

Original

Impacto intraoperatorio de la ultrafiltración modificada en pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea



Pedro José Curi-Curi^{a,*}, María Rashidi Springall del Villar^b, Lorena Gómez-García^b, Beatriz González Vergara^c, Juan Calderón-Colmenero^d, Samuel Ramírez-Marroquín^a y Jorge Luis Cervantes-Salazar^a

^a Departamento de Cirugía Cardíaca Pediátrica y de Cardiopatías Congénitas, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México

^b Departamento de Inmunología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México

^c Departamento de Perfusion, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México

^d Departamento de Cardiología Pediátrica, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de octubre de 2015

Aceptado el 13 de febrero de 2016

On-line el 18 de mayo de 2016

Palabras clave:

Circulación extracorpórea

Cardiopatías congénitas

Interleucina

RESUMEN

Introducción y objetivos: Es controversial el uso de ultrafiltración modificada en cirugía cardíaca pediátrica con bomba de circulación extracorpórea (CEC) para disminuir la respuesta inflamatoria sistémica, hemoconcentrar y remover el exceso de líquido. El objetivo de este estudio es demostrar en el período intraoperatorio la utilidad de este método para la remoción de sustancias proinflamatorias desencadenadas por la bomba en pacientes pediátricos no neonatales operados por cardiopatías congénitas simples. Adicionalmente, se pretende averiguar su efecto sobre la hemoconcentración y la remoción del exceso de líquido y lactato.

Métodos: Se diseñó un ensayo clínico en pacientes pediátricos no neonatales con peso > 5 kg con cardiopatías congénitas simples que se operaron con el uso de bomba en el período de un año. En forma aleatoria, se conformó un grupo problema (con ultrafiltración modificada) y un grupo control (sin ella), y se tomaron muestras para medir concentraciones de interleucinas (IL) (6 y 10) y de fracciones 3d y 4d del complemento, en los siguientes tiempos: basal, antes de bomba, después de bomba, después de la ultrafiltración y del ultrafiltrado, y al salir de quirófano. Los efectos finales se definieron en términos de morbilidad, remoción de sustancias proinflamatorias, lactato, balance hídrico y hemoconcentración.

Resultados: Se enroló a 13 pacientes al grupo problema y 15 al grupo control. Observamos una menor concentración sérica de IL-6, IL-10 y lactato post-CEC en el grupo problema, al igual que una mayor remoción de líquido, lactato y de C4d en el ultrafiltrado.

Conclusiones: La ultrafiltración modificada puede beneficiar a los pacientes pediátricos no neonatales con cardiopatía congénita operados con bomba porque es capaz de disminuir la concentración sérica de IL-6, IL-10 y lactato post-CEC. Adicionalmente, puede ayudar a filtrar C4d y a remover el exceso de líquido que promovería una mayor hemoconcentración, por lo que se recomienda su uso rutinario cuando las condiciones hemodinámicas lo permitan.

© 2016 Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Operatory impact of modified ultrafiltration in pediatric congenital heart disease patients operated with cardiopulmonary bypass

A B S T R A C T

Keywords:

Cardiopulmonary bypass

Congenital heart disease

Interleukin

Introduction and objectives: The use of modified ultrafiltration procedure in paediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in order to reduce the systemic inflammatory response is controversial. The aim of this study is to demonstrate the usefulness of this procedure for removing pro-inflammatory substances in non-neonatal paediatric patients with non-complex congenital heart disease. Additionally, we aimed to determine its effects on haemoconcentration and in lactate and fluid removal.

Methods: A clinical trial was designed that included non-neonatal paediatric patients weighing >5 kg with non-complex congenital heart disease and underwent surgery with cardiopulmonary bypass over a period of one year. They were randomised into a problem group (with modified ultrafiltration) and a control group (without it), and blood samples were taken in order to measure concentrations of interleukins (6 and 10), C3d and C4d complement fractions at the following times: baseline, before cardiopulmonary bypass, after it, after modified ultrafiltration, from the ultrafiltration concentrate, and on discharge

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pcuricuri001@gmail.com (P.J. Curi-Curi).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.circv.2016.02.003>

1134-0096/© 2016 Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

from the operating room. Endpoints were defined in terms of morbidity and mortality, pro-inflammatory substances, lactate removal, fluid balance, and haemoconcentration.

Results: A total of 13 patients were included in the problem group and 15 in the control group. A significantly lower serum IL-6, IL-10, and lactate at the end of cardiopulmonary bypass, were observed in the problem group, as well as a greater fluid removal, lactate, and C4d concentration in the ultrafiltration product.

Conclusions: Modified ultrafiltration may benefit non-neonatal paediatric patients with congenital heart disease operated on with cardiopulmonary bypass, as it is able to decrease serum concentration of IL-6, IL-10, and lactate. Additionally, it can help to filter C4d and remove excess fluid, thus a greater haemoconcentration. Therefore, its routine use is recommended when the haemodynamic conditions are favourable.

© 2016 Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Desde su advenimiento, la circulación extracorpórea (CEC) ha permitido llevar a cabo cirugía cardíaca para la corrección de las malformaciones congénitas que involucran estructuras internas del corazón. Se sabe que su empleo no es inocuo, ya que es capaz de producir, entre otras alteraciones, una respuesta inflamatoria sistémica (RIS), que se caracteriza por la activación del complemento, de citocinas, de la coagulación y de fibrinólisis. Los factores que contribuyen a que se desencadene la RIS incluyen el contacto de los componentes del sistema humoral sanguíneo con la superficie sintética del circuito extracorpóreo, además de la activación de leucocitos y del endotelio después de la reperusión o isquemia de los tejidos¹⁻⁵. Si la respuesta inflamatoria desencadenada es severa, puede ocasionar un síndrome de disfunción orgánica múltiple elevando la morbilidad en las unidades de cuidados intensivos. Si bien no existe la forma de cuantificar la magnitud de la respuesta inflamatoria sistémica provocada por la CEC, se ha utilizado la medición de las concentraciones de citocinas (interleucina [IL] 6 y 10), productos de la activación del complemento (fracción 3d [C3d] y 4d [C4d] del complemento)⁶, e incluso algunos productos de activación de la coagulación (factor de von Willebrand, fibrinógeno y factor VIII) con dicho objetivo.

Con el propósito de atenuar la respuesta inflamatoria y disminuir su repercusión clínica, se ha desarrollado una serie de estrategias intraoperatorias de manejo antiinflamatorio que incluyen el empleo de esteroides, el uso de superficie tubular modificada del circuito de CEC y la ultrafiltración intraoperatoria. Existen diversos protocolos que incorporan en forma individual alguna de estas medidas antiinflamatorias o las combinan entre sí⁷⁻¹², pero probablemente la que en mayor proporción elimina los mediadores proinflamatorios a la par de remover el exceso de agua libre en el intraoperatorio es la ultrafiltración¹³. La ultrafiltración convencional (UFC), que se aplica en la fase de recalentamiento de la CEC, y la ultrafiltración modificada (UFM), que se realiza inmediatamente después de terminar la CEC, son las 2 modalidades de ultrafiltración intraoperatoria ampliamente usadas en cirugía cardíaca pediátrica.

Los objetivos finales de la UFM están encaminados a eliminar el exceso de líquido, mantener una hemoconcentración con un hematocrito post-CEC entre el 25 y el 30%, y remover las sustancias proinflamatorias y los metabolitos tóxicos. A pesar de que en la literatura existen evidencias favorables en relación a los beneficios de la UFM¹⁴⁻¹⁶, los estudios realizados no muestran resultados fehacientes, e incluso existen datos controversiales al respecto¹⁷⁻²². Por otro lado, a pesar de haberse reportado beneficios en la población neonatal, no se ha demostrado la utilidad de la UFM en pacientes pediátricos no neonatales y se desconoce el impacto real que pueda causar en la remoción de los factores proinflamatorios desencadenados por la CEC.

Objetivos

El objetivo de este estudio es demostrar la utilidad de la UFM en la remoción de sustancias proinflamatorias desencadenadas por la CEC en los pacientes pediátricos no neonatales con peso > 15 kg, operados por cardiopatías congénitas simples en el período intraoperatorio. Además, se pretende demostrar la utilidad de la UFM en remover el exceso de líquido, hemoconcentrar y remover el exceso de lactato en quirófano.

Métodos

Diseño del estudio

Se diseñó un ensayo clínico controlado, prospectivo, aleatorizado, analítico y experimental de todos los pacientes operados en el Departamento de Cirugía Cardíaca Pediátrica y de Malformaciones Congénitas en el período de un año. Los criterios de inclusión fueron: edad mayor a un mes y ≤ 18 años, peso > 5 kg, portador de una cardiopatía congénita, que fueron llevados en forma electiva a cirugía con el uso de CEC por un período mayor a 30 min, y con ausencia de métodos invasivos en el preoperatorio. Los criterios de exclusión fueron: insuficiencia renal preoperatoria, choque cardiogénico con necesidad de inotrópicos en el período preoperatorio, sepsis preoperatoria, ventilación mecánica preoperatoria por un tiempo mayor o igual a 48 h, lactato ≥ 3 mmol/l, intervencionismo preoperatorio y reoperación cardíaca. Los pacientes incluidos fueron asignados en forma aleatorizada a uno de los 2 grupos de estudio: grupo problema (con UFM) o grupo control (sin UFM). Para la asignación se usó un software (URNA) basado en una tabla de números aleatorios sobre la base de los cuales una persona ajena al área quirúrgica llevó a cabo la asignación, informando a la perfusionista sobre el grupo al que era asignado el paciente. Todos los pacientes incluidos en el estudio se operaron con consentimiento informado firmado por los padres y/o tutores del paciente para la cirugía y para el protocolo, y el mismo fue autorizado por el comité de bioética institucional.

Técnica de ultrafiltración modificada

En los pacientes aleatorizados al grupo problema (con UFM), la perfusionista armó la máquina de CEC con los aditamentos necesarios en el sistema para realizar la UFM. Una vez parada la CEC y con estabilidad hemodinámica del paciente, se solicitó al cirujano no realizar la decanulación venosa y se procedió a pinzar la línea venosa en el extremo de la entrada del reservorio a la llave de 3 vías. Posteriormente, se abrió la llave de 3 vías tanto de la línea de salida de la bomba arterial, como de la línea venosa. Finalmente, se inició la UFM a un flujo de 10 a 20 ml/kg/min con las cánulas *in situ* y de acuerdo con la presión arterial. Se continuó con flujo

constante, retransfundiendo el volumen residual del reservorio venoso con la bomba arterial. En caso necesario, se aplicó vacío de 150 a 200 mmHg. La UFM se mantuvo por un período de 10 a 20 min o hasta obtener el hematocrito deseado, cuidando además el adecuado balance hidroelectrolítico. Se suspendió el procedimiento en caso de inestabilidad hemodinámica. Una vez terminada la UFM, se retransfundió el volumen de la línea venosa y hemofiltro, para finalmente permitir la decanulación por parte del cirujano.

Análisis bioquímico y clínico intraoperatorio

Se compararon resultados bioquímicos y clínicos de ambos grupos de estudio. Los resultados bioquímicos estaban referidos a la medición de la concentración de citocinas (IL 6 y 10) y productos de la activación del complemento (C3d y C4d). Estas concentraciones se midieron a partir de una muestra de sangre de los pacientes en los siguientes tiempos: T0 (basal, al inicio de la fase de inducción anestésica), T1 (antes de entrar en CEC), T2 (inmediatamente después de salir de CEC), T3 (inmediatamente después de la UFM en los pacientes que se eligió aplicar el procedimiento) y T5 (al salir del quirófano). Además, se midieron los mismos factores en el producto de ultrafiltración modificada de los pacientes del grupo problema (con UFM) al término de este procedimiento (T4). Los resultados clínicos intraoperatorios fueron evaluados en términos de inestabilidad hemodinámica (indicada por variaciones post-CEC mayores del 20% del valor previo a la CEC de al menos 3 de las siguientes 5 variables hemodinámicas: frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, diastólica y media, y presión venosa central), mortalidad y/o complicaciones intraoperatorias.

Análisis laboratorial de las muestras. Las muestras de todos los pacientes incluidos en el presente estudio se obtuvieron de sangre periférica o central. En tubos de colección sin heparina (Vacutainer®, Beckton Dickinson) se tomaron 3 ml de sangre para cada uno de los tiempos (T0, 1, 2, 3, 4 y 5). Los sueros obtenidos mediante centrifugación a 3.000 rpm durante 15 min a 4 °C fueron almacenados en congelación a -75 °C en alícuotas de 0,5 ml hasta su uso. La determinación de citocinas (IL-6, IL-10), se realizó mediante la técnica ELISA-Sandwich con el uso de anticuerpos monoclonales (Peprotech, New Jersey, EE. UU.). La detección de los productos de la activación del complemento (C3d y C4d) se elaboró con la misma técnica mediante el uso de kits comerciales (Bachem, San Carlos, EE. UU.), siguiendo las instrucciones del fabricante. La densidad óptica se determinó a 450 nm en lector de ELISA. La concentración de IL-6, IL-10 (pg/ml) y de C3d y C4d (ng/ml) se calculó mediante el uso del GraphPad Software versión 4.2. Los niveles séricos de proteína C reactiva (mg/l) se realizó mediante nefelometría (Immagine 800, Beckman Coulter, Krefeld, Alemania).

Análisis estadístico

La información fue registrada en unas hojas de evaluación diseñadas para tal efecto. Los datos así compilados fueron vaciados

en una planilla electrónica Excel y procesados con un software estadístico Prisma Graphics v3.1. Las variables continuas se expusieron como media $\pm$ desviación estándar, con rangos de variabilidad mínimo y máximo, y las variables categóricas como el número y su porcentaje en relación con la población de riesgo. Se estableció la comparabilidad de los 2 grupos de estudio mediante la determinación de las variables continuas y categóricas anteriormente descritas a través de la prueba de la t de Student y χ^2 , respectivamente, considerando un intervalo de confianza del 95%. Un valor de $p < 0,05$ fue indicativo de significación estadística.

Resultados

Se enroló a 28 pacientes en el estudio: 15 fueron aleatorizados al grupo problema (con UFM) y 13 al grupo control (sin UFM).

Características preoperatorias

En la [tabla 1](#) se resumen los diagnósticos de base en ambos grupos de estudio. Se puede ver que, a pesar de no existir diferencias en el número total de cardiopatías entre ambos grupos, el grupo control (sin UFM) tuvo significativamente mayor número de pacientes con diagnóstico de canal AV en relación con el grupo problema (con UFM). En la [tabla 2](#) se exponen las demás características preoperatorias de los grupos de estudio. Nótese que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos en ninguna de las variables estudiadas. A pesar de la mayor incidencia de canal AV en el grupo control (sin UFM) que pudo haberse debido al azar, el resto de los resultados nos indican que los 2 grupos de estudio son completamente comparables entre sí.

Resultados bioquímicos intraoperatorios

En la [tabla 3](#) se hace la comparación de las concentraciones de sustancias proinflamatorias en ambos grupos de estudio (con y sin UFM) antes de la cirugía (T0). Se puede observar que no existen diferencias en la concentración basal de las sustancias proinflamatorias medidas (IL-6, IL-10, C3d y C4d) en el grupo con UFM al compararlo con el grupo sin UFM. Por otro lado, en la [tabla 4](#) se comparan las concentraciones de las sustancias proinflamatorias en el grupo control (sin UFM) en los diferentes tiempos (T0, 1, 2, 3, 4 y 5), observándose que no existen diferencias en la concentración de las sustancias proinflamatorias, excepto las de IL-6 e IL-10, que son menores después de la UFM (T3) y al salir de quirófano (T5) en el grupo problema en relación con el grupo control. Finalmente, en la [tabla 5](#) se hace una comparación las concentraciones de las sustancias proinflamatorias en los tiempos más representativos de los grupos de estudio. Se observa que, en relación con el valor basal (T0), hay una menor concentración en la sangre de los pacientes del grupo con UFM de C4d en T3 (después de la UFM). También se puede ver que, a pesar de existir una menor concentración de IL-10 en el producto del ultrafiltrado en relación con el basal del

Tabla 1
Diagnósticos de las cardiopatías de base en los grupos de estudio

Diagnóstico	Serie total (n = 31) n (%)	Grupo problema (con UFM) (n = 15) n (%)	Grupo control (sin UFM) (n = 16) n (%)	p
Comunicación interventricular	13 (46)	8 (62)	5 (33)	NS
Canal AV balanceado	8 (29)	1 (8)	7 (47)	0,04
Valvulopatía mitral congénita	3 (11)	2 (15)	1 (7)	NS
Rodete subaórtico	2 (7)	1 (8)	1 (7)	NS
Doble cámara ventricular derecha	1 (4)	1 (8)	0 (0)	NS
CIA tipo seno venoso	1 (4)	0 (0)	1 (7)	NS
Total	28 (100)	13 (100)	15 (100)	NS

Tabla 2

Características preoperatorias de los grupos de estudio

Variable	Grupo problema (con UFM) n (%) o media $\pm$ DE (rango)	Grupo control (sin UFM) n (%) o media $\pm$ DE (rango)	p
Edad (años)	4,3 $\pm$ 4,8 (0,4-17,2)	3,3 $\pm$ 2,3 (0,5-9,3)	NS
Sexo			
M	7 (54)	12 (80)	NS
F	6 (46)	3 (20)	NS
Datos antropométricos			
Peso (kg)	14,1 $\pm$ 10,4 (4-38,3)	15,9 $\pm$ 11,6 (5,3-47)	NS
Talla (cm)	94,2 $\pm$ 31,2 (55-158)	86 $\pm$ 31,5 (12-159)	NS
ASC (m ²)	0,58 $\pm$ 0,31 (0,25-1,32)	0,53 $\pm$ 0,18 (0,28-0,78)	NS
VSC (ml)	1.164 $\pm$ 756 (343-2.660)	867 $\pm$ 385 (452-1.560)	NS
Antecedentes cardiovasculares			
Cirugías previas	0 (0)	0 (0)	NS
Cateterismos previos	0 (0)	2 (13)	NS
Síndromes			
Down	0 (0)	3 (20)	NS
Ninguno	13 (100)	12 (80)	NS
CF preoperatoria (NYHA/Ross)			
I	3 (23)	3 (20)	NS
II	9 (69)	12 (80)	NS
III	1 (8)	0 (0)	NS
Riesgo operatorio			
Puntuación RACHS-1	2,4 $\pm$ 0,5 (2-3)	2,4 $\pm$ 0,6 (1-3)	NS
Aristóteles básico	6,9 $\pm$ 1,2 (6-9)	7,4 $\pm$ 1,9 (3-9)	NS
Aristóteles completo	7,7 $\pm$ 1,5 (6-10)	8,4 $\pm$ 2,1 (4-11)	NS
Morbilidad preoperatoria			
Requerimiento de VM	0 (0)	0 (0)	NS
Uso de aminas	0 (0)	0 (0)	NS
Infección preoperatoria	0 (0)	1 (7)	NS
Ninguna	13 (100)	14 (93)	NS
Laboratorio preoperatorio			
Lactato	1,1 $\pm$ 0,3 (0,7-1,7)	1,1 $\pm$ 0,3 (0,6-1,5)	NS
Creatinina	0,4 $\pm$ 0,1 (0,3-0,7)	0,4 $\pm$ 0,1 (0,3-0,5)	NS
Variables de perfusión			
Tipo de oxigenador			
Baby Rx	7 (54)	7 (47)	NS
Terumo SX10	3 (23)	2 (13)	NS
Terumo SX18	1 (8)	0 (0)	NS
Mini max	2 (15)	3 (20)	NS
Safe Mini	0 (0)	3 (20)	NS
Uso de filtro arterial	10 (77)	6 (40)	NS
Variables quirúrgicas			
Tiempo de CEC (min)	72,5 $\pm$ 22,4 (40-122)	90,1 $\pm$ 27,7 (53-131)	NS
Tiempo de PAo (min)	46,1 $\pm$ 21,3 (18-90)	60,1 $\pm$ 23,9 (12-96)	NS
Temperatura (°C)	26,9 $\pm$ 1,6 (24-29)	27,1 $\pm$ 1,8 (24-30)	NS
Cardioplejía anterógrada	12 (92)	14 (93)	NS
Cardioplejía sanguínea	12 (92)	15 (100)	NS

paciente, la concentración en sangre de esta sustancia proinflamatoria es menor en los pacientes al salir de quirófano en el grupo en el que se usó UFM. De la misma forma, la concentración de IL-6 al salir de quirófano es menor en relación con la basal en el grupo con UFM.

Tabla 3

Comparación de las concentraciones basales de las sustancias proinflamatorias en los grupos de estudio en el tiempo cero (T0)

T0/sustancia proinflamatoria	UFM	Media	DE	p
T0 C3d	No	371,5940	338,56918	NS
	Sí	437,2862	320,56047	
T0 C4d	No	211,0347	114,38958	NS
	Sí	221,9523	208,30039	
T0 IL-6	No	437,6429	102,55381	NS
	Sí	612,9545	297,03241	
T0 IL-10	No	378,3150	323,11148	NS
	Sí	525,8500	465,81587	

Resultados clínicos intraoperatorios

En la [tabla 6](#) se resume la comparación de las variables de efecto en ambos grupos de estudio (con y sin UFM) post-CEC. Se puede observar que se detectó una disminución estadísticamente significativa en la concentración de lactato post-CEC en el grupo con UFM en relación con el que no la recibió. También se observa una disminución significativa del volumen del balance hídrico total en el grupo con UFM en relación con el que no la recibió. Sin embargo, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el hematocrito, hemoglobina y TCA en el período intraoperatorio. Tampoco las variables hemodinámicas (presión arterial sistólica, diastólica y media, frecuencia cardíaca y presión venosa central) presentaron diferencias significativas post-CEC. Finalmente, no se evidenciaron diferencias en la morbilidad en ambos grupos de estudio (con y sin UFM).

Tabla 4

Comparación de la concentración de sustancias inflamatorias en los diferentes tiempos en los grupos de estudio

Sustancia proinflamatoria	Tiempo	UFM	Media	DE	P
C3d	T0	No	371,5940	338,56918	NS
		Sí	437,2862	320,56047	
	T1	No	385,9314	335,46094	NS
		Sí	325,6046	342,84992	
	T2	No	252,3160	210,17277	NS
		Sí	247,4346	252,94393	
	T3	No	19,8000	15,34572	NS
		Sí	36,7525	34,10410	
	T4	No	508,5360	369,73116	NS
		Sí	401,6908	269,54040	
C4d	T5	No	363,1920	262,42830	NS
		Sí	472,2015	300,38115	
	T0	No	211,0347	114,38958	NS
		Sí	221,9523	208,30039	
	T1	No	174,5780	128,54190	NS
		Sí	189,3900	171,90597	
	T2	No	204,2913	149,25445	NS
		Sí	179,7738	138,79847	
	T3	No	11,450	10,74975	NS
		Sí	48,347	37,9892	
IL-6	T4	No	256,0720	139,75399	NS
		Sí	190,8415	141,86786	
	T5	No	198,0213	179,35754	NS
		Sí	194,0238	155,23511	
	T0	No	437,6429	102,55381	NS
		Sí	612,9545	297,03241	
	T1	No	417,7700	243,61355	NS
		Sí	567,1782	414,48656	
	T2	No	600,5568	525,2367	NS
		Sí	334,8382	236,3627	
IL-10	T3	No	943,1700	254,35780	0,0343
		Sí	600,3143	431,20491	
	T4	No	334,9985	367,77128	NS
		Sí	424,9770	230,76636	
	T5	No	600,2609	148,89101	0,0070
		Sí	378,8350	210,33505	
	T0	No	378,3150	323,11148	NS
		Sí	525,8500	465,81587	
	T1	No	392,7258	255,54675	NS
		Sí	262,1014	343,80955	
	T2	No	496,6417	282,00697	NS
		Sí	591,0590	386,71807	
	T3	No	1426,5400	523,07283	0,0001
		Sí	432,2133	317,30578	
	T4	No	440,0640	322,66172	NS
		Sí	470,8300	302,68040	
	T5	No	899,4753	224,7325	0,0001
		Sí	158,3331	123,4756	

Los valores en negrita indican significancia estadística ($p < 0,05$).

Discusión

La CEC es capaz de desencadenar una respuesta inflamatoria sistémica secundaria a varios factores, entre los que destacan los siguientes: 1) activación celular por el contacto con superficies extrañas del circuito de la CEC; 2) estrés mecánico; 3) isquemia y reperfusión tisular; 4) hipotensión; 5) perfusión con flujo no pulsátil; 6) hemodilución con anemia relativa; 7) transfusión de sangre y hemoderivados; 8) administración de heparina y protamina, y 9) efectos de la hipotermia. La CEC ocasiona activación del endotelio vascular y la estimulación por mediadores de la inflamación, tales como el factor de necrosis tumoral-alfa, IL y endotoxinas, lo que a su vez ocasiona activación del factor de transcripción intracelular, incrementa las citocinas proinflamatorias endoteliales y la expresión molecular de adhesión leucocitaria.

También es un hecho conocido que cuanto menor es la edad del individuo, mayor es la susceptibilidad que tiene a la respuesta inflamatoria sistémica desencadenada por la CEC por múltiples razones. Entre ellas destacan la mayor demanda metabólica de estos pacientes, la hiperactividad de su vasculatura pulmonar, la inmadurez de

sus órganos y la alteración en los sistemas de homeostasis. El riesgo es particularmente más elevado en neonatos y lactantes menores por la gran desproporción entre el circuito de CEC y el tamaño del paciente, con volúmenes de la derivación cardiopulmonar frecuentemente entre un 200 y un 300% mayores al volumen circulatorio del individuo. Adicionalmente, la mayor demanda metabólica que poseen requiere de un flujo de bomba mayor que alcanza en los neonatos hasta una tasa de perfusión de $200 \text{ ml/kg}^{-1}/\text{min}^{-1}$. Esta combinación entre un tamaño relativamente mayor del circuito de CEC y tasa de perfusión más elevada trae como consecuencia una mayor exposición de la sangre a la superficie extraña del circuito²³. En nuestra serie no hubo diferencias de edad entre ambos grupos, y cabe resaltar que en ninguno de ellos se incluyó a pacientes neonatales por las razones ya expuestas.

Las citocinas más involucradas en el desencadenamiento de la respuesta inflamatoria sistémica inducida por la CEC son precisamente la IL 6 e IL-10. Se han detectado niveles elevados de IL-6 en pacientes con complicaciones postoperatorias y se correlaciona con anomalías en el movimiento de la pared miocárdica posterior a la CEC determinado por ecocardiograma transesofágico.

Tabla 5

Comparación entre las concentraciones de las sustancias proinflamatorias en los tiempos más representativos de los grupos de estudio

Sustancia proinflamatoria	Media	DE	Media	DE	p
	T0 sin UFM		T2 sin UFM		
C3d	371,594	338,56918	252,316	210,17277	NS
C4d	211,0347	114,38958	204,2913	149,25445	NS
IL-6	437,6429	102,55381	427,53	309,562	NS
IL-10	378,315	323,11148	496,6417	282,00697	NS
	T0 con UFM		T3 con UFM		
C3d	437,2862	320,56047	36,7525	34,1041	NS
C4d	221,9523	208,30039	48,347	37,9892	0,019
IL-6	612,9545	297,03241	600,3143	431,20491	NS
IL-10	525,85	465,81587	432,2133	317,30578	NS
	T0 con UFM		T4 con UFM		
C3d	437,2862	320,56047	401,6908	269,5404	NS
C4d	221,9523	208,30039	190,8415	141,86786	NS
IL-6	612,9545	297,03241	424,977	230,76636	NS
IL-10	525,85	465,81587	470,83	302,6804	0,001
	T0 sin UFM		T5 sin UFM		
C3d	371,594	338,56918	363,192	262,4283	NS
C4d	211,0347	114,38958	198,0213	179,35754	NS
IL-6	437,6429	102,55381	500,2609	448,89101	NS
IL-10	378,315	323,11148	446,39	159,60207	NS
	T0 con UFM		T5 con UFM		
C3d	437,2862	320,56047	472,2015	300,38115	NS
C4d	221,9523	208,30039	194,0238	155,23511	NS
IL-6	612,9545	297,03241	378,835	210,33505	0,0364
IL-10	525,85	465,81587	158,3331	123,4756	0,0149

Los valores en negrita indican significancia estadística ($p < 0,05$).

Además, la IL-6 es un pirógeno endógeno y activador de la síntesis de proteínas de fase aguda. El incremento de los niveles de IL-6 es independiente del uso de oxigenador de membrana o burbuja, hipotermia o normotermia y de circuitos heparinizados o no^{24,25}. Por otro lado, la IL-10 es una citocina que ha sido probada en diferentes ensayos clínicos basados en su capacidad para regular la disminución de las respuestas de los linfocitos T helper, es decir, la secreción de interferón gamma y la activación de monocitos y macrófagos. La capacidad de la IL-10 para inducir la diferenciación

de un subconjunto de CD4 reguladora (+), las células T (Tr1) y su importancia para la función in vivo de células T reguladoras, tiende a apoyar la opinión de que la IL-10 es una citocina crucial en el control de las respuestas inmunitarias²⁶. En nuestro estudio, a pesar de que estos factores presentan concentraciones séricas sin diferencias significativas en el tiempo basal (T0) en ambos grupos de estudio, se puede ver que se remueven significativamente en el grupo problema en relación al grupo control, después de la UFM. Este probablemente es el hecho más relevante del estudio,

Tabla 6

Comparación entre los efectos finales de evaluación en ambos grupos de estudio (con y sin UFM)

Variable de efecto	Grupo problema vs. control (con vs. sin UFM)		p
	Grupo problema (con UFM) n/n total (%) o media ± DE (mín.-máx.)	Grupo control (sin UFM) n/n total (%) o media ± DE (mín.-máx.)	
<i>Variables laboratoriales</i>			
Hto post-CEC (%)	34 ± 6,4 (22-46)	35 ± 6 (25-51)	NS
Hb post-CEC (g/dl)	11 ± 2,1 (7,2-15)	11,3 ± 1,9 (9-16)	NS
TCA post-CEC (s)	139,5 ± 25,3 (105-184)	138,2 ± 24,2 (95-178)	NS
Lactato post-CEC (mmol/l)	2,5 ± 1 (1,6-5,2)	3,6 ± 1,2 (1,8-5,2)	0,035
<i>Variables hemodinámicas</i>			
FC post-CEC (latidos por min)	113,1 ± 19 (76-143)	112 ± 14,8 (85-138)	NS
PAS post-CEC (mmHg)	90,8 ± 11 (70-111)	89,7 ± 20,2 (70-140)	NS
PAD post-CEC (mmHg)	52 ± 12,9 (37-83)	48,8 ± 11,5 (36-68)	NS
PAM post-CEC (mmHg)	61,4 ± 12,7 (35-81)	64,3 ± 16,7 (34-99)	NS
PVC post-CEC (mmHg)	12,2 ± 7,4 (5-35)	10,5 ± 2,8 (5-16)	NS
Balance hídrico final post-CEC (ml)	+100,3 ± 47,5 (60-150)	+180,4 ± 85,8 (100-270)	0,0135
<i>Variables de morbilidad</i>			
Complicaciones transoperatorias	3 (23)	1 (7)	NS
Mortalidad transoperatoria	0 (0)	0 (0)	NS

CEC: circulación extracorpórea; FC: frecuencia cardíaca; Hb: hemoglobina; Hto: hematocrito; NS: no significativo en lo estadístico; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; PAS: presión arterial sistólica; PVC: presión venosa central; TCA: tiempo de coagulación activado.

En negrita, se destaca el valor de la significancia estadística alcanzada (p) para las variables comparadas mediante la prueba t de Student.

ya que demuestra que la UFM en cardiopatías congénitas tiene un beneficio importante al disminuir la concentración circulante de estas sustancias proinflamatorias en estos pacientes en los que la inflamación es particularmente potenciada por la inmadurez de su sistema inmunológico. Otro efecto que cabe destacar al respecto es que si el beneficio de la UFM se refleja en las cardiopatías poco complejas como las de los pacientes de este estudio en las que habitualmente la morbilidad intraoperatoria es baja, con mayor razón lo será en aquellas cardiopatías complejas en las que la remoción de la IL-6 por UFM puede significar una diferencia muy importante en la evolución intraoperatoria de estos pacientes²⁷. Este solo hecho justifica el uso rutinario de UFM en todos los pacientes con cardiopatías congénitas sometidos a cirugía con CEC.

Con el propósito de atenuar la respuesta inflamatoria y disminuir su repercusión sobre la evolución postoperatoria de los niños con cardiopatías congénitas, se ha empleado una serie de estrategias adicionales a la UFM en el manejo antiinflamatorio en el perioperatorio de la cirugía cardíaca con CEC, que incluyen el empleo de esteroides (dexametasona 10 a 30 mg/kg, 12 y 6 h antes de la cirugía), el uso de superficie tubular modificada del circuito de derivación cardiopulmonar y la ultrafiltración intraoperatoria. Sin embargo, ninguno de ellos tiene un impacto tan importante como la UFM que se realiza inmediatamente después de terminar la CEC y antes de decanular al paciente²⁸. Desde 1973, se han usado diferentes tipos de hemofiltros, particularmente de policarbonato, para eliminar el exceso de agua del volumen del cebado de acuerdo con el principio del gradiente de presión. Estos filtros han ido mejorando en el transcurso del tiempo, siendo reemplazados por los de poliariletersulfonato en 1986 y más tarde por la última generación de filtros que son los de poliamida. Estos últimos son más prácticos y tienen mayor biocompatibilidad, superficie reducida y efectividad de ultrafiltración a una presión menor a la fisiológica. Por otro lado, la capacidad de estos filtros en eliminar los factores proinflamatorios de la CEC dependerá de la combinación entre el tipo de filtro y la modalidad de ultrafiltración empleada. Al respecto, Berdat et al. estudiaron la efectividad de los filtros de poliariletersulfonato versus los de poliamida en relación con la modalidad de ultrafiltración empleada para la eliminación de las sustancias proinflamatorias más importantes, como la IL-6, el factor de necrosis tumoral y la IL-10. En este trabajo se demostró que la IL-6 se eliminó más eficientemente por la UFC con filtro de poliariletersulfonato, mientras que el factor de necrosis tumoral se removió mejor con UFM con filtro de poliariletersulfonato. Las demás sustancias proinflamatorias no se modificaron por la modalidad de ultrafiltración ni por el tipo de filtro. Por lo tanto, pareciera ser que la estrategia más efectiva para eliminar los factores proinflamatorios en cirugía cardíaca pediátrica es la UFM con el filtro de poliariletersulfonato. Nuestros resultados se basan en la modalidad de ultrafiltración más que en el tipo de filtro, aunque la variabilidad del material de estos últimos fue mínima.

Se ha reportado que la UFM es capaz no solo de filtrar el exceso de líquido extracelular, sino también citocinas y otros productos inflamatorios desencadenados por la CEC y el traumatismo quirúrgico. Existe cierta controversia en la literatura en relación con la eficacia de los filtros en la remoción de citocinas, al igual que en las diferencias entre las 2 modalidades de ultrafiltración²⁹. Adicionalmente, los resultados comparativos entre ambas modalidades de ultrafiltración son de difícil interpretación por las variaciones en la técnica de ultrafiltrado, equipo, definiciones y objetivos, y mediciones de las citocinas. Finalmente, todavía no se sabe si los beneficios clínicos de la UFM se deben a la remoción de citocinas y otros productos de la inflamación, o a la reducción aislada del edema tisular^{30–34}. En nuestro estudio, se puede ver un beneficio adicional de la UFM, que es la eliminación del exceso de líquido que se muestra mediante un balance hídrico de menor cantidad en el grupo problema en relación con el grupo control. Contrariamente a

lo esperado, no se demostró una reducción significativa del hematocrito post-CEC en el grupo sometido a UFM. Este fenómeno se puede explicar por el hecho de que para conseguir una reducción efectiva del hematocrito reflejada por el estudio de laboratorio se requiere de un tiempo mínimo de 24 h.

Finalmente, a pesar de que se mostró en este estudio que en relación con el valor basal, hay una menor concentración de C4d en la sangre de los pacientes del grupo con UFM después de salir de CEC. Sin embargo, la disminución sérica de esta sustancia (C4d) no pareciera mantenerse en el resto del período intraoperatorio. A diferencia de este hallazgo, se pudo observar una disminución de los valores séricos de lactato post-CEC en los pacientes del grupo sometido a UFM. La medición del lactato ha demostrado ser útil para valorar la oxigenación tisular, ya que es un buen indicador de hipoperfusión tisular. Se acepta, en general, que concentraciones de lactato elevadas implican un mal pronóstico en pacientes graves, como aquellos portadores de una cardiopatía³⁵. Se ha demostrado que un nivel elevado de lactato en el contexto de una cirugía cardíaca con CEC es un signo de mal pronóstico que indica la necesidad de medidas terapéuticas inmediatas e intensivas. Si la UFM consigue reducir el lactato en 24 a 48 h, las posibilidades de supervivencia se incrementan notablemente³⁶.

Conclusiones

A la luz de los resultados de este estudio, podemos decir que la concentración de las sustancias proinflamatorias como IL-6 e IL-10 en la sangre de los pacientes del grupo problema fueron menores en relación con los del grupo control, al igual que las concentraciones del lactato, y se asocian a un balance hídrico menor por acción de la UFM, en cuyo producto también existe mayor concentración de C4d. Esto nos indica que la UFM es un método que puede beneficiar a los pacientes pediátricos con cardiopatía congénita sometidos a CEC porque es capaz de disminuir la concentración sérica de IL-6, IL-10 y lactato post-CEC. Adicionalmente, puede ayudar a filtrar C4d y a remover el exceso de líquido que promovería una mayor hemoconcentración. Es por ello que recomendamos el uso de UFM en pacientes pediátricos no neonatales en forma rutinaria, siempre y cuando las condiciones hemodinámicas del paciente lo permitan.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Brix-Christensen V. The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45:671–9.
2. Seghaye MC. The clinical implications of the systemic inflammatory reaction related to cardiac operations in children. *Cardiol Young*. 2003;13:228–39.
3. Kozik D, Tweddell J. Characterizing the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Ann Thorac Surg*. 2006;81:S2347–54.

4. 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;86:845–7.
5. Seghaye M, Duchateau J, Grabitz RG, Nitsch G, Marcus C, Messmer BJ, et al. Complement, leukocytes and leukocyte elastase in full-term neonates undergoing cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;108:29–36.
6. Seghaye M, Grabitz RG, Duchateau J, Bussea 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;112:687–97.
7. Ashraf SS, Tian Y, Zacharrias S, Cowan D, Martin P, Watterson K. Effects of cardiopulmonary bypass on neonatal and paediatric inflammatory profiles. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;12:862–8.
8. McBride WT, McBride SJ. The balance of pro- and anti-inflammatory cytokines in cardiac surgery. *Curr Opin Anesthesiol.* 1998;11:15–22.
9. McBride WT, Armstrong MA, Gilliland H, McMurray TJ. The balance of pro- and anti-inflammatory cytokines in plasma and bronchoalveolar lavage (BAL) at paediatric cardiac surgery. *Cytokine.* 1996;8:724–9.
10. Chevv M, Brandslund I, Brix-Christensen V, Ravn H, Hjortdal V, Pedersen J, et al. Tissue injury and the inflammatory response to pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology.* 2001;94:745–53.
11. Finn A, Moat N, Rebuck N, Klein N, Slobel S, Elliott M. Changes in neutrophil CD11b/CD18 and L-selectin expression and release of interleukin 8 and elastase in paediatric cardiopulmonary bypass. *Agents Actions.* 1993;38:C44–6.
12. Brix-Christensen V, Petersen TK, Ravn HB, Hjortdal VE, Andersen NR, Tonnesen E. Cardiopulmonary bypass elicits a pro- and anti-inflammatory response and impaired chemotaxis in neonatal pigs. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45:407–13.
13. Hennein HA, Kiseltepe U, Barst S, Bocchieri KA, Remick DG, Gold JP, et al. Venovenous modified ultrafiltration after cardiopulmonary bypass in children: A prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;117:496–505.
14. Hauser GJ, Ben-Ari J, Colvin MP, Dalton HJ, Hertzog JH, Bearb M, et al. Interleukin-6 levels in serum and lung lavage fluid of children undergoing open heart surgery correlate with postoperative morbidity. *Int Care Med.* 1998;24:481–6.
15. Gilliland HE, Armstrong MA, McMurray TJ. The inflammatory response to pediatric cardiac surgery: Correlation of granulocyte adhesion molecule expression with postoperative oxygenation. *Anest Analg.* 1999;89:1188–91.
16. Andreasson S, Göthberg S, Berggren H, Bengtsson A, Eriksson E, Risberg B. Hemofiltration modifies complement activation after extracorporeal circulation in infants. *Ann Thorac Surg.* 1993;56:1515–7.
17. Kern FH, Morana NJ, Sears JJ, Hickey PR. Coagulation defects in neonates during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1992;54:541–6.
18. Boga M, Islamoglu F, Badak I, Cikirikcioglu M, Bakalim T, Yagdi T. The effects of modified hemofiltration on inflammatory mediators and cardiac performance in coronary artery bypass grafting. *Perfusion.* 2000;15:143–50.
19. Tassani P, Richter JA, Eising GP, Barabkay A, Braun SL, Haehnel CH, et al. Influence of combined zero-balanced and modified ultrafiltration on the systemic inflammatory response during coronary artery bypass grafting. *Cardiothorac VascAnesth.* 1999;13:285–91.
20. Pearl JM, Manning PB, McNamara JL, Saucier MM, Thomas DW. Effect of modified ultrafiltration on plasma thromboxane B₂, leukotriene B₄, endothelin-1 in infants undergoing cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1999;68:1369–75.
21. Gruenfelder J, Sund G, Schoeberlein A, Maly FE, Guntli S, Fischer K, et al. Modified ultrafiltration lowers adhesion molecule and cytokine levels after cardiopulmonary bypass without clinical relevance in adults. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;17:77–83.
22. Chew MS. Does modified ultrafiltration reduce the systemic inflammatory response to cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Perfusion.* 2004;19:S57–60.
23. Wang W, Chiu I, Chao-Min W, Pei-Lin L, Huand HM, Chung-I C, et al. Modified ultrafiltration in pediatric cardiopulmonary bypass. *Perfusion.* 1998;13:304–10.
24. Ming-Jiuh W, Ing-Sh Chiu Chao-Ming W, Pei-Lin L, Chung-I C, Chi-Hsiang H, Shu-Hsun C. Efficacy of ultrafiltration in removing inflammatory mediators during pediatric cardiac operations. *Ann Thorac Surg.* 1996;61:651–6.
25. Naik S, Knight A, Elliott MJ. A prospective randomized study of a modified technique of ultrafiltration during pediatric open-heart surgery. *Circulation.* 1991;84 Suppl III:422–31.
26. Groux H, Cottrez F. The complex role of interleukin-10 in autoimmunity. *J Autoimmun.* 2003;20(4):281–5.
27. Bando K, Turrentine MW, Vijay P, Sharp TG, Lalone BJ, Szekely L, et al. Effect of modified ultrafiltration in high-risk patients undergoing operations for congenital heart disease. *Ann Thorac Surg.* 1998;66:821–8.
28. Draasima AM, Hazekamp MG, Frank M, Anes N, Schoof PH, Huysmans HA. Modified ultrafiltration after cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 1997;64:521–5.
29. Daggett CW, Lodge AJ, Scarborough JE, Chai PJ, Jaggars J, Ungerleider RM. Modified ultrafiltration versus conventional ultrafiltration: A randomized prospective study in neonatal piglets. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;H5:336–42.
30. Davies MJ, Nguyen K, Gaynor JW, Elliott MJ. Modified ultrafiltration improves left ventricular systolic function in infants after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;5:361–70.
31. Journois D, Israel-Biet D, Pouard P, Rolland B, Silvester W, Vouhe P, et al. High-volume, zero-balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Anesthesiology.* 1996;85:965–76.
32. Chew MS, Brix-Christensen V, Ravn H, Brandslund I, Ditlevsen E, Pedersen J, et al. Effect of modified ultrafiltration on the inflammatory response in paediatric open-heart surgery: A prospective, randomized study. *Perfusion.* 2002;17:327–33.
33. Ramamoorthy C, Lynn AM. The use of modified ultrafiltration during pediatric cardiovascular surgery is not a benefit. *Cardiothorac Vasc Anesthesia.* 1998;12(4):483–5.
34. García-Montes JA, Calderón-Colmenero J, Juanico A. Cuidados intensivos en el niño cardiopata. En: Attie F, Calderón-Colmenero J, Zabal C, Buendía A, editores. *Cardiología pediátrica.* México D.F: Editorial Médica Panamericana; 2013. p. 203.
35. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Nathanson LA, Lisbon A, Wolfe RE, et al. Serum lactate as a predictor of mortality in emergency department patients with infection. *Ann Emerg Med.* 2005;45:524–8.
36. Trzeciak S. Lac-time. *Crit Care Med.* 2004;32:1785–6.



BIOMED



unidix

Especialistas en cirugía cardiovascular

desde 1977 al cuidado de tu salud



91 803 28 02



info@biomed.es