

Respuesta inflamatoria sistémica en cirugía cardíaca pediátrica

Ma. del Carmen Lespron Robles*

Resumen

La respuesta inflamatoria sistémica (RIS) es una entidad generalizada, no específica, dada por daño a los tejidos, de etiología indeterminada, rápida y altamente amplificada, y con un gran componente humoral y celular. La circulación extracorpórea (CEC) es indispensable para poder realizar una gran cantidad de cirugías cardíacas tanto en adultos como en niños, también se sabe de los efectos indeseables que provoca la RIS. El equipo quirúrgico a cargo de la cirugía cardíaca pediátrica trata siempre de contribuir al manejo de los pacientes cuando existe la amenaza de secuelas adversas después de la CEC. Hay varios componentes de la RIS en cirugía cardíaca en los que intervienen los sistemas del complemento, inmunológico y endotelial. Las citocinas pueden ejercer efectos tanto proinflamatorios como antiinflamatorios en respuesta a una gran cantidad de estímulos fisiopatológicos, la tarea que deben realizar entre los dos tipos de éstas es ejercer una homeostasia o equilibrio inmunológico y fisiológico. Una RIS no controlada, juega un papel muy importante en la morbilidad y mortalidad en pacientes sometidos a CEC, contribuye en la patogénesis de disfunción pulmonar aguda, cardiovascular, neurológica, esplácica, hematológica y del sistema inmune en el postoperatorio de cirugía cardíaca. Numerosas estrategias y agentes farmacológicos han sido postulados para reducir la severidad e incidencia de la RIS. Han sido estudiadas diversas técnicas, incluidas el mantenimiento de estabilidad hemodinámica, minimizar los tiempos de CEC, el uso de agentes inmunomoduladores y farmacológicos, también el uso de técnicas de hemofiltración, leucorreducción, la administración de inhibidores de proteasas y esteroides entre otras. La biología molecular ha revolucionado la medicina y la capacidad de valorar el impacto de la variabilidad en la caracterización de enfermedades y

Summary

SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN PEDIATRIC CARDIAC SURGERY

Systemic Inflammatory Response (SIR) constitutes generalized, non-specific response to tissue injury of whatever etiology, and is a rapid, highly amplified, controlled humoral and cellular response. Cardiopulmonary Bypass (CPB) is necessary in many cardiac surgery as in adults as children. Also we know the undesirable effects of SIR. The pediatric surgical team to treat of management very well if exist the threat of undesirable outcome after CPB. There are several key components of the inflammatory response to cardiac surgery involve the complement, immune and endothelial systems. Cytokines may exert either proinflammatory or antiinflammatory effects. Cytokines are essential for immunologic and physiologic homeostasis, are normally subject to tight homeostatic control, and are produced in response to a variety of physiologic and pathologic stimuli. An uncontrolled inflammatory response appears to play a significant role in the morbidity or mortality observed in patients undergoing CPB. The inflammatory response contributes to the pathogenesis of acute pulmonary, cardiovascular, neurologic, splanchnic, hematologic, and immune system dysfunction following cardiac surgery. The development of strategies to control the inflammatory response following cardiac surgery is currently the focus of considerable research efforts. Diverse techniques, including maintenance of hemodynamic stability, minimization of exposure to CPB circuitry, and pharmacologic and immunomodulatory agents have been studied. Also hemofiltration, leukodepletion, the use of serine protease inhibitors and corticosteroids. Molecular biology is revolutionizing medicine and the ability to assess the impact of genetic variability on disease character-

* Médico adscrito al Departamento de Anestesiología. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

Correspondencia: Dra. María del Carmen Lespron Robles. Departamento de Anestesiología. Instituto Nacional de Cardiología, "Ignacio Chávez". (INCICH, Juan Badiano Núm. 1. Col. Sección XVI, Tlalpan 14080. México, D.F.).

resultados perioperatorios. Recientes evidencias sugieren que el grado y severidad de la RIS después de cirugía cardíaca puede estar significativamente influenciada por el genotipo.

ization and perioperative outcome. Recent evidence suggests that the degree and severity of surgical- induced inflammation may be significantly influenced by genotype.
(Arch Cardiol Mex 2006; 76: S2, 92-99)

Palabras clave: Cirugía cardíaca. Circulación extracorpórea. Respuesta inflamatoria sistémica.
Key words: Cardiac surgery. Cardiopulmonary bypass. Systemic inflammatory response.

La era moderna de la cirugía cardíaca (QxC) comenzó cuando se introdujeron las técnicas de circulación extracorpórea (CEC) a principios de los 50. Aunque estas técnicas han demostrado ser indispensables para poder realizar una gran cantidad de cirugías cardíacas tanto en adultos como en niños, también se sabe de los efectos indeseables que provoca la respuesta inflamatoria sistémica (RIS). Hace más de veinte años, Chenoweth y su grupo¹ reportó la activación del sistema de complemento durante la CEC en adultos. Dos años más tarde, Kirklin² demostró la relación entre la activación del complemento y la morbilidad postoperatoria en adultos y en niños. Desde entonces se han hecho esfuerzos y definido mejor los mecanismos que participan en la reacción inflamatoria sistémica asociada a cirugía cardíaca. Moat³ menciona que los niños sometidos a QxC para la corrección de cardiopatías congénitas (CC) sufren de más complicaciones postoperatorias que los adultos.

La Qxc con o sin CEC da lugar a una potente respuesta al estrés. Esta respuesta tiene dos componentes importantes que son RIS y la liberación de hormonas de estrés como son la epinefrina, norepinefrina, cortisol y hormona adrenocortical. Activadores no específicos de respuesta al estrés incluyen el trauma quirúrgico, pérdida de sangre, transfusión e hipotermia. La CEC puede directamente activar la respuesta inflamatoria por medio de los últimos tres mecanismos mencionados. Otro de los mecanismos es la activación por contacto del sistema inmune seguido de la exposición de la sangre a las superficies extrañas del circuito de CEC. Un segundo mecanismo incluye el daño de isquemia por reperusión a los órganos vitales como un resultado del pinzamiento aórtico. El despinzamiento aórtico también está asociado con activación de mediadores de respuesta inflamatoria. La endotoxemia sistémica resultante de la hipoperfusión esplácnica, una característica común durante y después de la CEC puede dañar la barrera mucosa y dar lugar a la translocación intestinal de endotoxinas que estimulan indirectamente la activación de la cascada inflamatoria. El componente inflamatorio de la respuesta al



Fig. 1. Respuesta inflamatoria sistémica a la circulación extracorpórea.

Tabla 1. FNT- α = factor de necrosis tumoral α ; IL = interleucina; FTC- β = factor transformador de crecimiento β ; IL-1ra = receptor antagonista de interleucina 1; FNTsr = receptor soluble del factor de necrosis tumoral.

Respuesta de interleucinas en cirugía cardíaca

Citocinas	Etapas de elevación de citocinas
Citocinas proinflamatorias	
FNT- α	Temprana
IL- 1 β	Temprana
IL- 6	Tardía
IL- 8	Tardía
Citocinas antiinflamatorias	
IL- 10	Temprana
FTC- β	Temprana
IL- 1ra	Temprana
FNTsr 1 y 2	Tardía

estrés es cada vez mejor identificado, gracias al esfuerzo de investigadores en el área básica y clínica.

Respuesta inflamatoria sistémica (RIS)

La respuesta inflamatoria es una entidad generalizada, no específica, dada por daño a los tejidos, de etiología indeterminada, rápida y altamente amplificada, y con un gran componente humoral y celular.

Relevancia del equipo quirúrgico

El equipo de médicos y perfusionistas a cargo de la QxC pediátrica, trata siempre de contribuir al manejo de los pts cuando existe amenaza de secuelas adversas que después de la CEC está presente. Se trata de reducir al máximo los factores de riesgo en el perioperatorio. Muchas de las drogas útiles en la QxC, particularmente anestésicos y sedantes poseen efectos inmunomodulatorios.

Componentes de la respuesta inflamatoria sistémica

Hay varios componentes de la respuesta inflamatoria en QxC en los que intervienen el sistema del complemento, el sistema inmunológico y el sistema endotelial (*Fig. 1*).

La cascada del complemento

El complemento es activado durante la CEC por daño por reperfusión, neutralización de la heparina con protamina, contacto de la sangre con superficies extrañas que no están endotelizadas del circuito de la CEC, este último resulta en activación por contacto de la cascada del complemento por medio de la vía alterna. La formación de complejos heparina-protamina, activa la vía clásica (C4a) del complemento y tardíamente se refleja por medio de la proteína C reactiva (PCR). Actualmente se cuenta con inhibidores específicos del complemento, que atenúan el daño orgánico.

Cascada de citocinas

Las citocinas llamadas también interleucinas son proteínas y polipéptidos solubles que actúan como mensajeros paracrinós del sistema inmune y son producidos por varios tipos de células como los monocitos, macrófagos, linfocitos y células endoteliales. Las citocinas pueden ejercer efectos tanto proinflamatorios (CPI) como

antiinflamatorios (CAI), son respuesta a una gran variedad de estímulos fisiopatológicos, y la tarea que deben realizar entre los dos tipos de éstas es ejercer una hemostasia o equilibrio inmunológico y fisiológico.

Las CPI las encontramos en concentraciones plasmáticas, juegan un papel muy importante en el estímulo de los procesos inflamatorios, éstas son: interleucina 1 β (IL-1 β), interleucina -6 (IL-6), Factor de necrosis tumoral α (FNT- α) e interleucina-8 (IL-8). Después de QxC se elevan tempranamente FNT- α e IL-1 β y más tarde IL-6 e IL-8 (*Tabla I*).

La elevación de CPI ha sido fuertemente asociada con resultados adversos después de QxC en neonatos y niños;⁴ quienes desarrollaron RIS presentaron elevaciones importantes en las concentraciones de citocinas comparados con pts con evoluciones no complicadas después de QxC, los que no sobrevivieron presentaron elevación muy elevada de IL-8. También las concentraciones séricas elevadas de IL-6 se asociaron con mortalidad después de QxC pediátrica.⁵

La respuesta de las CPI se balancea con una fase antiinflamatoria, dada por receptores de citocinas solubles, antagonistas de receptores a las citocinas y por CPI también producidas en grandes cantidades.⁶ Entre las CAI están interleucina-10 (IL-10), receptor antagonista de interleucina-1 (IL-1ra), receptores solubles 1 y 2 del FNT (FNTsr 1 y 2) y factor transformador de crecimiento β . La IL-10 es un potente inhibidor de la producción de FNT- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8.⁷ La IL-10 juega un importante papel en el control de la RIS. La protección de órganos depende probablemente de la aptitud para producir citocinas antiinflamatorias en respuesta al RIS. En la sepsis, una relación mayor en los niveles de IL-6 que IL-10 es predictor de malos resultados. Contrariamente en niños sometidos a QxC, una relación mayor de IL-10 que IL-6 en la circulación, está asociada a menor morbilidad posoperatoria,⁸ también a una mayor protección de órganos. Se cree que el poder de respuesta de CAI es multifactorial como podría ser la predisposición genética y la presencia de diferentes polimorfismos para CPI y CAI, las hormonas sexuales femeninas podrían modificar la respuesta antiinflamatoria, condiciones preoperatorias como la insuficiencia cardíaca o la hipoxemia las cuales llevan a inflamación sistémica e intramiocárdica, y terapéuticas a base de corticoesteroides, inhibidores de la fos-

fodiesterasa, o agonistas β , las cuales generan un mayor balance en la producción de CAI.

Óxido nítrico

El óxido nítrico es un mediador biológico, que actúa como un regulador fisiológico, el cual puede ser responsable de daño a los tejidos. Entre las funciones están la vasodilatación, mediada por el endotelio sobre la circulación tanto sistémica como pulmonar, funciones inmunomoduladoras, también la nocicepción, la memoria y la función eréctil; así como sobre la RIS.

El ON induce vasodilatación y puede prevenir la acumulación de mediadores dañinos en el endotelio, puede arrastrar radicales libres y prevenir efectos deletéreos causados por la adhesión de moléculas CD11-CD18 de los neutrófilos. Sin embargo en la RIS tiene efectos adversos severos, sobre la función miocárdica dado por un aumento del óxido nítrico sintetasa inducible (E-ONSI) en la CEC. Aunque el ON al ser acarreador de radicales libres tiene un efecto protector, al combinarse con el radical superóxido y formar peroxinitrito, se convierte en un radical libre más reactivo y dañino que predispone a muerte celular.

Cascada fibrinolítica de la coagulación

La cascada de la coagulación y la respuesta inflamatoria son procesos diferentes, los cuales están interconectados muy de cerca, con activación de la coagulación, componente clave de la RIS.

El endotelio

El endotelio vascular es un participante dinámico tanto en la función celular como orgánica, y no solamente una barrera estática como mucho tiempo se pensó. Está íntimamente ligado a una variedad de procesos fisiológicos y patológicos, ha surgido como tema central de muchos de los eventos biológicos que afectan la evolución de los pts sometidos a cirugía cardíaca. El endotelio controla el tono y la permeabilidad vascular, regula la coagulación y trombosis, dirige el paso de leucocitos dentro de las áreas de inflamación a través de la expresión de proteínas y secreción de mediadores solubles.

Respuesta celular inmune

El proceso de adhesión neutrófilo-endotelial es un componente esencial de la respuesta infla-

matoria, lo que lleva a daño endotelial, incluidas distintas fases de adhesión primaria y secundaria. Esto es mediado por la expresión de una familia de moléculas conocidas como selectinas. Selectinas P y E son expresadas en el endotelio, y selectina-L en los neutrófilos.

Factores que influyen en una mayor respuesta inflamatoria

Entre los factores que influyen para tener una mayor respuesta inflamatoria a la QxC se encuentran enfermedades preexistentes mal controladas, disfunción ventricular, inestabilidad hemodinámica, síndrome de bajo gasto cardíaco, sepsis y reoperación en el postoperatorio inmediato, también hipertrofia miocárdica e hipoxemia, lo cual se asocia a mayores complicaciones en el perioperatorio, por lo que es recomendable hacer una buena valoración preoperatoria de estos niños antes de entrar a cirugía.

Una sobrecarga hemodinámica como en el cortocircuito intracardíaco de izquierda a derecha lleva a insuficiencia cardíaca congestiva o hipoxemia, lo cual estimula la producción de factor nuclear kappa B, lo que condiciona esto a una mayor producción de CPI. Después de la cirugía en niños con hipoxia preoperatoria las concentraciones de IL-6 permanecen altas, por lo que observamos una respuesta inflamatoria mayor.

También es importante mencionar algunos de los factores que influyen en la CEC, como la composición de las soluciones de purgado de ésta, el tipo de cardioplejía, perfusión pulsátil y no pulsátil, tipos de oxigenador, bomba y circuito extracorpóreo, temperatura e hipotermia. Se sabe de las ventajas de la cardioplejía sanguínea,⁹ circuitos de la CEC recubiertos con heparina,¹⁰ oxigenadores de membrana los que disminuyen la activación leucocitaria. En pts pediátricos que se corrigen bajo CEC, el uso de bombas centrífugas puede resultar en menor activación de la RIS,¹¹ sin embargo otro estudio no demostró ventajas sobre las bombas de rodillo convencionales.¹² La transfusión alogénica de sangre aumenta la respuesta proinflamatoria a la cirugía cardíaca, lo cual explica en parte la gran morbilidad en los pts que reciben en el transoperatorio productos de banco. En pts que reciben paquetes globulares que tienen mucho tiempo de haberse extraído, hay evidencia de isquemia esplácnica.

Efectos adversos sobre órganos y sistemas

Una RIS no controlada, juega un papel muy importante en la morbilidad y mortalidad en pts sometidos a CEC.

La RIS contribuye en la patogénesis de disfunción pulmonar aguda, cardiovascular, neurológica, esplácnica, hematológica y del sistema inmune en el postoperatorio de cirugía cardíaca. Aunque menos bien documentada, hay evidencia que sugiere que la RIS contribuye a la patogénesis de secuelas subagudas como fiebre, pericarditis postcardiotomía y derrame pleural después de la CEC.

Repercusión pulmonar

El daño pulmonar agudo ha sido asociado con una mortalidad del 50%. Existen evidencias histológicas que demuestran que la CEC causa profundo daño intersticial, endotelial y epitelial. Más del 50% de los neutrófilos circulando son secuestrados en los capilares pulmonares durante el recalentamiento con la subsecuente degranulación, lo que contribuye al daño endotelial vascular de los pulmones. Las elevaciones postoperatorias de granulocitos elastasa, un índice de granulación neutrófilo lisosomal correlaciona con deterioro en el índice de oxigenación¹³ en el gradiente alveolo-alveolar y en los cortocircuitos intrapulmonares. La depleción de leucocitos durante CEC, el bloqueo de la adhesión de neutrófilos y la inhibición de la activación del complemento, reducen el daño pulmonar agudo provocado por la bomba.

Cardiovascular

La respuesta inflamatoria debe ser incluida en la patogénesis de la disfunción cardiovascular después de CEC. El aumento de la inestabilidad hemodinámica en cirugía cardíaca, puede resultar de la derrama sistémica de CPI, como la IL-6. Parece haber una clara unión entre los mediadores inflamatorios inducidos por la bomba y el miocardio aturrido posterior a CEC, isquemia, disfunción y desensibilización β -adrenérgica. Anormalidades en el movimiento de la pared ventricular izquierda y episodios de isquemia miocárdica después de la CEC se correlaciona con un aumento en las concentraciones de IL-6 y de IL-8.

Hövels-Güncü han reportado la asociación entre la producción de CPI y el desarrollo de daño celular miocárdico en neonatos.¹⁴ La correlación

entre los niveles postoperatorios de citocinas y troponina-T sugiere una relación de causa entre inflamación y daño celular miocárdico, demostrado esto en modelos animales.¹⁵ En cuanto a las arritmias postoperatorias transitorias como taquicardia ectópica de la unión, la cual ocurre después de QxC bajo CEC son serias complicaciones de cirugía pediátrica para corrección de defectos congénitos. Este tipo de taquicardia de la unión es pobremente tolerada en pts con función diastólica reducida, esto lleva a llenados ventriculares disminuidos y a la pérdida de actividad secuencial atrioventricular. Este tipo de arritmias transitorias en los niños se han relacionado con liberación de histamina en el transoperatorio.¹⁶

Neurológico. Las complicaciones neurológicas aumentan la morbilidad perioperatoria después de cirugía cardíaca, dando como resultado grandes complicaciones y una mortalidad muy elevada. La respuesta inflamatoria juega un papel muy importante en la patogénesis del daño neurológico después de CEC. La disfunción endotelial y la interacción neutrófilo-endotelio en el daño neurológico después de bomba está bien documentado.

Renal. Esta disfunción renal perioperatoria es de 7 a 13 % de los pts, y requieren alguna forma de diálisis el 1- 1.5%. La incidencia de disfunción renal está directamente relacionada con la duración de la CEC, y entre las causas está el daño por reperfusión renal combinada con la respuesta inflamatoria provocada por la bomba.

Hepática. Esta disfunción hepática después de CEC es común, en un 47% los pts desarrollan algún tipo de disfunción postoperatoria, también relacionada con la duración de CEC. Hay gran evidencia de que las citocinas FNT- α e IL-6 contribuyen a la patogénesis de disfunción hepatocelular.

Hemostática. La CEC induce a defectos hemostáticos que pueden contribuir significativamente a morbilidad perioperatoria. Algunos de los mecanismos incluyen directa activación por contacto de las cascadas de la coagulación y fibrinolítica por el circuito de la CEC, disfunción plaquetaria y permeabilidad capilar durante el daño endotelial. La cantidad de sangrado postoperatorio tiene correlación con el grado de activación de la cascada de complemento. La remoción mecánica de citocinas como en la hemofiltración está asociada a una reducción del sangrado después de CEC. También el uso de circuitos biocompatibles en CEC, disminuye la

actividad plaquetaria, la fibrinólisis y la generación de trombina, aumentando así la preservación plaquetaria.

Inmunosupresora

La CEC asociada con inmunosupresión juega un papel muy importante en el desarrollo de complicaciones infecciosas postoperatorias. La inmunosupresión resulta de un aumento en la producción de CAI.

Estrategias de manejo que disminuyen la RIS

Numerosas estrategias y agentes farmacológicos han sido postulados para reducir la severidad e incidencia de la RIS.

Han sido estudiadas diversas técnicas, incluidas el mantenimiento de estabilidad hemodinámica, minimizar los tiempos de CEC y el uso de agentes inmunomoduladores y farmacológicos. La estratificación de riesgo nos permite seleccionar mejor el uso de terapéuticas en los pts.

En las técnicas quirúrgicas, el uso de CEC sin pinzamiento aórtico disminuye la RIS y mejora en el postoperatorio la función orgánica y la evolución de los pts, especialmente aquellos con alto riesgo quirúrgico.

Estrategia para mejorar la biocompatibilidad de los circuitos extracorpóreos

El objetivo será reducir la activación por contacto del sistema inmune, particularmente la cascada del complemento con el uso de materiales más biocompatibles en los circuitos o modificaciones en la superficie de los circuitos con recubrimientos que sean menos inmunogénicos. El uso de circuitos para la CEC cubiertos con heparina mejoran la biocompatibilidad, reducen la activación por contacto, por lo que disminuyen de esta manera en el posoperatorio la disfunción respiratoria, hemostática y neurológica, especialmente en pts de alto riesgo y con tiempos de perfusión muy prolongados. Otra opción a considerar es los circuitos recubiertos con fosfatidilcolina, silicón, proteínas sintéticas y polímeros.

Estrategias para reducir la endotoxemia

La descontaminación selectiva digestiva es una técnica que reduce el contenido de bacterias intestinales. Se lleva a cabo con la administración

de antibióticos orales no absorbibles como la polimixina E, tobramicina y anfotericina B, lo que ha demostrado la reducción en plasma de las concentraciones de endotoxina, FNT- α e IL-6 en porcentaje bajo CEC.¹⁷

Nutrición enteral e inmunonutrición

La hipoalbuminemia y el bajo índice de masa corporal predice independientemente un aumento de morbilidad después de cirugía cardíaca. La inmunonutrición reduce la duración en terapia intensiva y la estancia hospitalaria, las complicaciones infecciosas, la duración de RIS y ventilación mecánica comparada con pts que reciben nutrición convencional.

Estrategias para mantener estabilidad hemodinámica y perfusión orgánica

Optimización del estado de volumen intravascular aun en pts aparentemente estables.

La hemodilución excesiva durante CEC es posible que juegue un papel importante en la patogénesis de síndrome de bajo gasto cardíaco posbomba.

El uso electivo de balón de contrapulsación intraaórtico en pts de alto riesgo y con severa disfunción ventricular izquierda puede reducir la incidencia de síndrome de bajo gasto cardíaco, la mortalidad y la estancia en terapia intensiva.

Técnicas de filtración

La hemofiltración es una técnica que usa proceso de convección y ósmosis bajo un gradiente de presión hidrostática para extraer líquido y sustancias de bajo peso molecular del plasma.

Parece ser una técnica más efectiva en niños que en adultos.⁷ La hemofiltración puede extraer mediadores proinflamatorios con reducción en el postoperatorio de FNT- α , IL-1, IL-6, IL-8, C3a y concentraciones de mieloperoxidasa. Esta técnica mejora la estabilidad hemodinámica y temprana oxigenación postoperatoria, reduce el sangrado y la duración de ventilación mecánica en QxC pediátrica. Esta técnica puede disminuir la hipertensión pulmonar después de QxC en congénitos, posiblemente al facilitar la extracción de endotelina-1.

La hemofiltración modificada después de CEC mejora la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) y la distensibilidad diastólica, aumenta la presión arterial, disminuye el requerimiento de inotrópicos en el postoperatorio inmediato de los niños.

Leucorreducción

Los leucocitos juegan un papel central en la respuesta inflamatoria en cirugía cardíaca. La depleción de leucocitos durante la QxC mediante filtros leucorreductores especiales, disminuye leucocitos de la circulación y concentración de plaquetas, atenúa el índice de estrés oxidativo y la respuesta inflamatoria. Hay evidencia de que atenúa el daño pulmonar y miocárdico después de CEC.

Agentes que pueden suprimir la RIS

Varias de las proteínas efectoras de las citocinas, complemento y cascada hemostática son proteasas séricas. El control de los procesos que limitan la RIS en los sitios de daño orgánico y que reduce la inflamación sistémica son los inhibidores de proteasas séricas. La aprotinina es la mejor conocida y estudiada de estos inhibidores, es un complejo polipéptido e inhibidor no específico de serina proteasa que ha demostrado prevenir el sangrado excesivo durante QxC,¹⁸ y a dosis mayores suprimir la respuesta inflamatoria.¹⁹

La pentoxifilina es un inhibidor de fosfodiesterasas no específico con diversos efectos antiinflamatorios.

Inmunomodulación

Administración de esteroides

El uso de corticoesteroides no ha sido bien dilucidado y sus claros beneficios no han sido aún demostrados. Se han hecho muchos estudios para prevenir la elevación de CPI y activación del

complemento durante QxC con la administración de esteroides.

La metilprednisolona disminuye las concentraciones de CPI, FNT- α , IL-6 e IL-8 y aumenta las concentraciones de citocinas antiinflamatorias IL-10 e IL-1ra después de CEC. Los corticoesteroides atenúan la activación de leucocitos, de moléculas de adhesión de neutrófilos y el secuestro de neutrófilos a nivel pulmonar.

Los inhibidores de las ciclooxigenasas y su potencial para atenuar la respuesta inflamatoria después de QxC no han sido suficientemente estudiados en trabajos clínicos.

Futuras investigaciones

El desarrollo de disfunción orgánica seguido de CEC es aún un indicador de pobres resultados en la evolución de estos pts a pesar de los avances en resucitación, en fármacos y terapias adyuvantes. Por lo tanto un mejor entendimiento de lo que es la RIS en QxC puede ser la clave del desarrollo de estrategias exitosas que disminuyan la morbi-mortalidad en estos pts. Es importante hacer notar que la biología molecular está revolucionando la medicina y la capacidad de valorar el impacto de la variabilidad en la caracterización de enfermedades y resultados perioratorios.

Recientes evidencias sugieren que el grado y severidad de la RIS después de QxC puede estar significativamente influenciada por el genotipo.²⁰

Referencias

1. CHENOWETH DE, COOPER SW, HUGLI TE, STEWART RW, BLACKSTONE EH, KIRKLIN JW: *Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins*. N Engl J Med 1981; 304: 497-503.
2. KIRKLIN JK, WESTABY S, BLACKSTONE EH, KIRKLIN JW, CHENOWETH DE, PACIFICO AD: *Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass*. J Thorac Cardiovasc Surg 1983; 86: 845-857.
3. MOAT NE, SHORE DF, EVANS TW: *Organ dysfunction and cardiopulmonary bypass: the role of complement and complement regulatory proteins*. Eur J Cardiothorac Surg 1993; 7: 563-73.
4. MC BRIDE WT, ARMSTRONG MA, GILLILAND H, MC MURRAY TJ: *The balance of pro and anti-inflammatory cytokines in plasma and bronchoalveolar lavage (BAL) at pediatric cardiac surgery*. Cytokine 1996; 8: 724-729.
5. HAUSER GJ, BEN-ARI J, COLVIN MP, DALTON HJ, BEARB M, HOPKINS RA, WALKER SM: *Interleukin-6 levels in serum and lung lavage fluid of children undergoing open heart surgery correlate with postoperative morbidity*. Intens Care Med 1998; 24: 481-486.
6. MC BRIDE WT, ARMSTRONG MA, CROCKARD AD, MC MURRAY TJ, REA JM: *Cytokine balance and immunosuppressive changes at cardiac surgery: contrasting response between patients and isolated CPB circuits*. B J Anaesth 1995; 75: 724-733.
7. JOURNOIS D, ISRAEL-BIET D, POUARD P, ROLLAND B, SILVESTER W, VOUNE P, SAFRAN D: *High volume, zero balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children*. Anesthesiology 1996; 85: 965-76.
8. HÖVELS-GÜRICH HH, SCHUMACKER K, VAZQUEZ-JIMENEZ JF, ET AL: *Cytokine balance in infants un-*

- dergoing cardiac operation.* Ann Thorac Surg 2002; 73: 601-608. discussion 608-609.
9. WAN S, YIM AP, ARIFI AA, LEE TW, DESMET JM, LE CLERC JL, VINCENT JL: *Can cardioplegia management influence cytokine responses during clinical cardiopulmonary bypass.* Ann Thorac Cardiovasc Surg 1999; 5: 81-5.
 10. STEINBERG BM, GOSSI EA, SCHWARTZ DS, MC LOUGHLIN DE, AGUINAGA M, BIZEKIS C, GREENWALD J, FLISSER A, SPENCER FC, GALLOWAY AC, CALVIN SB: *Heparin bonding of bypass circuits reduces cytokine release during cardiopulmonary bypass.* Ann Thorac Surg 1995; 60 :525-529.
 11. MORGAN IS, CODISPOTI M, SANGER K, MANKSD PS: *Superiority of centrifugal pump over roller pump in paediatric cardiac surgery: prospective randomized trial.* Eur J Cardiothorac Surg 1998; 13: 526-32.
 12. ASHRAF SS, TIAN Y, COWAN D, SHAIKH R, PARSOLE M, MARTIN, WATTERSON KG: *Proinflammatory cytokine release during pediatric cardiopulmonary bypass: Influence of centrifugal and roller pumps.* J Cardiothorac Vasc Anesth 1997; 11: 718-22.
 13. GILLILAND HE, ARMSTRONG A, MC MURRAY TJ: *The inflammatory response to pediatric cardiac surgery: correlation of granulocyte adhesion molecule expression with postoperative oxygenation.* Anesth Analg 1999; 89: 1188-91.
 14. HÖVELS-GÜRICH HH, VAZQUEZ-JIMENEZ JF, SILVESTRI A, ET AL: *Production of proinflammatory cytokines and myocardial dysfunction after arterial switch operation in neonates with transposition of great arteries.* J Thorac Cardiovasc Surg 2002; 124: 811-820.
 15. VAZQUEZ-JIMENEZ JF, QUING M, HERMANN B, ET AL: *Moderate hypothermia during cardiopulmonary bypass reduces myocardial cell damage and myocardial cell death related to cardiac surgery.* J Am Coll Cardiol 2001; 38: 1216-1233.
 16. SEGHAIE MC, DUCHATEAU J, GRABITZ RG, ET AL: *Histamine liberation related to cardiopulmonary bypass in children: possible relation to transient postoperative arrhythmias.* J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 111:971-981.
 17. MARTINEZ-PELLUS AF, MERINO P, BRU M, CANOVAS J, SELLER G, SAPINA J, FUENTES T, MORO J: *Endogenous endotoxemia of intestinal origin during cardiopulmonary bypass.* Intens Care Med 1997; 23: 1251-7.
 18. LEVI M, CROMHEECKE ME, DE JONGE E, PRINS MH, DE MOL BJ, BRIET E, BULLER HR: *Pharmacological strategies to decrease excessive blood loss in cardiac surgery: a meta- analysis of clinically relevant endpoints.* Lancet 1999; 354: 1940-7.
 19. MOJCIK CF, LEVI JH: *Aprotinin and the systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass.* Ann Thorac Surg 2001; 71: 745-754.
 20. FOX AA, SHERMAN SK, BODY SC, COLLARD CD: *Genetic influences on cardiac surgical outcomes.* J Cardiothorac Vasc Anesth 2005; 19: 379-391.