



Universitat Autònoma de Barcelona

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

**VARIACIÓN DE MEDIADORES DE INFLAMACIÓN EN  
CIRUGÍA CORONARIA  
SIN CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA  
*VERSUS*  
CIRUGÍA CORONARIA CON  
MINI CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA**

TESIS DOCTORAL

EDUARD PERMANYER BOADA

BARCELONA, 2013

**Directores:**

Dr. Christian Muñoz-Guijosa, Cirujano Adjunto del Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau.

Dr. Josep Maria Padró, Director del Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau.

Prof. Dr. Xavier Rius Cornadó, Catedrático de Cirugía de la Universidad Autònoma de Barcelona

Por la presente, CHRISTIAN MUÑOZ-GUIJOSA, Doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de Barcelona, Cirujano Adjunto al Departamento de Cirugía Cardíaca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau,

CERTIFICA:

que el trabajo titulado **“VARIACIÓN DE MEDIADORES DE INFLAMACIÓN EN CIRUGÍA CORONARIA SIN CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA *VERSUS* CIRUGÍA CORONARIA CON MINICIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA”**, ha sido realizado por Eduard Permanyer Boada bajo mi dirección, y reúne las condiciones de originalidad requeridas para su lectura y defensa ante el Tribunal para optar al Grado de Doctor en Cirugía.

Y para que así conste a todos los efectos oportunos, firmo el presente certificado en  
Barcelona, a 15 de julio de 2013.



Dr. Christian Muñoz-Gujosa

Por la presente, JOSEP MARIA PADRÓ FERNÁNDEZ, Doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de Barcelona, Director de Servicio del Departamento de Cirugía Cardíaca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado "**VARIACIÓN DE MEDIADORES DE INFLAMACIÓN EN CIRUGÍA CORONARIA SIN CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA *VERSUS* CIRUGÍA CORONARIA CON MINICIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA**", ha sido realizado por Eduard Permanyer Boada bajo mi dirección, y reúne las condiciones de originalidad requeridas para su lectura y defensa ante el Tribunal para optar al Grado de Doctor en Cirugía.

Y para que así conste a todos los efectos oportunos, firmo el presente certificado en

Barcelona, a 15 de julio de 2013.



Dr. Josep Maria Padró i Fernández



Universitat Autònoma de Barcelona

FACULTAT DE MEDICINA  
UNITAT DOCENT DE L'HOSPITAL DE SANT PAU  
DEPARTAMENT DE CIRURGIA

**XAVIER RIUS CORNADÓ**, Catedrático del Departamento de Cirugía de la  
Universidad Autónoma de Barcelona,

CERTIFICA:

Que el trabajo de investigación titulado **"VARIACIÓN DE MEDIADORES  
DE INFLAMACIÓN EN CIRUGÍA CORONARIA SIN  
CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA *VERSUS* CIRUGÍA  
CORONARIA CON MINI-CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA"**,  
del que es autor Eduard Permanyer Boada, ha sido realizado bajo mi dirección y está en  
condiciones de ser presentado para su lectura y defensa ante el tribunal cualificado para  
obtener el Grado de Doctor.

Para que conste a los efectos que convenga, firmo el presente documento en Barcelona,  
a quince de julio de dos mil trece.

Prof. Xavier Rius Cornadó

A mis padres, Maria Teresa y Amadeu, por haberme enseñado a vivir. Por darme todo su amor y dedicarme todo su tiempo, esfuerzo y trabajo. Son las personas más importantes de mi vida. Ellos siempre han supuesto el ejemplo a seguir. Sin ellos nada en mí hubiera sido posible.

A Gemma, por aguantar estoicamente mis ausencias diarias en el hospital. Por llenar de felicidad mis atardeceres. Por estar a mi lado y ser mi compañera y mi cómplice cada día.

Recordatorio a mis abuelos, Anita, Martí, Antonia y Josep, por mirarme siempre con especial ternura y por haber sido un estímulo constante en todo lo que he hecho.

Y por supuesto, a la Cirugía Cardíaca, una de las pasiones de mi vida.

# AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no hubiera sido posible sin la colaboración de un gran número de personas a las que deseo expresar mi más sincero agradecimiento, en especial:

- Al Dr. Christian Muñoz-Guijosa, por su amistad durante todos estos años. Por haber dirigido con esmero esta Tesis Doctoral. Por todos esos momentos intra y extra-hospitalarios que hemos compartido, siempre dispuesto a ayudarme en el camino compartiendo su experiencia.
- Al Dr. Josep Maria Padró, Director del Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, por dirigir esta Tesis Doctoral. Por haberme apoyado en todo momento para la realización de este proyecto y de cualquiera que emprendiese. Por ofrecerme su ayuda y amistad en todo momento.
- Al Profesor Xavier Riús Cornadó, Catedrático de Cirugía y Profesor de la Universidad Autónoma de Barcelona, por co-dirigir esta Tesis Doctoral desde su gestación y por sus aportaciones siempre valiosas.
- A los Drs. Antonino Ginel y José Montiel, por su ayuda y disponibilidad constante durante la realización de este estudio. Por haber sido mis maestros y haberme transmitido parte de su buen hacer en la Cirugía Cardíaca. Por las alegrías quirúrgicas y también no quirúrgicas que me brindaron.
- Al Dr. Rafael Llorens, Director del Servicio de Cirugía Cardiovascular de Hospiten Rambla, sin cuya colaboración este Trabajo de Investigación no hubiera sido posible. Por guiarme en mis primeros pasos como cirujano adjunto. Por suponer un ejemplo a seguir y un estímulo constante. Digno de admiración de cualquiera que se dedique a la Cirugía Cardiovascular.

- A la Dra. Mercedes Camacho y al Dr. Luis Vila, por su colaboración en la determinación de los mediadores de la inflamación y por su revisión y apoyo constante durante este estudio.
- A Inés Hernández, por los encuentros con barrachitos y por su paciencia e incontables horas dedicadas a la revisión estadística de este trabajo.
- A la Dra. M. Luz Maestre, por su ayuda en la recogida de datos y su estímulo para esta aventura.
- A mi compañero Dr. Arnaldo Javier Estigarribia por abrirme las puertas de su casa desde el primer día y ofrecerme su amistad. Por los buenos momentos en la isla.
- Al Prof. Manuel Maynar y al Dr. Ignacio Zerolo por su apoyo y ánimo constante durante la redacción de esta Tesis. Por sus consejos siempre valiosos.
- A mis compañeros residentes por colaborar en la recogida de muestras. Por compartir todos los momentos de mi residencia, haciendo que los más duros fueran los más especiales.
- A Rosa Molera, Ana Segovia, Àngels Siesto, Cristina Sobré y José Pino, el equipo de Perfusionistas del Hospital de Sant Pau. Por la recogida de muestras y por hacer posible la realización de la Mini CEC con su esfuerzo, estudio y dedicación.
- A todos los compañeros de los Servicios de Anestesiología y Cardiología, y al personal de Enfermería de la Sala y de la UCI del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau que desinteresadamente han colaborado para realizar esta Tesis.
- A los Dres. Ysasi y Herrero y a todo el personal de enfermería de Hospiten Rambla, por alegrarme los días con su compañía durante la redacción de esta Tesis Doctoral. Por ser una familia ejemplar dedicada a la Cirugía Cardiovascular.
- A mis amigos de la Infancia, de la Facultad y del período de Residencia, por todas esas cenas juntos y por animarme en todo momento durante mi carrera.

# ÍNDICE

<b>1.- INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>16</b>
<b>2.- REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN.....</b>	<b>19</b>
<b>2.1. CIRUGÍA CORONARIA.....</b>	<b>19</b>
2.1.1. BASES HISTÓRICAS .....	19
2.1.2. PRINCIPIOS BÁSICOS.....	21
2.1.3. INDICACIONES.....	22
<b>2.2. TRES TIPOS DE CIRUGÍA CORONARIA.....</b>	<b>30</b>
2.2.1. CON CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA .....	30
2.2.2. CIRUGÍA SIN CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA .....	34
2.2.2.1. VENTAJAS DE LA CIRUGÍA SIN CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA.....	35
2.2.2.2. DESVENTAJAS DE LA CIRUGÍA SIN CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA .....	37
2.2.2.3. INDICACIONES DE LA CIRUGÍA SIN CEC:.....	38
2.2.2.4. CONTRAINDICACIONES DE LA CIRUGÍA SIN CEC:.....	40
2.2.3. MINI CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA.....	42
2.2.3.1. COMPONENTES DE LOS SISTEMAS MINI CEC .....	43
2.2.3.1.1. OXIGENADOR DE MEMBRANA .....	43
2.2.3.1.2. BOMBA CENTRÍFUGA .....	44
2.2.3.1.3. CIRCUITO BIOCOMPATIBLE .....	45
2.2.3.2. PRINCIPALES ELEMENTOS SUPRIMIDOS RESPECTO A LA CEC CONVENCIONAL .....	48
2.2.3.3. VENTAJAS DE LOS SISTEMAS MINI CEC .....	49
2.2.3.3.1. DISMINUCIÓN DE LA HEMODILUCIÓN .....	49
2.2.3.3.2. DISMINUCIÓN DE LA TRANSFUSIÓN .....	50
2.2.3.3.3. DISMINUCIÓN DE LA MORBILIDAD Y MORTALIDAD.....	51
2.2.3.3.4. DISMINUCIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA .....	52
<b>2.3. RESPUESTA INFLAMATORIA.....</b>	<b>54</b>
2.3.1. RESPUESTA INFLAMATORIA EN CIRUGÍA CON CEC <i>VERSUS</i> SIN CEC .....	54
2.3.2. RESPUESTA INFLAMATORIA EN CIRUGÍA CON CEC <i>VERSUS</i> MINI CEC.....	59
2.3.3. RESPUESTA INFLAMATORIA EN CIRUGÍA SIN CEC <i>VERSUS</i> MINI CEC.....	60
2.3.4. PRINCIPALES MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN.....	72
2.3.4.1. SISTEMA DEL COMPLEMENTO.....	72
2.3.4.2. PROTEINA C REACTIVA (PCR).....	73
2.3.4.3. LEUCOCITOS Y ELASTASA.....	74
2.3.4.4. COAGULACIÓN, PLAQUETAS Y MOLÉCULAS DE ADHESIÓN .....	74
2.3.4.5. MARCADORES DE ACTIVACIÓN ENDOTELIAL .....	75
2.3.4.6. ESTRÉS OXIDATIVO .....	75
2.3.4.7. “HEAT <i>SHOCK</i> PROTEINS” Y PROTEASOMA 20S.....	76
2.3.4.8. EGF ( <i>epidermal growth factor</i> ) .....	76
2.3.4.9. TGF- $\alpha$ ( <i>Transforming growth factor alfa</i> ).....	78
2.3.4.10. GRO ( <i>growth regulated oncogene</i> ).....	78
2.3.4.11. INTERLEUCINA 10 (IL-10).....	79
2.3.4.12. INTERLEUCINA 6 (IL-6).....	80
2.3.4.13. INTERLEUCINA 8 (IL-8).....	84

2.3.4.14. FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA (TNF- $\alpha$ ) .....	86
2.3.4.15. MCP-1 ( <i>monocyte chemotactic protein-1</i> ).....	90
2.3.4.16. MCP-3 ( <i>monocyte chemotactic protein-3</i> ) .....	91
2.3.4.17. sCD40L ( <i>soluble CD40 ligand</i> ) .....	91
2.3.4.18. MIP-1 $\alpha$ ( <i>macrophage inflammatory protein-1<math>\alpha</math></i> ) .....	93
2.3.4.19. MIP-1 $\beta$ ( <i>macrophage inflammatory protein-1<math>\beta</math></i> ) .....	93
2.3.4.20. FRACTALINA.....	94
2.3.4.21. INTERFERON GAMMA (IFN- $\gamma$ ) .....	96
2.3.4.22. INTERLEUCINA 12 .....	97
2.3.4.23. INTERLEUCINA 1 .....	98
- 2.3.4.23.3. IL-1ra (IL-1 receptor antagonist):.....	100
- 2.3.4.23.4. IL-18: .....	100
- 2.3.4.23.5. IL-33: .....	101
2.3.4.24. IL-2 .....	101
2.3.4.25. IL-4 .....	101
2.3.4.26. VEGF ( <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> ) .....	102
2.3.5. ESTRATEGIAS TERAPEUTICAS ANTIINFLAMATORIAS EN CIRUGÍA CORONARIA.....	105
2.3.5.1. ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS .....	105
2.3.5.1.1. APROTININA .....	105
2.3.5.1.2. ÁCIDO TRANEXÁMICO .....	106
2.3.5.1.3. ÁCIDO EPSILON-AMINOCAPROICO .....	106
2.3.5.1.4. ULINASTATINA .....	107
2.3.5.1.5. CORTICOIDES .....	107
2.3.5.1.6. OTROS FÁRMACOS .....	108
2.3.5.2. ESTRATEGIAS NO FARMACOLÓGICAS.....	108
2.3.5.2.1. CIRCUITOS BIOCOMPATIBLES .....	108
2.3.5.2.2. BOMBAS CENTRÍFUGAS .....	108
2.3.5.2.3. FLUJO PULSÁTIL .....	108
2.3.5.2.3. HEMOFILTRACIÓN.....	109
<b>3.- HIPÓTESIS DE TRABAJO.....</b>	<b>113</b>
<b>4.- OBJETIVOS DEL TRABAJO.....</b>	<b>113</b>
<b>5.- MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>114</b>
<b>5.1. TECNICA QUIRÚRGICA GENERAL.....</b>	<b>115</b>
5.1.1. ESPECIFICACIONES TÉCNICA QUIRÚRGICA GRUPO SIN CEC .....	116
5.1.2. ESPECIFICACIONES TÉCNICA QUIRÚRGICA GRUPO MINI CEC.....	117
5.1.3. PROCESO ANESTÉSICO .....	118
5.1.3.1. PREMEDICACIÓN, INDUCCIÓN Y MONITORIZACIÓN .....	118
<b>5.2. MÉTODOS ESTADÍSTICOS .....</b>	<b>119</b>
5.2.1. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL .....	119
5.2.2. PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS.....	120
5.2.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	121
<b>5.3. RECOGIDA DE DATOS .....</b>	<b>122</b>
<b>5.4. SELECCIÓN DE MEDIADORES DE INFLAMACIÓN.....</b>	<b>124</b>

<b>5.5. FASES</b> .....	<b>125</b>
5.5.1. FASE 1: DETERMINACIÓN INICIAL DE 19 MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN ....	125
5.5.1.1. PROCESO DE DETECCIÓN DE CITOCINAS. SISTEMA MILLIPLEX® .....	125
5.5.2. FASE 2: DETERMINACIÓN DE LAS CITOCINAS DEFINITIVAS EN LOS RESTANTES 30 PACIENTES .....	132
<b>6.- RESULTADOS</b> .....	<b>133</b>
<b>6.1. ANÁLISIS INICIAL DE CITOCINAS</b> .....	<b>133</b>
<b>6.2. RESULTADOS DE LAS CITOCINAS ELEGIDAS</b> .....	<b>137</b>
6.2.1. EGF:.....	137
6.2.2. GRO:.....	140
6.2.3. IL-10: .....	142
6.2.4. MCP-3:.....	144
6.2.5. sCD40L:.....	146
6.2.6. IL-6:.....	148
6.2.7. IL-8:.....	150
6.2.8. MCP-1:.....	152
6.2.9. MIP-1 $\beta$ .....	154
6.2.10. TNF- $\alpha$ .....	156
<b>6.3. RESUMEN DE LOS RESULTADOS:</b> .....	<b>158</b>
<b>7.- DISCUSIÓN</b> .....	<b>161</b>
<b>8.- LIMITACIONES GENERALES</b> .....	<b>171</b>
<b>9.- CONCLUSIONES</b> .....	<b>173</b>
<b>10.- RESUMEN</b> .....	<b>174</b>
<b>11.-BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>177</b>
<b>ANEXO 1. APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO</b> .....	<b>198</b>
<b>ANEXO 2: CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO</b> .....	<b>199</b>

# ÍNDICE DE TABLAS

<b>TABLA 1:</b> Indicaciones de intervencionismo coronario percutáneo <i>ad hoc</i> <i>versus</i> tratamiento quirúrgico diferido.....	27
<b>TABLA 2:</b> Indicaciones para ICP o para cirugía en pacientes con EAC estable y lesiones abordables mediante ambas técnicas.....	28
<b>TABLA 3:</b> Recomendaciones para la revascularización en síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.....	28
<b>TABLA 4:</b> Recomendaciones para la revascularización en síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.....	29
<b>TABLA 5:</b> Estudios y marcadores de inflamación: CEC vs Sin CEC.....	64
<b>TABLA 6:</b> Estudios y marcadores de inflamación: CEC vs Mini CEC.....	69
<b>TABLA 7:</b> Estudios y marcadores de inflamación: Mini CEC vs Sin CEC.....	71
<b>TABLA 8:</b> Criterios de exclusión del estudio.....	115
<b>TABLA 9:</b> Resultados análisis primeros diez pacientes.....	135

# ÍNDICE DE FIGURAS

<b>FIGURA 1:</b>	Esquema del circuito de circulación extracorpórea.....	32
<b>FIGURA 2:</b>	Representación esquemática comparativa de un circuito de CEC convencional y de un circuito Mini CEC.....	42
<b>FIGURA 3:</b>	Comparativa respuesta inflamatoria Mini CEC vs CEC.....	53
<b>FIGURA 4:</b>	Gráfico comparativo global Mini CEC <i>versus</i> Sin CEC.....	160

## ABREVIATURAS

**AMI-** Arteria mamaria interna.

**C5a-** Factor de complemento activado 5.

**C3a-** Factor de complemento activado 3.

**C3d-** Factor de complemento derivado de C3.

**CC-** Quimiocina.

**CCL-** *Chemokine ligand*. Ligando de quimiocina.

**CCR-** *Chemokine receptor*. Receptor de quimiocina.

**CD-** *Cluster of differentiation*. Cúmulo de diferenciación.

**CEC-** Circulación extracorpórea.

**CMI-** Cirugía mínimamente invasiva.

**CTC-** Complejo terminal del complemento.

**CK-** Creatina quinasa.

**CK-MB-** Isoenzima MB de la creatina quinasa.

**CX3CR1-** *Chemokine X3 receptor 1*. Receptor 1 de la subfamilia X3 de quimiocinas.

**DA-** Arteria descendente anterior.

**EAC-** Enfermedad aterosclerótica coronaria.

**EACTS-** *European Association for Cardio-Thoracic Surgery*. Asociación Europea de Cirugía Cardio-torácica.

**EGF-** *Epidermal growth factor*. Factor de crecimiento epitelial.

**EGFR-** *Epidermal growth factor receptor*. Receptor del factor de crecimiento epitelial.

**EPO-** Eritropoyetina.

**ESC-** *European Society of Cardiology*. Sociedad Europea de Cardiología.

**FEVI-** Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

**GRO-** *Growth regulated oncogene*. Oncogen regulador del crecimiento.

**Hb-** Hemoglobina.

**Hep Na-** Heparina sódica.

**HFAV-** Hemofiltración de alto volumen.

**HSP-** *Heat shock proteins*. Proteínas inducidas por choque de calor.

**ICAM-** *Intercellular adhesion molecule*. Molécula de adhesión intercelular.

**ICP-** Intervencionismo coronario percutáneo.

**IFN-** Interferón.

**IL-** Interleucina.

**LDL-** *Low density lipoprotein*. Lipoproteína de baja densidad.

**MF-** Mediana de fluorescencia.

**MCP-** *Monocyte chemotactic protein*. Proteína quimiotáctica de los monocitos.

**MCPIP-** *MCP-1-induced protein*. Proteína inducida por MCP-1.

**MECC-** *Mini-extracorporeal circuit*. Mini circulación extracorpórea.

**Mini CEC-** Mini circulación extracorpórea.

**MIP-** *Macrophage inflammatory protein*. Proteína inflamatoria de los macrófagos.

**OPCABG-** *Off-pump coronary artery bypass surgery*. Cirugía coronaria sin circulación extracorpórea.

**PCR-** Proteína C reactiva.

**IL-1ra-** *Interleukin 1 receptor antagonist*. Antagonista del receptor de la interleucina 1.

**SCAEST-** Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

**SCASEST-** Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

**sCD40L-** *soluble CD40 ligand*. Ligando soluble de CD40.

**SCYA7-** *Small inducible cytokine A7*. Pequeña citocina inducible A7.

**sE-Selectina-** Forma soluble de la Selectina E.

**sIL-2R-** *Soluble interleukine 2 receptor*. Receptor soluble de la interleucina2.

**Sin CEC-** Sin circulación extracorpórea.

**TCA-** Tiempo de coagulación activado.

**TGF-** *Transforming growth factor*. Factor transformador del crecimiento.

**TMO-** Tratamiento médico optimizado.

**TNF- $\alpha$ -** *Tumoral necrosis factor alfa*. Factor de necrosis tumoral alfa.

**TNFR-** *Tumoral necrosis factor receptor*. Receptor del factor de necrosis tumoral.

**TNF-sr-** *Tumoral necrosis factor soluble receptor*. Receptor soluble del factor de necrosis tumoral.

**Tn** – Troponina.

**VEGF-** *Vascular Endothelial Growth Factor*. Factor de crecimiento endotelial vascular.

**VEGFR-** *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*. Receptor del Factor de crecimiento endotelial vascular.

**sVEGFR- Soluble** *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*. Receptor soluble del Factor de crecimiento endotelial vascular.

**VIH-** Virus de la inmunodeficiencia humana.

# 1.- INTRODUCCIÓN

La cirugía cardíaca es una especialidad que creció de forma exponencial con el descubrimiento y el desarrollo de la circulación extracorpórea. La circulación extracorpórea se diseñó para poder intervenir los defectos y las alteraciones intracardíacas, permitiendo abrir el corazón, reparar estructuras internas y volver a ponerlo en funcionamiento.

La cirugía de revascularización miocárdica supone actualmente el 22% de las intervenciones en cirugía cardíaca, siendo el segundo tipo de intervención cardíaca más frecuente y la segunda técnica más empleada de revascularización miocárdica en número de procedimientos<sup>1</sup>.

Las arterias coronarias son estructuras epicárdicas. Cuando se descubrió que la angina de pecho y los infartos de miocardio eran debidos a la obstrucción del flujo en las arterias coronarias, pronto se pensó en la posibilidad de intervenciones que llevaran nuevo aporte sanguíneo a los lechos comprometidos. Tras varias aproximaciones iniciales que detallaremos posteriormente, en 1964 Kolesov realizó el primer *bypass* o puente coronario: realizó una anastomosis de arteria mamaria izquierda a arteria descendente anterior y lo llevó a cabo sin circulación extracorpórea.

La técnica de cirugía coronaria sin circulación extracorpórea (Sin CEC) empezó su desarrollo en ese instante pero pronto otros autores como Favaloro y Effler en 1967, iniciaron la carrera de la cirugía coronaria con circulación extracorpórea, más fácil de realizar técnicamente y que permitía revascularizar las tres áreas del corazón.

En los años noventa resurgió la cirugía coronaria Sin CEC gracias a nueva tecnología desarrollada, que permitía exponer todas las caras del corazón, realizando revascularizaciones completas y facilitando la técnica.

Con la alternativa Sin CEC desarrollada, surgieron trabajos que pensaron que la cirugía coronaria Con CEC tenía que ser más nociva que Sin CEC, ya que la sangre salía del cuerpo y circulaba por una máquina durante horas. Se han hecho numerosos estudios que comparan cirugía coronaria Sin CEC y Con CEC y, en la mayoría, se demuestra que Sin CEC tiene menor morbilidad. Profundizando en términos de inflamación, también se ha demostrado que Sin CEC produce menor respuesta inflamatoria que Con CEC, pudiendo ser esta la causa de su menor morbilidad.

A principios del siglo XXI surgió una tercera técnica para realizar *bypass* coronario: la cirugía con mini circulación extracorpórea: Mini CEC. La desarrollaron aquellos que pensaron que la cirugía Sin CEC era técnicamente compleja y que dependía demasiado de una larga curva de aprendizaje. Estando demostrada la inferioridad teórica de la cirugía Con CEC, se centraron en eliminar los componentes de la CEC con más efectos deletéreos, permitiendo operar con una circulación extracorpórea minimalista: Mini CEC, que conservaría las ventajas técnicas de la CEC reduciendo sus efectos nocivos. Nuevamente, surgieron múltiples artículos que compararon CEC y Mini CEC. La Mini CEC demostró tener menor morbilidad y menor respuesta inflamatoria que la CEC convencional.

Con las tres alternativas para cirugía coronaria activas, son escasos los trabajos que comparen Sin CEC con Mini CEC y, son menos numerosos todavía los que lo hacen de manera prospectiva y aleatorizada. Hay trabajos que muestran que son dos técnicas con morbilidad equivalente, especialmente en pacientes de bajo riesgo, pero en términos de respuesta inflamatoria, muy pocos artículos las comparan y siempre determinando un número de mediadores de la inflamación escaso.

El objetivo del presente trabajo es tratar de vislumbrar si en términos de inflamación, Mini CEC y Sin CEC también son técnicas equivalentes. De forma prospectiva y aleatorizada se recogieron muestras de sangre de cuarenta pacientes, 19 Sin CEC y 21 con Mini CEC, en las que se determinarán y compararán los mediadores de la inflamación.

## 2.- REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN

### 2.1. CIRUGÍA CORONARIA

#### 2.1.1. BASES HISTÓRICAS

La enfermedad aterosclerótica coronaria (EAC) consiste en el estrechamiento del diámetro de las arterias coronarias debido al engrosamiento y a la pérdida de elasticidad de sus paredes (arteriosclerosis), con la consiguiente formación de placas de ateroma en la luz vascular. La EAC inicialmente sólo limita la capacidad de vasodilatación de las arterias coronarias afectas, reduciendo el flujo miocárdico de reserva, que es la capacidad fisiológica que tiene la vascularización miocárdica de aumentar el flujo sanguíneo cuando se incrementa la demanda de consumo de oxígeno del miocardio. Cuando la enfermedad progresa aparece la angina de esfuerzo, ya que el corazón no recibe el flujo coronario suficiente para soportar dicho esfuerzo. Posteriormente, a medida que la enfermedad avanza, el flujo de la arteria coronaria se hace insuficiente en reposo, angina de reposo, o incluso puede llegar a ocluirla, infarto de miocardio.

Para restablecer el flujo coronario se han desarrollado diversas técnicas. Alexis Carrel, en 1910 fue el primero en proponer la cirugía de revascularización para corregir la angina de pecho: *“In certain cases of angina pectoris, when the mouth of the coronary arteries is calcified, it would be useful to establish a complementary circulation for the lower part of the arteries”*<sup>2</sup>; y realizó la primera derivación aorto-coronaria experimental en un perro. Ionescu en 1916 realizó una simpatectomía torácica, sobre la base teórica de que la interrupción de la inervación sensitiva del corazón ayudaría al control de la angina. En 1933 Blumgart, Levine y Berlin realizaron una tiroidectomía, basándose en la idea de reducir el requerimiento metabólico del corazón. En 1934, Claude Beck intentó aumentar la circulación coronaria mediante la

creación de redes de circulación colateral a través de la irritación mecánica y química (con hueso bovino pulverizado) del epicardio <sup>3</sup>. En 1951 Arthur Vineberg implantó una arteria sistémica pediculizada, la arteria mamaria interna, al miocardio, para que la sangre se distribuyese por los capilares miocárdicos <sup>4</sup>. En 1953 Gibbon usó por primera vez en humanos la circulación extracorpórea para intervenir al corazón <sup>5</sup>. En 1965 Effler *et al* publicaron que la técnica de Vineberg conseguía revascularizar al miocardio pero el aporte sanguíneo no era suficiente para compensar la isquemia <sup>6</sup>. En 1954 Murray publicó estudios experimentales en los que proponía la anastomosis directa entre la arteria mamaria interna y la arteria coronaria enferma <sup>7</sup>. En 1957 Bailey y Longmire realizaron los primeros casos de endarterectomía coronaria con visión directa, sin circulación extracorpórea y cerrando la arteriotomía con parches de vena safena o de pericardio autólogo <sup>8</sup>. En 1961 Senning publicó un caso de endarterectomía coronaria con circulación extracorpórea, facilitando la técnica. En 1962 Sones y Shirey desarrollaron la coronariografía coronaria selectiva, con un catéter capaz de cateterizar los ostia coronarios e inyectar contraste en ellos de manera selectiva. Esta aportación permitió dirigir la cirugía de revascularización coronaria a las arterias y segmentos realmente enfermos. También en 1962 Sabiston y Garret realizaron la primera derivación aorto-coronaria con autoinjerto venoso y, siete años más tarde, seguía permeable <sup>9</sup>.

La aportación más crucial para la cirugía de revascularización miocárdica llegó en 1964, cuando Kolesov realizó la primera derivación coronaria de arteria mamaria interna (AMI) a arteria descendente anterior (DA) <sup>10</sup>. En mayo de 1967, Effler y Favaloro empezaron a realizar derivaciones aorto-coronarias con autoinjerto de vena safena invertida y, cuatro años más tarde, habían realizado 741 intervenciones de este tipo. Fueron sus trabajos los que sentaron las bases de la cirugía coronaria tal y como se

conoce hoy en día <sup>11</sup>. En 1971, Flemma *et al* describieron la técnica y las ventajas de las anastomosis coronarias secuenciales, en las que un mismo injerto venoso era utilizado para más de una anastomosis distal<sup>12</sup>.

Las bases establecidas por estos autores fueron fundamentales para el desarrollo de la cirugía coronaria tal y como la conocemos hoy en día.

## **2.1.2. PRINCIPIOS BÁSICOS**

La base de la cirugía coronaria es el puente, *bypass*, para hacer que el flujo sanguíneo llegue desde un vaso sano hasta el área isquémica del corazón.

La derivación aorto-coronaria clásica se lleva a cabo mediante la conexión de la aorta con las arterias coronarias, en los segmentos distales a donde estas presentan las lesiones estenóticas, empleando para la misma un conducto vascular (venoso, arterial o protésico).

El injerto venoso más empleado es la vena safena interna dispuesta de manera invertida (debido a la presencia de válvulas unidireccionales en su interior), aunque también se han empleado la vena cefálica y la vena mamaria, cuyo uso ha desaparecido. El principal problema del injerto de vena safena interna es la disminución progresiva de su permeabilidad a lo largo del tiempo. Tradicionalmente, se comprobó que entre el 10 y el 26% están ocluidas el primer año<sup>13,14</sup>, el 50% están ocluidas a los diez años y, del 50% permeables a los diez años, la mitad presentan cambios ateroscleróticos significativos<sup>15,16</sup>. Actualmente se puede considerar que la permeabilidad es mayor gracias al empleo habitual de fármacos inhibidores de la agregación plaquetaria y la reducción agresiva de los niveles de LDL sanguíneo<sup>17</sup>, consiguiendo tasas de permeabilidad del 95% a los 5 años, del 71% a los diez años y del 32% a los 15 años<sup>18</sup>.

Los injertos arteriales pueden emplearse pediculizados (conservando uno de sus extremos en su lugar anatómico) o bien libres (seccionando ambos extremos de su lugar anatómico y realizando posteriormente una anastomosis proximal y una distal). El injerto arterial pediculizado más empleado es la arteria mamaria interna izquierda, que mantiene su origen en la arteria subclavia. Tiene una excelente permeabilidad a largo plazo: 98% a los cinco años, 95% a los diez años y 88% a los quince años<sup>18</sup>, por lo que es el injerto arterial de elección para la arteria interventricular anterior o descendente anterior, que es la arteria más importante del corazón. Otros injertos arteriales pediculizados empleados son la arteria mamaria interna derecha y la arteria gastroepiploica.

Los injertos arteriales libres más empleados son la arteria radial, que puede presentar su anastomosis proximal directamente sobre la aorta, o sobre algún otro injerto como la arteria mamaria<sup>19-21</sup> y la arteria mamaria interna derecha, que también puede ser empleada como injerto arterial libre, realizando su anastomosis proximal, al igual que la arteria radial, sobre otro injerto o directamente sobre la aorta<sup>22</sup>. La permeabilidad de la arteria mamaria interna derecha es del 96% a los cinco años, del 81% a los diez años y del 65% a los quince años. La permeabilidad de la arteria radial es del 96% al año y del 89% a los cuatro años<sup>18</sup>.

Otros injertos arteriales usados sólo ocasionalmente son la arteria epigástrica inferior, la arteria esplénica o la arteria intercostal, con resultados subóptimos.

### **2.1.3. INDICACIONES**

La prueba diagnóstica de elección para la arteriopatía coronaria es la angiografía coronaria o coronariografía. Consiste en la inyección de contraste endoluminal en las

arterias coronarias a través de sus *ostia* para evaluar los defectos de repleción, que reflejan placas coronarias que reducen el diámetro endoluminal de las mismas. En la coronariografía una lesión del 50% se considera moderada y equivale a una pérdida real del área transversal del vaso del 75%. Una lesión del 70% se considera severa y equivale a una pérdida real del área transversal del vaso del 90%.

En el tratamiento de la EAC hay tres opciones: tratamiento médico, intervencionismo percutáneo y cirugía de revascularización miocárdica.

- **El tratamiento médico** incluye optimizar los hábitos de vida y administrar fármacos antianginosos, frenadores e hipolipemiantes.

- **El intervencionismo percutáneo**, dilata las áreas coronarias estenóticas con un catéter con balón (angioplastia), comprimiendo la placa arteriosclerótica contra la pared del vaso. Para impedir que vuelva a generarse, completa el procedimiento con el implante, en dicha zona, de un *stent* o muelle que mantiene abierta la luz del vaso justo en la zona de la estenosis.

- **La cirugía de revascularización miocárdica** restablece el flujo coronario a partir del área de la lesión, ya que la anastomosis del injerto se hace distal a la lesión del vaso.

Actualmente el intervencionismo coronario goza de grandes avances tecnológicos: *stents* recubiertos de fármacos, catéteres capaces de romper y extraer trombos, ecografía intracoronaria, etc. Además, hoy en día, prácticamente todas las lesiones coronarias son abordables por intervencionismo. A pesar de ello, la indicación de cada procedimiento tiene que tener en cuenta la presentación clínica, la severidad de la angina, la extensión de la isquemia, la respuesta al tratamiento médico, la localización anatómica de las lesiones, los riesgos de cada técnica y, sobretodo, que la permeabilidad a largo plazo se ha demostrado superior con el tratamiento quirúrgico<sup>23</sup>.

Por este motivo, en el año 2010 y por primera vez en la historia, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Asociación Europea de Cirugía Cardio-Torácica (EACTS) publicaron las guías conjuntas de actuación para la revascularización miocárdica<sup>24</sup>. Las guías destacan que debe existir un “*heart team*” o “equipo del corazón” formado por cardiólogos, cardiólogos intervencionistas y cirujanos cardíacos. Cada paciente debe ser considerado por el equipo antes de decidir la estrategia de revascularización a seguir. Un error común en muchos centros es el de realizar revascularización percutánea *ad hoc* es decir, inmediatamente después de establecer el diagnóstico por coronariografía (con el paciente aún en la mesa de hemodinámica). En un estudio de más de 38000 pacientes en los que se realizó revascularización percutánea *ad hoc*, se observó cómo el 30% cumplían criterios de revascularización quirúrgica<sup>25</sup>. De hecho, el éxito de la revascularización *ad hoc* en pacientes con EAC estable no radica en hacerla *ad hoc per se*, sino que radica en factores dependientes del estado del paciente y del tipo de lesión<sup>25</sup>.

- Así pues, la primera indicación a tener en cuenta tras el diagnóstico de la EAC es cuándo es necesario el **intervencionismo coronario percutáneo *ad hoc*** (Tabla 1).

- La segunda indicación a considerar es la de **la revascularización en EAC estable**. Las dos principales indicaciones de la revascularización son el pronóstico y/o la persistencia de síntomas a pesar del tratamiento médico óptimo.

Se han hecho múltiples revisiones comparando el tratamiento médico optimizado (TMO) y el intervencionismo coronario percutáneo (ICP). Cabe destacar el estudio COURAGE<sup>26</sup>, en el que se aleatorizaron 2287 pacientes con EAC significativa en dos grupos: TMO sólo o bien TMO e ICP. Los autores concluyen que en la EAC estable, el ICP añadido al TMO no reduce la mortalidad, ni el infarto de miocardio, ni los efectos cardíacos adversos a largo plazo respecto al TMO sólo.

Cuando se compara el TMO con la cirugía de revascularización miocárdica, sí se demuestra una mayor supervivencia con la cirugía. El beneficio es mayor especialmente en pacientes con enfermedad de tronco común, de tres vasos, de tercio proximal de la arteria descendente anterior, fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida y con síntomas severos<sup>27</sup>.

La principal discusión en la EAC estable viene al comparar la cirugía de revascularización con el intervencionismo coronario: En lesiones aisladas de tercio proximal de arteria descendente anterior, la cirugía y el ICP no presentan diferencias en cuanto a mortalidad o incidencia de infarto o accidente cerebro vascular pero sí se ha demostrado que el ICP tiene mayor recurrencia de angina y mayor necesidad de revascularización del vaso al año y a los cinco años<sup>28</sup>.

En la enfermedad coronaria multivazo, hay muchos estudios aleatorizados que comparan ICP con cirugía. Únicamente hay un estudio, el MASS II, que compara TMO, ICP y cirugía. La conclusión general es que incidencia global de muertes es similar a los 5 y a los 10 años entre los tres tratamientos. A los 5 años tampoco hallan diferencias estadísticamente significativas entre TMO e ICP en cuanto a la aparición de eventos adversos, infarto agudo de miocardio o la necesidad de nueva revascularización. La cirugía sí reduce la incidencia de evento isquémico agudo a los 10 años, reduce la incidencia de muerte de origen cardíaco a los 10 años, reduce la necesidad de nueva revascularización (a los 10 años 7% en cirugía versus 40% en TMO e ICP) y reduce la recurrencia de la angina a los 5 y a los 10 años. A los 10 años se demuestra que la cirugía ejerce efecto protector respecto al TMO y al ICP y, a su vez, el ICP ejerce efecto protector respecto al TMO. La cirugía se demostró factor predictor independiente de mayor supervivencia<sup>29,30</sup>. La revascularización completa se produce en más porcentaje de casos en los pacientes de cirugía que en el ICP, 74% *versus* 41%, resultados

similares a los del estudio BARI<sup>31</sup>. En el estudio BARI, comparando cirugía e ICP, la supervivencia a los 10 años era similar, excepto en pacientes diabéticos, en los que la cirugía tenía mejor supervivencia. Una limitación de estos estudios es que seleccionaban la población incluida, generalmente con angina estable, enfermedad multivaso y fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Un estudio reciente, el SINTAX<sup>32</sup>, incluye en su seguimiento a 5 años, 1800 pacientes de todo tipo con enfermedad de tronco común y/o de tres vasos que son aleatorizados entre ICP y cirugía. También incluye pacientes sólo tributarios de tratamiento quirúrgico por la complejidad de las lesiones y pacientes sólo tributarios de ICP por el elevado riesgo quirúrgico. El estudio SINTAX establece también una escala angiográfica de complejidad de las lesiones coronarias: la escala SINTAX. La cirugía tiene menor incidencia de eventos adversos, infarto agudo de miocardio y de revascularización. La incidencia de muerte por cualquier causa no presentaba diferencias y la incidencia de accidente vascular cerebral, si bien en un principio es superior en la cirugía, tras 4 semanas el riesgo se asemeja<sup>33</sup>. La conclusión, en resumen, destaca que la cirugía de revascularización es el tratamiento de elección en la EAC estable de tronco común y/o de tres vasos.

Otro estudio actual importante al respecto es el estudio FREEDOM, en el que analizaron 1900 pacientes diabéticos con enfermedad multivaso comparando ICP con *stents* fármaco-activos *versus* cirugía coronaria. Tras un seguimiento de cinco años, concluyen que la cirugía coronaria es superior al ICP en estos pacientes, ya que presenta menor incidencia de eventos adversos, de infarto de miocardio, de muerte por cualquier causa y de revascularización, aunque presenta mayores eventos neurológicos<sup>34</sup>. Asimismo, la cirugía tiene un coste inicial superior pero es altamente coste-efectiva en pacientes diabéticos con enfermedad de tres vasos<sup>35</sup>.

- La tercera indicación a considerar es la de la revascularización en **los síndromes coronarios agudos**, resumida en las Tablas 3 y 4.

**Tabla 1:** Indicaciones de intervencionismo coronario percutáneo *ad hoc* versus tratamiento quirúrgico diferido.

<b>ICP <i>ad hoc</i></b>
Pacientes hemodinámicamente inestables (incluyendo <i>shock</i> cardiogénico)
Lesión culpable en SCAEST y SCASEST
Pacientes estables de bajo riesgo con enfermedad de uno o de dos vasos (excluida la lesión de descendente anterior proximal) y morfología favorable (coronaria derecha, circunfleja no ostial, descendente anterior media o distal)
Lesiones re-estenóticas no recurrentes
<b>Revascularización diferida</b>
Lesiones con morfología de alto riesgo
Fallo cardíaco crónico
Insuficiencia renal (aclaramiento renal <60mL/min), si volumen de contraste total requerido >4mL/Kg
Pacientes estables con enfermedad multivaso incluyendo implicación de la descendente anterior
Pacientes estables con lesión ostial o proximal compleja de la descendente anterior
Cualquier evidencia clínica o angiográfica de alto riesgo relacionado con el procedimiento de ICP <i>ad hoc</i> .

Reproducida de “The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Eur J Cardiothorac Surg 2010;38:S1-S52”<sup>24</sup>.

Tabla 2. Indicaciones para ICP o para cirugía en pacientes con EAC estable y lesiones abordables mediante ambas técnicas.

Subconjuntos de EAC según anatomía	Favorece a la Cirugía Coronaria	Favorece al ICP
1 o 2 vasos (excepto DA proximal)	IIb C	I C
1 o 2 vasos (incluida DA proximal)	I A	IIa B
Lesiones simples de 3 vasos, revascularización completa asequible mediante ICP, puntuación SYNTAX $\leq$ 22	I A	IIa B
Lesiones complejas de 3 vasos, revascularización completa no asequible mediante ICP, puntuación SYNTAX $\geq$ 22	I A	III A
Tronco común (aislado o con afectación ostial de 1 vaso)	I A	IIa B
Tronco común (con afectación de la bifurcación)	I A	IIb B
Tronco común + 2 o 3 vasos, puntuación SYNTAX $\leq$ 32	I A	IIb B
Tronco común + 2 o 3 vasos, puntuación SYNTAX $\geq$ 33	I A	III B

Reproducida de “The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Eur J Cardiothorac Surg 2010;38:S1-S52”<sup>24</sup>.

Tabla 3. Recomendaciones para la revascularización en síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.

Especificación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
Una estrategia invasiva está indicada en pacientes con: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Puntuación GRACE <math>&gt;140</math> o al menos un criterio de alto riesgo.</li> <li>• Síntomas recurrentes</li> <li>• Isquemia inducible en test de estrés.</li> </ul>	I	A
Una estrategia invasiva precoz ( $<24$ h) está indicada en pacientes con puntuación GRACE $>140$ o múltiples criterios alternativos de alto riesgo.	I	A
Una estrategia invasiva diferida ( $>72$ h) está indicada en pacientes con puntuación GRACE $<140$ o la ausencia de múltiples criterios alternativos de alto riesgo pero con síntomas recurrentes o isquemia inducible por estrés.	I	A
Los pacientes de alto riesgo isquémico (angina refractaria, con insuficiencia cardíaca asociada, arritmias o inestabilidad hemodinámica) tienen que ser considerados para angiografía coronaria emergente ( $<2$ h).	IIa	C
Una estrategia invasiva no debe realizarse en: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Riesgo global bajo.</li> <li>• Riesgo alto para un diagnóstico o intervención invasivos.</li> </ul>	III	A

Reproducida de “The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Eur J Cardiothorac Surg 2010;38:S1-S52”<sup>24</sup>.

Tabla 4. Recomendaciones para la revascularización en síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

Especificación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
Implementación de una red con buen funcionamiento basada en el diagnóstico pre-hospitalario, transporte rápido al centro más cercano con programa de ICP primario.	I	A
Los centros de ICP primario deben estar disponibles 24h al día los 7 días de la semana, deben ser capaces de iniciar el ICP primario antes de los 60 min. de la llamada inicial.	I	B
En caso de fibrinólisis, el inicio pre-hospitalario en un transporte medicalizado debe ser considerado y la dosis completa debe ser administrada.	IIa	A
Con la excepción del <i>shock</i> cardiogénico, el ICP (sea primario, de rescate o post-fibrinólisis) debe limitarse a la lesión culpable.	IIa	B
En centros con ICP, las admisiones intermedias innecesarias en urgencias o en cuidados intensivos deben ser evitadas.	III	A
El uso sistemático de balón de contrapulsación, en ausencia de inestabilidad hemodinámica, no está recomendado.	III	B

Reproducida de “The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Eur J Cardiothorac Surg 2010;38:S1-S52”<sup>24</sup>.

## 2.2. TRES TIPOS DE CIRUGÍA CORONARIA

Una vez establecidas las indicaciones de cirugía de revascularización, a continuación se expondrán las tres técnicas existentes para realizarla:

- Cirugía de revascularización Con Circulación Extracorpórea (CEC)
- Cirugía de revascularización Sin Circulación Extracorpórea (Sin CEC)
- Cirugía de revascularización con Mini circulación Extracorpórea (Mini CEC)

### 2.2.1. CON CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

La cirugía cardíaca va estrechamente ligada a la CEC. Cuando se pretenden abrir cavidades cardíacas para intervenir defectos congénitos, válvulas cardíacas, grandes vasos, etc., sin el uso de la CEC tales cirugías no son posibles. La CEC consiste en un circuito que drena la sangre que llega al corazón, la oxigena y la devuelve a la circulación sistémica. Por tanto, la máquina de CEC, en síntesis, hace la función de bomba del corazón y la de oxigenación de los pulmones. La CEC fue desarrollada principalmente por Gibbon<sup>36</sup>, quien tras perder un paciente por embolia pulmonar, pasó veinte años ideando éste sistema capaz de hacer un *bypass* cardio-pulmonar; un sistema que hace que la sangre se oxigene y pase a la circulación sistémica sin pasar por el corazón ni por los pulmones.

El sistema consiste en drenar la sangre que llega al corazón mediante una o dos cánulas, que mediante orificios situados en la zona de las venas cavas superior e inferior, recogen el drenaje venoso sistémico que llega al corazón y lo llevan hacia un reservorio. El reservorio es un recipiente situado en la máquina de circulación extracorpórea. El drenaje de la sangre hacia él puede hacerse por gravedad, que es la forma más frecuente, situando la máquina a una altura inferior a la del paciente, o bien de forma activa, conectando un sistema de vacío al drenaje venoso. La sangre que llega

al reservorio, pasa por un oxigenador y por un intercambiador de calor, generalmente ambos en una sola unidad, conectada a un circuito de agua de temperatura modificable y a un circuito de oxígeno. La sangre entra en esta unidad, donde pasa por el intercambiador de calor primero, que consiste en una bobina donde el agua caliente (o fría cuando convenga) le intercambia calor, calentando la sangre o enfriándola según necesidades. A continuación la sangre con la temperatura adecuada pasa al oxigenador, que es un recipiente que contiene membranas de poros muy finos donde el oxígeno puede pasar a la sangre y el dióxido de carbono puede salir de ella. De esta manera, la sangre del reservorio pasa por el oxigenador-intercambiador de calor, donde modifica su temperatura y se oxigena. A continuación, gracias a un sistema de bombeo, que suele ser de rodillos o de bomba centrífuga, la sangre es devuelta a la circulación sistémica a través de una cánula que llega a la aorta.

Éste es el principio fundamental de la CEC. Ahora bien, el sistema completo de CEC puede incluir otros sistemas de succión: un aspirador de campo, que recoge la sangre del campo quirúrgico y la lleva al reservorio y un sistema de descompresión cardíaca llamado *vent*, que se inserta en el ventrículo izquierdo y drena la sangre que contiene para evitar la distensión del ventrículo. También suele incluir un sistema de cardioplegia, que lleva una solución capaz de parar el corazón, lo mantiene parado con dosis de recuerdo e infunde una solución de reperfusión para hacer latir de nuevo al corazón.

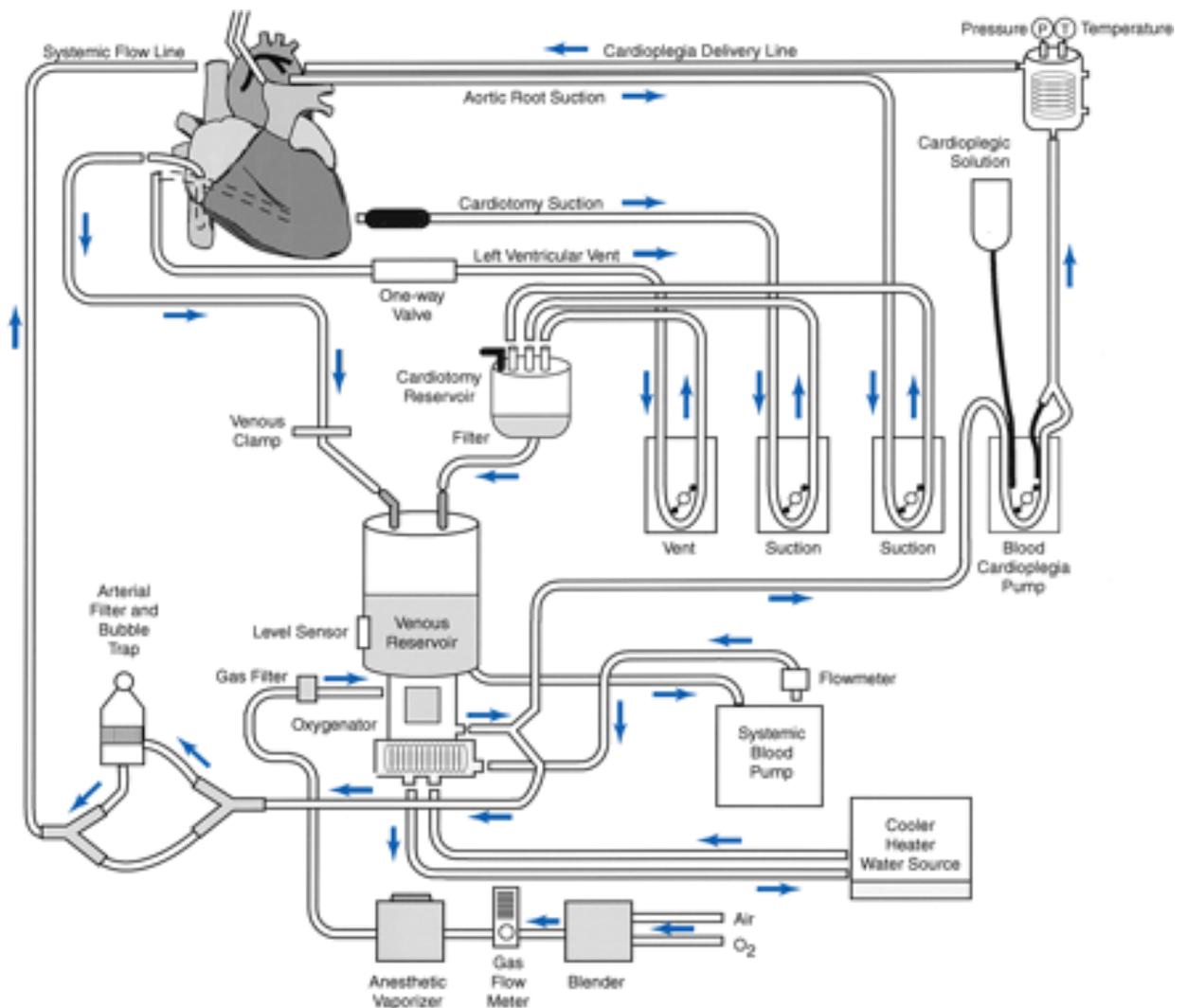
Para facilitar el control y la sincronización de todos estos sistemas, el circuito incorpora diversos puntos de recogida de muestras de sangre y de monitorización de presión de línea, de temperatura, de saturación de oxígeno, de gasometría sanguínea, de pH, etc.

El circuito entero se resume en la figura 1.

Para que la CEC sea posible, es esencial el descubrimiento de McLean y

Howell: la heparina. Si la sangre entrara en el circuito de CEC sin heparinizar se coagularía dentro del mismo y fallaría todo el sistema. Por tanto, la anticoagulación con heparina es esencial para que la sangre circule por el sistema de CEC durante toda la intervención. La heparinización necesaria para la CEC es de aproximadamente 3mg/Kg, controlando los niveles de anticoagulación con el TCA (tiempo de coagulación activado).

**Figura 1.** Esquema del circuito de circulación extracorpórea.



Reproducida de "Cardiac Surgery in the Adult, 3rd Edition: Edited by Lawrence H. Cohn. 2007, New York, New York, McGraw-Hill Professional".

El procedimiento convencional de la CEC es el siguiente:

- Canulación del corazón y establecimiento de la CEC. La sangre venosa sistémica que llega al corazón se drena hacia la máquina de CEC, se oxigena y se reinfunde a la arteria aorta. De esta manera, el corazón sigue latiendo pero vacío, haciendo la CEC la función de asistencia ventricular. La mayoría de intervenciones Con CEC se realizan con el corazón parado, por lo que se pinza la aorta para separar al corazón de la circulación sistémica. Para evitar un infarto masivo de miocardio debido a la falta de riego por los ostia coronarios provocada por la pinza aórtica, se infunde cardioplegia, que para al corazón y lo mantiene en reposo. De esta manera, el miocardio sufre menos la isquemia. Para optimizarlo, se coloca un catéter de *vent* o de descompresión cardíaca, que mantiene vacío al ventrículo izquierdo, sin tensión en la pared, reduciendo más el consumo de oxígeno durante la parada cardíaca controlada.

Con todo este sistema en marcha, la CEC oxigenando la sangre y reinfundiéndola a la circulación sistémica y el corazón parado y relativamente exangüe, se desarrollan la mayoría de intervenciones en cirugía cardíaca. En este estado, se pueden abrir las cavidades cardíacas para reparar defectos congénitos, intervenir válvulas, etc. También Con CEC, se puede realizar cirugía de revascularización miocárdica.

La cirugía coronaria Con CEC es la técnica de cirugía de revascularización más expandida a nivel mundial pero, como veremos, no está exenta de efectos nocivos, por lo que han surgido nuevas técnicas de cirugía coronaria.

## 2.2.2. CIRUGÍA SIN CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

La cirugía coronaria Con CEC está ampliamente extendida y, sin duda, tiene ventajas importantes pero, es fácil entender que comporta múltiples alteraciones. Es un sistema muy útil en cirugía cardíaca y la cirugía coronaria no es una excepción, pero provoca grandes alteraciones en la fisiología del medio interno. Es un circuito poco fisiológico donde la sangre sale del cuerpo, contacta con superficies extrañas y se reinfunde de manera continua durante la mayor parte de la intervención. Este contacto con las superficies extrañas, tanto con los tubos sintéticos del circuito de perfusión como con el pericardio y la membrana de oxigenación, desencadena una reacción de defensa que activa una respuesta inflamatoria a la circulación extracorpórea, se inicia un poderoso estímulo trombótico y la producción, liberación y circulación de sustancias vasoactivas y citotóxicas que afectan a todos los órganos y tejidos dentro del cuerpo.

Por tanto, pronto se empezaron a buscar alternativas que redujeran los efectos deletéreos de la CEC. La primera en surgir fue la cirugía coronaria Sin CEC. De hecho, la primera anastomosis conocida de arteria mamaria interna a arteria descendente anterior, fue realizada por Vasilii I. Kolesov Sin CEC. Él fue el primero en demostrar que la anastomosis coronaria con arteria mamaria interna, izquierda y/o derecha, podía resolver los síntomas de angina de pecho. Con sus colaboradores, hicieron más de 130 casos de revascularización coronaria Sin CEC entre 1964 y 1976<sup>37</sup>.

En mayo de 1967, René G. Favaloro adaptó la cirugía coronaria a la circulación extracorpórea, publicando 155 casos de cirugía coronaria en los que realizó, en total, 222 puentes empleando vena safena y arteria mamaria con una mortalidad operatoria del 5%. La cirugía coronaria Con CEC fue escogida por la mayoría de los grupos, siendo unos pocos los que siguieron con la cirugía Sin CEC. A partir de los años ochenta y, especialmente en la década de los noventa, cada vez fueron más los grupos que

retomaron la cirugía Sin CEC, intentando evitar los efectos perjudiciales de la cirugía Con CEC y, publicando incluso costes inferiores de la cirugía Sin CEC respecto a la CEC, pero generalmente, se trataba de enfermedad arteriosclerótica significativa de uno o de dos vasos.

La realización de anastomosis Sin CEC era muy difícil técnicamente, ya que en la cara lateral y en la cara posterior del corazón, la posición y el movimiento del corazón hacían muy compleja la cirugía. Algunos cirujanos habían desarrollado estabilizadores para reducir el movimiento del área del corazón donde trabajaban; ejemplos de ello fueron el sencillo depresor ideado por Grondin en 1975, el estabilizador de Delrossi y Lemolle<sup>38</sup> o el posicionador de Roux<sup>39</sup>. Todos idearon sus métodos para solventar la anastomosis de cara lateral y posterior. Raymond Cartier, del Montreal Heart Institute, ideó un sistema de estabilización del corazón que permitía abordar con éxito y con mayor comodidad las anastomosis en todas las caras del corazón, demostrando que la cirugía coronaria Sin CEC era posible también en la enfermedad de tres vasos<sup>40,41</sup>. Posteriormente se empezaron a comercializar sistemas de posicionamiento y de estabilización del corazón basados en la succión que facilitaron sobremanera las anastomosis, mejoraron la estabilidad hemodinámica al abordar las caras lateral e inferior y, en definitiva, permitieron que la cirugía Sin CEC renaciera desde la mitad de los años noventa hasta la actualidad.

### **2.2.2.1. VENTAJAS DE LA CIRUGÍA SIN CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA**

Hay numerosos estudios que comparan Sin CEC y CEC convencional, especialmente desde el punto de vista clínico. Numerosos estudios coinciden en que Sin CEC genera mortalidad equivalente a Con CEC, aunque esta afirmación suele darse analizando pacientes de bajo riesgo<sup>42,43</sup>. Cuando se analizan pacientes de alto riesgo, la

mayoría de autores demuestran que la cirugía Sin CEC reduce la mortalidad respecto a la CEC convencional<sup>44-46</sup>.

La cirugía coronaria Sin CEC pretende reducir los efectos nocivos de la CEC y proporcionar ventajas respecto a la CEC. Ventajas respecto a la CEC a tener en cuenta:

- La sangre no entra en contacto con superficies extrañas, por lo que genera menor inflamación y menor alteración de la coagulación.

- Reduce la hemodilución, ya que evita el cebado de circuitos externos y la solución de cardioplegia.

- Genera menor isquemia. El corazón se mantiene latiendo, sin pinzamiento aórtico ni parada cardíaca con cardioplegia, con lo que genera menor isquemia y menor síndrome de isquemia-reperfusión. El tiempo de isquemia durante una cirugía Con CEC y con pinzamiento aórtico es superior, en total, al tiempo de isquemia coronaria derivado de realizar las anastomosis Sin CEC. La isquemia multiregional puntual que se realiza al ocluir en el momento de la anastomosis a las arterias coronarias, genera menos daño que la isquemia global inducida por el pinzamiento aórtico y la parada cardíaca con cardioplegia en la CEC convencional<sup>47</sup>. Asimismo, la protección miocárdica con cardioplegia no evita cierto grado de sufrimiento.

- Gracias a mantener el corazón latiendo, mantiene el flujo sanguíneo pulsátil, lo cual se ha relacionado con menor tasa de complicaciones neuropsicológicas, renales y pulmonares.

Así pues, en lo que a la morbilidad se refiere, si bien se acepta que no presentan diferencias en cuanto a infarto agudo de miocardio postoperatorio o necesidad de revascularización, cada día más autores defienden que Sin CEC reduce la morbilidad respecto a la CEC convencional. Reduce la necesidad de transfusión de hemoderivados, reduce el tiempo de ventilación mecánica postoperatoria y las complicaciones

respiratorias, las complicaciones gastro-intestinales, reduce la disfunción renal, la incidencia de accidentes vasculares cerebrales y de disfunción cognitiva postoperatoria y la estancia en cuidados intensivos y la hospitalaria total<sup>45,48-51</sup>.

#### **2.2.2.2. DESVENTAJAS DE LA CIRUGÍA SIN CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA**

- Dificultad técnica. Durante la cirugía Con CEC el corazón se mantiene quieto, vacío y con la arteriotomía exangüe, lo cual facilita la anastomosis coronaria. En la cirugía Sin CEC, el corazón está lleno de sangre y latiendo, lo cual hace que la anastomosis tenga que hacerse con el corazón en movimiento. Además, la arteriotomía presenta cierto grado de sangrado. A pesar de los sistemas de posicionamiento y de estabilización, cada día mejores, sigue siendo técnicamente más compleja que la cirugía Con CEC, siendo algunos segmentos coronarios menos accesibles que Con CEC. Por este motivo, la curva de aprendizaje de esta técnica es más larga.

- Estabilidad hemodinámica. Debido a las modificaciones de posición y a la rotación del corazón, en algunos casos puede verse comprometida la estabilidad hemodinámica del paciente. Los motivos más frecuentes de inestabilidad son: insuficiencia mitral por torsión del corazón, disminución del retorno venoso por colapso de cavidades derechas, reduciendo la precarga y, por tanto, el gasto cardíaco y la presión arterial media. Isquemia cardíaca, reduciendo la contractilidad, con lo que aumenta la presión telediastólica ventricular reduciéndose la presión arterial media. La mayoría son temporales y controlables con modificaciones posturales y, en ciertos casos, con fármacos vasoconstrictores y/o inotrópicos. Para el caso de la isquemia derivada de la apertura de la coronaria para su anastomosis, se han desarrollado sistemas de “*shunt*” o de puente intracoronario, para que circule sangre mientras se realiza la

anastomosis. En el caso de corazones dilatados, la tolerancia a la movilización es peor.

- Exposición coronaria. Hay ciertos casos en los que tener el corazón lleno de sangre y latiendo, a pesar de los modernos sistemas de posicionamiento y de estabilización, puede dificultar la exposición correcta de la arteria coronaria para realizar la anastomosis. Éste es el caso por ejemplo de segmentos muy proximales de arterias marginales. Otras situaciones en las que la exposición puede ser complicada es el caso de las arterias intramiocárdicas, que algunos autores consideran contraindicación de Sin CEC.

En general, la tasa de reconversión a circulación extracorpórea, por cualquiera de los motivos citados, es muy variable. En la literatura se sitúa entre el 1 y el 11%. En el Hospital de la Santa Creu y de Sant Pau es del 1% gracias a la amplia experiencia en cirugía Sin CEC. Cuando se da la reconversión por inestabilidad hemodinámica severa, la evolución es favorable en más del 90% de los casos en la mayoría de las series<sup>52</sup>.

### **2.2.2.3. INDICACIONES DE LA CIRUGÍA SIN CEC:**

Los grupos quirúrgicos con más experiencia, llegan a defender el empleo de la cirugía Sin CEC en cualquier paciente pero, evidentemente, hay mucha controversia al respecto.

Los pacientes en los que la cirugía Sin CEC puede aportar mayores beneficios, según la literatura son:

- Pacientes con infarto agudo de miocardio reciente o con baja fracción de eyección del ventrículo izquierdo, ya que el riesgo de daño por isquemia-reperusión derivado de la CEC es mayor, obteniendo mejores resultados, en ambas situaciones, en cirugía Sin CEC<sup>53-55</sup>.

- Pacientes añosos (mayores de 80 años). Debido a su peor capacidad funcional y a la presencia de múltiples enfermedades concomitantes, se consideran un grupo de

alto riesgo. La cirugía coronaria Sin CEC tiene menor morbilidad clínica<sup>56,57</sup>, en especial menor aparición de accidentes vasculares cerebrales, proponiendo la cirugía coronaria Sin CEC como método para reducir los ictus en este grupo de pacientes respecto a la cirugía Con CEC<sup>58</sup>.

- Una de sus indicaciones más establecidas pasa por ser una contraindicación de la cirugía Con CEC: la aorta en porcelana. En ella la cirugía Sin CEC reduce el riesgo de embolias cerebrales<sup>59</sup>

- También es preferible en pacientes con patología vascular periférica y de troncos supraaórticos por el mismo motivo<sup>60</sup>.

- Insuficiencia renal preoperatoria. Evitar la circulación extracorpórea es reducir el riesgo de empeoramiento de la función renal. La insuficiencia renal preoperatoria es un factor independiente de peor pronóstico en los pacientes intervenidos con circulación extracorpórea<sup>61</sup>.

- Otra indicación, cada día más extendida, es la cirugía mínimamente invasiva, tanto por mini-toracotomía izquierda como mediante sistemas video-asistidos.

- La enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Algunos autores creen preferible emplear cirugía Sin CEC porque reduciendo la respuesta inflamatoria de la CEC se reduce la alteración de la permeabilidad capilar, reduciendo el edema pulmonar y la correspondiente insuficiencia respiratoria<sup>44</sup>.

- En los pacientes con diátesis hemorrágicas o alteraciones de la coagulación, la cirugía Sin CEC puede ser la técnica de elección, ya que reduce las alteraciones de la coagulación derivadas de la CEC. Evitar el empleo de la CEC se asocia a un mayor recuento y mejor función plaquetaria postoperatoria, menor fibrinólisis y menor sangrado postoperatorio, con la consiguiente reducción de la necesidad de transfusión sanguínea<sup>62,63</sup>.

Así pues, sus ventajas son incuestionables, aunque no hay consenso sobre unas

indicaciones absolutas claras, ya que dependen en cierto grado de la experiencia de cada cirujano; la cirugía Sin CEC es más operador dependiente que la cirugía Con CEC. En una revisión de 1000 pacientes, los datos de algunos grupos quirúrgicos reflejaron que realizaban entre el 75% y el 98% de sus cirugías coronarias Sin CEC<sup>64</sup>. Sin embargo, otros grupos no la usan en ningún caso.

#### **2.2.2.4. CONTRAINDICACIONES DE LA CIRUGÍA SIN CEC:**

No hay acuerdo sobre ninguna contraindicación absoluta para la cirugía Sin CEC, ya que depende de la experiencia de cada cirujano. Las contraindicaciones relativas más aceptadas son:

- Inestabilidad hemodinámica preoperatoria severa que no revierte a pesar de medidas farmacológicas o a pesar de balón de contrapulsación intraórtico. Para evitar la posible inestabilización hemodinámica durante el procedimiento, especialmente al abordar la cara lateral y la cara inferior.

- Insuficiencia mitral moderada-severa preoperatoria. Puede empeorar con la manipulación del corazón y provocar inestabilidad hemodinámica.

- Corazones con dilatación ventricular severa (diámetro telediastólico superior a 65-70mm). Por tener mayor tendencia a la inestabilidad hemodinámica con la movilización.

- Calcificación coronaria severa y difusa. Puede hacer muy dificultosa la oclusión coronaria temporal para su anastomosis. Se puede solventar con el empleo de *shunts* intracoronarios, aunque su introducción en este tipo de arterias puede provocar daño endotelial y rotura de placa arteriosclerótica.

- Arterias intramiocárdicas. Su disección con el corazón lleno, latiendo y sin un campo exangüe puede ser complicada, pudiendo llevar a revascularizaciones

incompletas o incluso a perforación de ventrículo.

- Arterias coronarias de pequeño calibre, inferior a 1 mm. Dificultad técnica sobreañadida por el movimiento del corazón.

- Arterias localizadas muy cerca del surco aurículo-ventricular. La exposición puede ser insuficiente y, un posicionamiento adecuado puede comportar inestabilidad hemodinámica.

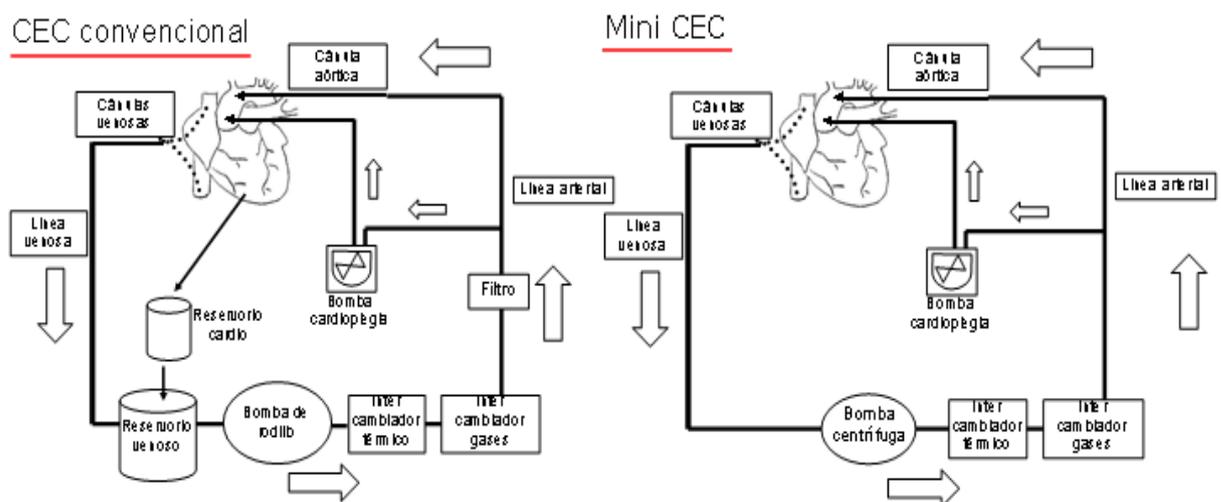
- Trombos intraauriculares. Podrían liberarse con la manipulación del corazón.

### 2.2.3. MINI CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

Para intentar evitar los efectos deletéreos de la CEC se desarrollaron dos estrategias fundamentales. Por una parte, mejorar los componentes de la propia CEC: evolucionaron los clásicos oxigenadores de burbujas al conocido oxigenador de membrana, se diseñó la bomba centrífuga como una alternativa a los cabezales de rodillo (todavía ampliamente usados), etc. Por otra parte, se idearon técnicas nuevas de cirugía coronaria, siendo la principal, la cirugía sin circulación extracorpórea. Posteriormente surgió una alternativa a la CEC, la cirugía con mini circulación extracorpórea (Mini CEC), que se basa en evolucionar los componentes propios de la CEC para reducir sus efectos negativos pero, también suprime elementos de la CEC.

La Mini CEC mantiene las ventajas de la CEC: una correcta estabilidad hemodinámica y la comodidad de trabajo propia de la CEC (campo quirúrgico exangüe y corazón parado), a la vez que pretende reducir sus efectos nocivos (Fig. 2).

**FIGURA 2:** Representación esquemática comparativa de un circuito de CEC convencional y de un circuito Mini CEC.



Reproducida de "Muñoz Guijosa, C. Cirugía Coronaria Sin Circulación Extracorpórea Versus Cirugía Coronaria Con Mini-Circulación Extracorpórea. Comparación de parámetros hematológicos y evolución postoperatoria. (2010)"<sup>65</sup>.

Los sistemas de mini circulación extracorpórea pueden definirse como un circuito cerrado (sin contacto entre la sangre y el aire), con bajo volumen de cebado (líneas del circuito cortas y de menor calibre, lo que supone menor hemodilución) y recubrimiento interno con sustancias biocompatibles (que buscan asemejarse a la superficie endotelial y disminuir de esta forma la inflamación y la activación por contacto)<sup>66,67</sup>.

### **2.2.3.1. COMPONENTES DE LOS SISTEMAS MINI CEC**

#### **2.2.3.1.1. OXIGENADOR DE MEMBRANA**

El oxigenador es uno de los componentes fundamentales de todos los sistemas de circulación extracorpórea, ya que es el que permite el proceso de intercambio de gases de la sangre en el exterior del cuerpo. Desde los inicios de la CEC y a lo largo del desarrollo tecnológico de la misma, el oxigenador es uno de los elementos que ha sufrido mayores variaciones. El oxigenador, al ser el elemento en el que la sangre entra en contacto con una superficie extraña de mayor extensión, es la parte más relacionada con la activación inflamatoria de todo el sistema de circulación extracorpórea. Por este motivo son múltiples los avances que se han desarrollado, desde los clásicos oxigenadores de burbuja, hasta los más modernos oxigenadores de membrana.

En estos últimos oxigenadores, y como ocurre en el intercambio gaseoso natural, no existe contacto directo entre la sangre y el gas, lo que se consigue interponiendo una delgada membrana semipermeable entre ambas fases. Esta membrana puede ser fundamentalmente de dos tipos: membrana líquida, actualmente en desuso, y membrana sólida. Las membranas sólidas son las utilizadas en la práctica totalidad de los oxigenadores. En un inicio se emplearon membranas sólidas no porosas o difusoras, en los que la oxigenación se produce por un proceso de difusión molecular que obedece a las leyes de Fick. Actualmente, y como evolución en las membranas de oxigenación, se

emplean las denominadas membranas microporosas. En éstas los gases no sufren un proceso de disolución-difusión, sino que atraviesan libremente su estructura a través de los poros, cuyo tamaño impide el paso de otras moléculas mayores, evitando de esta forma la pérdida hídrica o plasmática. Las fibras de la membrana están hechas con polipropileno microporoso. El tamaño del poro es de aproximadamente 0,01-0,07 $\mu$ . En función a la disposición de las fibras de la membrana existen diferentes tipos de oxigenador. Los empleados en los sistemas Mini CEC son los denominados oxigenadores capilares o de fibra hueca, en los que la membrana se fabrica formando capilares de 200-300 $\mu$  de diámetro. La eficiencia de este diseño los convierte en los mejores oxigenadores y los más empleados en la actualidad. La configuración estándar dispone que la sangre circule alrededor de las fibras capilares, y los gases circulen por el interior de las mismas. La transferencia del gas ocurre en el microporo e inicialmente hay una pequeña interfase gas/sangre en el inicio de la CEC. Las proteínas sanguíneas, inmediatamente tras entrar en contacto con el poro, y debido a un fenómeno de tensión superficial, forman una cubierta que hace que el gas difunda a través de la membrana, eliminando el contacto y la interfase. Gracias fundamentalmente a esta característica, la activación inflamatoria, la destrucción de elementos formes y la desnaturalización proteica producida, es menor respecto a la de los otros tipos de oxigenadores y, además, consigue un mayor tiempo de duración del mismo sin perder capacidad de oxigenación.

#### **2.2.3.1.2. BOMBA CENTRÍFUGA**

Es el elemento empleado como sistema mecánico de impulsión de la sangre en la Mini CEC. Para generar la impulsión sanguínea hay dos tipos fundamentales de cabezales de bomba:

a) **Las bombas de rodillo**, en las que el circuito en el que se encuentra la sangre es comprimido de manera circular por un rodillo que consta de dos o más cabezas,

generando de esta forma diferencia de presión y el movimiento de la sangre (este tipo de cabezales presenta el inconveniente de producir más lesión a los elementos formes sanguíneos).

b) **Los cabezales de bomba centrífugos**, en los que el flujo se genera gracias a la energía cinética transmitida al fluido desde una pieza circular y con aristas en su interior (cabezal), que rota a alta velocidad. En ellos la sangre entra de manera axial dentro del cabezal. Debido a la rotación a altas revoluciones de esta pieza, y gracias a la presencia en su interior de una serie de aspas o aristas, la sangre genera un vórtice, que es constreñido por la carcasa plástica externa, generando de esta forma una presión que permite que la sangre sea expulsada fuera del mismo. Las bombas centrífugas permiten alcanzar altos flujos sin grandes aumentos de presión. Las aspas o cámaras de las bombas centrífugas están diseñadas para evitar daños a los componentes de la sangre. Como consecuencia de generar una presión menor, así como no producir compresión sobre el circuito que lleva en su interior la sangre, este tipo de bombas centrífugas producen menor traumatismo a los elementos formes de la sangre<sup>68</sup> disminuyendo de esta forma parte de los efectos negativos de la CEC convencional y disminuyendo la activación inflamatoria.

#### ***2.2.3.1.3. CIRCUITO BIOCOMPATIBLE***

De manera semejante a lo que sucede con el oxigenador, que es el elemento del circuito en el que la sangre se pone en contacto con la superficie extraña de mayor extensión, las líneas del circuito son también elementos en los que se produce contacto con una gran superficie ajena. Uno de los principales métodos empleados para atenuar la respuesta inflamatoria producida por el contacto de la sangre con materiales extraños ha sido el desarrollo de circuitos recubiertos por materiales biocompatibles. La base teórica en la que se basa el recubrimiento con sustancias biocompatibles es intentar

imitar al sistema vascular, en cuya superficie endotelial se encuentra el heparan sulfato<sup>69,70</sup>.

El primer sistema, a la vez que el más estudiado y desarrollado, consistió en recubrir con heparina todas las cánulas y circuitos del sistema. Hoy en día se dispone de un mayor número de moléculas para el recubrimiento interior de los circuitos, tales como el poli-2-metoxietil-acrilato, proteínas sintéticas y fosforilcolina.

Hay dos tipos de recubrimiento con heparina disponibles en el mercado. Uno de ellos presenta la heparina unida iónicamente al polímero que compone los circuitos. El otro tipo de recubrimiento, el más empleado hoy en día en la práctica clínica habitual, utiliza un enlace covalente para unir la heparina a la superficie del circuito. Este tipo de enlace, de mucha mayor fuerza que el enlace iónico, confiere más estabilidad al recubrimiento de heparina, con lo que se permite un tiempo de circulación extracorpórea mayor sin perder las ventajas de la biocompatibilidad. Químicamente este enlace fue desarrollado en 1983, pero no fue hasta el principio de la década de los 90 cuando empezó a emplearse clínicamente<sup>71</sup>.

De forma más reciente se desarrolló el recubrimiento con fosforilcolina. La fosforilcolina es el principal extremo fosfolipídico de la capa externa de la membrana celular normal, y su carga eléctrica es neutra, lo que le confiere un comportamiento de baja trombogenicidad. La fosforilcolina se incorpora dentro de un copolímero que presenta propiedades hidrofílicas (metacrolfosforilcolina-lauril-metacrilato), dando lugar a un hidrogel. Con esta sustancia es sencillo recubrir una superficie formada con polímeros, de manera estable y segura durante largos períodos de tiempo. Este recubrimiento ha demostrado resistencia a la adhesión proteica, así como inhibición de la adhesión y activación plaquetaria gracias a una menor activación del factor XII<sup>72</sup>.

Son múltiples los efectos beneficiosos observados y estudiados que se asocian al

empleo de este tipo de circuitos con recubrimiento biocompatible. El efecto fundamental observado es la disminución de la respuesta inflamatoria gracias a la disminución de la activación del complemento, que se ha llegado a estimar de hasta el 45%. Esta reducción se produce fundamentalmente a expensas de la menor activación del factor C5<sup>73</sup>. Como consecuencia de la menor activación del complemento, la respuesta inflamatoria mediada por leucocitos, plaquetas y endotelio, se ve atenuada, lo cual puede ser constatado mediante la determinación de los niveles de lactoferrina, mieloperoxidasa, IL-6, IL-8 y radicales libres, que son mucho menores al usar estos circuitos, en lugar de los clásicos no recubiertos<sup>74</sup>. Además de observarse una disminución de la activación del complemento por la vía alternativa, el empleo de circuitos recubiertos también parece disminuir la activación por la vía clásica. Los niveles del complejo inhibidor kaliceína-C1 esterasa, un marcador de activación por contacto, son menores tras el uso de sistemas recubiertos con heparina, y se cree que la unión del factor XII a la heparina del recubrimiento puede ser la responsable de esta observación<sup>75</sup>. Otro efecto beneficioso asociado a estos sistemas es la mejor función plaquetaria observada tras las intervenciones en los que se han empleado estos circuitos. La menor activación de las plaquetas por el contacto con superficies ajenas produciría menor alteración de la hemostasia postoperatoria, ya que consigue un recuento plaquetario mayor a la vez que una función plaquetaria más preservada.

El empleo de este tipo de circuitos se ha asociado con reducción en el sangrado postoperatorio, menor necesidad transfusional<sup>76,77</sup>, menor empleo de soporte inotrópico, menor disfunción pulmonar, menor número de complicaciones tromboembólicas y menor número de alteraciones neurocognitivas<sup>78</sup>.

### **2.2.3.2. PRINCIPALES ELEMENTOS SUPRIMIDOS RESPECTO A LA CEC CONVENCIONAL**

Una de las bases teóricas de los sistemas Mini CEC es que, para disminuir la activación inflamatoria, se configura lo que se denomina un “sistema cerrado”, es decir, un sistema en el que la sangre no entra en contacto en ningún momento con el aire. Este es el mayor elemento diferencial respecto a la CEC convencional, de tal forma que toda una serie de elementos que forman parte del circuito de CEC convencional no están presentes en la Mini CEC. Los elementos suprimidos respecto a la CEC convencional son:

**1.- RESERVORIO DE CARDIOTOMÍA:** es el elemento diferencial más importante entre los dos sistemas. En la CEC convencional gran parte del volumen sanguíneo del paciente es acumulado en un reservorio externo, en el que la sangre entra en contacto con aire y superficies extrañas. El reservorio confiere gran seguridad a la perfusión, ya que siempre se cuenta con un volumen mínimo de reserva que permite mantener un flujo continuo con la bomba.

En la Mini CEC este elemento desaparece, de tal forma que la sangre queda dentro del espacio vascular del paciente. Con esto se elimina el contacto sangre-aire, convirtiendo a la Mini CEC en un sistema cerrado<sup>79</sup>. La pérdida del reservorio, y el que la sangre permanezca en el interior del paciente, supone que para un correcto funcionamiento del sistema, la comunicación entre cirujano, anestesiólogo y perfusionista debe ser muy estrecha para manejar, fundamentalmente de manera farmacológica y postural, el volumen sanguíneo del paciente, asegurando un correcto drenaje hacia el sistema Mini CEC y conseguir de esta forma un índice de flujo apropiado. El no tener reservorio presenta la ventaja antiinflamatoria del sistema cerrado, pero supone una cierta pérdida de seguridad, ya que si en algún momento el retorno hacia la Mini CEC falla (por

ejemplo por vasodilatación excesiva o por oclusión de la línea venosa) el flujo de la bomba disminuirá, hasta incluso llegar a desaparecer, con el riesgo que esto conlleva.

**2.- ASPIRADOR DE CAMPO:** la configuración de un sistema de CEC convencional presenta un aspirador que recoge la sangre del campo quirúrgico, que ha estado en contacto con el aire, y la dirige hacia el reservorio de cardiotorax, siendo posteriormente reinfundida al paciente. Este aspirador es un elemento fundamental de seguridad en este sistema, ya que cualquier pérdida sanguínea puede ser recuperada. En la Mini CEC este aspirador desaparece, para no reinfundir al paciente sangre que ha estado en contacto con el aire. De esta forma se debe ser extremadamente cuidadoso a lo largo de la intervención con las pérdidas sanguíneas, ya que es sangre que se pierde (o que deberá ser recogida con un sistema aspirador de recuperación celular). La supresión de este aspirador, aunque constituye una pérdida de seguridad del sistema, evita la reinfusión al paciente de sangre que ha estado en contacto con el aire, a la vez que disminuye la hemólisis asociada al proceso de aspiración sanguínea, con lo que se disminuye la inflamación atribuida a estos dos factores.

### **2.2.3.3. VENTAJAS DE LOS SISTEMAS MINI CEC**

#### ***2.2.3.3.1. DISMINUCIÓN DE LA HEMODILUCIÓN***

La disminución de la hemodilución en la Mini CEC se consigue a través del empleo de circuitos más cortos (menor volumen de cebado) y del empleo de una cardioplegia que consiste básicamente en potasio y magnesio, con lo que el volumen administrado para conseguir la parada cardíaca se reduce considerablemente. La administración de cardioplegia en la Mini CEC se realiza según el protocolo de Calafiore<sup>80</sup>, que consiste en el empleo de cardioplegia hemática, exclusivamente por vía anterógrada, normotérmica y con administración repetida cada 15-20 minutos.

Otro método empleado en la Mini CEC para disminuir la hemodilución es el

denominado “cebado retrógrado” del circuito. Con esta técnica, previamente a la instauración de la circulación extracorpórea, se reemplaza parte del volumen de cebado cristaloiide por sangre extraída del paciente a través de la cánula arterial (de ahí su denominación de retrógrado). El volumen de cebado total de un sistema Mini CEC es de aproximadamente 500-700cc, mientras que el de un circuito de CEC convencional es de aproximadamente 1200-1500cc. El empleo del cebado retrógrado permite disminuir aún más el volumen cristaloiide que se le infunde al paciente con estos mini-circuitos<sup>81</sup>.

#### **2.2.3.3.2. DISMINUCIÓN DE LA TRANSFUSIÓN**

A pesar de los numerosos avances que se han desarrollado en la cirugía cardíaca, la tasa de transfusiones asociada a la misma se sitúa entre el 30% y 80% de los pacientes, con todos los efectos negativos que esto conlleva<sup>82</sup>. Dos de los factores de riesgo más importantes asociados a la necesidad de transfusión postoperatoria son la pequeña superficie corporal y el bajo hematocrito preoperatorio.

Los elementos que caracterizan la Mini CEC se relacionan con una menor necesidad de transfusión al compararse con la CEC convencional<sup>76,81,83,84</sup>. Incluso se recomienda como alternativa respecto a la CEC convencional en pacientes con anemia preoperatoria<sup>85</sup>.

La menor hemodilución producida por un sistema de pequeña longitud y bajo volumen de cebado, permite disminuir la necesidad de transfusión asociada a la misma. El recubrimiento biocompatible ha demostrado en múltiples estudios una menor alteración de la coagulación en los pacientes intervenidos con este sistema<sup>77</sup>. El menor contacto con superficies extrañas se traduce en menor activación plaquetaria, menor activación de los factores de coagulación y menor alteración de los sistemas de fibrinólisis. Todos estos efectos permiten comprobar la presencia de un mayor recuento plaquetario y una mejor preservación de la función de las mismas. Estas observaciones

se traducen clínicamente en una menor necesidad de transfusión sanguínea<sup>83,86</sup>. El circuito cerrado, en comparación con los sistemas que emplean reservorio abierto, se ha relacionado con menor elevación del tromboxano  $\beta_2$  (indicativa de una menor activación plaquetaria) y de los productos de degradación de la fibrina (menor activación del sistema de fibrinólisis)<sup>87</sup>. La desaparición del aspirador de campo se ha relacionado con la menor necesidad de transfusión y la mejor preservación de la función plaquetaria<sup>74</sup>. En este estudio se observó que la sangre aspirada desde el campo quirúrgico, al haber estado en contacto con aire y con superficies no endotelizadas, era una sangre con altos niveles de factores inflamatorios y procoagulantes. Al eliminar el aspirador de campo se evitaba la reinfusión de esta sangre, con lo que disminuía la expresión de marcadores de activación plaquetaria y de activación de fibrinólisis, mejorando la coagulación y permitiendo una menor tasa de transfusión postoperatoria.

#### **2.2.3.3.3. DISMINUCIÓN DE LA MORBILIDAD Y MORTALIDAD**

La Mini CEC reduce la morbilidad y la mortalidad respecto a la CEC convencional<sup>88-91</sup>.

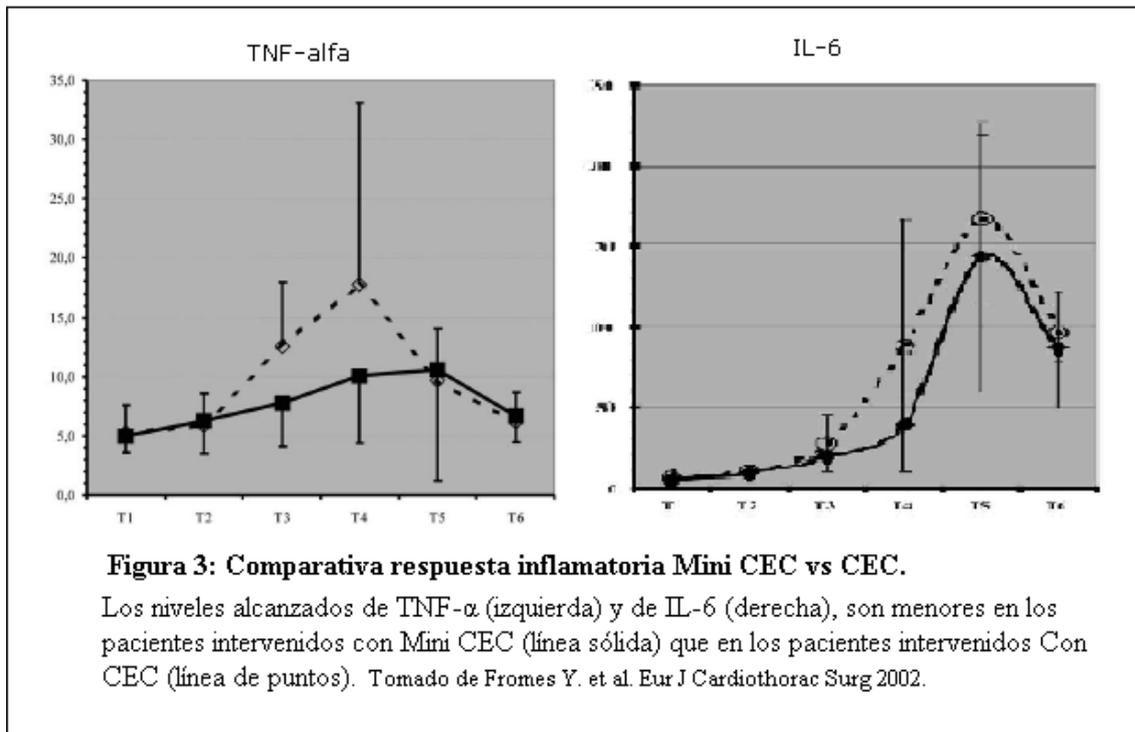
Remadi *et al* realizaron un estudio prospectivo y aleatorizado en 200 pacientes coronarios, intervenidos la mitad con Mini CEC y la mitad con CEC convencional. Mini CEC redujo la mortalidad en un 1%, aunque la diferencia no resultó estadísticamente significativa, y disminuyó la necesidad de transfusión, la necesidad de soporte inotrópico por bajo gasto cardíaco y la disfunción renal<sup>88</sup>. Stalder *et al* coinciden en que reduce la morbilidad y en consecuencia, obtienen una recuperación más rápida y con menor estancia hospitalaria que con la CEC convencional<sup>89</sup>. Haneya *et al* demuestran reducción de la necesidad de transfusión, de la disfunción renal, del daño miocárdico, de la estancia hospitalaria y de la mortalidad, especialmente en pacientes de alto riesgo<sup>84,92</sup>. Benedetto *et al* demuestran también que la Mini CEC se asocia de

manera independiente con reducción de la disfunción renal<sup>93</sup>. Otros autores coinciden con la reducción de eventos adversos y añaden la reducción de la incidencia de accidente vascular cerebral respecto a la CEC convencional<sup>91,94,95</sup>.

Puehler *et al* publican una experiencia de más de 2000 pacientes intervenidos de cirugía coronaria con Mini CEC. Detallan una mortalidad global del 2,3%, menor a la de su experiencia con CEC, con una tasa de transfusión de hematíes del 15.3%. Remarcan la reducción de la morbilidad respecto a la CEC convencional y establecen como factores predictivos de mortalidad en Mini CEC la FEVI<30%, la cirugía urgente y las dosis elevadas de catecolaminas<sup>96</sup>. El mismo grupo de autores en otros artículos recomiendan el uso seguro de Mini CEC también en pacientes con FEVI<30%<sup>96</sup> y no hallan diferencias significativas ni, por tanto ventajas, en el uso de Mini CEC respecto a CEC en cirugía urgente<sup>97</sup>.

#### **2.2.3.3.4. DISMINUCIÓN DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA**

La CEC desencadena la respuesta inflamatoria fundamentalmente por el contacto de la sangre con superficies extrañas y la consiguiente activación del complemento. La severidad de la respuesta inflamatoria varía en función de los pacientes, pero su aparición siempre presenta una potencial lesividad. En los sistemas de Mini CEC la disminución de la respuesta inflamatoria se pretende conseguir fundamentalmente mediante dos estrategias: circuitos biocompatibles y sistema cerrado. Son múltiples los estudios que han comparado la inflamación observada en la Mini CEC y la CEC, presentando la mayoría de ellos en sus resultados una menor respuesta inflamatoria asociada al grupo Mini CEC. En el estudio de Fromes *et al*<sup>67</sup> se observó una menor liberación de IL-6, TNF- $\alpha$ , elastasa y proteína S100 en el grupo Mini CEC (Fig. 3).



La mayoría de los estudios comparativos publicados concluyen que la Mini CEC es un buen sistema para disminuir la respuesta inflamatoria al compararse con la CEC. Yendo más lejos aún en la comparación de Mini CEC y CEC convencional, Bical *et al*<sup>98</sup> comparan ambas técnicas en la cirugía aórtica. Dado que es necesario un sistema de descompresión del ventrículo para tal cirugía, modificaron la Mini CEC incluyendo un sistema de descompresión, el conocido como *vent*. Esta modificación hace que la sangre contacte con el aire, siendo una Mini CEC modificada, semi cerrada, más proinflamatoria. Aún así, los incrementos de los niveles de TNF alfa y de IL-10 fueron inferiores en Mini CEC. IL-6 no varió entre grupos. IL-10 se correlaciona sobretudo con los niveles de IL-8, probablemente reducidos también en este grupo de Mini CEC.

## 2.3. RESPUESTA INFLAMATORIA

### 2.3.1. RESPUESTA INFLAMATORIA EN CIRUGÍA CON CEC *VERSUS* SIN CEC

La CEC provoca una respuesta inflamatoria muy importante y compleja con potenciales efectos adversos postoperatorios como por ejemplo insuficiencia renal, distrés respiratorio, complicaciones neurológicas, mayor sangrado postoperatorio, etc.

La CEC produce una activación directa de la respuesta inflamatoria a través fundamentalmente de tres mecanismos:

- Activación por contacto directo entre la sangre y las superficies extrañas del circuito,
- Daño por isquemia-reperfusión en los diferentes órganos vitales, y
- Endotoxemia como consecuencia de la traslocación de endotoxinas desde el intestino.

La respuesta inmune celular se produce fundamentalmente a través de los polimorfonucleares, que tras su activación y adhesión dan lugar a lesión endotelial y disfunción de órganos. La liberación de radicales libres de oxígeno supone un riesgo para la función miocárdica y pulmonar.

Las consecuencias de la respuesta inflamatoria varían desde un estado transitorio leve de inflamación hasta el denominado síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Los efectos inflamatorios que causa la circulación extracorpórea y las alteraciones de la cascada de coagulación que provoca se investigan desde los años ochenta<sup>99-104</sup>. La cirugía Sin CEC, durante los años ochenta y principios de los noventa, no era una práctica habitual, por lo que no encontramos estudios que comparen ambas técnicas en esos años. La cirugía coronaria Con CEC, en términos de respuesta

inflamatoria, tiene sus primeras comparaciones con la cirugía torácica o con la cirugía vascular mayor<sup>102-104</sup>, demostrando que generaba mayor respuesta inflamatoria y mayores alteraciones de la coagulación que estas técnicas. La mayor respuesta inflamatoria de la CEC viene dada por el contacto de la sangre con superficies extrañas (activación por contacto) en los tubos del circuito, en el oxigenador, etc. La heparinización, la hemodilución y la hipotermia también influyen a la respuesta inflamatoria y a la coagulación.

Desde principios de los años noventa, la cirugía coronaria Sin CEC se ha extendido y desarrollado por todo el mundo, permitiendo, ahora sí, tener la experiencia suficiente para comparar la respuesta inflamatoria de la cirugía Sin CEC *versus* la cirugía Con CEC convencional. La ausencia de la CEC en este tipo de cirugía haría pensar en un principio que la respuesta inflamatoria debería desaparecer, pero esto no es así, ya que la cirugía coronaria, al igual que cualquier otra cirugía mayor, produce por sí misma, independientemente de la técnica quirúrgica empleada, un trauma quirúrgico que desencadena una respuesta inflamatoria<sup>105</sup>. Se considera que en todas las cirugías mayores, la combinación de trauma quirúrgico, anestesia y lesión endotelial, son los elementos fundamentales que producen el desarrollo de la respuesta inflamatoria, independientemente de la participación de la CEC. La cirugía, en sí misma, comporta una respuesta inflamatoria sistémica y, la esternotomía y la toracotomía, que son las dos principales incisiones de cirugía cardíaca, son ciertamente traumáticas. Sólo por el acceso quirúrgico *per se*, antes de la conexión de la circulación extracorpórea ya se ha generado una respuesta inflamatoria importante, como se demuestra por ejemplo, en que la activación de los neutrófilos aumenta antes incluso de llegar a la fase de la heparinización del paciente<sup>106</sup>.

Lo que sí cabe esperar en cirugía Sin CEC es que la respuesta inflamatoria

desarrollada sea de menor intensidad que la observada en aquellos pacientes en los que se ha empleado la CEC. Para comprobar esto y, fundamentalmente, si la menor respuesta inflamatoria se traduce clínicamente en una mejor evolución postoperatoria y una reducción de la morbi-mortalidad, son múltiples los estudios que se han llevado a cabo (Tabla 5).

Las mayores diferencias encontradas entre la Sin CEC y la cirugía Con CEC se centran en las primeras horas de la intervención quirúrgica<sup>107</sup>. Gu *et al* investigaron la activación de la respuesta inflamatoria en la cirugía Sin CEC, y observaron que como consecuencia del trauma quirúrgico, se producía la activación del sistema del complemento y una respuesta inflamatoria sistémica, pero de menor envergadura que la observada con el uso de la CEC<sup>108</sup>. Strüber *et al* observaron un mayor aumento de marcadores biológicos de inflamación en aquellos pacientes intervenidos Con CEC respecto a los intervenidos Sin CEC. Los marcadores de inflamación estudiados en ambos casos fueron el factor de complemento activado 3a (C3a), IL8, TNF- $\alpha$ , IL-6 y la elastasa plasmática. Todos ellos mostraron un aumento significativamente mayor en los pacientes sometidos a CEC<sup>109</sup>. Asimismo, en el estudio de Matata *et al* se observó un aumento muy superior de los indicadores de lesión endotelial y estrés oxidativo en aquellos pacientes intervenidos Con CEC en comparación con los intervenidos Sin CEC<sup>110</sup>.

Sintetizando la información aportada por los cada día más numerosos estudios que comparan cirugía coronaria Con CEC y Sin CEC, la mayoría de artículos<sup>111-113</sup> coinciden en que la IL-6 aumenta sus niveles respecto a los basales en ambos grupos pero sin encontrar diferencias significativas. Corbi *et al*<sup>114</sup> concluyen que la secreción de IL-6 está más relacionada con el traumatismo quirúrgico *per se* que con la presencia o no de CEC.

Diversos marcadores de la inflamación: IL-8<sup>107,110,111,115</sup>, la IL-10<sup>111,113,115</sup>, la elastasa<sup>107,110,112,113</sup>, el TNF- $\alpha$ <sup>107,110,112,113</sup>, el receptor soluble de IL-2 (sIL-2R)<sup>116</sup>, algunos factores de complemento como por ejemplo C3a<sup>108,110</sup>, aumentan sus niveles basales en ambos tipos de cirugía (CEC y Sin CEC) pero se ha observado que los niveles pico alcanzados son mayores y de mayor rapidez de aparición en la cirugía Con CEC<sup>107</sup>. Una vez acabada la cirugía, los niveles vuelven a su origen inicial, con una curva de descenso semejante en ambos grupos, con lo que cabe pensar que en la fase postoperatoria, el factor más determinante es el trauma quirúrgico por sí mismo.

También aparecen niveles superiores en el grupo CEC de PCR<sup>116</sup>, leucocitos<sup>107</sup>, sE-selectina<sup>110</sup>, CD11b<sup>108</sup> y conjugados de monocitos-plaquetas<sup>108</sup>. La misma tendencia se ve con marcadores de estrés oxidativo como, por ejemplo, isoprostano i PF2 $\alpha$ -III en orina<sup>117</sup>.

Algunos autores<sup>105,111</sup>, apuntaron una relación directa entre la activación del complemento y la concentración de IL-6, IL-8, IL-10 y TNF- $\alpha$  pero Quaniers *et al*<sup>113</sup>, cuando comparan cirugía Con CEC convencional, CEC modificada con circuito cerrado y Sin CEC, obtienen concentraciones similares de IL-6, IL-8, mieloperoxidasa y de IL-10 en todos los grupos mientras que la activación del complemento, medida mediante el complejo terminal del complemento (CTC), es mayor en los grupos Con CEC y con CEC modificada. De ello deducen que no hay relación entre IL-6, IL-8 e IL-10 con la activación del complemento, pero sólo analizan los mediadores en cuatro momentos del proceso quirúrgico. Una posible crítica al estudio de Wan *et al*<sup>111</sup> es que realizan una media de dos anastomosis por paciente en el grupo Sin CEC y de tres en el grupo Con CEC, reduciendo aún más la isquemia del grupo Sin CEC y sesgando ligeramente la comparación a favor de este grupo.

Massoudy *et al*<sup>118</sup> observaron que, en cirugía coronaria Con CEC pero sin

oxigenador, usando los propios pulmones del paciente como oxigenador manteniendo la perfusión pulmonar (técnica de la circulación de Drew), se reducía significativamente la liberación de mediadores de la inflamación (IL-6 e IL-8) en comparación con la CEC convencional. Dos son los mecanismos propuestos: se reduce porque se mantiene el flujo pulmonar evitando la liberación de mediadores del pulmón conservando la capacidad pulmonar de eliminar mediadores de la inflamación circulantes y, se evita el uso de oxigenador, de manera que la sangre evita el contacto con una superficie extraña extensa. Probablemente no son mecanismos excluyentes. Otro estudio respalda sus resultados<sup>119</sup>.

Aunque todavía existe gran controversia sobre si estas diferencias observadas se traducen clínicamente en una mejor evolución, cada día es mayor el número de estudios que parecen demostrar que la cirugía Sin CEC presenta, al menos durante el período postoperatorio, una menor morbilidad. Ascione *et al*, en un estudio comparativo llevado a cabo sobre 60 pacientes, observaron mayor incidencia de infección esternal, intubación prolongada, pérdida sanguínea y necesidad de transfusión en el grupo intervenido Con CEC<sup>107</sup>.

En cuanto al estrés oxidativo, la cirugía Sin CEC provoca menor estrés que la cirugía Con CEC y, dentro de ésta, cuando reducimos el pinzamiento aórtico al mínimo o, mejor aún, cuando se realiza a corazón latiendo, sin pinzamiento, se reduce el estrés oxidativo hasta ser similar a la cirugía Sin CEC.

En lo que a la hemostasia se refiere, la cirugía Con CEC tiene mayor plaquetopenia y mayor activación de la fibrinólisis que la cirugía Sin CEC, pero sólo se ha demostrado en las primeras 24 horas del postoperatorio y además, no hay diferencias en la funcionalidad de las plaquetas ni en términos de activación plaquetaria ni endotelial. Durante el postoperatorio inmediato de la cirugía coronaria Con CEC hay

una activación de la cascada de coagulación que permite detectar aumentos en los niveles de fragmento de protrombina F1.2 y de complejos de trombina-antitrombina con la consiguiente activación de la fibrinólisis<sup>120</sup> y la detección de productos de la degradación de la fibrina<sup>104</sup> y de complejos de plasmina-antiplasmina<sup>121</sup>. La CEC produce alteraciones de la coagulación por el contacto de la sangre con superficies no endoteliales como los tubos del circuito y la membrana del oxigenador, pero también influyen el traumatismo quirúrgico en sí mismo y la aspiración y re-infusión intraoperatoria de sangre del campo quirúrgico. Estos dos últimos mecanismos pueden influir también en la cirugía Sin CEC, con un traumatismo quirúrgico similar y con el uso de recuperadores celulares. En la sangre, cuando contacta con el pericardio, se activan los monocitos, se genera una cascada inflamatoria y se pueden detectar en ella marcadores de formación de trombina y de fibrina<sup>122,123</sup>. Los recuperadores celulares, aunque lavan la sangre recuperada, no evitan del todo la re-infusión de sangre con citocinas proinflamatorias y con propiedades pro-coagulantes<sup>124</sup>. El traumatismo quirúrgico en sí mismo, se ha demostrado que es proinflamatorio, por ser un causante de liberación de citocinas proinflamatorias, y pro-coagulante, activando la vía extrínseca de la coagulación.

### **2.3.2. RESPUESTA INFLAMATORIA EN CIRUGÍA CON CEC VERSUS MINI CEC**

Son múltiples los estudios que han comparado la inflamación observada en la Mini CEC y la CEC, (Tabla 6), presentando la mayoría de ellos en sus resultados una menor respuesta inflamatoria asociada al grupo Mini CEC. En el estudio de Fromes *et al*<sup>67</sup> se observó una menor liberación de IL-6, TNF- $\alpha$ , elastasa, y proteína S100 así

como menores niveles de beta-tromboglobulina en el grupo Mini CEC. Dado que el TNF- $\alpha$  es una citocina con propiedades inotrópicas negativas, una conclusión de este estudio es que la Mini CEC podría ser una buena alternativa para aquellos pacientes con una peor función ventricular preoperatoria. En el estudio de Wippermann *et al*<sup>125</sup> se observó una reducción de la lesión celular del hematíe y una menor activación de la coagulación y de la fibrinólisis comparando Mini CEC con CEC convencional. En el estudio de Gerritsen *et al*<sup>126</sup> se comparó el estrés oxidativo asociado a Mini CEC, Con CEC y Sin CEC a través de la detección de ácido úrico y de malondialdehído en plasma, observando que las mayores cifras se obtenían Con CEC, las menores en Sin CEC y la Mini CEC mantenía un puesto intermedio entre ambas.

La mayoría de los estudios comparativos publicados (Tabla 6) concluyen que la Mini CEC es un buen sistema para disminuir la respuesta inflamatoria al compararse Con CEC.

### **2.3.3. RESPUESTA INFLAMATORIA EN CIRUGÍA SIN CEC VERSUS MINI CEC**

Muy pocos son los estudios que comparan cirugía coronaria Sin CEC *versus* Mini CEC.

Puehler *et al* compararon tres grupos de 558 pacientes intervenidos de cirugía coronaria Con CEC, Mini CEC y Sin CEC. La mortalidad hospitalaria global fue menor en los grupos Mini CEC y Sin CEC (3.2% y 3.7% respectivamente) que en el grupo Con CEC (6.9%) siendo la diferencia de las dos primeras respecto a CEC estadísticamente significativa. Mini CEC se demostró también equivalente a Sin CEC pero superior a Con CEC en la reducción del tiempo de ventilación mecánica

postoperatorio, de la necesidad de inotrópicos, de la transfusión de hemoderivados y del aumento de CK<sup>127</sup>. Panday *et al* realizan un estudio similar aunque con menor número de pacientes en los grupos Sin CEC y Mini CEC. La mortalidad fue comparable en los tres grupos, si bien Mini CEC y Sin CEC tuvieron menor morbilidad y menor necesidad de transfusión<sup>128</sup>. Los dos estudios previos coinciden en que el grupo Sin CEC presentó menor número de anastomosis distales.

De la literatura cuatro estudios merecen especial atención por ser los únicos prospectivos y aleatorizados que comparan específicamente Sin CEC con Mini CEC (Tabla 7).

El Dr. Muñoz-Guijosa en su Tesis Doctoral<sup>65</sup> realizó un estudio prospectivo y aleatorizado, en 230 pacientes, comparando aspectos clínicos y analíticos de ambas técnicas: Sin CEC y Mini CEC. Demostró que tenían morbilidad equivalente y, en términos analíticos, la única diferencia de interés resultó ser que la hemodilución provocada por la cirugía Sin CEC era menor en valores absolutos a la de Mini CEC, pero sin diferencias estadísticamente significativas. Ese estudio confirma que Sin CEC y Mini CEC son dos alternativas comparables clínicamente y sirvió de base para el presente estudio. El número de anastomosis distales de ambos grupos no presentó diferencias significativas, probablemente debido a la experiencia de este grupo en cirugía Sin CEC.

Wittwer *et al*<sup>129</sup> compararon cirugía coronaria Sin CEC y con Mini CEC en 120 pacientes. Al igual que Muñoz-Guijosa, no hallan diferencias en cuanto a las complicaciones postoperatorias, la necesidad de catecolaminas, el tiempo de ventilación mecánica, la estancia hospitalaria o la transfusión. No analizaron mediadores de la inflamación.

En términos de morbilidad y mortalidad, los autores coinciden que Mini CEC y

Sin CEC son técnicas equivalentes. En términos de inflamación destacan los siguientes trabajos:

Mazzei *et al*<sup>130</sup> hicieron un estudio prospectivo y aleatorizado en 300 pacientes intervenidos de revascularización coronaria, comparando 150 con Mini CEC y 150 Sin CEC. Analizaron la morbilidad y mortalidad concluyendo que son equivalentes entre Sin CEC y Mini CEC y, por tanto, que Mini CEC es una técnica segura. Según Mazzei *et al* la hemodilución provocada por la cirugía Sin CEC es similar a la de la Mini CEC, con un descenso del hematocrito similar y con equivalente necesidad de transfusión. El tiempo de estancia hospitalaria tampoco presentó diferencias. La libertad de angina y la mortalidad al año tampoco mostraron diferencias significativas. Analizando los resultados quirúrgicos, la revascularización era incompleta en más ocasiones en el grupo Sin CEC. Mazzei *et al* proponen la Mini CEC como técnica alternativa a la cirugía sin bomba para facilitar el abordaje de lesiones coronarias complicadas: llegaría a conseguir los beneficios de Sin CEC, reducir la morbilidad en pacientes de alto riesgo, facilitando la revascularización completa en casos de difícil acceso. En términos de inflamación, sólo analizaron IL-6 como mediador sistémico, CK como marcador de daño miocárdico y proteína S-100 como marcador de daño cerebral. En todas ellas observan un patrón de aumento similar comparando Sin CEC y Mini CEC; con niveles superiores en Mini CEC pero sin diferencias estadísticamente significativas. Esto se traduce, según los autores, en un pequeño mayor grado de daño sistémico, cardíaco y cerebral derivado de la circulación extracorpórea. Sugieren que el contacto de la sangre con las superficies extrañas y la longitud total del circuito son los determinantes principales de tal daño y consideran el grado de reacción inflamatoria sistémica, cardíaca y cerebral comparable entre Mini CEC y Sin CEC, sin diferencias estadísticamente significativas<sup>130</sup>.

Formica *et al*<sup>131</sup> hicieron un estudio prospectivo y aleatorizado comparando dos

grupos de 30 pacientes coronarios, un grupo Sin CEC y un grupo con Mini CEC. No encontraron diferencias en cuanto a morbilidad antes del alta. Los niveles de hemoglobina fueron superiores en el grupo Mini CEC pero no hubo diferencias en el sangrado postoperatorio ni en la necesidad de transfusión. Analizaron IL-6 y TNF- $\alpha$  en plasma y en sangre del seno coronario. Observaron como la IL-6 plasmática aumentaba más en el subgrupo Sin CEC a las 24 horas de la intervención. TNF- $\alpha$  plasmático presentó niveles superiores en el grupo Sin CEC en todo momento, pero sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Los niveles de IL-6 y de TNF- $\alpha$  del seno coronario presentaron un aumento similar en ambos grupos. Tampoco presentaron diferencias los niveles de troponina T plasmática, pero sí que los niveles de CK resultaron estadísticamente superiores en el grupo Mini CEC, aunque únicamente al final de la intervención. Esta observación fue atribuida a un mayor porcentaje de doble mamaria en el grupo Mini CEC, con mayor manipulación intratorácica. Concluyeron que Mini CEC es equivalente a Sin CEC en cuanto a reacción inflamatoria plasmática y miocárdica, con una morbilidad equivalente, y proponen que la liberación de marcadores de la inflamación no está afectada por el tipo de técnica (Mini CEC o Sin CEC) o por el pinzamiento aórtico, sino que consideran que es el acto quirúrgico *per se* el que causa la liberación de citocinas.

## TABLA 5: ESTUDIOS Y MARCADORES DE INFLAMACIÓN: CEC vs Sin CEC

Autor, revista, año	Estudio.- Comparativa	Nº Muestras por paciente	Marcadores estudiados	Resultados	Comentarios
Matata <i>et al</i> <sup>110</sup>  Ann Thorac Surg, 2000.	Inflamación y estrés oxidativo.  CEC vs Sin CEC (n=20)	Plasma (8 muestras)	<b>TNF-<math>\alpha</math></b> <b>IL-8</b> <b>C3a</b> <b>Elastasa de neutrófilos</b> <b>sE-selectina</b> <b>Hidroperóxidos lipídicos</b> <b>Carbonilos proteicos</b> <b>Nitrotirosina</b>	Todos los marcadores estudiados eran inferiores en los pacientes intervenidos Sin CEC	ELISA  Sin CEC reduce el estrés oxidativo y suprime la reacción inflamatoria observada con la CEC
Wan <i>et al</i> <sup>111</sup>  Ann Thorac Surg, 1999.	Inflamación y lesión miocárdica  CEC vs Sin CEC (n=44)	Plasma (7 muestras)	<b>TNF-<math>\alpha</math></b> <b>IL-6</b> <b>IL-8</b> <b>IL-10</b> <b>CK-MB</b> <b>Tnl</b>	<b>TNF-<math>\alpha</math></b> : niveles bajos en ambos grupos <b>IL-6 y CK-MB</b> : no diferencias entre ambos grupos <b>IL-8 e IL-10</b> : menores niveles en Sin CEC <b>Tnl</b> : menor en Sin CEC	Sin CEC se relaciona con menor liberación de citocinas y menor lesión miocárdica  Tnl e IL-8 presentan una fuerte correlación. El daño miocárdico podría relacionarse con IL-8
Parolari <i>et al</i> <sup>112</sup>  Ann Thorac Surg, 2007	Inflamación (Seguimiento clínico hasta 1 mes postop. e inflamatorio hasta 8º día postop.) CEC vs Sin CEC. (n=30)	Plasma (5 muestras)	<b>TNF-<math>\alpha</math></b> <b>IL-6</b> <b>PCR de alta sensibilidad</b> <b>Fibrinógeno</b> <b>Elastasa de neutrófilos</b>	<b>TNF-<math>\alpha</math> e IL-6</b> : superior tras la cirugía Con CEC <b>PCR y fibrinógeno</b> : aumentan en los dos grupos <b>Elastasa</b> : Aumenta en los dos grupos (hasta el 4º día en Sin CEC y hasta el 8º Con CEC) y valores Con CEC superiores a Sin CEC.	Activación inflamatoria persiste varios días tras la cirugía. Esta situación no se ve afectada por el tipo de cirugía empleado.

## TABLA 5: ESTUDIOS Y MARCADORES DE INFLAMACIÓN: CEC vs Sin CEC

Autor, revista, año	Estudio.- Comparativa	Nº Muestras por paciente	Marcadores estudiados	Resultados	Comentarios
Cavalca <i>et al</i> <sup>117</sup> Ann Thorac Surg, 2006	Estrés oxidativo CEC vs Sin CEC (n=50)	Orina (3 muestras) Sangre plasma (7 muestras)	<b>Isoprostano urinario iPF<sub>2α</sub>-III</b>  <b>Malondialdehido libre</b>  "Estado individual antioxidativo" (EIA)	<b>iPF<sub>2α</sub>-III:</b> aumentó en CEC y vuelve a normalidad tras 24 h. <b>Malondialdehido:</b> aumenta sólo en CEC <b>EIA:</b> solo disminuye ligeramente en Sin CEC, disminuye mucho Con CEC	ELISA y cromatografía de gases  Sin CEC reduce el estado pro-oxidativo observado en la CEC
Szerafin <i>et al</i> <sup>132</sup> Ann Thorac Surg, 2008.	Inflamación y respuesta inmune. CEC vs Sin CEC.	Sangre suero 4 muestras	<b>Heat shock proteins (HSP) 27, 60, 70, 90α, 20S proteasoma IL-6</b>	<b>HSP 27, 70, 90α y P20S:</b> aumentan significativamente más en CEC  <b>HSP 60 e IL-6:</b> no diferencias entre ambos grupos	La cirugía coronaria produce activación del sistema inmune como consecuencia de la liberación de proteínas inmunomoduladoras y asociadas a la apoptosis.
Ascione <i>et al</i> <sup>107</sup> Ann Thorac Surg, 2000	Inflamación y respuesta inmune CEC vs Sin CEC.	Plasma 4 muestras	<b>Elastasa IL-8 C3a C5a</b>	<b>Elastasa e IL-8:</b> Aumenta más en CEC. <b>C3a y C5a:</b> Aumentan de forma similar en ambas	CEC mayor comorbilidad que Sin CEC Leucocitos, neutrófilos y monocitos mayor aumento en CEC
Greilich <i>et al</i> <sup>115</sup> Journal of Cardiothor. and vascular anest. 2007	Inflamación y papel de los monocitos CEC vs Sin CEC (n=22)	6 muestras	<b>CD11b Conjugados monocitos -plaquetas IL-6 IL-8 IL-10</b>	<b>IL-6, IL-8 i IL-10</b> aumentan en ambos grupos pero más Con CEC  Los marcadores celulares ( <b>CD11b i Conjugados monocitos -plaquetas</b> ) aumentan Con CEC pero no aumentan en Sin CEC.	La activación de monocitos es clave en la respuesta inflamatoria y en las alteraciones de la coagulación.  Concluyen que en Sin CEC se suprime la activación de los monocitos y se atenúan los niveles de las citocinas secretadas.

## TABLA 5: ESTUDIOS Y MARCADORES DE INFLAMACIÓN: CEC vs Sin CEC

Autor, revista, año	Estudio.- Comparativa	Nº Muestras por paciente	Marcadores estudiados	Resultados	Comentarios
Aldea <i>et al</i> <sup>74</sup> JTCVS. 2002.	CEC vs CEC con circuitos recubiertos vs CEC sin aspirador de campo y circuitos recubiertos	2 muestras	<b>Fragmento de Protrombina PF1,2 Elastasa de neutrófilos Beta tromboglobulina PF4,betaTG,P-selectina tPA,PAI-1 Neuron specific enolasa S100B IL-6,IL-8</b>	<b>Todos los marcadores</b> aumentan en los tres grupos. CEC > CEC con recubrimiento > CEC con recubrimiento y sin aspirador	El aspirador de bomba aumenta la activación plaquetaria, de neutrófilos y de trombina, así como la enolasa específica neural.
Massoudy <i>et al</i> <sup>118</sup> European J. Cardiothorac Surg. 2000.	CEC vs CEC canulación bilateral (Técnica de Drew)  (n=18)	3 muestras  (3 muestras de AD y 3 de AI en 3 momentos peroperatorios)	<b>IL-6 IL-8 CD41,CD42 (plaquetas) CD11b,CD41 (leucocitos)</b>	<b>Todos los marcadores</b> se reducen con la canulación bilateral.	Técnica de Drew: Canulación de aorta, arteria pulmonar, aurícula izquierda y aurícula derecha. NO necesita oxigenador, con lo que disminuye mucho la superficie de contacto y la activación consiguiente de moléculas de adhesión. También reduce la isquemia pulmonar y la secreción de citocinas en los leucos pulmonares.
Sokal <i>et al</i> <sup>133</sup> JTCVS. 2009	CEC vs Sin CEC  (n=40)	7 muestras  (2 biopsias miocárdicas)	<b>Matrix metalloproteinase 2 y 9  Mieloperoxidasa (MPO)  Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 2 y 9</b>	<b>Matrix metalloproteinase 9</b> aumenta más en CEC <b>Matrix metalloproteinase 2</b> aumento equivalente Con CEC y Sin CEC <b>Matrix metalloproteinase 9 miocárdica</b> aumento equivalente Con CEC y Sin CEC <b>Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase</b> aumentan pero no suficiente en comparación al aumento de Matrix metalloproteinase 9 Hay correlación entre el aumento de matrix metalloproteinase 9 y MPO	La liberación de matrix metalloproteinase 9 puede contribuir a las reacciones inflamatorias de la CEC

## TABLA 5: ESTUDIOS Y MARCADORES DE INFLAMACIÓN: CEC vs Sin CEC

Autor, revista, año	Estudio.- Comparativa	Nº Muestras por paciente	Marcadores estudiados	Resultados	Comentarios
Speziale <i>et al</i> <sup>134</sup> J.Cardiovasc.Surg (Torino) 2000	CEC normo térmica vs CEC con hipotermia  (n=22)	6 muestras	<b>Selectina-P</b> <b>IL-6</b> <b>IL-1beta</b> <b>TNF alfa</b>	<b>Selectina-P</b> aumenta más en hipotermia que en normotermia  <b>IL-1 beta</b> aumenta sólo en hipotermia  <b>IL-6 y TNF alfa</b> aumento similar con o sin hipotermia	La hipotermia genera más disfunción endotelial y según Bolalt <i>et al</i> , <i>Annals</i> 1996, más alteración plaquetaria.  Grünenfelder ( <i>European</i> 2000), hace un estudio similar y sí que ve más aumento de TNF alfa, IL-6 y de IL-8 en hipotermia, pero similares complicaciones postoperatorias.
Gu <i>et al</i> <sup>108</sup> Chest 1999.	Sin CEC con incisión pequeña (minitoracotomía) vs CEC con esternotomía estándar (n=22)	3 muestras	<b>C3a</b> <b>C4a</b> <b>TCC (C5b-C9)</b> <b>IL-6</b>	<b>C3a</b> presenta un aumento similar en ambos  <b>C4a</b> no aumenta en minitoracotomía  <b>TCC e IL-6</b> aumentan más en esternotomía	Pretende ver la contribución del grado de traumatismo quirúrgico al aumento de mediadores.  El traumatismo quirúrgico activa al complemento y se activa también la respuesta inflamatoria; menor a menor traumatismo quirúrgico
Diegeler <i>et al</i> <sup>135</sup> Circulation 2000	CEC vs Sin CEC vs Sin CEC por minitoracotomía (n=30)	6 muestras	<b>Receptores TNF alfa p55 y p75</b> <b>C3d,C5a</b> <b>IL-6,IL-8,IL-10</b>	<b>P55 y p75, C3d,C5a,IL-8 e IL-10</b> aumentan más Con CEC que en los dos grupos Sin CEC  <b>IL-6</b> aumento equivalente en los tres	El traumatismo quirúrgico genera respuesta inflamatoria y la CEC también.  A diferencia de los autores anteriores, concluyen que el tipo de abordaje no influencia en la respuesta inflamatoria.
Okubo <i>et al</i> <sup>136</sup> Ann Thorac Surg, 2003	CEC vs Sin CEC  (n=20)	2 muestras, preop y postop	<b>RNA-m de:</b>  <b>IL-1,IL-8,IL-10,TNF alfa,</b> <b>hemoxigenasa 1,</b> <b>PECAM (platelet</b> <b>endothelial cellular</b> <b>adhesion molecule),</b> <b>Mac 1.</b>	<b>Todos</b> aumentan más Con CEC que en Sin CEC	Comparan los niveles de RNA-m de las citocinas proinflamatorias y de las moléculas de adhesión.  Sin CEC reduce la respuesta proinflamatoria.

## TABLA 5: ESTUDIOS Y MARCADORES DE INFLAMACIÓN: CEC vs Sin CEC

Autor, revista, año	Estudio.- Comparativa	Nº Muestras por paciente	Marcadores estudiados	Resultados	Comentarios
Schulze <i>et al</i> <sup>116</sup>  Thorac. Cardiovasc. Surg. 2000	CEC vs Sin CEC  (n=26)		<b>PCR</b> <b>TNF alfa</b> <b>sTNF Rp1 y Rp2</b> <b>IL-6</b> <b>sIL-2R</b>	<b>IL-6</b> aumento similar en ambos grupos  <b>PCR</b> aumento mayor Con CEC  <b>TNF alfa, sTNF Rp1 y Rp2 y sIL-2R</b> aumento mayor Con CEC	A pesar de suponer un traumatismo quirúrgico similar, Sin CEC tiene menor respuesta inflamatoria por carecer del sistema de <i>bypass</i> cardiopulmonar.
Corbi <i>et al</i> <sup>114</sup>  European J. Cardiothorac Surg. 2000.	CEC vs Sin CEC  (n=31)	3 muestras	<b>IL-6</b>  <b>sIL-6R</b>  <b>sgp130</b>	<b>IL-6</b> aumento similar en ambos grupos  <b>sIL-6R</b> no cambia en ningún grupo  <b>sgp130</b> reducción similar en ambos grupos	El aumento de IL-6 no varía en función de CEC o no CEC. Tampoco varía en función del traumatismo cardíaco (Diegeler, Circulation 2000) sgp130 inhibe IL-6, con lo que la reducción de sgp130 aumenta la actividad inflamatoria de IL-6.
Gulielmos <i>et al</i> <sup>137</sup>  European J. Cardiothorac Surg. 2000.	CEC vs CEC por minitoracotomía vs Sin CEC vs Sin CEC por minitoracotomía  (n=38)		<b>IL-1</b>  <b>IL-6</b>  <b>CK-MB y TnT</b>	<b>IL-1</b> aumenta en los 4 grupos de forma similar  <b>IL-6</b> aumenta más en minitoracotomía  <b>CK-MB y TnT</b> aumenta más Con CEC	Relación entre IL-6 y tipo de abordaje quirúrgico
Chello <i>et al</i> <sup>138</sup>  Ann Thorac Surg, 2002	CEC vs Sin CEC (usados como control sometido a un estrés) vs grupo sano control.	6 muestras	<b>IL-6</b> <b>IL-8</b> <b>TNF alfa</b> <b>CD11b</b> <b>Fas y FasL</b> <b>Caspasa 3</b>	Con CEC se activan los neutrófilos ( <b>aumenta CD11b</b> ), expresan de forma normal <b>Fas y FasL, que también aumentan</b> , y <b>se reduce la caspasa 3</b> . Si se ponen neutrófilos de paciente sano en plasma de paciente post-CEC se retrasa la apoptosis. Al quitar <b>IL-6 e IL-8</b> de dicho plasma desaparece el efecto anti-apoptótico.	Miran la influencia de la CEC en la apoptosis de neutrófilos.  IL-6 e IL-8 inhiben la apoptosis de los neutrófilos, con lo que alargan la respuesta inflamatoria.

## TABLA 6: ESTUDIOS Y MARCADORES DE INFLAMACIÓN: CEC vs Mini CEC

Autor, revista, año	Estudio.- Comparativa	Nº Muestras por paciente	Marcadores estudiados	Resultados	Comentarios
<p>Quaniers <i>et al</i><sup>113</sup> Ann Thorac Surg, 2006.</p>	<p>Inflamación CEC circuito cerrado (no es Mini CEC) vs CEC convencional vs Sin CEC (3mg/kgHepNa) vs. Sin CEC (1mg/kgHepNa) (n=80)</p>	<p>Plasma 5 muestras</p>	<p><b>IL-6, IL-8, IL-10, mieloperoxidasa, elastasa, complejo terminal del complemento</b></p>	<p><b>IL-6 y Mieloperoxidasa:</b> igual en todos los grupos <b>Elastasa y CTC:</b> mayor en grupos con CEC circuito cerrado y Con CEC convencional.</p>	<p>Excepto por en CTC y la elastasa, la CEC modificada con circuito cerrado presenta los mismos resultados que Sin CEC IL-6 e IL-8 presentan similar evolución en los 4 grupos, a diferencia del complemento, que aumenta en CEC y CEC modificada pero no tanto en Sin CEC. Importante porque demuestra que las IL-6 e IL-8 no tienen relación con la activación del complemento. (pero sólo las analiza en 4 momentos del proceso quirúrgico). IL-6 aumenta en complicaciones y en SRIS.</p>
<p>Fromes <i>et al</i><sup>67</sup> European J. Cardiothorac Surg. 2002.</p>	<p>Inflamación en CEC convencional normotérmica vs. Mini CEC (n=60)</p>	<p>Plasma 6 muestras</p>	<p><b>IL-1<math>\beta</math>, IL-6, TNF-<math>\alpha</math> Elastasa de neutrófilos <math>\beta</math>-Tromboglobulina Proteína S100</b></p>	<p><b>IL-1<math>\beta</math>:</b> Escasa liberación en ambos grupos <b>IL-6, TNF-<math>\alpha</math>, elastasa, S100:</b> menores en Mini CEC <b><math>\beta</math>-Tromboglobulina:</b> menor liberación en Mini CEC</p>	<p>Detección con ELISA Mini CEC produce menor activación inflamatoria que Con CEC. Las plaquetas se mantienen más elevadas en Mini CEC y, además, la activación plaquetaria es menor en Mini CEC (menor liberación de <math>\beta</math>-tromboglobulina).</p>
<p>Gerritsen <i>et al</i><sup>126</sup> Interactive Cardiovasc Thorac Surg, 2006</p>	<p>Estrés oxidativo Mini CEC vs CEC vs Sin CEC. (n=60)</p>	<p>Plasma 8 muestras</p>	<p><b>Acido úrico Malondialdehido</b> (Marcadores de estrés oxidativo)</p>	<p><b>A. Úrico:</b> mayor aumento en el grupo CEC frente los otros dos <b>Malondialdehido:</b> mayor aumento en el grupo CEC</p>	<p>Sin CEC es la que menos estrés oxidativo produce. Con CEC es la que más produce. Mini CEC está en un punto intermedio entre ambas</p>
<p>Wippermann <i>et al</i><sup>125</sup> Eur J Cardiothorac Surg, 2005</p>	<p>Coagulación e inflamación Mini CEC vs CEC vs Sin CEC (n=30)</p>	<p>Plasma 3 muestras</p>	<p><b>IL-6 Hemoglobina Libre, Factor V.Willebrand Complejo trombina-antitrombina-III Fragmento protrombin (F1,2) Complejo plasmina-antiplasmina</b></p>	<p><b>Hemoglobina libre</b> menor en Mini CEC</p>	<p>Mini CEC: menor lesión del hematíe, menor activación de la coagulación y de la fibrinólisis que Con CEC pero similar a Sin CEC. Aumento significativo de IL-6 en Mini CEC en comparación Con CEC. La Mini CEC presenta una fase tardía de fibrinólisis postoperatoria. Posible efecto inflamatorio tardío de la Mini CEC.</p>

## TABLA 6: ESTUDIOS Y MARCADORES DE INFLAMACIÓN: CEC vs Mini CEC

Autor, revista, año	Estudio.- Comparativa	Nº Muestras por paciente	Marcadores estudiados	Resultados	Comentarios
Nollert <i>et al</i> <sup>139</sup>  Ann Thorac Surg, 2005	Mini CEC vs CEC  (n=30)	6 muestras	sIL-2R IL-10 TNF alfa R p55 y p75 PCR Dímero D Diferenciación leucocitaria Fibrinógeno Plaquetas	Marcadores de inflamación similares en Mini CEC y CEC.  Alteraciones de la coagulación menores en Mini CEC, pero transfusión similar.	Paran el estudio por problemas en 2 pacientes (entrada de aire en el sistema de Mini CEC)
Beghi <i>et al</i> <sup>66</sup>  Ann Thorac Surg, 2006	Mini CEC vs CEC  (n=60)  Prospectivo y aleatorizado	3 muestras	IL-6  PCR  Hemoglobina y hemoglobina libre	Mini CEC menor anemia  CEC mayor hemólisis ( <b>mayor Hb libre</b> )  PCR aumento similar  IL-6 CEC > Mini CEC (p>0.5)	Mini CEC menor anemia e inflamación.
Remadi <i>et al</i> <sup>88</sup>  Am. Heart.J. 2006	Mini CEC vs CEC  (n=400)  Prospectivo y aleatorizado		Mortalidad  Complicaciones  PCR  HTO, Hb y transfusiones	Mortalidad precoz mayor en CEC Sd. de bajo gasto cardíaco mayor en CEC PCR mayor Con CEC HTO y Hb menores Con CEC y transfusiones mayores Con CEC.	Mini CEC fiable y segura  Mini CEC ventajas equivalentes a CEC
Bical <i>et al</i> <sup>88</sup>  Eur J Cardiothorac Surg, 2006	Mini CEC vs CEC en sustitución valvular aórtica Prospectivo y aleatorizado (n=40)		PCR IL-6 IL-10 TNF alfa Elastasa de neutrófilos	PCR e IL-6 aumentan de forma similar en Mini CEC y en CEC  IL-10, TNF alfa y Elastasa de neutrófilos aumentan más en CEC que en Mini CEC.	La CEC hace más respuesta inflamatoria que la Mini CEC también en cirugía a corazón abierto. (No sólo en coronarios)

## TABLA 7: ESTUDIOS Y MARCADORES DE INFLAMACIÓN: Mini CEC vs Sin CEC

Autor, revista, año	Estudio.- Comparativa	Nº Muestras por paciente	Marcadores estudiados	Resultados	Comentarios
Wittwer <i>et al</i> <sup>129</sup>  J. Cardiothoracic Surgery 2013	Mini CEC vs Sin CEC  Prospectivo y aleatorizado  (n=120)	0	Ninguno	Resultados clínicos equivalentes	No diferencias en complicaciones postoperatorias, necesidad de catecolaminas, estancia hospitalaria, transfusión.
Mazzei <i>et al</i> <sup>130</sup>  Circulation 2007	Mini CEC vs Sin CEC  Prospectivo y aleatorizado  (n=300)	4 muestras	<b>IL-6</b> <b>Proteína S100</b> <b>CK</b> <b>Complicaciones</b>	<b>IL-6, Proteína S100 y CK</b> patrón de aumento similar pero aumentan más en Mini CEC que en Sin CEC, aunque sin diferencias estadísticamente significativas.	Mini CEC morbilidad equivalente a Sin CEC  Mini CEC técnica eficaz  Mini CEC beneficios equivalentes a Sin CEC y facilita el abordaje de lesiones coronarias complicadas.
Formica <i>et al</i> <sup>131</sup>  JTCVS 2009	Mini CEC vs Sin CEC  Prospectivo y aleatorizado  (n=60)	4 muestras  Plasma y sangre del seno coronario	<b>IL-6</b> <b>TNF alfa</b> <b>Lactato</b> <b>TnT</b> <b>Hb</b>	<b>IL-6 plasma</b> aumenta más Sin CEC <b>TNF alfa plasmático</b> aumento similar <b>Lactato, IL-6 y TNF alfa del seno coronario</b> aumento similar en ambos grupos <b>TnT</b> aumento similar <b>Hb</b> Mini CEC > Sin CEC	Mini CEC equivalente a Sin CEC en cuanto a reacción inflamatoria plasmática y miocárdica.  Morbilidad similar.
Muñoz-Guijosa <i>et al</i> <sup>65</sup>  2010	Mini CEC vs Sin CEC  Prospectivo y aleatorizado  (n=230)	5 muestras  Plasma	<b>HTO</b> <b>Hb</b> <b>Leucocitos</b> <b>Plaquetas</b> <b>CK</b> <b>TnT</b> <b>Glucemia</b> <b>Complicaciones</b>	Hb y HTO menores en Mini CEC  CK mayor en Mini CEC  Resto no diferencias significativas	Mini CEC equivalente a Sin CEC en cuanto a seguridad y eficacia  Morbilidad similar.

## 2.3.4. PRINCIPALES MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN

A continuación se desglosa y compara la diferente alteración de los mediadores de la inflamación, con especial hincapié en la cirugía coronaria Con CEC, Sin CEC y con Mini CEC.

### 2.3.4.1. SISTEMA DEL COMPLEMENTO

En el postoperatorio inmediato ambas técnicas provocan activación del complemento, tanto por la vía clásica como por la alternativa. El contacto de la sangre con superficies no endotelizadas activa la vía alternativa del complemento. El complejo heparina-protamina, activa la vía clásica y, la isquemia-reperfusión, activa tanto la vía alternativa como la clásica.

La activación de las proteínas del complemento inducen a células inflamatorias para que secreten mediadores proinflamatorios. Se ha demostrado que entre los 30 minutos y las 2 horas del postoperatorio hay una importante activación del complemento (C3a y C5a) tanto Con CEC como Sin CEC, pero esta activación es mayor en la cirugía Con CEC. A las 4h del postoperatorio, la activación del complemento sigue elevada en ambas técnicas pero, en términos relativos, en la cirugía Con CEC se reduce hasta llegar a los niveles de la cirugía Sin CEC<sup>107,110</sup>.

Un estudio no aleatorizado comparó la cirugía coronaria Con CEC con la Sin CEC y con la cirugía mínimamente invasiva (CMI) en términos de complemento<sup>135</sup>. El complemento, en mayor o menor medida, se activó en el postoperatorio precoz de las tres técnicas pero hallaron mayores niveles de C5a en cirugía Con CEC que en Sin CEC y que en CMI y, los niveles de C3a fueron superiores en cirugía Con CEC, seguida de Sin CEC y seguida de CMI. En el mismo estudio detallan una respuesta inflamatoria común en las tres técnicas por parte del complemento: la activación del complemento por la vía alternativa genera un incremento de C5a, mostrando una respuesta inmune

aguda. Esta respuesta se acompaña de la liberación de TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-6. Esta parte es común en Sin CEC, Con CEC y CMI, dependiendo por tanto del trauma quirúrgico *per se* y, no depende ni del tipo ni del tamaño de la incisión<sup>135</sup>. Esta fase aguda sí presenta diferencias con el uso de la CEC: 10 minutos después del inicio de la CEC los niveles de C5a aumentan, demostrando la activación de la vía alternativa del complemento, probablemente debido al contacto de la sangre con las superficies artificiales del oxigenador y de las cánulas y filtros. La activación del complemento y de citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$  aumenta la activación de neutrófilos.

Otro estudio aleatorizado muestra mayor activación del complemento en la fase final de la cirugía Con CEC respecto a CMI, pero no siguieron el análisis en el postoperatorio<sup>140</sup>.

La mayoría de autores coinciden en que hay relación entre la activación del complemento y la liberación de ciertas citocinas proinflamatorias. Algunos autores lo relacionan con IL6, IL-8, IL-10 y TNF- $\alpha$ <sup>105,111</sup>. Matata *et al* afirman que la activación del complemento y de los neutrófilos son los eventos iniciales de la respuesta inflamatoria, seguidos de la producción de citocinas proinflamatorias como IL-8, pero que la liberación de sE-selectina y de TNF- $\alpha$  no coincide con la activación de complemento y la activación de neutrófilos, por lo que contribuirían a la respuesta inflamatoria por otro mecanismo<sup>110</sup>. Otros autores no han hallado relación directa entre complemento y las IL-6, IL-8 e IL-10, sugiriendo que otros factores están también implicados en activar la respuesta inflamatoria derivada de las citocinas a parte del complemento<sup>113</sup>.

#### **2.3.4.2. PROTEINA C REACTIVA (PCR)**

La proteína C reactiva (PCR) es clave en la fase aguda de la inflamación. Posibilita la fagocitosis y activa el complemento. En un estudio no aleatorizado<sup>141</sup> aumentan sus niveles hasta las 24 horas del postoperatorio, sin diferencias entre Con

CEC y Sin CEC. En un estudio aleatorizado sus niveles aumentan, siendo elevados durante los primeros días del postoperatorio y siendo mayor el aumento Con CEC que Sin CEC<sup>116</sup>.

### **2.3.4.3. LEUCOCITOS Y ELASTASA**

El recuento de leucocitos incrementa en el postoperatorio de CEC y Sin CEC, con un pico en las primeras 24-48 horas. El aumento de leucocitos es mayor en cirugía Con CEC<sup>107,110</sup>. Cabe destacar que los niveles de linfocitos están en el rango normal Con CEC y Sin CEC<sup>110</sup>. En la respuesta inflamatoria los neutrófilos liberan sustancias proinflamatorias, entre ellas la elastasa. La elastasa, un marcador de la activación de los neutrófilos, tiene su pico de incremento en las primeras 12 horas del postoperatorio en cirugía Con CEC y en las 12-24 horas en la cirugía Sin CEC. El complemento también puede activar la liberación de elastasa<sup>74</sup>. En el peroperatorio y en el postoperatorio inmediato, los niveles de elastasa son superiores Con CEC que Sin CEC<sup>112,113</sup> pero, a partir de las 24 horas, las diferencias de elastasa entre CEC y Sin CEC son mínimas<sup>107</sup>. Comparando la CEC convencional con la Mini CEC, se detectan niveles menores de elastasa en ésta última<sup>67</sup>.

### **2.3.4.4. COAGULACIÓN, PLAQUETAS Y MOLÉCULAS DE ADHESIÓN**

En el estudio no aleatorizado de Casati *et al*<sup>142</sup> se analizan las alteraciones de la coagulación en cirugía Con CEC y Sin CEC. En la cirugía Con CEC aparece plaquetopenia, se reduce el plasminógeno y aumenta el dímero-D antes de las 24 horas del postoperatorio, mientras que en la cirugía Sin CEC estos cambios empiezan más tarde. Paradójicamente, no se han observado diferencias entre CEC y Sin CEC en la activación plaquetaria, ni en los niveles de selectina-P<sup>47</sup>. Así pues, parece que la CEC

causa un aumento transitorio de la fibrinolisis y un descenso en el recuento de plaquetas pero sin afectar a la función plaquetaria ni aumentar la activación endotelial.

#### **2.3.4.5. MARCADORES DE ACTIVACIÓN ENDOTELIAL**

El marcador de activación endotelial más usado es la **sE-selectina** (selectina E soluble). La **trombomodulina plasmática** es el marcador de lesión endotelial más analizado. En un estudio prospectivo y aleatorizado<sup>110</sup> se demostró mayor activación endotelial en el grupo Con CEC que en el grupo Sin CEC (mayores niveles de sE-selectina) pero, los niveles de trombomodulina no presentaron alteraciones, no pudiendo demostrar mayor daño endotelial Con CEC. **La molécula de adhesión ICAM-1** muestra mayores concentraciones en sujetos sanos con factores de riesgo de evento isquémico cardíaco. En el estudio ARIC (*Atherosclerosis in Risk Communities*), las concentraciones de ICAM-1 y de sE-selectina predecían eventos coronarios y el desarrollo de aterosclerosis carotídea<sup>143</sup>.

#### **2.3.4.6. ESTRÉS OXIDATIVO**

El estrés oxidativo se produce cuando los radicales de oxígeno superan a las defensas antioxidantes. Este fenómeno se produce en gran medida durante la reperfusión miocárdica, por lo que la cirugía Sin CEC se asocia a menor estrés oxidativo que la cirugía Con CEC. En un estudio prospectivo no aleatorizado<sup>144</sup> se demuestra menor estrés oxidativo en Sin CEC que Con CEC, con menores niveles en Sin CEC de hipoxantina urinaria, xantina y malondialdehído en las primeras 24 horas del postoperatorio. La cirugía Con CEC tiene mayor estrés oxidativo por la isquemia-reperfusión producida tras la parada cardíaca con cardioplegia. Matata *et al*<sup>110</sup>, en pacientes intervenidos de *bypass* único o doble Con CEC pero sin pinzamiento aórtico y sin parada cardíaca, a corazón latiendo, mostraron también mayor estrés oxidativo por

la CEC en sí misma. Sin la isquemia-reperfusión provocada por el pinzamiento aórtico y por la cardioplegia, sólo por la propia CEC, demostraron mayores niveles que en Sin CEC de hidroperóxidos lipídicos, de carbonilos proteicos y de nitrotirosina. Por lo que la CEC *per se* comporta mayor estrés oxidativo y mayor inflamación que en Sin CEC.

#### **2.3.4.7. “HEAT SHOCK PROTEINS” Y PROTEASOMA 20S**

Las “*heat shock proteins*” (HSP) o **proteínas inducidas por choque de calor**, pertenecen al grupo de las llamadas proteínas de estrés. Tienen numerosas funciones, entre las que destacan protección celular e intervención en el pliegue de proteínas oligoméricas. Las HSP están presentes en la mayoría de células y especies. Se clasifican en función de sus pesos moleculares y su expresión puede ser inducida por calor, luz ultravioleta, tóxicos, etc.

El **proteasoma 20S** es un complejo proteico que actúa como proteasa. Los niveles aumentados de proteasoma 20S se relacionan con daño celular y activación de respuesta inmunológica.

Szerafin *et al*<sup>132</sup> compararon, en 20 pacientes Sin CEC y 20 Con CEC, las HSP27, HSP60, HSP70, HSP90 $\alpha$  y el proteasoma 20S. Comprobaron un aumento significativo de HSP27, HSP70 y de HSP90 $\alpha$  a los 60 minutos de la intervención en el grupo Con CEC respecto al grupo Sin CEC. A las 24 horas sus niveles volvieron a ser los basales. El proteasoma 20S aumentó significativamente más en el grupo Con CEC que en el Sin CEC a las 24 horas de la intervención. Dichas HSP se relacionan con la activación de la apoptosis y de la respuesta inmune, superior en CEC, y el proteasoma 20S se relaciona con la degradación celular.

#### **2.3.4.8. EGF (*epidermal growth factor*)**

El *epidermal growth factor* o factor de crecimiento epitelial es un factor de

crecimiento que regula la proliferación celular. Es clave en la regulación del desarrollo embrionario del corazón. En ratones si se anulan los genes de dos de sus receptores HER-2 y HER-4 se produce la muerte intrauterina<sup>145,146</sup>. De la misma forma, en pacientes con cáncer de mama, el quimioterápico trastuzumab, que inhibe al receptor HER-2, predispone a cardiomiopatía<sup>147</sup>. En humanos se ha aislado en plaquetas, macrófagos, orina, saliva, leche y plasma. Es un potente mitógeno de células de músculo liso y está implicado en arteriosclerosis, regeneración tisular tras isquemia, angiogénesis y angiogénesis tumoral.

El reclutamiento de monocitos y su diferenciación a macrófagos son dos elementos precoces de la respuesta aterosclerótica acelerada que sigue a la angioplastia. Se ha demostrado que el receptor de EGF (EGFR) de los monocitos/macrófagos de conejos induce esta respuesta y, por consiguiente, EGF la induce al unirse a su receptor. Bloquear el receptor EGFR con un anticuerpo monoclonal específico (ICR62) reduce este fenómeno<sup>148</sup>.

EGF tiene capacidad mitogénica sobre una amplia variedad de células epiteliales, hepatocitos y fibroblastos. Esta actividad es importante por ejemplo en la cicatrización de heridas.

Se sabe que el corazón tiene una reserva natural propia de células madre. Cuando el corazón sufre un infarto, o en casos de hipoxia, aguda o crónica, pasan a ser importantes. Se han probado diversos factores de crecimiento para estimular la proliferación, migración y diferenciación a cardiomiocitos de estas células madre y EGF parece ejercer esta función de manera superior a otros factores de crecimiento<sup>149,150</sup>. La inyección de pericitos (células madre mesenquimales) en el corazón hipóxico promueve la angiogénesis y promueve la remodelación miocárdica. En este proceso, entre otras acciones, se inhibe la síntesis de EGF, hecho que va a favor de que EGF esté implicado

en la activación de las células madre del corazón<sup>151</sup>. En otro estudio se demuestra que EGF ejerce función protectora en la lesión cardíaca de ratones por isquemia inducida por bajo flujo<sup>152</sup>. También en ratones se ha demostrado que la secreción de EGF protege al corazón del daño inducido por catecolaminas<sup>153</sup>.

En términos de inflamación, su papel parece ser antiinflamatorio. De hecho, en un estudio reciente, se demuestra que parte de la inhibición de la respuesta inflamatoria precoz que produce la *Klebsiella pneumoniae* podría ser mediante su activación del receptor de EGF<sup>154</sup>.

#### **2.3.4.9. TGF- $\alpha$ (*Transforming growth factor alfa*)**

TGF- $\alpha$ , igual que EGF, pertenece a la familia de los factores de crecimiento epidérmico y utiliza el mismo receptor: EGFR. TGF- $\alpha$  está implicado en la proliferación de tejidos epiteliales embrionarios y adultos, así como en procesos de transformación tumoral. Sus funciones son similares a EGF.

#### **2.3.4.10. GRO (*growth regulated oncogene*)**

GRO es un oncogén regulador del crecimiento. Promueve la quimiotaxis de los neutrófilos al endotelio y está implicado en la angiogénesis. Ha sido estudiado sobretodo en múltiples procesos tumorales, especialmente en melanoma, y en procesos inflamatorios de vía aérea. La expresión del oncogén GRO se ha relacionado con el grado de insuficiencia cardíaca, aumentando progresivamente a medida que empeoraba la clase funcional<sup>155</sup>.

La elevación en plasma de homocisteína es un factor independiente de enfermedad cardiovascular. Los efectos ateroscleróticos de la homocisteína se producen a través de una respuesta mediada por citocinas. Se ha demostrado que GRO es una de las citocinas implicadas en el efecto aterosclerótico de la homocisteína y, el

tratamiento con ácido fólico reduce los niveles de GRO y de homocisteína, ejerciendo un efecto protector<sup>156</sup>.

#### **2.3.4.11. INTERLEUCINA 10 (IL-10)**

La interleucina 10 (IL-10), también conocida como factor de inhibición de la síntesis de citocinas (CSIF por sus siglas en inglés), es secretada por los monocitos-macrófagos y por los linfocitos B y T y posee propiedades antiinflamatorias. IL-10 puede ejercer su efecto antiinflamatorio inhibiendo directamente la liberación de citocinas proinflamatorias<sup>157,158</sup> o bien, de forma indirecta, activando la liberación del receptor antagonista de IL-1 y de los receptores solubles de TNF 1 y 2<sup>159</sup>. Asimismo reduce la adhesión de los neutrófilos a las células endoteliales<sup>160</sup> y reduce la actividad de los linfocitos T, especialmente de los citotóxicos. También reduce la síntesis de IL-2<sup>161</sup>. El hígado es uno de los productores principales de IL-10 durante la CEC<sup>162</sup>. También hay estudios experimentales que afirman que niveles bajos de IL-10 favorecen el desarrollo de lesiones ateroscleróticas más extensas y morfológicamente más inestables. IL-10 podría inhibir la proliferación del músculo liso vascular siendo un importante factor protector de los injertos tras la cirugía coronaria<sup>163</sup>.

Estudios aleatorizados<sup>47</sup> y no aleatorizados<sup>109,116,164</sup> muestran aumentos rápidos de IL-10 desde la fase final de la cirugía hasta las primeras 4 horas del postoperatorio. Wan *et al*<sup>111</sup> muestran niveles precoces de IL-10 superiores en el grupo Con CEC respecto al grupo Sin CEC, y postulan que se debe a su efecto antiinflamatorio, ya que en el grupo Con CEC aumentan citocinas proinflamatorias e IL-10 intentaría contrarrestar su efecto. En el mismo estudio se la relaciona especialmente con el aumento de IL-8. Los niveles de IL-10 se correlacionan con la duración de la CEC y el tratamiento preoperatorio con corticoides es efectivo para inhibir la secreción de citocinas proinflamatorias y aumentar la liberación de IL-10<sup>162</sup>. Los mismos autores

postulan que IL-10 aumenta en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica para ejercer su función antiinflamatoria y contrarrestar los efectos proinflamatorios de TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-8. Otros autores coinciden en que IL-10 limita los efectos proinflamatorios que ejercen IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$  en los pacientes intervenidos con circulación extracorpórea, reduciendo la disfunción cardíaca y pulmonar que pueden producir estas citocinas<sup>165</sup>. Giomarelli *et al* hallaron una correlación inversa entre los niveles de IL-10 y los niveles de CK y de CK-MB<sup>165</sup>. Varios autores hallaron una correlación directa entre los niveles de IL-6 y de IL-8, pero no de TNF- $\alpha$ , con los niveles de CK y de CK-MB, relacionándolas con el daño miocárdico<sup>165,166</sup>. Los niveles de IL-10 se han mostrado proporcionalmente relacionados con los niveles de IL-8 y, menos intensamente, con los niveles de IL-6 en la circulación extracorpórea<sup>111</sup>. Los mismos autores afirman que el hecho de que en grupos Sin CEC aumente menos la IL-10 que en grupos Con CEC también guarda relación con unos cambios similares por parte de la IL-8<sup>111</sup>.

Algunos autores afirman que los niveles absolutos de citocinas son importantes, pero también lo es el balance entre agentes pro y antiinflamatorios, expresado generalmente como la relación entre IL-6 e IL-10<sup>167</sup>. Durante la cirugía cardíaca, tanto las citocinas proinflamatorias como las antiinflamatorias aumentan para mantener su balance<sup>168</sup>.

#### **2.3.4.12. INTERLEUCINA 6 (IL-6)**

La interleucina 6 (IL-6) está producida principalmente por linfocitos T, monocitos-macrófagos y fibroblastos. Su liberación está inducida por la IL-1 y es capaz de inhibir la liberación de IL-1 y de TNF- $\alpha$ <sup>169</sup>.

Su función principal es proinflamatoria. Participa en la respuesta inflamatoria aguda, en la activación de los linfocitos T, en la estimulación y en el crecimiento de los

precursores hematopoyéticos y de los fibroblastos. La IL-6 es pirógena y puede afectar a la cascada de coagulación aumentando el factor tisular, el factor VIII, la producción plaquetaria y la transcripción del gen del fibrinógeno<sup>170</sup>. Algunos de estos efectos son mediados por la proteína C reactiva, con la que se postula una relación directa con IL-6<sup>171</sup>. Durante la fase aguda de la inflamación, IL-6 estimularía la liberación de proteínas inmunocompetentes del hígado como la proteína C reactiva y, junto con TNF- $\alpha$  e IL-1 activarían los linfocitos T<sup>135</sup>.

En sujetos sin enfermedad vascular, de 70 a 79 años de edad, los valores de IL-6 circulante son predictivos de enfermedad coronaria, insuficiencia cardiaca e ictus<sup>172</sup>. En pacientes afectos de angina inestable, IL-6 se considera un factor predictor de riesgo de angina refractaria, infarto y/o muerte, ya que sus niveles eran superiores en este tipo de pacientes comparados con los que no tuvieron complicaciones<sup>173,174</sup>. En el estudio FRISC II (*Fragmin and Fast Revascularisation During Instability in Coronary Artery Disease II trial*)<sup>175</sup>, 3.269 pacientes con angina inestable fueron aleatorizados al ingreso entre tratamiento invasivo intervencionista o estrategia conservadora. Los valores de IL-6 eran predictores independientes de mortalidad tras un seguimiento de 12 meses. Los mismos autores proponen que los niveles elevados de IL-6 identificarían a los pacientes que más se beneficiarían del tratamiento intervencionista. Un estudio reciente analiza IL-6 y PCR ultrasensible en el SCASEST y confirma los niveles elevados de IL-6 son predictores independientes de eventos adversos, pero no lo son los niveles de PCR<sup>176</sup>.

IL-6 y IL-8 en cirugía coronaria, tanto Sin CEC como Con CEC, retrasan la apoptosis de los neutrófilos, alargando su vida media y su actividad inflamatoria. De igual forma lo hacen en síndromes inflamatorios como el distrés respiratorio y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica<sup>138</sup>. Parece que ambas la inhiben más en CEC que en Sin CEC e IL-8 lo hace de forma más potente que IL-6.

IL-6 se ha relacionado como una de las causantes del daño inflamatorio en la CEC<sup>177</sup> y se considera que sus niveles elevados predisponen a desencadenar mayor liberación de las otras citocinas proinflamatorias<sup>178,179</sup>. Una de las mayores fuentes de IL-6 es el miocardio expuesto a la parada cardíaca por cardioplegia es decir, el miocardio expuesto a isquemia-reperfusión<sup>180-182</sup>. La exclusión de los pulmones de la circulación también podría explicar su aumento en la CEC<sup>118</sup>. Incrementa tras el trauma quirúrgico *per se* y algunos autores afirman que con relación con el tamaño de la incisión, siendo mayor en esternotomía que en toracotomía<sup>108</sup>, pero múltiples factores influyen en cada cirugía a parte de la incisión. Tal es así que en un estudio donde se compara cirugía coronaria Con CEC mediante esternotomía, Sin CEC mediante esternotomía y Sin CEC por mini toracotomía, no hay diferencias entre grupos en los niveles de IL-6<sup>135</sup> y, en otro estudio, comparando *bypass* único Sin CEC o Con CEC en esternotomía y mini toracotomía, los pacientes con mini toracotomía presentaban niveles superiores de IL-6<sup>137</sup>.

Al igual que TNF- $\alpha$  e IL-8, ha sido implicada como causante del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica<sup>162</sup>. Junto con IL-1, se la relaciona en la vasodilatación causada por la circulación extracorpórea<sup>183</sup>. Asimismo IL-6, al igual que IL-8, es un factor predictor de insuficiencia renal aguda tras circulación extracorpórea y, sólo IL-6, también de ventilación mecánica prolongada<sup>184</sup>. IL-6, IL-8, y IL-10 están elevadas tras la CEC, pero sólo IL-6 se correlaciona con la disfunción pulmonar<sup>185</sup>.

La IL-6 también ha sido relacionada con la disfunción y la isquemia miocárdica tras la circulación extracorpórea, siendo sus niveles mayores a mayor tiempo de pinzamiento aórtico<sup>181,186,187</sup>. Uno de los mecanismos fisiopatológicos de IL-6 puede ser que participa en la inducción de la molécula de adhesión intercelular 1(ICAM-1)<sup>188</sup>.

En cirugía coronaria IL-6 ha sido ampliamente estudiada. Comparando Sin CEC

y CEC convencional mediante esternotomía media hay controversia. Algunos autores no hallan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en lo que a los niveles de IL-6 se refiere, pero sí hay menores niveles de troponina I y, por tanto, de daño miocárdico en el grupo Sin CEC. En general la IL-6 se incrementa tanto en CEC, como en Sin CEC, como en CMI. La mayoría de estudios coinciden en que la IL-6 aumenta en el postoperatorio inmediato y precoz pero sin diferencias significativas entre cirugía coronaria Con CEC y Sin CEC<sup>47,111,114,116,137</sup>. Comparando cirugía coronaria de enfermedad de tres vasos Con CEC versus enfermedad coronaria de un vaso con cirugía mínimamente invasiva Sin CEC en estudios no aleatorizados, la IL-6 aumenta más en el postoperatorio de la primera<sup>135,189</sup>. Comparando enfermedad coronaria de un vaso Sin CEC versus mínimamente invasiva Sin CEC, el aumento de IL-6 a las 24h fue similar en ambos<sup>108</sup>.

Fromes *et al* demostraron niveles menores de IL-6 en Mini CEC comparada Con CEC convencional<sup>67</sup>. Igual resultado obtuvieron otros autores pero sin diferencias estadísticamente significativas<sup>66</sup>. Comparando Sin CEC con Mini CEC, sólo dos estudios prospectivos y aleatorizados las analizaron previamente al nuestro, y con resultados dispares. Mazzei *et al*<sup>130</sup> hallan niveles superiores en Mini CEC, aunque estadísticamente no significativos, y Formica *et al*<sup>131</sup> niveles superiores en Sin CEC.

Las disparidades que aparecen en la literatura referentes a IL-6 y la respuesta inflamatoria en cirugía coronaria hacen pensar que probablemente sea más un marcador que un mediador de inflamación y de daño miocárdico<sup>190,191</sup>. Formica *et al*, comparando Sin CEC y Mini CEC, sugieren que la liberación de IL-6 y TNF- $\alpha$  depende más del traumatismo quirúrgico *per se* que de la técnica utilizada<sup>131</sup>. Strüber *et al*, comparando CEC convencional con esternotomía media y Sin CEC por acceso mínimamente invasivo, encuentran niveles superiores de IL-6 con diferencias estadísticamente

significativas Con CEC convencional. A parte de por la técnica utilizada, proponen que su liberación podría depender también de la técnica anestésica, la pérdida sanguínea, la ventilación mecánica o por el dolor, ya que eran mayores en el grupo CEC: grupo con más número de anastomosis y más duración de la cirugía<sup>189</sup>.

La circulación extracorpórea no es el único elemento que activa la liberación de IL-6 durante la cirugía coronaria. Es bien conocido que depende de otros factores como, por ejemplo, el grado de traumatismo quirúrgico. Probablemente la IL-6 no es un potente marcador de daño miocárdico, aunque sí interviene en el proceso<sup>108</sup>.

Estudios en CEC con hipotermia señalan aumento de IL-6 sin diferencias con el aumento de la CEC normotérmica<sup>134</sup>. El tratamiento preoperatorio con corticoides reduce la liberación de IL-6<sup>192</sup>.

#### **2.3.4.13. INTERLEUCINA 8 (IL-8)**

La interleucina 8 (IL-8) es una citocina proinflamatoria producida por monocitos-macrófagos, linfocitos T y células endoteliales. Es un potente agente quimiotáctico de neutrófilos. Puede activar neutrófilos y linfocitos T y regular su migración<sup>190</sup>.

Junto con IL-6, IL-8 es una de las citocinas que retrasa la apoptosis de los neutrófilos, alargando su vida media y su actividad inflamatoria en cirugía coronaria, más Con CEC que Sin CEC, y de forma más potente que IL-6<sup>138</sup>. IL-8, junto con IL-6 y TNF- $\alpha$  intervienen en causar el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica<sup>191</sup>.

Igual que la IL-6 y el TNF- $\alpha$ , el miocardio es un gran productor de IL-8 en la reperfusión posterior a un período de isquemia<sup>191</sup>. Incluso se ha demostrado que la inyección en conejos de anticuerpos anti-IL-8 previene la lesión miocárdica provocada por la isquemia-reperfusión<sup>164</sup>. En estudios no aleatorizados se demuestra el aumento de IL-8 en el postoperatorio de la cirugía coronaria Con CEC, Sin CEC y CMI<sup>135,189</sup> siendo

superior en el grupo Con CEC que en el Sin CEC<sup>107,111,189</sup>. En un estudio aleatorizado se detecta aumento de IL-8 durante las primeras 24 horas del postoperatorio de la cirugía Con CEC pero no varían los niveles en el postoperatorio de cirugía Sin CEC<sup>107</sup>. Matata *et al* observaron un incremento de IL-8 en el postoperatorio de CEC y de Sin CEC sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos<sup>110</sup>.

Wan *et al* indican que el grado de lesión miocárdica podría tener relación con la liberación de IL-8. Compararon 18 pacientes Sin CEC y 26 Con CEC. De su estudio destaca que, aunque la creatinina quinasa MB (CK-MB) tuvo tendencia a ser menor en Sin CEC pero sin diferencias estadísticamente significativas, sí hallaron una correlación fuerte entre IL-8 y la troponina I. La troponina I, marcador específico de lesión miocárdica, aumentó a las 24 horas del postoperatorio en el grupo Con CEC pero no en el Sin CEC y su incremento mostró fuerte correlación con el aumento de IL-8 a las 4 horas del postoperatorio, también muy superior Con CEC que Sin CEC, indicando que el grado de isquemia miocárdica podría tener relación con la liberación de IL-8<sup>111</sup>. Una posible crítica a este estudio es que el número medio de anastomosis en el grupo Sin CEC es dos y la media en el grupo Con CEC es tres. Estos autores reducen la isquemia del grupo Sin CEC, ya que hacen una anastomosis menos.

A favor, Quaniers *et al*<sup>113</sup> plantean que la producción de IL-8 depende de la isquemia miocárdica y en su estudio, comparando grupos con el mismo número de puentes, no hay diferencias entre grupos respecto a IL-8. Siguiendo la misma línea, Strüber *et al* muestran mayores niveles de IL-8 comparando un grupo Con CEC y tres puentes de media respecto a otro grupo Sin CEC y con un solo puente de media<sup>189</sup>.

Comparando pacientes con infarto agudo de miocardio complicado y no complicado, los niveles de IL-8 eran superiores en los complicados. La IL-8 contribuye a la activación y migración de los neutrófilos colaborando en extender el daño

miocárdico<sup>193</sup>.

La expresión de IL-8 se ha relacionado con el grado de insuficiencia cardíaca, aumentando progresivamente a medida que empeoraba la clase funcional<sup>155</sup>. En el mismo estudio se muestra una correlación inversa entre IL-8 y la fracción de eyección. Otro estudio relaciona IL-8 con la disfunción cardíaca tras la circulación extracorpórea, afirmando incluso que el tiempo de pinzamiento aórtico es un factor predictivo independiente de los niveles de IL-6 e IL-8<sup>187</sup>.

La duración de la circulación extracorpórea y del tiempo de isquemia se correlaciona positivamente con los niveles de IL-8<sup>182</sup>. Y más allá, la circulación extracorpórea *per se* puede inducir la expresión de IL-8 en el miocardio, probablemente debido a que la activación del complemento puede activar la expresión de IL-8<sup>194,195</sup>. Asimismo IL-8, al igual que IL-6, es un factor predictor de insuficiencia renal aguda tras circulación extracorpórea<sup>184</sup>.

IL-8 también presenta niveles superiores en pacientes afectados de enfermedad coronaria<sup>196</sup>. Nawas *et al* compararon pacientes afectados de diabetes mellitus y pacientes sin diabetes en cirugía coronaria. Los niveles de endotelina-1, que es un potente estimulante para que los monocitos liberen IL-8, son mayores en diabéticos. Consecuentemente, los mismos autores hallaron niveles mayores de IL-8 tras cirugía coronaria en pacientes afectados de diabetes mellitus<sup>197</sup>.

El tratamiento con ácido fólico reduce los niveles de IL-8, ejerciendo un efecto protector<sup>156</sup>. El tratamiento preoperatorio con corticoides podría reducir la liberación de IL-8<sup>198</sup>.

#### **2.3.4.14. FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA (TNF- $\alpha$ )**

El factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , conocido comúnmente por sus siglas inglesas TNF- $\alpha$  (*tumoral necrosis factor alfa*), es una potente citocina proinflamatoria producida

por monocitos-macrófagos, linfocitos B y T y por fibroblastos. Es un potente pirógeno y activa neutrófilos y células endoteliales. También tiene actividad inotrópica negativa<sup>199</sup>. Actúa a través de dos receptores, TNFR1 y TNFR2. Se encuentra elevado en diversas situaciones patológicas como *shock*, miocarditis, insuficiencia cardíaca y en situaciones de isquemia-reperfusión<sup>200</sup>. En sujetos sin enfermedad vascular, de 70 a 79 años de edad, los valores de TNF- $\alpha$  circulante son predictivos de enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca, como IL-6, pero no de ictus, a diferencia de IL-6<sup>172</sup>. El miocardio sujeto a isquemia-reperfusión es un gran productor de TNF- $\alpha$ <sup>180</sup>, especialmente el miocardio disfuncionante<sup>181</sup>. La inducción de isquemia en corazones de ratón genera una liberación de TNF- $\alpha$  que se asocia con hipocontractilidad miocárdica, reducción del flujo coronario, aumento de la presión telediastólica y aumento de CK<sup>201</sup>.

La circulación extracorpórea activa los genes responsables de la expresión y producción de TNF- $\alpha$ , con niveles mayores a partir de la hora y media de *bypass* cardiopulmonar<sup>202</sup>. Tal y como ya hemos detallado, sus niveles aumentan tras la cirugía coronaria, variando entre las distintas técnicas. En la CEC convencional se documentan niveles mayores, especialmente durante la perfusión tras el despinzamiento aórtico<sup>203</sup>. En un estudio no aleatorizado, comparando cirugía Con CEC, Sin CEC y CMI, se detectó un aumento de los receptores solubles de TNF- $\alpha$ , p55 y p75, desde el final de la cirugía hasta las 48h. En la cirugía Sin CEC también aumentaron en el postoperatorio inmediato aunque con un pico inferior y, no aumentaron en la cirugía CMI<sup>135</sup>. En otro estudio aleatorizado, se detecta un incremento significativo de TNF- $\alpha$  en el postoperatorio precoz de CEC y de Sin CEC, siendo mayor en el grupo Con CEC<sup>116</sup>. Matata *et al* muestran discrepancia respecto a estas observaciones, ya que en su estudio, también aleatorizado, no observan variación de TNF- $\alpha$  en cirugía Sin CEC y sólo hallan un aumento significativo de TNF- $\alpha$  a las 48h del postoperatorio de la cirugía Con

CEC<sup>110</sup>. Estos autores realizaron la cirugía Con CEC pero sin pinzamiento aórtico, por lo que los menores niveles de TNF- $\alpha$  respecto a los grupos CEC de otros autores podrían ser explicados por la reducción de la isquemia-reperusión y, por tanto, la respuesta inflamatoria al no pinzar la aorta. La liberación sistémica de TNF- $\alpha$  está limitada durante el pinzamiento aórtico, aunque el miocardio isquémico lo produce y, tras despinzar la aorta, se observa un pico de liberación de TNF- $\alpha$  a la circulación<sup>182</sup>.

Wan *et al* hallaron niveles reducidos de TNF- $\alpha$  comparando Sin CEC y CEC convencional, pero aún así, era más frecuente en el grupo Con CEC. Durante la CEC muchos factores pueden iniciar la cascada proinflamatoria, pero la isquemia-reperusión sería el más importante. Los niveles de TNF- $\alpha$ , al igual que los de IL-6 y de IL-8, se correlacionan con la duración de la isquemia cardíaca<sup>111</sup>.

Comparando CEC convencional con Mini CEC, los niveles de TNF- $\alpha$  son superiores en la primera. Dados los efectos inotrópicos negativos de TNF- $\alpha$  proponen la Mini CEC para pacientes con fracción de eyección preoperatoria reducida<sup>67</sup>.

TNF- $\alpha$  ha sido relacionado como causante de disfunción miocárdica<sup>187,204,205</sup>, disfunción endotelial, aumento de la permeabilidad vascular, fiebre, hipotensión, alteración del recuento leucocitario, acidosis metabólica y *shock*<sup>206,207</sup>. En otro estudio<sup>208</sup> se habla de TNF- $\alpha$  como citocina altamente relacionada con la mayor morbilidad en CEC respecto a Sin CEC, relacionándola con hipotensión, mayores requerimientos de inotrópicos, mayor temperatura, aumento del sangrado postoperatorio, leucocitosis y mayor necesidad de soporte ventilatorio. Los niveles de TNF- $\alpha$  comparando CEC y CEC con hipotermia no varían<sup>134</sup>. También se ha considerado que puede ser parte del proceso de formación de neointima<sup>209</sup> y estar implicada en la aterosclerosis, demostrando niveles superiores en el tejido aterosclerótico<sup>210</sup>.

Los mecanismos fisiopatológicos propuestos para justificar la disfunción miocárdica que provoca TNF- $\alpha$  son diversos. TNF- $\alpha$  inhibiría la respuesta adrenérgica  $\alpha$  y  $\beta$  de los miocitos gracias a su efecto en el calcio intracelular<sup>211</sup>. Otro mecanismo podría ser su participación en la activación de la cascada de citocinas responsable de la inducción de la expresión de la molécula de adhesión ICAM-1 de los miocitos y el consiguiente daño inducido por neutrófilos<sup>212</sup>.

Varios autores hallaron una correlación directa entre los niveles de IL-6 y de IL-8, pero no de TNF- $\alpha$ , con los niveles de CK y de CK-MB<sup>165,166</sup>. La no correlación entre TNF- $\alpha$  y CK-MB puede explicarse por el mecanismo de muerte celular producido por TNF- $\alpha$ : la apoptosis. Los miocitos que mueren por apoptosis mantienen la integridad de la membrana celular, por lo que no liberan las enzimas CK-MB y de esta manera no hay correlación entre ambos mediadores<sup>213</sup>.

Una de las primeras estrategias publicadas para reducir la liberación de citocinas, especialmente de TNF- $\alpha$ , fue el recubrimiento de los circuitos de la circulación extracorpórea con heparina<sup>214</sup>. Esta estrategia sentó las bases de los circuitos actuales de CEC convencional y de la mejoría de los circuitos de Mini CEC, demostrando ya en sus inicios la reducción de citocinas y complemento<sup>70</sup> y la reducción de la morbilidad post-CEC<sup>215</sup>. No obstante, el recubrimiento de los circuitos no puede sustituir a la anticoagulación sistémica durante la CEC o la Mini CEC.

Otra estrategia destinada a reducir la respuesta proinflamatoria de TNF- $\alpha$  es su inhibición con adenosina, ensayada experimentalmente<sup>216,217</sup>. La inyección de anticuerpos monoclonales anti-TNF ha mostrado efecto antiinflamatorio protector en corazones de ratones y conejos, reduciendo el daño por isquemia-reperusión y mostrando recuperación de la función cardíaca<sup>207,218</sup>. De momento no existe evidencia de la aplicación de estas dos estrategias en humanos.

### 2.3.4.15. MCP-1 (*monocyte chemotactic protein-1*)

La proteína quimiotáctica de los monocitos 1 (MCP-1) está implicada en el reclutamiento de los monocitos hacia lugares de daño e inflamación, como por ejemplo en la lesión aterosclerótica. Es una señal para la migración de monocitos a través del endotelio vascular, pasando al espacio subendotelial, donde se convierten en células espumosas e inician el proceso de formación de placas de ateroma. Es un mediador proinflamatorio implicado en múltiples enfermedades cardiovasculares<sup>219-221</sup>. En el estudio OPUS-TIMI 16, en 2.270 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, se observó que las concentraciones de MCP-1 predecían el riesgo de muerte o IAM a 10 meses<sup>222</sup>.

MCP-1 ejerce un papel proinflamatorio en miocarditis, daño por isquemia-reperusión en cirugía cardíaca y rechazo en órganos trasplantados<sup>219</sup>. MCP-1 también se encuentra muy elevada en las articulaciones afectas de artritis reumatoide y en la inflamación renal por lupus. MCP-1 ejerce sus acciones fisiopatológicas a través de la unión con el receptor de MCP-1, acción que induce la expresión de una proteína llamada MCP-1-induced protein (MCP-1-induced protein)<sup>219</sup>. Fármacos que afecten a la MCP-1 podrían ejercer un efecto antiinflamatorio<sup>223</sup>.

Se ha publicado que el péptido mimético ApoA-I D-4F (*ApoA-I mimetic peptide D-4F*) presenta efectos protectores de la aterosclerosis. Tras inducir lesión carotídea en ratones y administrar el péptido, se produce reducción de la hiperplasia intimal y se halla reducción de los niveles de MCP-1 de hasta el 55%<sup>224</sup>.

La terapia con estatinas reduce los niveles de IL-6 y de MCP-1<sup>225</sup>. El tratamiento con atorvastatina, sola o en combinación con amlodipino, reduce las concentraciones de MCP-1 en pacientes con aterosclerosis carotídea<sup>226</sup>. Todas las dosis disponibles de atorvastatina son capaces de disminuir las concentraciones plasmáticas de MCP-1 tras 3

meses de tratamiento en sujetos con alto riesgo cardiovascular<sup>227</sup>.

#### **2.3.4.16. MCP-3 (monocyte chemotactic protein-3)**

MCP-3 se llama también SCYA7 y CCL7. MCP-3 es una proteína que se diferencia de MCP-1 por tener un radical N-glicosilado. MCP-3 puede activar a todos los tipos de leucocitos gracias a disponer de al menos cuatro receptores distintos: CCR1, CCR2, CCR3 y CCR5. IL-1  $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  aumentan los niveles de MCP-3 e IL-4. IL-10 e IL-13 los reducen. El tratamiento con dexametasona reduce la expresión de MCP-3<sup>228</sup>. MCP-3 está implicada en ciertos tipos de cáncer, enfermedades autoinmunes y, por supuesto, en procesos inflamatorios. Se ha estudiado ampliamente su implicación en la infección del virus VIH por tener receptores comunes, con resultados poco concluyentes. Se ha propuesto como agente anti-tumoral, por su capacidad de atraer una amplia variedad de leucocitos que reconocen y atacan al tumor. Se ha implicado en la patogénesis de la esclerosis múltiple, ya que sus niveles y los niveles de sus receptores aumentan en el sistema nervioso central de dichos pacientes. Los niveles de MCP-3 también aumentan en asma, colitis ulcerosa y otras enfermedades inflamatorias<sup>228</sup>. En términos de inflamación, MCP-3 tiene efecto proinflamatorio.

#### **2.3.4.17. sCD40L (soluble CD40 ligand)**

sCD40L es el ligando soluble de CD40 (*soluble CD40 ligand*) y se encuentra en las plaquetas. Su presencia en sangre es indicativo de activación plaquetaria y además, interaccionando con CD40, que se halla en el músculo liso endotelial, sCD40L podría activar la liberación de mediadores de la inflamación. También ha sido relacionada con el desarrollo de la enfermedad arteriosclerótica<sup>229</sup>. Ray *et al* lo proponen como marcador preoperatorio de riesgo de evento cardíaco en la cirugía de cadera y rodilla<sup>230</sup>. Pero la importancia de sCD40L va más allá. En pacientes afectos de síndrome coronario

agudo, los niveles elevados de sCD40L identifican a los pacientes con mayor riesgo de tener rotura de placa, lesiones complicadas o trombosis y, consecuentemente, de infarto de miocardio y muerte<sup>231,232</sup>. sCD40L también identifica a los pacientes que más se beneficiarían del tratamiento con antagonistas del receptor de la glicoproteína IIb/IIIa<sup>231</sup>. La circulación extracorpórea aumenta los niveles de sCD40L, hecho que podría contribuir al efecto pro-trombótico de la CEC<sup>233</sup>. En los pacientes con síndrome coronario agudo, tanto con troponina T positiva como negativa, la elevación de sCD40L también identifica a los pacientes que se benefician del tratamiento con bloqueantes del receptor IIb/IIIa para ejercer efecto protector de eventos cardíacos adversos; y lo hace con valor predictivo independiente del valor de la troponina T<sup>231</sup>.

Sin embargo, un estudio más reciente muestra controversia respecto a la aplicación clínica extendida de sCD40L, ya que analizan los niveles de sCD40L en 2403 pacientes y no hallan asociación entre los niveles de este marcador y el riesgo de infarto o muerte. Estos autores no descartan tal asociación, pero sí cuestionan la validez clínica de sCD40L como marcador de riesgo en síndrome coronario agudo debido a la falta de estandarización en las determinaciones y la variabilidad de las concentraciones en los distintos estudios<sup>234</sup>. Éste es uno de los factores que hay que solucionar para poder abordar el uso del sCD40L como marcador de riesgo en la práctica clínica habitual<sup>220</sup>.

En otro estudio en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST, se propone que la relación sCD40L/IL-10 es mejor factor predictor de eventos adversos que los niveles individuales de sCD40L o de IL-10<sup>235</sup>. El tratamiento con estatinas, atorvastatina y simvastatina, a parte de su acción hipolipemiante, también reduce las concentraciones de sCD40L<sup>227,236,237</sup>.

#### **2.3.4.18. MIP-1 $\alpha$ (*macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$* )**

MIP 1 $\alpha$  (proteína inflamatoria de los macrófagos 1 alfa) forma parte de la familia de quimiocinas MIP CC, formada además por CCL4 (MIP-1beta), CCL9/10 (MIP-1delta) y CCL15 (MIP-1gamma).

MIP-1 $\alpha$ , también llamada CCL3, es una quimiocina con actividad proinflamatoria que actúa en la quimiotaxis de los leucocitos. Su implicación en la infección por VIH, hepatitis C, mieloma múltiple, uveítis y otras enfermedades inflamatorias ha sido estudiada.

#### **2.3.4.19. MIP-1 $\beta$ (*macrophage inflammatory protein-1 $\beta$* )**

MIP-1 $\beta$  (proteína inflamatoria de los macrófagos 1 beta) es una quimiocina que también se conoce como CCL4. Es secretada por monocitos y por linfocitos. Actúa en la quimiotaxis de las células *natural killer* y de monocitos, que pasarán a macrófagos, promoviendo la respuesta inflamatoria. Ejerce su función a través del receptor de quimiocinas CCR5. Ha sido estudiada en la infección por VIH, hepatitis, mieloma múltiple, uveítis, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades autoinmunes y otros procesos inflamatorios. Se ha publicado que MIP-1 alfa y beta se expresan en las áreas isquémicas del corazón, donde podrían regular el reclutamiento de monocitos y de linfocitos<sup>238</sup>. Ambas citocinas han sido implicadas también en el desarrollo de la aterosclerosis<sup>239</sup>. MIP-1 $\beta$  ha estado implicada en la patogénesis del rechazo agudo del injerto renal<sup>240</sup> y en la progresión de la enfermedad renal crónica en diabéticos<sup>241</sup>.

En cirugía cardíaca, Liangos *et al* analizan MIP-1 $\alpha$  y  $\beta$  centrándose en la insuficiencia renal tras cirugía cardíaca, coronaria o valvular, con CEC convencional. Entre sus resultados, afirman que la circulación extracorpórea convencional aumenta los niveles de MIP-1 $\alpha$  y  $\beta$  (entre otras citocinas y quimiocinas). MIP-1 $\beta$  con un pico a las 2 horas y MIP-1 $\alpha$  con un pico a las 48 horas<sup>242</sup>. Destaca que MIP-1 $\beta$  también tiene niveles

preoperatorios significativamente elevados en los pacientes que iban a ser intervenidos. Éste hecho reflejaría una activación y migración de macrófagos previa a la cirugía cardíaca, quizás debida a la isquemia cardíaca presente en el preoperatorio, que predispone a un estado proinflamatorio que se acentúa con la CEC. Una de las consecuencias del estado proinflamatorio es la mayor aparición de insuficiencia renal aguda post-CEC. Los mismos autores destacan el papel de las quimiocinas en el desarrollo de insuficiencia renal tras cirugía cardíaca, especialmente de MIP-1 $\beta$  y fractalina.

Liangos *et al*, en otro estudio, relacionan MIP-1 $\alpha$  y  $\beta$  con el síndrome de isquemia-reperfusión y la respuesta inflamatoria causada por la circulación extracorpórea<sup>243</sup>.

En otro estudio, Ghorbel *et al* hacen biopsia ventricular izquierda preoperatoria y postoperatoria, comparando cirugía coronaria Sin CEC y cirugía Con CEC convencional. Analizan los genes que tienen mayor expresión postoperatoria. Todos los que muestran mayor expresión en Sin CEC también la muestran Con CEC, y de forma mucho mayor, siendo la mayoría de los que se expresan mayoritariamente en la cirugía Con CEC proinflamatorios. Entre ellos, se encuentran los genes de CCL3 y CCL4 o, lo que es lo mismo, MIP-1 $\alpha$  y MIP-1 $\beta$ . Su expresión es mayor Con CEC que Sin CEC, su efecto es proinflamatorio, y lo relacionan con el inicio de la CEC y el periodo de pinzamiento aórtico. Según los mismos autores, su implicación en la respuesta inflamatoria tiene conexiones con IL-6, IL-8, MCP-1 y MIP-1 $\alpha$ . La expresión del gen de MIP-1 $\beta$  aumentaba Con CEC con un pico a las 4 horas pero no aumentaba significativamente en Sin CEC<sup>244</sup>.

#### **2.3.4.20. FRACTALINA**

La fractalina también es conocida como quimiocina delta. Su receptor es

CX3CR1. Existe como proteína de transmembrana y como forma soluble. Es una proteína que se expresa mayoritariamente en las células endoteliales y en su forma soluble interviene en la quimiotaxis de linfocitos T y monocitos. Ha sido implicada en insuficiencia renal inducida por cisplatino<sup>245</sup>. En un modelo de ratones con glomerulonefritis, el tratamiento con el anticuerpo anti CX3CR1 redujo de forma importante la infiltración glomerular por leucocitos y mejoró la función renal<sup>246,247</sup>. El receptor CX3CR1 se expresa también en el riñón humano, por lo que la fractalina podría intervenir en la glomerulonefritis humana y en el rechazo del trasplante renal<sup>248</sup>. También se la ha relacionado con el síndrome hemolítico urémico<sup>249</sup>, procesos inflamatorios alérgicos<sup>250</sup>, enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer<sup>251</sup> y enfermedades inflamatorias sistémicas como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, esclerodermia y otras<sup>252</sup>.

Cardiológicamente, los niveles altos de fractalina se asocian con hipertensión pulmonar, presentando una correlación positiva<sup>253</sup>. Asimismo, en niños afectados de cardiopatía congénita, los niveles de fractalina aumentan en relación con la hipoxemia preoperatoria<sup>253</sup>. También participa en el proceso de formación de las placas ateroscleróticas y en la inestabilidad de las placas<sup>184</sup>, siendo parte importante de este mecanismo la activación plaquetaria que es capaz de generar mediante la expresión de su receptor en las plaquetas.

Se ha estudiado su variación tras la circulación extracorpórea convencional con resultados dispares. Avni *et al*<sup>253</sup> no hallan variaciones significativas. Liangos *et al*<sup>242</sup> aprecian un pico de fractalina a las 48 horas tras la CEC. Los mismos autores, en el subgrupo de pacientes con insuficiencia renal aguda, detallan un pico de fractalina más precoz, a las dos horas tras la CEC, y relacionan esta quimiocina con el desarrollo de insuficiencia renal aguda post-CEC.

### 2.3.4.21. INTERFERON GAMMA (IFN- $\gamma$ )

El IFN- $\gamma$ , también llamado interferón tipo II, es un tipo de citocina producida por los linfocitos T y *natural killer* cuya función más importante es la activación de los macrófagos. Los macrófagos aumentan en las fases finales de los procesos inflamatorios para ponerles fin, inhibiendo la proliferación de células del músculo liso, la división de células endoteliales y la activación plaquetaria, con lo que IFN- $\gamma$  posee actividad antiinflamatoria<sup>254</sup>. Sin embargo, también posee actividad proinflamatoria, ya que regula la capacidad inmune de los monocitos.

En el estudio de Schinkel *et al* analizaron muestras de sangre de 19 pacientes antes y después de CEC convencional, con o sin la presencia de IFN- $\gamma$ , para ver el papel pro, o bien antiinflamatorio que ejercía. Las muestras incubadas con IFN- $\gamma$  tuvieron mayores niveles de TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-12, IL-1Ra y de prostaglandina E2, especialmente en las muestra post-CEC. Así pues IFN- $\gamma$  puede ejercer efecto proinflamatorio en función de la situación, por lo que su papel cómo fármaco antiinflamatorio debe ser tomado con cautela, especialmente en pacientes sometidos a un proceso inflamatorio importante<sup>255</sup>. Siguiendo en la misma línea argumental, Flohé *et al* confirman su capacidad inmunoestimulante en estados de inmunosupresión relativa debida a una agresión importante como por ejemplo la cirugía, y lo proponen cómo tratamiento para estados post-CEC con hiporeactividad leucocitaria para prevenir o incluso ayudar a tratar complicaciones infecciosas<sup>256</sup>.

El traumatismo quirúrgico se puede asociar con la desactivación de los monocitos, dañando la producción de citocinas proinflamatorias. Éste fenómeno se ha observado en cirugía cardíaca, observando afectación en células dendríticas y *natural killers*, impidiendo la correcta producción de IL-12 y, consecuentemente, de IFN- $\gamma$ , suponiendo un riesgo ante noxas como, por ejemplo, agentes infecciosos<sup>257</sup>.

Así pues, la supresión de la síntesis de IFN- $\gamma$  tras cirugía cardíaca, debida a la supresión de la síntesis de IL-12 por parte de los monocitos y macrófagos, predispone a un estado de relativa inmunosupresión que podría beneficiar la aparición de infecciones<sup>258</sup>. En otro artículo de Franke *et al* demuestran que IFN- $\gamma$ , en el primer día del postoperatorio de cirugía cardíaca, no afecta a la liberación de IL-6, IL-8, IL-10 o IL-4, pero sí que aumenta a la de TNF- $\alpha$ . De ahí se deduce que en los estados de inmunosupresión tras cirugía cardíaca debidos a la reducción de IFN- $\gamma$ , se evita una excesiva estimulación del sistema inmune no específico por parte de niveles elevados de TNF- $\alpha$  tras cirugía cardíaca<sup>259</sup>. El déficit de IFN- $\gamma$  tras la CEC ocasiona también supresión de la actividad de linfocitos T1. La administración de IL-12 genera liberación de IFN- $\gamma$  y aumenta de nuevo la actividad de los linfocitos T1<sup>260</sup>.

Al igual que otras citocinas como IL-1  $\alpha$  y  $\beta$ , IL-6, IL-8 y TNF-alfa, el IFN- $\gamma$  ha sido implicado en la formación de la aterosclerosis<sup>261</sup>. En cirugía coronaria, se compararon los niveles de citocinas en la enfermedad arteriosclerótica coronaria versus la enfermedad arteriosclerótica de los injertos venosos. La enfermedad coronaria nativa presentaba expresión de IL-1 beta, IL-6, IL-8, TNF-alfa y de IFN- $\gamma$ . La enfermedad arteriosclerótica de los injertos venosos presentaban niveles mucho más elevados de todas estas citocinas excepto de IFN- $\gamma$ , que curiosamente era la única que no variaba sus niveles entre ambas patologías.

#### **2.3.4.22. INTERLEUCINA 12**

La interleucina-12 (IL-12) aumenta los niveles de IFN- $\gamma$ , pero no los de otras citocinas como IL-6, TNF-alfa, IL-2, IL-4, IL-5, o IL-10<sup>262</sup>. El traumatismo quirúrgico *per se* y la CEC pueden afectar a las células dendríticas y *natural killers*, impidiendo la correcta producción de IL-12 y, consecuentemente, de IFN-gamma<sup>257</sup>. Este estado predispone a una relativa inmunosupresión que podría beneficiar la aparición de

infecciones<sup>258</sup>. La administración de IL-12 genera liberación de IFN- $\gamma$  y aumenta de nuevo la actividad de los linfocitos T1<sup>260</sup>.

### **2.3.4.23. INTERLEUCINA 1**

La interleucina-1 se considera una citocina proinflamatoria. Se produce principalmente por macrófagos activados en respuesta al TNF- $\alpha$ . Es un mediador clave en la respuesta inflamatoria ocasionando fiebre, leucocitosis y producción de proteínas de fase aguda<sup>207</sup>. Se ha implicado en enfermedades autoinmunes<sup>137</sup> y en el proceso de formación de neointima<sup>209</sup>. Produce vasodilatación porque reduce la capacidad contráctil del músculo liso.

Se asocia al proceso inflamatorio asociado a los síndromes coronarios agudos, ya que se conoce que puede inducir la expresión de IL-6, contribuyendo a expresar factores procoagulantes, inhibir la fibrinólisis y a la quimiotaxis de neutrófilos para atravesar el endotelio<sup>173</sup>. En pacientes con infarto agudo de miocardio niveles altos se asocian con mayor disfunción contráctil<sup>173</sup>.

Gulielmos *et al* compararon cuatro grupos, Sin CEC y Con CEC mediante mini toracotomía o esternotomía. Las variaciones de los niveles de IL-1 fueron similares en los cuatro grupos, concluyendo que IL-1 no varía en función del uso de CEC o del tipo de incisión. Sus variaciones se explicarían por otros factores comunes, como por ejemplo por la anestesia o el traumatismo quirúrgico *per se*<sup>137</sup>.

Dentro de la familia de IL-1, cinco son las formas principales: IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-33e IL-1ra.

#### **- 2.3.4.23.1. IL-1 $\alpha$ :**

Es mayormente intracelular y termina adherida a la membrana celular con ciertos efectos paracrinos en el entorno de la célula secretora, los macrófagos.

### - 2.3.4.23.2. IL-1 $\beta$ :

Es secretada a la circulación por las plaquetas activadas e interacciona con dos tipos de receptores:

- Tipo I: se encuentran sobre la mayoría de las células del cuerpo y parece ser el mediador de las respuestas clásicas de la IL-1.
- Tipo II: se encuentran sobre linfocitos B, neutrófilos, monocitos y células de la médula ósea.

IL-1 $\beta$  ha sido implicada en la vasodilatación causada por la circulación extracorpórea. Se conoce también su implicación en el proceso aterosclerótico, siendo sus niveles mayores en las arterias coronarias afectadas y más altos a mayor grado de enfermedad arteriosclerótica<sup>263</sup>. Se ha descartado que sus niveles varíen en función del tipo de incisión quirúrgica<sup>137</sup>. Hay controversia respecto a sus niveles en circulación extracorpórea, con autores que señalan que aumenta<sup>264,265</sup> y otros que no<sup>67,102</sup>. Entre los que no detectan niveles circulantes de IL-1 $\beta$ , Fromes *et al* apuntan que si bien no obtienen niveles de esta interleucina en plasma, no descartan que aumente su síntesis intracelular y pueda liberarse en otras condiciones de *bypass* cardio-pulmonar<sup>67</sup>. Roth-Isigkeit *et al* analizaron los niveles de IL-1 $\beta$  y de TNF- $\alpha$  tras cirugía coronaria Con CEC. Observaron niveles más altos de ambas en los pacientes con niveles altos de IL-6 comparados con los de los pacientes con niveles bajos de IL-6. Tras comprobar diferencias polimórficas en los genes de TNF- $\alpha$  y de IL-6 concluyen que son la causa de que las variaciones interindividuales en la respuesta inflamatoria tras cirugía coronaria Con CEC, traduciéndose en variabilidad en la liberación de TNF- $\alpha$  y de IL-1 $\beta$ <sup>179</sup>. Éste hecho explicaría la controversia de los autores en los niveles de IL-1 $\beta$  tras cirugía cardíaca. También existen dudas sobre lo que ocurre cuando se emplea hipotermia, algunos autores señalan reducción de IL-1 $\beta$ <sup>205</sup> y otros aumento de sus niveles<sup>134</sup>,

probablemente por la misma causa. Analizando muestras de sangre de pacientes con fallo multiorgánico tras cirugía cardíaca, IL-6, IL-8 e IL-18 aumentaban con un pico a los dos días, pero IL-1 $\beta$  fue la única citocina que no variaba sus niveles<sup>266</sup>.

#### **- 2.3.4.23.3. IL-1ra (*IL-1 receptor antagonist*):**

IL-1ra es inhibitoria. Actúa como antagonista de IL-1  $\alpha$  y  $\beta$ , impidiendo la unión de IL-1 $\alpha$  y  $\beta$  a sus respectivos receptores. IL-1ra se ha propuesto como marcador de severidad de enfermedad más que marcador de enfermedad<sup>173</sup>. IL-1ra, al igual que el receptor soluble 2 de TNF (TNF-sr-2), también se correlaciona con el daño renal<sup>267</sup>. Se ha administrado IL-1ra en pacientes afectados de artritis reumatoide pero no se ha conseguido afectar a la progresión de la enfermedad<sup>268</sup>. En el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica tras cirugía cardíaca y en estados de sepsis, la capacidad de liberar IL-1ra está reducida<sup>269</sup>. En estudios experimentales de estados de *shock*, la inyección de anticuerpos capaces de bloquear el receptor de IL-1 muestra una reducción de la mortalidad. En un estudio prospectivo comparando la administración de IL-1ra humana recombinante con placebo en pacientes con *shock* séptico (con ambos grupos recibiendo además el tratamiento convencional para esta patología), se demostró que aumentaba la supervivencia, especialmente a los pacientes con niveles altos de IL-6 circulante<sup>270</sup>.

#### **- 2.3.4.23.4. IL-18:**

IL-18 es una citocina proinflamatoria de la familia de IL-1. Ha sido relacionada con disfunción orgánica y aumento del tiempo de estancia en cuidados intensivos tras cirugía coronaria Con CEC<sup>271</sup>. También se ha propuesto su papel como marcador de disfunción neurocognitiva tras cirugía cardíaca<sup>272</sup>. Sin embargo su aspecto más estudiado en cirugía cardíaca es que es un marcador agudo de daño renal tras circulación extracorpórea, siendo factor predictor de insuficiencia renal aguda post-

CEC<sup>273-276</sup>.

#### **- 2.3.4.23.5. IL-33:**

La IL-33 es la última integrante descubierta de la familia de las IL-1. A diferencia de las otras IL-1, estimula predominantemente la función de los linfocitos Th2, iniciando la producción de las citocinas IL-5 e IL-13<sup>277</sup>. También aumenta los niveles de inmunoglobulinas plasmáticas iniciando la señal que hace que los linfocitos Th2 liberen citocinas que estimulen a los linfocitos B a producirlas<sup>277</sup>.

IL-33 Actúa sobre el receptor ST2 y ejerce una función primordialmente antiinflamatoria. Retarda la aparición de la aterosclerosis. Ejerce efecto protector ante la hipertrofia y la fibrosis cardíacas<sup>278</sup> y podría tener un papel para evitar el rechazo en trasplante cardíaco<sup>279</sup>.

#### **2.3.4.24. IL-2**

IL-2 es una interleucina proinflamatoria. Los niveles del receptor soluble de IL-2 (sIL-2R) en un estudio aleatorizado aumentaron Con CEC y Sin CEC, siendo sus valores mayores en cirugía Con CEC<sup>116</sup>.

#### **2.3.4.25. IL-4**

La interleucina-4 (IL-4) es una glicoproteína producida por las células T de tipo 2 (Th2), basófilos, mastocitos y eosinófilos activados. Actúa como antiinflamatoria al bloquear la síntesis de IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6 y la proteína inflamatoria del macrófago. IL-4 promueve la diferenciación de linfocitos Th2, la proliferación y diferenciación de linfocitos B y es un potente inhibidor de la apoptosis.

Tal es su efecto antiinflamatorio que se ha descrito que la inyección de IL-4 en el trasplante de corazón podría prolongar la supervivencia del injerto<sup>280</sup>. En un estudio que analiza la alteración del balance pro *versus* antiinflamatorio tras cirugía cardíaca, el

receptor ST2 (el receptor de IL-33), IL-4 e IL-10 sirven como marcadores de la actividad Th2 (antiinflamatoria), mientras que IL-6, IL-8 e IFN- $\gamma$  sirven como marcadores Th1 (proinflamatorios). Como punto importante del anterior estudio destaca que no se detectan variaciones de IL-4 tras la cirugía cardíaca<sup>281</sup>, aunque estudio más extensos tras cirugía coronaria Con CEC sí detectan aumento de IL-4 tras la cirugía, en paralelo a los picos de IL-6 e IL-8, siendo probablemente un mecanismo compensatorio de la actividad proinflamatoria de estas citocinas<sup>282</sup>. Junto con IL-10, se cree que contribuye a la liberación endógena de opioides contribuyendo a la analgesia en la esternotomía<sup>283</sup>.

#### **2.3.4.26. VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*)**

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es una proteína señalizadora implicada en la vasculogénesis (formación *de novo* de vasos) y en la angiogénesis (crecimiento de vasos sanguíneos provenientes de vasos preexistentes).

VEGF es un mitógeno de células endoteliales arteriales, venosas y linfáticas, pero no de otros tipos celulares<sup>284</sup>. Es esencial en el desarrollo embrionario, en la angiogénesis del aparato reproductor femenino, en el crecimiento epifisario, en la regulación normal y anormal de la angiogénesis, en la regulación de la permeabilidad vascular<sup>285</sup>. Actúa a través de dos receptores de membrana: VEGFR-1 y VEGFR-2. La forma soluble del receptor VEGFR-1 (sVEGFR-1) inhibe la función de VEGF, ya que se une al VEGF circulante y lo secuestra<sup>286</sup>. sVEGFR-1 es el principal responsable de mantener la cornea avascularizada<sup>287</sup>. La expresión de VEGF aumenta tras hipoxia y en los estados inflamatorios<sup>288</sup>. La estimulación con IL-1 de células mesoteliales del pericardio hace que produzcan VEGF y sus dos receptores<sup>289</sup>.

VEGF promueve la angiogénesis en los procesos de inflamación crónica, cicatrización y en tumores. También tiene efectos sobre la migración de

monocitos/macrófagos, neuronas, células epiteliales renales y células tumorales. VEGF también es un vasodilatador e incrementa la permeabilidad vascular<sup>290</sup>. El tratamiento intrapericárdico con VEGF en un modelo de conejos con hipertrofia ventricular mejora la función ventricular y retrasa la aparición de insuficiencia cardíaca mediante dos mecanismos: aumenta la densidad de vasos miocárdicos y, por tanto, mejora la perfusión sanguínea y, por otro lado, retrasa la apoptosis de los miocitos<sup>291,292</sup>.

En casos de miocardiopatía isquémica no revascularizable, se estudia la posibilidad de emplear VEGF con el fin de formar nuevos vasos sanguíneos a partir de otros preexistentes, generalmente a través del trasplante de células madre manipuladas para que expresen el gen de VEGF<sup>293,294</sup>, la administración intravenosa de VEGF con vectores adenovirales<sup>295</sup> o la administración directa intramiocárdica, que ha demostrado reducir la angina y la necesidad de nitroglicerina<sup>296</sup>. La electroestimulación persistente a lo largo de dos semanas de la zona infartada también aumenta la producción de VEGF en el área, promoviendo la angiogénesis y mejorando la función ventricular<sup>297</sup>. La fuente principal de células madre para la terapia con VEGF es la médula ósea<sup>298</sup>. Recientemente se ha descubierto que la grasa derivada de la degeneración tímica es un productor importante de VEGF<sup>299,300</sup>.

VEGF está implicado en la enfermedad aterosclerótica, siendo estudiado como un marcador circulante de aterosclerosis<sup>220</sup>. En el infarto agudo de miocardio los niveles de VEGF no son elevados, mientras que en la cardiopatía isquémica crónica sí, hecho que hace pensar que VEGF ejerce su función angiogénica como respuesta tardía<sup>301</sup>. A pesar de la angiogénesis anormal, la trombogénesis y la activación endotelial que ocurren en la aterosclerosis, no hay correlación entre los niveles de VEGF y la severidad de la lesión aterosclerótica coronaria<sup>302</sup>.

Tras la cirugía cardíaca Con CEC en pacientes con enfermedad arteriosclerótica

previa, los niveles de VEGF aumentan, pero no lo hacen tras la cirugía valvular en pacientes con arterias coronarias sin lesiones. Cotton *et al* proponen que el aumento de VEGF viene dado por la interacción entre la presencia de enfermedad aterosclerótica previa y el aumento de mediadores proinflamatorios como por ejemplo IL-6<sup>303</sup>. En la cirugía coronaria Con CEC los niveles de VEGF aumentaban a las 6 y a las 24 horas del postoperatorio, y se han visto mayores niveles de VEGF en los pacientes con complicaciones cardíacas y hematológicas tras la CEC<sup>304</sup>.

VEGF tiene efectos beneficiosos en la cirugía coronaria, incluyendo protección cardíaca, actividad angiogénica y reducción de la hiperplasia intimal. La hipoxia es un potente agente estimulador de la expresión de VEGF. Comparando la expresión de VEGF en cirugía coronaria Con CEC versus Sin CEC, sus niveles aumentan en ambas sin diferencias<sup>305</sup>.

El tratamiento con corticoides reduce sus niveles tras la cirugía cardíaca<sup>306</sup>. Ha sido estudiado en ingeniería protésica, demostrando que el recubrimiento con película de capas de heparina-VEGF de las prótesis aórticas porcinas reduce la adhesión plaquetaria y es compatible con los progenitores de las células endoteliales<sup>307</sup>.

## 2.3.5. ESTRATEGIAS TERAPEUTICAS

### ANTIINFLAMATORIAS EN CIRUGÍA CORONARIA

La respuesta inflamatoria es multifactorial, por lo que la combinación de estrategias podría mejorar su eficiencia<sup>165</sup>. Mantener un balance entre los elementos proinflamatorios y los antiinflamatorios podría ser mejor estrategia que inhibir una sola citocina<sup>190</sup>. Así pues, una estrategia combinada podría ser la que combine:

- **Fármacos antiinflamatorios:** como la indometacina<sup>308</sup>, el tratamiento corticoideo, la aprotinina, antioxidantes, anticuerpos monoclonales etc. Estos agentes intentarían reducir la respuesta inflamatoria derivada del traumatismo quirúrgico, la circulación extracorpórea, la isquemia-reperfusión, etc.
- **Medidas no farmacológicas:** Modificar los circuitos de CEC: El recubrimiento de los circuitos de circulación extracorpórea con heparina reduce la producción de IL-6, IL-8 y de IL-10, reduciendo el daño miocárdico y la liberación de troponina I<sup>74,309</sup>. También reduce los niveles de TNF- $\alpha$ <sup>214</sup>. Circuitos más cortos y de menor calibre como en la Mini CEC.

A continuación destacaremos los tratamientos más relevantes.

#### 2.3.5.1. ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS

##### 2.3.5.1.1. APROTININA

Es un fármaco inhibidor de la proteasa sérica, anti-fibrinolítico, cuyo objetivo era reducir el sangrado en cirugía compleja. La aprotinina aumentaba la producción de IL-10<sup>310</sup> y reducía la liberación de IL-6, e IL-8<sup>311</sup>, promoviendo la respuesta antiinflamatoria tras la CEC además de reducir la pérdida hemática<sup>312</sup>. El fármaco se relacionó con insuficiencia renal y cardiotoxicidad, pero con gran controversia<sup>313</sup>.

Finalmente, se impuso una alerta sanitaria y posterior suspensión del mismo por aumentar el riesgo de muerte a largo plazo en pacientes intervenidos de cirugía coronaria<sup>314</sup>. Otros anti-fibrinolíticos menos caros y teóricamente más seguros ocuparon su espacio.

#### **2.3.5.1.2. ÁCIDO TRANEXÁMICO**

El ácido tranexámico es un antifibrinolítico ampliamente usado en cirugía cardíaca. Inhibe la hiperfibrinólisis causada por la circulación extracorpórea reduciendo el sangrado postoperatorio, a la vez que también tiene un cierto efecto antiinflamatorio<sup>315</sup>. En un estudio que compara aprotinina y ácido tranexámico en cirugía cardíaca de neonatos, la aprotinina muestra menor sangrado, menor consumo de hemoderivados, menores niveles de citocinas y menores complicaciones precoces<sup>316</sup>. Comparando ambos tras cirugía Con CEC infantil, la aprotinina reduce más los niveles de TNF- $\alpha$  y de IL-10 que el ácido tranexámico<sup>317</sup>. En adultos, el ácido tranexámico reduce los niveles de IL-6, IL-10 y TNF- $\alpha$ , pero no de IL-8, mientras que la aprotinina es capaz de reducir los niveles de todas ellas<sup>318</sup>.

Comparando cirugía coronaria Sin CEC y Con CEC, el ácido tranexámico reduce el sangrado en ambas, aunque más Con CEC, y reduce los niveles de IL-6 en ambas, aunque más en Sin CEC<sup>319</sup>.

#### **2.3.5.1.3. ÁCIDO EPSILON-AMINOCAPROICO**

El ácido epsilon-aminocaproico es un análogo de la lisina que actúa como agente anti-fibrinolítico capaz de reducir el sangrado postoperatorio en cirugía cardíaca Con CEC<sup>320</sup>. En términos de inflamación tras cirugía cardíaca no ha demostrado reducir la respuesta inflamatoria. En un estudio comparativo entre aprotinina y ácido aminocaproico, la aprotinina reduce los niveles de IL-6 y aumenta los de IL-10

(antiinflamatoria), mientras que el ácido aminocaproico no reduce los niveles de IL-6 ni aumenta los de IL-10<sup>321</sup>. En otro estudio con la misma comparación, la aprotinina reduce los niveles de IL-6 y de IL-10, mientras que el ácido aminocaproico no los altera significativamente en comparación con el suero salino<sup>320</sup>.

#### **2.3.5.1.4. ULINASTATINA**

La ulinastatina es un inhibidor de la tripsina urinaria humana, un inhibidor de proteasa. Se produce en el hígado. Es capaz de reducir los niveles de IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$  y aumentar los niveles de IL-10 en cirugía Con CEC<sup>322-324</sup>. Su actividad antiinflamatoria es mayor que la del ácido tranexámico, reduce más los niveles de IL-6 y de TNF- $\alpha$  post-CEC, pero su actividad anti hemorrágica es menor, por lo que se ha propuesto el uso combinado de ulinastatina y ácido tranexámico para reducir el sangrado, la inflamación y la estancia hospitalaria en cirugía cardíaca valvular<sup>315</sup>.

#### **2.3.5.1.5. CORTICOIDES**

La administración de corticoides preoperatorios reduce la liberación de IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , IL-1  $\beta$ , IL-1ra, IFN- $\gamma$ , TNF-rs-2, TGF $\beta$  y VEGF y, a su vez, aumenta la liberación de IL-10, ejerciendo un efecto antiinflamatorio por ambos mecanismos<sup>165,191,198,267,306,311,325</sup>. Este mismo hecho se demuestra con la administración preoperatoria de corticoides en el trasplante de corazón y de corazón-pulmón<sup>192</sup>. Hay estudios que incluso relacionan niveles altos de IL-10 con una mayor supervivencia del injerto<sup>326</sup>. La dosis recomendada de corticoides para tal efecto varía ligeramente entre autores. Los autores coinciden en seguir 24 horas tras la cirugía, ya que los corticoides pueden inhibir la activación tardía del complemento, de uno a tres días tras la cirugía, reduciendo la incidencia de arritmia que provocaría el complemento<sup>198,327</sup>.

### **2.3.5.1.6. OTROS FÁRMACOS**

Otros tratamientos farmacológicos más específicos han sido publicados. El tratamiento con **ácido fólico** reduce los niveles de GRO, de IL-8 y de homocisteína, ejerciendo un efecto protector<sup>156</sup>. El péptido mimético ApoA-I D-4F, que inhibe al receptor de MCP-1, presenta efectos protectores de la aterosclerosis<sup>224</sup>. Todas las dosis disponibles de **atorvastatina** son capaces de disminuir las concentraciones plasmáticas de MCP-1 tras 3 meses de tratamiento en sujetos con alto riesgo cardiovascular<sup>227</sup>. El tratamiento con estatinas, atorvastatina y **simvastatina**, a parte de su acción hipolipemiente, también reduce las concentraciones de sCD40L<sup>227,236,237</sup>.

### **2.3.5.2. ESTRATEGIAS NO FARMACOLÓGICAS**

#### **2.3.5.2.1. CIRCUITOS BIOCÓMPATIBLES**

Los circuitos biocómpatibles, recubiertos inicialmente con heparina fijada mediante enlaces débiles, posteriormente con enlaces de tipo covalente, de mucha mayor fuerza, y actualmente con opciones como la fosforilcolina. Ya detallados anteriormente.

#### **2.3.5.2.2. BOMBAS CENTRÍFUGAS**

Aunque es bien conocido que las bombas centrífugas generan menor destrucción de elementos formes que las de rodillo, comparando ambas en términos de inflamación curiosamente no se hallaron diferencias en los niveles de IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$ , fosfolipasa A2, endotoxina, fibronectina y PCR, aunque los autores lo analizan en menos de 20 pacientes<sup>328,329</sup>.

#### **2.3.5.2.3. FLUJO PULSÁTIL**

Estudios comparativos entre cirugía coronaria Con CEC convencional con flujo sistémico lineal y CEC con balón de contrapulsación intraórtico para inducir flujo pulsátil, muestran que la perfusión sistémica mejora con la pulsatilidad y se reduce la

activación endotelial reduciendo la liberación de VEGF y de MCP-1<sup>330</sup>. Onorati *et al* demuestran que tanto la CEC con flujo pulsátil como la cirugía Sin CEC reducen la activación endotelial y aumentan la liberación de citocinas antiinflamatorias respecto a la CEC con flujo lineal<sup>331</sup>. Posteriormente muestran morbilidad similar entre CEC con flujo pulsátil y Sin CEC<sup>332</sup>.

#### **2.3.5.2.3. HEMOFILTRACIÓN**

La hemofiltración es una técnica de diálisis que remueve las toxinas urémicas por convección. Es el método de elección para terapia continua en paciente crítico, ya que puede depurar toxinas de alto peso molecular, tiene mejor estabilidad hemodinámica que la diálisis convencional y mejor depuración de microglobulina- $\beta$ 2. Su modalidad más empleada es la hemofiltración continua. Su limitación radica en que para extraer moléculas de pequeño peso molecular necesita mayor volumen de ultrafiltrado (volumen que atraviesa la membrana de diálisis), hecho que se soluciona mediante la técnica de hemofiltración de alto volumen<sup>333</sup>. La hemofiltración de alto volumen (HFAV), llamada de alto flujo o de alta intensidad en algunas publicaciones, por consenso es aquella en la que el flujo de ultrafiltración es mayor de  $50 \text{ ml} \times \text{kg}^{-1} \times \text{h}^{-1}$  al día y, la de muy alto flujo, mayor de  $100 \text{ ml} \times \text{kg}^{-1} \times \text{h}^{-1}$ , esta última generalmente mantenida 4-8 horas y seguida de hemofiltración convencional en la llamada “terapia pulsátil”<sup>334</sup>. La hemofiltración de alto volumen no es mejor que la hemofiltración convencional para el tratamiento del fallo renal, pero sí que es más eficiente en la depuración de la sangre de citocinas inflamatorias<sup>335</sup>. Un ejemplo es en el tratamiento de pacientes críticos con estados inflamatorios graves como por ejemplo el *shock* séptico, donde la depuración de toxinas tanto de alto como de bajo peso molecular tiene una gran importancia<sup>334</sup>.

En un estudio que compara la hemofiltración convencional versus el tratamiento con

corticoides en cirugía coronaria Con CEC, no se hallan diferencias entre ambos procedimientos en términos de reducción de los niveles de citocinas inflamatorias<sup>336</sup>. Analizando el efecto de la hemofiltración en los niveles de citocinas post *bypass* cardiopulmonar, sí reduce significativamente los niveles de TNF- $\alpha$  pero no los de IL-1, IL-6, sIL-6r e IL-8<sup>337</sup>. En un estudio reciente de rabiomiolisis inducida en perros, la hemofiltración reduce la mioglobina pero no afecta a TNF- $\alpha$  ni a IL-6<sup>338</sup>. En otro modelo canino de *shock* séptico, comparando hemodiálisis convencional (depuración por difusión) con hemofiltración (depuración convectiva), se demostró que la hemofiltración reducía los niveles de TNF- $\alpha$  y de IL-6, mientras que la hemodiálisis sólo los de TNF- $\alpha$  y de manera menos eficaz<sup>339</sup>.

Desde el punto de vista de reducción de las citocinas inflamatorias, la terapia de hemofiltración realmente efectiva es la de alto volumen, con tres hipótesis fisiopatológicas para explicar su funcionamiento:

- La hipótesis de la “concentración pico” establece que la HFAV podría ser efectiva en la sepsis reduciendo la concentración de citocinas de la sangre en una fase temprana del proceso inflamatorio, hecho que reduciría el pico de citocinas y limitaría la cascada inflamatoria y el daño orgánico<sup>340,341</sup>.

- La “hipótesis del umbral de inmunomodulación,” establece que al extraer las citocinas de la sangre, las citocinas tisulares son liberadas al compartimiento sanguíneo para equilibrar las concentraciones, con lo que se reducen las citocinas tisulares, que son más nocivas que las circulantes<sup>342,343</sup>. Está hipótesis encaja con las observaciones de estudios en los que la terapia de depuración mejora la clínica pero no varía la concentración de citocinas en sangre<sup>344,345</sup>.

Dando soporte a esta segunda hipótesis, se ha comprobado que la depuración de citocinas de la sangre también influye en reducir la inflamación tisular por el llamado

“modelo citocinético”. Al reducir las citocinas plasmáticas, las citocinas tisulares pasan al plasma reduciéndose su cantidad tisular. El reducir la tasa entre citocinas tisulares y citocinas plasmáticas reduce la inflamación, pero también reduce el reclutamiento de los neutrófilos, aportando un segundo mecanismo para resolver la inflamación tisular<sup>346</sup>.

- Existe una tercera hipótesis complementaria a las anteriores, la llamada “hipótesis de entrega de mediadores”. Los autores observaron que la HFAV puede aumentar el flujo linfático hasta 40 veces el normal, de forma proporcional al aumento del flujo de ultrafiltración. De esta forma, aumenta el arrastre de mediadores inflamatorios desde los tejidos al torrente sanguíneo, desde donde pueden ser depurados con la HFAV<sup>347</sup>.

La HFAV puede eliminar un amplio abanico de citocinas inflamatorias principalmente gracias a dos mecanismos. Por una parte filtra moléculas de peso molecular medio (entre 5 kDa y 60 kDa) con mayor efectividad que la diálisis convencional. Por otra parte, algunas moléculas se adhieren directamente a la membrana por una afinidad iónica, lo cual constituiría un mecanismo de adsorción<sup>334</sup>. En este sentido, recientemente se ha investigado un nuevo modelo de HFAV llamada “hemofiltración de alta adsorción”, con la membrana modificada para optimizar los hemofiltros en lo que a depuración de citocinas se refiere. Un ejemplo es la membrana con la polaridad altamente positiva para captar endotoxinas de carga negativa<sup>348,349</sup>.

En *shock* séptico se ha demostrado incluso que la terapia con HFAV reduce los requerimientos de noradrenalina y mejora la disfunción orgánica<sup>350</sup>, y puede reducir la mortalidad<sup>334,351</sup>. En casos de distrés respiratorio con fallo multiorgánico mejora la clínica<sup>352</sup>. Desde el punto de vista de la cirugía cardíaca, destaca el estudio de Journois *et al*, que aplicaron HFAV a 20 niños sometidos a cirugía cardíaca Con CEC, observando menor sangrado postoperatorio, menor necesidad de ventilación mecánica y menores niveles de citocinas plasmáticas<sup>353</sup>. También hay descritos casos de mejoría del

*shock* cardiogénico post infarto agudo de miocardio con HFAV<sup>354</sup> y, asimismo, de mejoría del estado inflamatorio de isquemia-reperfusión y del pronóstico en pacientes que han sufrido una parada cardíaca extra hospitalaria<sup>355</sup>.

Se ha estudiado la capacidad de depuración de múltiples citocinas en cada una de las diferentes técnicas de depuración renal.

- La hemofiltración convencional reduce los niveles plasmáticos de C3a, C5a e IL-10, (aunque menos eficientemente que la HFAV)<sup>335</sup>. También reduce los niveles circulantes de TNF- $\alpha$  pero no los de IL-1, IL-6, sIL-6r e IL-8<sup>337</sup>, aunque hay controversia con TNF- $\alpha$ . En el estudio de Tang *et al*, la hemofiltración reduce la mioglobina pero no afecta a TNF- $\alpha$  ni a IL-6<sup>338</sup>.

- La HFAV es capaz de depurar citocinas pro y antiinflamatorias. Es capaz de extraer IL-1, IL-2, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, TNF- $\alpha$  y IFN- $\gamma$ <sup>348,353,356</sup>. También existe controversia, aunque mucho menor, con TNF- $\alpha$ . Un estudio presenta que es capaz de depurar IL-6 e IL-10 pero no TNF- $\alpha$ <sup>357</sup>. Probablemente sea un error de interpretación debido a la hipótesis de nivelación de umbrales. La HFAV sí reduce TNF- $\alpha$  en el miocardio de cerdos con sepsis inducida pero no en la sangre, probablemente debido al mismo motivo<sup>358</sup>. La mayoría de autores coinciden en que sí reduce los niveles de TNF- $\alpha$ <sup>348,353,356,359</sup>. Reduce también con mayor eficacia que la hemofiltración convencional los niveles de C3a y de C5a<sup>335</sup>.

- La HFAV en su modalidad de “terapia pulsátil” reduce los niveles de IL-6, IL-10 y de TNF- $\alpha$  de forma más eficiente que la hemofiltración convencional en disfunción orgánica tras pancreatitis aguda<sup>360</sup>.

### **3.- HIPÓTESIS DE TRABAJO**

En base a la revisión realizada, se establece la hipótesis de que la cirugía de revascularización miocárdica sin circulación extracorpórea genera menor respuesta inflamatoria que la cirugía de revascularización miocárdica con mini circulación extracorpórea.

### **4.- OBJETIVOS DEL TRABAJO**

1.-Determinar cuáles son los mediadores de la inflamación más adecuados para comparar la respuesta inflamatoria entre ambas técnicas.

2.-Comparar la respuesta inflamatoria de dos técnicas quirúrgicas de revascularización miocárdica: cirugía Sin circulación extracorpórea y cirugía con Mini circulación extracorpórea. Éste es el objetivo principal del presente trabajo de investigación.

3.- Evaluar el papel proinflamatorio o bien antiinflamatorio de las citocinas que más se liberan en cada técnica.

## 5.- MATERIAL Y MÉTODOS

En el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, tras su aprobación por el Comité Ético de Investigación Clínica (Anexo 1), y previo consentimiento informado, se realizó un estudio prospectivo y aleatorizado en 230 pacientes tributarios de tratamiento quirúrgico de revascularización miocárdica. Tras el proceso de aleatorización 117 pacientes fueron asignados al grupo Sin CEC (revascularización coronaria sin circulación extracorpórea) y 113 al grupo Mini CEC (revascularización coronaria con mini circulación extracorpórea).

El primer paciente incluido en el estudio fue intervenido el 9 de enero de 2006 y el último paciente del estudio fue intervenido el 6 de noviembre de 2008. El número de pacientes incluidos en el estudio supuso un 41,8% del total de 558 pacientes intervenidos de cirugía de revascularización miocárdica durante ese período de tiempo.

Los criterios de inclusión fueron pacientes electivos y que fuesen susceptibles de ser intervenidos mediante ambas técnicas de revascularización. Para tener dos grupos equivalentes, sin pacientes con contraindicaciones para ninguna de las dos técnicas quirúrgicas estudiadas, se definieron los criterios de exclusión expresados en la Tabla 8.

En el Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau, el 70% de intervenciones de revascularización miocárdica se realiza sin circulación extracorpórea. Durante los años previos al inicio del proceso de aleatorización del estudio, todos los cirujanos que participaron en el mismo, (todos ellos ya con experiencia en la cirugía Sin CEC), adquirieron experiencia en el empleo de sistemas de mini circulación extracorpórea para la cirugía de revascularización miocárdica.

**TABLA 8****CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DEL ESTUDIO**

Coexistencia de otra cardiopatía tributaria de tratamiento quirúrgico (valvulopatía, fibrilación auricular, etc.)

Insuficiencia aórtica de grado ligero o superior (para no interferir con la administración de cardioplegia)

FEVI <40%

Tratamiento con eritropoyetina (EPO) los tres meses previos a la intervención

Hematocrito inferior al 35% el día previo a la intervención

Fase aguda o subaguda de un accidente cerebral vascular (mínimo 6 meses de recuperación)

Reintervención

## 5.1. TECNICA QUIRÚRGICA GENERAL

Todos los pacientes fueron intervenidos mediante esternotomía media. Se utilizó la arteria mamaria izquierda en el 97% de los casos en el grupo Sin CEC y en el 98% de los casos en el grupo Mini CEC. La arteria radial del brazo no dominante fue el segundo injerto más utilizado, 76% de los casos en Sin CEC y 73% en Mini CEC. Se empleó un segmento de vena safena en los casos en los que fue necesario un injerto adicional. La media de anastomosis distales resultó equivalente entre ambos grupos, 2,78 por paciente en Sin CEC y 2,84 en Mini CEC.

La heparina fue administrada en ambos grupos tras la disección de los injertos. En el grupo Sin CEC se empleó un protocolo de heparinización con heparina sódica en dosis de 1 mg/kg peso del paciente, siendo necesario alcanzar un tiempo de coagulación activado (TCA) superior 300 segundos. En el grupo Mini CEC se empleó un protocolo de heparinización con heparina sódica en dosis de 3 mg/kg de peso, siendo necesario alcanzar un TCA de superior a 450 segundos. Concluida la intervención, se procedió a

la reversión del efecto de la heparina mediante el uso de protamina, en relación 1:1 respecto a la heparina administrada.

En los casos realizados Sin CEC, la anastomosis distal entre la arteria mamaria izquierda y la arteria descendente anterior fue generalmente la primera en realizarse. La arteria mamaria se empleó para la arteria descendente anterior, y en determinadas ocasiones, también para alguna rama diagonal, confeccionando un injerto secuencial. Posteriormente se realizaron las anastomosis de la cara lateral (territorio de la arteria circunfleja) y la cara inferior (territorio de la arteria coronaria derecha) del corazón. En el caso del grupo Mini CEC, generalmente se realizaron primero las anastomosis de las caras inferior y lateral y posteriormente la cara anterior.

En los pacientes con injerto de vena safena, tras la realización de las anastomosis distales, se realizó pinzamiento parcial aórtico para la realización de la anastomosis proximal.

El flujo de todas las derivaciones aorto-coronarias fue revisado intraoperatoriamente mediante el empleo de un sistema de medición por tiempo de tránsito (Medi-Stim Butterfly Flowmeter, Medi-Stim AS, Oslo, Norway).

Tras la intervención, todos los pacientes fueron trasladados a la unidad de cuidados intensivos postoperatorios.

### **5.1.1. ESPECIFICACIONES TÉCNICAS QUIRÚRGICAS**

#### **GRUPO SIN CEC**

Los estabilizadores mecánicos empleados para este grupo fueron:

- *Axius Stabilize™* y *Xpose Apical Positioning Device™*, de *Guidant OPCABG System (Boston Scientific, Santa Clara, CA, Estados Unidos)*
- *Octopus Starfish™ heart positioner* y *Octopus IV™ system tissue stabilizer*, de

*Medtronic Cardiac Surgery Technologies (Minneapolis, MN, Estados Unidos).*

- *Octopus U rchin™ heart positioner y Octopus E volution™ tissue stabilizer, de Medtronic Cardiac Surgery Technologies (Minneapolis, MN, Estados Unidos).*

## **5.1.2. E SPECIFICACIONES TÉCNICAS QUIRÚRGICA GRUPO MINI CEC**

Los sistemas de minicirculación extracorpórea empleados para este grupo fueron:

- *Dideco E C.C.O System™ (Dideco, Sorin Group, Mirandola, Italy).* Sistema de minicirculación extracorpórea compuesto por un oxigenador de membrana de fibra hueca de 1,1m<sup>2</sup>, circuito recubierto de fosforilcolina, flujo máximo de 5 litros/minuto, cabezal centrífugo y volumen de cebado de 700ml.
- *Synergy™ (COBE Cardiovascular, Inc., Arvada, Colorado).* Sistema de minicirculación extracorpórea compuesto por un oxigenador de membrana de fibra microporosa de 2 m<sup>2</sup>, circuito recubierto de fosforilcolina, flujo máximo de 8 litros/minuto, volumen de cebado de 600cc y cabezal centrífugo.

En los casos realizados con Mini CEC, la conexión del paciente al sistema se llevó a cabo mediante la colocación de una cánula arterial en aorta ascendente de 24F y una cánula cavoatrial de 32F a través de la orejuela de la aurícula derecha. La solución cardiopléctica se administró a través de una cánula de doble luz colocada en la aorta ascendente. La estrategia empleada para la protección miocárdica fue la administración de dosis repetidas de miniplejía en normotermia cada 15-20 minutos, con una dosis de reperfusión en normotermia antes de despinzar la aorta (protocolo de Calafiore). En ambos circuitos la longitud total de las líneas era inferior a 1 metro, consiguiendo volúmenes de cebado reducidos.

### 5.1.3. PROCESO ANESTÉSICO

#### 5.1.3.1. PREMEDICACIÓN, INDUCCIÓN Y MONITORIZACIÓN

- **PREMEDICACIÓN:** 150 mg de ranitidina, 1 mg de loracepam y 5 mg de tranxilium (clorazepato dipotásico) la noche anterior y dos horas antes de la cirugía. A su llegada al área quirúrgica 1.5 a 3 mg de midazolam endovenoso.

-**INDUCCIÓN ANESTÉSICA:** Tras un período de pre-oxigenación de 5 minutos, se evoforane inhalado a 18%, seguido de sevoforane a 1.0-1.5% según requerimientos. Remifentanilo bolus de 1 µg/Kg/min (0.5 µg/Kg/min si edad > 75 años), seguido de perfusión de 0.2-0.7 µg/Kg/min según requerimientos. Administración bloqueante neuromuscular: besilato de atracurio 0.5 mg/kg, y posteriormente bolus 10 mg según requerimientos.

-**MONITORIZACIÓN DEL PACIENTE:** Electrocardiograma de 12 derivaciones, tensión arterial cruenta, pulsioximetría, capnografía, presión venosa central, potenciales evocados auditivos, ecocardiografía transesofágica.

## 5.2. MÉTODOS ESTADÍSTICOS

### 5.2.1. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

La hipótesis establece que la cirugía de revascularización miocárdica sin circulación extracorpórea genera menor respuesta inflamatoria que la cirugía de revascularización miocárdica con mini circulación extracorpórea.

#### *FÓRMULA PARA CALCULAR EL TAMAÑO DE LA MUESTRA*

Para calcular el tamaño de la muestra se ha empleado la siguiente fórmula

$$n = \frac{N\sigma^2 Z^2}{(N-1)e^2 + \sigma^2 Z^2}$$

Donde:

n = el tamaño de la muestra.

N = tamaño de la población. En nuestro caso 230 pacientes incluidos en el estudio inicial.

$\sigma$  = Desviación estándar de la población. Utilizaremos el valor constante de 0,5.

Z = Valor obtenido mediante niveles de confianza. El valor Z que hemos empleado en el cálculo de nuestra muestra toma relación al 90% de confianza.

e = Es el error muestral, 12% en nuestro estudio. El error muestral es la diferencia que puede haber entre el resultado que obtenemos en una muestra de la población y el que obtendríamos en el total de población.

Aplicando nuestros datos al cálculo del tamaño muestral:

$$n = \frac{Z^2 \sigma^2 N}{e^2 (N-1) + Z^2 \sigma^2}$$

$$n = 1,65^2 \times 0,5^2 \times 230 / 0,12^2 \times (230 - 1) + 1,65^2 \times 0,5^2$$

$$n = 39,35$$

Con lo que el tamaño muestral estimado de la muestra inicial de 230 pacientes es de **39 pacientes**.

## **5.2.2. PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS**

Los resultados aparecen expresados como media (pg/mL)  $\pm$  desviación estándar en cada uno de los momentos temporales analizados y se ilustran de manera gráfica.

Analizar los resultados finales en función de gráficos así constituidos puede resultar confuso. Por ello en todas las citocinas se ha determinado el incremento real de la citocina en cada punto temporal y en global. Para tal fin, en cada paciente analizado se ha descontando el valor del tiempo basal a cada unos de los restantes tiempos analizados en cada una de las citocinas, y se ha determinado el área bajo la curva de cada mediador de la inflamación en cada paciente.

Tras determinar las áreas de cada citocina en cada uno de los pacientes de ambos grupos, se han confeccionado los gráficos de áreas que resumen cada tipo de citocina en cada grupo, Sin CEC y Mini CEC, de forma que podamos comparar los incrementos reales. La superposición de áreas bajo la curva del grupo Sin CEC y Mini CEC, permite ver con mayor claridad las variaciones de cada mediador de la inflamación en cada grupo a lo largo de las 48 horas de estudio.

Hay casos de citocinas con mayor expresión clara en uno de los dos grupos, por lo que en estos casos el gráfico de la superposición de áreas bajo la curva resulta en que sólo se ve el área de uno de los dos grupos. Para aportar más claridad también se han graficado estos resultados de forma lineal.

Para poder ver el incremento de cada citocina en cada uno de los tiempos analizados, el gráfico anterior también se ha descompuesto en forma de barras.

### **5.2.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Las variables fueron comparadas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos con un nivel de confianza del 90% ( $p < 0,1$ ).

El análisis se ha realizado mediante el paquete estadístico SPSS 20.0 (*Statistical Package for Social Services*) (SPSS, Inc. Chicago, IL).

### 5.3. RECOGIDA DE DATOS

Inicialmente se recogieron 5 muestras de sangre de cada uno de los 230 pacientes incluidos en el estudio en los siguientes momentos del proceso peroperatorio:

- a) Al ingreso del paciente en la Sala de Hospitalización (día previo a su intervención)
- b) Durante el proceso quirúrgico (en el momento de la administración de la heparina)
- c) A las 4 horas del postoperatorio.
- d) A las 24 horas del postoperatorio.
- e) A las 48 horas del postoperatorio.

Las muestras de sangre se obtuvieron a través de venopunción el día del ingreso, y a través de una línea arterial en el resto de momentos. La toma de las muestras de sangre se realizó por el personal de enfermería de la sala de hospitalización, quirófano y unidad de cuidados intensivos postoperatorios.

En una primera fase, en las muestras de los 230 pacientes, se analizaron hemoglobina, hematocrito, plaquetas, leucocitos, creatinina, CK, y troponina T. Durante la estancia del paciente en la unidad de cuidados intensivos postoperatorios se recogieron los siguientes datos: horas hasta la extubación, sangrado total a través de los drenajes mediastínicos (hasta la retirada del sistema de recogida), necesidad de transfusión, número de unidades transfundidas (sangre, plasma o plaquetas) y días de estancia en la unidad. Durante todo el período de estancia hospitalaria se recogieron datos de morbi-mortalidad. Los resultados y posteriores conclusiones de esta fase se detallan en la Tesis Doctoral del Dr. Muñoz-Guijosa<sup>65</sup>.

Del total de 230 pacientes, se escogieron 40 al azar, 19 del grupo Sin CEC y 21 del grupo Mini CEC, y se congelaron cuatro muestras de sangre de cada uno de los 40 pacientes para la realización del presente estudio. Las muestras congeladas correspondieron a cuatro momentos del proceso peroperatorio:

- a) Durante el proceso quirúrgico (en el momento de la administración de la heparina): momento “0”.
- b) Una vez finalizada la intervención (a las 4 horas).
- c) A las 24 horas del postoperatorio.
- d) A las 48 horas del postoperatorio.

Una vez obtenidas las cuatro muestras de sangre de cada paciente, se procedió a su análisis en un proceso de dos fases:

- Determinación inicial de los 19 mediadores de la inflamación anteriormente expuestos en 10 pacientes. De estos 19 mediadores, solamente fueron elegidos para su determinación en los 30 pacientes restantes aquellos que presentaron niveles significativos y/o variación temporal a lo largo de las cuatro determinaciones realizadas.
- Determinación de los mediadores escogidos en la fase anterior en los 30 pacientes restantes.

## 5.4. SELECCIÓN DE MEDIADORES DE INFLAMACIÓN

Los mediadores de la inflamación que pueden ser cruciales en la cirugía de revascularización miocárdica son todavía desconocidos. Además de no conocer los verdaderamente importantes, los mediadores de la inflamación son muy numerosos. En cirugía cardíaca los hay ampliamente estudiados, escasamente analizados y nunca determinados.

Tras el análisis de la bibliografía, juntamente con los directores del presente Trabajo de Investigación y, con la ayuda de la Dra. Mercedes Camacho y del Dr. Luis Vila, del Laboratorio de Inflamación del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau, se escogieron 19 mediadores de la inflamación que se pensó que podrían ser importantes en la respuesta inflamatoria de la cirugía de revascularización y para diferenciar la respuesta inflamatoria de la cirugía coronaria Sin CEC y con Mini CEC. Fueron escogidos por haber demostrado implicación en la inflamación ocasionada en cirugía cardíaca o por la sospecha de que pudieran intervenir en ella.

Los 19 mediadores de la inflamación escogidos fueron:

- EGF
- GRO
- sCD40L
- TNF- $\alpha$
- MCP-1
- MCP-3
- IL-1 $\alpha$
- IL-1 $\beta$
- IL-1ra
- IL-10
- IL-6
- IL-8
- IL-4
- MIP-1 $\alpha$
- MIP-1 $\beta$
- Fractalina
- TGF- $\alpha$
- IFN- $\gamma$
- VEGF

## **5.5. FASES**

### **5.5.1. FASE 1: DETERMINACIÓN INICIAL DE 19 MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN**

La determinación de los mediadores de inflamación en términos económicos es muy cara por lo que no es posible analizar los 19 escogidos en todas las muestras. En esta primera fase, se analizó primero un subgrupo de diez pacientes escogidos al azar de los 40 disponibles, cinco del grupo Sin CEC y cinco del grupo Mini CEC.

Una vez analizados, fueron seleccionados todos los mediadores que presentaron variación temporal para determinarlos en los 30 pacientes restantes. Los que no presentaron variación temporal se consideraron no relevantes y se descartaron. De esta forma se ahorró tiempo y dinero para la determinación de los mediadores en las restantes muestras.

Dado que la elección de las citocinas a estudiar vendría derivada de los resultados obtenidos con estas primeras diez muestras, y para aumentar la seguridad de los resultados iniciales, esta determinación inicial se realizó por duplicado.

#### **5.5.1.1. PROCESO DE DETECCIÓN DE CITOCINAS. SISTEMA MILLIPLEX®.**

En primer lugar se descongelaron las cuatro muestras de sangre de los diez pacientes escogidos al azar de entre los 40 disponibles, cinco de cada grupo. Una vez descongeladas las muestras se centrifugaron para separar el plasma de los componentes celulares. La determinación de citocinas y quimiocinas se realiza en el plasma. Se guardaron los componentes celulares nuevamente en el congelador para futuros estudios y nos quedamos con el plasma de las cuatro muestras.

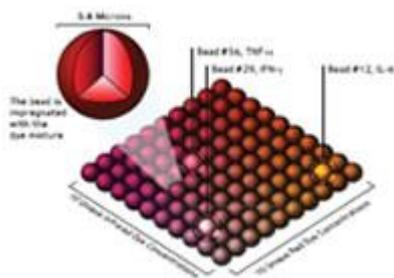
---

La determinación se ha realizado con el sistema de mapeo de citocinas y quimiocinas Milliplex<sup>®</sup>, basado en el multianálisis cuantitativo de perfiles proteicos con la tecnología xMAP de Luminex. El sistema usa la tecnología del panel de perlas magnéticas de citocinas y quimiocinas humanas Milliplex<sup>®</sup>. Éste sistema permite analizar hasta 42 citocinas y quimiocinas humanas a la vez en una muestra, ofreciendo una ventaja enorme respecto a la técnica convencional de determinación de citocinas, que analizaba sólo una por vez en una muestra.

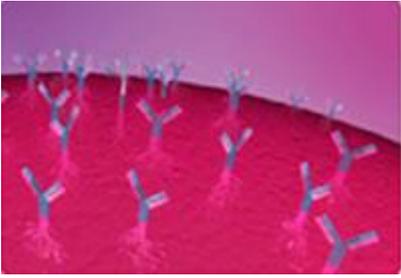
Los sistemas basados en xMAP permiten realizar una gran variedad de determinaciones en la superficie de perlas plásticas codificadas por fluorescencia (microesferas), que posteriormente son leídas en un analizador de flujo. Por medio de dos láseres y procesadores de señales digitales de alta velocidad, el analizador de flujo detecta la fluorescencia de cada microesfera individual. La capacidad de utilizar múltiples microesferas en una sola muestra resulta en la capacidad de obtener múltiples resultados de una sola muestra.

El proceso es el siguiente:

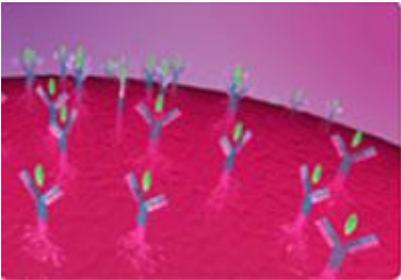
1.- Las microesferas se tiñen para crear 100 colores



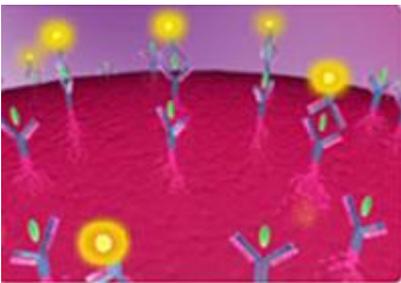
2.- Las microesferas están cubiertas con reactivos de captura



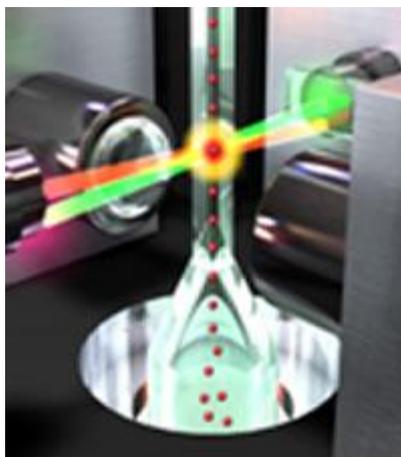
3.- El analito es capturado en la superficie de la microesfera



4.- Se añade un reactivo de detección con marca fluorescente reportera



5.- Los láseres detectan ambas, tanto la perla teñida como el anticuerpo con marca fluorescente



6.- Un procesador conectado al láser identifica la cantidad y el tipo de microesferas

capturadas de cada muestra y determina los tipos y las cantidades de citocinas de cada muestra basándose en las señales fluorescentes.

## PROCESO

Para realizar el análisis, en primer lugar se ponen en orden las cuatro muestras de plasma de cada uno de los 10 pacientes a analizar.

- Se prepara la solución del tampón de lavado: 30mL de dilución de tampón de lavado al 10X y 270mL de agua destilada. La solución del tampón de lavado se aplica a cada uno de los 96 pozos de la placa suministrada en el kit de mapeo de citocinas y quimiocinas Milliplex® y se agita durante 30 minutos para aumentar la efectividad del lavado.
  - Seguidamente se prepara el estándar de citocinas humanas:
    - Añadimos 250µL de agua destilada al estándar de citocinas humanas suministradas en el kit Milliplex® para crear una concentración estándar de 10000 pg/mL para todos los analitos.
  - A continuación, se preparan los estándares de trabajo:
    - Cinco tubos de Eppendorf rotulándolos como 2000, 400, 80, 16 y 3.2 pg/mL.
    - A cada uno de ellos se les añaden 200µL de tampón de ensayo.
    - Se preparan como diluciones seriadas: ponemos 50µL del estándar de citocinas humanas a 10000pg/mL en el tubo de 2000pg/mL. Se mezclan bien con un vórtice y ponemos 50µL del tubo de 2000pg/mL al de 400pg/mL. Se mezcla éste último y se transfieren 50µL del tubo de 400 al de 80pg/mL. Se mezclan y se transfieren 50 µL del tubo de 80 al de 16 µL. Se mezclan y se pasan 50µL del de 16 al de 3.2 pg/mL. El tampón de ensayo se usará como *background* (control) de 0 pg/mL.
-

- El siguiente paso es la preparación de los reactivos:
    - Se escogen los tubos de microesferas con anticuerpos a emplear del kit Milliplex®. En este caso los 19 tubos correspondientes a las 19 citocinas escogidas, cada uno con microesferas con anticuerpos para una citocina específica. Una vez escogidos, se sonicán (se someten a ultrasonidos) durante 30 segundos y se mezclan un minuto en un vórtice.
    - A continuación, se crea un “tubo de mezcla”: se pone en un tubo 60 µL de cada uno de los tubos de microesferas-anticuerpos sonicados y mezclados y se añade diluyente de perlas suministrado en el kit Milliplex® hasta llegar al volumen final del tubo de mezcla de 3mL. La mezcla final se agita bien con la ayuda del vórtice.
    - Una vez preparado el tubo de mezcla hay que preparar los controles de calidad. Los controles de calidad son una mezcla de todas las citocinas que vamos a medir. En el kit Milliplex® se suministran dos controles de calidad. A cada uno de ellos les añadimos 250 µL de agua destilada, se mezclan con un vórtice y se dejan en reposo 5 minutos.
  - Hechos todos los pasos previos, se pasa a preparar el procedimiento de inmunoensayo.
    - Se prepara un mapa de pozos en el que se detalla la distribución de los 96 pozos de la placa suministrada en el kit de mapeo de citocinas y quimiocinas Milliplex®. Se distribuyen las muestras en orden vertical, que es el orden en el que lee el dispositivo Milliplex® y, además, para prevenir errores y para aumentar la fiabilidad de nuestros resultados, se ponen todas las muestras por duplicado.
    - En la placa final se obtiene por duplicado, el estándar de control de 0pg/mL seguido de los estándares de 3.2, 165, 80, 400, 2000 y 10000 pg/mL, seguido de los
-

controles de calidad 1 y 2, seguidos de las cuatro muestras correspondientes a las 0h, a las 4h, a las 24h y a las 48h del proceso peroperatorio de cada uno de los diez pacientes.

- Para preparar dicha placa, una vez aplicada la solución de lavado a cada uno de los 96 pozos y agitado 30 minutos, se vacía y se añaden de nuevo 200µL de solución de lavado a cada pozo. Se mezcla 10 minutos y se vacía de nuevo decantando la placa. A continuación se ponen 25 µL de estándar de control en los dos pozos correspondientes, 25 µL de cada estándar de 3.2, 165, 80, 400, 2000 y 10000 pg/mL a los dos pozos de cada uno de ellos y, 25 µL de tampón de ensayo a cada uno de los pozos correspondientes a las muestras de los pacientes.

- A continuación, se ponen 25 µL del plasma de cada uno de los cuatro tiempos de cada uno de los diez pacientes a sus pozos correspondientes. Se añaden 25 µL de la solución matriz suministrada en el kit Milliplex® a los pozos con estándar de control, estándares y con controles de calidad. La solución matriz se usa para tener diluidos todos los pozos a la misma concentración con una solución que no artefactúe los resultados, ya que a los pozos de las muestras se les pone plasma, la misma cantidad de solución matriz se añade a los pozos con estándares y con controles.

- Finalmente, hay que añadir 25 µL de las microesferas-anticuerpo del tubo de mezcla a cada uno de los 96 pozos.

- Llegados a este punto, se sella la placa con un plástico adhesivo para evitar que se derramen los pozos y se incuba 16-18h sobre un agitador de placas a 4°C.

- Una vez incubada, se lava la placa. Si simplemente la decantásemos podríamos perder todo el contenido de microesferas de los pozos. Para evitarlo, Milliplex®

suministra una placa magnética. Se pone la placa con los 96 pozos incubados encima de la placa magnética y se deja así un minuto, de manera que las microesferas son atraídas por los imanes. Sin separar la placa magnética, se vacía el contenido de los pozos decantando la placa. Como los imanes atraen a las microesferas, sólo quedan éstas en los pozos. A continuación se ponen 200  $\mu$ L de tampón de lavado en cada pozo y se vacía de nuevo. El objetivo final es mantener sólo las microesferas-anticuerpo en los pozos sin que queden restos que interfieran en los resultados.

- Tras el lavado de la placa, se añaden 25  $\mu$ L de anticuerpos de detección a cada pozo y se deja incubar 1 hora a temperatura ambiente sobre un agitador de placas. Estos son los anticuerpos secundarios que reconocerán a los antígenos que hay en cada microesfera-anticuerpo.

- Una vez incubado, se añade a cada pozo 25  $\mu$ L de estreptavidina-ficoeritrina y se incuba 30 minutos más a temperatura ambiente. La estreptavidina-ficoeritrina se une a los anticuerpos de detección y les da la fluorescencia para que puedan ser detectados. Después de esta segunda incubación, se coloca la placa sobre la plataforma magnética y se lava dos veces más. De esta manera, quedan en los pozos las microesferas-anticuerpo con los antígenos unidos. A los antígenos se han unido los anticuerpos de detección y a éstos, la estreptavidina-ficoeritrina para darles fluorescencia. Para poderlo leer en el detector Milliplex® se añaden 150  $\mu$ L de fluido conductor suministrado en el kit Milliplex® y se agita cinco minutos.

- Finalmente, con la placa preparada y el lector Milliplex® calibrado, se pone la placa en el lector y se procede a la detección de las citocinas de los 96 pozos de la placa.

## **5.5.2. FASE 2: DETERMINACIÓN DE LAS CITOCINAS DEFINITIVAS EN LOS RESTANTES 30 PACIENTES**

Tras realizar la determinación inicial de las 19 citocinas con el sistema Milliplex<sup>®</sup> se escogieron para continuar aquellas citocinas que tenían niveles significativos y/o que seguían un patrón de ascenso a lo largo de los cuatro momentos del postoperatorio. Estas características fueron observadas en 10 citocinas, que fueron las elegidas para su posterior determinación en los 30 pacientes restantes.

Las 10 citocinas elegidas, se determinaron en cada una de las cuatro muestras (tiempos 0, 4h, 24h y 48h), de cada uno de los 30 pacientes restantes: 14 intervenidos Sin CEC y 16 intervenidos con Mini CEC.

Para determinarlas se ha usado el sistema de mapeo de citocinas y quimiocinas Milliplex<sup>®</sup>. El procedimiento es exactamente el mismo que el ya detallado anteriormente. Para ello, han sido necesarios tres “kits” más, uno por cada diez pacientes.

## 6.- RESULTADOS

### 6.1. ANÁLISIS INICIAL DE CITOCINAS

Tras la determinación inicial de las 19 citocinas, únicamente 10 cumplían los criterios establecidos para su posterior determinación en los pacientes restantes:

- EGF, GRO, IL-10, sCD40L, IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  tuvieron niveles detectables en la mayoría de las muestras de los diez pacientes, tanto del subgrupo Sin CEC como del subgrupo Mini CEC. Todos ellos mostraron además una variación temporal interesante.
- Los niveles de MCP-3 fueron menores a 3,55 pg/mL en la mayoría de muestras, especialmente los niveles basales, pero presentaba tendencia a aumentar a las 24 horas y a las 48 horas en casi todos los pacientes de ambos grupos. A pesar de tener una primera determinación reducida se ha mantenido para el análisis final porque parece ser una citocina que se induce en el proceso.
- Contrariamente, los niveles de TGF- $\beta$ , Fractalina, IFN- $\gamma$ , IL-1ra, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, MIP-1 $\alpha$  y VEGF fueron muy reducidos en la mayoría de muestras. No modificaron significativamente sus niveles respecto a los basales y no muestran diferencias entre ambos grupos. Estos hallazgos parecen indicar que no ejercen un papel determinante en la respuesta inflamatoria de la cirugía coronaria con Mini CEC o Sin CEC, por lo que fueron descartadas.

Así pues, las citocinas consideradas de mayor interés en la respuesta inflamatoria derivada de la cirugía coronaria Sin CEC y con Mini CEC han sido 10 de las 19 iniciales:

- |                 |                 |
|-----------------|-----------------|
| - EGF           | - GRO           |
| - IL-10         | - MCP-3         |
| - sCD40L        | - IL-6          |
| - IL-8          | - MCP-1         |
| - MIP-1 $\beta$ | - TNF- $\alpha$ |

En la Tabla 9 se presentan los diez primeros pacientes divididos en función de la cirugía realizada: cinco pacientes Sin CEC y cinco Mini CEC, exponiendo las determinaciones de los tiempos 0, 4h, 24h y 48h de cada una de las diez citocinas elegidas (Tabla 9).

**TABLA  
9**

		<b>Mini CEC</b>							<b>Sin CEC</b>							
		<b>PAC1</b>	<b>PAC9</b>	<b>PAC14</b>	<b>PAC34</b>	<b>PAC39</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>		<b>PAC7</b>	<b>PAC16</b>	<b>PAC20</b>	<b>PAC24</b>	<b>PAC32</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>
<b>EGF</b>	0 h	18,6	20,6	43,9	0,55	42,7	25,27	18,22	59,2	20,4	72,4	0,55	21,5	34,81	29,86	
	4 h	57	43,9	16,3	0,55	30,1	29,57	22,23	25,1	21	27,7	60,9	15,3	30,00	17,90	
	24 h	22,1	39,6	48	12,9	25,4	29,60	14,07	74,7	17,2	60,6	0,55	24,2	35,45	31,03	
	48 h	10,2	101	10,4	0,55	89,8	42,39	48,72	76,5	5,8	76,8	0,55	17	35,33	38,19	
<b>GRO</b>	0 h	699	431	420	394	605	509,80	134,67	808	540	633	414	445	568,00	159,26	
	4 h	1012	869	360	656	937	766,80	263,30	1501	1391	1413	779	590	1134,8	418,49	
	24 h	590	447	577	642	790	609,20	123,97	1010	606	650	344	376	597,20	267,54	
	48 h	452	695	458	450	911	593,20	206,21	918	569	603	263	557	582,00	232,32	
<b>IL-10</b>	0 h	1,08	1,08	2,7	1,08	1,08	1,40	0,72	1,08	1,08	13,2	1,08	5,4	4,37	5,28	
	4 h	87,4	134	6,7	8,6	95,7	66,48	56,51	38,7	9,2	13,7	496	32,4	118,00	211,67	
	24 h	34,4	18,1	16,9	6,5	115	38,18	44,09	31,2	4,6	72	75,4	46,6	45,96	29,47	
	48 h	17,8	3,7	1,8	6,8	34,7	12,96	13,64	7,4	1,08	52,5	9,6	31,8	20,48	21,33	
<b>MCP-3</b>	0 h	3,55	3,55	37,9	12,5	3,55	12,21	14,87	3,55	3,55	3,55	3,55	3,55	3,55	0,00	
	4 h	3,55	3,55	3,55	3,55	3,55	3,55	0,00	3,55	3,55	3,55	3,55	3,55	3,55	0,00	
	24 h	23,5	20,9	17,7	3,55	20,4	17,21	7,91	20,6	10,7	37,5	24,3	3,55	19,33	13,04	
	48 h	25,5	18,3	16,3	3,55	9,1	14,55	8,48	14	3,55	26,7	27,7	40,8	22,55	14,24	
<b>sCD40L</b>	0 h	978	1020	1908	622	2009	1307,4	615,19	3006	1236	4757	1113	1810	2384,4	1523,2	
	4 h	2777	1541	645	621	1706	1458,0	890,18	2098	1558	1142	2171	1142	1622,2	498,22	
	24 h	1420	1289	1554	1522	1166	1390,2	162,48	2656	890	2916	1141	1089	1738,4	965,29	
	48 h	641	4102	1061	668	6035	2501,4	2446,7	2885	698	2673	910	1610	1755,2	996,48	

**TABLA  
9  
(CONT)**

		<b>Mini CEC</b>							<b>Sin CEC</b>						
		<b>PAC1</b>	<b>PAC9</b>	<b>PAC14</b>	<b>PAC34</b>	<b>PAC39</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>	<b>PAC7</b>	<b>PAC16</b>	<b>PAC20</b>	<b>PAC24</b>	<b>PAC32</b>	<b>Media</b>	<b>DE</b>
<b>IL-6</b>	0 h	1,14	1,14	1,14	1,14	1,14	1,14	0,00	1,14	1,14	1,14	1,14	1,14	1,14	0,00
	4 h	169	141	19,6	18,8	37,6	77,20	72,10	56,1	119	67,5	134	96,5	94,62	33,05
	24 h	81,5	25,6	14,9	15,5	55,2	38,54	29,07	60,2	80,2	51,1	88,9	42,1	64,50	19,63
	48 h	62,9	11,1	7,2	8,9	24	22,82	23,36	33,3	26,5	38	55,1	68	44,18	17,00
<b>IL-8</b>	0 h	4,2	1,6	3,9	4,8	6,5	4,20	1,77	22	1,5	5	7,1	4,2	7,96	8,10
	4 h	24,4	35,3	9,4	10,9	31,5	22,30	11,77	27,2	30,1	22,6	20,5	16,9	23,46	5,26
	24 h	17,5	13,9	15	9,6	46,3	20,46	14,72	26,4	21,3	22,3	58	10,4	27,68	17,95
	48 h	12,5	17,8	8,7	7,7	26,5	14,64	7,72	18,2	13,3	17,9	38	15,9	20,66	9,89
<b>MCP-1</b>	0 h	638	310	164	244	246	320,40	184,94	485	342	719	227	356	425,80	187,67
	4 h	2214	1825	493	358	880	1154,0	824,54	1395	1370	1941	837	1277	1364,0	393,45
	24 h	1394	502	511	229	895	706,20	451,73	1034	833	1779	642	672	992,00	466,72
	48 h	1226	1097	431	347	931	806,40	396,24	962	851	1614	714	1041	1036,4	345,50
<b>MIP-1<math>\beta</math></b>	0 h	41,6	13	54,1	24,8	10,8	28,86	18,67	1,91	5,2	15,3	1,91	51	15,06	20,83
	4 h	85,6	44,2	57,7	74,5	80,5	68,50	17,17	27,9	24,8	48	19,2	110	45,98	37,40
	24 h	26,4	15	20,6	24,1	26,9	22,60	4,92	13	17,8	18	12,4	23,5	16,94	4,50
	48 h	25,2	15,5	14,5	19,2	17,5	18,38	4,22	7,1	15,3	16,8	3,6	29,1	14,38	9,91
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	0 h	8,7	5,7	5,2	7	6,8	6,68	1,36	10,1	9,4	7,1	7,7	1,59	7,18	3,35
	4 h	13,3	9	7,9	8,9	7,4	9,30	2,34	11,5	11,6	8,3	6	3,3	8,14	3,58
	24 h	9,9	4,5	6,8	4,1	7,5	6,56	2,37	10,5	12,4	6,8	18,9	2,7	10,26	6,09
	48 h	12,4	8	6,2	4,8	7,3	7,74	2,87	10,4	12,8	6,7	14,7	2,4	9,40	4,92

## 6.2. RESULTADOS DE LAS CITO CINAS ELEGIDAS

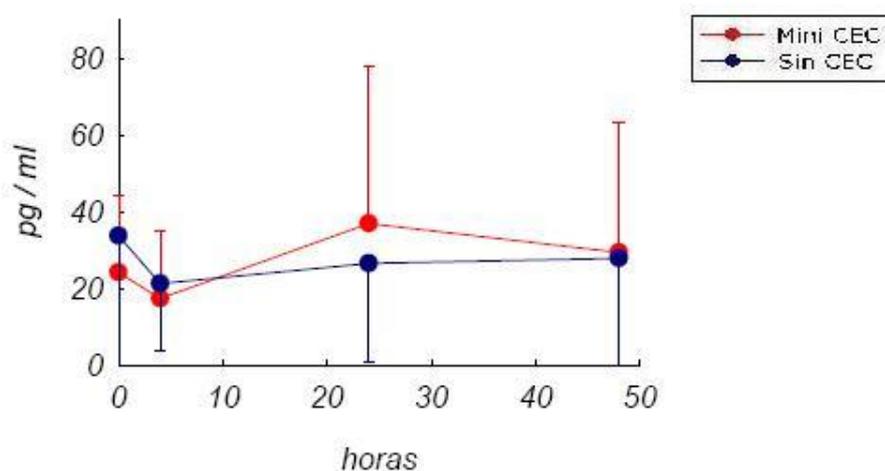
A continuación se detallan los resultados finales, en el total de 40 pacientes, de las 10 citocinas elegidas.

### 6.2.1. EGF:

En el subgrupo Mini CEC presenta una media en el tiempo 0 de 24,18 pg/mL con una desviación estándar ( $\sigma$ ) de 20,27, una media a las 4h de 17,40 pg/mL ( $\sigma=17,55$ ), una media a las 24 horas de 36,93 ( $\sigma=40,73$ ) y una media a las 48 horas de 29,39 ( $\sigma=33,64$ ). El punto máximo se sitúa en 154,0 pg/mL, a las 24 horas.

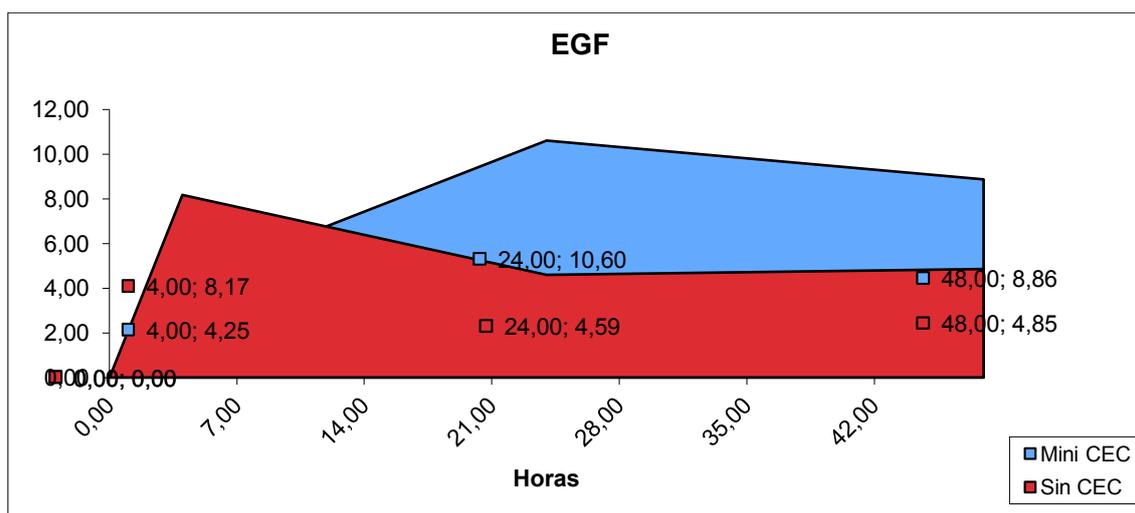
En el subgrupo Sin CEC presenta una media en el tiempo 0 de 33,73 pg/mL ( $\sigma=35,60$ ), una media a las 4h de 21,26 pg/mL ( $\sigma=17,66$ ), una media a las 24 horas de 26,55 ( $\sigma=25,83$ ) y una media a las 48 horas de 27,86 ( $\sigma=29,61$ ). El punto máximo se sitúa en 113,0 pg/mL, a las 0 horas.

El gráfico que resume la evolución de los niveles de EGF en el total de los 40 pacientes, 19 Sin CEC y 21 con Mini CEC, es el siguiente:

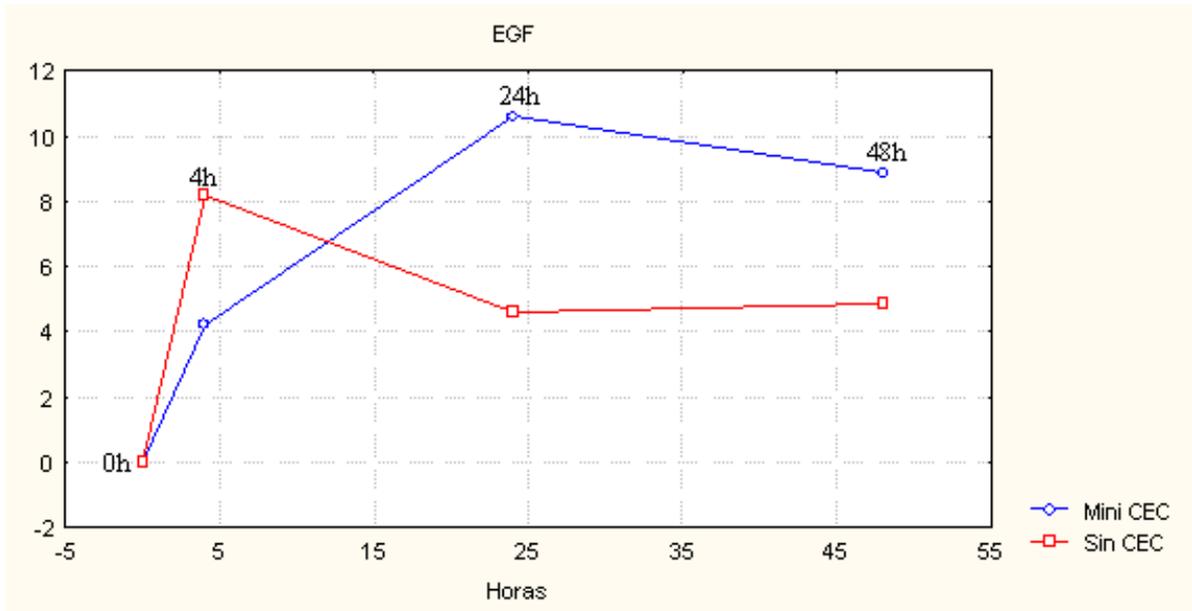


De esta manera, vemos como EGF tiene un pequeño descenso desde el momento basal hasta las 4h en ambos grupos y, aumenta en el subgrupo Mini CEC desde las 4h hasta las 24 horas, con el pico máximo en este punto, con posterior descenso hasta las 48 horas. En el subgrupo Sin CEC, tras el descenso del momento basal hasta las 4 horas, mantiene un patrón lineal sin aumento ni descenso.

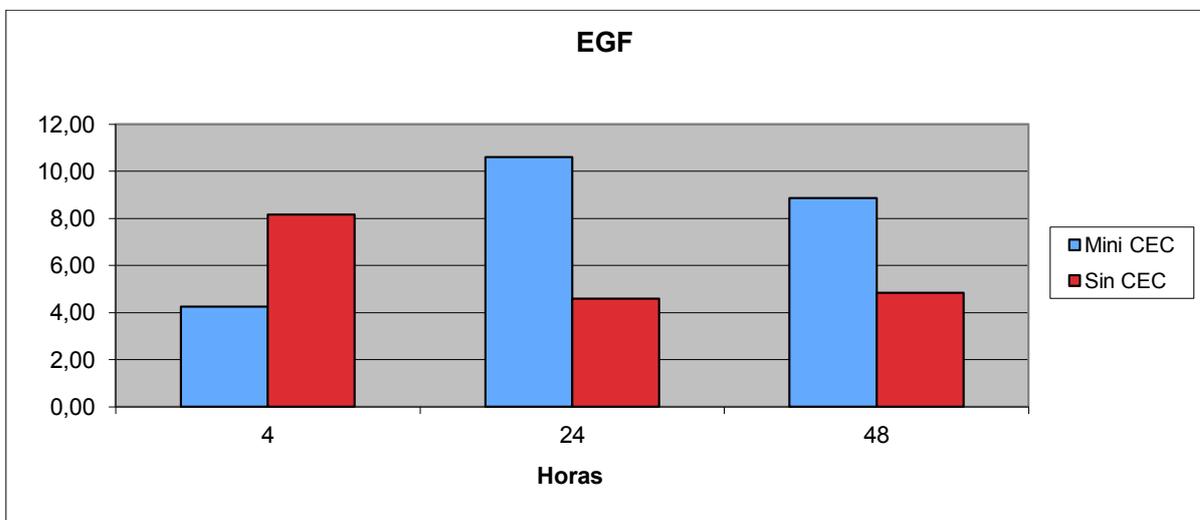
Analizar los resultados finales en función de gráficos como el anterior puede resultar confuso. Por ello se ha determinado el incremento real de la citocina en cada punto temporal y en global. En el caso de EGF, este tipo de análisis clarifica los resultados. La superposición de áreas bajo la curva del grupo Sin CEC y Mini CEC, nos enseña que a lo largo de las 48 horas de estudio, el grupo Mini CEC tiene mayor expresión de EGF que el grupo Sin CEC.



Dado que hay casos de citocinas en los que la superposición de áreas bajo la curva resulta en que sólo se ve el área de uno de los dos grupos, también se expondrán los resultados de forma lineal.



Para tener una estimación de cada uno de los tiempos analizados, el gráfico de áreas se puede descomponer en forma de barras:



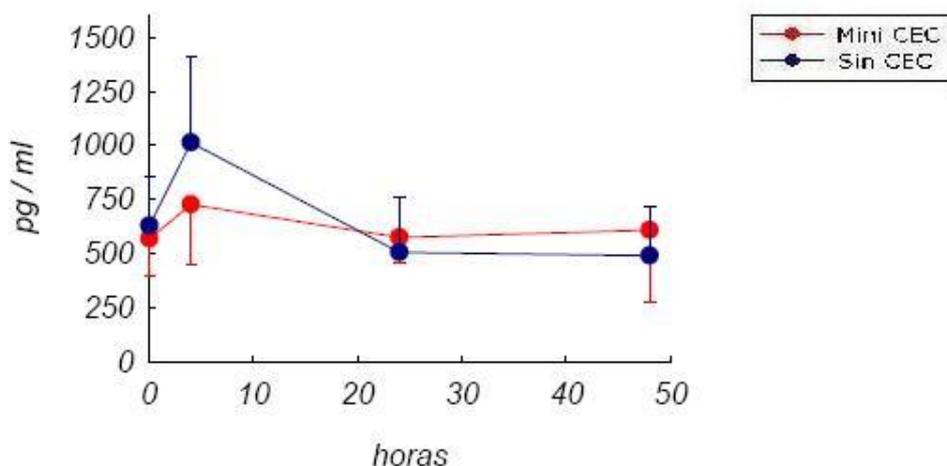
Así, el resultado final de EGF es que presenta una expresión total a lo largo de las 48 horas analizadas superior en Mini CEC, con una expresión precoz más rápida en Sin CEC. Estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p < 0.1$ ).

## 6.2.2. GRO:

En el subgrupo Mini CEC presenta una media en el tiempo 0 d e 568,6 pg/mL ( $\sigma=168,8$ ), una media a las 4h de 726,7 pg/mL ( $\sigma=282,0$ ), una media a las 24 horas de 574,9 ( $\sigma=116,3$ ) y una media a las 48 horas de 608,3 ( $\sigma=330,8$ ). El punto máximo se sitúa en 2143 pg/mL, a las 4 horas.

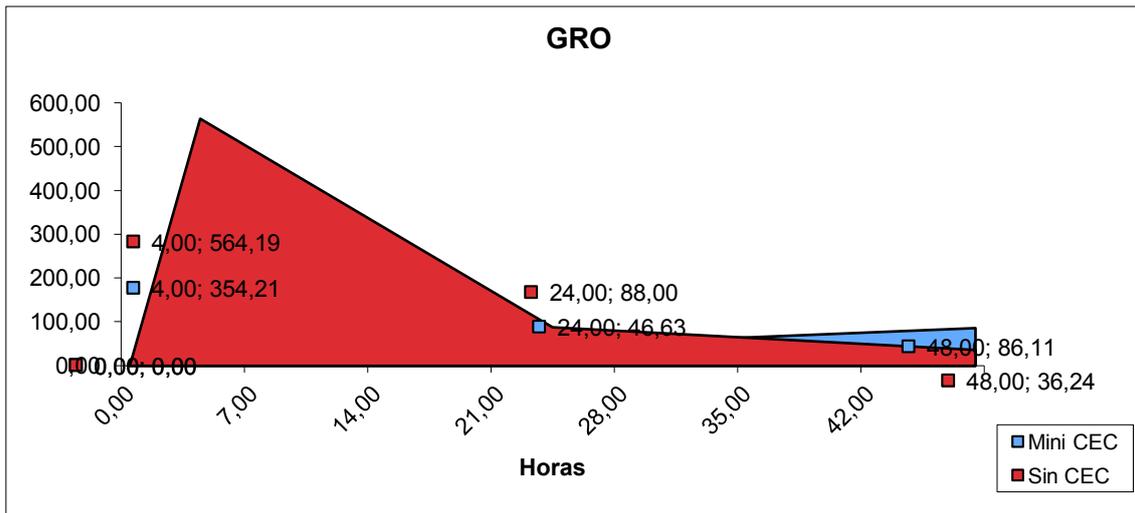
En el subgrupo Sin CEC presenta una media en el tiempo 0 d e 628,5 pg /mL ( $\sigma=231,2$ ), una media a las 4h de 1013,3 pg/mL ( $\sigma=393,85$ ), una media a las 24 horas de 505,3 ( $\sigma=251,1$ ) y una media a las 48 horas de 489,9 ( $\sigma=230,55$ ). El punto máximo se sitúa en 2281 pg/mL a las 4h.

Analizando en conjunto los niveles de GRO en los 19 pacientes del grupo Sin CEC y en los 21 pacientes del grupo Mini CEC, obtenemos el siguiente gráfico:

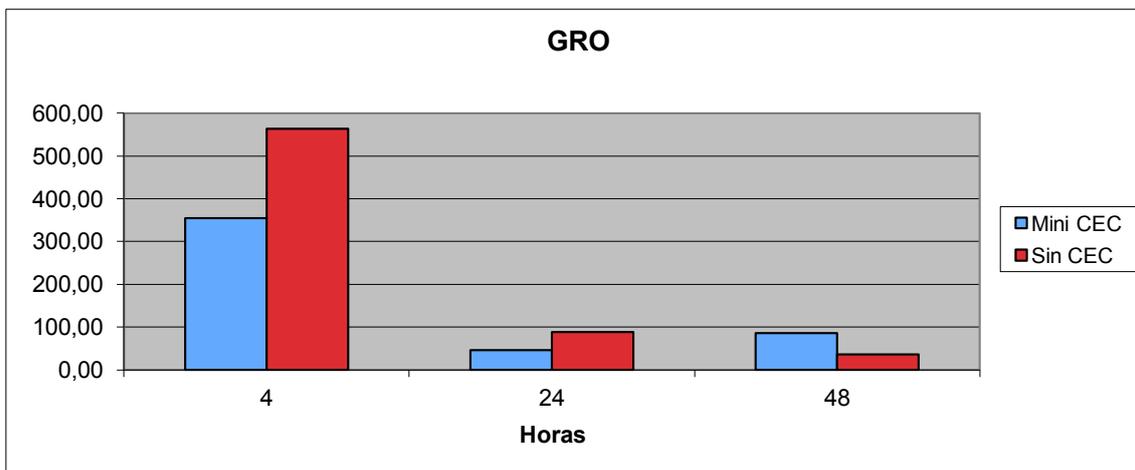


Se observa como GRO aumenta precozmente con un pico en ambos subgrupos a las 4 horas, con niveles mayores en el subgrupo Sin CEC y, posteriormente, ambas curvas se reducen en ambos grupos, con tendencia a igualarse a las 24 horas y a las 48 horas.

Analizando la superposición de áreas bajo la curva obtenemos:



Y, descomponiendo el gráfico anterior en forma de gráfico de barras:



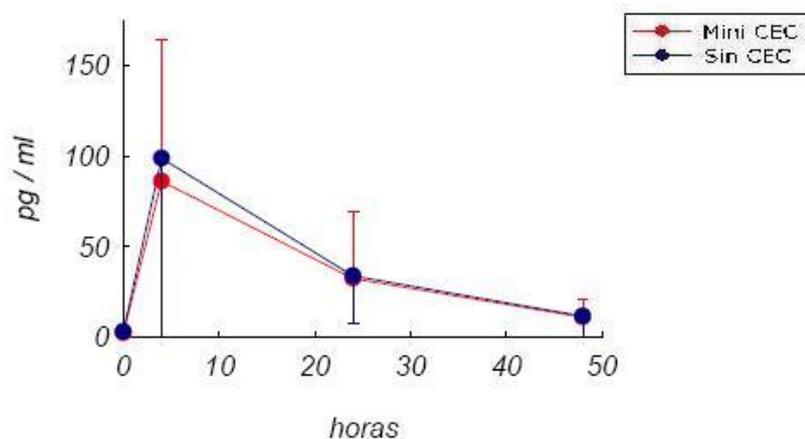
Observando como en global GRO es claramente superior en el grupo Sin CEC, con un pico a las 4 horas y posterior descenso, llegando a ser ligeramente superior en Mini CEC a las 48 horas. Estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p < 0.1$ ).

### 6.2.3. IL-10:

En el subgrupo Mini CEC presenta una media en el tiempo 0 de 2,31 pg/mL ( $\sigma=0,84$ ), una media a las 4h de 86,06 pg/mL ( $\sigma=77,92$ ), una media a las 24 horas de 32,38 ( $\sigma=36,78$ ) y una media a las 48 horas de 11,07 ( $\sigma=10,02$ ). El punto máximo se sitúa en 514 pg/mL, a las 4 horas.

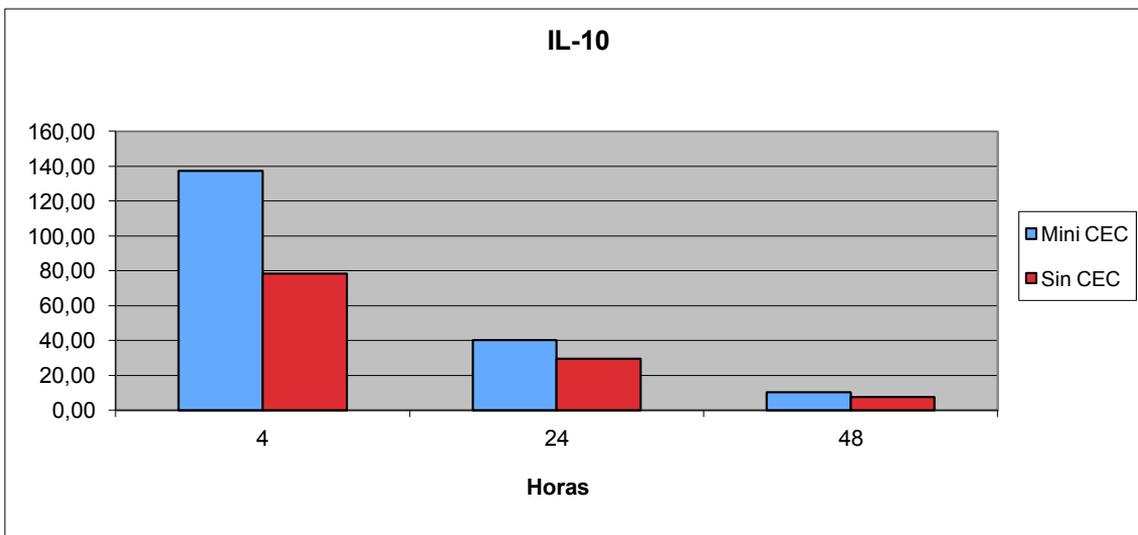
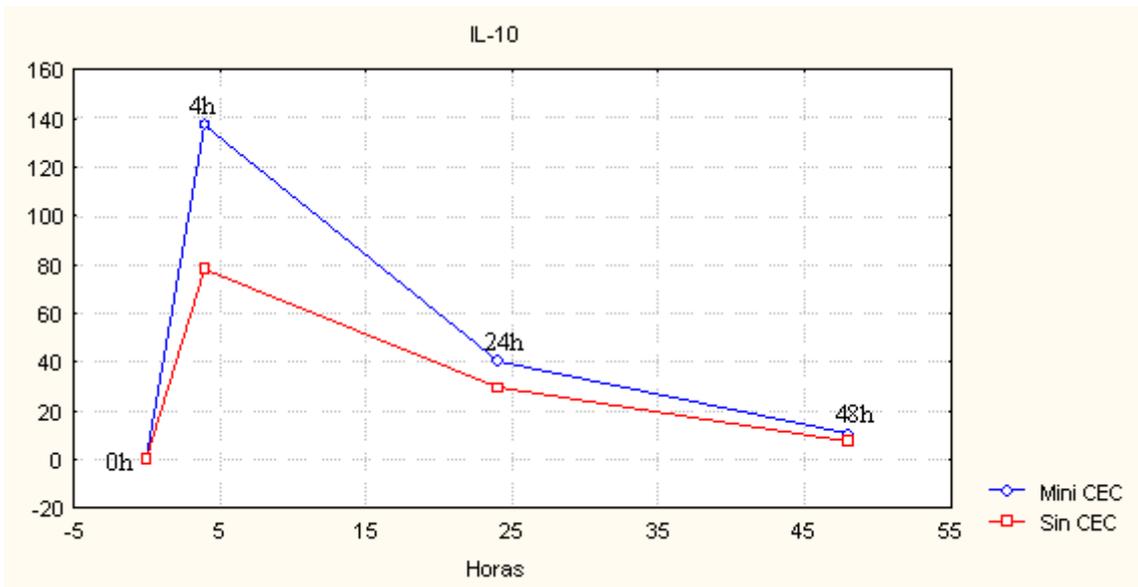
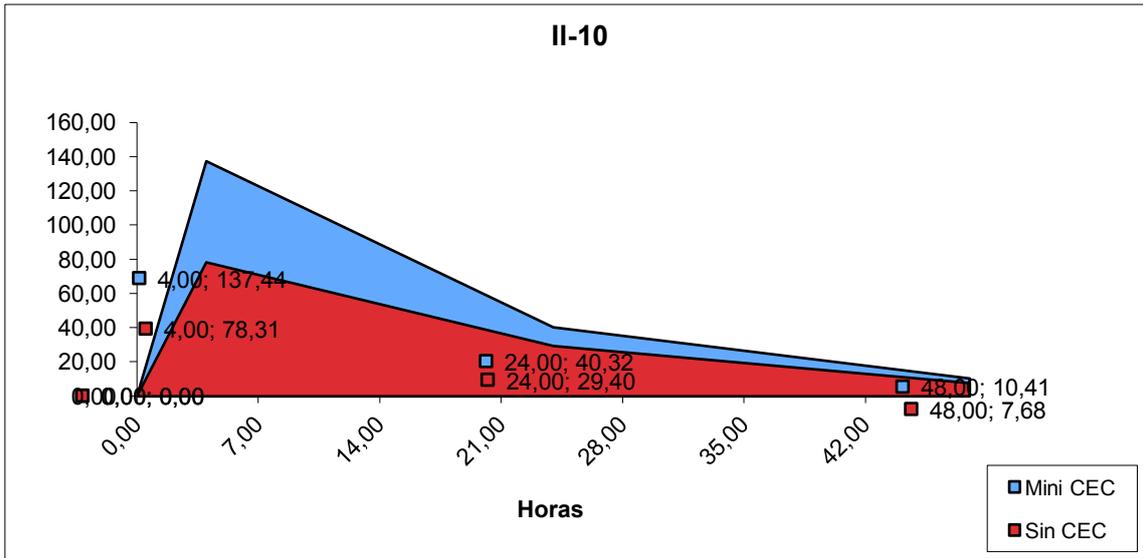
En el subgrupo Sin CEC presenta una media en el tiempo 0 de 3,05 pg/mL ( $\sigma=2,58$ ), una media a las 4h de 98,72 pg/mL ( $\sigma=143,79$ ), una media a las 24 horas de 33,87 ( $\sigma=26,09$ ) y una media a las 48 horas de 11,61 ( $\sigma=15,97$ ). El punto máximo se sitúa en 496 pg/mL a las 4 horas.

El gráfico que resume los niveles de IL-10 en los cuarenta pacientes totales es:



IL-10 aumenta precozmente con un pico en ambos subgrupos a las 4 horas y descienden progresivamente a las 24 horas y a las 48 horas, con tendencia a igualarse ambas curvas.

Su análisis de áreas bajo la curva:



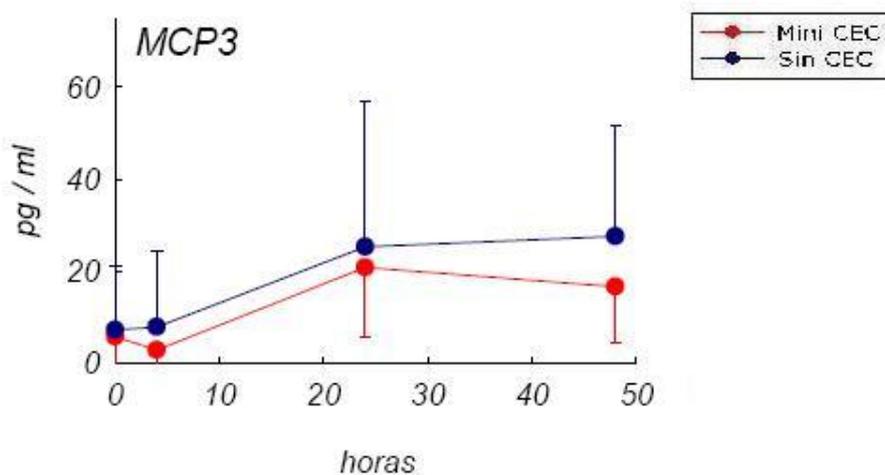
Los resultados de IL-10 son claros, tiene mayores niveles en el grupo Mini CEC en todo momento, siendo su expresión mayor a las 4 horas, con posterior de censo. Estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p < 0.1$ ).

#### 6.2.4. MCP-3:

En el subgrupo Mini CEC presenta una media en el tiempo 0 de 5,78 pg/mL ( $\sigma=9,86$ ), una media a las 4h de 2,89 pg/mL ( $\sigma=3,20$ ), una media a las 24 horas de 20,84 ( $\sigma=15,30$ ) y una media a las 48 horas de 16,62 ( $\sigma=12,25$ ). El punto máximo se sitúa en 67,7 pg/mL, a las 24 horas.

En el subgrupo Sin CEC presenta una media en el tiempo 0 de 7,28 pg/mL ( $\sigma=13,94$ ), una media a las 4h de 7,86 pg/mL ( $\sigma=16,67$ ), una media a las 24 horas de 25,30 ( $\sigma=31,66$ ) y una media a las 48 horas de 27,60 ( $\sigma=23,89$ ). El punto máximo se sitúa en 103 pg/mL a las 24 horas.

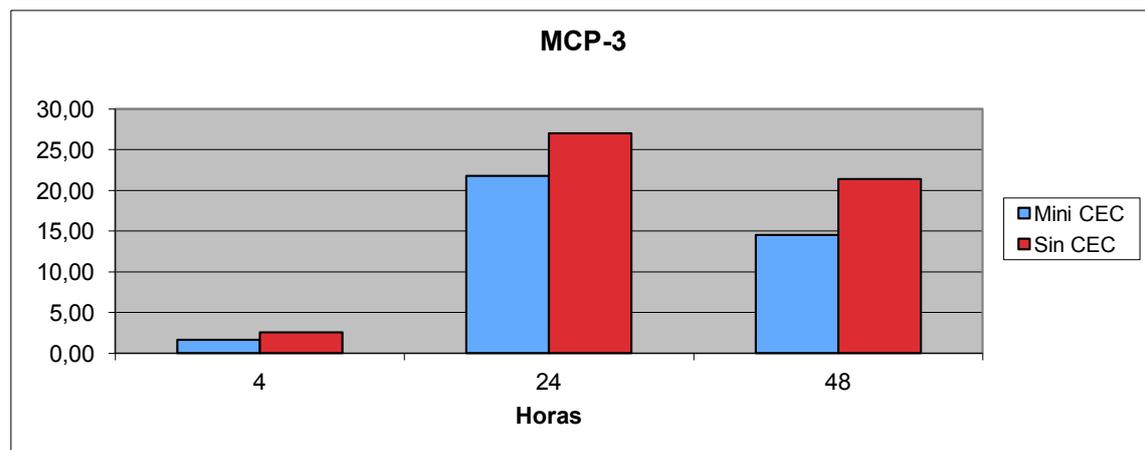
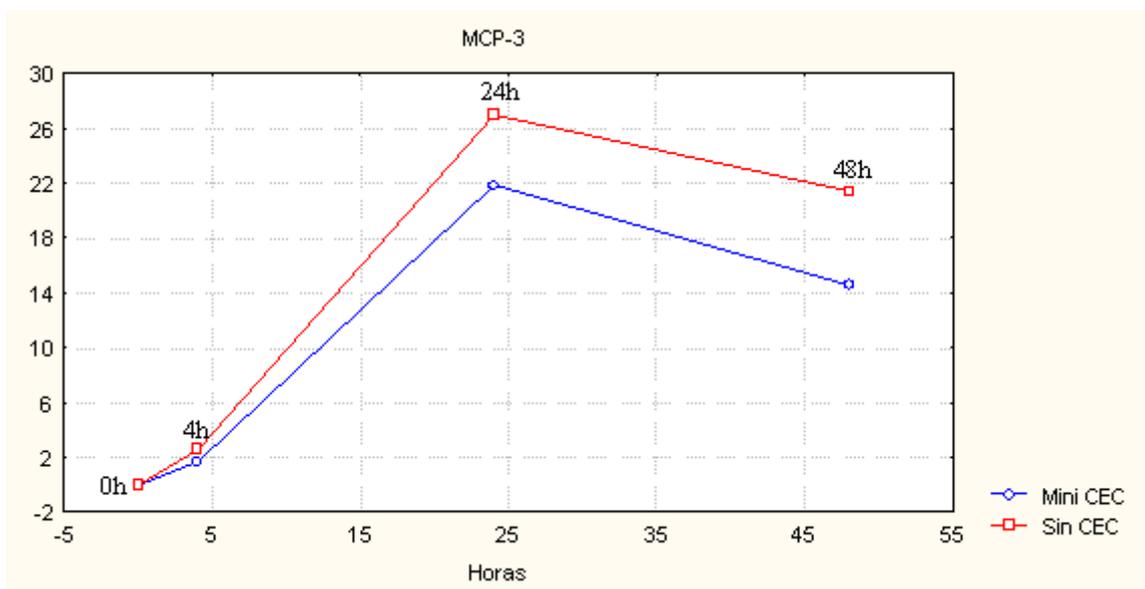
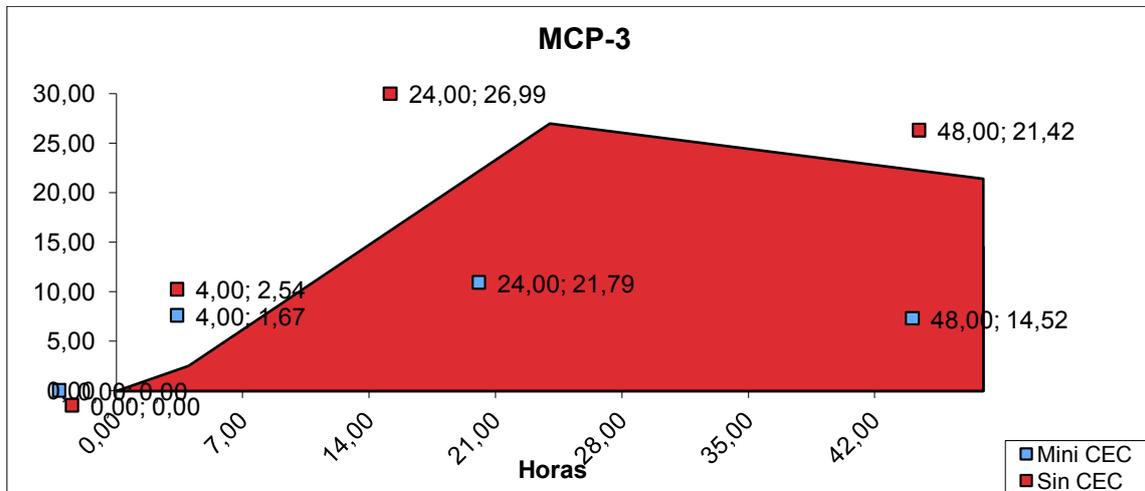
Analizando en conjunto los niveles de MCP-3 en el total de pacientes:



MCP-3 tiene unos niveles basales y a las 4 horas similares en ambos grupos, ligeramente inferiores en el grupo Mini CEC. A partir de las 4 horas ambos subgrupos aumentan sus niveles. El grupo Mini CEC marca el pico máximo a las 24 horas e inicia

un descenso progresivo hasta las 48 horas. El grupo Sin CEC presenta un aumento progresivo que mantiene hasta las 48 horas, con el pico máximo en este punto.

Su análisis por áreas bajo la curva:



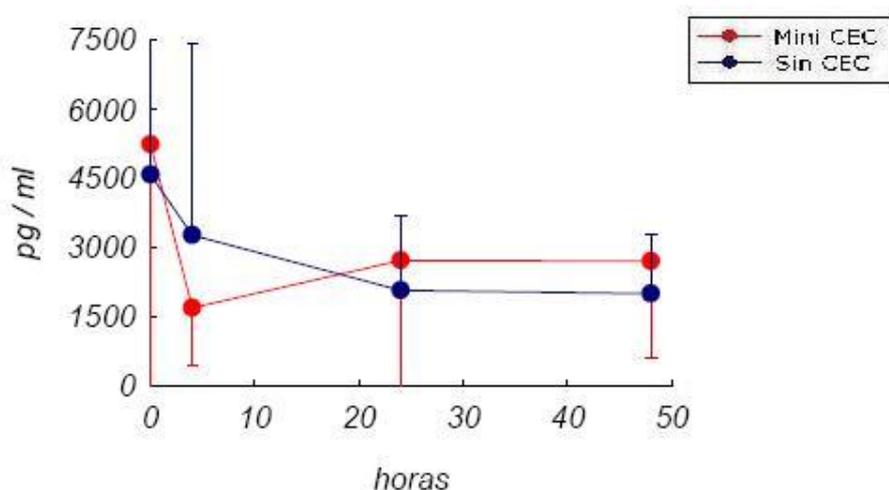
Concluyendo que MCP-3 tiene mayores niveles en el grupo Sin CEC en todo momento, siendo sus niveles mayores de forma tardía, a las 24 horas y a las 48 horas. Estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p < 0.1$ ).

### 6.2.5. sCD40L:

En el subgrupo Mini CEC presenta una media en el tiempo 0 de 5251,14 pg/mL ( $\sigma=5826,28$ ), una media a las 4h de 1693,30 pg/mL ( $\sigma=1265,9$ ), una media a las 24 horas de 2724,4 ( $\sigma=3872,0$ ) y una media a las 48 horas de 2707,5 ( $\sigma=2113,5$ ). El punto máximo se sitúa en 15405,36 pg/mL, a las 0 horas.

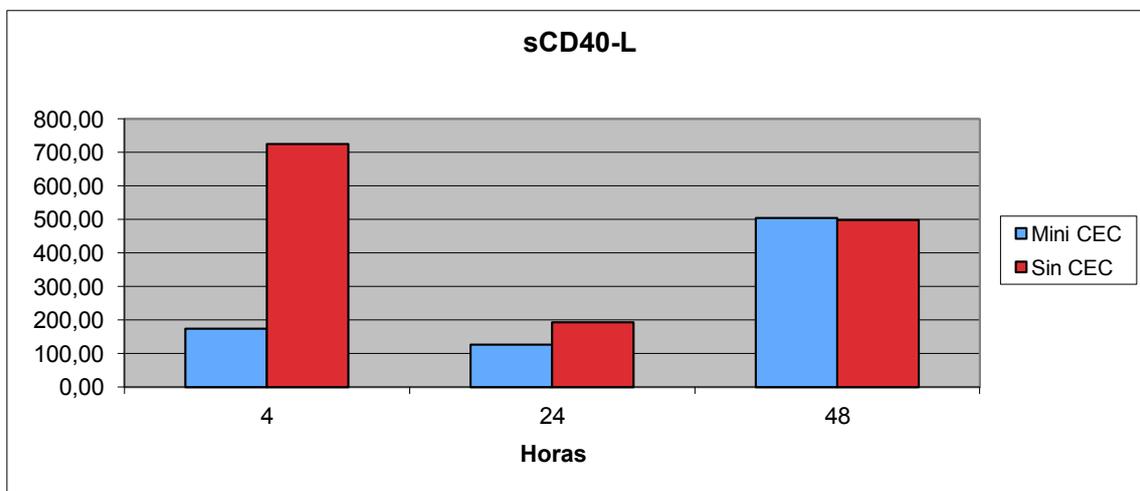
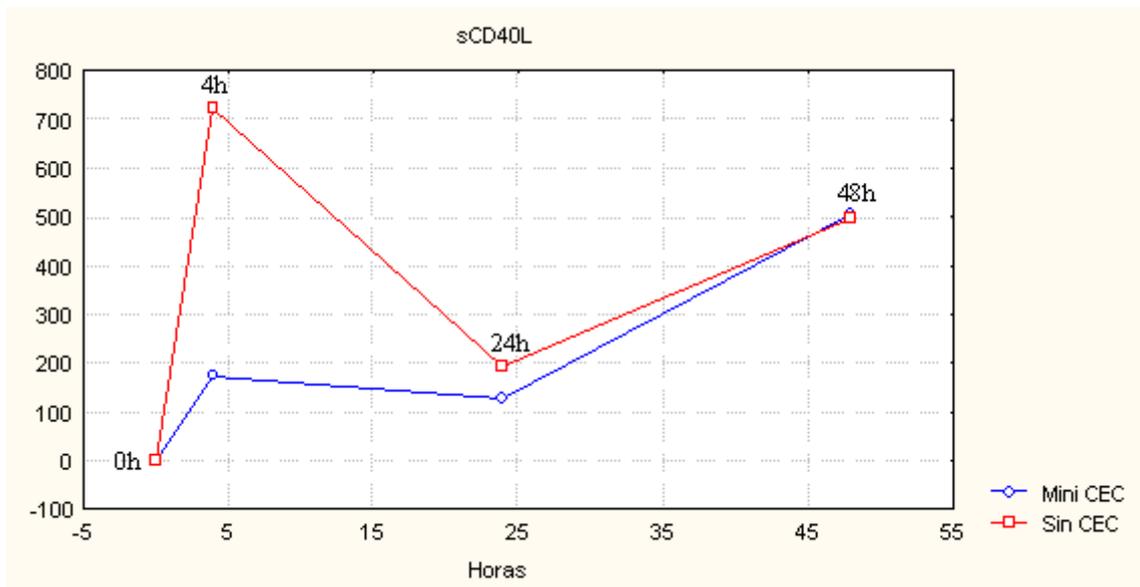
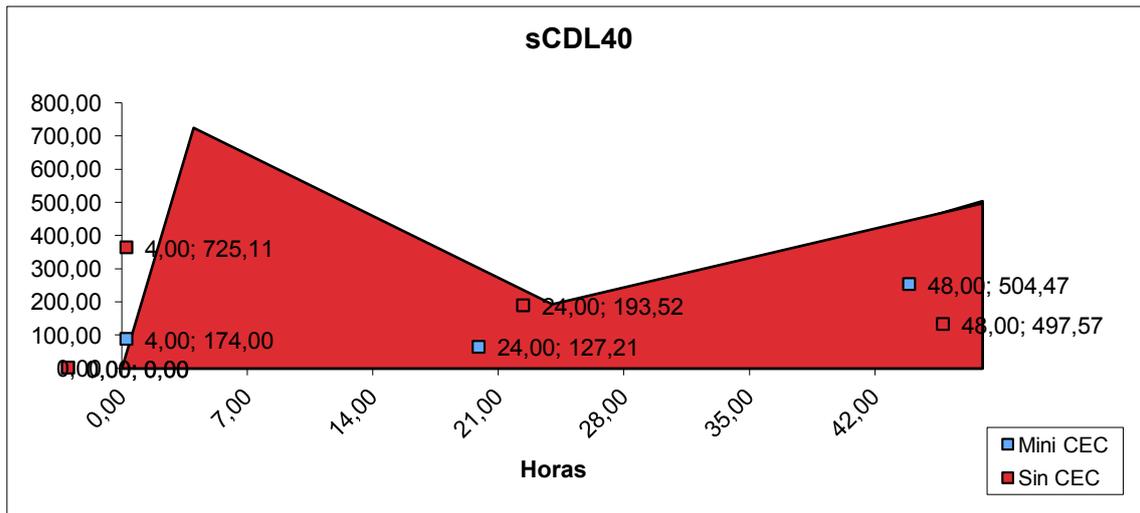
En el subgrupo Sin CEC presenta una media en el tiempo 0 de 4591,5 pg/mL ( $\sigma=4359,63$ ), una media a las 4h de 3279,31 pg/mL ( $\sigma=4173,28$ ), una media a las 24 horas de 2074,2 ( $\sigma=1640,44$ ) y una media a las 48 horas de 2000,2 ( $\sigma=1279,59$ ). El punto máximo se sitúa en 13035 pg/mL a las 0 horas.

El gráfico que resume los niveles de sCD40L en los cuarenta pacientes es:



Observamos como en el subgrupo Sin CEC desciende progresivamente hasta las 48 horas. En el subgrupo Mini CEC los niveles aumentan de las 4 a las 48 horas, manteniéndose similares entre las 24 y las 48 horas.

El análisis de su incremento:



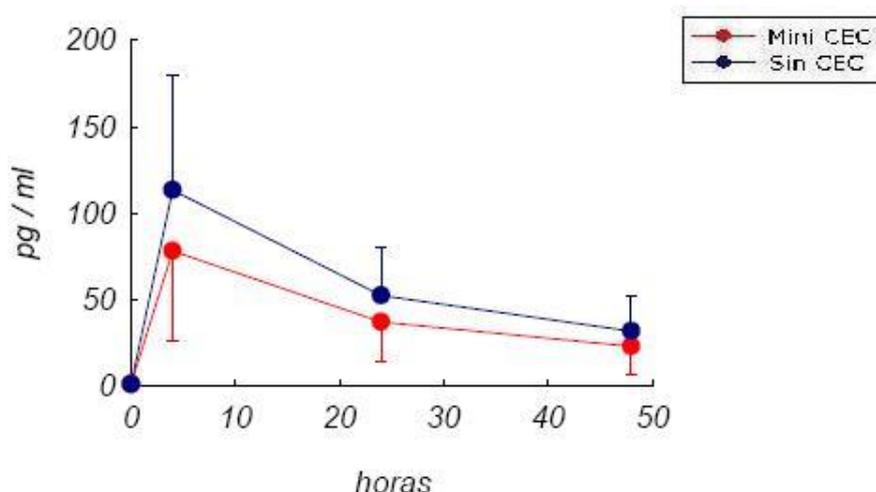
De manera que, en global, los niveles de sCD40-L son superiores en el grupo Sin CEC, con un pico a las 4 horas y posterior descenso. Ambos grupos presentan un repunte a las 48 horas similar en ambos grupos. Estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p < 0.1$ ).

### 6.2.6. IL-6:

En el subgrupo Mini CEC presenta una media en el tiempo 0 de 0,76 pg/mL ( $\sigma=0,4$ ), una media a las 4h de 77,99 pg/mL ( $\sigma=51,86$ ), una media a las 24 horas de 36,89 ( $\sigma=22,7$ ) y una media a las 48 horas de 22,83 ( $\sigma=16,08$ ). El punto máximo se sitúa en 183 pg/mL, a las 4 horas.

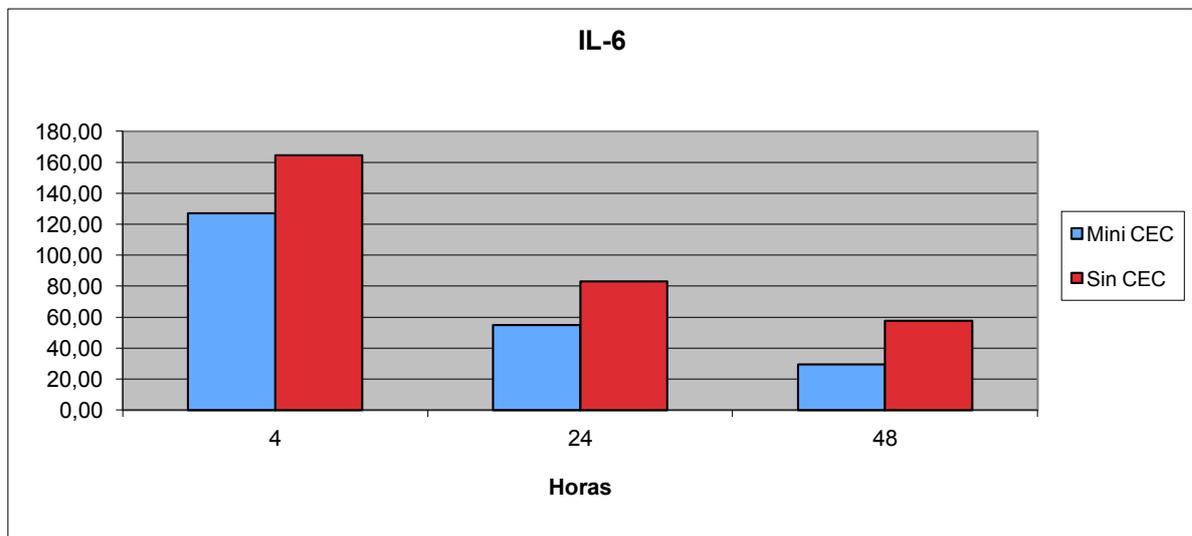
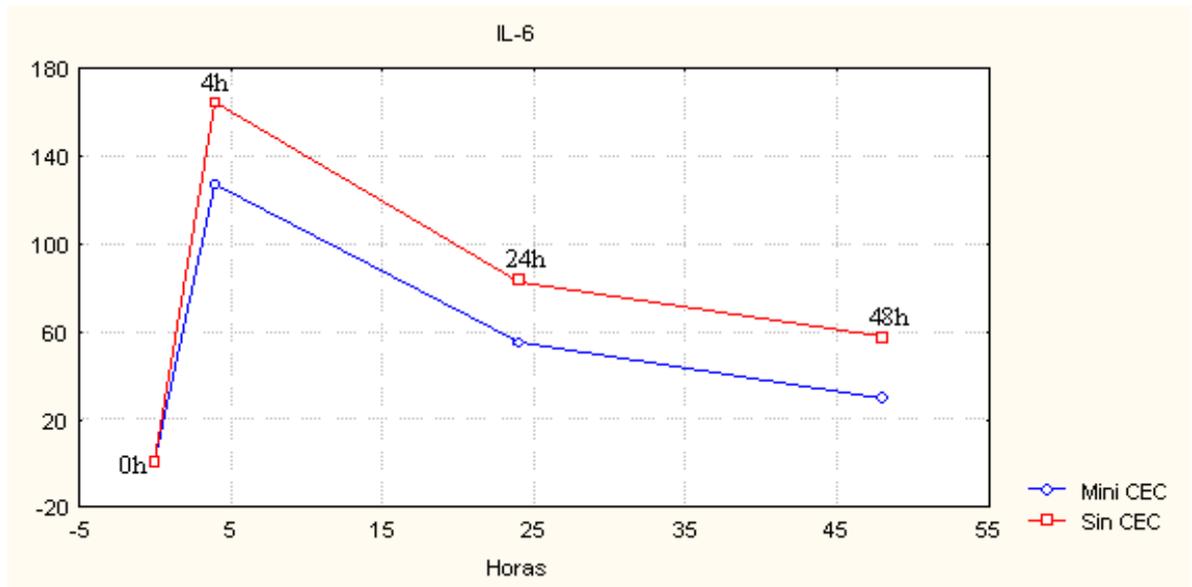
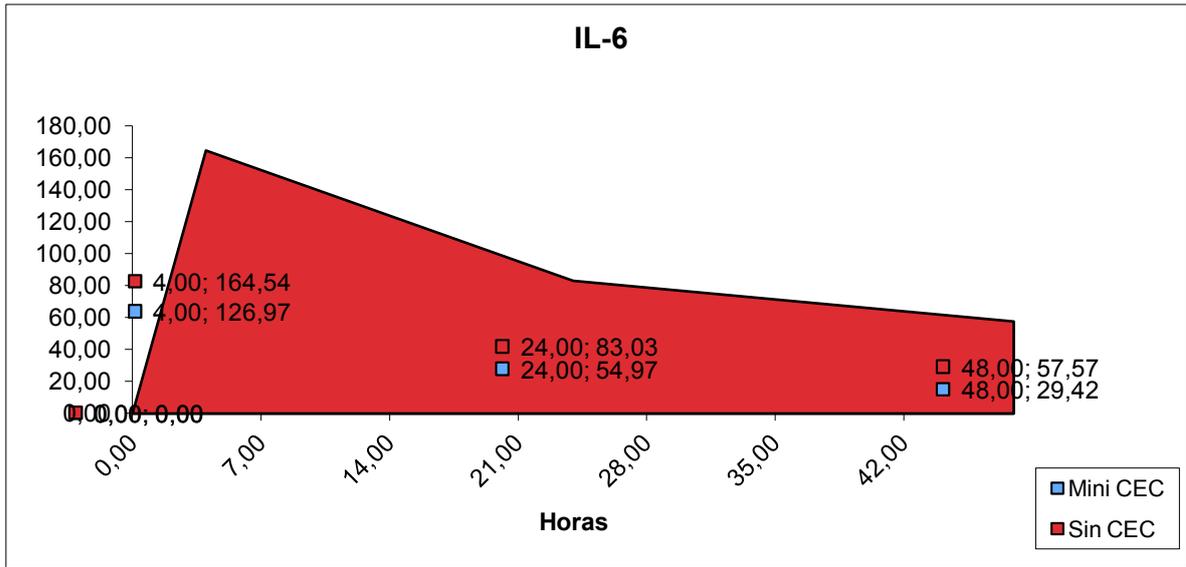
En el subgrupo Sin CEC presenta una media en el tiempo 0 de 0,79 pg/mL ( $\sigma=0,36$ ), una media a las 4h de 113,49 pg/mL ( $\sigma=66,92$ ), una media a las 24 horas de 52,2 ( $\sigma=27,55$ ) y una media a las 48 horas de 31,55 ( $\sigma=20,62$ ). El punto máximo se sitúa en 444 pg/mL a las 4 horas.

El gráfico que resume los niveles de IL-6 en los cuarenta pacientes es:



IL-6 presenta un pico a las cuatro horas, superior Sin CEC. Posteriormente descienden los niveles de ambos grupos progresivamente hasta las 48 horas.

Analizando el área bajo la curva y su descomposición por tiempos:



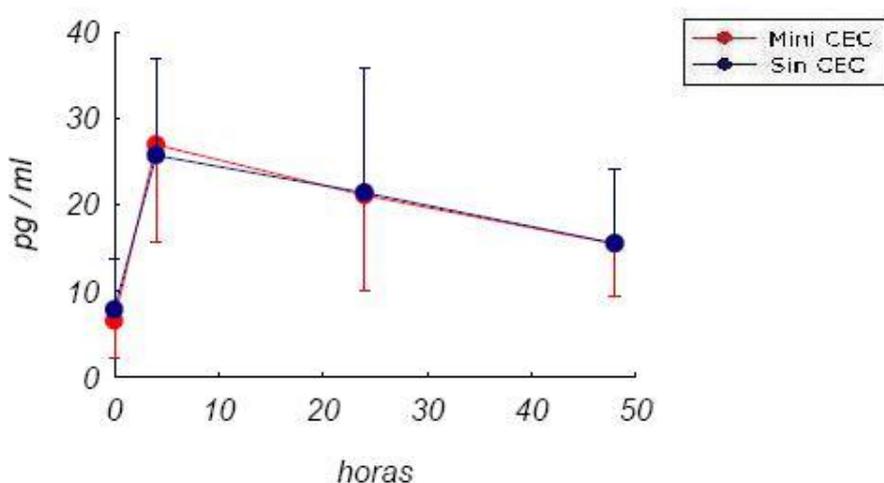
Por lo que IL-6 tiene mayores niveles en el grupo Sin CEC en todo momento, siendo su expresión mayor de forma precoz, a las 4 horas, con posterior descenso. Estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p < 0.1$ ).

### 6.2.7. IL-8:

En el subgrupo Mini CEC presenta una media en el tiempo 0 de 6,57 pg/mL ( $\sigma=4,31$ ), una media a las 4h de 26,99 pg/mL ( $\sigma=11,24$ ), una media a las 24 horas de 21,13 ( $\sigma=11,14$ ) y una media a las 48 horas de 15,5 ( $\sigma=5,98$ ). El punto máximo se sitúa en 46,7 pg/mL, a las 24 horas.

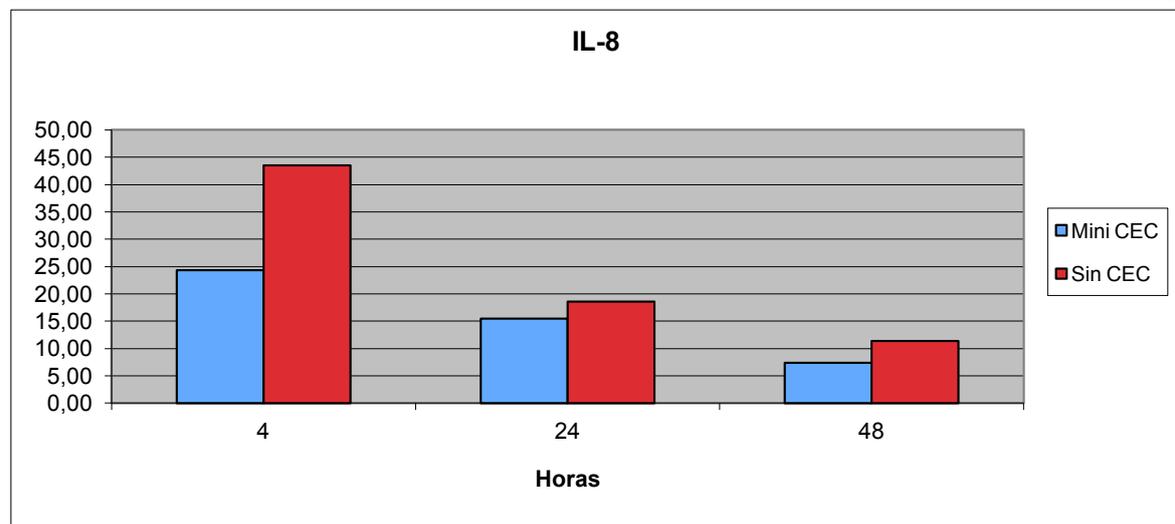
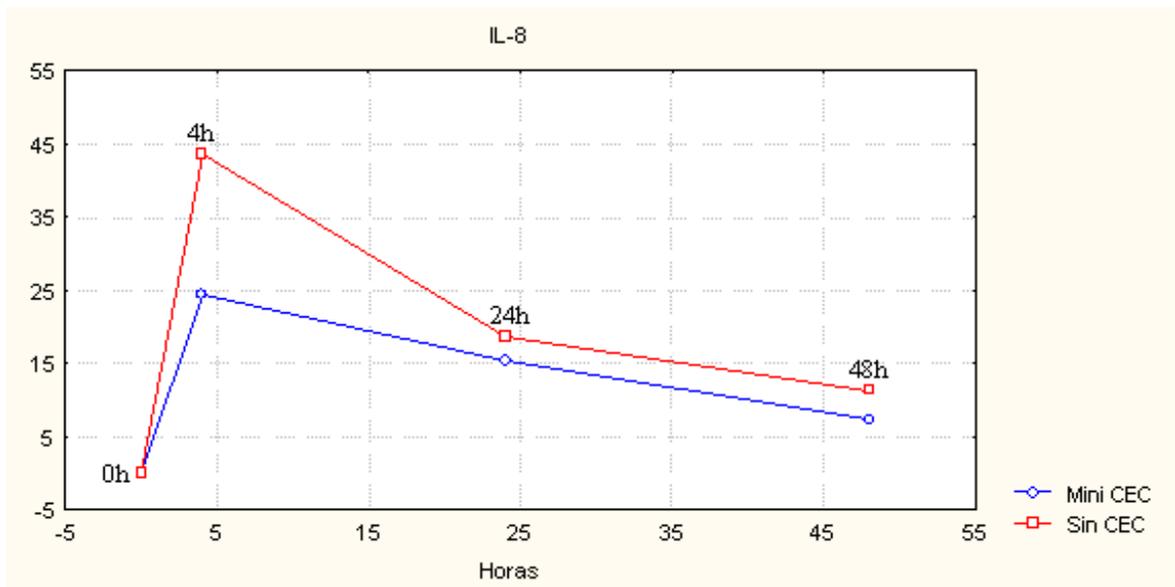
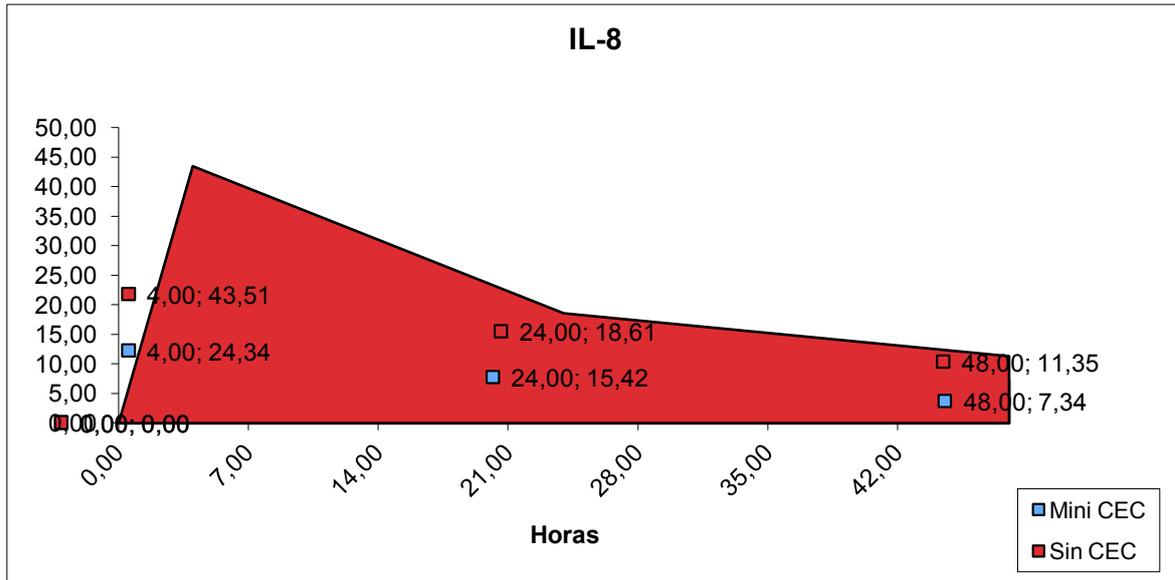
En el subgrupo Sin CEC presenta una media en el tiempo 0 de 7,86 pg/mL ( $\sigma=5,96$ ), una media a las 4h de 25,75 pg/mL ( $\sigma=11,18$ ), una media a las 24 horas de 21,43 ( $\sigma=14,55$ ) y una media a las 48 horas de 15,53 ( $\sigma=8,71$ ). El punto máximo se sitúa en 84,6 pg/mL a las 48 horas.

El gráfico que resume los niveles de IL-8 en los cuarenta pacientes es:



IL-8 aumenta en ambos grupos de inmediato el nivel basal hasta las cuatro horas. Posteriormente se reduce progresivamente hasta las 48 horas.

Viendo el área bajo la curva:



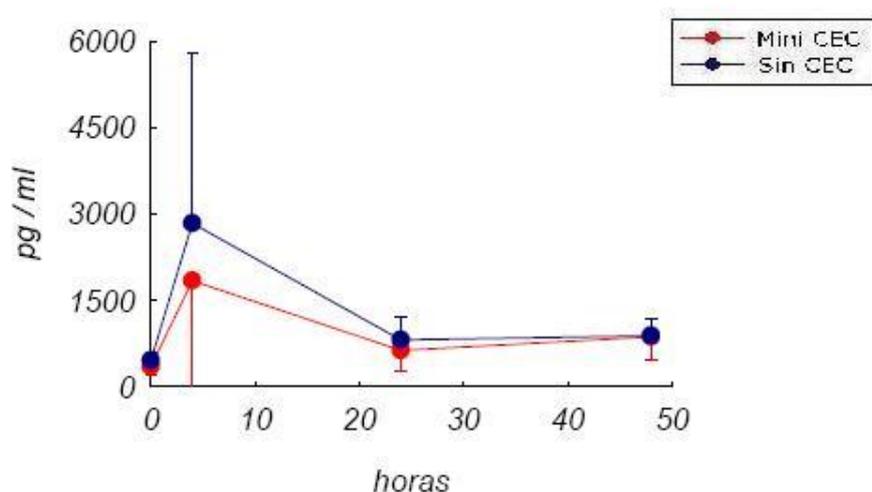
Por lo que IL-8 tiene mayores niveles en el grupo Sin CEC en todo momento, siendo su expresión mayor de forma precoz, a las 4 horas, con posterior descenso. Estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p < 0.1$ ).

### 6.2.8. MCP-1:

En el subgrupo Mini CEC presenta una media en el tiempo 0 de 352,5 pg/mL ( $\sigma=146,5$ ), una media a las 4h de 1847,0 pg/mL ( $\sigma=1902,83$ ), una media a las 24 horas de 632,5 ( $\sigma=363,34$ ) y una media a las 48 horas de 872,3 ( $\sigma=415,0$ ). El punto máximo se sitúa en 6943 pg/mL, a las 4 horas.

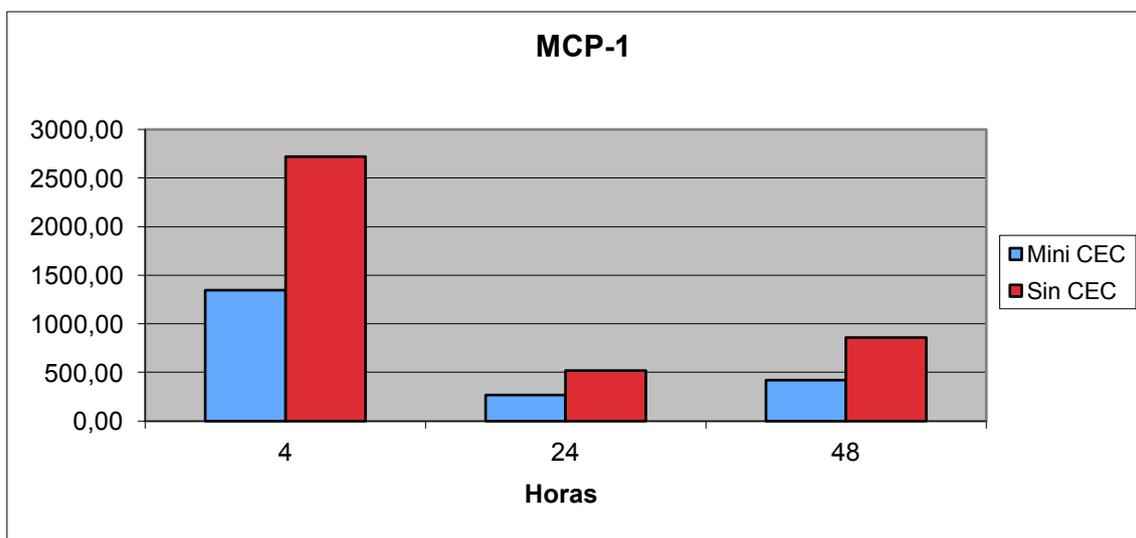
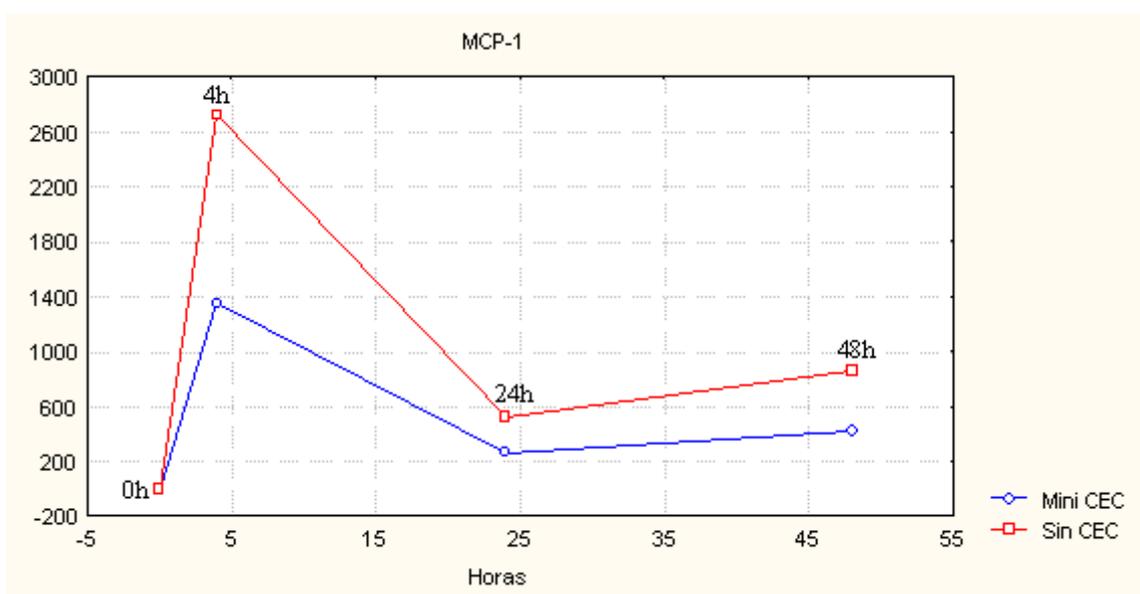
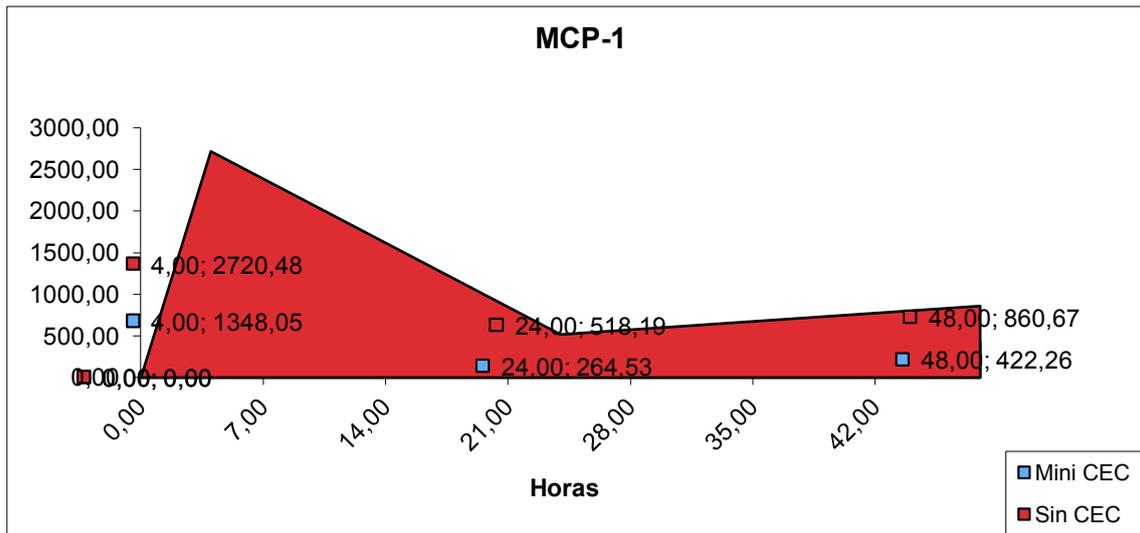
En el subgrupo Sin CEC presenta una media en el tiempo 0 de 458,5 pg/mL ( $\sigma=151,4$ ), una media a las 4h de 2845,1 pg/mL ( $\sigma=2968,28$ ), una media a las 24 horas de 815,8 ( $\sigma=409,70$ ) y una media a las 48 horas de 890,2 ( $\sigma=298,53$ ). El punto máximo se sitúa en 9363 pg/mL a las 4 horas.

El gráfico que resume los niveles de MCP-1 en los cuarenta pacientes es:



MCP-1 aumenta en ambos grupos desde el nivel basal hasta las cuatro horas, con un pico en este momento, siendo superior en el subgrupo Sin CEC. Posteriormente descienden los niveles de ambos grupos.

Y analizando el área bajo la curva:



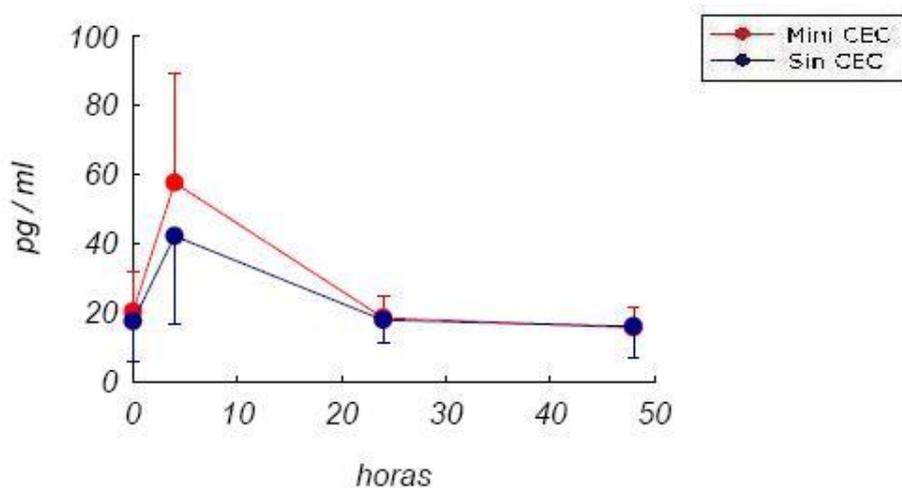
Así pues, MCP-1 tiene mayores niveles en el grupo Sin CEC en todo momento, siendo su expresión mayor de forma precoz, a las 4 horas, con posterior descenso y leve aumento a las 48 horas. Estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p < 0.1$ ).

### 6.2.9. MIP-1 $\beta$

En el subgrupo Mini CEC presenta una media en el tiempo 0 de 20,25 pg/mL ( $\sigma=11,76$ ), una media a las 4h de 57,53 pg/mL ( $\sigma=31,76$ ), una media a las 24 horas de 18,47 ( $\sigma=6,44$ ) y una media a las 48 horas de 15,61 ( $\sigma=5,97$ ). El punto máximo se sitúa en 89,5 pg/mL, a las 4 horas.

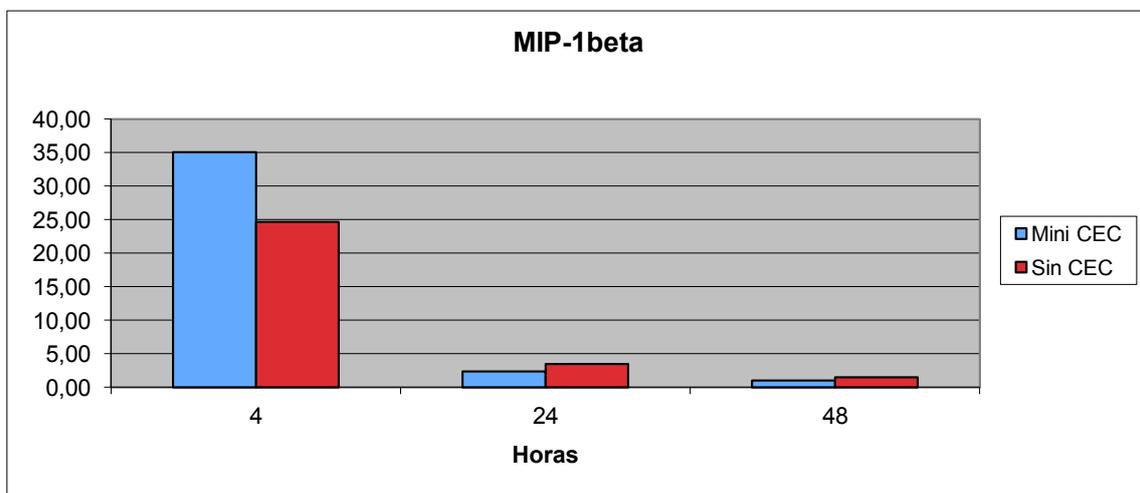
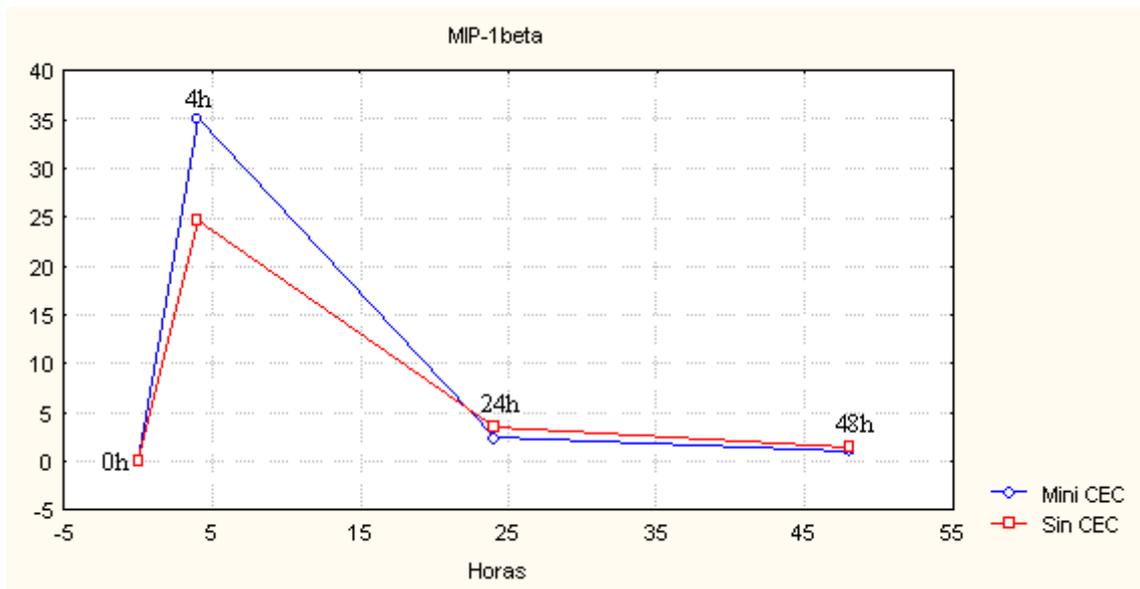
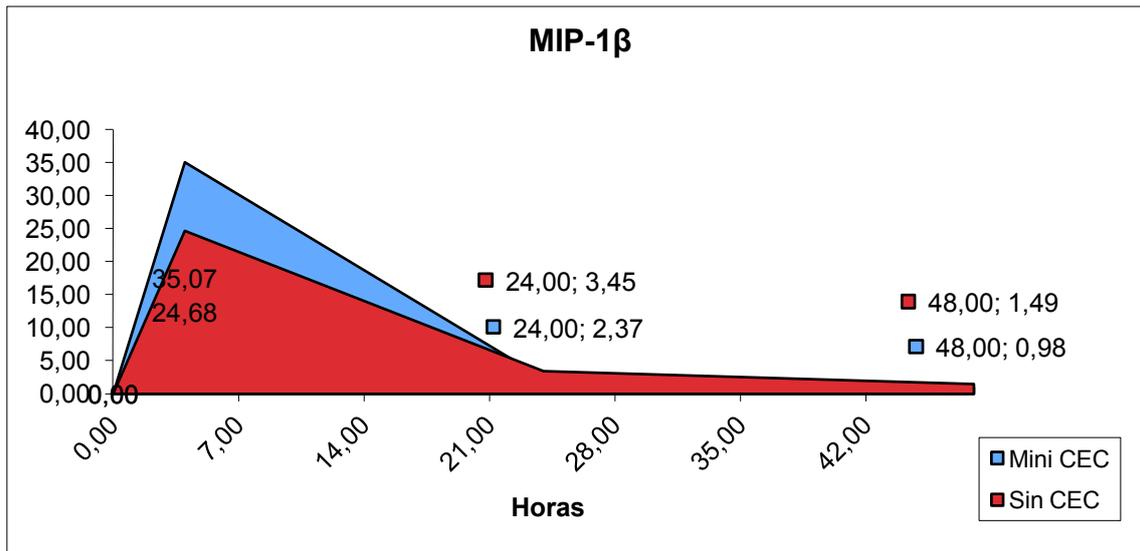
En el subgrupo Sin CEC presenta una media en el tiempo 0 de 17,42 pg /mL ( $\sigma=11,73$ ), una media a las 4h de 42,1 pg/mL ( $\sigma=25,43$ ), una media a las 24 horas de 17,78 ( $\sigma=6,55$ ) y una media a las 48 horas de 15,95 ( $\sigma=8,83$ ). El punto máximo se sitúa en 110,0 pg/mL a las 4 horas.

El gráfico que resume los niveles de MIP-1 $\beta$  en los cuarenta pacientes es:



MIP-1 $\beta$  aumenta en ambos grupos desde el nivel basal hasta las cuatro horas, con un pico en este momento, siendo sus niveles superiores en el subgrupo Mini CEC. Posteriormente descienden los niveles de ambos grupos progresivamente hasta las 48h.

Analizando su área bajo la curva:



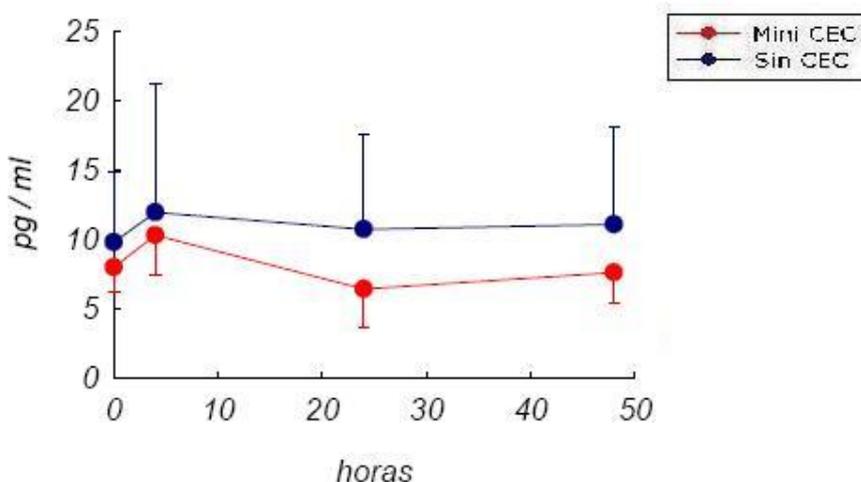
MIP-1 $\beta$  tiene mayores niveles en el grupo Mini CEC a las 4 horas, con posterior descenso y niveles ligeramente superiores en Sin CEC a las 24 horas y a las 48 horas. Estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p < 0.1$ ).

### 6.2.10. TNF- $\alpha$

En el subgrupo Mini CEC presenta una media en el tiempo 0 de 7,94 pg/mL ( $\sigma=1,84$ ), una media a las 4h de 10,26 pg/mL ( $\sigma=2,82$ ), una media a las 24 horas de 6,37 ( $\sigma=2,84$ ) y una media a las 48 horas de 7,56 ( $\sigma=2,17$ ). El punto máximo se sitúa en 43,6 pg/mL, a las 4 horas.

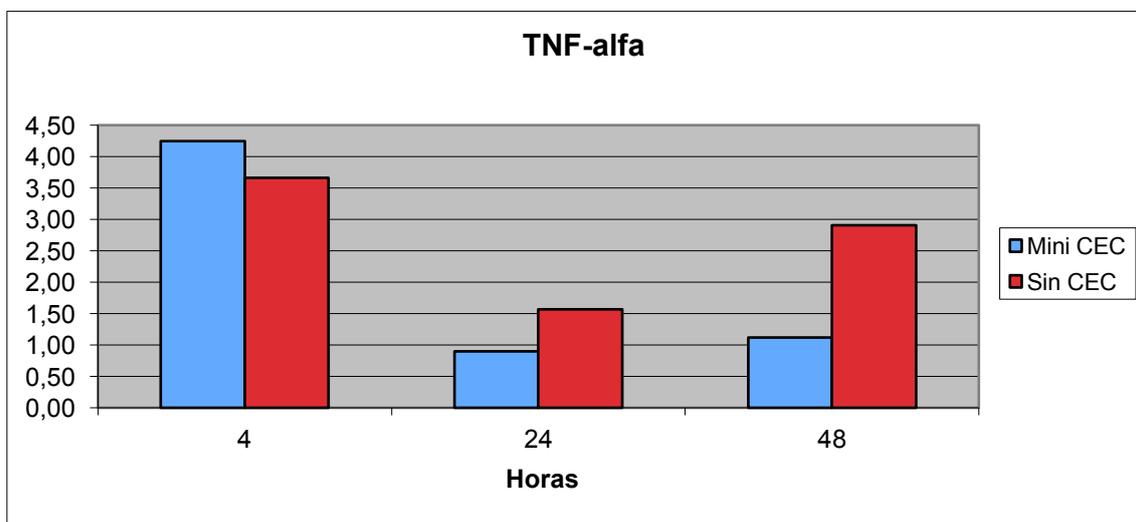
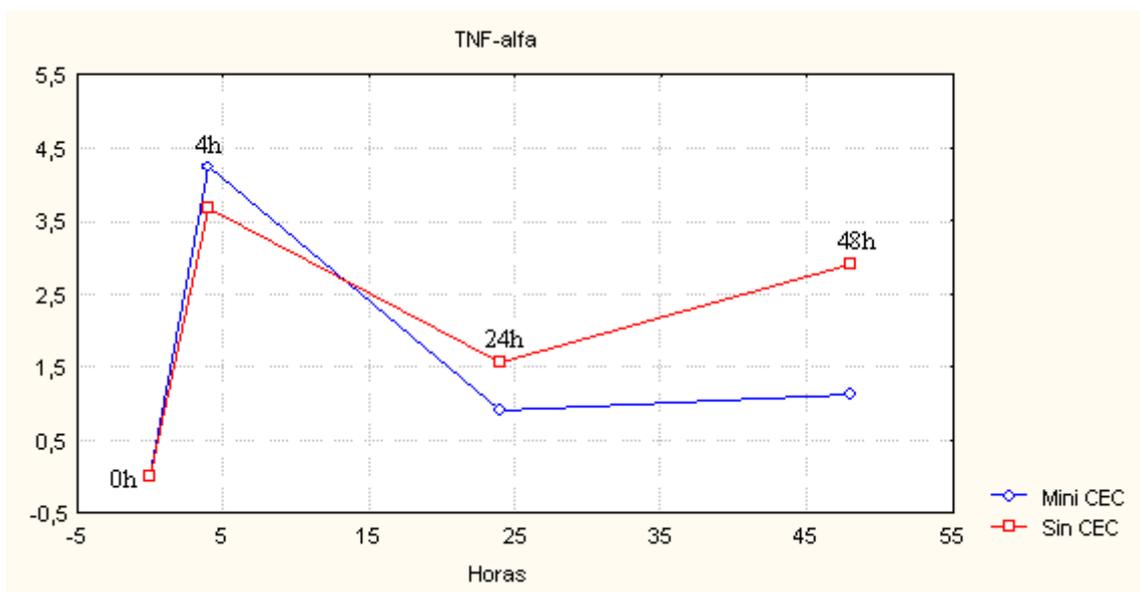
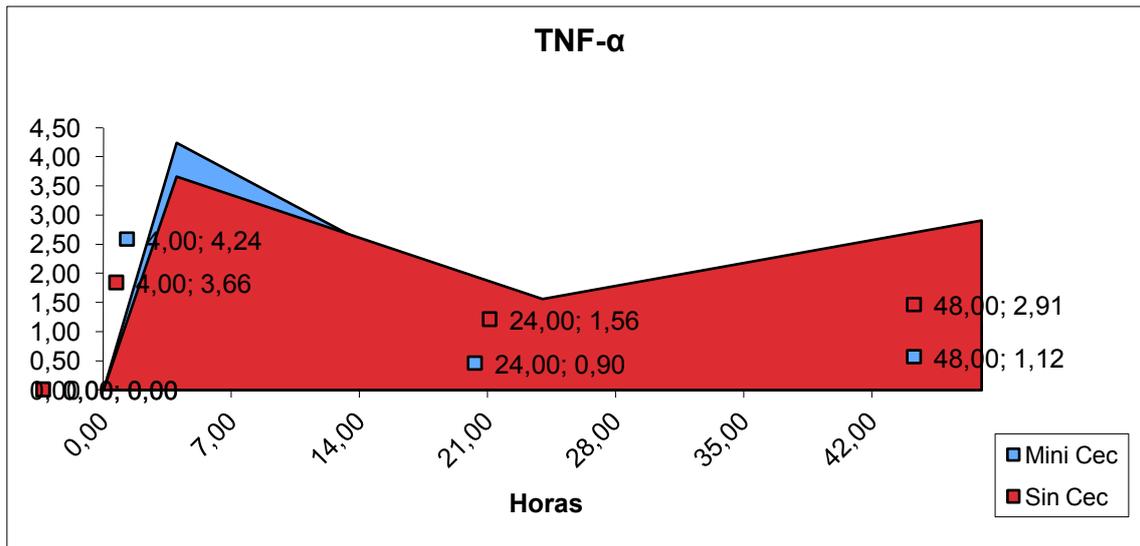
En el subgrupo Sin CEC presenta una media en el tiempo 0 de 9,76 pg/mL ( $\sigma=5,14$ ), una media a las 4h de 11,92 pg/mL ( $\sigma=9,26$ ), una media a las 24 horas de 10,69 ( $\sigma=6,91$ ) y una media a las 48 horas de 11,04 ( $\sigma=7,02$ ). El punto máximo se sitúa en 36,3 pg/mL a las 4 horas.

El gráfico que resume los niveles de TNF- $\alpha$  en los cuarenta pacientes es:



TNF- $\alpha$  parece que presenta valores superiores en el grupo Sin CEC en todo momento. Con un punto máximo a las 4 horas en ambos grupos.

El gráfico de las áreas es:



TNF- $\alpha$  tiene niveles ligeramente mayores en el grupo Mini CEC a las 4 horas, con posterior descenso y aumento progresivo tardío de los niveles siendo superiores en Sin CEC a las 24 horas y a las 48 horas. Estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p < 0.1$ ).

### 6.3. RESUMEN DE LOS RESULTADOS:

Tras completar el estudio en el total de 40 pacientes, las diez citocinas que han confirmado su relevancia, presentando diferencias estadísticamente significativas entre cirugía coronaria Sin CEC y con Mini CEC, se pueden agrupar en dos patrones:

- Por un lado, **GRO, MCP-1, MCP-3, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  y sCD40L** presentan niveles totales en las 48 horas estudiadas mayores en Sin CEC que en Mini CEC.

Si desglosamos los resultados por tiempos analizados, la mayoría presentan niveles plasmáticos mayores en Sin CEC en todos los tiempos estudiados. Sólo en el caso de TNF- $\alpha$  vemos un pico inicial superior en Mini CEC, a las 4 horas, con posterior aumento en Sin CEC. GRO y sCD40L a las 48 horas reducen sus niveles plasmáticos siendo ligeramente superiores en Mini CEC.

- Por otro lado, **IL-10, MIP-1 $\beta$  y EGF** presentan niveles totales de las 48 horas estudiadas mayores en el grupo Mini CEC.

Desglosando los resultados por tiempo, MIP-1 $\beta$  e IL-10 tienen la mayor parte de su incremento a las 4 horas, con posterior descenso y tendencia a igualarse en Sin CEC. EGF tiene mayores niveles en Sin CEC a las 4 horas, pero a las 24 y 48 horas su presencia plasmática es superior en Mini CEC.

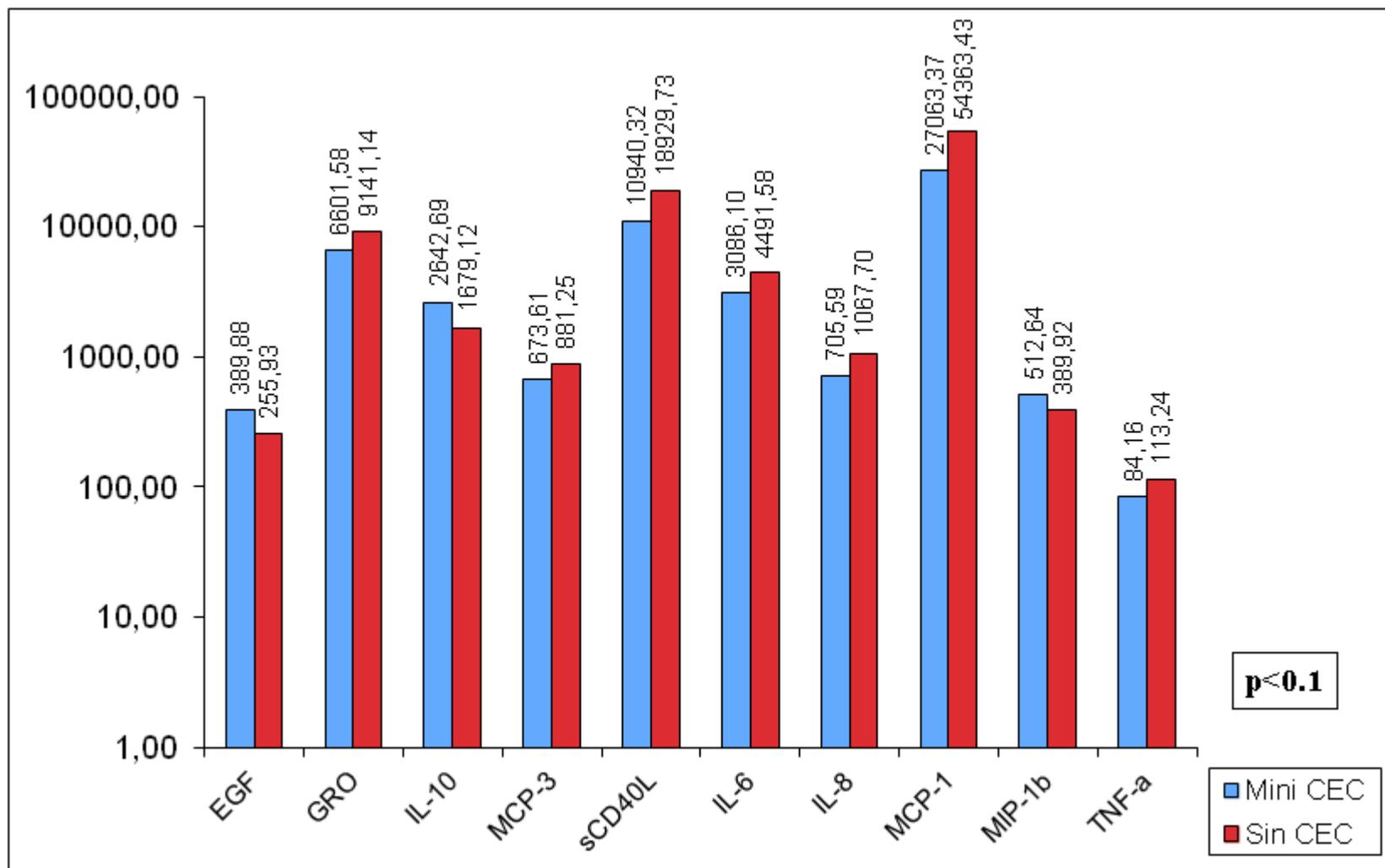
En cada una de las diez citocinas anteriores, las diferencias mencionadas han sido estadísticamente significativas ( $p = 0.1$ ).

De una forma visual, podemos dibujar un gráfico que resuma las áreas bajo la curva de cada una de las citocinas a lo largo de las 48 horas de estudio, viendo cuáles presentan mayores niveles en Sin CEC y cuáles en Mini CEC en el total de las 48 horas de estudio.

Debido a los distintos niveles de cada una de ellas, algunas con valores de 80pg/mL y otras 60000 pg/mL, para obtener un gráfico a escala, se ha establecido una función logarítmica en el eje de ordenadas y se han escrito los valores reales (correspondientes a pg/mL) en cada una de las barras. (Véase figura 4).

- Las citocinas que presentan niveles mayores, en el global de las 48 horas, en el grupo Mini CEC son:
  - IL-10
  - MIP-1 $\beta$
  - EGF
  
- Las citocinas que presentan niveles mayores, en el global de las 48 horas, en el grupo Sin CEC son:
  - GRO
  - MCP-1
  - MCP-3
  - IL-6
  - IL-8
  - TNF- $\alpha$
  - sCD40L

FIGURA 4. GRÁFICO COMPARATIVO GLOBAL MINI CEC *VERSUS* SIN CEC



## 7.- DISCUSIÓN

1.- La cirugía coronaria con Mini CEC y la cirugía coronaria Sin CEC no han presentado diferencias de morbilidad ni de mortalidad en los estudios prospectivos y aleatorizados realizados, por lo que ambas técnicas pueden ser consideradas como opciones semejantes para conseguir una reducción de la morbilidad y mortalidad asociada a la cirugía de revascularización miocárdica. En términos de inflamación los estudios previos no muestran resultados sólidos para diferenciarlas.

Los resultados presentados en nuestro estudio suponen un paso importante para diferenciar Sin CEC de Mini CEC en lo que a la respuesta inflamatoria se refiere:

- Los resultados expuestos representan el mayor estudio comparativo entre cirugía coronaria Sin CEC y con Mini CEC, en términos de inflamación, realizado hasta la fecha. Se trata del primer estudio de mediadores de la inflamación, prospectivo y aleatorizado, que compara más de dos mediadores de inflamación entre ambas técnicas, con el análisis inicial de 19 y final de 10 mediadores.

- Es el primer estudio comparativo de Mini CEC y Sin CEC que analiza TGF- $\alpha$ , Fractalina, IFN- $\gamma$ , IL-1ra, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, MIP-1 $\alpha$ , VEGF, EGF, GRO, IL-10, MCP-1, MCP-3, sCD40L, IL-8 y MIP-1 $\beta$ .

- Es el segundo estudio en analizar TNF- $\alpha$  y el tercero en analizar IL-6 comparando Mini CEC y Sin CEC. Diferimos de Mazzei *et al*, pero coincidimos con Formica *et al*, en que los niveles de IL-6 y de TNF- $\alpha$  son superiores en el grupo Sin CEC.

2.- Se había establecido la hipótesis de que la cirugía de revascularización miocárdica sin circulación extracorpórea genera **menor** respuesta inflamatoria que la cirugía de revascularización miocárdica con mini circulación extracorpórea. Tras el

estudio de la variación de los 10 marcadores de inflamación seleccionados en ambos grupos la hipótesis de trabajo se rechaza. De hecho, el resultado parece ser el contrario, es decir, que la cirugía sin circulación extracorpórea genera mayor inflamación que la cirugía con mini circulación extracorpórea. Pero estos resultados deben ser analizados en profundidad antes de sacar una conclusión definitiva.

Es indiscutible que hay una mayor tendencia a que sea el método Sin CEC el que produzca valores plasmáticos más altos de citocinas en un mayor número de pacientes, pero hay que analizar el papel de cada una de estas citocinas en la respuesta inflamatoria que acontece tras la cirugía coronaria.

- **En el grupo Sin CEC** hay mayores niveles plasmáticos de GRO, MCP-1, MCP-3, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  y sCD40L.

Todas ellas se consideran proinflamatorias. En algunos casos son incluso marcadores clínicos de inflamación: La expresión del oncogén GRO se ha relacionado con el grado de insuficiencia cardiaca<sup>155</sup>. Las concentraciones de MCP-1 podrían predecir el riesgo de muerte o IAM a 10 meses<sup>222</sup>. IL-6 Se ha relacionado como una de las causantes del daño inflamatorio en la circulación extracorpórea<sup>177</sup> y se considera que sus niveles elevados predisponen a desencadenar mayor liberación de las otras citocinas proinflamatorias<sup>178,179</sup>. En pacientes afectados de angina inestable, IL-6 se considera un factor predictor de riesgo de angina refractaria, infarto y/o muerte<sup>173,174</sup>. Asimismo IL-6, al igual que IL-8, es un factor predictor de insuficiencia renal aguda tras circulación extracorpórea y, sólo IL-6, también de ventilación mecánica prolongada<sup>184</sup>. La expresión de IL-8 se ha relacionado con el grado de insuficiencia cardiaca, aumentando progresivamente a medida que empeoraba la clase funcional<sup>155</sup>. En pacientes afectados de síndrome coronario agudo, los niveles elevados de sCD40L identifican a los pacientes

con mayor riesgo de tener rotura de placa, lesiones complicadas o trombosis y, consecuentemente, de infarto de miocardio y muerte<sup>231,232</sup>.

A pesar de que en nuestro estudio, el grupo Sin CEC presentó niveles superiores de todas ellas, en los pacientes estudiados no hay diferencias clínicas estadísticamente significativas entre Sin CEC y Mini CEC<sup>65</sup>. El presente estudio cuenta con uno previo, de 230 pacientes, en el que se demostró que no había diferencias de morbilidad ni de mortalidad entre ambas técnicas. Esta afirmación coincide con la literatura existente. Así pues, los resultados de este estudio han de tenerse en cuenta como resultados investigacionales, que no se han traducido en diferencias clínicas.

- **En el grupo Mini CEC** hay mayores niveles plasmáticos de IL-10, MIP-1 $\beta$  y EGF.

**IL-10** es antiinflamatoria. Estudios aleatorizados<sup>47</sup> y no aleatorizados<sup>116,164,189</sup> muestran aumentos rápidos de IL-10 desde la fase final de la cirugía hasta las primeras 4 horas del postoperatorio, coincidiendo con nuestros resultados. Wan *et al*<sup>111</sup> postulan que se debe a su efecto antiinflamatorio, intentando contrarrestar el aumento de las citocinas proinflamatorias que acontece en la CEC. Los niveles de IL-10 se han mostrado proporcionalmente relacionados con los niveles de IL-8 y, menos fuertemente, con los niveles de IL-6 en la circulación extracorpórea<sup>111</sup>.

Los niveles absolutos de citocinas son importantes, pero también lo es el balance entre agentes pro- y antiinflamatorios<sup>167</sup>. Durante la cirugía cardíaca, tanto las citocinas proinflamatorias como las antiinflamatorias aumentan para mantener su balance<sup>168</sup>. Según estas afirmaciones, el mayor aumento de IL-10 en el grupo Mini CEC refleja la mayor inhibición de la liberación de citocinas proinflamatorias que ejerce en este grupo para mantener el balance. Esta hipótesis, válida en CEC convencional, podría también

serlo en Mini CEC. Los niveles de IL-10 mantienen relación con los de IL-8 y con IL-6 (coincidiendo con la literatura) con un pico a las 4 horas y posterior descenso. Pero no mantienen relación absoluta con los de TNF- $\alpha$ , que si bien tiene su pico a las 4 horas, sus niveles no se reducen tan significativamente a las 24 horas y aumentan posteriormente en las 48 horas.

**MIP-1 $\beta$**  es proinflamatoria. La circulación extracorpórea convencional aumenta los niveles de MIP-1 $\beta$  con un pico a las 2 horas<sup>242</sup>, hallazgos consistentes con nuestros resultados. MIP-1 $\beta$  se relaciona con la isquemia-reperfusión y la respuesta inflamatoria causada por la circulación extracorpórea<sup>243</sup>. Este hecho podría explicar su aumento mayor en el grupo Mini CEC, por la isquemia-reperfusión derivada del pinzamiento aórtico o bien por la Mini CEC *per se*. MIP-1 $\beta$  también estaría implicada en el desarrollo de insuficiencia renal tras cirugía cardíaca<sup>242</sup>, aunque en nuestra población no hay diferencias en ese sentido<sup>65</sup>.

**EGF** tiene un probable efecto antiinflamatorio. Está implicado en la regeneración tisular tras isquemia, mediante la activación de las células madre del corazón ante la hipoxia y ante el daño inducido por catecolaminas<sup>151,153</sup>. Forma parte de la inhibición de la respuesta inflamatoria precoz que produce la *Klebsiella pneumoniae*<sup>154</sup>. A favor de que, al menos, su papel no es proinflamatorio, en un estudio que analizó EGF en cirugía coronaria Con CEC, los niveles de EGF se reducían durante la CEC y permanecían bajos hasta las 24 horas del postoperatorio, sin diferencias entre pacientes con complicaciones postoperatorias y pacientes sin morbilidad<sup>304</sup>. En nuestro caso sus niveles plasmáticos han sido superiores en Mini CEC, a pesar de un pico inicial superior en Sin CEC. El papel pro- o antiinflamatorio de EGF todavía precisa de mayor investigación, pero la literatura actual parece apuntar a un papel principalmente antiinflamatorio.

Así pues, en el presente Trabajo de Investigación la cirugía Sin CEC tiene mayores niveles plasmáticos de siete mediadores de la inflamación proinflamatorios, mientras que la Mini CEC sólo presenta mayores niveles de tres de los estudiados, siendo IL-10 antiinflamatoria, EGF de probable acción antiinflamatoria y MIP-1 $\beta$  proinflamatoria.

3.- En la literatura, de los estudios que comparan los niveles de citocinas entre la cirugía Sin CEC y la cirugía con Mini CEC destacan dos prospectivos y aleatorizados previos al nuestro. En el de Mazzei *et al*<sup>130</sup> destaca IL-6, de la que observan niveles superiores en Mini CEC pero sin diferencias estadísticamente significativas. Lo atribuyen a un pequeño mayor grado de daño sistémico derivado de la circulación extracorpórea y consideran el grado de reacción inflamatoria comparable entre Mini CEC y Sin CEC sin diferencias estadísticamente significativas. Aunque realizan el estudio en dos grupos de 150 pacientes, sin duda el análisis de una sola citocina no es suficiente para considerar que no hay diferencias inflamatorias entre ambas técnicas.

Formica *et al*<sup>131</sup> analizaron IL-6 y TNF- $\alpha$  en plasma y en sangre del seno coronario. Observaron como la IL-6 plasmática aumenta más en el subgrupo Sin CEC a las 24 horas de la intervención. El TNF- $\alpha$  plasmático presentó niveles superiores en el grupo Sin CEC en todo momento, pero sin diferencias estadísticamente significativas. Los niveles de IL-6 y de TNF- $\alpha$  del seno coronario presentaron un aumento similar en ambos grupos. Concluyeron que Mini CEC es equivalente a Sin CEC en cuanto a reacción inflamatoria plasmática y miocárdica. Proponen que la liberación de marcadores de la inflamación no está afectada por el tipo de técnica (Mini CEC o Sin CEC) o por el pinzamiento aórtico, sino que consideran que es el acto quirúrgico *per se* el que causa la liberación de citocinas.

Nuestro estudio establece resultados en el mismo sentido que Formica *et al.* Los niveles de IL-6 y de TNF- $\alpha$  de nuestro estudio también son superiores en el grupo Sin CEC, siendo las diferencias estadísticamente significativas en ambos, no sólo en la IL-6. La técnica quirúrgica *per se* aumenta la liberación de algunas citocinas proinflamatorias como por ejemplo IL-6, pero hemos hallado diferencias entre ambos grupos en diez citocinas. Probablemente esto se debe a otros factores distintos del traumatismo quirúrgico, por lo que se debe pensar que la técnica empleada juega un papel primordial en estos hallazgos. En nuestro estudio 10 mediadores han presentado diferencias estadísticamente significativas. El mayor número de citocinas analizadas confiere mayor fiabilidad a los resultados y establece un paso más en el proceso de diferenciar ambas técnicas, de momento a favor del grupo Mini CEC, en términos de inflamación.

Formica *et al* no pueden explicar porqué los niveles de IL-6 y de TNF- $\alpha$  son menores en Mini CEC. Aunque con los efectos deletéreos de la CEC minimizados, todos los pacientes con Mini CEC recibieron pinzamiento aórtico, con el consecuente riesgo de daño por isquemia-reperusión. A pesar de eso Mini CEC tenía niveles menores de IL-6 y de TNF- $\alpha$ . Concluyen que Mini CEC podría ejercer efecto protector del miocardio durante el período de pinzamiento aórtico, y la proponen como técnica alternativa a la cirugía Sin CEC en pacientes con enfermedad multivaso<sup>131</sup>.

Tanto la conclusión de Formica *et al* como la de Mazzei *et al* pueden no ser erróneas, pero nos parece arriesgado afirmar que no hay diferencias en términos de inflamación analizando sólo dos mediadores de inflamación en cada artículo, siendo uno de ellos común, IL-6.

4.- La pregunta clave es: ¿por qué la cirugía con Mini CEC, que requiere pinzamiento aórtico y el contacto de la sangre con un circuito extraño, genera menor

inflamación que Sin CEC, *a priori* más fisiológica?

La duración de la circulación extracorpórea y del tiempo de isquemia se correlaciona positivamente con los niveles de IL-8<sup>182</sup>. El tiempo de pinzamiento aórtico es un factor predictivo independiente de los niveles de IL-6 e IL-8<sup>187</sup>. Y tal y como se ha detallado, lo mismo sucede en otras citocinas proinflamatorias. Hasta el momento, estas afirmaciones se basaban en estudios Con CEC convencional. La Mini CEC está diseñada para reducir la inflamación respecto a la CEC. A pesar de analizar sólo dos citocinas, las conclusiones que establecieron Formica *et al* parecen ir en el buen sentido.

Por una parte, la Mini CEC consigue reducir la inflamación y, por otra parte, la cirugía Sin CEC no es tan fisiológica como parece en términos de inflamación.

- **Los sistemas de Mini CEC** reducen la inflamación gracias al uso de oxigenadores de alta calidad, bombas centrífugas y circuitos con más cortos, con poco cebado y biocompatibles, factores todos ellos detallados anteriormente en este trabajo. Probablemente los más determinantes sean el recubrimiento de los circuitos de circulación extracorpórea y los oxigenadores.

Si bien es importante que los circuitos de Mini CEC tienen poca superficie de contacto, por poca que tengan siempre será superior a Sin CEC, ya que Sin CEC no usa circuitos. El recubrimiento biocompatible de fosforilcolina de los circuitos es un factor determinante, reduce la producción de citocinas proinflamatorias derivadas de la respuesta por contacto con superficie extraña<sup>74,214,309</sup>.

Los oxigenadores de los sistemas de Mini CEC podrían influir en que la Mini CEC generara menor inflamación que la cirugía Sin CEC. Los mecanismos serían similares a los de detallados anteriormente para la hemofiltración de alto volumen: por una parte son capaces de filtrar moléculas de peso molecular medio (entre 5 kDa y 60

kDa). Todas las citocinas estudiadas, las 19, tienen pesos moleculares comprendidos entre 6 y 30 kDa, por lo que teóricamente serían eliminadas. Por otra parte, algunas moléculas podrían adherirse directamente a la membrana por una afinidad iónica, un mecanismo de adsorción. Suponiendo estos dos mecanismos como ciertos, incluso sólo con el primero, los oxigenadores serían capaces de depurar parte de las citocinas estudiadas.

Mini CEC provoca una inflamación inicial pero es bloqueada por mayores niveles de IL-10, especialmente a las 4 horas. Podría ser debido a que IL-10 se libera tras el inicio de la respuesta inflamatoria como un mecanismo compensatorio. Si la posibilidad de que la depuración de la mayoría de las citocinas proinflamatorias por el oxigenador fuese cierta, se disminuiría la respuesta inflamatoria de forma precoz, y los niveles de IL-10 se reducirían en consecuencia.

MIP-1 $\beta$  tiene mayor presencia en el grupo Mini CEC, con un pico a las 4 horas. Estos resultados coinciden con la expresión de su gen en el estudio de Ghorbel *et al*<sup>244</sup>. Los autores remarcan que la expresión de MIP-1 $\beta$  guarda una relación importante con la parada cardíaca durante el pinzamiento aórtico. También remarcan que su gen no se expresa significativamente en Sin CEC. Nuestro estudio es el primero que analiza MIP-1 $\beta$  en Mini CEC. Pero los hallazgos de Ghorbel *et al* podrían ser extrapolados a Mini CEC y podrían explicar los mayores niveles de MIP-1 $\beta$  en el grupo Mini CEC.

- Por otra parte, hablando en términos de inflamación, **la cirugía Sin CEC** no es tan fisiológica como parece. En la cirugía Sin CEC, la agresión quirúrgica es menor que en la CEC convencional, pero los sistemas de Mini CEC podrían lograr una agresión quirúrgica incluso menor a la de Sin CEC, con cierto grado protector de inflamación.

La estabilidad hemodinámica Sin CEC es más difícil de mantener. El corazón

sigue latiendo y mantiene las cavidades llenas, con cierto grado de tensión sobre la pared. Puede sufrir arritmias e insuficiencia mitral por la distorsión del aparato subvalvular. La cirugía Sin CEC provoca un cierto grado de isquemia y posterior reperfusión durante la realización de las anastomosis, aunque se empleen *shunts* intra-coronarios, hecho que provoca la liberación de mediadores proinflamatorios. Sin embargo, es un grado de isquemia capaz de liberar mediadores pero que no se ha traducido en ninguna repercusión clínica ni enzimática. En el análisis de la población basal de nuestro estudio, 230 pacientes, los niveles de CK son superiores en el grupo Mini CEC pero los niveles de troponina T no tienen diferencias estadísticamente significativas entre Sin CEC y Mini CEC<sup>65</sup>. En los estudios que comparan Sin CEC y Mini CEC, no se hallan diferencias significativas en los niveles de CK ni de troponina T, si bien la CK tiene tendencia a ser superior en Mini CEC<sup>130,131</sup>.

Durante la Mini CEC se mantiene la estabilidad hemodinámica, con el corazón parado, en reposo y vacío, sin tensión en la pared. Esto significa que durante el tiempo de pinzamiento aórtico (el tiempo de isquemia) el corazón se mantiene en cierta manera protegido. Tras el despinzamiento aórtico se inicia la respuesta inflamatoria por isquemia-reperfusión, pero todavía se mantiene conectado a la Mini CEC, por lo que los circuitos biocompatibles evitarían un aumento importante de respuesta inflamatoria derivada de la activación por contacto y la membrana del oxigenador depuraría la sangre de citocinas, siendo el resultado global capaz de reducir la inflamación incluso respecto a la cirugía Sin CEC.

La hemodilución también podría influenciar en los resultados. Las mediciones de citocinas serían menores en un grupo si generara mayor hemodilución<sup>179</sup>. Pero en los 230 pacientes que constituyeron la base de nuestro estudio, se demostró que a pesar de existir diferencias estadísticamente significativas entre las cifras postoperatorias de

hematocrito, menores en Mini CEC, estas no presentaron la suficiente disparidad (no sobrepasan el límite establecido del 10% entre ambas) como para poder inferir que la hemodilución es diferente entre ambos grupos<sup>65</sup>.

5.- En cirugía coronaria Sin CEC y Mini CEC presentan diferencias en inflamación pero con morbilidad y mortalidad equivalentes. Sin embargo, los estudios comparativos actuales entre ambas técnicas se dan en pacientes de bajo riesgo. Estudios con pacientes de mayor riesgo son necesarios, como por ejemplo en casos de reoperación o de disfunción miocárdica moderada o severa. Hasta que no se confirme la superioridad de una respecto a la otra, desde un punto de vista práctico la estrategia puede variar.

La cirugía de revascularización Sin CEC supone la técnica estándar en el Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital de la Santa Creu y Sant Pau. Realmente son pocas las indicaciones absolutas de la cirugía Sin CEC, pudiéndose usar Mini CEC o Sin CEC indistintamente en la mayoría de pacientes pero, dada su larga curva de aprendizaje y para mantener el entrenamiento, es necesario realizarla en la mayor parte de pacientes para estar preparado para los casos donde la única alternativa es la cirugía coronaria Sin CEC.

Debe tenerse en cuenta la Mini CEC como una alternativa importante. Si el grupo quirúrgico no tiene amplia experiencia Sin CEC, puede resultar útil en casos con arterias de difícil anastomosis (fino calibre, intramiocárdicas) y casos de elevado diámetro telediastólico. Cuando el equipo ha superado la curva de aprendizaje, la cirugía con Mini CEC debe ser contemplada en aquellos casos más complejos *a priori* o con mayor morbilidad preoperatoria.

## 8.- LIMITACIONES GENERALES

El estudio de los mediadores de inflamación en cirugía coronaria no es un estudio fácil, ya que está sujeto a múltiples limitaciones.

- La primera limitación es que los mediadores de la inflamación son centenares, y los realmente determinantes en el postoperatorio de la cirugía coronaria, desconocidos, ya que los trabajos de investigación previos recogen un número escaso de citocinas.

En el presente trabajo de investigación se han analizado inicialmente 19 citocinas y se han elegido las 10 más interesantes. Comparado con los estudios previos similares de otros autores es un número muy importante, ya que hasta la fecha se habían analizado un máximo de dos en los estudios que comparaban Sin CEC y Mini CEC. Aunque se ha tratado de escoger las más representativas y se cree que supone un paso muy importante en este campo de investigación, probablemente representan un número pequeño respecto al total de citocinas implicadas en el proceso inflamatorio, y es probable que existan otras con posibles efectos importantes, incluso quizá no conocidas o estudiadas.

- La limitación principal del presente estudio es el tamaño muestral. Esta limitación es común en la mayoría de estudios previos de la literatura que analizan múltiples citocinas. Se ha analizado un número importante de mediadores de la inflamación en 4 muestras de cada uno de los 40 pacientes. Los resultados presentados son prometedores, pero son necesarios estudios similares con mayor tamaño muestral para aumentar la potencia estadística. Se ha comparando la respuesta inflamatoria en dos grupos de pacientes que no han presentado diferencias clínicas. Para encontrar

verdadera traducción clínica de nuestros resultados el número de pacientes debería ser muy alto. Asimismo, los grupos seleccionados son de bajo riesgo. Estudios con pacientes de mayor riesgo serán necesarios para tratar de diferenciar más ambas técnicas, tanto clínicamente como a nivel de respuesta inflamatoria.

- La tercera limitación es la económica. Es una limitación frecuente de los estudios que analizan citocinas y quimiocinas. Se debe a que el estudio de los mediadores de inflamación necesita una infraestructura muy especializada y una importante dotación económica. Este estudio se ha financiado a través del Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, del Servicio de Cirugía Cardiovascular de Hospiten Rambla y de un premio económico recibido por el autor de este trabajo en el XV Congreso de la Sociedad Catalana de Cirugía Cardíaca.

## 9.- CONCLUSIONES

1.- Las técnicas de cirugía de revascularización con Mini CEC y Sin CEC han demostrado ser equivalentes para reducir la morbilidad y la mortalidad respecto a la CEC convencional.

2.- De los 19 mediadores de inflamación analizados inicialmente, 10 resultan adecuados para comparar la respuesta inflamatoria entre ambas técnicas, mientras que 9 parecen no ser claves para diferenciarlas.

3.- Tras analizar la variación de los mediadores de inflamación, observamos que la cirugía de revascularización miocárdica sin circulación extracorpórea genera **mayor** respuesta inflamatoria que la cirugía de revascularización miocárdica con mini circulación extracorpórea, por lo que **la hipótesis de trabajo se rechaza**.

4.- La cirugía coronaria Sin CEC produce valores plasmáticos más altos de 7 citocinas, todas ellas proinflamatorias. La cirugía con Mini CEC sólo tiene niveles plasmáticos superiores de 3 citocinas, dos antiinflamatorias y una proinflamatoria.

5.- La cirugía con Mini CEC consigue reducir la inflamación especialmente gracias al uso de oxigenadores de alta calidad y de circuitos biocompatibles. La cirugía Sin CEC podría no ser tan fisiológica como parece en términos de inflamación, aunque los resultados no tienen traducción clínica.

## **10.- RESUMEN**

### **INTRODUCCIÓN**

La cirugía coronaria con circulación extracorpórea provoca una respuesta inflamatoria importante con potenciales efectos adversos postoperatorios.

La cirugía coronaria sin circulación extracorpórea (Sin CEC) permite llevar a cabo la revascularización miocárdica de una forma más fisiológica, sin circuitos externos ni parada cardíaca. Debido principalmente a su mayor complejidad técnica se buscaron alternativas. La mini circulación extracorpórea (Mini CEC) es una modificación de la CEC convencional que pretende mantener las ventajas técnicas de la CEC reduciendo sus efectos deletéreos.

Existen numerosos estudios que demuestran que la cirugía coronaria Sin CEC y la cirugía con Mini CEC tienen menor morbilidad y generan menor inflamación que la cirugía Con CEC convencional. Pero existen pocos estudios que comparen la cirugía coronaria Sin CEC con la cirugía coronaria con Mini CEC. Se ha demostrado que la morbilidad entre ambas es equivalente, pero en cuanto a la respuesta inflamatoria, sólo dos estudios prospectivos y aleatorizados las comparan, con un máximo de 2 citocinas analizadas y resultados dispares.

### **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

Se establece la hipótesis que la cirugía de revascularización miocárdica sin circulación extracorpórea genera menor respuesta inflamatoria que la cirugía de revascularización miocárdica con mini circulación extracorpórea.

### **OBJETIVO**

El objetivo principal de nuestro trabajo de investigación es comparar la respuesta

inflamatoria de la cirugía coronaria mediante técnica sin circulación extracorpórea y de la cirugía coronaria con mini circulación extracorpórea.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó un estudio prospectivo y aleatorizado en 230 pacientes tributarios de tratamiento quirúrgico de revascularización miocárdica. Tras el proceso de aleatorización 117 pacientes fueron asignados al grupo Sin CEC y 113 al grupo Mini CEC. Del total de pacientes, se seleccionaron 40 pacientes al azar, que resultaron en 19 del grupo Sin CEC y 21 del grupo Mini CEC, para la realización del presente estudio. De cada uno de ellos se obtuvieron cuatro muestras de sangre correspondientes a cuatro momentos del proceso peroperatorio. La variación de los marcadores de inflamación ha sido variable principal del estudio.

El proceso se dividió en dos fases: Determinación inicial de 19 mediadores de la inflamación en 10 pacientes y determinación de los mediadores escogidos en la fase anterior en los 30 pacientes restantes.

## **RESULTADOS**

De las 19 citocinas iniciales, 9 no modificaron significativamente sus niveles respecto a los basales, sin diferencias entre ambos grupos: TGF- $\alpha$ , Fractalina, IFN- $\gamma$ , IL-1ra, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, MIP-1 $\alpha$  y VEGF. El grupo Sin CEC presenta niveles superiores a lo largo de las 48 horas analizadas de GRO, MCP-1, MCP-3, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  y sCD40L, todas ellas proinflamatorias. El grupo Mini CEC presenta niveles superiores de IL-10, MIP-1 $\beta$  y EGF en las 48 horas estudiadas, siendo las dos primeras antiinflamatorias y la última proinflamatoria. Estas diferencias han sido estadísticamente significativas ( $p=0.1$ ).

## CONCLUSIONES

La cirugía de revascularización miocárdica sin circulación extracorpórea genera mayor respuesta inflamatoria que la cirugía de revascularización miocárdica con mini circulación extracorpórea, por lo que la hipótesis de trabajo se rechaza. La Mini CEC consigue reducir la inflamación especialmente gracias al uso de oxigenadores de alta calidad y de circuitos biocompatibles. Paralelamente, la cirugía Sin CEC podría no ser tan fisiológica como parece en términos de inflamación, ya que en cada anastomosis, de manera inevitable, se sufre cierto grado de isquemia y posterior reperusión. Estudios similares con mayor número de pacientes son necesarios para confirmar los resultados.

## 11.-BIBLIOGRAFÍA

1. Centella T, Igual A, Hornero F. Cirugía cardiovascular en España en el año 2011. Registro de intervenciones de la Sociedad Española de Cirugía Torácica-Cardiovascular. *Cir Cardiovasc*. 2013;20(02):74–88.
2. Carrel A. VIII. On the Experimental Surgery of the Thoracic Aorta and Heart. *Ann Surg*. 1910;52(1):83–95.
3. Beck CS. The development of a new blood supply to the heart by operation. *Ann Surg*. 1935;102(5):801–813.
4. Vineberg AM. Development of anastomosis between the coronary vessels and a transplanted internal mammary artery. *J Thorac Surg*. 1949;18(6):839–850, illust.
5. Gibbon JH Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med*. 1954;37(3):171–185; passim.
6. Effler DB, Sones FM Jr, Groves LK, Suarez E. Myocardial revascularization by Vineberg's internal mammary artery implant. Evaluation of postoperative results. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1965;50(4):527–533.
7. Murray G, porcheron R, hilario J, roschlau W. Anastomosis of systemic artery to the coronary. *Can Med Assoc J*. 1954;71(6):594–597.
8. Longmire WP Jr, cannon JA, kattus AA. Direct-vision coronary endarterectomy for angina pectoris. *N Engl J Med*. 1958;259(21):993–999.
9. Garrett HE, Dennis EW, DeBakey ME. Aortocoronary bypass with saphenous vein graft. Seven-year follow-up. *JAMA*. 1973;223(7):792–794.
10. Kolesov VI, Potashov LV. [Surgery of coronary arteries]. *Eksp Khir Anesteziol*. 1965;10(2):3–8.
11. Favaloro RG. Saphenous vein graft in the surgical treatment of coronary artery disease. Operative technique. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1969;58(2):178–185.
12. Flemma RJ, Johnson WD, Lepley D Jr. Triple aorto-coronary vein bypass as treatment for coronary insufficiency. *Arch Surg*. 1971;103(1):82–83.
13. Bourassa MG, Campeau L, Lespérance J, Grondin CM. Changes in grafts and coronary arteries after saphenous vein aortocoronary bypass surgery: results at repeat angiography. *Circulation*. 1982;65(7 Pt 2):90–97.
14. FitzGibbon GM, Leach AJ, Keon WJ, Burton JR, Kafka HP. Coronary bypass graft fate. Angiographic study of 1,179 vein grafts early, one year, and five years after operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1986;91(5):773–778.
15. Grondin CM, Campeau L, Lespérance J, Enjalbert M, Bourassa MG. Comparison of late changes in internal mammary artery and saphenous vein grafts in two consecutive series of patients 10 years after operation. *Circulation*. 1984;70(3 Pt 2):1208–212.
16. Lytle BW, Loop FD, Cosgrove DM, Ratliff NB, Easley K, Taylor PC. Long-term (5 to 12 years) serial studies of internal mammary artery and saphenous vein coronary bypass grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1985;89(2):248–258.
17. Antman EM. *Cardiovascular therapeutics: a companion to Braunwald's Heart disease*. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 2002:xxiv, [4] of plates, 1213.
18. Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA. Patencies of 2127 arterial to coronary conduits over 15 years. *Ann Thorac Surg*. 2004;77(1):93–101.
19. Zacharias A, Habib RH, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ, Shah A. Improved survival with radial artery versus vein conduits in coronary bypass surgery with left internal thoracic artery to left anterior descending artery grafting. *Circulation*. 2004;109(12):1489–1496.
20. Tatoulis J, Royse AG, Buxton BF, et al. The radial artery in coronary surgery: a 5-year

- experience--clinical and angiographic results. *Ann Thorac Surg.* 2002;73(1):143–147; discussion 147–148.
21. Possati G, Gaudino M, Prati F, et al. Long-term results of the radial artery used for myocardial revascularization. *Circulation.* 2003;108(11):1350–1354.
  22. Tatoulis J, Buxton BF, Fuller JA. Results of 1,454 free right internal thoracic artery-to-coronary artery grafts. *Ann Thorac Surg.* 1997;64(5):1263–1268; discussion 1268–1269.
  23. Pocock SJ, Henderson RA, Rickards AF, et al. Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. *Lancet.* 1995;346(8984):1184–1189.
  24. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;38(S1):S1–52.
  25. Krone RJ, Shaw RE, Klein LW, Blankenship JC, Weintraub WS. Ad hoc percutaneous coronary interventions in patients with stable coronary artery disease--a study of prevalence, safety, and variation in use from the American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry (ACC-NCDR). *Catheter Cardiovasc Interv.* 2006;68(5):696–703.
  26. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2007;356(15):1503–1516.
  27. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet.* 1994;344(8922):563–570.
  28. Kapoor JR, Gienger AL, Ardehali R, et al. Isolated disease of the proximal left anterior descending artery comparing the effectiveness of percutaneous coronary interventions and coronary artery bypass surgery. *JACC Cardiovasc Interv.* 2008;1(5):483–491.
  29. Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, et al. Five-Year Follow-Up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II) A Randomized Controlled Clinical Trial of 3 Therapeutic Strategies for Multivessel Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2007;115(9):1082–1089.
  30. Hueb W, Lopes N, Gersh BJ, et al. Ten-Year Follow-Up Survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II) A Randomized Controlled Clinical Trial of 3 Therapeutic Strategies for Multivessel Coronary Artery Disease. *Circulation.* 2010;122(10):949–957.
  31. BARI Investigators. The final 10-year follow-up results from the BARI randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(15):1600–1606.
  32. Mohr FW, Morice M-C, Kappetein AP, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet.* 2013;381(9867):629–638.
  33. Mack MJ, Head SJ, Holmes DR Jr, et al. Analysis of stroke occurring in the SYNTAX trial comparing coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the treatment of complex coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(4):344–354.
  34. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012;367(25):2375–2384.
  35. Magnuson EA, Farkouh ME, Fuster V, et al. Cost-effectiveness of percutaneous coronary intervention with drug eluting stents versus bypass surgery for patients with diabetes mellitus and multivessel coronary artery disease: results from the FREEDOM trial. *Circulation.* 2013;127(7):820–831.
  36. Gibbon JH. Artificial maintenance of circulation during experimental occlusion of pulmonary artery. *Arch Surg.* 1937;34(6):1105–1131.
-

37. Olearchyk AS, Vasiliu I, Kolesov. A pioneer of coronary revascularization by internal mammary-coronary artery grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;96(1):13–18.
38. DelRossi AJ, Lemole GM. A new retractor to aid in coronary artery surgery. *Ann Thorac Surg.* 1983;36(1):101–102.
39. Roux D, Fournial G, Glock Y, Dalous P, Puel P. New helper instrument in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 1989;48(4):595–596.
40. Cartier R, Beaufigeau M, Hébert Y, Leclerc Y. [Revascularization of the circumflex artery with mechanical stabilization: initial experience]. *Ann Chir.* 1997;51(8):906–911.
41. Cartier R, Hébert Y, Blain R, Tremblay N, Desjardins J, Leclerc Y. Triple coronary artery revascularization on the stabilized beating heart: initial experience. *Can J Surg.* 1998;41(4):283–288.
42. Nathoe HM, van Dijk D, Jansen EWL, et al. A comparison of on-pump and off-pump coronary bypass surgery in low-risk patients. *N Engl J Med.* 2003;348(5):394–402.
43. Møller CH, Penninga L, Wetterslev J, Steinbrüchel DA, Gluud C. Clinical outcomes in randomized trials of off- vs. on-pump coronary artery bypass surgery: systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses. *Eur Heart J.* 2008;29(21):2601–2616.
44. Cleveland JC Jr, Shroyer AL, Chen AY, Peterson E, Grover FL. Off-pump coronary artery bypass grafting decreases risk-adjusted mortality and morbidity. *Ann Thorac Surg.* 2001;72(4):1282–1288; discussion 1288–1289.
45. Mack MJ, Pfister A, Bachand D, et al. Comparison of coronary bypass surgery with and without cardiopulmonary bypass in patients with multivessel disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;127(1):167–173.
46. Stamou SC, Jablonski KA, Hill PC, Bafi AS, Boyce SW, Corso PJ. Coronary Revascularization Without Cardiopulmonary Bypass Versus the Conventional Approach in High-Risk Patients. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(2):552–557.
47. Czerny M, Baumer H, Kilo J, et al. Inflammatory response and myocardial injury following coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;17(6):737–742.
48. Angelini GD, Taylor FC, Reeves BC, Ascione R. Early and midterm outcome after off-pump and on-pump surgery in Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomised controlled trials. *Lancet.* 2002;359(9313):1194–1199.
49. Raja SG. Pump or No Pump for Coronary Artery Bypass. *Tex Heart Inst J.* 2005;32(4):489–501.
50. Hueb W, Lopes NH, Pereira AC, et al. Five-year follow-up of a randomized comparison between off-pump and on-pump stable multivessel coronary artery bypass grafting. The MASS III Trial. *Circulation.* 2010;122(11 Suppl):S48–52.
51. Al-Ruzzeh S. Effect of off-pump coronary artery bypass surgery on clinical, angiographic, neurocognitive, and quality of life outcomes: randomised controlled trial. *BMJ.* 2006;332(7554):1365–0.
52. Vassiliades TA Jr, Nielsen JL, Lonquist JL. Hemodynamic collapse during off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2002;73(6):1874–1879; discussion 1879.
53. Mohr R, Moshkovitch Y, Shapira I, Amir G, Hod H, Gurevitch J. Coronary artery bypass without cardiopulmonary bypass for patients with acute myocardial infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;118(1):50–56.
54. Moshkovitch Y, Sternik L, Paz Y, et al. Primary coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass in impaired left ventricular function. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(6 Suppl):S44–47.
55. Shennib H, Endo M, Benhamed O, Morin JF. Surgical revascularization in patients with

- poor left ventricular function: on- or off-pump? *Ann Thorac Surg.* 2002;74(4):S1344–1347.
56. Hoff SJ, Ball SK, Coltharp WH, Glassford DM Jr, Lea JW 4th, Petracek MR. Coronary artery bypass in patients 80 years and over: is off-pump the operation of choice? *Ann Thorac Surg.* 2002;74(4):S1340–1343.
  57. Stamou SC, Dangas G, Dullum MK, et al. Beating heart surgery in octogenarians: perioperative outcome and comparison with younger age groups. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(4):1140–1145.
  58. Athanasiou T, Al-Ruzzeh S, Kumar P, et al. Off-pump myocardial revascularization is associated with less incidence of stroke in elderly patients. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(2):745–753.
  59. Bowles BJ, Lee JD, Dang CR, et al. Coronary artery bypass performed without the use of cardiopulmonary bypass is associated with reduced cerebral microemboli and improved clinical results. *Chest.* 2001;119(1):25–30.
  60. Bucerius J, Gummert JF, Borger MA, et al. Stroke after cardiac surgery: a risk factor analysis of 16,184 consecutive adult patients. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(2):472–478.
  61. Nakayama Y, Sakata R, Ura M, Itoh T. Long-term results of coronary artery bypass grafting in patients with renal insufficiency. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(2):496–500.
  62. Ascione R, Williams S, Lloyd CT, Sundaramoorthi T, Pitsis AA, Angelini GD. Reduced postoperative blood loss and transfusion requirement after beating-heart coronary operations: a prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;121(4):689–696.
  63. Nader ND, Khadra WZ, Reich NT, Bacon DR, Salerno TA, Panos AL. Blood product use in cardiac revascularization: comparison of on- and off-pump techniques. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(5):1640–1643.
  64. Cuenca J, Bonome C. [Off-pump coronary artery bypass grafting and other minimally invasive techniques]. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58(11):1335–1348.
  65. Muñoz Guijosa C. Cirugía Coronaria Sin Circulación Extracorpórea Versus Cirugía Coronaria Con Mini-Circulación Extracorpórea. Comparación de parámetros hematológicos y evolución postoperatoria. 2010. Disponible en: <http://www.tesisenred.net/handle/10803/4329>.
  66. Beghi C, Nicolini F, Agostinelli A, et al. Mini-cardiopulmonary bypass system: results of a prospective randomized study. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(4):1396–1400.
  67. Fromes Y, Gaillard D, Ponzio O, et al. Reduction of the inflammatory response following coronary bypass grafting with total minimal extracorporeal circulation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;22(4):527–533.
  68. Perthel M, Kseibi S, Sagebiel F, Alken A, Laas J. Comparison of conventional extracorporeal circulation and minimal extracorporeal circulation with respect to microbubbles and microembolic signals. *Perfusion.* 2005;20(6):329–333.
  69. Belboul A, Löfgren C, Storm C, Jungbeck M. Heparin-coated circuits reduce occult myocardial damage during CPB: a randomized, single blind clinical trial. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;17(5):580–586.
  70. Gu Y j., van Oeveren W, Akkerman C, Boonstra PW, Huyzen RJ, Wildevuur CRH. Heparin-coated circuits reduce the inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1993;55(4):917–922.
  71. Von Segesser LK, Weiss BM, Turina MI. Perfusion with heparin-coated equipment: potential for clinical use. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1990;2(4):373–380.
  72. Rubens FD, Mesana T. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: a therapeutic overview. *Perfusion.* 2004;19 Suppl 1:S5–12.
  73. Kopp R, Mottaghy K, Kirschfink M. Mechanism of complement activation during
-

- extracorporeal blood-biomaterial interaction: effects of heparin coated and uncoated surfaces. *ASAIO J.* 2002;48(6):598–605.
74. Aldea GS, Soltow LO, Chandler WL, et al. Limitation of thrombin generation, platelet activation, and inflammation by elimination of cardiomy suction in patients undergoing coronary artery bypass grafting treated with heparin-bonded circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;123(4):742–755.
  75. Videm V, Mollnes TE, Bergh K, et al. Heparin-coated cardiopulmonary bypass equipment. II. Mechanisms for reduced complement activation in vivo. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;117(4):803–809.
  76. Perthel M, Klingbeil A, El-Ayoubi L, Gerick M, Laas J. Reduction in blood product usage associated with routine use of mini bypass systems in extracorporeal circulation. *Perfusion.* 2007;22(1):9–14.
  77. Mahoney CB, Lemole GM. Transfusion after coronary artery bypass surgery: the impact of heparin-bonded circuits. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16(2):206–210.
  78. Heyer EJ, Lee KS, Manspeizer HE, et al. Heparin-bonded cardiopulmonary bypass circuits reduce cognitive dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2002;16(1):37–42.
  79. Takai H, Eishi K, Yamachika S, et al. The efficacy of low prime volume completely closed cardiopulmonary bypass in coronary artery revascularization. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;10(3):178–182.
  80. Calafiore AM, Teodori G, Mezzetti A, et al. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg.* 1995;59(2):398–402.
  81. Sakwa MP, Emery RW, Shannon FL, et al. Coronary artery bypass grafting with a minimized cardiopulmonary bypass circuit: a prospective, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(2):481–485.
  82. Rogers MAM, Blumberg N, Saint SK, Kim C, Nallamotheu BK, Langa KM. Allogeneic blood transfusions explain increased mortality in women after coronary artery bypass graft surgery. *Am Heart J.* 2006;152(6):1028–1034.
  83. Perthel M, El-Ayoubi L, Bendisch A, Laas J, Gerick M. Clinical advantages of using mini-bypass systems in terms of blood product use, postoperative bleeding and air entrainment: an in vivo clinical perspective. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007;31(6):1070–1075.
  84. Haneya A, Philipp A, Schmid C, et al. Minimised versus conventional cardiopulmonary bypass: outcome of high-risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;36(5):844–848.
  85. Haneya A, Philipp A, Von Suesskind-Schwendi M, et al. Impact of minimized extracorporeal circulation on outcome in patients with preoperative anemia undergoing coronary artery bypass surgery. *ASAIO J.* 2013;59(3):269–274.
  86. Kreisler KR, Vance RA, Cruzavala J, Mahnken JD. Heparin-bonded cardiopulmonary bypass circuits reduce the rate of red blood cell transfusion during elective coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2005;19(5):608–611.
  87. Schönberger JP, Everts PA, Hoffmann JJ. Systemic blood activation with open and closed venous reservoirs. *Ann Thorac Surg.* 1995;59(6):1549–1555.
  88. Remadi JP, Rakotoarivelo Z, Marticho P, Benamar A. Prospective randomized study comparing coronary artery bypass grafting with the new mini-extracorporeal circulation Jostra System or with a standard cardiopulmonary bypass. *Am Heart J.* 2006;151(1):198.
  89. Stalder M, Gygax E, Immer FF, Englberger L, Tevaearai H, Carrel TP. Minimized cardiopulmonary bypass combined with a smart suction device: the future of cardiopulmonary bypass? *Heart Surg Forum.* 2007;10(3):E235–238.
  90. Curtis N, Vohra HA, Ohri SK. Mini extracorporeal circuit cardiopulmonary bypass system: a review. *Perfusion.* 2010;25(3):115–124.
  91. Biancari F, Rimpiläinen R. Meta-analysis of randomised trials comparing the
-

- effectiveness of miniaturised versus conventional cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Heart*. 2009;95(12):964–969.
92. Haneya A, Puehler T, Philipp A, et al. Coronary artery bypass grafting in patients with type 2 diabetes mellitus: a comparison between minimized and conventional extracorporeal circulation. *ASAIO J*. 2011;57(6):501–506.
  93. Benedetto U, Luciani R, Goracci M, et al. Miniaturized cardiopulmonary bypass and acute kidney injury in coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(2):529–535.
  94. Koivisto S-P, Wistbacka J-O, Rimpiläinen R, et al. Miniaturized versus conventional cardiopulmonary bypass in high-risk patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Perfusion*. 2010;25(2):65–70.
  95. Zangrillo A, Garozzo FA, Biondi-Zoccai G, et al. Miniaturized cardiopulmonary bypass improves short-term outcome in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139(5):1162–1169.
  96. Puehler T, Haneya A, Philipp A, et al. Minimized extracorporeal circulation system in coronary artery bypass surgery: a 10-year single-center experience with 2243 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39(4):459–464.
  97. Ried M, Haneya A, Kolat P, et al. Emergency coronary artery bypass grafting using minimized versus standard extracorporeal circulation—a propensity score analysis. *J Cardiothorac Surg*. 2013;8:59.
  98. Bical OM, Fromes Y, Gaillard D, et al. Comparison of the inflammatory response between miniaturized and standard CPB circuits in aortic valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;29(5):699–702.
  99. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW. Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med*. 1981;304(9):497–503.
  100. Edmunds LH. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1998;66(90050):S12–16.
  101. 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(6):845–857.
  102. Hiesmayr MJ, Spittler A, Lassnigg A, et al. Alterations in the number of circulating leucocytes, phenotype of monocyte and cytokine production in patients undergoing cardiothoracic surgery. *Clin Exp Immunol*. 1999;115(2):315–323.
  103. Fosse E, Mollnes TE, Ingvaldsen B. Complement activation during major operations with or without cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1987;93(6):860–866.
  104. Hunt BJ, Parratt RN, Segal HC, Sheikh S, Kallis P, Yacoub M. Activation of coagulation and fibrinolysis during cardiothoracic operations. *Ann Thorac Surg*. 1998;65(3):712–718.
  105. Fransen E, Maessen J, Dentener M, Senden N, Geskes G, Buurman W. Systemic Inflammation Present in Patients Undergoing CABG Without Extracorporeal Circulation. *Chest*. 1998;113(5):1290–1295.
  106. Gu YJ, Schoen P, Tigchelaar I, et al. Increased neutrophil priming and sensitization before commencing cardiopulmonary bypass in cardiac surgical patients. *Ann Thorac Surg*. 2002;74(4):1173–1179.
  107. Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, Lotto AA, Pitsis AA, Angelini GD. Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2000;69(4):1198–1204.
  108. Gu YJ, Mariani MA, Boonstra PW, Grandjean JG, van Oeveren W. Complement activation in coronary artery bypass grafting patients without cardiopulmonary bypass: the role of tissue injury by surgical incision. *Chest*. 1999;116(4):892–898.
-

109. Struber M, Cremer JT, Gohrbandt B, et al. Human cytokine responses to coronary artery bypass grafting with and without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(4):1330–1335.
110. Matata BM, Sosnowski AW, Galiñanes M. Off-pump bypass graft operation significantly reduces oxidative stress and inflammation. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(3):785–791.
111. Wan S, Izzat MB, Lee TW, Wan IY, Tang NL, Yim AP. Avoiding cardiopulmonary bypass in multivessel CABG reduces cytokine response and myocardial injury. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(1):52–56; discussion 56–57.
112. Parolari A, Camera M, Alamanni F, et al. Systemic inflammation after on-pump and off-pump coronary bypass surgery: a one-month follow-up. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(3):823–828.
113. Quaniers JM, Leruth J, Albert A, Limet RR, Defraigne J-O. Comparison of inflammatory responses after off-pump and on-pump coronary surgery using surface modifying additives circuit. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(5):1683–1690.
114. Corbi P, Rahmati M, Delwail A, et al. Circulating soluble gp130, soluble IL-6R, and IL-6 in patients undergoing cardiac surgery, with or without extracorporeal circulation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;18(1):98–103.
115. Greilich PE, Brouse CF, Rinder HM, et al. Monocyte activation in on-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2008;22(3):361–368.
116. Schulze C, Conrad N, Schütz A, et al. Reduced expression of systemic proinflammatory cytokines after off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;48(6):364–369.
117. Cavalca V, Sisillo E, Veglia F, et al. Isoprostanes and oxidative stress in off-pump and on-pump coronary bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(2):562–567.
118. Massoudy P, Zahler S, Tassani P, et al. Reduction of pro-inflammatory cytokine levels and cellular adhesion in CABG procedures with separated pulmonary and systemic extracorporeal circulation without an oxygenator. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;17(6):729–736.
119. Richter JA, Meisner H, Tassani P, Barankay A, Dietrich W, Braun SL. Drew-Anderson technique attenuates systemic inflammatory response syndrome and improves respiratory function after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(1):77–83.
120. Mannucci L, Gerometta PS, Mussoni L, et al. One month follow-up of haemostatic variables in patients undergoing aortocoronary bypass surgery. Effect of aprotinin. *Thromb Haemost.* 1995;73(3):356–361.
121. Ovrum E, Brosstad F, Am Holen E, Tangen G, Abdelnoor M. Effects on coagulation and fibrinolysis with reduced versus full systemic heparinization and heparin-coated cardiopulmonary bypass. *Circulation.* 1995;92(9):2579–2584.
122. Chung JH, Gikakis N, Rao AK, Drake TA, Colman RW, Edmunds LH Jr. Pericardial blood activates the extrinsic coagulation pathway during clinical cardiopulmonary bypass. *Circulation.* 1996;93(11):2014–2018.
123. Flom-Halvorsen HI, Ovrum E, Tangen G, Brosstad F, Ringdal MA, Oystese R. Autotransfusion in coronary artery bypass grafting: disparity in laboratory tests and clinical performance. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;118(4):610–617.
124. Reents W, Babin-Ebell J, Misoph MR, Schwarzkopf A, Elert O. Influence of different autotransfusion devices on the quality of salvaged blood. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(1):58–62.
125. Wippermann J, Albes JM, Hartrumpf M, et al. Comparison of minimally invasive closed circuit extracorporeal circulation with conventional cardiopulmonary bypass and with off-pump technique in CABG patients: selected parameters of coagulation and

- inflammatory system. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;28(1):127–132.
126. Gerritsen WB, van Boven W-JP, Boss DS, Haas FJ, van Dongen EP, Aarts LP. Malondialdehyde in plasma, a biomarker of global oxidative stress during mini-CABG compared to on- and off-pump CABG surgery: a pilot study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2006;5(1):27–31.
  127. Puehler T, Haneya A, Philipp A, et al. Minimal Extracorporeal Circulation: An Alternative for On-Pump and Off-Pump Coronary Revascularization. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(3):766–772.
  128. Panday GFV, Fischer S, Bauer A, et al. Minimal extracorporeal circulation and off-pump compared to conventional cardiopulmonary bypass in coronary surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009;9(5):832–836.
  129. Wittwer T, Sabashnikov A, Rahmanian PB, et al. Less invasive coronary artery revascularization with a minimized extracorporeal circulation system: preliminary results of a comparative study with off-pump-procedures. *J Cardiothorac Surg*. 2013;8(1):75.
  130. Mazzei V, Nasso G, Salamone G, Castorino F, Tommasini A, Anselmi A. Prospective randomized comparison of coronary bypass grafting with minimal extracorporeal circulation system (MECC) versus off-pump coronary surgery. *Circulation*. 2007;116(16):1761–1767.
  131. Formica F, Broccolo F, Martino A, et al. Myocardial revascularization with miniaturized extracorporeal circulation versus off pump: Evaluation of systemic and myocardial inflammatory response in a prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(5):1206–1212.
  132. Szerafin T, Hoetzenecker K, Hacker S, et al. Heat shock proteins 27, 60, 70, 90alpha, and 20S proteasome in on-pump versus off-pump coronary artery bypass graft patients. *Ann Thorac Surg*. 2008;85(1):80–87.
  133. Sokal A, Zembala M, Radomski A, et al. A differential release of matrix metalloproteinases 9 and 2 during coronary artery bypass grafting and off-pump coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137(5):1218–1224.
  134. Speziale G, Ferroni P, Ruvolo G, et al. Effect of normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass on cytokine production and platelet function. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2000;41(6):819–827.
  135. Diegeler A, Doll N, Rauch T, et al. Humoral Immune Response During Coronary Artery Bypass Grafting: A Comparison of Limited Approach, “Off-Pump” Technique, and Conventional Cardiopulmonary Bypass. *Circulation*. 2000;102(90003):III–95–100.
  136. Okubo N, Hatori N, Ochi M, Tanaka S. Comparison of m-RNA expression for inflammatory mediators in leukocytes between on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;9(1):43–49.
  137. Gulielmos V, Menschikowski M, Dill H, et al. Interleukin-1, interleukin-6 and myocardial enzyme response after coronary artery bypass grafting - a prospective randomized comparison of the conventional and three minimally invasive surgical techniques. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2000;18(5):594–601.
  138. Chello M, Mastroberto P, Quirino A, et al. Inhibition of neutrophil apoptosis after coronary bypass operation with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 2002;73(1):123–129; discussion 129–130.
  139. Nollert G, Schwabenland I, Maktav D, et al. Miniaturized cardiopulmonary bypass in coronary artery bypass surgery: marginal impact on inflammation and coagulation but loss of safety margins. *Ann Thorac Surg*. 2005;80(6):2326–2332.
  140. Gu YJ, Mariani MA, van Oeveren W, Grandjean JG, Boonstra PW. Reduction of the inflammatory response in patients undergoing minimally invasive coronary artery
-

- bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1998;65(2):420–424.
141. Fransen E, Maessen J, Dentener M, Senden N, Geskes G, Buurman W. Systemic inflammation present in patients undergoing CABG without extracorporeal circulation. *Chest.* 1998;113(5):1290–1295.
  142. Casati V, Gerli C, Franco A, et al. Activation of coagulation and fibrinolysis during coronary surgery: on-pump versus off-pump techniques. *Anesthesiology.* 2001;95(5):1103–1109.
  143. Hwang S-J, Ballantyne CM, Sharrett AR, et al. Circulating Adhesion Molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in Carotid Atherosclerosis and Incident Coronary Heart Disease Cases The Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) Study. *Circulation.* 1997;96(12):4219–4225.
  144. Gerritsen WB, van Boven WJ, Driessen AH, Haas FJ, Aarts LP. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: oxidative stress and renal function. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20(5):923–929.
  145. Gassmann M, Casagrande F, Orioli D, et al. Aberrant neural and cardiac development in mice lacking the ErbB4 neuregulin receptor. *Nature.* 1995;378(6555):390–394.
  146. Lee KF, Simon H, Chen H, Bates B, Hung MC, Hauser C. Requirement for neuregulin receptor erbB2 in neural and cardiac development. *Nature.* 1995;378(6555):394–398.
  147. Suter TM, Procter M, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol.* 2007;25(25):3859–3865.
  148. Shafi S, Lamb D, Modjtahedi H, Ferns G. Periadventitial delivery of anti-EGF receptor antibody inhibits neointimal macrophage accumulation after angioplasty in a hypercholesterolaemic rabbit. *Int J Exp Pathol.* 2010;91(3):224–234.
  149. Aghila Rani KG, Kartha CC. Effects of epidermal growth factor on proliferation and migration of cardiosphere-derived cells expanded from adult human heart. *Growth Factors.* 2010;28(3):157–165.
  150. Munk M, Memon AA, Goetze JP, Nielsen LB, Nexø E, Sørensen BS. Hypoxia Changes the Expression of the Epidermal Growth Factor (EGF) System in Human Hearts and Cultured Cardiomyocytes. *PLoS One.* 2012;7(7).
  151. Chen C-W, Okada M, Proto JD, et al. Human pericytes for ischemic heart repair. *Stem Cells.* 2013;31(2):305–316.
  152. Lorita J, Soley M, Ramírez I. Epidermal growth factor protects the heart against low-flow ischemia-induced injury. *J Physiol Biochem.* 2010;66(1):55–62.
  153. Campreciós G, Navarro M, Soley M, Ramírez I. Acute and chronic adrenergic stimulation of submandibular salivary glands. Effects on the endocrine function of epidermal growth factor in mice. *Growth Factors.* 2009;27(5):300–308.
  154. Frank CG, Reguerio V, Rother M, et al. *Klebsiella pneumoniae* targets an EGF receptor-dependent pathway to subvert inflammation. *Cell Microbiol.* 2013.
  155. Damås JK, Gullestad L, Ueland T, et al. CXC-chemokines, a new group of cytokines in congestive heart failure--possible role of platelets and monocytes. *Cardiovasc Res.* 2000;45(2):428–436.
  156. Holven KB, Aukrust P, Holm T, Ose L, Nenseter MS. Folic acid treatment reduces chemokine release from peripheral blood mononuclear cells in hyperhomocysteinemic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(4):699–703.
  157. Gérard C, Bruyins C, Marchant A, et al. Interleukin 10 reduces the release of tumor necrosis factor and prevents lethality in experimental endotoxemia. *J Exp Med.* 1993;177(2):547–550.
  158. Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, Howard M, O'Garra A. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol.* 1991;147(11):3815–3822.
  159. McBride WT, Armstrong MA, Crockard AD, McMurray TJ, Rea JM. Cytokine balance and
-

- immunosuppressive changes at cardiac surgery: contrasting response between patients and isolated CPB circuits. *Br J Anaesth*. 1995;75(6):724–733.
160. Krakauer T. IL-10 inhibits the adhesion of leukocytic cells to IL-1-activated human endothelial cells. *Immunol Lett*. 1995;45(1-2):61–65.
  161. Markewitz A, Faist E, Lang S, Hültner L, Weinhold C, Reichart B. An imbalance in T-helper cell subsets alters immune response after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1996;10(1):61–67.
  162. Wan S, LeClerc J-L, Vincent J-L. Cytokine Responses to Cardiopulmonary Bypass: Lessons Learned From Cardiac Transplantation. *Ann Thorac Surg*. 1997;63(1):269–276.
  163. Selzman CH, McIntyre RC Jr, Shames BD, Whitehill TA, Banerjee A, Harken AH. Interleukin-10 inhibits human vascular smooth muscle proliferation. *J Mol Cell Cardiol*. 1998;30(4):889–896.
  164. Boyle EM Jr, Kovacich JC, Hébert CA, et al. Inhibition of interleukin-8 blocks myocardial ischemia-reperfusion injury. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;116(1):114–121.
  165. Giomarelli P, Scolletta S, Borrelli E, Biagioli B. Myocardial and lung injury after cardiopulmonary bypass: role of interleukin (IL)-10. *Ann Thorac Surg*. 2003;76(1):117–123.
  166. Wei M, Kuukasjarvi P, Laurikka J, et al. Cytokine responses and myocardial injury in coronary artery bypass grafting. *Scand J Clin Lab Invest*. 2001;61(2):161–166.
  167. Gäbel J, Westerberg M, Bengtsson A, Jeppsson A. Cell salvage of cardiomyotomy suction blood improves the balance between pro- and anti-inflammatory cytokines after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013.
  168. Kawamura T, Wakusawa R, Inada K. Interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonists increase during cardiac surgery. *Can J Anaesth*. 1997;44(1):38–42.
  169. Tilg H, Dinarello CA, Mier JW. IL-6 and APPs: anti-inflammatory and immunosuppressive mediators. *Immunol Today*. 1997;18(9):428–432.
  170. Kerr R, Stirling D, Ludlam CA. Interleukin 6 and haemostasis. *Br J Haematol*. 2001;115(1):3–12.
  171. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacob HS, Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood*. 1993;82(2):513–520.
  172. Cesari M, Penninx BWJH, Newman AB, et al. Inflammatory Markers and Onset of Cardiovascular Events Results From the Health ABC Study. *Circulation*. 2003;108(19):2317–2322.
  173. Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, et al. Increasing Levels of Interleukin (IL)-1Ra and IL-6 During the First 2 Days of Hospitalization in Unstable Angina Are Associated With Increased Risk of In-Hospital Coronary Events. *Circulation*. 1999;99(16):2079–2084.
  174. Koukkunen H, Penttilä K, Kempainen A, et al. C-reactive protein, fibrinogen, interleukin-6 and tumour necrosis factor-alpha in the prognostic classification of unstable angina pectoris. *Ann Med*. 2001;33(1):37–47.
  175. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA*. 2001;286(17):2107–2113.
  176. López-Cuenca Á, Manzano-Fernández S, Lip GYH, et al. Interleucina 6 y proteína C reactiva ultrasensible para la predicción de la evolución clínica en síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST. *Revista Española de Cardiología*. 2013;66(3):185–192.
  177. Casey LC. Role of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary-induced multisystem organ failure. *Ann Thorac Surg*. 1993;56(5\_suppl\_1):S92–96.
  178. Franke A, Lante W, Fackeldey V, et al. Pro-inflammatory cytokines after different kinds
-

- of cardio-thoracic surgical procedures: is what we see what we know? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;28(4):569–575.
179. Roth-Isigkeit A, Hasselbach L, Ocklitz E, et al. Inter-individual differences in cytokine release in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Clinical & Experimental Immunology.* 2001;125(1):80–88.
180. 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(3):806–811.
181. Deng MC, Dasch B, Erren M, Möllhoff T, Scheld HH. Impact of left ventricular dysfunction on cytokines, hemodynamics, and outcome in bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1996;62(1):184–190.
182. Wan S, Marchant A, DeSmet JM, et al. Human cytokine responses to cardiac transplantation and coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111(2):469–477.
183. Menasché P, Piwnica A. Free radicals and myocardial protection: a surgical viewpoint. *Ann Thorac Surg.* 1989;47(6):939–945.
184. Liu KD, Altmann C, Smits G, et al. Serum Interleukin-6 and interleukin-8 are early biomarkers of acute kidney injury and predict prolonged mechanical ventilation in children undergoing cardiac surgery: a case-control study. *Crit Care.* 2009;13(4):R104.
185. Halter J, Steinberg J, Fink G, et al. Evidence of systemic cytokine release in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Extra Corpor Technol.* 2005;37(3):272–277.
186. Sawa Y, Shimazaki Y, Kadoba K, et al. Attenuation of cardiopulmonary bypass-derived inflammatory reactions reduces myocardial reperfusion injury in cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;111(1):29–35.
187. Hennein HA, Ebba H, Rodriguez JL, et al. Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;108(4):626–635.
188. Kukielka GL, Smith CW, Manning AM, Youker KA, Michael LH, Entman ML. Induction of Interleukin-6 Synthesis in the Myocardium Potential Role in Postreperfusion Inflammatory Injury. *Circulation.* 1995;92(7):1866–1875.
189. Strüber M, Cremer JT, Gohrbandt B, et al. Human cytokine responses to coronary artery bypass grafting with and without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(4):1330–1335.
190. Wan S. Cytokines in myocardial injury: impact on cardiac surgical approach\*1. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 1999;16:S107–S111.
191. Wan S, LeClerc J-L, Vincent J-L. Cytokine Responses to Cardiopulmonary Bypass: Lessons Learned From Cardiac Transplantation. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(1):269–276.
192. Wan S, DeSmet J-M, Antoine M, Goldman M, Vincent J-L, LeClerc J-L. Steroid Administration in Heart and Heart-Lung Transplantation: Is the Timing Adequate? *Ann Thorac Surg.* 1996;61(2):674–678.
193. Riesenberk K, Levy R, Katz A, Galkop S, Schlaeffer F. Neutrophil superoxide release and interleukin 8 in acute myocardial infarction: distinction between complicated and uncomplicated states. *Eur J Clin Invest.* 1997;27(5):398–404.
194. Kilgore KS, Park JL, Tanhehco EJ, Booth EA, Marks RM, Lucchesi BR. Attenuation of interleukin-8 expression in C6-deficient rabbits after myocardial ischemia/reperfusion. *J Mol Cell Cardiol.* 1998;30(1):75–85.
195. Burns SA, Newburger JW, Xiao M, Mayer JE, Bsn AZW, Neufeld EJ. Induction of Interleukin-8 Messenger RNA in Heart and Skeletal Muscle During Pediatric Cardiopulmonary Bypass. *Circulation.* 1995;92(9):315–321.
196. Holm T, Damås JK, Holven K, et al. CXC-chemokines in coronary artery disease: possible

- pathogenic role of interactions between oxidized low-density lipoprotein, platelets and peripheral blood mononuclear cells. *J Thromb Haemost.* 2003;1(2):257–262.
197. Nawas SI, Doherty JC, Vigneswaran WT, et al. Cardiopulmonary bypass increases coronary IL-8 in diabetic patients without evidence of reperfusion injury. *J Surg Res.* 1999;84(1):46–50.
  198. Engelman RM, Rousou JA, Flack JE, Deaton DW, Kalfin R, Das DK. Influence of steroids on complement and cytokine generation after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(3):801–804.
  199. Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, et al. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  and Tumor Necrosis Factor Receptors in the Failing Human Heart. *Circulation.* 1996;93(4):704–711.
  200. Qing M, Vazquez-Jimenez JF, Klosterhalfen B, et al. Influence of temperature during cardiopulmonary bypass on leukocyte activation, cytokine balance, and post-operative organ damage. *Shock.* 2001;15(5):372–377.
  201. Meldrum DR, Cleveland JC, Cain BS, Meng X, Harken AH. Increased Myocardial Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  in a Crystalloid-Perfused Model of Cardiac Ischemia-Reperfusion Injury. *Ann Thorac Surg.* 1998;65(2):439–443.
  202. Hattler BG, Zeevi A, Oddis CV, Finkel MS. Cytokine induction during cardiac surgery: analysis of TNF- $\alpha$  expression pre- and postcardiopulmonary bypass. *J Card Surg.* 1995;10(4 Suppl):418–422.
  203. Jansen NJG, van Oeveren W, Gu Y j., van Vliet MH, Eijnsman L, Wildevuur CRH. Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1992;54(4):744–748.
  204. Te Velthuis H, Jansen PGM, Oudemans-van Straaten HM, Sturk A, Eijnsman L, Wildevuur CRH. Myocardial performance in elderly patients after cardiopulmonary bypass is suppressed by tumor necrosis factor. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 1995;110(6):1663–1669.
  205. Menasche P, Haydar S, Peynet J, et al. A potential mechanism of vasodilation after warm heart surgery: The temperature-dependent release of cytokines. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107(1):293–299.
  206. Starnes HF Jr, Warren RS, Jeevanandam M, et al. Tumor necrosis factor and the acute metabolic response to tissue injury in man. *J Clin Invest.* 1988;82(4):1321–1325.
  207. Bellomo R. The cytokine network in the critically ill. *Anaesth Intensive Care.* 1992;20(3):288–302.
  208. Brasil LA, Gomes WJ, Salomao R, Buffolo E. Inflammatory response after myocardial revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1998;66(1):56–59.
  209. Zegarska J, Podrzucki W, Kosieradzki M, et al. [Expression of mRNA for growth factors and cytokines in the renal artery wall of chronically rejected renal allograft]. *Pol Merkur Lekarski.* 2002;13 Suppl 1:33–36.
  210. Barath P, Fishbein MC, Cao J, Berenson J, Helfant RH, Forrester JS. Detection and localization of tumor necrosis factor in human atheroma. *Am J Cardiol.* 1990;65(5):297–302.
  211. Fahey TJ 3rd, Yoshioka T, Shires GT, Fantini GA. The role of tumor necrosis factor and nitric oxide in the acute cardiovascular response to endotoxin. *Ann Surg.* 1996;223(1):63–69.
  212. Frangogiannis NG, Lindsey ML, Michael LH, et al. Resident Cardiac Mast Cells Degranulate and Release Preformed TNF- $\alpha$ , Initiating the Cytokine Cascade in Experimental Canine Myocardial Ischemia/Reperfusion. *Circulation.* 1998;98(7):699–710.
  213. Krown KA, Page MT, Nguyen C, et al. Tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in
-

- cardiac myocytes. Involvement of the sphingolipid signaling cascade in cardiac cell death. *J Clin Invest*. 1996;98(12):2854–2865.
214. Steinberg BM, Grossi EA, Schwartz DS, et al. Heparin bonding of bypass circuits reduces cytokine release during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*. 1995;60(3):525–529.
  215. Jansen PGM, Velthuis H te, Huybregts RAJM, et al. Reduced complement activation and improved postoperative performance after cardiopulmonary bypass with heparin-coated circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;110(3):829–834.
  216. Pitarys CJ, Virmani R, Vildibill HD, Jackson EK, Forman MB. Reduction of myocardial reperfusion injury by intravenous adenosine administered during the early reperfusion period. *Circulation*. 1991;83(1):237–247.
  217. Cain BS, Meldrum DR, Dinarello CA, Meng X, Banerjee A, Harken AH. Adenosine reduces cardiac TNF-alpha production and human myocardial injury following ischemia-reperfusion. *J Surg Res*. 1998;76(2):117–123.
  218. Gurevitch J, Frolkis I, Yuhas Y, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha improves myocardial recovery after ischemia and reperfusion. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30(6):1554–1561.
  219. Niu J, Kolattukudy PE. Role of MCP-1 in cardiovascular disease: molecular mechanisms and clinical implications. *Clin Sci*. 2009;117(3):95–109.
  220. Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Tuñón J, et al. Biomarkers in cardiovascular medicine. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(6):677–688.
  221. Deo R, Khera A, McGuire DK, et al. Association among plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1, traditional cardiovascular risk factors, and subclinical atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(9):1812–1818.
  222. De Lemos JA, Morrow DA, Sabatine MS, et al. Association between plasma levels of monocyte chemoattractant protein-1 and long-term clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003;107(5):690–695.
  223. Jura J, Skalniak L, Koj A. Monocyte chemotactic protein-1-induced protein-1 (MCP-1) is a novel multifunctional modulator of inflammatory reactions. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1823(10):1905–1913.
  224. Du L, Qu X, Zhen H, et al. Reverse Apolipoprotein A-I Mimetic Peptide R-D4F Inhibits Neointimal Formation after Carotid Artery Ligation in Mice. *Am J Pathol*. 2013.
  225. Rodriguez AL, Wojcik BM, Wroblewski SK, Myers DD Jr, Wakefield TW, Diaz JA. Statins, inflammation and deep vein thrombosis: a systematic review. *J Thromb Thrombolysis*. 2012;33(4):371–382.
  226. Martín-Ventura JL, Muñoz-García B, Blanco-Colio LM, et al. Treatment with amlodipine and atorvastatin has additive effect on blood and plaque inflammation in hypertensive patients with carotid atherosclerosis. *Kidney Int Suppl*. 2008;(111):S71–74.
  227. Blanco-Colio LM, Martín-Ventura JL, de Teresa E, et al. Elevated ICAM-1 and MCP-1 plasma levels in subjects at high cardiovascular risk are diminished by atorvastatin treatment. Atorvastatin on Inflammatory Markers study: a substudy of Achieve Cholesterol Targets Fast with Atorvastatin Stratified Titration. *Am Heart J*. 2007;153(5):881–888.
  228. Menten P, Wuyts A, Van Damme J. Monocyte chemotactic protein-3. *Eur Cytokine Netw*. 2001;12(4):554–560.
  229. Siasos G, Tousoulis D, Oikonomou E, Zaromitidou M, Stefanadis C, Papavassiliou AG. Inflammatory markers in hyperlipidemia: from experimental models to clinical practice. *Curr Pharm Des*. 2011;17(37):4132–4146.
  230. Ray MJ, Calabro LJ, Sirisena T, Crawford SA, Crawford RW, Walters DL. Pre-operative platelet-bound CD40 ligand is probably associated with peri-operative cardiac events in hip and knee arthroplasty. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(6):497–503.
-

231. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al. Soluble CD40 Ligand in Acute Coronary Syndromes. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(12):1104–1111.
232. Varo N, Lemos JA de, Libby P, et al. Soluble CD40L Risk Prediction After Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2003;108(9):1049–1052.
233. Nannizzi-Alaimo L, Rubenstein MH, Alves VL, Leong GY, Phillips DR, Gold HK. Cardiopulmonary Bypass Induces Release of Soluble CD40 Ligand. *Circulation*. 2002;105(24):2849–2854.
234. Olenchock BA, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Lack of association between soluble CD40L and risk in a large cohort of patients with acute coronary syndrome in OPUS TIMI-16. *J Thromb Thrombolysis*. 2008;26(2):79–84.
235. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Garcia-Gonzalez MJ, Kaski JC. Soluble CD40 ligand:interleukin-10 ratio predicts in-hospital adverse events in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Thromb Res*. 2007;121(3):293–299.
236. Semb AG, van Wissen S, Ueland T, et al. Raised serum levels of soluble CD40 ligand in patients with familial hypercholesterolemia: downregulatory effect of statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(2):275–279.
237. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, et al. Effect of Atorvastatin on Risk of Recurrent Cardiovascular Events After an Acute Coronary Syndrome Associated With High Soluble CD40 Ligand in the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study. *Circulation*. 2004;110(4):386–391.
238. Frangogiannis NG. Chemokines in the ischemic myocardium: from inflammation to fibrosis. *Inflamm Res*. 2004;53(11):585–595.
239. Reape TJ, Groot PH. Chemokines and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1999;147(2):213–225.
240. Fischereder M. Chemokines and chemokine receptors in renal transplantation--from bench to bedside. *Acta Physiol Hung*. 2007;94(1-2):67–81.
241. Galkina E, Ley K. Leukocyte Recruitment and Vascular Injury in Diabetic Nephropathy. *JASN*. 2006;17(2):368–377.
242. Liangos O, Addabbo F, Tighiouart H, Goligorsky M, Jaber BL. Exploration of Disease Mechanism in Acute Kidney Injury Using a Multiplex Bead Array Assay: A Nested Case Control Pilot Study. *Biomarkers*. 2010;15(5):436–445.
243. Liangos O, Domhan S, Schwager C, et al. Whole Blood Transcriptomics in Cardiac Surgery Identifies a Gene Regulatory Network Connecting Ischemia Reperfusion with Systemic Inflammation. *PLoS One*. 2010;5(10).
244. Ghorbel MT, Cherif M, Mokhtari A, Bruno VD, Caputo M, Angelini GD. Off-pump coronary artery bypass surgery is associated with fewer gene expression changes in the human myocardium in comparison with on-pump surgery. *Physiol Genomics*. 2010;42(1):67–75.
245. Lu LH, Oh D-J, Dursun B, et al. Increased macrophage infiltration and fractalkine expression in cisplatin-induced acute renal failure in mice. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;324(1):111–117.
246. Oh D-J, Dursun B, He Z, et al. Fractalkine receptor (CX3CR1) inhibition is protective against ischemic acute renal failure in mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;294(1):F264–271.
247. Feng L, Chen S, Garcia GE, et al. Prevention of crescentic glomerulonephritis by immunoneutralization of the fractalkine receptor CX3CR1 rapid communication. *Kidney Int*. 1999;56(2):612–620.
248. Segerer S, Hughes E, Hudkins KL, Mack M, Goodpaster T, Alpers CE. Expression of the fractalkine receptor (CX3CR1) in human kidney diseases. *Kidney Int*. 2002;62(2):488–495.

249. Ramos MV, Fernández GC, Patey N, et al. Involvement of the fractalkine pathway in the pathogenesis of childhood hemolytic uremic syndrome. *Blood*. 2007;109(6):2438–2445.
250. Julia V. CX3CL1 in allergic diseases: not just a chemotactic molecule. *Allergy*. 2012;67(9):1106–1110.
251. Desforges NM, Hebron ML, Algarzae NK, Lonskaya I, Moussa CE-H. Fractalkine Mediates Communication between Pathogenic Proteins and Microglia: Implications of Anti-Inflammatory Treatments in Different Stages of Neurodegenerative Diseases. *Int J Alzheimers Dis*. 2012;2012.
252. Jones B, Koch AE, Ahmed S. Pathological Role of Fractalkine/CX3CL1 in Rheumatic Diseases: A Unique Chemokine with Multiple Functions. *Front Immunol*. 2012;2.
253. Avni T, Paret G, Thaler A, et al. Delta chemokine (fractalkine)--a novel mediator of pulmonary arterial hypertension in children undergoing cardiac surgery. *Cytokine*. 2010;52(3):143–145.
254. Santini F, Onorati F, Telesca M, et al. Selective pulmonary pulsatile perfusion with oxygenated blood during cardiopulmonary bypass attenuates lung tissue inflammation but does not affect circulating cytokine levels. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42(6):942–950.
255. Schinkel C, Licht K, Zedler S, et al. Interferon-gamma modifies cytokine release in vitro by monocytes from surgical patients. *J Trauma*. 2001;50(2):321–327.
256. Flohé S, Börgermann J, Lim L, Schade FU. Interferon-gamma counteracts reduced endotoxin responsiveness of whole blood following trauma and cardiopulmonary bypass. *J Endotoxin Res*. 2000;6(6):431–436.
257. Yadavalli GK, Chien JW, Wener KM, et al. Interleukin 12 and interferon-gamma synthetic deficiency is associated with dendritic cell cytopenia after cardiac surgery. *Shock*. 2005;24(1):26–33.
258. Franke A, Lante W, Kurig E, Zöller LG, Weinhold C, Markewitz A. Is interferon gamma suppression after cardiac surgery caused by a decreased interleukin-12 synthesis? *Ann Thorac Surg*. 2006;82(1):103–109.
259. Franke A, Lante W, Markewitz A, Weinhold C. In vitro restoration of post-operatively decreased IFN-gamma levels after cardiac surgery and its effect on pro- and anti-inflammatory mediators. *J Surg Res*. 2006;136(2):266–272.
260. Franke A, Lante W, Kollig E, Koeller M, Schinkel C, Markewitz A. Exogenous IL-12 and its effect on TH1/TH2 cell activity after cardiac surgery. *Shock*. 2009;32(4):366–373.
261. Christiansen JF, Hartwig D, Bechtel JFM, et al. Diseased vein grafts express elevated inflammatory cytokine levels compared with atherosclerotic coronary arteries. *Ann Thorac Surg*. 2004;77(5):1575–1579.
262. Franke A, Lante W, Kurig E, Zöller LG, Weinhold C, Markewitz A. Hyporesponsiveness of T cell subsets after cardiac surgery: a product of altered cell function or merely a result of absolute cell count changes in peripheral blood? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;30(1):64–71.
263. Galea J, Armstrong J, Gadsdon P, Holden H, Francis SE, Holt CM. Interleukin-1 beta in coronary arteries of patients with ischemic heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16(8):1000–1006.
264. Martí F, Muñoz J, Peiró M, et al. Higher cytotoxic activity and increased levels of IL-1 beta, IL-6, and TNF-alpha in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Am J Hematol*. 1995;49(3):237–239.
265. Haeffner-Cavaillon N, Roussellier N, Ponzio O, et al. Induction of interleukin-1 production in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1989;98(6):1100–1106.
266. Sablotzki A, Friedrich I, Mühling J, et al. The systemic inflammatory response syndrome

- following cardiac surgery: different expression of proinflammatory cytokines and procalcitonin in patients with and without multiorgan dysfunctions. *Perfusion*. 2002;17(2):103–109.
267. McBride WT, Allen S, Gormley SMC, et al. Methylprednisolone favourably alters plasma and urinary cytokine homeostasis and subclinical renal injury at cardiac surgery. *Cytokine*. 2004;27(2-3):81–89.
268. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum*. 1998;41(12):2196–2204.
269. Marie C, Muret J, Fitting C, Payen D, Cavaillon JM. Interleukin-1 receptor antagonist production during infectious and noninfectious systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med*. 2000;28(7):2277–2282.
270. Fisher CJ Jr, Slotman GJ, Opal SM, et al. Initial evaluation of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of sepsis syndrome: a randomized, open-label, placebo-controlled multicenter trial. *Crit Care Med*. 1994;22(1):12–21.
271. Shaw DM, Sutherland AM, Russell JA, Lichtenstein SV, Walley KR. Novel polymorphism of interleukin-18 associated with greater inflammation after cardiac surgery. *Crit Care*. 2009;13(1):R9.
272. Kumar RA, Cann C, Hall JE, Sudheer PS, Wilkes AR. Predictive value of IL-18 and SC5b-9 for neurocognitive dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth*. 2007;98(3):317–322.
273. Hazle MA, Gajarski RJ, Aiyagari R, et al. Urinary biomarkers and renal near-infrared spectroscopy predict intensive care unit outcomes after cardiac surgery in infants younger than six months of age. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013.
274. Zheng J, Xiao Y, Yao Y, et al. Comparison of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury after cardiopulmonary bypass surgery in infants and young children. *Pediatr Cardiol*. 2013;34(4):880–886.
275. Koyner JL, Garg AX, Coca SG, et al. Biomarkers predict progression of acute kidney injury after cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(5):905–914.
276. Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int*. 2006;70(1):199–203.
277. Kunes P, Holubcová Z, Kolácková M, Krejsek J. The counter-regulation of atherogenesis: a role for interleukin-33. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2010;53(3):125–129.
278. Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL Jr. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(18):1458–1465.
279. Liu Q, Turnquist HR. Implications for Interleukin-33 in solid organ transplantation. *Cytokine*. 2013.
280. Levy AE, Alexander JW. Administration of intragraft interleukin-4 prolongs cardiac allograft survival in rats treated with donor-specific transfusion/cyclosporine. *Transplantation*. 1995;60(5):405–406.
281. Szerafin T, Niederpold T, Mangold A, et al. Secretion of soluble ST2 - possible explanation for systemic immunosuppression after heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;57(1):25–29.
282. Rothenburger M, Tjan TDT, Schneider M, et al. The impact of the pro- and anti-inflammatory immune response on ventilation time after cardiac surgery. *Cytometry Part B: Clinical Cytometry*. 2003;53B(1):70–74.
283. Awad H, Abas M, Elgharably H, et al. Endogenous opioids in wound-site neutrophils of sternotomy patients. *PLoS ONE*. 2012;7(10):e47569.
284. Ferrara N, Davis-Smyth T. The Biology of Vascular Endothelial Growth Factor. *Endocrine*

- Reviews*. 1997;18(1):4–25.
285. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis. *Kidney Int*. 1999;56(3):794–814.
  286. Kendall RL, Thomas KA. Inhibition of vascular endothelial cell growth factor activity by an endogenously encoded soluble receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90(22):10705–10709.
  287. Ambati BK, Nozaki M, Singh N, et al. Corneal avascularity is due to soluble VEGF receptor-1. *Nature*. 2006;443(7114):993–997.
  288. Denizot Y, Leguyader A, Cornu E, et al. Release of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sFlt-1) during coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2007;2:38.
  289. Hatakeyama M, Imaizumi T, Sakaki H, et al. Interleukin-1 induces the expression of vascular endothelial growth factor in human pericardial mesothelial cells. *Heart Vessels*. 2007;22(2):123–127.
  290. Liu MH, Jin HK, Floten HS, et al. Vascular endothelial growth factor-mediated endothelium-dependent relaxation is blunted in spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001;296(2):473–477.
  291. Friehs I, Barillas R, Vasilyev NV, Roy N, McGowan FX, del Nido PJ. Vascular endothelial growth factor prevents apoptosis and preserves contractile function in hypertrophied infant heart. *Circulation*. 2006;114(1 Suppl):I290–295.
  292. Friehs I, Margossian RE, Moran AM, Cao-Danh H, Moses MA, del Nido PJ. Vascular endothelial growth factor delays onset of failure in pressure-overload hypertrophy through matrix metalloproteinase activation and angiogenesis. *Basic Res Cardiol*. 2006;101(3):204–213.
  293. Stewart DJ, Hilton JD, Arnold JMO, et al. Angiogenic gene therapy in patients with nonrevascularizable ischemic heart disease: a phase 2 randomized, controlled trial of AdVEGF(121) (AdVEGF121) versus maximum medical treatment. *Gene Ther*. 2006;13(21):1503–1511.
  294. Zhu K, Lai H, Guo C, Xu D, Wang C. Novel vascular endothelial growth factor gene delivery system-manipulated mesenchymal stem cells repair infarcted myocardium. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2012;237(6):678–687.
  295. Zhang Y, Li W, Ou L, et al. Targeted Delivery of Human VEGF Gene via Complexes of Magnetic Nanoparticle-Adenoviral Vectors Enhanced Cardiac Regeneration. *PLoS One*. 2012;7(7).
  296. Heilmann CAU, Attmann T, Thiem A, Haffner E, Beyersdorf F, Lutter G. Gene therapy in cardiac surgery: intramyocardial injection of naked plasmid DNA for chronic myocardial ischemia. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;24(5):785–793.
  297. Spadaccio C, Rainer A, De Marco F, et al. In situ electrostimulation drives a regenerative shift in the zone of infarcted myocardium. *Cell Transplant*. 2013;22(3):493–503.
  298. Wang Y, Zhang G, Hou Y, et al. Transplantation of microencapsulated Schwann cells and mesenchymal stem cells augment angiogenesis and improve heart function. *Mol Cell Biochem*. 2012;366(1-2):139–147.
  299. Coín Aragüez L, Murri M, Oliva Olivera W, et al. Thymus fat as an attractive source of angiogenic factors in elderly subjects with myocardial ischemia. *Age (Dordr)*. 2012.
  300. Tinahones F, Salas J, Mayas MD, et al. VEGF gene expression in adult human thymus fat: a correlative study with hypoxic induced factor and cyclooxygenase-2. *PLoS ONE*. 2009;4(12):e8213.
  301. Chung NAY, Lydakakis C, Belgore F, Blann AD, Lip GYH. Angiogenesis in myocardial infarction. An acute or chronic process? *Eur Heart J*. 2002;23(20):1604–1608.
  302. Chung NA, Lydakakis C, Belgore F, Li-Saw-Hee FL, Blann AD, Lip GYH. Angiogenesis,
-

- thrombogenesis, endothelial dysfunction and angiographic severity of coronary artery disease. *Heart*. 2003;89(12):1411–1415.
303. Cotton JM, Mathur A, Hong Y, Brown AS, Martin JF, Erusalimsky JD. Acute rise of circulating vascular endothelial growth factor-A in patients with coronary artery disease following cardiothoracic surgery. *Eur Heart J*. 2002;23(12):953–959.
304. Denizot Y, Guglielmi L, Cornu E, Nathan N. Alterations in plasma angiogenic growth factor concentrations after coronary artery bypass graft surgery: relationships with post-operative complications. *Cytokine*. 2003;24(1-2):7–12.
305. Burton PBJ, Owen VJ, Hafizi S, et al. Vascular endothelial growth factor release following coronary artery bypass surgery: extracorporeal circulation versus “beating heart” surgery. *Eur Heart J*. 2000;21(20):1708–1713.
306. Later AFL, Bruggemans EF, Romijn FPHTM, van Pelt J, Klautz RJM. A comparative study of the immune modulating properties of antifibrinolytics in cardiac surgery. *Cytokine*. 2013;61(2):438–444.
307. Ye X, Wang H, Zhou J, et al. The effect of Heparin-VEGF multilayer on the biocompatibility of decellularized aortic valve with platelet and endothelial progenitor cells. *PLoS ONE*. 2013;8(1):e54622.
308. Markewitz A, Faist E, Weinhold C, et al. Alterations of cell-mediated immune response following cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1993;7(4):193–199.
309. Wan S, LeClerc J-L, Antoine M, DeSmet J-M, Yim AP., Vincent J-L. Heparin-coated circuits reduce myocardial injury in heart or heart-lung transplantation: a prospective, randomized study. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1999;68(4):1230–1235.
310. 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(1):66–69.
311. Harig F, Feyrer R, Mahmoud FO, Blum U, von der Emde J. Reducing the post-pump syndrome by using heparin-coated circuits, steroids, or aprotinin. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;47(2):111–118.
312. Tassani P, Augustin N, Barankay A, Braun SL, Zaccaria F, Richter JA. High-dose aprotinin modulates the balance between proinflammatory and anti-inflammatory responses during coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2000;14(6):682–686.
313. Sedrakyan A, Treasure T, Elefteriades JA. Effect of aprotinin on clinical outcomes in coronary artery bypass graft surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;128(3):442–448.
314. Mangano DT, Miao Y, Vuylsteke A, et al. Mortality associated with aprotinin during 5 years following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA*. 2007;297(5):471–479.
315. Chen T-T, Jiandong-Liu, Wang G, Jiang S-L, Li L-B, Gao C-Q. Combined treatment of ulinastatin and tranexamic acid provides beneficial effects by inhibiting inflammatory and fibrinolytic response in patients undergoing heart valve replacement surgery. *Heart Surg Forum*. 2013;16(1):E38–47.
316. Graham EM, Atz AM, Gillis J, et al. Differential effects of aprotinin and tranexamic acid on outcomes and cytokine profiles in neonates undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143(5):1069–1076.
317. Hsia T-Y, McQuinn TC, Mukherjee R, et al. Effects of aprotinin or tranexamic acid on proteolytic/cytokine profiles in infants after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2010;89(6):1843–1852; discussion 1852.
318. Asehnoune K, Dehoux M, Leçon-Malas V, et al. Differential effects of aprotinin and tranexamic acid on endotoxin desensitization of blood cells induced by circulation through an isolated extracorporeal circuit. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2002;16(4):447–

- 451.
319. Casati V, Della Valle P, Benussi S, et al. Effects of tranexamic acid on postoperative bleeding and related hematochemical variables in coronary surgery: Comparison between on-pump and off-pump techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;128(1):83–91.
  320. Greilich PE, Okada K, Latham P, Kumar RR, Jessen ME. Aprotinin But Not  $\epsilon$ -Aminocaproic Acid Decreases Interleukin-10 After Cardiac Surgery With Extracorporeal Circulation Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study in Patients Receiving Aprotinin and  $\epsilon$ -Aminocaproic Acid. *Circulation*. 2001;104(suppl 1):I-265–I-269.
  321. Dorman BH, Stroud RE, Wyckoff MM, et al. DIFFERENTIAL EFFECTS OF EPSILON-AMINOCAPROIC ACID AND APROTININ ON MATRIX METALLOPROTEINASE RELEASE IN PATIENTS FOLLOWING CARDIOPULMONARY BYPASS. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008;51(4):418–423.
  322. Xu C-E, Zou C-W, Zhang M-Y, Guo L. Effects of High-Dose Ulinastatin on Inflammatory Response and Pulmonary Function in Patients With Type-A Aortic Dissection After Cardiopulmonary Bypass Under Deep Hypothermic Circulatory Arrest. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013.
  323. Zhou Q, Wang G, Gao C, Chen T. [Effect of ulinastatin on perioperative inflammatory response to coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2010;35(2):107–110.
  324. Bingyang J, Jinping L, Mingzheng L, Guyan W, Zhengyi F. Effects of urinary protease inhibitor on inflammatory response during on-pump coronary revascularisation. Effect of ulinastatin on inflammatory response. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2007;48(4):497–503.
  325. Tabardel Y, Duchateau J, Schmartz D, et al. Corticosteroids increase blood interleukin-10 levels during cardiopulmonary bypass in men. *Surgery*. 1996;119(1):76–80.
  326. Azzawi M, Hasleton PS, Grant SC, Stewart JP, Hutchinson IV. Interleukin-10 in human heart transplantation: an in situ hybridization study. The Manchester Transplant Cytokine Group. *J Heart Lung Transplant*. 1995;14(3):519–528.
  327. Bruins P, Velthuis H te, Yazdanbakhsh AP, et al. Activation of the Complement System During and After Cardiopulmonary Bypass Surgery Postsurgery Activation Involves C-Reactive Protein and Is Associated With Postoperative Arrhythmia. *Circulation*. 1997;96(10):3542–3548.
  328. Sao M, Perttilä J, Pulkki K, et al. Proinflammatory mediator response in coronary bypass surgery using a centrifugal or a roller pump. *J Extra Corpor Technol*. 1995;27(3):146–151.
  329. Ashraf SS, Tian Y, Cowan D, et al. Proinflammatory cytokine release during pediatric cardiopulmonary bypass: influence of centrifugal and roller pumps. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1997;11(6):718–722.
  330. Serraino GF, Marsico R, Musolino G, et al. Pulsatile cardiopulmonary bypass with intra-aortic balloon pump improves organ function and reduces endothelial activation. *Circ J*. 2012;76(5):1121–1129.
  331. Onorati F, Santarpino G, Tangredi G, et al. Intra-aortic balloon pump induced pulsatile perfusion reduces endothelial activation and inflammatory response following cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009;35(6):1012–1019.
  332. Onorati F, Rubino AS, Nucera S, et al. Off-pump coronary artery bypass surgery versus standard linear or pulsatile cardiopulmonary bypass: endothelial activation and inflammatory response. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37(4):897–904.
  333. Sau G. [Pre- and postdilution hemofiltration]. *G Ital Nefrol*. 2012;29 Suppl 55:S31–36.
  334. Rimmelé T, Kellum JA. High-volume hemofiltration in the intensive care unit: a blood
-

- purification therapy. *Anesthesiology*. 2012;116(6):1377–1387.
335. Cole L, Bellomo R, Journois D, Davenport P, Baldwin I, Tipping P. High-volume haemofiltration in human septic shock. *Intensive Care Med*. 2001;27(6):978–986.
336. Santarpino G, Caroleo S, Onorati F, et al. Inflammatory response after cardiopulmonary bypass: a randomized comparison between conventional hemofiltration and steroids. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2009;50(4):555–564.
337. Brancaccio G, Villa E, Girolami E, et al. Inflammatory cytokines in pediatric cardiac surgery and variable effect of the hemofiltration process. *Perfusion*. 2005;20(5):263–268.
338. Tang W, Chen Z, Wu W, et al. Renal protective effects of early continuous venovenous hemofiltration in rhabdomyolysis: improved renal mitochondrial dysfunction and inhibited apoptosis. *Artif Organs*. 2013;37(4):390–400.
339. Herrera-Gutiérrez ME, Seller-Pérez G, Arias-Verdú D, et al. A comparison of the effect of convection against diffusion in hemodynamics and cytokines clearance in an experimental model of septic shock. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;73(4):855–860.
340. Ronco C, Ricci Z, Bellomo R. Importance of increased ultrafiltration volume and impact on mortality: sepsis and cytokine storm and the role of continuous veno-venous haemofiltration. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2001;10(6):755–761.
341. Ronco C, Tetta C, Mariano F, et al. Interpreting the mechanisms of continuous renal replacement therapy in sepsis: the peak concentration hypothesis. *Artif Organs*. 2003;27(9):792–801.
342. Honoré PM, Joannes-Boyau O. High volume hemofiltration (HVHF) in sepsis: a comprehensive review of rationale, clinical applicability, potential indications and recommendations for future research. *Int J Artif Organs*. 2004;27(12):1077–1082.
343. Honoré PM, Matson JR. Extracorporeal removal for sepsis: Acting at the tissue level--the beginning of a new era for this treatment modality in septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32(3):896–897.
344. Honoré PM, Joannes-Boyau O, Gressens B. Blood and plasma treatments: the rationale of high-volume hemofiltration. *Contrib Nephrol*. 2007;156:387–395.
345. Klouche K, Cavadore P, Portales P, Clot J, Canaud B, Béraud JJ. Continuous veno-venous hemofiltration improves hemodynamics in septic shock with acute renal failure without modifying TNF $\alpha$  and IL6 plasma concentrations. *J Nephrol*. 2002;15(2):150–157.
346. Call DR, Nemzek JA, Ebong SJ, Bolgos GL, Newcomb DE, Remick DG. Ratio of Local to Systemic Chemokine Concentrations Regulates Neutrophil Recruitment. *Am J Pathol*. 2001;158(2):715–721.
347. Di Carlo JV, Alexander SR. Hemofiltration for cytokine-driven illnesses: the mediator delivery hypothesis. *Int J Artif Organs*. 2005;28(8):777–786.
348. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, et al. Super high flux hemofiltration: a new technique for cytokine removal. *Intensive Care Med*. 2002;28(5):651–655.
349. Rimmelé T, Assadi A, Cattenoz M, et al. High-volume haemofiltration with a new haemofiltration membrane having enhanced adsorption properties in septic pigs. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(2):421–427.
350. Tapia P, Chinchón E, Morales D, Stehberg J, Simon F. Effectiveness of short-term 6-hour high-volume hemofiltration during refractory severe septic shock. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;72(5):1228–1237; discussion 1237–1238.
351. Cornejo R, Downey P, Castro R, et al. High-volume hemofiltration as salvage therapy in severe hyperdynamic septic shock. *Intensive Care Med*. 2006;32(5):713–722.
352. Xie J, Yang J. [Effect of continuous high-volume hemofiltration on patients with acute respiratory distress syndrome and multiple organ dysfunction syndrome]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2009;21(7):402–404.

353. Journois D, Israel-Biet D, Pouard P, et al. High-volume, zero-balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Anesthesiology*. 1996;85(5):965–976.
354. Da Costa D, Gabrielli L, Andresen M, Downey P, Castro P. [Cardiogenic shock secondary to acute myocardial infarction managed with high volume hemofiltration: report of a case]. *Rev Med Chil*. 2009;137(10):1357–1362.
355. Laurent I, Adrie C, Vinsonneau C, et al. High-volume hemofiltration after out-of-hospital cardiac arrest: a randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46(3):432–437.
356. Gong D, Zhang P, Ji D, et al. Improvement of immune dysfunction in patients with severe acute pancreatitis by high-volume hemofiltration: a preliminary report. *Int J Artif Organs*. 2010;33(1):22–29.
357. Atan R, Crosbie D, Bellomo R. Techniques of extracorporeal cytokine removal: A systematic review of the literature on animal experimental studies. *Int J Artif Organs*. 2013;36(3):149–158.
358. Li C, Zhang P, Cheng X, Chen J. High-volume hemofiltration reduces the expression of myocardial tumor necrosis factor-alpha in septic shock pigs. *Artif Organs*. 2013;37(2):196–202.
359. Zhang J, Tao L-J, Ning J-P, Xu H, Ai Y-H, Zhao S-P. [Effects of high-volume hemofiltration on serum levels of tumor necrosis factor and its receptors in patients with multiple organ dysfunction syndromes]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2004;16(2):81–84.
360. Chu L-P, Zhou J-J, Yu Y-F, Huang Y, Dong W-X. Clinical effects of pulse high-volume hemofiltration on severe acute pancreatitis complicated with multiple organ dysfunction syndrome. *Ther Apher Dial*. 2013;17(1):78–83.

# ANEXO 1. APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO



**HOSPITAL DE LA  
SANTA CREU I  
SANT PAU**  
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Sant Antoni M. Claret, 167 • 08025 Barcelona  
Tel. 93 291 90 00 • Fax: 93 291 94 27  
E-mail: [santpau@hsp.santpau.es](mailto:santpau@hsp.santpau.es)  
[www.santpau.es](http://www.santpau.es)

**DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

**Dña Milagros Alonso Martínez**, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona,

**CERTIFICA**

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor **Dr. J.M. PADRÓ / CIRUGÍA CARDÍACA**, para que se realice el ensayo clínico titulado: **"Cirugía coronaria sin circulación extracorpórea versus cirugía coronaria con mini-circulación extracorpórea: comparación del nivel de hemodilución y de la tasa de transfusión"**.

Código: **MECC-1**  
Nº EudraCT: **No Procede**  
Ref. HSCSP: **EC/08/011/2689**

Y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.

La capacidad de los investigadores y las instalaciones y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como el plan de reclutamiento de los sujetos.

El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por tanto este CEIC acepta que dicho ensayo clínico sea realizado en el **Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona)** por el Dr. C. Muñoz como investigador principal.

Lo que firmo en Barcelona, a 27 de Febrero de 2008.





**HOSPITAL DE LA  
SANTA CREU I  
SANT PAU**  
COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA

**Dra. Milagros Alonso Martínez**

Fundació de Gestió Sanitària del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau - NIF G-35.390.094  
 CSB Consorci Sanitari de Barcelona  
 4020 731

## ANEXO 2: CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO



**HOSPITAL DE LA  
SANTA CREU I  
SANT PAU**  
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

Sant Antoni M. Claret, 167 • 08025 Barcelona  
Tel. 93 291 90 00 • Fax: 93 291 94 27  
E-mail: santpau@hsp.santpau.es  
www.santpau.es

**CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO**

Don Miquel Quer Agustí, en su calidad de Director Médico de la Fundació de Gestió Sanitària de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y vista la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica,

**CERTIFICA:**

Que conoce la propuesta del promotor **Dr. J.M. PADRÓ / CIRUGÍA CARDÍACA**, para que sea realizado en este Centro el ensayo clínico titulado: "Cirugía coronaria sin circulación extracorpórea versus cirugía coronaria con mini-circulación extracorpórea: comparación del nivel de hemodilución y de la tasa de transfusión".

CÓDIGO: **MECC-1**  
EUDRACT: **No Procede**  
INVESTIGADOR PRINCIPAL: **Dr. Christian Muñoz**

Que está de acuerdo con el contrato firmado entre el centro y el promotor en el que se especifican todos los aspectos económicos de este ensayo clínico.

Que acepta la realización de dicho ensayo clínico en este Centro.

Lo que firma en Barcelona, a 23 de Mayo de 2008.





Fundació de Gestió Sanitària de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau - NIF G-59.780.494  
CIB Consorcio Sanitari de Barcelona  
4008.751