

Importancia del TNF- α en la presentación de síndrome de bajo gasto en el postoperatorio de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea

F. MARTÍNEZ SAGASTI*, J.L. IRIBARREN SARRÍAS**, C. NARANJO JARILLO**, A. LACRUZ URBINA***, A.M. DE VERA GONZÁLEZ**** y M.L. MORA QUINTERO**

*Servicio de Medicina Intensiva. Hospital San Carlos. Madrid.

Servicio de Medicina Intensiva. *Servicio de Cirugía Cardíaca (Perfusionista).

****Bioquímica Clínica (Laboratorio Central). Hospital Universitario de Canarias. Tenerife.

Fundamento. La cirugía extracorpórea (CEC) produce un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) que puede manifestarse con bajo gasto (BG), estando influido por la activación de diversas citocinas proinflamatorias (interleucina [IL]-1, IL-6, factor de necrosis tumoral [TNF]- α) y antiinflamatorias (IL-10).

Métodos. Estudio prospectivo de 31 pacientes consecutivos, con cardiopatía isquémica o valvular, intervenidos bajo CEC para analizar si la elevación del TNF- α plasmático tras la CEC (ingreso, 4 horas y 24 horas) está implicado en el desarrollo de BG.

Resultados. Sólo se pudo analizar el TNF- α plasmático en 25 pacientes. De ellos, 15 (60%) conservaron un gasto cardíaco (GC) normal y 10 (40%) desarrollaron BG. El TNF- α al ingreso estaba elevado en todos los casos. A las 24 horas, el TNF- α se encontraba significativamente más alto en el grupo de BG, normalizándose en el grupo con GC normal (12,79 [5,7] pg/ml frente a 7,52 [2,1] pg/ml; $p < 0,05$). No hubo diferencias en cuanto a la edad ni en la función ventricular preoperatoria entre los que desarrollaron BG o mantuvieron GC normal. Respecto a la administración de aprotinina o ácido tranexámico, el TNF- α al ingreso fue significativamente más elevado en quienes no recibieron estos fármacos que en los que habían recibido alguno (14,38 [6,22] frente a

8,77 [3,23] $p < 0,01$). Posteriormente los valores se equiparan entre ambos grupos. No hubo asociación entre el hecho de haber administrado estos fármacos y la presencia de BG.

Conclusiones. Los resultados confirman un incremento plasmático supranormal del TNF- α tras la CEC. Quienes desarrollan BG presentan unos valores significativamente más altos de TNF- α en plasma a las 24 horas de la CEC, implicando a esta citocina en la depresión miocárdica funcional post-CEC. La administración de aprotinina o ácido tranexámico se asoció a menores cifras de TNF- α en el postoperatorio inmediato, pero no previno la presentación de BG.

PALABRAS CLAVE: cirugía cardíaca, circulación extracorpórea, bajo gasto cardíaco, citocinas, interleucinas, TNF- α .

IMPORTANCE OF TNF- α IN THE APPEARANCE OF LOW OUTPUT SYNDROME IN THE POSTOPERATIVE PERIOD FOLLOWING HEART SURGERY WITH EXTRACORPOREAL CIRCULATION

Background. Extracorporeal circulation (EC) produces a systemic inflammatory response syndrome (SIRS), which is associated to low cardiac output (LCO), and is influenced by the activation of various proinflammatory and anti-inflammatory cytokines.

Methods. Prospective study of 31 consecutive patients suffering from ischemic or valvular complaints, and operated on using EC, was made in order to establish whether a rise in plasmatic levels of TNF- α following EC (on arrival, after 4 hours and after 24 hours) is related to the appearance of LCO.

Correspondencia: Dr. F. Martínez Sagasti.
Servicio de Medicina Intensiva.
Hospital San Carlos.
C/ Prof. Martín Lagos, s/n.
28040 Madrid.

Manuscrito aceptado el 12-V-2000.

Results. Plasmatic levels of TNF- α could be analyzed in only 25 patients. Of these, 15 (60%) maintained a normal cardiac output, and 10 (40%) developed LCO. On arrival, TNF- α levels were significantly higher in the LCO group, whereas in the group showing normal cardiac output the levels returned to normal (12.79 [5.7] pg/ml vs. 7.52 [2.1] pg/ml; $p < 0,05$). There were not differences either regarding age or ventricular function between the patients with LCO and those with normal cardiac output. With regard to the administration of aprotinin or tranexamic acid, TNF- α levels on arrival were significantly higher in the patients who received neither of these drugs than in those who received one of them (14.38 [6.22] vs. 8.77 [3.23] $p < 0.01$). During the rest of the study, TNF- α plasmatic levels were similar in both groups. There was no relation between the administration of these drugs and LCO.

Conclusions. The results of this study confirm a greater-than-normal rise in plasmatic levels of TNF- α after EC. Those patients who develop LCO have significantly higher plasmatic levels of TNF- α 24 hours after EC, which suggests this cytokine is involved in depressed myocardial function following EC. The administration of aprotinin or tranexamic acid produced lower plasmatic levels of TNF- α in the immediate postoperative period, but did not prevent the LCO.

KEY WORDS: cardiac surgery, cardiopulmonary bypass, extracorporeal circulation, stunt heart, low cardiac output, cytokines, TNF- α .

(*Med Intensiva* 2000; 24: 385-391)

INTRODUCCIÓN

El uso de la circulación extracorpórea (CEC) o *bypass* cardiopulmonar es imprescindible en la mayor parte de las intervenciones quirúrgicas cardíacas, pero no está exento de complicaciones. Puede desencadenar un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)¹ manifestándose en forma de miocardio contundido^{2,3}, síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA)^{4,5}, fallo renal, coagulopatía⁶ y/o disfunción neurológica, y que se ha denominado "síndrome posbomba" o "síndrome posreperusión" entre otros⁷. Es necesaria una buena comprensión de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en esta respuesta inflamatoria para poder definir nuevas estrategias preventivas y terapéuticas que disminuyan la morbimortalidad de los pacientes cardioquirúrgicos.

Durante la CEC se ha demostrado la activación del sistema del complemento y su correlación con la hemorragia postoperatoria y la disfunción cardíaca, pulmonar y renal⁸, muy probablemente a través de la liberación de citocinas proinflamatorias como las interleucinas (IL-1, IL-6) y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α)⁹. La CEC también estimula la producción de TNF- α mediante la liberación de endotoxina por alteración de la permeabilidad de la

barrera intestinal¹⁰. Aunque está probada la capacidad miocardiodepresora del TNF- α ¹¹, los estudios que analizan las concentraciones plasmáticas de TNF- α tras la CEC y su influencia en la presentación de bajo gasto (BG) postoperatorio no muestran datos homogéneos^{12,13}; sin embargo, se le reconoce un papel fundamental en el SIRS tras la CEC⁷.

Hemos diseñado un estudio para analizar si la elevación del TNF- α plasmático o la persistencia de unos niveles anormalmente altos en el postoperatorio de la cirugía cardíaca bajo CEC pueden estar implicados en la presentación y/o mantenimiento del BG que presentan algunos pacientes como expresión de una depresión funcional miocárdica que facilita el desarrollo de fracaso multiorgánico posterior¹⁴.

PACIENTES Y MÉTODOS

Realizamos un estudio prospectivo y observacional de 31 pacientes consecutivos intervenidos quirúrgicamente bajo CEC para revascularización aortocoronaria o sustitución valvular en el Hospital Universitario de Canarias durante el mes de enero de 1999. Excluimos a los que habían recibido antiinflamatorios no esteroides (AINE) y/o esteroides en los 5 días previos a la cirugía. Se permitió que los pacientes recibieran aprotinina (2 millones de unidades antes y después de bomba) o ácido tranexámico (2 g antes de la intervención y 2 g tras la salida de bomba), según el protocolo del hospital en este tipo de intervenciones, como medidas dirigidas a prevenir la respuesta inflamatoria y la hemorragia excesiva postoperatoria.

El protocolo de CEC fue similar en todos los casos. Las líneas utilizadas fueron tubos de cloruro de polivinilo. No se colocó filtro arterial. El circuito de circulación extracorpórea se compuso de un oxigenador de membrana Optima XP (Cobe), un circuito extracorpóreo Tygon® y una bomba centrífuga Medtronic Biopump®. La solución de cebado consistió en 1.000 ml de Ringer lactato, 500 ml de bicarbonato 1/6 molar y 30 mg (10 mg/ml) de heparina sódica. Al comienzo de la CEC se administraron en infusión continua 250 ml de manitol al 20%. Empleando una hipotermia de 28-30 °C, el flujo de la bomba se ajustó para mantener una presión arterial media de > 45 mmHg y un índice de flujo de 2,2 l/min/m². Se utilizó cardioplejía sanguínea St. Thomas 4:1 a 12 °C. Al finalizar se revirtió la heparina con protamina en una proporción 1:1,3 (heparina/protamina).

Se utilizó la misma técnica de canulación en aorta ascendente y aurícula derecha y se anotó el tiempo de CEC.

Todos los enfermos fueron monitorizados hemodinámicamente desde el momento de estar anestesiados mediante catéter de Swan-Ganz de gasto cardíaco continuo (Baxter Healthcare Corp®) y a través de un catéter en arteria radial.

Al finalizar el *bypass* cardiopulmonar se usaron fármacos inotropos o vasodilatadores en quien lo necesitó para facilitar la salida de la CEC. En nin-

gún paciente se empleó soporte con balón intraaórtico de contrapulsación.

Definimos el BG postoperatorio por la presencia de un índice cardíaco (IC) $< 2,2$ l/min/m² con presión de enclavamiento pulmonar (PCP) > 12 mmHg, sin mejoría tras expansión de volumen cuando la PCP era < 18 mmHg, necesitando asociar fármacos vasoactivos (dopamina con tensión arterial [TA] media < 70 mmHg y dobutamina con TA media > 70 mmHg) en los pacientes con una temperatura corporal rectal $> 35,5$ °C y con una frecuencia cardíaca de 60-120 ppm en ritmo propio o de marcapasos.

Determinaciones bioquímicas

Obtuvimos muestras de sangre a través del catéter arterial en los siguientes momentos:

1. Al ingreso del paciente en el servicio de medicina intensiva (postoperatorio inmediato).
2. A las 4 horas de la salida de la CEC (coincidiendo con la fase de recalentamiento).
3. A las 24 horas del fin de la CEC.

Se centrifugaron las muestras a 5.000 rpm durante 5 minutos inmediatamente tras su extracción y se congelaron a -70 °C para el posterior análisis del TNF- α plasmático. Los niveles de TNF- α fueron medidos en un sistema automático selectivo de acceso continuo para enzimoanálisis que utiliza un sustrato quimioluminiscente (IMMULITE ONE® de DPC, DIPESA), siguiendo las recomendaciones del fabricante, con un rango de calibración de más de 1.000 pg/ml. El rango de valores normales aceptado oscila desde indetectable hasta 8,1 pg/ml.

Análisis estadístico

Se utilizó el paquete estadístico SPSS® para Windows. Se procedió a explorar los datos para conocer si seguían una distribución normal con el test de Kolmogorov-Smirnov. Se empleó el test de la t de Student para comparación de muestras independientes o la U de Mann-Whitney cuando la distribución no seguía la normalidad. Las variables cualitativas fueron estudiadas mediante la ji-cuadrado con corrección de Fisher cuando fue preciso. Se consideró $p < 0,05$ como nivel de significación. Los resultados se presentan en forma de media (DE).

RESULTADOS

De los 31 pacientes estudiados, 19 (61,6%) mantuvieron un gasto cardíaco (GC) normal y 12 (37,4%) desarrollaron BG postoperatorio. Tanto los que tuvieron BG como los que no, no mostraron diferencias en la edad media (67 [9,3] frente a 63 [10,7]) y en la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) preoperatoria (59,1 [15,5] frente a 58,2 [14,9]) (tabla 1).

TABLA 1. Distribución de la edad y función ventricular preoperatoria de los pacientes incluidos inicialmente

	Total (n = 31)	Edad (años)		P	FEV (%)		P
		Media	DE		Media	DE	
GC normal	19	63,68	10,71	0,29	58,21	14,92	0,86
Bajo gasto	12	67,65	9,36		59,18	15,56	

Se presentan los datos en forma de media y desviación estándar (DE). Se aprecia que tanto la edad como la fracción de eyección ventricular izquierda preoperatoria (FEVI) no presentaban diferencias significativas entre los pacientes que conservaron un gasto cardíaco (GC) normal y los que desarrollaron bajo gasto ($p > 0,05$; no significativa).

Ningún paciente falleció, pero los pacientes con BG tuvieron una estancia media en el servicio de medicina intensiva significativamente mayor que los de GC normal (7,3 [6,9] frente a 3,6 [2,4] $p < 0,05$). Así mismo, quienes desarrollaron BG tuvieron tiempos de CEC significativamente más largos que los que presentaban GC normal (123 [41,7] frente a 94,2 [26,9] $p < 0,01$) (tabla 2).

De los 31 pacientes incluidos inicialmente, se administró aprotinina a 7, ácido tranexámico a 12 y otros 12 pacientes no recibieron ninguno de los 2 fármacos. No encontramos diferencias en cuanto a la presentación de BG postoperatorio entre los pacientes que habían recibido aprotinina o ácido tranexámico.

Debido a problemas técnicos en relación con el procesamiento, sólo se pudieron analizar las muestras de TNF- α plasmático en 25 de los 31 pacientes previstos.

Respecto a los 25 pacientes en que se estudió la cifra de TNF- α plasmática, 15 (60%) conservaron un GC normal y 10 (40%) desarrollaron BG postoperatorio. De los que desarrollaron BG ninguno presentó infarto de miocardio perioperatorio y se descartaron causas mecánicas mediante la realización de un ecocardiograma cuando surgieron dudas diagnósticas por las medidas del catéter de Swan-Ganz.

Se encontró que las concentraciones plasmáticas de TNF- α al ingreso estaban moderadamente elevadas en todos los pacientes, tanto en quienes tenían GC normal como en quienes ya presentaban BG, pero sin diferencias significativas entre ellos. A las 4 horas, las concentraciones plasmáticas tendían a

TABLA 2. Comparación de los tiempos de circulación extracorpórea y estancia media en la UCI entre los pacientes con gasto cardíaco normal y con bajo gasto postoperatorio

	Total (n = 31)	Tiempo de CEC (min)		P	Estancia UCI (días)		P
		Media	DE		Media	DE	
GC normal	19	94,26	26,93	0,026	3,6	2,4	0,018
Bajo gasto	12	123,08	41,71		7,3	6,9	

Quienes desarrollaron bajo gasto postoperatorio tuvieron tiempos de circulación extracorpórea (CEC) más prolongados y mayor estancia media en la unidad de cuidados intensivos (UCI) que los que mantuvieron un gasto cardíaco (GC) normal.

valores normales en los pacientes con GC normal y continuaban elevándose en los enfermos con BG, aunque seguía sin haber diferencias significativas en ese momento entre ambos grupos. Sin embargo, a las 24 horas, los niveles de TNF- α plasmático fueron significativamente más elevados en el grupo de BG, siendo normales en el grupo con GC normal (12,79 [5,7] pg/ml frente a 7,52 [2,1] pg/ml, respectivamente; $p < 0,05$) (tabla 3 y fig. 1).

No hubo asociación entre los tiempos de CEC y las concentraciones plasmáticas de TNF- α .

Respecto a las concentraciones plasmáticas de TNF- α en los 25 pacientes analizados y la administración de aprotinina o ácido tranexámico, 15 recibieron alguno de los 2 fármacos como profilaxis antiinflamatoria y 10 no. Los valores de TNF- α al ingreso fueron significativamente más elevados en los pacientes que no recibieron ninguno de los 2 fá-

macos que en los que habían recibido alguno de ellos (14,38 [6,22] frente a 8,77 [3,23]; $p < 0,01$), pero posteriormente los valores de TNF- α prácticamente se equipararon entre ambos grupos a las 4 horas, e incluso se invierten a las 24 horas, siendo algo más altos en quienes habían recibido ácido tranexámico o aprotinina, aunque no de forma significativa (tabla 4).

DISCUSIÓN

El síndrome de BG posbomba aumenta la morbi-mortalidad, por lo que es necesario su rápido diagnóstico y tratamiento^{15,16}. Descartada una insuficiente precarga, una excesiva poscarga, arritmias, trastornos metabólicos graves y problemas puramente mecánicos (taponamiento, disfunciones valvulares, etc.), un importante número de enfermos postoperados presenta BG como consecuencia de una depresión de la función miocárdica (corazón contundido) en relación con la isquemia-reperusión perioperatoria², y la influencia de la CEC en la activación de diversos mediadores de la inflamación, como el complemento⁸, las citocinas⁹ y, posiblemente, las endotelinas y las selectinas¹⁷.

La concentración de TNF- α aumenta fisiológicamente en respuesta a una lesión local y desempeña un papel fundamental en la activación celular precoz y la propagación de la respuesta inflamatoria, ejerciendo efectos autocrinos y paracrinos en las células próximas con la finalidad de autolimitar la inflamación. Sin embargo, a veces pueden alcanzarse unos valores tan altos que superan a la región inflamada y se elevan en la circulación sistémica¹⁸. Una disregulación severa, debida a una excesiva producción o por una insuficiente contrarregulación, produce tales alteraciones fisiológicas que pueden llevar al fracaso multiorgánico y a la muerte del huésped.

Nuestro trabajo confirma un aumento plasmático del TNF- α tras la CEC por encima de valores normales, como han publicado otros autores¹⁹⁻²¹, tanto en los que desarrollan BG como en los que mantienen un gasto cardíaco normal. Sin embargo, encon-

TABLA 3. Comparación de las concentraciones plasmáticas de TNF- α en cada momento estudiado entre los pacientes con gasto cardíaco normal y con bajo gasto postoperatorio

	Pacientes (n = 25) GCN (n = 15) BG (n = 10)	Media	DE	EEM	p
TNF- α ing	GCN	11,21	5,9	1,57	0,83
	BG	10,76	4,79	1,44	
TNF- α 4 h	GCN	9,19	3,67	0,98	0,35
	BG	11,04	5,82	1,94	
TNF- α 24 h	GCN	7,52	2,10	0,54	0,018
	BG	12,79	5,72	1,81	

Se especifican los valores de TNF- α plasmático al ingreso (ing) de los pacientes en la unidad de cuidados intensivos y a las 4 horas (4 h) y a las 24 horas (24 h) de la salida de circulación extracorpórea, expresados como media, desviación estándar (DE) y error estándar de la media (EEM), apreciándose unos niveles significativamente más elevados de TNF- α a las 24 horas en quienes desarrollaron bajo gasto (BG) frente a los que mantuvieron un gasto cardíaco normal (GCN).

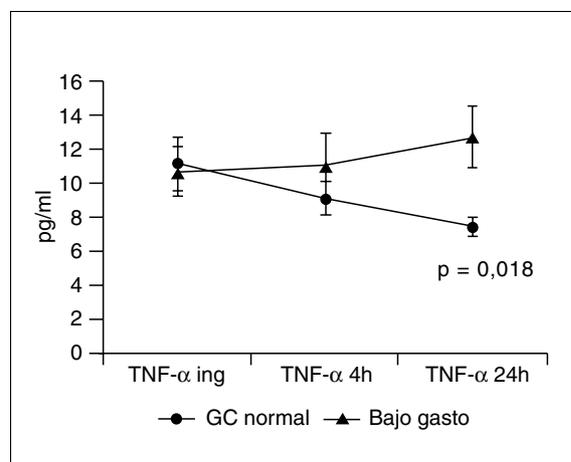


Fig. 1. Asociación entre concentraciones plasmáticas de TNF- α y presentación de bajo gasto. Se observa cómo los valores de TNF- α en plasma eran en todos los pacientes mayores de lo normal ($> 8,1$ pg/ml) a su ingreso (ing); posteriormente, siguen elevándose a las 4 horas (4 h) y 24 horas (24 h) en los pacientes que desarrollaron bajo gasto, alcanzando diferencia significativa a las 24 horas respecto a quienes mantuvieron el gasto cardíaco normal (GC).

TABLA 4. Comparación de las concentraciones plasmáticas de TNF- α en cada momento estudiado entre los pacientes que recibieron profilaxis con aprotinina o con ácido tranexámico y los que no recibieron nada

	Pacientes (n = 25) Sin profilaxis (n = 10) Con profilaxis (n = 15)	Media	DE	EEM	p
TNF- α ing	Sin profilaxis	14,38	6,22	1,96	0,007
	Con profilaxis	8,77	3,23	0,83	
TNF- α 4 h	Sin profilaxis	10,65	4,01	1,26	0,51
	Con profilaxis	9,35	5,08	1,41	
TNF- α 24 h	Sin profilaxis	8,07	3,56	1,07	0,14
	Con profilaxis	10,85	5,18	1,38	

Se expresan los datos en forma de media con desviación estándar (DE) y error estándar de la media (EEM). Los pacientes que fueron tratados perioperatoriamente con aprotinina o con ácido tranexámico (con profilaxis) presentaron unos niveles de TNF- α al ingreso (ing) significativamente menores que los que no recibieron tratamiento; sin embargo, esta diferencia no se mantuvo en el tiempo.

tramos asociación entre los tiempos de CEC y los valores de TNF- α , coincidiendo con Finn et al²², quienes sólo describen asociación de los tiempos de CEC con los niveles de IL-8. El TNF- α parece estar más relacionado con el tiempo de isquemia¹⁹ en el fenómeno de isquemia-reperusión miocárdica²³, siendo el propio miocardio una fuente importante de TNF- α ²⁴. Sin embargo, nosotros encontramos que los tiempos más largos de CEC se asocian con presentación de BG, como describen otros autores²⁵, por lo que opinamos que la activación mediante la CEC de mediadores como el TNF- α debe desempeñar un papel importante en la miocardiodepresión, estando reconocido que el TNF- α es un factor crítico para iniciar la cascada de citocinas y moléculas de adhesión (ICAM-1) que favorecen la posterior lesión inducida por neutrófilos²⁶.

Así, no parece extraño que en muchos trabajos no se describa una asociación sistemática entre concentraciones plasmáticas de TNF- α y disfunción ventricular, ya que ésta la condicionarían también otras citocinas en cuya liberación sí está implicado el TNF- α . El hallazgo, en nuestro estudio, de unas cifras significativamente más elevadas de TNF- α en plasma a las 24 horas de la CEC en quienes desarrollan BG sugiere una producción permanente de TNF- α o posterior a la CEC, ya que el TNF- α desaparece rápidamente del plasma (menos de 6 horas) por la unión a sus receptores y proteínas solubles y por el aclaramiento renal y hepático²⁷. Así, la elevación del TNF- α plasmático podría ser no sólo la causa del BG sino también la consecuencia de un BG mantenido que predispondría a una mayor hipoperfusión intestinal y a una mayor endotoxemia, favoreciendo una continuada liberación de TNF- α ^{10,28,29}. En una fase inicial el TNF- α ejercería la miocardiodepresión por una producción principalmente local, que se autorregularía bien en quienes no desarrollan BG y en los que sí la desarrollan seguiría elevándose por una mala contrarregulación y homeostasis del TNF- α , por otras citocinas antiinflamatorias (como podría ser la IL-10 que también se activa tras la CEC¹²).

La patogenia de la depresión miocárdica inducida por el TNF- α parece ser bifásica: en una fase precoz lo hace a través de un mecanismo independiente del óxido nítrico, mediado por el calcio, y en una fase posterior a través del óxido nítrico³⁰, favoreciendo, a su vez, la vasodilatación capilar y la fuga vascular que tan frecuentemente se observa en el postoperatorio de los pacientes cardíacos.

Hennein et al¹⁹ estudian en 22 pacientes la influencia de varias citocinas en la disfunción ventricular postoperatoria. Publican que el TNF- α se elevó de forma bimodal, con un pico a las 2 horas de la CEC y otro pico menor a las 18-24 horas, pero sólo investigaron la influencia del TNF- α plasmático en la primera hora post-CEC sobre la función ventricular, analizada por ecocardiografía, sin encontrar asociación, como nos ocurre a nosotros en la primera determinación; sin embargo, encontraron asociación con los niveles de IL-6 e IL-8 en la fase precoz.

Aunque los pacientes de nuestro estudio no presentaban diferencias significativas en cuanto a edad entre el grupo de BG (67 años) y el de GC normal (63 años), se ha publicado¹³ una mayor liberación de endotoxina y consecuentemente de TNF- α , en pacientes mayores de 65 años respecto a los menores de 55 años, encontrando mayor depresión del índice de trabajo sistólico del ventrículo izquierdo (ITSVI) en relación con los valores más altos de TNF- α en el grupo de más edad a las 4 horas de la CEC, no analizando este aspecto a las 24 horas. Otros autores³¹ no objetivan diferencias significativas en los valores de TNF- α tras la CEC en relación con la edad.

Todos estos factores hacen que la incidencia de BG postoperatorio sea muy variable, habiéndose publicado que hasta en un 90% de los pacientes se objetiva una caída en la FEVI postoperatoria que se acompaña de un descenso en el IC y en el ITSV^{32,33}.

Breisblatt et al³⁴ demuestran una depresión biventricular significativa postoperatoria y del IC con un nadir sobre las 4 horas tras la revascularización aortocoronaria y una recuperación completa en las 24-48 horas siguientes. Sin embargo, la intensidad de esta depresión funcional postoperatoria varía, no sólo entre los diversos estudios, sino incluso dentro de los pacientes de un mismo estudio^{35,36}. En nuestra serie encontramos el BG en un 40% de los pacientes analizados.

El ácido tranexámico³⁷ y la aprotinina y otros inhibidores de las serín proteasas (tripsina, kaliceína y plasmina) tienen un papel reconocido en la prevención de la hemorragia postoperatoria tras la CEC de causa no quirúrgica^{38,39}. También se ha publicado el papel protector de la aprotinina en la prevención del SIRS por medio de una disminución en la producción de citocinas como la IL-6⁴⁰ e incluso parece tener efectos beneficiosos sobre el miocardio por prevenir la lesión por isquemia-reperusión inducida por leucocitos e inhibir la activación del complemento⁴¹.

En nuestro trabajo se observó una menor elevación del TNF- α plasmático en quienes habían recibido aprotinina en la primera determinación, pero esto no se mantuvo en el tiempo y tampoco hubo asociación entre haber recibido estos fármacos antiinflamatorios y la prevención del bajo gasto. Otros autores⁴² han publicado que la aprotinina no influye en los valores de TNF- α , IL-6, IL-8 e IL-10 durante la CEC y hasta 48 horas después, por lo que estos hallazgos contradictorios pueden estar influidos por distintos aspectos como la biocompatibilidad de los materiales de la CEC o las soluciones de cebado y cardioplejía⁴³ distintas en los diferentes estudios. El uso de heparina en el cebado del sistema de CEC origina cifras menores de TNF- α , de receptores solubles de TNF- α , de IL-6, IL-8 y selectina E, así como menor expresión de CD11b, CD11c y P-selectina⁴³.

Otro factor interesante que puede estar influyendo en la variabilidad de los valores de TNF- α en los

distintos estudios, independientemente de los tiempos de CEC o de los líquidos de cebado o cardioplejía, quizás sea una susceptibilidad individual a la CEC definida genéticamente a través de un determinado polimorfismo del TNF- α . Se ha publicado⁴⁴ que la presencia del alelo TNF2 incrementa la producción de TNF- α ante una misma noxa, y en casos de shock séptico poseer ese alelo aumenta la mortalidad aunque las concentraciones plasmáticas de TNF- α no sean significativamente distintas⁴⁵.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio confirma la elevación del TNF- α plasmático como respuesta al efecto de la CEC sobre el organismo. Encontramos unos valores significativamente más elevados de TNF- α a las 24 horas de la CEC en los pacientes que desarrollan síndrome de bajo gasto postoperatorio, pudiendo estar más en relación con una mala contrarregulación del TNF- α que con una superproducción ya que las cifras de TNF- α en la primera determinación postoperatoria eran similares en quienes desarrollaron BG y en quienes mantuvieron el IC normal.

Es necesario realizar nuevos estudios en los que se analicen valores de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias e incluso se estudie el polimorfismo de ellas para comprender mejor los mecanismos por los que se encuentra elevado el TNF- α en quien desarrolla BG post-CEC y por qué no todos los trabajos encuentran resultados similares. Si hubiera un polimorfismo del TNF- α adverso, permitiría identificar pacientes con alto riesgo de presentar complicaciones tras la CEC en los que habría que desarrollar nuevas estrategias de prevención o incluso intentar solucionar su patología cardíaca por métodos alternativos que no requiriesen el uso de la CEC.

AGRADECIMIENTO

A las empresas Baxter y Dipesa por su colaboración en la financiación del estudio y al Dr. A.L. Blesa Malpica por su asesoramiento científico en el análisis de los datos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cremer J, Martin VI, Redl H, Bahrami S, Abraham C, Graeter T et al. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1.714-1.720.
2. Bolli R. Myocardial "stunning" in man. *Circulation* 1992; 86: 1.671-1.691.
3. Royston D. The inflammatory response and extracorporeal circulation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 1: 341-354.
4. Ito H, Hamano K, Gobra H, Katoh T, Fujimara Y, Tsuboi H et al. Relationship between respiratory distress and cytokines response after cardiopulmonary bypass. *Surg Today* 1997; 27: 220-225.
5. Matuschak GM. Pulmonary dysfunction after surgery involving cardiopulmonary bypass: do we understand the mechanisms? *Crit Care Med* 1997; 25: 1.778-1.780.
6. Woodman RC, Harker LA. Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. *Review Blood* 1990; 76: 1.680-1.697.
7. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997; 112: 676-692.
8. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW. Complement activation during cardiopulmonary bypass. Evidence for generation of C3a and C5a anaphylotoxins. *N Engl J Med* 1981; 304: 497-503.
9. Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, Weiler JM. Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 1.008-1.016.
10. Jansen NJG, Van Oeveren W, Gu YJ, Van Vliet MH, Eijssman L, Wildevuur CRH. Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 744-748.
11. Finkel MS, Oddis CV, Jacob TD, Watkins SC, Hattler BG, Simonds RL. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by Nitric Oxide. *Science* 1992; 257: 387-389.
12. Wan S, LeClerc JL, Vicente JI. Cytokine responses to cardiopulmonary bypass: Lessons learned from cardiac transplantation. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 269-276.
13. Te Velthuis H, Jansen PGM, Oudemans-van Straaten HM, Sturk A, Eijssman L, Wildevuur CRH. Myocardial performance in elderly patients after cardiopulmonary bypass is suppressed by tumor necrosis factor. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 1.663-1.669.
14. Carey LC. Role of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary-induced multisystem organ failure. *Ann Thorac Surg* 1993; 56 (Supl 5): 592-596.
15. Dietzman RH, Ersek RA, Lillehei CW, Castaneda AR, Lillehei RC. Low output syndrome. Recognition and treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1969; 57: 138.
16. León Vallés M, Suárez Pinilla MA, Abad Díez JM, Carreras Gargallo L, Trujillano Cabello JJ, Vázquez Rodríguez C. Identificación de pacientes con mayor riesgo de precisar ventilación mecánica prolongada tras cirugía cardíaca valvular. *Med Intensiva* 1997; 21: 311-318.
17. Sablotzki A, Dehne MG, Mann V, Görlach G, Mühling J, Zickmann B et al. Plasma levels of selections and interleukins in cardiovascular surgery using cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 47: 26-31.
18. Strieter RM, Kunkel SL, Bone RC. Role of tumor necrosis factor in disease states and inflammation. *Crit Care Med* 1993; 21: S447-S463.
19. Hennein HA, Ebba H, Rodríguez JL, Merrick SH, Keith FM, Bronstein MH et al. Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 626-635.
20. Butler J, Rocker CM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann thorac Surg* 1993; 55: 552-559.
21. Jansen NJG, Van Oeveren W, Broek LVD, Oudemans-van Straaten HM, Stoutenbeek CP, Njoek Joen MC et al. Inhibition by dexamethasone of the reperfusion phenomena in cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 515-525.
22. Finn A, Naik S, Klein N, Lewinsky RJ, Strobel S, Elliot M. Interleukin 8 release and neutrophil degranulation after pediatric cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 234-241.
23. Wan S, Marchant A, DeSmet JM, Antoine M, Zhang H, Vachierg JL et al. Human cytokines responses to cardiac transplantation and coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 111: 469-477.
24. Wan S, DeSmet JM, Barvais L, Goldstein M, Vincent JL, LeClerc JL. Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 806-811.
25. Jerez Gómez-Coronado V, Zaheri M, Robles Marcos M, Barragán Gómez-Coronado, Domínguez Roblas M, López Sánchez L et al. Factores asociados con mayor mortalidad en enfermos intervenidos de cirugía cardíaca. *Med Intensiva* 1997; 21: 263-268.

26. Bouza Álvarez C, Sotillo Díaz JC. Relaciones leucocito-endotelio: moléculas de adhesión celular. *Med Intensiva* 1997; 21: 384-391.
27. Tracey KJ, Cerami A. Tumor necrosis factor: an update review of its biology. *Crit Care Med* 1993; 21: S415-S422.
28. Riddington DW, Venkatesh B, Boivin CM, Bonser RS, Elliot TS, Marshall T et al. Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *JAMA* 1996; 275: 1.007-1.012.
29. Sinclair DG, Haslam PL, Quinlan GJ, Pepper JR, Evans TW. The effect of cardiopulmonary bypass on intestinal and pulmonary endothelial permeability. *Chest* 1995; 108: 718-724.
30. Wan S, Yim APC. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *New Horiz* 1999; 7: 462-471.
31. Roth-Isigkeit A, Schwarzenberger J, Borstel TV, Gehring H, Ocklitz E, Wagner K et al. Perioperative cytokine release during coronary artery bypass grafting in patients of different ages. *Clin Exp Immunol* 1998; 114: 26-32.
32. Roberts AJ, Spies M, Meyers SN, Moran JM, Sanders JH, Lichtenthal PR et al. Early and long term improvement in left ventricular performance following coronary bypass surgery. *Surgery* 1980; 88: 467-475.
33. Roberts AJ, Spies M, Sanders JH, Moran JM, Wilkinson CJ, Lichtenthal PR et al. Serial assessment of left ventricular performance following coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 81: 69-84.
34. Breisblatt WM, Stein KL Wolfe CJ, Follansbee WP, Capozzi J, Armitage JM et al. Acute myocardial dysfunction and recovery: a common occurrence after coronary bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1.261-1.269.
35. Czer L, Hamer A, Murphy F, Bussell J, Chaux A, Bate-man T et al. Transient hemodynamic dysfunction after myocardial revascularization: temperature dependence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86: 226-234.
36. Mangano DT. Biventricular function after myocardial revascularization in humans: deterioration and recovery patterns during the first 24 hours. *Anesthesiology* 1985; 62: 571-577.
37. Dunn CJ, Goa KL. Tranexamic acid. A review of its use in surgery and other indications. *Drugs* 1999; 57: 1.005-1.032.
38. Royston D. Preventing the inflammatory response to open-heart surgery: the role of aprotinin and other protease inhibitors. *Int J Cardiol* 1996; 53: 11-37.
39. Hill GE, Diego RP, Stammers AH, Huffman SM, Pohorecki R. Aprotinin enhances the endogenous release of interleukin-10 after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 66-69.
40. Whitten CW, Latson TW, Allison PM, Levy JH, Salmenpera MT, O'Flaherty DN et al. Does aprotinin inhibit cardiopulmonary bypass-induced inflammation? *Anesthesiology* 1992; 77: 266.
41. Wendel HP, Heller W, Michel J, Mayer G, Ochrenfahst C, Graeter U et al. Lower cardiac troponin T levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass and receiving high-dose aprotinin therapy indicate reduction of perioperative myocardial damage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 1164-1169.
42. Schmartz D, Tabardel Y, Preiser JC, Barvais L, d'Hollander A, Duchateau et al. Does aprotinin influence the inflammatory reaction to cardiopulmonary bypass in humans? *Anesthesiology* 1998; 89: 261.
43. Hsu LC. Biocompatibility in cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11: 376-382.
44. Stuber F, Petersen M, Bokelmann F, Schade U. A genomic polymorphism within the tumor necrosis factor locus influences plasma tumor necrosis factor-alpha concentrations and outcome of patients with severe sepsis. *Crit Car Med* 1996; 24: 381-384.
45. Mira JP, Cariou A, Grall F, Delclaux C, Losser MR, Heshmati F et al. Association of TNF2, a TNF promoter polymorphism, with septic shock susceptibility and mortality. A multicenter study. *JAMA* 1999; 282: 561-568.