPm: a las 24h - a las 6h	A con VM	0,030
	B sin VM	0,003
Variación PAPm: a las 48h - a las 24h	A con VM	0,000
	B sin VM	0,003
Variación PAPm: a las 48h - basal	A con VM	0,044
	B sin VM	0,301
Variación IRVP: a las 6h - basal	A con VM	0,068
	B sin VM	0,389
Variación IRVP: a las 24h - a las 6h	A con VM	0,010
	B sin VM	0,043
Variación IRVP: a las 48h - a las 24h	A con VM	0,000
	B sin VM	0,009
Variación IRVP: a las 48h - basal	A con VM	0,006
	B sin VM	0,069
Variación PCP: a las 6h - basal	A con VM	0,000
	B sin VM	0,241
Variación PCP: a las 24h - a las 6h	A con VM	0,034
	B sin VM	0,444
Variación PCP: a las 48h - a las 24h	A con VM	0,001
	B sin VM	0,390
Variación PCP: a las 48h - basal	A con VM	0,008
	B sin VM	0,536
Variación SVO ₂ : a las 6h - basal	A con VM	0,082
	B sin VM	0,480
Variación SVO ₂ : a las 24h - a las 6h	A con VM	0,002
	B sin VM	0,152
Variación SVO ₂ : a las 48h - a las 24h	A con VM	0,001
	B sin VM	0,054
Variación SVO ₂ : a las 48h - basal	A con VM	0,007
	B sin VM	0,032

Tabla 39: Promedios de los parámetros obtenidos en cada momento analizado para cada grupo de pacientes:

IC: Evolución en el tiempo

			Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
Grupo (VM/NVM)	VM	IC Basal	2,53	,70	1,70	2,30	3,90
		IC 6h	2,70	,27	2,20	2,80	3,00
		IC 24h	2,81	,12	2,60	2,90	2,90
		IC 48h	2,97	,11	2,70	3,00	3,20
	NVM	IC Basal	2,41	,47	1,90	2,30	3,60
		IC 6h	2,64	,31	1,90	2,70	3,10
		IC 24h	2,75	,34	2,20	2,80	3,80
		IC 48h	2,85	,33	2,20	2,90	3,90

IRVS: Evolución en el tiempo

			Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
Grupo (VM/NVM)	VM	IRVS Basal	2234,56	474,01	1087,00	2400,00	2800,00
		IRVS 6h	1953,75	291,87	1482,00	1944,50	2300,00
		IRVS 24h	1932,06	212,92	1560,00	1994,00	2163,00
		IRVS 48h	1977,06	209,76	1650,00	2044,00	2200,00
	NVM	IRVS Basal	1978,79	488,86	1044,00	2057,00	2800,00
		IRVS 6h	1780,79	269,54	1370,00	1780,00	2218,00
		IRVS 24h	1797,26	271,12	1394,00	1810,00	2220,00
		IRVS 48h	1879,89	232,36	1470,00	1880,00	2200,00

PVC: Evolución en el tiempo

			Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
Grupo (VM/NVM)	VM	PVC Basal	9,92	3,19	5	10	20
		PVC 6h	11,42	2,55	6	12	16
		PVC 24h	11,25	1,85	8	11	16
		PVC 48h	11,46	1,50	8	11	14
	NVM	PVC Basal	9,88	2,03	6	10	14
		PVC 6h	11,58	1,55	8	12	14
		PVC 24h	12,19	2,26	8	12	18
		PVC 48h	12,62	1,44	10	12	16

Tabla 40: Prueba de S-W para comprobar la normalidad de las variables IC, IRVS y PVC.

	NVM p-valor S-W	VM p-valor S-W
IC Basal	0,003	0,064
IC 6h	0,111	0,002
IC 24h	0,017	0,000
IC 48h	0,002	0,021
IRVS Basal	0,219	0,069
IRVS 6h	0,118	0,015
IRVS 24h	0,109	0,002
IRVS 48h	0,280	0,019
PVC Basal	0,409	0,014
PVC 6h	0,019	0,112
PVC 24h	0,017	0,002
PVC 48h	0,000	0,030

Tabla 41: P-valores asociados a la prueba de comparación de distribuciones en muestras relacionadas de Friedman/MLG para comprobar si existen diferencias significativas en la evolución de los parámetros en cada grupo; la prueba de Wilcoxon/t-student para comprobar entre qué momentos se producen estas variaciones en los valores de los parámetros.

Parámetro	Grupo/ Momentos	p-valor	p-valor Wilcoxon/ t-student
IC	G VM: 6h-basal	0.001 (Friedman)	0.299 (Wilcoxon)
	G VM: 24h-6h		0.012 (Wilcoxon)
	G VM: 48h-24h		0.002 (Wilcoxon)
	G VM: 48h-basal		0.022 (Wilcoxon)
	G NVM: 6h-basal	0.000 (Friedman)	0.024 (Wilcoxon)
	G NVM: 24h-6h		0.240 (Wilcoxon)
	G NVM: 48h-24h		0.003 (Wilcoxon)
	G NVM: 48h-basal		0.006 (Wilcoxon)
IRVS	G VM: 6h-basal	0.006 (Friedman)	0.020 (Wilcoxon)
	G VM: 24h-6h		0.212 (Wilcoxon)
	G VM: 48h-24h		0.087 (Wilcoxon)
	G VM: 48h-basal		0.033 (Wilcoxon)
	G NVM: 6h-basal	0.180 (MLG)	----
	G NVM: 24h-6h		----
	G NVM: 48h-24h		----
	G NVM: 48h-basal		----
PVC	G VM: 6h-basal	0.005 (Friedman)	0.031 (Wilcoxon)
	G VM: 24h-6h		0.741 (Wilcoxon)
	G VM: 48h-24h		0.304 (Wilcoxon)
	G VM: 48h-basal		0.039 (Wilcoxon)
	G NVM: 6h-basal	0.000 (Friedman)	0.004 (Wilcoxon)
	G NVM: 24h-6h		0.355 (Wilcoxon)
	G NVM: 48h-24h		0.157 (Wilcoxon)
	G NVM: 48h-basal		0.000 (Wilcoxon)

Tabla 42: variaciones medias para cada grupo de las en cada momento clave:

VARIACIÓN IC		Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
Variación IC: a las 6h - basal	Total	,21	,59	-1,40	,40	1,10
	A con VM	,18	,63	-,90	,20	1,10
	B sin VM	,24	,57	-1,40	,40	1,00
Variación IC: a las 24h - a las 6h	Total	,11	,27	-,30	,10	1,10
	A con VM	,11	,16	-,10	,10	,40
	B sin VM	,11	,33	-,30	,10	1,10
Variación IC: a las 48h - a las 24h	Total	,12	,13	-,20	,10	,40
	A con VM	,16	,15	,00	,10	,40
	B sin VM	,09	,11	-,20	,10	,40
Variación IC: a las 48h - basal	Total	,44	,55	-1,00	,60	1,20
	A con VM	,44	,63	-,70	,60	1,20
	B sin VM	,44	,49	-1,00	,60	1,00

VARIACIÓN IRVS		Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
Variación IRVS: a las 6h - basal	Total	-235,86	462,05	-753,00	-501,00	903,00
	A con VM	-280,81	411,73	-685,00	-500,50	903,00
	B sin VM	-198,00	508,61	-753,00	-552,00	795,00
Variación IRVS: a las 24h - a las 6h	Total	-,97	159,47	-445,00	35,00	348,00
	A con VM	-21,69	175,65	-302,00	-30,00	348,00
	B sin VM	16,47	147,04	-445,00	35,00	220,00
Variación IRVS: a las 48h - a las 24h	Total	65,43	127,63	-194,00	90,00	348,00
	A con VM	45,00	83,27	-120,00	90,00	124,00
	B sin VM	82,63	155,90	-194,00	102,00	348,00
Variación IRVS: a las 48h - basal	Total	-171,40	433,53	-678,00	-333,00	765,00
	A con VM	-257,50	387,74	-678,00	-333,00	713,00
	B sin VM	-98,89	466,47	-678,00	-333,00	765,00

VARIACIÓN PVC		Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
Variación PVC: a las 6h - basal	Total	1,60	3,47	-8,00	2,00	8,00
	A con VM	1,50	4,06	-8,00	3,00	7,00
	B sin VM	1,69	2,90	-6,00	1,00	8,00
Variación PVC: a las 24h - a las 6h	Total	,24	2,63	-5,00	,00	6,00
	A con VM	-,17	2,84	-5,00	,00	5,00
	B sin VM	,62	2,42	-2,00	,00	6,00
Variación PVC: a las 48h - a las 24h	Total	,32	1,43	-4,00	,00	4,00
	A con VM	,21	1,41	-4,00	,00	2,00
	B sin VM	,42	1,47	-3,00	,00	4,00
Variación PVC: a las 48h - basal	Total	2,16	2,97	-10,00	3,00	7,00
	A con VM	1,54	3,74	-10,00	3,00	7,00
	B sin VM	2,73	1,93	,00	3,00	6,00

Tabla 43: Prueba de S-W para comprobar normalidad de las variables variación IC, IRVS, PVC.

	Grupos (VM/NVM)	S-W p-valor
Variación IC: a las 6h - basal	A con VM	0,241
	B sin VM	0,010
Variación IC: a las 24h - a las 6h	A con VM	0,004
	B sin VM	0,019
Variación IC: a las 48h - a las 24h	A con VM	0,009
	B sin VM	0,001
Variación IC: a las 48h - basal	A con VM	0,081
	B sin VM	0,008
Variación IRVS: a las 6h - basal	A con VM	0,002
	B sin VM	0,009
Variación IRVS: a las 24h - a las 6h	A con VM	0,108
	B sin VM	0,006
Variación IRVS: a las 48h - a las 24h	A con VM	0,005
	B sin VM	0,212
Variación IRVS: a las 48h - basal	A con VM	0,032
	B sin VM	0,031
Variación PVC: a las 6h - basal	A con VM	0,000
	B sin VM	0,078
Variación PVC: a las 24h - a las 6h	A con VM	0,242
	B sin VM	0,009
Variación PVC: a las 48h - a las 24h	A con VM	0,006
	B sin VM	0,022
Variación PVC: a las 48h - basal	A con VM	0,006
	B sin VM	0,059

Tabla 44: promedios de los parámetros obtenidos en cada momento analizado para cada grupo de pacientes:

CPK-MB: Evolución en el tiempo

			Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
Grupo (VM/NVM)	VM	CPK MB Basal	3,85	3,60	2,00	3,00	20,10
		CPK MB 6h	27,78	27,10	12,20	18,00	112,00
		CPK MB 24h	17,54	12,91	8,20	13,60	53,90
		CPK MB 48h	7,65	4,73	3,20	6,35	23,90
	NVM	CPK MB Basal	3,05	,92	2,10	2,95	6,80
		CPK MB 6h	33,26	33,71	10,60	22,25	167,20
		CPK MB 24h	43,80	72,28	7,10	16,10	358,30
		CPK MB 48h	12,55	14,47	3,10	6,25	64,80

TROPONINAS T : Evolución en el tiempo

			Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
Grupo (VM/NVM)	VM	Tropo Basal	,04	,07	,01	,01	,23
		Tropo 6h	,55	,31	,14	,51	1,38
		Tropo 24h	,41	,26	,12	,37	1,32
		Tropo 48h	,23	,19	,06	,17	,90
	NVM	Tropo Basal	,01	,00	,01	,01	,02
		Tropo 6h	,57	,48	,13	,46	2,40
		Tropo 24h	,90	1,63	,12	,22	7,64
		Tropo 48h	,48	,79	,07	,12	3,70

Pro-BNP: Evolución en el tiempo

			Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
Grupo (VM/NVM)	VM	ProBNP Basal	365,67	533,29	13,00	145,00	1780,00
		ProBNP 6h	907,01	826,09	108,20	588,50	2524,00
		ProBNP 24h	2382,10	3050,40	550,00	1255,00	15279,00
		ProBNP 48h	2903,54	3424,90	770,90	1877,00	18036,00
	NVM	ProBNP Basal	381,89	536,50	19,00	180,00	2514,00
		ProBNP 6h	710,01	799,41	44,75	352,00	3480,00
		ProBNP 24h	3540,15	6595,21	583,40	2007,00	35000,00
		ProBNP 48h	3493,19	3447,88	578,00	2536,50	16600,00

Tabla 45: Prueba de S-W para comprobar normalidad de variables Troponinas T, CPK-MB y NT Pro-BNP.

	B sin VM p-valor Shapiro- Wilk	A con VM p-valor Shapiro- Wilk
CPK MB Basal	0,000	0,000
CPK MB 6h	0,000	0,000
CPK MB 24h	0,000	0,000
CPK MB 48h	0,000	0,000
Troponinas T Basal	0,000	0,000
Troponinas T 6h	0,000	0,072
Troponinas T 24h	0,000	0,000
Troponinas T 48h	0,000	0,000
ProBNP Basal	0,000	0,000
ProBNP 6h	0,000	0,000
ProBNP 24h	0,000	0,000
ProBNP 48h	0,000	0,000

Tabla 46: P-valores asociados a la prueba de comparación de distribuciones en muestras relacionadas de Friedman para comprobar si existen diferencias significativas en la evolución de los parámetros en cada grupo; la prueba de Wilcoxon para comprobar entre qué momentos se producen estas variaciones en los valores de los parámetros.

<i>Parámetro</i>	<i>Grupo/ Momentos</i>	<i>p-valor</i>	<i>p-valor Wilcoxon</i>
TroponinasT	G VM: 6h-basal	0.001 (Friedman)	0.000 (Wilcoxon)
	G VM: 24h-6h		0.000 (Wilcoxon)
	G VM: 48h-24h		0.000 (Wilcoxon)
	G VM: 48h-basal		0.000 (Wilcoxon)
	G NVM: 6h-basal	0.000 (Friedman)	0.000 (Wilcoxon)
	G NVM: 24h-6h		0.585 (Wilcoxon)
	G NVM: 48h-24h		0.000 (Wilcoxon)
	G NVM: 48h-basal		0.000 (Wilcoxon)
CPK-MB	G VM: 6h-basal	0.005 (Friedman)	0.000 (Wilcoxon)
	G VM: 24h-6h		0.009 (Wilcoxon)
	G VM: 48h-24h		0.000 (Wilcoxon)
	G VM: 48h-basal		0.000 (Wilcoxon)
	G NVM: 6h-basal	0.000 (Friedman)	0.000 (Wilcoxon)
	G NVM: 24h-6h		0.517 (Wilcoxon)
	G NVM: 48h-24h		0.000 (Wilcoxon)
	G NVM: 48h-basal		0.000 (Wilcoxon)
Pro-BNP	G VM: 6h-basal	0.000 (Friedman)	0.000 (Wilcoxon)
	G VM: 24h-6h		0.000 (Wilcoxon)
	G VM: 48h-24h		0.000 (Wilcoxon)
	G VM: 48h-basal		0.000 (Wilcoxon)
	G NVM: 6h-basal	0.000 (Friedman)	0.000 (Wilcoxon)
	G NVM: 24h-6h		0.000 (Wilcoxon)
	G NVM: 48h-24h		0.000 (Wilcoxon)
	G NVM: 48h-basal		0.000 (Wilcoxon)

Tabla 47: variaciones medias para cada grupo de las en cada momento clave:

VARIACIÓN CPK-MB		Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
Variación CPKmb: a las 6h - basal	Total	27,20	30,32	8,50	18,30	164,50
	A con VM	23,94	26,56	9,80	14,95	108,30
	B sin VM	30,20	33,67	8,50	19,05	164,50
Variación CPKmb: a las 24h - a las 6h	Total	,56	37,63	-93,50	-4,80	191,10
	A con VM	-10,24	27,51	-93,50	-4,35	33,20
	B sin VM	10,54	43,17	-15,90	-6,30	191,10
Variación CPKmb: a las 48h - a las 24h	Total	-20,99	43,84	-293,50	-7,50	-2,50
	A con VM	-9,89	8,94	-36,20	-6,30	-2,90
	B sin VM	-31,24	58,88	-293,50	-10,85	-2,50
Variación CPKmb: a las 48h - basal	Total	6,77	11,30	-5,30	3,50	62,10
	A con VM	3,81	4,95	-5,30	3,50	20,40
	B sin VM	9,50	14,54	,70	3,50	62,10

VARIACIÓN TROPONINAS T		Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
Variación TROPO: a las 6h - basal	Total	,54	,40	,12	,46	2,39
	A con VM	,51	,30	,13	,48	1,37
	B sin VM	,56	,48	,12	,45	2,39
Variación TROPO: a las 24h - a las 6h	Total	,10	,91	-5,58	-,11	5,24
	A con VM	-,15	,23	-5,58	-,14	,31
	B sin VM	,33	1,20	-,42	-,08	5,24
Variación TROPO: a las 48h - a las 24h	Total	-,30	,64	-3,94	-,15	,10
	A con VM	-,17	,14	-,73	-,17	,10
	B sin VM	-,42	,87	-3,94	-,11	-,01
Variación TROPO: a las 48h - basal	Total	,34	,60	,05	,14	3,69
	A con VM	,20	,19	,05	,16	,89
	B sin VM	,47	,79	,06	,11	3,69

VARIACIÓN NT Pro-BNP		Media	Desviación típica	Mínimo	Mediana	Máximo
Variación ProBNP: a las 6h - basal	Total	430,46	433,70	2,00	304,70	2346,00
	A con VM	541,34	484,51	61,31	462,20	2346,00
	B sin VM	328,12	360,57	2,00	252,50	1660,00
Variación ProBNP: a las 24h - a las 6h	Total	2179,72	4713,44	199,00	1178,00	31520,00
	A con VM	1475,09	2763,11	199,00	861,00	14104,00
	B sin VM	2830,14	5966,89	422,50	1593,80	31520,00
Variación ProBNP: a las 48h - a las 24h	Total	225,87	2880,56	-18400,00	316,00	6629,00
	A con VM	521,44	641,74	-134,00	287,00	2757,00
	B sin VM	-46,96	3965,24	-18400,00	338,00	6629,00
Variación ProBNP: a las 48h - basal	Total	2836,05	3171,23	388,00	2049,85	17806,00
	A con VM	2537,87	3356,81	724,01	1820,35	17806,00
	B sin VM	3111,30	3029,89	388,00	2437,50	14086,00

Tabla 48: Prueba S-W para comprobar normalidad de la Variación de Troponinas T, CPK-MB y NT Pro-BNP

	Grupos (VM/NVM)	S-W p-valor
Variación TROPONINA T: a las 6h - basal	A con VM	0,039
	B sin VM	0,000
Variación TROPONINA T: a las 24h - a las 6h	A con VM	0,757
	B sin VM	0,000
Variación TROPONINA T: a las 48h - a las 24h	A con VM	0,000
	B sin VM	0,000
Variación TROPONINA T: a las 48h - basal	A con VM	0,000
	B sin VM	0,000
Variación CPK: a las 6h - basal	A con VM	0,000
	B sin VM	0,000
Variación CPK: a las 24h - a las 6h	A con VM	0,000
	B sin VM	0,000
Variación CPK: a las 48h - a las 24h	A con VM	0,000
	B sin VM	0,000
Variación CPK: a las 48h - basal	A con VM	0,000
	B sin VM	0,000
Variación ProBNP: a las 6h - basal	A con VM	0,000
	B sin VM	0,000
Variación ProBNP: a las 24h - a las 6h	A con VM	0,000
	B sin VM	0,000
Variación ProBNP: a las 48h - a las 24h	A con VM	0,000
	B sin VM	0,000
Variación ProBNP: a las 48h - basal	A con VM	0,000
	B sin VM	0,000

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(7):948-54.
- [2] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-322.
- [3] Beiras AC. Ischemic heart disease strategy The National Health System. Update interterritorial approved by the National Health System october 2009. Ministry of Health, Social Policy and Equality. 2011.
- [4] Ferreira-Gonzalez I. The epidemiology of coronary heart disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2014;67(2):139-44.
- [5] Writing Committee M, Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, Bittl JA, Bridges CR, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;124(23):e652-735.
- [6] Alfonso F, Bermejo J, Segovia J. [Coronary revascularization. State of the art]. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(2):194-7.
- [7] Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of C, the European Association for Cardio-Thoracic S, European Association for Percutaneous Cardiovascular I, Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2010;31(20):2501-55.
- [8] Stammers AH. Historical aspects of cardiopulmonary bypass: from antiquity to acceptance. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1997;11(3):266-74.

- [9] Hirai S. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;9(6):365-70.
- [10] Asada S, Yamaguchi M. Fine structural change in the lung following cardiopulmonary bypass. Its relationship to early postoperative course. *Chest.* 1971;59(5):478-83.
- [11] Baer DM, Osborn JJ. The postperfusion pulmonary congestion syndrome. *Am J Clin Pathol.* 1960;34:442-5.
- [12] Beer L, Warszawska JM, Schenk P, Debreceni T, Dworschak M, Roth GA, et al. Intraoperative ventilation strategy during cardiopulmonary bypass attenuates the release of matrix metalloproteinases and improves oxygenation. *J Surg Res.* 2015;195(1):294-302.
- [13] Rock P, Rich PB. Postoperative pulmonary complications. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2003;16(2):123-31.
- [14] Apostolakis EE, Koletsis EN, Baikoussis NG, Siminelakis SN, Papadopoulos GS. Strategies to prevent intraoperative lung injury during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Surg.* 2010;5:1.
- [15] Kagawa H, Morita K, Nagahori R, Shinohara G, Kinouchi K, Hashimoto K. Prevention of ischemia/reperfusion-induced pulmonary dysfunction after cardiopulmonary bypass with terminal leukocyte-depleted lung reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(1):174-80.
- [16] den Hengst WA, Gielis JF, Lin JY, Van Schil PE, De Windt LJ, Moens AL. Lung ischemia-reperfusion injury: a molecular and clinical view on a complex pathophysiological process. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;299(5):H1283-99.

- [17] Magnusson L, Zemgulis V, Tenling A, Wernlund J, Tyden H, Thelin S, et al. Use of a vital capacity maneuver to prevent atelectasis after cardiopulmonary bypass: an experimental study. *Anesthesiology*. 1998;88(1):134-42.
- [18] Loekinger A, Kleinsasser A, Lindner KH, Margreiter J, Keller C, Hoermann C. Continuous positive airway pressure at 10 cm H₂O during cardiopulmonary bypass improves postoperative gas exchange. *Anesth Analg*. 2000;91(3):522-7.
- [19] Berry CB, Butler PJ, Myles PS. Lung management during cardiopulmonary bypass: is continuous positive airways pressure beneficial? *Br J Anaesth*. 1993;71(6):864-8.
- [20] Magnusson L, Zemgulis V, Wicky S, Tyden H, Hedenstierna G. Effect of CPAP during cardiopulmonary bypass on postoperative lung function. An experimental study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998;42(10):1133-8.
- [21] Taggart DP, el-Fiky M, Carter R, Bowman A, Wheatley DJ. Respiratory dysfunction after uncomplicated cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1993;56(5):1123-8.
- [22] Tenling A, Hachenberg T, Tyden H, Wegenius G, Hedenstierna G. Atelectasis and gas exchange after cardiac surgery. *Anesthesiology*. 1998;89(2):371-8.
- [23] Duggan M, Kavanagh BP. Pulmonary atelectasis: a pathogenic perioperative entity. *Anesthesiology*. 2005;102(4):838-54.
- [24] Ellis EL, Brown A, Osborn JJ, Gerbode F. Effect of altered ventilation patterns on compliance during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 1969;48(6):947-52.
- [25] Schlensak C, Doenst T, Preusser S, Wunderlich M, Kleinschmidt M, Beyersdorf F. Bronchial artery perfusion during cardiopulmonary bypass does not prevent ischemia of the lung in piglets: assessment of bronchial artery blood

flow with fluorescent microspheres. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;19(3):326-31; discussion 31-2.

[26] Schlensak C, Doenst T, Preusser S, Wunderlich M, Kleinschmidt M, Beyersdorf F. Cardiopulmonary bypass reduction of bronchial blood flow: a potential mechanism for lung injury in a neonatal pig model. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123(6):1199-205.

[27] Lamarche Y, Gagnon J, Malo O, Blaise G, Carrier M, Perrault LP. Ventilation prevents pulmonary endothelial dysfunction and improves oxygenation after cardiopulmonary bypass without aortic cross-clamping. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26(3):554-63.

[28] John LC, Ervine IM. A study assessing the potential benefit of continued ventilation during cardiopulmonary bypass. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008;7(1):14-7.

[29] Mueller RL, Rosengart TK, Isom OW. The history of surgery for ischemic heart disease. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(3):869-78.

[30] Kolh P, Windecker S, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, Falk V, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46(4):517-92.

[31] Apostolakis E, Filos KS, Koletsis E, Dougenis D. Lung dysfunction following cardiopulmonary bypass. *J Card Surg.* 2010;25(1):47-55.

[32] Kolff WJ, Effler DB, Groves LK, Hughes CR, Mc CL. Pulmonary complications of open-heart operations: their pathogenesis and avoidance. *Cleve Clin Q.* 1958;25(2):65-83.

- [33] Kolff WJ, Effler DB, Groves LK. A review of four dreaded complications of open-heart operations. Causes, avoidance, and treatment of acidosis, overoxygenation, heart-block, and pulmonary damage. *Br Med J*. 1960;1(5180):1149-53.
- [34] 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(6):845-57.
- [35] Wynne R, Botti M. Postoperative pulmonary dysfunction in adults after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: clinical significance and implications for practice. *Am J Crit Care*. 2004;13(5):384-93.
- [36] Ng CS, Wan S, Yim AP, Arifi AA. Pulmonary dysfunction after cardiac surgery. *Chest*. 2002;121(4):1269-77.
- [37] Al-Qubati FAA. Incidence and outcome of pulmonary complications after open cardiac surgery, Thowara Hospital, Cardiac center, Sana'a, Yemen. *Egyptian Journal of chest diseases and tuberculosis*. 2013;62:775-80.
- [38] Bonacchi M, Prifti E, Giunti G, Salica A, Frati G, Sani G. Respiratory dysfunction after coronary artery bypass grafting employing bilateral internal mammary arteries: the influence of intact pleura. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001;19(6):827-33.
- [39] Wasowicz M, Sobczynski P, Biczysko W, Szulc R. Ultrastructural changes in the lung alveoli after cardiac surgical operations with the use of cardiopulmonary bypass (CPB). *Pol J Pathol*. 1999;50(3):189-96.
- [40] Clark SC. Lung injury after cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 2006;21(4):225-8.
- [41] Ng CS, Wan S, Arifi AA, Yim AP. Inflammatory response to pulmonary ischemia-reperfusion injury. *Surg Today*. 2006;36(3):205-14.

- [42] Matthay MA, Zimmerman GA. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: four decades of inquiry into pathogenesis and rational management. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2005;33(4):319-27.
- [43] Massoudy P, Zahler S, Tassani P, Becker BF, Richter JA, Pfauder M, et al. 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(6):729-36.
- [44] Richter JA, Meisner H, Tassani P, Barankay A, Dietrich W, Braun SL. Drew-Anderson technique attenuates systemic inflammatory response syndrome and improves respiratory function after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(1):77-83.
- [45] Nicholson DJ, Kowalski SE, Hamilton GA, Meyers MP, Serrette C, Duke PC. Postoperative pulmonary function in coronary artery bypass graft surgery patients undergoing early tracheal extubation: a comparison between short-term mechanical ventilation and early extubation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2002;16(1):27-31.
- [46] Magnusson L, Zemgulis V, Wicky S, Tyden H, Thelin S, Hedenstierna G. Atelectasis is a major cause of hypoxemia and shunt after cardiopulmonary bypass: an experimental study. *Anesthesiology.* 1997;87(5):1153-63.
- [47] Groeneveld AB, Jansen EK, Verheij J. Mechanisms of pulmonary dysfunction after on-pump and off-pump cardiac surgery: a prospective cohort study. *J Cardiothorac Surg.* 2007;2:11.
- [48] Syed A, Fawzy H, Farag A, Nemlander A. Comparison of pulmonary gas exchange in OPCAB versus conventional CABG. *Heart Lung Circ.* 2004;13(2):168-72.
- [49] Verheij J, van Lingen A, Raijmakers PG, Spijkstra JJ, Girbes AR, Jansen EK, et al. Pulmonary abnormalities after cardiac surgery are better explained by

atelectasis than by increased permeability oedema. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49(9):1302-10.

[50] Kraft F, Schmidt C, Van Aken H, Zarbock A. Inflammatory response and extracorporeal circulation. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2015;29(2):113-23.

[51] van Velzen-Blad H, Dijkstra YJ, Heijnen CJ, Schurink GA, Zegers BJ, Ballieux RE. Cardiopulmonary bypass and host defense functions in human beings: II. Lymphocyte function. *Ann Thorac Surg.* 1985;39(3):212-7.

[52] van Velzen-Blad H, Dijkstra YJ, Schurink GA, Verbrugh HA, Verhoef J, Zegers BJ, et al. Cardiopulmonary bypass and host defense functions in human beings: I. Serum levels and role of immunoglobulins and complement in phagocytosis. *Ann Thorac Surg.* 1985;39(3):207-11.

[53] Stahl GL, Shernan SK, Smith PK, Levy JH. Complement activation and cardiac surgery: a novel target for improving outcomes. *Anesth Analg.* 2012;115(4):759-71.

[54] Raja SG. Pump or No Pump for Coronary Artery Bypass. *Curent Best Available Evidence.* 2005;32:489-501.

[55] Staton GW, Williams WH, Mahoney EM, Hu J, Chu H, Duke PG, et al. Pulmonary outcomes of off-pump vs on-pump coronary artery bypass surgery in a randomized trial. *Chest.* 2005;127(3):892-901.

[56] Al-Ruzzeh S, George S, Bustami M, Wray J, Ilsley C, Athanasiou T, et al. Effect of off-pump coronary artery bypass surgery on clinical, angiographic, neurocognitive, and quality of life outcomes: randomised controlled trial. *BMJ.* 2006;332(7554):1365.

[57] Tschernko EM, Bambazek A, Wisser W, Partik B, Jantsch U, Kubin K, et al. Intrapulmonary shunt after cardiopulmonary bypass: the use of vital capacity

maneuvers versus off-pump coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124(4):732-8.

[58] Rasmussen BS, Laugesen H, Sollid J, Gronlund J, Rees SE, Toft E, et al. Oxygenation and release of inflammatory mediators after off-pump compared with after on-pump coronary artery bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51(9):1202-10.

[59] Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, Collins JF, McDonald GO, Kozora E, et al. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 2009;361(19):1827-37.

[60] Rasmussen BS, Sollid J, Knudsen L, Christensen T, Toft E, Tonnesen E. The release of systemic inflammatory mediators is independent of cardiopulmonary bypass temperature. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2007;21(2):191-6.

[61] Eggum R, Ueland T, Mollnes TE, Videm V, Aukrust P, Fiane AE, et al. Effect of perfusion temperature on the inflammatory response during pediatric cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(2):611-7.

[62] Honore PM, Jacquet LM, Beale RJ, Renauld JC, Valadi D, Noirhomme P, et al. Effects of normothermia versus hypothermia on extravascular lung water and serum cytokines during cardiopulmonary bypass: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med.* 2001;29(10):1903-9.

[63] Ranucci M, Soro G, Frigiola A, Menicanti L, Ditta A, Candido G, et al. Normothermic perfusion and lung function after cardiopulmonary bypass: effects in pulmonary risk patients. *Perfusion.* 1997;12(5):309-15.

[64] Carvalho EM, Gabriel EA, Salerno TA. Pulmonary protection during cardiac surgery: systematic literature review. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2008;16(6):503-7.

- [65] Eppinger MJ, Deeb GM, Bolling SF, Ward PA. Mediators of ischemia-reperfusion injury of rat lung. *Am J Pathol.* 1997;150(5):1773-84.
- [66] Krishnadasan B, Naidu BV, Byrne K, Fraga C, Verrier ED, Mulligan MS. The role of proinflammatory cytokines in lung ischemia-reperfusion injury. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125(2):261-72.
- [67] Maus UA, Waelsch K, Kuziel WA, Delbeck T, Mack M, Blackwell TS, et al. Monocytes are potent facilitators of alveolar neutrophil emigration during lung inflammation: role of the CCL2-CCR2 axis. *J Immunol.* 2003;170(6):3273-8.
- [68] Magnusson L, Wicky S, Tyden H, Hedenstierna G. Repeated vital capacity manoeuvres after cardiopulmonary bypass: effects on lung function in a pig model. *Br J Anaesth.* 1998;80(5):682-4.
- [69] Altmay E, Karaca P, Yurtseven N, Ozkul V, Aksoy T, Ozler A, et al. Continuous positive airway pressure does not improve lung function after cardiac surgery. *Can J Anaesth.* 2006;53(9):919-25.
- [70] Ishikawa S, Ohtaki A, Takahashi T, Sakata K, Koyano T, Kano M, et al. PEEP therapy for patients with pleurotomy during coronary artery bypass grafting. *J Card Surg.* 2000;15(3):175-8.
- [71] Sasson L, Sherman A, Ezri T, Houry S, Ghilad E, Cohen I, et al. Mode of ventilation during cardiopulmonary bypass does not affect immediate postbypass oxygenation in pediatric cardiac patients. *J Clin Anesth.* 2007;19(6):429-33.
- [72] Imura H, Caputo M, Lim K, Ochi M, Suleiman MS, Shimizu K, et al. Pulmonary injury after cardiopulmonary bypass: beneficial effects of low-frequency mechanical ventilation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(6):1530-7.

- [73] Schmid-Schonbein GW, Usami S, Skalak R, Chien S. The interaction of leukocytes and erythrocytes in capillary and postcapillary vessels. *Microvasc Res.* 1980;19(1):45-70.
- [74] Bulow NMH. Inflammatory Response in Patients under Coronary Artery Bypass Grafting Surgery and Clinical Implications: A Review of the Relevance of Dexmedetomidina Use. Hindawi Publishing Corporation. 2014;2014(ID 905238).
- [75] Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: lessons learned from cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(1):269-76.
- [76] Biglioli P, Cannata A, Alamanni F, Naliato M, Porqueddu M, Zanobini M, et al. 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.
- [77] Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;21(2):232-44.
- [78] Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(3 Pt 1):818-24.
- [79] Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526-33.
- [80] Engels GE, van Oeveren W. Biomarkers of lung injury in cardiothoracic surgery. *Dis Markers.* 2015;2015:472360.

- [81] Warren OJ, Watret AL, de Wit KL, Alexiou C, Vincent C, Darzi AW, et al. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 2--anti-inflammatory therapeutic strategies. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009;23(3):384-93.
- [82] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31(4):1250-6.
- [83] Jimenez JJ, Iribarren JL, Lorente L, Rodriguez JM, Hernandez D, Nassar I, et al. 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.
- [84] Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology.* 2002;97(1):215-52.
- [85] Duggan E, Caraher E, Gately K, O'Dwyer M, McGovern E, Kelleher D, et al. Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-10 gene expression in peripheral blood mononuclear cells after cardiac surgery. *Crit Care Med.* 2006;34(8):2134-9.
- [86] Volk T, Schmutzler M, Engelhardt L, Docke WD, Volk HD, Konertz W, et al. Influence of aminosteroid and glucocorticoid treatment on inflammation and immune function during cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med.* 2001;29(11):2137-42.
- [87] Chaney MA. Corticosteroids and cardiopulmonary bypass : a review of clinical investigations. *Chest.* 2002;121(3):921-31.
- [88] Whitlock RP, Chan S, Devereaux PJ, Sun J, Rubens FD, Thorlund K, et al. Clinical benefit of steroid use in patients undergoing cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 2008;29(21):2592-600.

- [89] Kristeller JL, Jankowski A, Reinaker T. Role of corticosteroids during cardiopulmonary bypass. *Hosp Pharm.* 2014;49(3):232-6.
- [90] Dieleman JM, van Paassen J, van Dijk D, Arbous MS, Kalkman CJ, Vandenbroucke JP, et al. Prophylactic corticosteroids for cardiopulmonary bypass in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(5):CD005566.
- [91] Garg AX, Vincent J, Cuerden M, Parikh C, Devereaux PJ, Teoh K, et al. Steroids In caRdiac Surgery (SIRS) trial: acute kidney injury substudy protocol of an international randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2014;4(3):e004842.
- [92] Rubino AS, Serraino GF, Marsico R, Ventura V, Foti D, Gulletta E, et al. Leukocyte filtration improves pulmonary function and reduces the need for postoperative non-invasive ventilation. *Int J Artif Organs.* 2012;35(9):679-88.
- [93] Bechtel JF, Muhlenbein S, Eichler W, Marx M, Sievers HH. Leukocyte depletion during cardiopulmonary bypass in routine adult cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;12(2):207-12.
- [94] Lim HK, Anderson J, Leong JY, Pepe S, Salamonsen RF, Rosenfeldt FL. What is the role of leukocyte depletion in cardiac surgery? *Heart Lung Circ.* 2007;16(4):243-53.
- [95] Ziyaeifard M, Alizadehasl A, Massoumi G. Modified ultrafiltration during cardiopulmonary bypass and postoperative course of pediatric cardiac surgery. *Res Cardiovasc Med.* 2014;3(2):e17830.
- [96] Huang H, Yao T, Wang W, Zhu D, Zhang W, Chen H, et al. Continuous ultrafiltration attenuates the pulmonary injury that follows open heart surgery with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2003;76(1):136-40.
- [97] de Vroege R, van Oeveren W, van Klarenbosch J, Stooker W, Huybregts MA, Hack CE, et al. The impact of heparin-coated cardiopulmonary bypass

circuits on pulmonary function and the release of inflammatory mediators. *Anesth Analg*. 2004;98(6):1586-94, table of contents.

[98] de Vroege R, Huybregts R, van Oeveren W, van Klarenbosch J, Linley G, Mutlu J, et al. The impact of heparin-coated circuits on hemodynamics during and after cardiopulmonary bypass. *Artif Organs*. 2005;29(6):490-7.

[99] Lim MW. The history of extracorporeal oxygenators. *Anaesthesia*. 2006;61(10):984-95.

[100] Lohser J, Slinger P. Lung Injury After One-Lung Ventilation: A Review of the Pathophysiologic Mechanisms Affecting the Ventilated and the Collapsed Lung. *Anesth Analg*. 2015;121(2):302-18.

[101] Schutte H, Hermle G, Seeger W, Grimminger F. Vascular distension and continued ventilation are protective in lung ischemia/reperfusion. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(1):171-7.

[102] de Perrot M, Liu M, Waddell TK, Keshavjee S. Ischemia-reperfusion-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(4):490-511.

[103] Prakash A, Mesa KR, Wilhelmsen K, Xu F, Dodd-o JM, Hellman J. Alveolar macrophages and Toll-like receptor 4 mediate ventilated lung ischemia reperfusion injury in mice. *Anesthesiology*. 2012;117(4):822-35.

[104] Badenes R. Mechanical ventilation in cardiac surgery. *Current Anaesthesia & Critical Care*. 2010;21(5-6):250-4.

[105] Suzuki T. Additional lung-protective perfusion techniques during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;16(3):150-5.

[106] Gabriel EA, Fagionato Locali R, Katsumi Matsuoka P, Santiago Almeida L, Guerreiro Silva I, Capelozzi VL, et al. Lung perfusion during cardiac surgery with

cardiopulmonary bypass: is it necessary? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008;7(6):1089-95.

[107] Macedo FIB. Lung ventilation/perfusion may reduce pulmonary injury during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139:234-6.

[108] Goebel U, Siepe M, Mecklenburg A, Doenst T, Beyersdorf F, Loop T, et al. Reduced pulmonary inflammatory response during cardiopulmonary bypass: effects of combined pulmonary perfusion and carbon monoxide inhalation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34(6):1165-72.

[109] Li JA, Liu YL, Liu JP, Li XF. Pulmonary artery perfusion with HTK solution prevents lung injury in infants after cardiopulmonary bypass. *Chin Med J (Engl).* 2010;123(19):2645-50.

[110] Liu Y, Wang Q, Zhu X, Liu D, Pan S, Ruan Y, et al. Pulmonary artery perfusion with protective solution reduces lung injury after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(5):1402-7.

[111] Sievers HH, Freund-Kaas C, Eleftheriadis S, Fischer T, Kuppe H, Kraatz EG, et al. Lung protection during total cardiopulmonary bypass by isolated lung perfusion: preliminary results of a novel perfusion strategy. *Ann Thorac Surg.* 2002;74(4):1167-72; discussion 72.

[112] Siepe M, Goebel U, Mecklenburg A, Doenst T, Benk C, Stein P, et al. Pulsatile pulmonary perfusion during cardiopulmonary bypass reduces the pulmonary inflammatory response. *Ann Thorac Surg.* 2008;86(1):115-22.

[113] Macedo FI, Panos AL, Andreopoulos FM, Salerno TA, Pham SM. Lung perfusion and ventilation during implantation of left ventricular assist device as a strategy to avoid postoperative pulmonary complications and right ventricular failure. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013;17(5):764-6.

[114] Apostolakis S, Vogiatzi K, Amanatidou V, Spandidos DA. Interleukin 8 and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res.* 2009;84(3):353-60.

[115] Suarez A. Citocinas y Quimiocinas. Jose Peña Martinez. *Inmunologia online.* 2003.

[116] Zlotnik A, Yoshie O. Chemokines: a new classification system and their role in immunity. *Immunity.* 2000;12(2):121-7.

[117] Kishimoto T, Taga T, Akira S. Cytokine signal transduction. *Cell.* 1994;76(2):253-62.

[118] Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med.* 2006;354(6):610-21.

[119] Scheller J, Chalaris A, Schmidt-Arras D, Rose-John S. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6. *Biochim Biophys Acta.* 2011;1813(5):878-88.

[120] Gulielmos V, Menschikowski M, Dill H, Eller M, Thiele S, Tugtekin SM, 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(5):594-601.

[121] Sander M, von Heymann C, von Dossow V, Spaethe C, Konertz WF, Jain U, et al. Increased interleukin-6 after cardiac surgery predicts infection. *Anesth Analg.* 2006;102(6):1623-9.

[122] Risnes I, Ueland T, Lundblad R, Mollnes TE, Baksaas ST, Aukrust P, et al. Changes in the cytokine network and complement parameters during open heart surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2003;2(1):19-24.

- [123] Gessler P, Pfenninger J, Pfammatter JP, Carrel T, Baenziger O, Dahinden C. Plasma levels of interleukin-8 and expression of interleukin-8 receptors on circulating neutrophils and monocytes after cardiopulmonary bypass in children. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(3):718-25.
- [124] Liu KD, Altmann C, Smits G, Krawczeski CD, Edelstein CL, Devarajan P, et al. 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.
- [125] Mosser DM, Zhang X. Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine. *Immunol Rev.* 2008;226:205-18.
- [126] Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. *Annu Rev Immunol.* 2001;19:683-765.
- [127] Manukyan MC, Alvernaz CH, Poynter JA, Wang Y, Brewster BD, Weil BR, et al. Interleukin-10 protects the ischemic heart from reperfusion injury via the STAT3 pathway. *Surgery.* 2011;150(2):231-9.
- [128] Wei M, Kuukasjarvi P, Laurikka J, Pehkonen E, Kaukinen S, Laine S, et al. Cytokine responses in patients undergoing coronary artery bypass surgery after ischemic preconditioning. *Scand Cardiovasc J.* 2001;35(2):142-6.
- [129] Preeshagul I, Gharbaran R, Jeong KH, Abdel-Razek A, Lee LY, Elman E, et al. Potential biomarkers for predicting outcomes in CABG cardiothoracic surgeries. *J Cardiothorac Surg.* 2013;8:176.
- [130] De Perrot M, Sekine Y, Fischer S, Waddell TK, McRae K, Liu M, et al. Interleukin-8 release during early reperfusion predicts graft function in human lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(2):211-5.

- [131] Farivar AS, Krishnadasan B, Naidu BV, Woolley SM, Verrier ED, Mulligan MS. Endogenous interleukin-4 and interleukin-10 regulate experimental lung ischemia reperfusion injury. *Ann Thorac Surg.* 2003;76(1):253-9.
- [132] Sutherasan Y, Vargas M, Pelosi P. Protective mechanical ventilation in the non-injured lung: review and meta-analysis. *Crit Care.* 2014;18(2):211.
- [133] Ricard JD, Dreyfuss D, Saumon G. Production of inflammatory cytokines in ventilator-induced lung injury: a reappraisal. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(5):1176-80.
- [134] Reis Miranda D, Struijs A, Koetsier P, van Thiel R, Schepp R, Hop W, et al. Open lung ventilation improves functional residual capacity after extubation in cardiac surgery. *Crit Care Med.* 2005;33(10):2253-8.
- [135] Reis Miranda D, Gommers D, Struijs A, Dekker R, Mekel J, Feelders R, et al. Ventilation according to the open lung concept attenuates pulmonary inflammatory response in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;28(6):889-95.
- [136] Leite CF, Toro IF, Antunes E, Mussi RK. Standardization of a method of prolonged thoracic surgery and mechanical ventilation in rats to evaluate local and systemic inflammation. *Acta Cir Bras.* 2011;26(1):38-43.
- [137] Bhatia M, Moochhala S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. *J Pathol.* 2004;202(2):145-56.
- [138] Baughman RP. Technical aspects of bronchoalveolar lavage: recommendations for a standard procedure. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007;28(5):475-85.

- [139] Igual Barcelo A. Cardiovascular surgery in Spain in the years 2009-2010. Registry of interventions of the Spanish Society of Thoracic-Cardiovascular Surgery (SECTCV). *Cir Cardio* 2012;19:315-28.
- [140] Bustamante-Munguira J. Cardiovascular surgery in Spain in the years 2013. Registry of interventions of the Spanish Society of Thoracic-Cardiovascular Surgery. *Cir Cardio*. 2014;21(4):271-85.
- [141] Ng CS, Arifi AA, Wan S, Ho AM, Wan IY, Wong EM, et al. Ventilation during cardiopulmonary bypass: impact on cytokine response and cardiopulmonary function. *Ann Thorac Surg*. 2008;85(1):154-62.
- [142] Deblieck I, Sadowska AM, Janssens A, Rodrigus I, DeBacker WA. Markers of inflammation and oxidative stress in patients undergoing CABG with CPB with and without ventilation of the lungs: a pilot study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2006;5(4):387-91.
- [143] Zupancich E, Paparella D, Turani F, Munch C, Rossi A, Massaccesi S, et al. Mechanical ventilation affects inflammatory mediators in patients undergoing cardiopulmonary bypass for cardiac surgery: a randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130(2):378-83.
- [144] Wrigge H, Uhlig U, Baumgarten G, Menzenbach J, Zinserling J, Ernst M, et al. Mechanical ventilation strategies and inflammatory responses to cardiac surgery: a prospective randomized clinical trial. *Intensive Care Med*. 2005;31(10):1379-87.
- [145] Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest*. 1997;99(5):944-52.
- [146] Wrigge H, Uhlig U, Zinserling J, Behrends-Callsen E, Ottersbach G, Fischer M, et al. The effects of different ventilatory settings on pulmonary and systemic

inflammatory responses during major surgery. *Anesth Analg.* 2004;98(3):775-81, table of contents.

[147] Determann RM, Wolthuis EK, Choi G, Bresser P, Bernard A, Lutter R, et al. Lung epithelial injury markers are not influenced by use of lower tidal volumes during elective surgery in patients without preexisting lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2008;294(2):L344-50.

[148] Giomarelli P, Scolletta S, Borrelli E, Biagioli B. Myocardial and lung injury after cardiopulmonary bypass: role of interleukin (IL)-10. *Ann Thorac Surg.* 2003;76(1):117-23.

[149] Durukan AB, Gurbuz HA, Salman N, Unal EU, Ucar HI, Yorgancioglu CE. Ventilation during cardiopulmonary bypass did not attenuate inflammatory response or affect postoperative outcomes. *Cardiovasc J Afr.* 2013;24(6):224-30.

[150] Beer L, Szerafin T, Mitterbauer A, Debreceni T, Maros T, Dworschak M, et al. Continued mechanical ventilation during coronary artery bypass graft operation attenuates the systemic immune response. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;44(2):282-7.

[151] Koner O, Celebi S, Balci H, Cetin G, Karaoglu K, Cakar N. Effects of protective and conventional mechanical ventilation on pulmonary function and systemic cytokine release after cardiopulmonary bypass. *Intensive Care Med.* 2004;30(4):620-6.

[152] 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(1):31-6.

[153] 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.

- [154] Cole DS, Watts A, Scott-Coombes D, Avades T. Clinical utility of peri-operative C-reactive protein testing in general surgery. *Ann R Coll Surg Engl.* 2008;90(4):317-21.
- [155] Ayala J. C-reactive protein levels following cardiac surgery in adults. *European Journal of Anaesthesiology.* 2006;23:196.
- [156] Gabriel EA, Locali RF, Matsuoka PK, Cherbo T, Buffolo E. On-pump coronary artery bypass graft surgery: biochemical, hormonal and cellular features. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2011;26(4):525-31.
- [157] Taniguchi T, Koido Y, Aiboshi J, Yamashita T, Suzaki S, Kurokawa A. The ratio of interleukin-6 to interleukin-10 correlates with severity in patients with chest and abdominal trauma. *Am J Emerg Med.* 1999;17(6):548-51.
- [158] Ng PC, Li K, Wong RP, Chui K, Wong E, Li G, et al. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine responses in preterm infants with systemic infections. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003;88(3):F209-13.
- [159] Taniguchi T, Koido Y, Aiboshi J, Yamashita T, Suzaki S, Kurokawa A. 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(7):1262-4.
- [160] Weis F, Beiras-Fernandez A, Schelling G, Briegel J, Lang P, Hauer D, et al. 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.
- [161] Badenes R, Lozano A, Belda FJ. Postoperative pulmonary dysfunction and mechanical ventilation in cardiac surgery. *Crit Care Res Pract.* 2015;2015:420513.

- [162] Zabeeda D, Gefen R, Medalion B, Khazin V, Shachner A, Ezri T. The effect of high-frequency ventilation of the lungs on postbypass oxygenation: A comparison with other ventilation methods applied during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2003;17(1):40-4.
- [163] Scherer M, Dettmer S, Meininger D, Deschka H, Geyer G, Regulla C, et al. Alveolar recruitment strategy during cardiopulmonary bypass does not improve postoperative gas exchange and lung function. *Cardiovasc Eng.* 2009;9(1):1-5.
- [164] Weiss YG, Merin G, Koganov E, Ribo A, Oppenheim-Eden A, Medalion B, et al. Postcardiopulmonary bypass hypoxemia: a prospective study on incidence, risk factors, and clinical significance. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2000;14(5):506-13.
- [165] Chaney MA, Nikolov MP, Blakeman BP, Bakhos M. Protective ventilation attenuates postoperative pulmonary dysfunction in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2000;14(5):514-8.
- [166] Gagnon J, Laporta D, Beique F, Langlois Y, Morin JF. Clinical relevance of ventilation during cardiopulmonary bypass in the prevention of postoperative lung dysfunction. *Perfusion.* 2010;25(4):205-10.
- [167] Davoudi M. The effect of Low Tidal Volume Ventilation during Cardiopulmonary Bypass on Postoperative Pulmonary Function. *The journal of Tehran University Heart Center.* 2010;3:128-31.
- [168] Massoudy P, Piotrowski JA, van de Wal HC, Giebler R, Marggraf G, Peters J, et al. Perfusing and ventilating the patient's lungs during bypass ameliorates the increase in extravascular thermal volume after coronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2003;76(2):516-21; discussion 21-2.
- [169] Neshar N, Alghamdi AA, Singh SK, Sever JY, Christakis GT, Goldman BS, et al. Troponin after cardiac surgery: a predictor or a phenomenon? *Ann Thorac Surg.* 2008;85(4):1348-54.

[170] Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESCAAHAWHFTFFtRoMI, Jaffe AS, Apple FS, et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*. 2007;116(22):2634-53.

[171] Eliasdottir SB, Klemenzson G, Torfason B, Valsson F. Brain natriuretic peptide is a good predictor for outcome in cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008;52(2):182-7.

[172] Kallel S, Jmel W, Jarraya A, Abdenadher M, Frikha I, Karouia A. The role of procalcitonin and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in predicting outcome after cardiac surgery. *Perfusion*. 2012;27(6):504-11.

[173] Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, Gibson PH, McNeilly JD, Jeffrey RR, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels and early outcome after cardiac surgery: a prospective cohort study. *Br J Anaesth*. 2009;103(5):647-53.

[174] Rudiger A, Fischler M, Harpes P, Gasser S, Hornemann T, von Eckardstein A, et al. In critically ill patients, B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP levels correlate with C-reactive protein values and leukocyte counts. *Int J Cardiol*. 2008;126(1):28-31.

[175] Jarai R, Fellner B, Haoula D, Jordanova N, Heinz G, Karth GD, et al. Early assessment of outcome in cardiogenic shock: relevance of plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and interleukin-6 levels. *Crit Care Med*. 2009;37(6):1837-44.

[176] Ouattara A, Sarrabay P. [Intraoperative ventilatory strategy in cardiac surgery: towards a multimodal approach]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2012;31 Suppl 1:S2-4.

[177] Schreiber JU, Lance MD, de Korte M, Artmann T, Aleksic I, Kranke P. The effect of different lung-protective strategies in patients during cardiopulmonary bypass: a meta-analysis and semiquantitative review of randomized trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012;26(3):448-54.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[178] Al-Jaaly E. Pulmonary Protection Strategies in Cardiac Surgery: Are We Making Any Progress? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2015:8.

[179] Lellouche F DM, Bussi eres J, Ouattara A. Perioperative ventilatory strategies in cardiac surgery. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2015;15:00057-9.