

Evaluación de los Niveles de Citocinas y de la Función Pulmonar de Pacientes Sometidos a la Cirugía Cardíaca con Circulación Extracorpórea

Luciano Brandão Machado, TSA ¹, Elnara Marcia Negri ², Wanderley Wesley Bonafé ³,
Luciana Moraes Santos, TSA ⁴, Luís Marcelo Sá Malbouisson, TSA ⁵, Maria José Carvalho Carmona, TSA ⁶

Resumen: Machado LB, Negri EM, Bonafé WW, Santos LM, Malbouisson LMS, Carmona MJC – Evaluación de los Niveles de Citocinas y de la Función Pulmonar de Pacientes Sometidos a la Cirugía Cardíaca con Circulación Extracorpórea.

Justificativa y objetivos: El Síndrome de la Respuesta Inflamatoria Sistémica es algo habitual en las cirugías cardíacas con circulación extracorpórea (CEC). El objetivo de este estudio fue evaluar los niveles sistémicos y pulmonares de citocinas y la correlación con la función pulmonar en los pacientes sometidos a la revascularización miocárdica (RM) con CEC.

Métodos: El estudio fue aprobado por la Comisión de Ética Institucional, con la evaluación de 13 pacientes sometidos a la RM con CEC. Después de la inducción anestésica al término de la CEC, se realizaron dosificaciones plasmáticas y también en el lavado broncoalveolar de IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10 y TNF- α . Se evaluaron el tiempo de CEC y de cirugía, la relación PaO₂/FiO₂, el gradiente alvéolo-arterial de oxígeno (GA-aO₂), el *shunt* y la complacencia pulmonares. Los resultados fueron sometidos al análisis de variancia para medidas repetidas (*p < 0,05) y al coeficiente de correlación de Spearman.

Resultados: Se observó un aumento en los niveles de citocinas en el plasma y en el lavado broncoalveolar después de la CEC y una relación directa entre el aumento de la IL-1 β y la disminución de la complacencia pulmonar (p = 0,0439), como también una relación inversa entre el aumento de la IL-10 y la reducción de la complacencia (p = 0,0325). El aumento de la IL-6 tuvo una relación directa con el tiempo de CEC (p = 0,012), mientras que el aumento de la IL-8 tuvo una relación directa con el tiempo de cirugía (p < 0,0001). Los niveles de IL-1 β , IL-8 y TNF- α fueron mayores en el LBA con relación al plasma.

Conclusiones: Ocurre un aumento de los niveles de citocinas en el plasma y en el lavado broncoalveolar después de la CEC, con una correlación entre el aumento de los niveles de citocinas y el tiempo de CEC y de cirugía, y las alteraciones en la complacencia pulmonar.

Descriptor: CIRUGÍA, Cardíaca: revascularización del miocardio; Circulación extracorpórea; CITOCINAS; FISIOPATOLOGIA: respuesta inflamatoria sistémica; TECNICAS DE MEDICIÓN, Testes de función pulmonar.

Soporte Financeiro: Fapesp, processo nº 2002/02403-0.

[Rev Bras Anesthesiol 2011;61(3): 148-152] ©Elsevier Editora Ltda.

INTRODUCCIÓN

El paciente sometido a tratamiento quirúrgico de coronariopatía por revascularización del miocardio (RM), con circulación

Recibido de la División de Anestesia del Instituto Central del Hospital das Clínicas, São Paulo, Brasil.

1. Anestesiólogo; TSA-SBA; Doctor en Ciencias Médicas por la FMUSP; Médico del Servicio de Anestesiología UNIANEST, Bauru-SP
2. Neumóloga; Doctora en Ciencias por la USP; Médica FMUSP
3. Alumno de pregrado de la FMUSP; Becaria de iniciación científica Fapesp
4. Anestesiólogo; TSA-SBA; Intensivista; Doctora en Ciencias por la USP; Médica Asistente del Servicio de Anestesiología del Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, USP
5. Anestesiólogo; TSA-SBA; Intensivista; Doctor en Ciencias por la USP; Supervisor de la UCI de la Asignatura de Anestesiología del Instituto Central del HCFMUSP
6. Anestesiólogo; TSA-SBA; Intensivista; Profesora Asociada de la Asignatura de Anestesiología de la Facultad de Medicina de la USP; Directora de la División de Anestesia del Instituto Central del Hospital das Clínicas de la FMUSP

Artículo Sometido el 21 de julio de 2010.
Aprobado para su publicación el 7 de diciembre de 2010.

Dirección para correspondencia:
Dra. Maria José Carvalho Carmona
Av. Enéas Carvalho de Aguiar, 255, 8º andar
Cerqueira César
05403900 – São Paulo, SP, Brasil
E-mail: maria.carmona@incor.usp.br

extracorpórea (CEC), desarrolla invariablemente un proceso inflamatorio de intensidad variable que puede comprometer la evolución del postoperatorio ¹. Según Kollef y col. ², la incidencia de síndrome de disfunción de múltiples órganos (SDMO) en RM con CEC puede alcanzar el 11%, y ese grupo presenta una tasa de mortalidad en el umbral del 41%.

La inflamación puede ser entendida como una respuesta de protección cuyo objetivo central consiste en eliminar la causa inicial de la lesión celular (bacterias, toxinas, trauma etc.), como también la principal consecuencia de tal lesión: la necrosis celular y tisular ³. La respuesta inflamatoria consiste en un proceso sistémico que se da incluso con la ausencia de la infección, y se le conoce más por el nombre de síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) ⁴. Como resultado del pensamiento en su carácter multifactorial, algunos prefieren referirse a la SRIS como PIRO (predisposición, insulto o infección, respuesta, disfunción de órgano-objetivo) ⁵. En la ausencia del proceso inflamatorio, se espera la disminución de la infección, la cicatrización no se daría y el órgano lesionado quedaría permanentemente sin funcionar, pero

dependiendo de la intensidad del proceso, la inflamación es potencialmente perjudicial³.

Clínicamente, y para identificar al paciente en SRIS, se han venido utilizando por lo menos dos de los siguientes criterios: taquicardia con FC > 90 lpm, taquipnea con FR > 20 ipm o volumen minuto > 10 L.min⁻¹ o PaCO₂ < 32 mmHg, hipotermia o hipertermia (t < 35,5°C o > 38°C), leucocitosis o leucopenia (glóbulos > 1.2000 o < 4.000.dL⁻¹)^{4,6,7}.

La SRIS puede evolucionar para una disfunción orgánica, principalmente con alteraciones en la función pulmonar, choque, insuficiencia renal y SDMO⁴.

Aunque la CEC esté entre los principales factores determinantes de la SRIS en cirugía cardíaca, la etiología y la importancia clínica de la SRIS después de la cirugía cardíaca todavía no se comprenden muy bien, y el principal reto es desarrollar un método clínico y laboratorial para cuantificar su intensidad (diagnóstico), pronosticar cuáles serán los órganos más afectados (correlación clínica), y el establecimiento de un tratamiento correcto⁶. La relación entre la intensidad de la SRIS y la lesión de órganos-objetivo, todavía no está totalmente aclarada⁸. En su estudio, Brix-Christensen no encontró una relación entre el nivel de citocina plasmática y la expresión del RNA mensajero correspondiente a la tal citocina en el pulmón, en el riñón y en el corazón⁹.

En los pulmones, durante la CEC total, la perfusión tisular se hace solamente por medio del flujo no pulsátil proveniente de las arterias brónquicas y después de la CEC, ocurre un proceso de isquemia-reperfusión pulmonar. Esas alteraciones de la fisiología pulmonar inician la producción local de mediadores inflamatorios, caracterizando al pulmón como uno de los principales órganos perpetuadores de ese proceso¹⁰⁻¹² y ofreciendo la posibilidad de correlación entre la función pulmonar y SDMO en el postoperatorio de cirugía cardíaca.

Los objetivos de este estudio fueron evaluar las alteraciones en los niveles de citocinas sanguíneas y en el lavado broncoalveolar (LBA) de pacientes sometidos a la revascularización miocárdica con circulación extracorpórea, y la correlación con el tiempo de CEC y las alteraciones de la función pulmonar observadas en el período postoperatorio.

MÉTODO

Posteriormente a la aprobación del proyecto de investigación por parte de la Comisión de Ética Institucional y de la obtención del Término de Consentimiento Informado, se estudiaron 13 pacientes sometidos a la cirugía cardíaca por elección para la revascularización miocárdica. Fueron excluidos del estudio pacientes con historial reciente de tabaquismo (período de abstinencia inferior a seis semanas), diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), infección pulmonar vigente o neoplasia pulmonar, ICC clase funcional 4 (NYHA) o FE < 40%, creatinina > 1,3 mg.dL⁻¹, diagnóstico de insuficiencia hepática, presencia de alteración radiológica pulmonar y obesos (IMC ≥ 35). También quedaron excluidos los pacientes que habían usado antiinflamatorio hormonal en

los últimos 30 días antes de la cirugía, y los pacientes clasificados como ASA ≥ P4 o como riesgo moderado o mayor para la cirugía según Higgins y cols.¹³. Otro criterio para la exclusión, fue la realización del procedimiento quirúrgico sin la utilización de circulación extracorpórea.

Se estipuló un período mínimo de ayuno de 8 horas y como medicación preanestésica se usó el midazolam 0,1 a 0,3 mg.kg⁻¹ (máximo 15 mg) por vía oral 30 minutos antes de la cirugía. Cuando llegaron al quirófano, los pacientes fueron monitorizados con oxímetro de pulso y electrocardiograma continuo de cinco electrodos, midiendo las derivaciones D_{II} y V₅. Después de la aplicación de la anestesia local de los sitios de punción vascular, se hicieron la venoclisis periférica con catéter 16G o 14G, y la punción percutánea de la arteria radial con catéter 20G para monitorización de la invasiva de la presión arterial. Después de la venoclisis periférica, los pacientes recibieron 1g de metilprednisolona por esa vía. Todos los pacientes se sometieron a la misma técnica anestésica y después de la preoxigenación por 3 minutos, la inducción de la anestesia general fue realizada con midazolam 0,1 a 0,3 mg.kg⁻¹, sufentanil 0,1 a 0,5 µg.kg⁻¹ y etomidato 0,15 a 0,30 mg.kg⁻¹. Para obtener la relajación muscular, se usó el atracurio 0,5 mg.kg⁻¹. Se aplicó entonces la ventilación manual bajo máscara de O₂ al 100% y después de la acción total del bloqueante neuromuscular, se realizó la intubación traqueal con un tubo de diámetro adecuado. Después de una auscultación de los campos pulmonares y de la monitorización del P_{ET}-CO₂ por el método *sidestream*, se instaló la ventilación en el modo controlado y ciclado a volumen (respirador Cícero, Drager, Alemania), con un volumen de 6 a 8 mL.kg⁻¹, frecuencia respiratoria de 12 incursiones por minuto (posteriormente guiada por la P_{ET}-CO₂), y limitada a una presión de 25 cmH₂O, con flujo de 2 L.min⁻¹, I:E = 1:2, FiO₂ de 50% (oxígeno y aire comprimido) y PEEP de 5 cmH₂O.

Posteriormente a la intubación traqueal, se realizó el paso del catéter venoso central a través de una punción de la vena yugular interna derecha. Después de la fijación del catéter central, se inició la monitorización de la diuresis y de la temperatura nasofaríngea. El mantenimiento de la anestesia fue realizado con dosis fraccionadas de sufentanil 10 µg a cada 30 minutos asociado al isoflurano 0,5 a 1,0 CAM (fracción expirada monitorizada por el respirador Cícero, Drager, Alemania). En el período de la CEC, la inconciencia se mantuvo con infusión objetivo-controlada de propofol para el mantenimiento de la concentración-objetivo de 1,0 a 2,5 µg.mL⁻¹. Para la hidratación, fue utilizada una solución de Ringer con lactato calentado.

Después de la anticoagulación plena con heparina, los pacientes se sometieron a la circulación extracorpórea con el oxigenador de membrana (Braille, São José do Rio Preto, Brasil), con flujo no pulsátil. El flujo de CEC inicial se obtuvo por medio del cálculo de 2,2 veces la superficie corporal y posteriormente, se adecuó al mantenimiento de una presión arterial mínima de 60 mmHg. Para el perfusato de la CEC, usamos la solución de Ringer con lactato 1.500 mL, manitol 250 mL y heparina de 10.000 unidades. Se midió el tiempo de CEC y al final de la cirugía, se introdujeron fármacos va-

sodiladores y/o inotrópicos en dosis variables, conforme a la indicación clínica.

Se recolectaron dos muestras de LBA de cada paciente, todas por el mismo anestesiólogo, siendo la primera inmediatamente después de la intubación traqueal (Pre-CEC), y la segunda al final del procedimiento, justo después de la reversión de la anticoagulación con la protamina (Pos-CEC). Para la impactación del aparato, se estandarizó el lóbulo medio o la llingula del pulmón izquierdo, en función de un mayor porcentaje de recuperación del lavado en esas regiones¹⁴. A través de la cánula orotraqueal, y después de tres instilaciones con lidocaína al 10% *spray*, se introdujo el aparato de broncofibroscopía (Pentax- FB-15bs), con 4,8 mm de diámetro y 2 mm de canal. Durante el procedimiento, el paciente estuvo ventilado con 100% de oxígeno. Se usó una cantidad de 60 a 100 mL de NaCl 0,9%, calentada al 37°C y dividida en cantidades de 20 mL. Después de la infusión por el canal del broncofibroscopio de 60 mL de salina, se realizó la aspiración manual con una jeringuilla del LBA, después de dos incursiones respiratorias del ventilador. Si el volumen recuperado fuese el suficiente, no se administrarían las cantidades restantes (40 mL). Las muestras fueron almacenadas en tubos de polietileno para evitar la adherencia de macrófagos al vidrio, y mantenidas a una temperatura de 5°C hasta el momento de la recolección de la segunda muestra (tiempo promedio de 120 minutos). Después de la recolección de las muestras, los tubos fueron enviados para su análisis en laboratorio.

En los momentos de la recolección del LBA, también se obtuvieron muestras sanguíneas por el catéter arterial para la dosificación plasmática de las citocinas. Las muestras se almacenaron a 5°C hasta el final de la cirugía y posteriormente fueron llevadas al laboratorio clínico. El material fue centrifugado a 3.000 rpm durante 10 minutos, a una temperatura de 10°C. Enseguida, se transvasó el sobrenadante (LBA). Las cantidades fueron almacenadas a -25°C para su posterior análisis. Después de la recolección de toda la casuística, las cantidades fueron descongeladas a una temperatura ambiente. Para la dosificación, se recurrió al método semiautomatizado e inmunométrico, con la utilización de anticuerpos específicos y enzima quimioluminescente (IMMULITE; DPC-Medlab, Los Angeles, CA).

Se obtuvieron muestras sanguíneas para la dosificación de hemoglobina, hematocrito, gasometría arterial y venosa en los momentos posteriores a la inducción anestésica, al final de la cirugía, una hora después del término de la cirugía, tres horas después del término de la cirugía, seis horas después del término de la cirugía y el primer día del postoperatorio. Los resultados obtenidos fueron aplicados para calcular los siguientes parámetros:

- Relación entre la presión arterial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno: obtenido directamente por la relación entre la PaO_2/FiO_2 , considerando normales los valores por encima de 200.
- Gradiente alvéolo-arterial de oxígeno (GA-aO₂): calculado por la diferencia entre la presión alveolar de oxígeno y la presión arterial de oxígeno. La presión alveolar de oxígeno (PAO₂) fue calculada por la fórmula

$PAO_2 = [(PB - PH_2O) \times FiO_2] - PaCO_2$, siendo PAO₂ = presión alveolar de oxígeno, PaO₂ = presión arterial de oxígeno, PB = presión barométrica, PH₂O = presión de vapor de agua, FiO₂ = fracción inspirada de oxígeno y PaCO₂ = presión arterial de CO₂. Como valores normales para el GA-aO₂, se consideró la FiO₂ de 21% el valor de 10 a 15 mmHg y la FiO₂ de 100% calores de 10 a 65 mmHg.

- *Shunt* pulmonar: El *shunt* fue calculado por medio de la fórmula $(CcO_2 - CaO_2)/(CcO_2 - CvO_2)$, siendo CcO₂ el contenido capilar de oxígeno, CaO₂ el contenido arterial de oxígeno y CvO₂ el contenido venoso de oxígeno. El contenido capilar de oxígeno fue calculado por medio de la fórmula $[(Hb \times 1,34) + (PAO_2 \times 0,0031)]$, siendo Hb el valor de hemoglobina (g.dL⁻¹) y PAO₂ la presión alveolar de oxígeno. El contenido arterial de oxígeno (CaO₂) fue calculado por la fórmula $[(1,34 \times Hb \times SaO_2/100) + (PaO_2 \times 0,0031)]$, siendo SaO₂ la saturación arterial de oxígeno y PaO₂ la presión arterial de oxígeno. El contenido venoso de oxígeno (CvO₂) se calcula por la fórmula $[(1,34 \times Hb \times SvO_2/100) + (PvO_2 \times 0,0031)]$, siendo SvO₂ la saturación venosa de oxígeno y PvO₂ la presión venosa de oxígeno. Se tuvieron en cuenta los valores de 3% a 5% como valores normales para el *shunt* pulmonar.

También se estudió la complacencia pulmonar dinámica (volumen corriente/presión de pico)¹⁵. Ese parámetro fue estudiado al inicio y al final de la cirugía, 1 hora y 3 horas después del término de la misma.

Las variaciones de los valores de citocinas (V%IL) se calcularon como $[100 \times (IL \text{ pos-CEC} - IL \text{ pre-CEC})/IL \text{ pre-CEC}]$, siendo que valores positivos indican un aumento en la citocina del momento inicial para el final, y valores negativos revelan una disminución en la citocina del momento inicial hacia el final. Para el análisis de la relación entre los niveles de citocinas y los parámetros de función pulmonar, fueron considerados apenas los valores de citocinas plasmáticas y la variación entre el inicio y el final de la cirugía, con los valores de esas variables analizadas por módulo. Para evaluar la normalidad de los resultados, se usó el test de Shapiro-Wilk¹⁶, con una transformación logarítmica en la variable cuando fuese pertinente. La medida de asociación utilizada para los niveles de citocinas y los parámetros estudiados fue el coeficiente de correlación de Spearman¹⁷. Para comparar las muestras en el plasma y en el LBA, y los momentos de la recolección (antes y después de la CEC), en cuanto a los niveles de citocinas, se usó el Análisis de Variancia para medidas repetidas¹⁸. El valor $p < 0,05$ se consideró como error alfa.

RESULTADOS

Entre los pacientes estudiados, 5 eran del sexo femenino y 8 del masculino. Con relación a la clase funcional de los pacientes, y según la clasificación de la *New York Heart Associa-*

Tabla I – Medidas Descriptivas de la Edad, IMC, Tiempos de CEC y Cirugía

Variable	Promedio ± DE	Mediana	Mínimo	Máximo
Edad (años)	55,46 ± 5,36	55,00	46,00	66,00
IMC (kg.m ⁻²)	27,33 ± 2,81	28,20	20,90	30,70
Tiempo de CEC (min)	90,46 ± 41,84	80	45	201

DE: desviación estándar.

Tabla II – Valores (promedio ± DE) de Citocinas en el Plasma y en el Lavado Broncoalveolar (pg.mL-1)

	Pre-CEC	Pos-CEC
Log IL-1β		
Plasma	-0,73 ± 0,84	-0,35 ± 0,87
LBA	0,32 ± 1,29	1,01 ± 1,48
IL-6		
Plasma	0,36 ± 1,30	54,71 ± 67,38
LBA	0,68 ± 1,43	3,22 ± 9,00
LogIL-8		
Plasma	1,88 ± 0,35	3,08 ± 0,98
LBA	2,37 ± 2,22	3,85 ± 1,60
IL-10		
Plasma	2,64 ± 1,99	1491,25 ± 963,60
LBA	2,58 ± 0,54	2,40 ± 0,62
TNF-α		
Plasma	5,76 ± 2,56	14,65 ± 13,75
LBA	17,12 ± 1,40	17,10 ± 1,49

tion¹⁹, 11 se clasificaron como clase 2, mientras que los demás como clase 3, y por la clasificación del riesgo quirúrgico conforme a Higgins¹³, 8 fueron clasificados como de riesgo mínimo y 5 como de riesgo quirúrgico bajo. Los datos des-

criptivos referentes a la edad, índice de masa corporal (IMC), tiempo de CEC y de cirugía, aparecen en la Tabla I.

Con relación al análisis del lavado broncoalveolar, la primera recolección fue realizada 35,00 ± 13,84 minutos después de la intubación traqueal (promedio ± DE), siendo el volumen promedio infundido de 67,69 ± 17,39 mL, con una recuperación de un 29,77% del volumen. La segunda recolección fue realizada 43,23 ± 22,58 min después del término de la CEC, siendo infundidos 69,23 ± 19,35 mL, con una recuperación de un 25,1% del volumen. Los resultados referentes a los niveles de citocina en el plasma y en el LBA aparecen en la Tabla II. Los datos referentes a la evaluación de la oxigenación sanguínea y de la complacencia pulmonar, están en la Tabla III. Pero para la complacencia, los valores no determinados corresponden a los momentos en que los pacientes se encontraban extubados.

La Tabla IV muestra el coeficiente de correlación de Spearman para la variación de los valores de citocinas plasmáticas, y los parámetros de función pulmonar al inicio y al final de la cirugía. Se identificaron correlaciones significativas entre la variación de la IL-1β y de la IL-10, con la variación de la complacencia pulmonar. El aumento de la IL-1β tuvo una relación con la disminución de la complacencia pulmonar (p = 0,044 y rho = 0,589) y mientras más elevado fuese el aumento de la IL-10, menor era la disminución de la complacencia pulmonar (p = 0,032 y rho = -0,593).

La Tabla V registra el coeficiente de correlación de Spearman entre la variación de los valores de citocinas plasmáticas y los tiempos de CEC y de cirugía. Identificamos como algo importante, la correlación entre el tiempo de CEC y la variación absoluta en la IL-6, lo que significa que, mientras mayor sea el tiempo de CEC, mayor también será la variación absoluta en la IL-6 (p = 0,012 y rho = 0,671). Con relación

Tabla III – Valores (promedio ± DE) de Oxigenación Sanguínea y Complacencia Pulmonar

	PaO ₂ / FiO ₂	GA-a O ₂ (mmHg)	Shunt (%)	Complacencia (mL / cmH ₂ O)
Inicio de la cirugía	334,62 ± 85,05	265,92 ± 82,66	16,69 ± 6,08	38,65 ± 10,04
Final de la cirugía	193,77 ± 64,96	398,15 ± 70,43	32,53 ± 7,19	31,85 ± 6,94
1 hora después de la cirugía	212,15 ± 67,81	232,77 ± 72,66	21,55 ± 6,28	29,38 ± 5,12
3 horas después de la cirugía	240,23 ± 84,40	181,15 ± 107,27	18,34 ± 8,74	30,75 ± 5,83
6 horas después de la cirugía	251,31 ± 79,68	122,46 ± 45,50	15,37 ± 7,64	-
24 horas después de la cirugía	212,85 ± 53,73	136,38 ± 37,70	19,67 ± 6,69	-
p	< 0,0001	<,0001	< 0,0001	0,0003

El valor de p se refiere a las alteraciones en los promedios del parámetro a lo largo de las evaluaciones.

Tabla IV – Coeficiente de Correlación de Spearman entre la Variación de los Valores de Citocinas Plasmáticas y los Parámetros de Función Pulmonar al Inicio y al Final de la Cirugía (rho/p)

	PaO ₂ / FiO ₂	GA-a O ₂	Shunt	Complacencia
IL-1β	0,349 / 0,266	0,508 / 0,092	0,399 / 0,199	0,589 / 0,044
IL- 6	- 0,269 / 0,374	0,099 / 0,748	0,099 / 0,748	0,077 / 0,803
IL- 8	0,070 / 0,829	0,077 / 0,812	0,147 / 0,649	0,259 / 0,417
IL- 10	- 0,033 / 0,915	- 0,159 / 0,603	- 0,099 / 0,748	- 0,593 / 0,032
TNF-α	0,028 / 0,931	0,476 / 0,118	0,441 / 0,152	0,168 / 0,602

Tabla V – Coeficiente de Correlación de Spearman Entre la Variación de los Valores de Citocinas Plasmáticas y los Tiempos de CEC y de Cirugía (rho/p)

	Tiempo de CEC	Tiempo de cirugía
IL-1 β	-0,140/0,665	0,078/0,809
IL- 6	0,671/0,012	0,373/0,209
IL- 8	0,273/0,391	0,895/< 0,0001
IL- 10	0,272/0,368	-0,119/0,699
TNF- α	0,154/0,632	0,011/0,974

a IL-8, se vio una variación en el porcentaje correlacionada significativamente con el tiempo de procedimiento quirúrgico, siendo que, mientras mayor sea el tiempo de cirugía, mayor es la variación de la IL-8 ($p < 0,0001$ y $\rho = 0,895$).

DISCUSIÓN

El presente estudio detectó alteraciones en los niveles de citocina en el plasma y en el lavado broncoalveolar en pacientes sometidos a cirugías cardíacas con CEC. Además de la influencia del tiempo de circulación extracorpórea y de cirugía sobre los niveles de citocinas, también se notó una correlación entre esa reacción inflamatoria y las alteraciones de la función pulmonar. La magnitud de las alteraciones en la complacencia estática puede ser una estimación de la intensidad de la respuesta inflamatoria sistémica después de la SRIS.

Los pulmones son una fuente de citocinas preinflamatorias, tal vez a causa de la isquemia relativa observada en el período de circulación extracorpórea, cuando la oxigenación pulmonar se suministra solamente por el flujo no pulsátil proveniente de las arterias brónquicas¹². El miocardio también es una fuente de producción de IL-6²⁰. El rol de los neutrófilos se reconoce, y en general se sabe que son activados al inicio de la CEC, activando la celularidad inflamatoria y la vía del complemento con la producción de citocinas²¹. En su estudio, Prondzinsky considera el trauma quirúrgico aislado como un factor de aumento de citocinas proinflamatorias, y sugiere que ese efecto es más intenso que la CEC²².

No ha quedado bien definida la relación causal directa entre la respuesta inflamatoria a la cirugía cardíaca y el desenlace clínico postoperatorio, y las intervenciones terapéuticas no estarán totalmente justificadas cuando no exista una clara relación causa-efecto⁴. Por otra parte, sí que ha quedado bien demostrado un aumento de la resistencia de las vías aéreas después de la CEC²³, como se observa en este estudio. El aumento de la celularidad observado en el lavado broncoalveolar de pacientes sometidos a la circulación extracorpórea²⁴, puede estar relacionado con la respuesta inflamatoria.

Algunos estudios indican que el aumento de citocinas puede ocurrir de 5 minutos a 2 horas pos CEC²⁵. En este estudio, la recolección de la segunda muestra de suero y LBA pos-CEC generalmente antes de 2 horas, en algunos casos puede no haber detectado el pico de aumento de las citocinas.

El uso de corticosteroides en pacientes sometidos a cirugías cardíacas es posible que altere las concentraciones esperadas de citocinas inflamatorias y antiinflamatorias^{26,27}. Aunque la indicación de corticoterapia no esté totalmente indicada, se admite que su uso pueda minimizar las alteraciones postoperatorias de la función pulmonar. Ya ha sido demostrado que la metilprednisolona puede disminuir la producción de IL-6 y aumentar la producción de IL-10, aunque no presente efectos sobre la duración de la ventilación mecánica o el tiempo de ingreso posterior a la cirugía cardíaca²⁸. En este estudio, los pacientes recibieron el corticosteroide después de la inducción anestésica y fue constatado un significativo aumento en los niveles de IL-10 al final de la cirugía, además de una correlación negativa entre los niveles de esa interleucina y la reducción de la complacencia pulmonar. La corticoterapia puede haber contribuido para la ausencia de un aumento significativo de la IL-1 y TNF pos-CEC. Esos resultados pueden sugerir un efecto benéfico de la corticoterapia sobre la función pulmonar.

Además de los corticosteroides, otros fármacos inmunomoduladores como las endotoxinas, anticuerpos anticitocinas y antagonistas de receptores de citocinas, han sido propuestos como inhibidores de la respuesta inflamatoria²⁹. El bloqueo de la acción de citocinas proinflamatorias como el TNF α con el uso de anticuerpos monoclonales específicos, también puede minimizar el efecto depresor miocárdico de esas sustancias³⁰.

Una limitación del estudio actual es la existencia del polimorfismo genético, que determina diferentes niveles de producción de diversas citocinas después de un evento desencadenante³¹⁻³³. El polimorfismo presente en el gen de la IL-10, puede condicionar una menor liberación de esa interleucina después de la CEC. En otros casos, puede haber un aumento de la respuesta inflamatoria sistémica. El tamaño de la muestra del actual estudio no tuvo en cuenta la existencia de ese polimorfismo, y ese factor explicaría, en parte, la alta variabilidad observada en los niveles de interleucinas. Este estudio no excluyó a los pacientes que necesitaron una reposición volémica con concentrado de hematíes, y quedó demostrado también que la transfusión alógena de sangre en el deleucocitado conlleva al aumento de citocinas³⁴.

Considerando los objetivos de este estudio, llegamos a la conclusión que la cirugía de revascularización del miocardio con circulación extracorpórea, provoca un aumento en los niveles de citocinas en el plasma y en el lavado broncoalveolar, y que existe una correlación entre el aumento de los niveles de citocinas y la disminución de la complacencia pulmonar, y entre el aumento de los niveles de citocinas y el tiempo de circulación extracorpórea y la cirugía.

REFERENCIAS

- Hall RI, Smith MS, Rucker G – The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg*, 1997;85:766-782.
- Kollef MH, Wragge T, Pasque C – Determinants of mortality and multiorgan dysfunction in cardiac surgery patients requiring prolonged mechanical ventilation. *Chest*, 1995;107:1395-1401.
- Cotran RS, Kumar V, Robbins SL – Inflammation and Repair, em: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL - Robbins Pathologic Basis of Disease. 5th Ed. Philadelphia, WB Saunders, 1994:51-94.
- Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC – The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*. 2002;97:215-252.
- Gerlach H, Keh D – Sepsis in 2003: are we still in the middle of nowhere? *Curr Opin Anaesthesiol*, 2004;17:97-106.
- Bennett-Guerrero E – Systemic Inflammation, em: Kaplan JA - Cardiac Anesthesia. 4th Ed. Philadelphia, WB Saunders, 1999:297-318.
- Loisa P, Rinne T, Laine S et al. – Anti-inflammatory cytokine response and the development of multiple organ failure in severe sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003;47:319-325.
- Brix-Christensen V – The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2001;45:671-679.
- Brix-Christensen V, Vestergaard C, Chew M et al. – Plasma cytokines do not reflect expression of pro- and anti-inflammatory cytokine mRNA at organ level after cardiopulmonary bypass in neonatal pigs. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003;47:525-531.
- Crestani B, Cornillet P, Dehoux M et al. – Alveolar type II epithelial cells produce interleukin-6 in vitro and in vivo. Regulation by alveolar macrophage secretory products. *J Clin Invest*, 1994;94:731-740.
- Friedman M, Sellke FW, Wang SY et al. – Parameters of pulmonary injury after total or partial cardiopulmonary bypass. *Circulation*, 1994;90(5-part 2):II262-268.
- Massoudy P, Zahler S, Becker BF et al. – Evidence for inflammatory responses of the lungs during coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Chest*, 2001;119:31-36.
- Higgins TL, Estafanous FG, Loop FD et al. – Stratification of morbidity and mortality outcome by preoperative risk factors in coronary artery bypass patients. A clinical severity score. *Jama*, 1992;267:2344-2348.
- Crystal RG, Reynolds HY, Kalica AR – Bronchoalveolar lavage. The report of an international conference. *Chest*, 1986;90:122-131.
- Crespo A, Carvalho AF - Capnografia, em: Terzi RGG – Monitorização Respiratória em UTI. São Paulo, Atheneu, 1998;283-298.
- Shapiro SS, Wilk MB – An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika*, 1965;52:591-611.
- Rosner B – Fundamentals of Biostatistics, 2nd Ed, Massachusetts, PWS Publishers, 1986;575-579
- Winer BJ – Statistical Principles in Experimental Design. 2nd Ed, New York, McGraw-Hill, 1971.
- Goldman L, Hashimoto B, Cook EF et al. – Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation*, 1981;64:1227-1234.
- Wan S, DeSmet JM, Barvais L et al. – Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1996;112:806-811.
- Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL – Cytokine signaling regulation of the immune response in normal and critically ill states. *Crit Care Med*, 2000;28(4/suppl):N3-12.
- Prondzinsky R, Knupfer A, Lopnow H et al. – Surgical trauma affects the proinflammatory status after cardiac surgery to a higher degree than cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005;129:760-766.
- Babik B, Asztalos T, Petak F et al. – Changes in respiratory mechanics during cardiac surgery. *Anesth Analg*, 2003;96:1280-1287.
- Machado LB, Santos LM, Negri EM et al. – Broncho-alveolar lavage cellularity in patients submitted to myocardial revascularization with cardiopulmonary bypass: three case reports. *Rev Bras Anesthesiol*, 2006;56:263-272.
- Landis RC – Redefining the systemic inflammatory response. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2009;13:87-94.
- Levy JH, Tanaka KA – Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 2003;75:S715-720.
- Paparella D, Yau TM, Young E – Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2002;21:232-244.
- Fillinger MP, Rassias AJ, Guyre PM et al. – Glucocorticoid effects on the inflammatory and clinical responses to cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2002;16:163-169.
- Webster NR, Galley HF – Immunomodulation in the critically ill. *Br J Anaesth*, 2009;103:70-81.
- Niemann JT, Youngquist S, Rosborough JP et al. – Infliximab attenuates early myocardial dysfunction after resuscitation in a swine cardiac arrest model. *Crit Care Med*, 2010;38:1162-1167.
- Tomasdottir H, Hjartarson H, Ricksten A et al. – Tumor necrosis factor gene polymorphism is associated with enhanced systemic inflammatory response and increased cardiopulmonary morbidity after cardiac surgery. *Anesth Analg*, 2003;97:944-949.
- Galley HF, Lowe PR, Carmichael RL et al. – Genotype and interleukin-10 responses after cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth*, 2003;91:424-426.
- Lin MT, Albertson TE – Genomic polymorphisms in sepsis. *Crit Care Med*, 2004;32:569-579.
- Bilgin YM, van de Watering LMG, Versteegh MIM et al. – Effects of allogeneic leukocytes in blood transfusions during cardiac surgery on inflammatory mediators and postoperative complications. *Crit Care Med*, 2010;38:546-552.