

# Cirugía y Cirujanos

Volumen 73  
Volume

Número 2  
Number

Marzo-Abril 2005  
March-April

*Artículo:*

Alteraciones fisiopatológicas secundarias a circulación extracorpórea en cirugía cardíaca

Derechos reservados, Copyright © 2005:  
Academia Mexicana de Cirugía

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**medigraphic.com**

# ***Alteraciones fisiopatológicas secundarias a circulación extracorpórea en cirugía cardíaca***

Dra. A. Gabriela Valenzuela-Flores,\* Dra. Adriana Abigail Valenzuela-Flores,\*\*

Dr. J. Alberto Ortega-Ramírez,\* Dr. Martín Penagos-Paniagua,\*\*\* Dr. José Pascual Pérez-Campos\*

## **Resumen**

La circulación extracorpórea (derivación cardiopulmonar) es uno de los métodos utilizados en la cirugía convencional de revascularización coronaria. Su uso puede asociarse con el desarrollo de eventos adversos que, si bien no comunes (<2%), pueden aumentar la mortalidad en 70 %. La cirugía cardíaca y la circulación extracorpórea activan la respuesta inflamatoria caracterizada por alteraciones cardiovasculares y pulmonares. La respuesta inflamatoria se inicia durante la cirugía cardíaca por diversos procesos, entre ellos el contacto de la sangre con el aparato de derivación cardiopulmonar, desarrollo de isquemia y daño por repercusión, así como liberación de endotoxinas. En el curso de la circulación extracorpórea los tres procesos están presentes y contribuyen a la respuesta inflamatoria sistémica. El término "respuesta inflamatoria sistémica" ha sido propuesto para describir los cambios que se sobreponen a la respuesta fisiológica normal después de una cirugía. Una complicación frecuente de esta respuesta es el síndrome de falla orgánica múltiple, que incluye la insuficiencia respiratoria aguda, choque e insuficiencia renal. El propósito de esta revisión es examinar y entender los mecanismos patológicos responsables de la respuesta inflamatoria ocurrida con la utilización de circulación extracorpórea en la cirugía cardíaca.

**Palabras clave:** circulación extracorpórea, derivación cardiopulmonar, inflamación.

## **Summary**

Cardiopulmonary bypass (CPB) is one of the methods used in myocardial revascularization and can be associated with adverse events that are uncommon, but CPB induces high morbidity and mortality. Cardiac surgery and CPB activate a systemic inflammatory response characterized by tissue lesions, cell movements and blood flow toward the interstitium where the harmful stimulus has begun, under the influence of the mediators. The systemic inflammatory response may be initiated during cardiac surgery by a number of processes, including blood contact with the foreign surface of the CPB apparatus, development of ischemia and reperfusion injury, and presence of endotoxemia. In the course of cardiac surgery using CPB, all three processes are present and contribute concurrently to the systemic inflammatory response. The term "systemic inflammatory response syndrome" (SIRS) has been proposed to describe an entity that continually overlaps with normal postoperative physiology. A frequent complication of SIRS is the development of organ dysfunction, including acute lung injury, shock, renal failure, and multiple organ dysfunction syndrome. Finally, long-term survival in patients developing SIRS may also be adversely affected. The purpose of this review is to examine and understand the pathological mechanisms for inflammatory response that occur following cardiopulmonary bypass.

**Key words:** cardiopulmonary bypass, inflammation.

## **Introducción**

La cardiopatía isquémica representa 20% de todas las muertes ocurridas en Estados Unidos de Norteamérica.<sup>1</sup> Cada año cerca de 27 mil personas del Reino Unido y 500 mil de Estados Unidos son sometidas a cirugía de revascularización coronaria a causa de cardiopatía isquémica.<sup>2</sup> La circulación extracorpórea (conocida también, como derivación cardiopulmonar) es uno de los métodos utilizados en la cirugía de revascularización coronaria. Su uso puede asociarse con el desarrollo de eventos adversos que, si bien no son comunes (<2%), pueden ocasionar 70% de aumento en la mortalidad.<sup>3-5</sup>

La cirugía cardíaca y la circulación extracorpórea activan la respuesta inflamatoria, caracterizada por alteraciones cardiovasculares y pulmonares. La respuesta inflamatoria

\* Servicio de Medicina Nuclear, Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

\*\* Unidad en Investigación en Epidemiología Hospitalaria, Coordinación de Investigación en la Salud, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

\*\*\* Servicio de Lactantes, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

*Solicitud de sobretiros:*

Dra. A. Gabriela Valenzuela-Flores,  
Pitágoras 520-3, Col. Narvarte,  
03020 México, D. F.  
Tel. y fax: (52) 5639-8036.  
E-mail: almvale@terra.com.mx

*Recibido para publicación:* 03-12-2003

*Aceptado para publicación:* 26-08-2004

puede ser iniciada durante la cirugía cardíaca por procesos que incluyen:

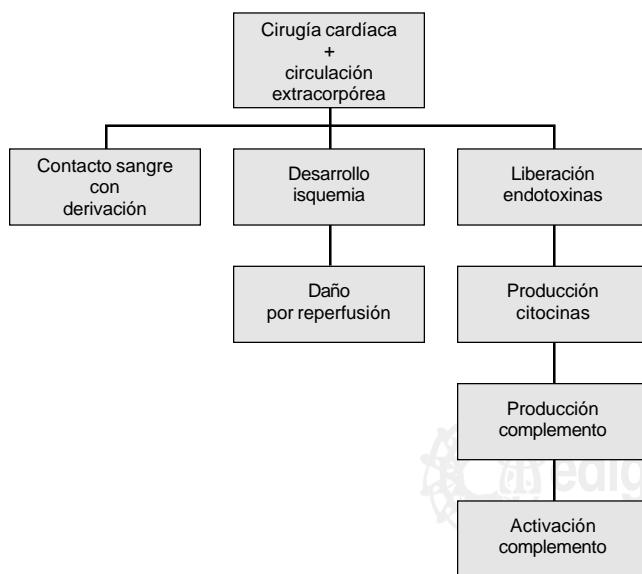
1. Contacto de la sangre con el aparato de derivación cardio-pulmonar.
2. Desarrollo de isquemia y daño por repercusión.
3. Liberación de endotoxinas.

En el curso de la circulación extracorpórea (CEC), los tres procesos están presentes y contribuyen a la respuesta inflamatoria sistémica.<sup>6,7</sup> La extensión y duración de la respuesta dependen de numerosos factores, entre ellos los agentes farmacológicos usados para disminuir la respuesta, la composición de la solución purgante de la bomba, la presencia de perfusión pulsátil, el uso de la filtración mecánica, el tipo de oxigenador, el tipo de cortocircuito extracorpóreo y la temperatura durante la circulación extracorpórea.

Se ha descrito que durante la CEC ocurre disminución del flujo esplénico, que induce el cruce de endotoxinas por la luz intestinal, activando la respuesta inflamatoria.<sup>8</sup> Las endotoxinas son potentes iniciadores de la cascada inflamatoria, que a su vez causa producción de citocinas, producción del complemento y activación del complemento (figura 1).

El término “respuesta inflamatoria sistémica” ha sido propuesto para describir aquellos cambios que se sobreponen a la respuesta fisiología normal después de una cirugía. Una complicación frecuente de esta respuesta es el síndrome de falla orgánica múltiple (FOM), que incluye la insuficiencia respiratoria, el choque y la insuficiencia renal.

El desarrollo de FOM es el determinante más importante para mortalidad, pues cuando aparece la mortalidad aumenta hasta diez veces en comparación con enfermos en quienes no



**Figura 1.** Producción del complemento y activación del complemento.

se presenta. Por otra parte, la Sociedad de Cirujanos del Tórax<sup>9</sup> refiere que sólo 20% de los enfermos presenta complicaciones. Este argumento es válido para enfermos con riesgo bajo, sin embargo, en enfermos con otros factores como la ventilación pulmonar prolongada(intubación  $\geq 48$  horas), la incidencia de FOM posterior a la utilización de la circulación extracorpórea fue de 11 %, con mortalidad hasta de 41 %.<sup>10</sup>

Los factores que aumentan la incidencia del FOM no son bien entendidos. Para realizar el diagnóstico de respuesta inflamatoria sistémica se requiere la presencia de dos o más criterios: temperatura  $> 38$  o  $< 35^{\circ}\text{C}$ , frecuencia cardíaca  $> 90$  latidos /minuto, frecuencia respiratoria  $> 20$  respiraciones/minuto, presión de bióxido de carbono inferior a 32 mm Hg, cuenta de leucocitos  $> 12,000$  células/ $\text{mm}^3$ , o  $< 4000$ , o bien  $> 10\%$  de formas jóvenes (bandas), sepsis o FOM.

El propósito de esta revisión es examinar y entender los mecanismos patológicos responsables de la respuesta inflamatoria que ocurren con el uso de la circulación extracorpórea en la cirugía cardíaca.

#### Reacción inflamatoria vascular sistémica

Los eventos adversos que se observan en el postoperatorio de la cirugía cardíaca se deben, en parte, a la reacción inflamatoria sistémica inducida por el sistema de circulación extracorpórea. El contacto de la sangre con los circuitos durante la circulación extracorpórea, ocasiona la producción y secreción de varios mediadores del sistema inmunitario, los cuales son liberados a la circulación sanguínea durante y después del procedimiento. Es así como la activación del complemento, neutrófilos y la liberación de algunas citocinas, ocasionan trastornos en la microcirculación, coagulopatías, fiebre y disfunción orgánica (riñón, pulmón, etcétera). Todas las manifestaciones clínicas que ocurren después de la circulación extracorpórea forman parte de lo que se conoce como el síndrome de postperfusión o postbomba.<sup>11-13</sup>

En los eventos como la disfunción orgánica, el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, la infección y el sangrado postoperatorio se relacionan, además, con la activación del complemento, los fenómenos de hemólisis,<sup>14,15</sup> trombocitopenia,<sup>16,17</sup> y leucopenia.<sup>18</sup> Por lo tanto, la reacción inflamatoria se debe a eventos que ocurren en cadena debido a la circulación extracorpórea, como la activación del complemento y neutrófilos y la liberación de citocinas, entre otros.

#### Activación del complemento causada por la circulación extracorpórea

El comportamiento clínico del síndrome postbomba sugiere la participación de las anafilotoxinas C3<sub>a</sub> y C5<sub>a</sub> derivadas de la activación del complemento; ambos productos estimulan la liberación de histamina, incrementan la permeabilidad vascular

del lecho pulmonar y contraen el músculo liso.<sup>19</sup> La C5<sub>a</sub> posee, además, la habilidad de interactuar con los receptores de los neutrófilos en sangre periférica,<sup>20</sup> cuya respuesta celular se caracteriza por quimiotaxis, liberación de lisozimas, generación de superóxido y aumento de la adherencia celular.

Por lo tanto, los niveles elevados de C3<sub>a</sub> y C5<sub>a</sub> en plasma durante la cirugía cardíaca, se relacionan con el efecto de la circulación extracorpórea. Esta asociación surge de las observaciones hechas en diversos estudios,<sup>21-23</sup> cuando se compararon los niveles iniciales de C3<sub>a</sub> y C5<sub>a</sub> con los obtenidos durante y después del uso de la bomba extracorpórea. Una de estas observaciones sugiere que el fragmento C3<sub>a</sub> se eleva de forma drástica tan pronto como se inicia la derivación cardiopulmonar desde la canulación de la aorta, dado que su valor se eleva de forma significativa a los 10 minutos de comenzar el procedimiento ( $p < 0.001$ ). Durante la circulación extracorpórea el nivel de C3<sub>a</sub> permanece alto después de un aumento progresivo en sus titulaciones de plasma a los 20, 30 y 60 minutos del procedimiento, hasta alcanzar niveles máximos al momento de retirar la bomba extracorpórea. Chenoweth y colaboradores<sup>20</sup> observaron que después del retiro de la derivación cardiopulmonar, C3 a alcanza valores cinco veces mayores a los basales. Sin embargo, otros autores<sup>22</sup> refieren que tal efecto puede prolongarse de forma significativa hasta dos horas después del retiro de la circulación ( $p < 0.0001$ ). Cabe señalar que el nivel de C3<sub>a</sub> observado en la primera hora del postoperatorio (postbomba extracorpórea) no sólo es más elevado que los niveles iniciales, sino también es superior a los niveles de los enfermos intervenidos sin circulación extracorpórea.<sup>24</sup> Otra consideración al respecto de C3<sub>a</sub> es que después de la primera hora del postoperatorio, su nivel en plasma experimenta un descenso gradual en las siguientes horas, aunque permanece por encima de los valores iniciales; en algunos pacientes puede permanecer elevado a los 194 minutos después del proceso y para otros se prolonga hasta seis horas después del postoperatorio ( $p < 0.015$  y  $p < 0.05$ , respectivamente). Aun así, en ambos casos los niveles de C3<sub>a</sub> regresan a los valores iniciales entre las 24 y 48 horas.

Los reportes en la literatura en cuanto a los niveles de C5<sub>a</sub> varían entre valores normales y valores incrementados a las 24 horas del postoperatorio.<sup>9</sup>

La activación del complemento durante la circulación extracorpórea sucede principalmente a través de la vía alterna y la vía clásica. Esta última ocurre probablemente después de la administración de la protamina.<sup>25,26</sup>

Los síntomas que se observan en los tres primeros días del postoperatorio se relacionan con la liberación de reactantes de fase aguda, a consecuencia de la producción de proteína de reacción aguda, proteína C reactiva (PCR) y niveles altos de C3 y C4.<sup>27</sup> Un estudio prospectivo<sup>28</sup> mostró que los niveles de la PCR de fase aguda se incrementan a las seis horas después de la cirugía y alcanzan sus niveles máximos al segundo

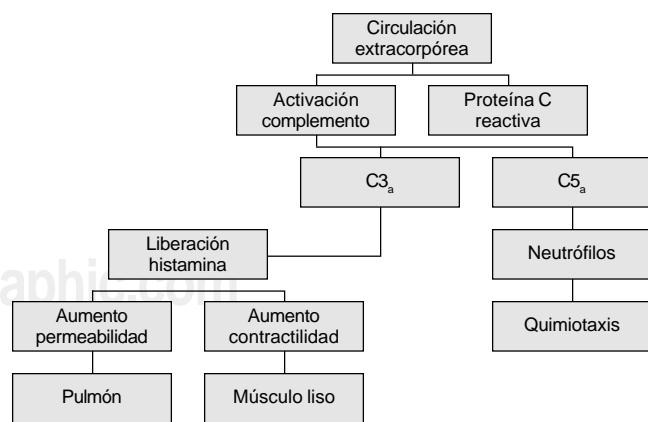
día. La PCR es capaz de activar el sistema del complemento a través de la vía clásica<sup>29</sup> durante la fase de reacción aguda inducida por la cirugía; la activación del complemento mediada por la PCR, al menos en parte, es evidente por el incremento de los complejos de C3-PCR y C4-PCR desde el primer hasta el quinto día del postoperatorio. El nivel de C3d-PCR, el cual es secretado específicamente por la activación del complemento modulada por PCR,<sup>25</sup> comienza a incrementarse desde la cirugía y se encuentra asociada con la activación del complemento mucho antes del aumento de los niveles de PCR. Por lo tanto, la activación del complemento por la vía clásica ocurre durante la cirugía cardíaca, además de la activación por la vía alterna. El incremento en los complejos de C4-PCR y C3-PCR coincide con la administración de la protamina, por consiguiente ésta puede inducir también la activación del complemento modulada por la PCR (figura 2).

Por otra parte, los niveles altos de PCR, complemento y los de los complejos del complemento-PCR, observados durante los primeros días y después de la cirugía en este estudio, corresponden a fenómenos clínicos como leucocitosis, fiebre, y la ocurrencia de arritmias en ese mismo período. Es así que el nivel de PCR puede indicar el riesgo de ciertos eventos adversos en el postoperatorio, de la misma forma como se aplica en otras condiciones clínicas, como enfermedades autoinmunes e infecciones nosocomiales, entre otras.<sup>30</sup>

La activación del complemento ocurre no sólo durante la cirugía sino también en los primeros días y se debe a una serie de mecanismos liberados durante y después de la circulación extracorpórea; su activación se relaciona con eventos graves como la disfunción multiorgánica en el postoperatorio.<sup>31,32</sup>

#### La derivación cardiopulmonar causa activación de los neutrófilos

Al término de la circulación extracorpórea se observa que la cuenta total de leucocitos experimenta un incremento dentro de las primeras 24 horas del postoperatorio, con cambios sig-



**Figura 2.** Activación del complemento modulada por la PCR.

nificativos en la cuenta diferencial ( $p < 0.01$ ). La leucocitosis persiste en las siguientes 72 horas y se aprecia que el valor de los leucocitos es superior que el inicial. Los valores máximos se reportan en los siguientes momentos:

1. Despues de la administración de la protamina ( $9.5 \times 10^9$  células/l, con valores entre  $7.3$  y  $11.4 \times 10^9$  células/l).
2. En el segundo día ( $10.8 \times 10^9$  células/l, con un intervalo de  $8.9$  a  $13.3 \times 10^9$  células/l).<sup>28</sup>

En la cuenta diferencial se reporta un incremento significativo de los neutrófilos ( $p < 0.01$ ) y monocitos ( $p < 0.05$ ), así como disminución de la cuenta de linfocitos ( $p < 0.05$ ) durante los primeros días.<sup>23</sup>

La fiebre postoperatoria en el segundo y tercer día en los pacientes con cirugía cardíaca, se acompaña por incremento en los neutrófilos, dos veces superior a los valores iniciales ( $p < 0.01$ ). La respuesta inmediata de activación de neutrófilos se puede apreciar por el número de receptores activos y su superficie celular mediante inmunofluorescencia indirecta con anticuerpos monoclonales anti-C3<sub>b</sub>. El aumento de éstos tiene lugar a los 10 y 30 minutos después de iniciada la circulación extracorpórea.<sup>22</sup> Otros mecanismos propuestos que activan los leucocitos durante la derivación cardiopulmonar son el sistema de calicreína,<sup>33</sup> productos liberados de las plaquetas,<sup>34, 35</sup> y las endotoxinas.<sup>36</sup>

Durante la circulación extracorpórea, la activación de los neutrófilos se manifiesta por secuestro de leucocitos en la circulación pulmonar en el momento de la reperfusión del lecho vascular, que puede dar lugar a lesión endotelial y parenquimatosa; en enfermos inmunocomprometidos e intubación prolongada favorece el desarrollo de infecciones.<sup>37,38</sup>

Por otra parte, los neutrófilos representan la fuente más significativa de radicales libres de oxígeno.<sup>39</sup> La producción elevada de radicales libres durante la circulación extracorpórea se asocia con la disfunción miocárdica y pulmonar.<sup>40</sup>

#### Producción y secreción de citocinas

Se ha descrito que la CEC provoca disminución del flujo esplénico e induce que endotoxinas crucen la luz intestinal y activen la respuesta inflamatoria. Se ha encontrado que los niveles de endotoxinas correlacionan con el grado de compromiso hemodinámico experimentado por el enfermo sometido a cirugía cardiovascular y con el tiempo de pinzamiento aórtico (isquemia relativa). De forma adicional se observa que elevaciones secuenciales de la endotoxina van seguidas de elevaciones en los niveles de citocinas; en enfermos mayores de 60 años estos niveles se correlacionan con el grado de disfunción miocárdica.

La endotoxina es un potente iniciador de la cascada inflamatoria que causa producción de citocinas, producción del complemento y activación del complemento.

La presencia de endotoxina en la circulación sistémica se asocia con el desarrollo de acidosis láctica, disminución de las resistencias vasculares periféricas y disfunción del ventrículo izquierdo. Los efectos cardiovasculares de las citocinas son mediados por el óxido nítrico, lo cual implica interacción entre leucocitos y endotelio.

Los mecanismos disparadores para estos efectos son la presencia de endotoxinas circulantes, lipopolisacáridos de la pared celular, de bacterias gramnegativas, que interactúan con las células del hospedero para promover la liberación de mediadores. Los lipopolisacáridos aumentan la respuesta inmune de la endotoxina porque al unirse forma un complejo que es mil veces más potente para inducir la liberación del factor de necrosis tumoral (FNT). La unión que ocurre entre los lipopolisacáridos y el complejo de la endotoxina con el receptor de macrófagos CD14 es la que produce la activación de la quinasa y por ende del FNT.

La respuesta inflamatoria puede ser mantenida por varios factores que incluyen la producción de citocinas como el FNT alfa ( $\alpha$ ), la interleucina 1 (IL-1), IL-1 (beta), interleucina 2 (IL-2), interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8), interleucina 10 (IL-10), interferón y factores estimulantes de colonias, los cuales pueden relacionarse con las complicaciones postoperatorias.<sup>41</sup> La liberación de citocinas que produce las manifestaciones clínicas en los enfermos con derivación cardiopulmonar, como fiebre, alteraciones en el nivel de conciencia, inestabilidad hemodinámica y depresión miocárdica. Varios estímulos inducen a los monocitos, mastocitos, células endoteliales, macrófagos alveolares y peritoneales, células de Kupffer y linfocitos, a la síntesis de FNT- $\alpha$ , el cual se produce por transcripción.<sup>42</sup>

La IL-8 es producida principalmente por neutrófilos y células endoteliales por estimulación de la secreción de IL-1 (activador de linfocitos, 80% es intracelular, observándose su aumento durante la derivación cardiopulmonar) y del FNT- $\alpha$ . Esta interleucina es un potente factor quimiotáctico para neutrófilos y linfocitos. Se ha observado que la elevación de la IL-8 precede al pico de elevación de IL-6 y su liberación se ve influida directamente por el FNT- $\alpha$ . Se asocia con aumento de la elastasa, proteína contenida en los gránulos de los linfocitos que se libera en respuesta a la activación celular y que interviene probablemente en el daño por reperfusión.<sup>43</sup>

La IL-1 induce la expresión de genes para la síntesis de factores activadores del sistema de la coagulación e inhibidores de la fibrinólisis, con la subsiguiente migración de neutrófilos al espacio subendotelial que es mediada por aumento de la expresión de moléculas de adhesión de células endoteliales, y producción del factor estimulador de las colonias de granulocitos y monocitos (FEC-GM).

La IL-2 se ha visto involucrada en la respuesta inmune celular, es responsable de la producción de la diferenciación en la hipersensibilidad tardía y aumenta en respuesta al incremento en la prostaglandina E2 (PGE<sub>2</sub>).

La IL-10 es una interleucina antiinflamatoria caracterizada recientemente que regula la función de varias células. Un estudio prospectivo<sup>44</sup> analizó la respuesta de FNT- $\alpha$ , IL-8 y de IL-10 en pacientes pediátricos durante y después de la cirugía cardíaca. Los niveles de FNT- $\alpha$  y de IL-8 mostraron un incremento progresivo a los 10 minutos después de comenzar el proceso y durante la circulación extracorpórea; sus niveles máximos se evaluaron después de la administración de protombina y dos horas después de concluir el procedimiento, seguido por un descenso en los niveles de ambos en el primer día del postoperatorio. El patrón de los niveles de estas citocinas durante la circulación extracorpórea traduce quizás un mecanismo común de estimulación en las células productoras de FNT- $\alpha$  y de la IL-8, el cual podría ser responsable de la activación del complemento ya que la liberación de los productos del complemento preceden la producción de las citocinas proinflamatorias durante la circulación extracorpórea.

Los niveles de FNT- $\alpha$  y de la IL-8 apoyan la sospecha del papel del FNT- $\alpha$  en la falla orgánica postoperatoria. Por otro lado, estos resultados muestran que la IL-8 podría inducir degranulación en los neutrófilos y liberación de enzimas proteolíticas; ésto podría estar implicado en el daño tisular postoperatorio. Se observó un incremento significativo de la IL-10 a los 10 minutos después de iniciar la circulación extracorpórea ( $p < 0.05$ ), aumento que permaneció elevado durante todo el procedimiento. Después de administrar la protamina, los niveles de IL-10 descendieron a niveles cercanos a los basales para luego presentar incrementos significativos durante las primeras horas del postoperatorio, alcanzando niveles máximos a las 24 horas después de la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea ( $p < 0.01$ ). La diferencia entre los patrones del FNT- $\alpha$ , IL-8 e IL-10 sugiere que existe relación en la liberación de las citocinas durante y después de la circulación extracorpórea. La IL-10 difiere de la IL-4, otra interleucina antiinflamatoria, la cual inhibe igualmente la síntesis de factores pro inflamatorios, pero por una vía que no involucra al FNT- $\alpha$  sino un aumento secundario de la degradación del ARN de dicha molécula.

Otro posible mecanismo para explicar los efectos antiinflamatorios de la IL-10 disminuye la expresión de antígenos de clase II en macrófagos e inhibe la producción de citocinas. El resultado es la inhibición de la síntesis de citocinas por los linfocitos T “ayudadores” activados y por los linfocitos “asesinos”. Otros efectos son la inhibición de la producción de óxido nítrico e inhibición de la adherencia de macrófagos. Paralelamente, la IL-10 puede inhibir la expresión de genes pro inflamatorios que presentan regiones ricas en elementos AU (ARE)90, como el FNT- $\alpha$ , IL-1 ( $\alpha$ ), IL-1(beta), FEC-GM, IL-8, desestabilizando su ARN al actuar sobre éstos.

Por otro lado, las células T participan en la respuesta inmunológica mediante la liberación de citocinas. Dentro de las células T “ayudadoras” se distinguen 2 tipos: las células tipo Th1 producen principalmente IL-2 y FNT- $\alpha$  y las células

Th2 sintetizan IL-4 e IL-5, que actúan favoreciendo la respuesta humoral e inhibiendo la respuesta de tipo Th1, que predomina en las placas ateroscleróticas inestables. La IL-10, junto con la IL-12, desempeña un importante papel regulando estos dos tipos de respuesta inmunológica.<sup>45</sup>

La IL-6 constituye una citocina multifuncional<sup>46,47</sup> y un importante mediador de la fiebre y de la inflamación. Es secretada principalmente por leucocitos y regula las funciones de las células B y T, e induce la secreción de proteínas de fase aguda.

Los neutrófilos son activados durante la cirugía cardíaca y circulación extracorpórea, como se evidencia por la liberación de la elastasa y de radicales libres.<sup>48,49</sup> Tal activación se explica parcialmente porque ocurre desbalance en la perfusión pulmonar. La adhesión de los neutrófilos al endotelio es un prerequisito esencial. El primer paso de la adhesión es regulada en parte por las citocinas IL-1, FNT- $\alpha$  y endotoxinas, los neutrófilos disminuyen su velocidad, cambian la dirección del movimiento y se adhieren a las paredes; este proceso involucra la expresión de moléculas de adhesión llamadas selectinas. La adhesión es mediada por receptores de superficie de los neutrófilos, donde la IL-8 aumenta estos receptores conocidos como integrinas. La adhesión secundaria provoca la liberación de elastasa y mieloperoxidasa. Bajo la influencia de tales citocinas se produce óxido nítrico y de ahí los radicales libres. Todo esto se asocia con el desarrollo de FOM (figura 3).

#### Morbilidad y mortalidad

Los pacientes que desarrollan disfunción o falla orgánica después de una cirugía de corazón con circulación extracorpórea pueden presentar además de “pulmón de bomba”,<sup>50,51</sup> encefalopatías, infección profunda de sitio quirúrgico (región esternal) o falla renal.<sup>52</sup> La encefalopatía se cree que ocurre por microembolismos, perfusión no fisiológica y, finalmente, por la reacción inflamatoria *per se*.<sup>53</sup> El sangrado postoperatorio es causado por la disfunción de plaquetas y coagulopatías. Por otra parte, las soluciones cristaloides que se utilizan para purgar la bomba extracorpórea ocasionan hemodilución mientras que la turbulencia y la presión osmótica durante la circulación extracorpórea causan lesiones en la membrana celular de los eritrocitos y, finalmente, hemólisis. Es posible que la falla renal durante la circulación extracorpórea se deba a cambios en la perfusión renal durante los períodos de hipotensión, o bien, por bajo riego sanguíneo, vasoconstricción o microembolismo. Así mismo, la hemoglobinuria podría también ocasionar disfunción renal significativa como resultado de la hemólisis durante la circulación extracorpórea.

La circulación extracorpórea puede ocasionar, además, susceptibilidad a la infecciones. Sabick y colaboradores<sup>52</sup> observaron que la infección esternal profunda ocurre en 2 % en los pacientes sometidos a bomba extracorpórea *versus* 0.2 % en los pacientes sin bomba ( $p < 0.04$ ).

Por otra parte, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con falla orgánica múltiple es responsable por mucho de la mortalidad postoperatoria.<sup>3-5</sup>

Entre los determinantes para el desarrollo de la falla orgánica múltiple más importantes están la ventilación mecánica por más de 48 horas y el pinzamiento de aorta por más de 85 minutos ( $p = 0.016$ ).<sup>10</sup>

La cascada coagulación-fibrinólisis y la inflamación son procesos interconectados durante la circulación extracorpórea; ocurre activación de la vía intrínseca de forma preferente. El factor XIIa se activa por contacto de la sangre con las superficies artificiales del circuito. La estimulación de la fibrinólisis durante la circulación extracorpórea contribuye a la coagulopatía, frecuentemente observada en estos enfermos. La lesión vascular, la activación descontrolada de plaquetas, el aumento de adhesinas como la selectina (responsable de la adhesión de los leucocitos a la subunidad GPIIb/IIIa de las integrinas),<sup>54</sup> liberación de citocinas secundarias a respuesta local y sistémica secundarias al proceso de inflamación, la liberación del factor activador de plasminógeno derivado de endotelio y de otros componentes de la coagulación, como la trombina y el factor Xa, provocan depósitos de fibrina en la microvasculatura, que eventualmente ocasionan disminución del flujo, fibrinólisis, estados pro coagulantes y, finalmente, FOM. 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.<sup>55,56</sup>

## Conclusiones

- La activación del sistema de complemento por la revascularización coronaria es el primer paso en la reacción inflamatoria que puede provocar disfunción orgánica.
- La circulación extracorpórea activa el sistema de complemento por exposición de la sangre con las superficies artificiales a través de citocinas; esto puede condicionar el síndrome postperfusión que se caracteriza por fiebre, acumulación de líquido en el intersticio (edema pulmonar), lo que puede condicionar disminución de las resistencias vasculares periféricas (colapso circulatorio) y alteraciones hemostáticas.
- La circulación extracorpórea conduce a una respuesta inflamatoria sistémica caracterizada por la activación de neutrófilos, plaquetas, formación de agregados leucocito-plaqua y elevación de niveles plasmáticos de citocinas.
- Las citocinas actúan como inotrópicos negativos que parecen contribuir en la cascada isquémica y en la producción del aturdimiento miocárdico.
- La circulación extracorpórea puede ocasionar susceptibilidad a la infecciones.

- El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con falla orgánica múltiple es responsable de la mortalidad postoperatoria. Entre los determinantes más importantes están la ventilación mecánica por más de 48 horas y los pinzamientos de aorta mayores a 85 minutos.

## Referencias

1. Chang M, Hahn R, Teusche S, Hut Wagner L. Multiple risk factors and population attributable risk for ischemic Heart disease mortality in the United States, 1971-1992. *J Clin Epidemiol* 2001;54:634-644.
2. Archbold RA, Curzen NP. Off-pump coronary artery bypass graft surgery: the incidence of postoperative atrial fibrillation. *Heart* 2003;89:1134-1137.
3. Casey LC. Roles of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary induced multisystem organ failure. *Ann Thorac Surg* 1993;56:S92-S96.
4. Huddy SP, Joyce WP, Pepper JR. Gastrointestinal complications in 4,473 patients who underwent cardiopulmonary bypass surgery. *Br J Surg* 1991;78:293-296.
5. Thakar ChV, Jared J-P, Worley S, Cotman K, Paganini EP. Renal dysfunction and serious infections after open-heart surgery. *Kidney Int* 2003;64:239-246.
6. Bosner RS, Dave J, Gadomsetty M, Carter P, Davies E, Taylor P, Gaya H, Lennox SC, Vergani D. Complement activation before, during and after cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothoracic Surg* 1990;4:291-296.
7. Bando K, Pillai R, Cameron DE, Brawn JD, Winlestein JA, Hutchins GM, Reitz BA, Baumgartner WA. Leukocyte depletion ameliorates free radical mediated lung injury after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99:873-877.
8. Garcia-Moll X, Kaski JC. Cardiopatía isquémica: marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 1999;52:990-1003.
9. Laffey J, Boylan J, Cheng D. The systemic inflammatory response to cardiac surgery. *Anesthesiology* 2002;97:215-252.
10. Kollef MH, Wragge T, Pasque Ch. Determinants of mortality and multiorgan dysfunction in cardiac surgery patients requiring prolonged mechanical ventilation. *Chest* 1995;107(5):1395-1401.
11. Kirklin JW. Open-heart surgery at the Mayo Clinic: the 25<sup>th</sup>. Anniversary. *Mayo Clin Proc* 1980;55:339-341.
12. Rosenblum R, Heidenberg WJ, "Post pump syndrome" a variant of post transfusion hepatitis? Incidence of post pump syndrome and post transfusion hepatitis. *Arch Intern Med* 1968;122:204-206.
13. Salama A, Hugo F, Heinrich D, et al. Deposition of terminal C5b-9 complement complexes on erythrocytes and leukocytes during cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med* 1988;318:408-414.
14. Gans H, Krivit W. problems in homeostasis during open heart surgery. IV On the changes clotting mechanism during cardiopulmonary bypass procedures. *Ann Surg* 1962; 155:353-359.
15. Kalter RD, Saul CM, Wetstein L, Soriano C, Reiss RF. Cardiopulmonary bypass. Associated haemostatic abnormalities. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 77:427-435.
16. Gomes MR, McGoone DC. Bleeding patterns after open-heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1970;60:87-97.
17. Pearson DT, McArdle B, Posland SJ, Murray A. A clinical evaluation of the performance characteristics have one-membrane and fiber bubble oxygenators: haemocompatibility studies. *Perfusion* 1986;1: 81-98.

18. Pearson DT, McArdle B. Haemocompatibility of membrane and bubble oxygenators. *Perfusion* 1989;4:9-24.
19. Hugli TE. Complement anaphylatoxins as plasma mediators, spasmogens and chemotaxins. In: Reisfield PA, Mandy WJ, editors. Current topics in molecular immunology. New York: Plenum Press; 1979. pp. 225-279.
20. Chenoweth DE, Hugli TE. Demonstration of specific C5a receptor on intact human polymorph nuclear leukocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978;75:3943-3947.
21. Chenoweth DE, Steven W, Cooper BA, Hugli TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW. Complement activation during cardiopulmonary. *N Engl J Med* 1981;304(9):497-503.
22. Moore FC, Warner KG, Assousa BA, Valeri RC, Khuri SF. The effects of complement activation during cardiopulmonary bypass. *Ann Surg* 1988;208(1):95-103.
23. Kalfin RE, Engelmann RM, Rousseau JA, Flack III JE, Deaton DW, Kreutzer DL, Dash DK. Induction of interleukin-8 expression during cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1993; 88[Part 2]:401-406.
24. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Lotto A, Pitsis AA, Angelini GD. Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass a prospective randomized study. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1198-1204.
25. 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.
26. Kirklin JK, Chenotweth DE, Naftel DC, Blackstone EH, Kirkin JW, Bitran DD, et al. Effects of protamine administration after cardiopulmonary bypass on complement, blood elements and the hemodynamic state. *Ann Thorac Surg* 1986;41:193-199.
27. Valenzuela FA, Wakida KG, Limón RA, Obregón C, Orihuela O, Romero C. Estado inmunitario del paciente pediátrico operado del corazón. *Rev Alergia Mex* ;XLII(5):81-85.
28. Bruins P, Velthuis H, Yazdanbakhsh AP, Jansen P, van Hardevelt F, de Beaumont E, et al. Activation of the complement system during and after cardiopulmonary bypass surgery: Post surgery activation involves C-reactive protein and is associated with postoperative arrhythmia. *Circulation* 1997;96(10):3542-3548.
29. Wolbink GJ, Brower MC, Buysmann S, Ten Berge IJM, Hack CE. CRP-mediated activation of complement in vivo: assessment by measuring circulating complement-CRP complexes. *J Immunol* 1996;157:473-479.
30. Manian FA. A prospective study of daily measurement of C-reactive protein in serum of adults with neutropenia. *Clin Infect Dis* 1995;21:114-121.
31. Sinclair DG, Haslam PL, Qinlan GJ, Pepper JR, Evans TW. The effect of cardiopulmonary bypass on intestinal and pulmonary endothelial permeability. *Chest* 1995;108(3):718-724.
32. Taggart DP, El-Fiky MM, Carter R, Bowman A, Wheatley DJ. Respiratory dysfunction after uncomplicated cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993;56:1123-1128.
33. Perez R, Kaski JC. Interleucina-10 y enfermedad coronaria *Rev Esp Cardiol* 2002;55(7):738-750.
34. Wachtfogel HT, Kunich U, James HL, et al. Human plasma kallikrein release neutrophil elastase during blood coagulation. *J Clin Invest* 1983;72:1672-1677.
35. Rinder CS, Bona JL, Rinder HM, Mathieu J, Hines R, Smith BR. Cardiopulmonary bypass induces leukocyte-platelet adhesion. *Blood* 1992;79:1201-1205.
36. Raschke P, Becker BF. Adenosine and PAF dependent mechanisms lead to myocardial reperfusion injury by neutrophiles after brief ischemia. *Cardiovasc Res* 1995;29:569-576.
37. Nilsson L, Kulander L, Sven-Olov N, Eriksson O. Endotoxins in cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100:777-780.
38. Pizzo PA. Empirical therapy and prevention of infections in the immunocompromised host. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 5<sup>th</sup> edition. New York: Churchill-Livingstone; 2000. pp. 3102-3112.
39. Johnston DL, Waldhausen JH, Park JR. Deep Soft Tissue infections in the neutropenic pediatric oncology patient. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23(7):443-447.
40. Rossi F. The O<sub>2</sub>-forming NADPH oxidase of the phagocytes: nature, mechanisms of activating and function. *Biochim Biophysics Acta* 1984; 853:65-71.
41. Clermont G, Vergely C, de Girard C, Rochette L. Cellular injury associated with extracorporeal circulation (in French) *Ann Cardiol Angiol* 2002;51(1):38-43.
42. Richard H, Marc S, Graeme R. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg* 1997;85:766-782.
43. Seghaye MC, Grabitz RG, Duchateau J, Busse S, Däbritz S, Koch D, et al. Inflammatory reaction and capillary leak syndrome related to cardiopulmonary bypass in neonates undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112(3):687-697.
44. Mentiko AP, Kunkel SL, Standiford TJ, et al. Anoxia-hypoxia induces monocyte-derived interleukin-8. *J Clin Invest* 1992;90:791-798.
45. Seghaye MC, Duchateau J, Bruniaux J, Demontoux S, Bosson C, Serraf A, et al. Interleukin-10 release related to cardiopulmonary bypass in infants undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111(3):545-553.
46. Nijsten MW, de Groot ER, Ten Duis HJ, Klasen HJ, Hack CE, Aarden LA. Serum levels of interleukin-6 and acute phase responses (letter). *Lancet* 1987;2:921-922.
47. Rennick D, Hudak S Yang G, Jackson J. Regulation of hematopoietic cell development by interleukin 4,5 and 6. *Immunol Res* 1989;8:212-225.
48. Babior BM. Oxygen depend microbial killing by phagocytes. *N Engl J Med* 1978;298: 659-668, 721-725.
49. Fantone JC, ward PA. Role oxygen derived free radicals and metabolites in leukocyte-depend inflammatory reactions. *Am J Pathol* 1982;107:397-418.
50. Kirklin JK. Prospects for understanding and eliminating the deleterious effects of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1991;51:529-531.
51. Messent M, Sullivan K, Keogh BF, Morgan CJ, Evans TW. Adult respiratory distress syndrome following cardiopulmonary bypass: incidence and prediction. *Anesthesia* 1992;47:267-268.
52. Sabik JF, Gillinov AM, Blackstone EH, Vacha C, Houghtaling PL, Navia J. Does off pump coronary surgery reduce morbidity and mortality? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124(4):698-706.
53. Butler J, Rocker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993;55:552-559.
54. Levy JH, Tanaka K. Inflammatory response to Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg* 2003;75:S715-S720.
55. Jaggers J, Neal M, Smith P. Infant Cardiopulmonary Bypass: A Procoagulant State. *Ann Thorac Surg* 1999;68:513-520.
56. Hunt B, Parratt R, Segal H. Activation of coagulation and fibrinolysis during cardiothoracic operations. *Ann Thorac Surg* 1998;65:712-718.