

Tesis doctoral

Departament de Medicina

ANÁLISIS DE LA ENDOTOXEMIA EN EL POSTOPERATORIO DE CIRUGÍA CARDIACA

Ana Campos Gómez

Teresa Tomaasa
Jaume Ferdandez Llamazares

Directores

A mis Yagüe, **Berta, Teo y Olga**, por ser el motor de mi día a día. Por demostrarme que el amor incondicional existe.

A **Egmont**, por su paciencia, apoyo constante y por estar siempre.

A **mamá**, porque aunque hace mucho tiempo que ya no estás, siempre estarás ahí.

A **papá**, por tu forma de ser, en la que cada día me veo más identificada. Por tu ayuda en todo y en este proyecto.

A los Campos, **Esther** y **Oscar**, ese gran clan familiar. A mis cuñados y sobrinas.

A **Laia**, por hacerme tía y madrina.

AGRADECIMIENTOS

Con estas líneas quiero expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que de un modo u otro han contribuido a la realización de este trabajo, tanto a aquellas que no menciono como a las nombradas a continuación.

Mi primer agradecimiento va dirigido a mis directores de tesis, por su tesón, dedicación y ánimo, sin ellos habría sido imposible este trabajo:

A la **Dra. Teresa María Tomasa Irriguible**, ante todo excelente compañera, por estar a mi lado desde el principio. Por sus ideas y su seguimiento constante en este proyecto, por su tiempo y su infinita paciencia. Sin sus ideas, apoyo y constancia este proyecto difícilmente habría visto su fin.

A la **Dra. Maria Luisa Cámara Rosell**, por su predisposición, conocimientos e infinita paciencia.

Al profesor **Jaime Fernández-Llamazares Rodríguez**, director de esta tesis, por la orientación, el seguimiento y la supervisión rigurosa de la misma.

Al doctor **Jordi Klamburg Pujol** por su continua motivación, por hacerme ver la importancia de realizar este proyecto. Por las facilidades que me ha brindado para poder realizar el trabajo.

Al doctor **José Antonio Moreno Molina**, buen compañero, práctico y pragmático.

Asimismo quiero agradecer expresamente a mis compañeros de la Unidad de Postoperatorio de Cirugía Cardíaca que han vivido conmigo la realización del estudio, por su amistad y colaboración, en especial a las

doctoras **Soledad Just, Pilar Ricart y Maite Misis**, así como también a todo el personal del Servicio de Medicina Intensiva.

A todo el personal de enfermería, auxiliares y celadores, por su ayuda constante y desinteresada, confianza y trabajo compartido.

De la misma manera, quiero agradecer a los médicos del equipo multidisciplinar que atiende al paciente de cirugía cardiaca.

A los cirujanos del Servicio de Cirugía Cardiaca, **Xavier Ruyra, María Luisa Cámara, Luis Delgado, Bernat Romero, Claudio Fernández y Elisabet Berastegui** por aceptar el proyecto sin reservas y su máxima colaboración.

A la enfermería de perfusión **Domènec y Olga**, por sus conocimientos y su soporte técnico.

También quiero agradecer al Servicio de Microbiología porque sin su colaboración este proyecto no habría sido posible, en especial a la **Dra. Montserrat Giménez**, siempre predispuesta y aportando conocimientos, y a **Elena Jordana** por realización de las medidas de endotoxemia.

Mención especial merece el profesor **Josep Roca**, por su interés en el estudio y su ayuda incondicional para realizar el análisis estadístico de este proyecto.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN

a. NOCIONES PRELIMINARES.....	1
b. LOS INICIOS DE LA CIRUGÍA CARDIACA CON CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA	3
c. HISTORIA DE LA EVOLUCIÓN DEL SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA EN CIRUGÍA CARDIACA.....	7
d. CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA (CEC)	8
e. RESPUESTA INFLAMATORIA	10
i. SIRS EN CIRUGÍA CARDIACA	14
ii. SIRS Y CEC.....	17
iii. FASE TEMPRANA: ACTIVACIÓN POR CONTACTO	17
iv. FASE TARDÍA: ISQUEMIA REPERFUSIÓN Y ENDOTOXEMIA	18
f. ACTIVACIÓN DEL SISTEMA INMUNE	21
g. EL ENDOTELIO VASCULAR.....	21
i. FACTORES PREDISPONIENTES.....	29
ii. FACTORES PREOPERATORIOS	29
iii. FACTORES INTRAOPERATORIOS.....	29
h. IMPLICACIONES CLÍNICAS DE LA SIRS	32
1. COMPLICACIONES RESPIRATORIAS.....	33
2. COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES.....	34
3. COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES	34
4. COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS.....	35
5. COMPLICACIONES RENALES.....	35
6. COMPLICACIONES HEMATOLÓGICAS	36
7. OTRAS.....	36

i.	ESCALAS PRONÓSTICAS.....	37
	i. ESCALA DE RIESGO PREOPERATORIO.....	37
	ii. ESCALAS DE RIESGO EN EL POSTOPERATORIO.....	38
j.	INFECCIONES EN CIRUGÍA CARDIACA.....	39
k.	ENDOTOXINA Y RESPUESTA INFLAMATORIA.....	41
l.	TRASLOCACIÓN BACTERIANA Y ENDOTOXEMIA.....	46
	i. DEFINICIÓN.....	46
	ii. MICROBIOLOGÍA.....	47
	iii. CONTROVERSIAS.....	48
	iv. BARRERA INTESTINAL.....	49
	v. LESIÓN DE LA BARRERA.....	50
	vi. CONDICIONANTES DE LA TRASLOCACIÓN BACTERIANA.....	51
	vii. HIPOPERFUSIÓN INTESTINAL DURANTE LA CEC.....	52
	viii. ALTERACIONES DEL FLUJO INTESTINAL: ISQUEMIA Y REPERFUSIÓN.....	54
m.	ENDOTOXEMIA EN CIRUGÍA CARDIACA.....	57
	i. ENDOTOXEMIA EXÓGENA.....	58
n.	DETECCIÓN DE ENDOTOXINAS.....	60
o.	TRATAMIENTO DEL SIRS.....	64
	i. ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS:.....	65
	1. CORTICOIDES.....	65
	2. INHIBIDORES DE LAS SERINPROTEASAS.....	65
	3. INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA.....	66
	4. ANTIOXIDANTES.....	66
	5. DADORES DE ON.....	66
	ii. ESTRATEGIAS MECÁNICAS:.....	67
	1. HEMOFILTRACIÓN.....	67

2.	FILTROS DE DEPLECCIÓN DE LEUCOCITOS	67
3.	HIPOTERMIA	67
4.	TIPO DE FLUJO.....	67
5.	BIOCOMPATIBILIDAD DE LOS CIRCUITOS.	67
6.	CIRUGÍA SIN CEC	68
p.	TRATAMIENTO ANTIENDOTOXINA	69
i.	DESCONTAMINACIÓN DIGESTIVA SELECTIVA	69
ii.	ANTICUERPOS ANTIENDOTOXINA	69
iii.	ANTAGONISTA DEL RECEPTOR TLR4	70
iv.	MEJORÍA DE LA CIRCULACIÓN ESPLÁCNICA.....	70
v.	HEMOPERFUSIÓN	70
2.	MOTIVACIÓN DEL ESTUDIO	73
3.	HIPÓTESIS.....	75
4.	OBJETIVOS DEL ESTUDIO	77
5.	METODOLOGÍA	79
i.	UNIDAD DONDE SE REALIZÓ EL ESTUDIO	79
ii.	DISEÑO DEL ESTUDIO	79
iii.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	79
iv.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	79
v.	VARIABLES PREOPERATORIAS	80
1.	VARIABLES INTRAOPERATORIAS.....	80
2.	VARIABLES POSTOPERATORIAS	81
3.	EVOLUCIÓN DEL PACIENTE	83
vi.	RESUMEN Y ESQUEMA DEL ESTUDIO.....	83

4.	VARIABLES HEMODINÁMICAS Y RESPIRATORIAS	116
5.	GRADO DE HIPOTERMIA.....	119
6.	AMINAS VASOACTIVAS.....	119
7.	TRANSFUSIONES INTRAOPERATORIAS.....	121
8.	PROFILAXIS ANTIBIÓTICA.....	124
vi.	VARIABLES POSTOPERATORIAS	125
1.	VALORES DE ENDOTOXEMIA	126
2.	ESCALA PRONÓSTICA EN EL POSTOPERATORIO	127
3.	PROCALCITONINA.....	128
4.	MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA	131
a.	TENSIÓN ARTERIAL MEDIA.....	132
b.	FRECUENCIA CARDIACA.....	132
c.	ÍNDICE CARDIACO	133
d.	PRESIÓN VENOSA CENTRAL DE OXÍGENO	133
e.	SATURACIÓN VENOSA CENTRAL MIXTA	134
5.	MONITORIZACIÓN RESPIRATORIA	136
6.	MONITORIZACIÓN DE LA TEMPERATURA	139
7.	EVOLUCIÓN ANALÍTICA.....	140
a.	HEMOGRAMA Y COAGULACIÓN.....	140
b.	BIOQUÍMICA	146
8.	ESCALA DE DISFUNCIÓN MULTIÓRGÁNICA SOFA	152
9.	COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS	154

a.	COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES	155
b.	COMPLICACIONES RESPIRATORIAS.....	156
c.	COMPLICACIONES RENALES.....	156
d.	COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS.....	156
e.	COMPLICACIONES DIGESTIVAS	157
f.	INFECCIONES	157
g.	SIRS	158
10.	TÉCNICAS	159
vii.	EVOLUCIÓN	163
1.	ESTANCIA EN UCI Y HOSPITALARIA.....	164
2.	ESTANCIA EN UCI.....	164
3.	ESTANCIA HOSPITALARIA.....	165
4.	MORTALIDAD EN UCI.....	167
b.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO UNIVARIANTE	168
i.	VARIABLES PREOPERATORIAS	170
	FACTORES DE RIESGO PREOPERATORIO DE PRESENTAR	
	ENDOTOXEMIA.....	171
1.	FACTORES DEMOGRÁFICOS.....	171
2.	ANTECEDENTES PATOLÓGICOS.....	171
3.	ANTECEDENTES CARDIOLÓGICOS	173
4.	TIPO DE CIRUGÍA.....	173
5.	RELACIÓN ENTRE LA ENDOTOXEMIA ELEVADA	
	Y EL EuroSCORE	174
ii.	VARIABLES INTRAOPERATORIAS.....	175
	RELACIÓN ENTRE LA PRESENCIA DE ENDOTOXEMIA Y	
	LAS VARIABLES INTRAOPERATORIAS	176
1.	PRIORIDAD DE LA CIRUGÍA.....	176

2.	VARIABLES QUIRÚRGICAS	176
3.	RELACIÓN ENTRE LA ENDOTOXEMIA Y TIEMPO DE CEC Y TIEMPO DE ISQUEMIA.....	176
4.	VARIABLES HEMODINÁMICAS	177
5.	VARIABLES RESPIRATORIAS	178
6.	GRADO DE HIPOTERMIA.....	178
7.	RELACIÓN ENTRE LA ENDOTOXEMIA Y LA NECESIDAD DE AMINAS VASOACTIVAS DURANTE LA INTERVENCIÓN.....	178
8.	RELACIÓN ENTRE LA ENDOTOXEMIA Y LA DOSIS DE AMINAS VASOACTIVAS RECIBIDAS DURANTE LA INTERVENCIÓN.....	179
9.	TRASNfusionES INTRAOPERATORIAS	180
10.	PROFILAXIS ANTIBIÓTICA.....	182
iii.	VARIABLES POSTOPERATORIAS	183
	RELACIÓN ENTRE LA ENDOTOXEMIA Y LAS VARIABLES POSTOPERATORIAS	184
1.	APACHE II Y ENDOTOXEMIA.....	184
2.	PROCALCITONINA Y ENDOTOXEMIA	185
3.	MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA Y ENDOTOXEMIA	186
4.	NECESIDAD DE AMINAS VASOACTIVAS Y ENDOTOXEMIA	187
5.	MONITORIZACIÓN RESPIRATORIA Y ENDOTOXEMIA	188
6.	MONITORIZACIÓN DE LA TEMPERATURA Y ENDOTOXEMIA	189
7.	EVOLUCIÓN ANALÍTICA Y ENDOTOXEMIA ...	190
a.	HEMOGRAMA Y COAGULACIÓN.....	190

b.	BIOQUÍMICA Y PCR.....	192
8.	ESCALA DE DISFUNCIÓN MULTIÓRGÁNICA SOFA Y ENDOTOXEMIA	193
9.	RELACIÓN ENTRE LA ENDOTOXEMIA Y LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES.....	194
a.	COMPLICACIONES Y TÉCNICAS CARDIOVASCULARES	195
b.	COMPLICACIONES Y TÉCNICAS RESPIRATORIAS	195
c.	COMPLICACIONES Y TÉCNICAS RENALES	195
d.	COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS.....	195
e.	COMPLICACIONES DIGESTIVAS	195
f.	RELACIÓN ENTRE LA ENDOTOXEMIA Y LAS INFECCIONES POSTOPERATORIAS.	200
10.	RELACIÓN ENTRE LA ENDOTOXEMIA Y LAS TRANSFUSIONES.....	201
11.	RELACIÓN ENTRE LA ENDOTOXEMIA Y LAS VARIABLES POSTOPERATORIAS RELACIONADAS CON LA SIRS.	202
12.	ENDOTOXEMIA Y PARÁMETROS DE LA INFLAMACIÓN EN EL SUBGRUPO DE PACIENTES NO INFECTADOS.....	203
13.	GENERACIÓN DE UNA NUEVA VARIABLE “INFLAMACIÓN”	204
iv.	EVOLUCIÓN	205
	RELACIÓN ENTRE LA ENDOTOXEMIA Y LA EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA	206

1.	ENDOTOXEMIA Y ESTANCIA POSTOPERATORIA	206
	
a.	ESTANCIA EN UCI.....	206
b.	ESTANCIA HOSPITALARIA.....	207
	ENDOTOXEMIA Y MORTALIDAD EN UCI..	208
2.	EVOLUCIÓN DEL SUBGRUPO DE INFECTADOS	209
	
a.	ESTANCIA EN UCI.....	209
b.	ESTANCIA HOSPITALARIA.....	210
c.	MORTALIDAD EN UCI.....	211
3.	EVOLUCIÓN DEL SUBGRUPO DE INFECCIÓN PRECOZ	211
	
c.	ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	212
	
1.	VASCULOPATÍA PERIFÉRICA	213
	
2.	TRANSFUSIONES INTRAOPERATORIAS.....	213
3.	COMPLICACIONES DIGESTIVAS	214
	
4.	INFECCIÓN PRECOZ	215
	
7.	DISCUSIÓN	217
	
a.	ENDOTOXEMIA	219
	
i.	TÉCNICA DIAGNÓSTICA	219
	
ii.	MOMENTO DE LA DETERMINACIÓN	222
	
iii.	CRITERIOS DE ALTO RIESGO DE ENDOTOXEMIA.....	223
b.	FACTORES PREOPERATORIOS.....	224
c.	FACTORES INTRAOPERATORIOS.....	226
d.	IMPLICACIÓN PRONÓSTICA DE LA ENDOTOXEMIA	231
	
i.	RESPUESTA INFLAMATORIA.....	232
ii.	COMPLICACIONES Y TÉCNICAS	236
	

e. TRASLOCACIÓN BACTERIANA	238
f. EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA	242
i. MORTALIDAD EN UCI.....	243
8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	245
9. RESUMEN.....	247
10. CONCLUSIONES	251
11. BIBLIOGRAFÍA.....	253
12. ABREVIATURAS	263
13. HOJAS ANEXAS Y APÉNDICES.....	267
14. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....	279

INDICE DE TABLAS

TABLA 1. DEFINICIONES Y CRITERIOS DE SEPSIS.....	11
Tabla 2. Mortalidad en UCI y nº de criterios SRIS al ingreso	13
Tabla 3. Estratificación del riesgo y factores precipitantes	16
Tabla 4. Localización de la infección postoperatoria en nuestra unidad a lo largo de los años..	39
Tabla 5. Estrategias farmacológicas para atenuar la respuesta inflamatoria de la CEC.....	64
Tabla 6. Estrategias mecánicas para atenuar la respuesta inflamatoria de la CEC	65
Tabla 7 Vías, drenajes y sondas presentes en el momento del ingreso y el momento de su retirada.....	87
Tabla 8. Distribución por años de los pacientes incluidos en el estudio	96
Tabla 9: Características demográficas de los pacientes	102
Tabla 10. Antecedentes patológicos.....	104
Tabla 11. Factores de riesgo cardiológicos.	108
Tabla 12. Distribución de cirugías	109
Tabla 13. Número de válvulas intervenidas.	110
Tabla 14. Número de vasos intervenidos	111
Tabla 15. Puntuación del EuroSCORE I.....	112
Tabla 16. Prioridad de la cirugía.	114
Tabla 17. Tiempos de CEC e isquemia	115
Tabla 18. Variables hemodinámicas y respiratorias.....	116
Tabla 19. Temperatura mínima durante la intervención	119
Tabla 20. Aminas vasoactivas administradas durante la intervención	120
Tabla 21. Transfusión de hemoderivados durante la intervención.....	121
Tabla 22. Hemoderivados transfundidos en quirófano	122
Tabla 23 Profilaxis antibiótica.	124
Tabla 24. Puntuación del APACHE II	127
Tabla 25. Valores de procalcitonina.....	128
Tabla 26. Características y evolución de los pacientes que presentaron PCT elevada	130

Tabla 27. Evolución de la tensión arterial media (TAM), frecuencia cardiaca (FC), índice cardiaco (IC), presión venosa central (PVC) y saturación venosa central (SvO2).....	131
Tabla 28. Necesidad de aminas durante el ingreso en UCI.....	135
Tabla 29. Evolución gasométrica.....	136
Tabla 30. Evolución de la temperatura.....	139
Tabla 31. Evolución del hemograma.....	140
Tabla 32. Evolución de leucocitos, bandas y eosinófilos.....	142
Tabla 33. Evolución del las plaquetas.....	144
Tabla 34. Muestra la evolución del TQ.....	145
Tabla 35. Evolución de la glicemia.....	146
Tabla 36. Valores de urea y creatinina.....	147
Tabla 37. Evolución de la mediana de la creatinina.....	147
Tabla 38. Evolución de la mediana de la urea.....	147
Tabla 39. Evolución del ionograma.....	148
Tabla 40. Evolución de la amilasemia.....	149
Tabla 41. Evolución de los valores de lactado.....	150
Tabla 42. Valores de la PCR.....	151
Tabla 43. Valores de SOFA.....	153
Tabla 44. Complicaciones en función de la endotoxemia.....	155
Tabla 45. Complicaciones cardiovasculares.....	155
Tabla 46. Complicaciones respiratorias.....	156
Tabla 47. Complicaciones renales.....	156
Tabla 48. Complicaciones neurológicas.....	156
Tabla 49. Complicaciones digestivas.....	157
Tabla 50. Infecciones.....	157
Tabla 51. Infecciones, origen, microorganismo, repercusión sistémica y día de evolución postoperatoria en el momento de la infección.....	158
Tabla 52. Endotoxemia e infección postoperatoria precoz.....	158
Tabla 53. Valores de endotoxemia de los pacientes con infección precoz.....	158

Tabla 54. SIRS.	159
Tabla 55. Técnicas realizadas durante el ingreso en la UCI.....	159
Tabla 56. Endotoxemia y balón de contrapulsación aórtico.....	160
Tabla 57. Endotoxemia y requerimiento de reintubación	160
Tabla 58. Endotoxemia y requerimiento de ventilación mecánica no invasiva	161
Tabla 59. Endotoxemia y requerimiento hemofiltración.....	162
Tabla 60. Estancia en UCI.....	164
Tabla 61. Estancia hospitalaria.....	165
Tabla 62. Reingreso en la UCI.....	166
Tabla 63. Mortalidad	167
Tabla 64. Momento del éxitus, causa y valor de endotoxemia.	167
Tabla 65. Asociación entre la endotoxemia y las variables demográficas edad e IMC	171
Tabla 66. Asociación entre la endotoxemia y las diferentes variables cualitativas.....	172
Tabla 67. Relación entre endotoxemia y los antecedentes cardiológicos	173
Tabla 68. Relación entre la endotoxemia y tipo de cirugía.....	173
Tabla 69. Relación entre los tiempos de CEC y CLAO y la endotoxemia.	177
Tabla 70. Relación entre los tiempos de CEC superiores a 120 minutos y CLAO superior a 90 minutos y la endotoxemia.	177
Tabla 71. Asociación entre endotoxemia y la transfusión de CH en quirófano	180
Tabla 72. Relación entre la endotoxemia y la profilaxis antibiótica recibida.	182
Tabla 73. Relación entre la endotoxemia y la PCT al ingreso y a las 24h	185
Tabla 74. Relación entre valores elevados de endotoxemia y parámetros hemodinámicos.....	186
Tabla 75. Relación entre valores de endotoxemia y la necesidad de aminas vasoactivas.....	187
Tabla 76. Relación entre valores de la gasometría arterial y la endotoxemia	188
Tabla 77. Asociación entre la temperatura durante la estancia en UCI y la endotoxemia	189
Tabla 78. Relación entre valores del hemograma y de la coagulación con la endotoxemia.	191
Tabla 79 Relación entre entre valores del hemograma y coagulación con la endotoxemia.....	191
Tabla 80. Relación entre valores de la bioquímica y la endotoxemia	192
Tabla 81. Relación entre endotoxemia y el SOFA.....	193

Tabla 82. Relación entre la endotoxemia y la aparición de complicaciones postoperatorias....	194
Tabla 83. Relación entre la endotoxemia y la aparición de complicaciones digestivas	196
Tabla 84. Relación entre la endotoxemia y la aparición de complicaciones digestivas relevantes	197
Tabla 85. Univariante de las complicaciones digestivas y parámetros preoperatorios	198
Tabla 86. Univariante de las complicaciones digestivas y los parámetros peroperatorios.....	199
Tabla 87. Relación entre la infección postoperatoria precoz y la endotoxemia.....	200
Tabla 88. Relación entre el SIRS y la endotoxemia.....	202
Tabla 89. Relación entre los parámetros de la inflamación y la endotoxemia en el global de la muestra y en el subgrupo de pacientes no infectados.....	203
Tabla 90. Relación entre la estancia en UCI como variable continua y la presencia de endotoxemia.....	206
Tabla 91. Estudio bivariante de estancia en UCI	207
Tabla 92. Relación entre la estancia en el hospital y la presencia de endotoxemia	207
Tabla 93. Estudio bivariante de estancia hospitalaria	207
Tabla 94. Relación entre los éxitus y la presencia de endotoxemia.	208
Tabla 95. Distribución de la estancia en la UCI en los pacientes infectados y no infectados...	209
Tabla 96. Relación entre la estancia en la UCI y los pacientes infectados.....	209
Tabla 97. Relación entre la estancia en el hospital y los pacientes infectados.....	210
Tabla 98. Relación entre las complicaciones infecciosas y los éxitus en UCI.....	211
Tabla 99 Estudio multivariado de predictores de endotoxemia	213
Tabla 100. Estudio univariante y multivariante que muestra la relación entre las complicaciones digestivas importantes y las variables estudiadas.....	214
Tabla 101. Estudio univariante entre la endotoxemia y factores de riesgo preoperatorios	215

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema de la CEC	8
Figura 2. Secuencia desencadenante del SIRS tras la CEC.	17
Figura 3. Respuesta inmune a la CEC.....	21
Figura 4. Activación endotelial por la CEC	22
Figura 5. Vías de activación de la coagulación.....	25
Figura 6. Curso clínico del SIRS.....	32
Figura 7. Microorganismos aislados en los cultivos postoperatorios.....	40
Figura 8. Estructura esquemática del LPS.....	41
Figura 9. Estructura esquemática de la cubierta de una célula de E. Coli K-12.....	42
Figura 10. Lisis de bacteria Gram-negativa	43
Figura 11. Cascada de eventos asociados con la endotoxemia	44
Figura 12. Barrera intestinal: componentes involucrados en la traslocación bacteriana.....	51
Figura 13. Corte longitudinal de la pared intestinal	55
Figura 14. Esquema de la prueba de quimioluminiscencia diagnóstica EAA.....	62
Figura 15: Esquema de las variables recogidas.....	84
Figura 16: Esquema de la reacción de quimioluminiscencia	90
Figura 17. Proceso de determinación de la endotoxina descrito en la ficha técnica del fabricante.	90
Figura 18. Esquema de valores de endotoxemia y su correspondiente traducción clínica.....	91
Figura 19. SEXO.....	102
Figuras 20 y 21. EDAD.....	103
Figuras 22 y 23. IMC	103
Figura 24. HTA	105
Figura 25. DM.....	105
Figura 26. DLP.....	106
Figura 27. VASCULOPATIA.....	106
Figura 28. FUMADOR	107
Figura 29. I. RENAL.....	107

Figuras 30 y 31. FE.....	108
Figura 32. CIRUGIA.....	109
Figura 33. Número de Válvulas	110
Figura 34. Número de Vasos.....	111
Figuras 35 y 36. EuroSCORE.	112
Figura 37. PRIORIDAD.....	114
Figuras 38 y 39. CEC	115
Figuras 40 y 41. ClAo.....	116
Figuras 42 y 43. IC.....	117
Figuras 44 y 45. TAM.....	117
Figuras 46 y 47. FC.....	118
Figuras 48 y 49. PAFI.....	118
Figuras 50 y 51. T_ min	119
Figura 52. FARMACOS QUIRÓFANO.....	120
Figuras 53 y 54. CHq	122
Figuras 55 y 56. Plaquetasq.....	122
Figuras 57 y 58. Plasmaq	123
Figuras 59 y 60. Cell_Saver	123
Figura 61. PROFILAXIS ANTIBIÓTICA.....	124
Figura 62. ENDOTOXEMIA.....	126
Figura 63. Distribución de los valores de endotoxemia.	126
Figura 64. APACHE_II.....	127
Figura 65. Evolución de la PCT	128
Figuras 66 y 67. PCT_i	129
Figuras 68 y 69. PCT_1d.....	129
Figura 70. Evolución de la mediana de la TAM	132
Figura 71. Evolución de la mediana de la FC	132
Figura 72. Evolución de la mediana del IC	133
Figura 73. Evolución de la mediana de la PVC	133

Figura 74. Evolución de la mediana de la SvO2	134
Figura 75. Evolución de la mediana de la PAFL.....	137
Figura 76. Evolución de la mediana del pH.....	137
Figura 77. Evolución de la mediana de la pCO2.....	138
Figura 78. Evolución de la mediana del HCO3.....	138
Figura 79. Evolución de la mediana de la temperatura	139
Figura 80. Evolución de la mediana del Hto	141
Figura 81. Evolución de la mediana de la hemoglobina	141
Figura 82. Evolución de la mediana del recuento de leucocitos	142
Figura 83. Evolución de la mediana de las bandas.....	143
Figura 84. Evolución de la mediana de los eosinófilos.....	143
Figura 85. Evolución de la mediana de las plaquetas.....	144
Figura 86. Evolución de la mediana del tiempo de Quick	145
Figura 87. Evolución de la mediana de la glicemia	146
Figura 88. Evolución de la mediana del sodio.	148
Figura 89. Evolución de la mediana del potasio	148
Figura 90. Evolución de la mediana de la amilasemia	149
Figura 91. Evolución de la mediana de los niveles de lacto.....	150
Figura 92. Evolución de la mediana de los niveles de la PCR.....	151
Figura 93. Mediana de los valores de SOFA.....	152
Figura 94. Complicaciones observadas durante el ingreso en UCI.....	154
Figura 95. BCPAo.....	159
Figura 96. ReIOT	160
Figura 97. VMNI.....	161
Figura 98. HEMOFILT	162
Figura 99. TRASFUSIONES	162
Figuras 100 y 101. ESTU	165
Figuras 102 y 103. ESTANCIA_ HOSP.....	165
Figura 104. REINGRESO	166

Figura 105. EXITUS	167
Figura 106. Ratio de probabilidad de la asociación entre la vasculopatía periférica y la endotoxemia	172
Figura 107. Ratio de probabilidad de la asociación entre la cirugía valvular y la endotoxemia.	174
Figura 108. Ratio de probabilidad de la asociación entre la transfusión de concentrados de hematíes y la endotoxemia	181
Figura 109. Ratio de probabilidad de la asociación entre la puntuación del APACHE II y la endotoxemia	184
Figura 110. Ratio de probabilidad de la asociación entre la endotoxemia y la aparición de complicaciones digestivas.	196
Figura 111. Ratio de probabilidad de la asociación entre la endotoxemia y la aparición de complicaciones digestivas relevantes	197
Figura 112. Ratio de probabilidad de la asociación entre la endotoxemia y la aparición de infección postoperatoria precoz.	200
Figura 113. Ratio de probabilidad de la asociación entre la endotoxemia y la presencia de SIRS.	202
Figura 114. Relación entre la estancia en el hospital y los pacientes infectados vs no infectados	210
Figura 115. Ratios de probabilidad de los predictores de endotoxemia	213
Figura 116. Ratio de probabilidad del análisis multivariante	214

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustraciones 1 y 2. Imagenes del Dr Gibbon y la máquina corazón pulmón Mayo-Gibbon. Reproducción de Circulation 2007	4
Ilustración 3. Intervención realizada por el Dr. Lillehei los años 50. Imagen obtenida del Lillehei Heart Institute.	5
Ilustración 4. Bomba de CEC utilizada en la actualidad.	6

INDICE DE APÉNDICES

Apéndice A. Hoja de consentimiento informado	267
Apéndice B: Hoja de información al paciente/representante legal	268
Apéndice C. Registro de variables.	269
Apéndice D. APACHE II score (<i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation</i>).....	272
Apéndice E: SOFA score (<i>Sepsis related Organ Failure Assessment</i>):.....	273
Apéndice F: EuroSCORE (<i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation</i>).	274

INTRODUCCIÓN

NOCIONES PRELIMINARES

Desde los años 50 en que se abrió el camino de la cirugía cardíaca, el desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas, los avances en los métodos de circulación extracorpórea (CEC), la protección miocárdica y los tratamientos en cuidados intensivos hacen que la mortalidad de estos pacientes haya disminuido de casi el 100%¹ hasta un 4-6%² en la actualidad.

No obstante, desde hace años esta mortalidad se ha mantenido estable en estos rangos de 4-5%. Quizás esto se deba a la mayor comorbilidad, complejidad o edades avanzadas de los pacientes operados.

El descenso de la mortalidad hasta este 6% se ha conseguido al haberse profundizado en el conocimiento de la fisiopatología de la lesión relacionada con el uso de este sistema extracorpóreo. Los nuevos materiales que se utilizan, llamados biocompatibles, han conseguido reducir la intensidad del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Actualmente, se están realizando cirugías con CEC con hipotermias moderadas e incluso con normotermia, que evitan trastornos graves de la coagulación, así como la vasoconstricción. Además de todos los avances tecnológicos conseguidos en el ámbito de la CEC, y persiguiendo el objetivo de mejorar los resultados de la cirugía cardíaca minimizando la respuesta inflamatoria, se han ido desarrollando procedimientos alternativos como son la cirugía mínimamente invasiva, la cirugía sin circulación extracorpórea (SINCEC) y la cirugía con un mínimo circuito extracorpóreo (MECC).

Todos estos avances relacionados con la CEC, no sólo han permitido reducir la mortalidad hasta estas cifras tan bajas sino que también han conseguido disminuir las complicaciones postoperatorias y, de esta manera, reducir los tiempos de estancia en unidades de intensivos y hospitalarias.

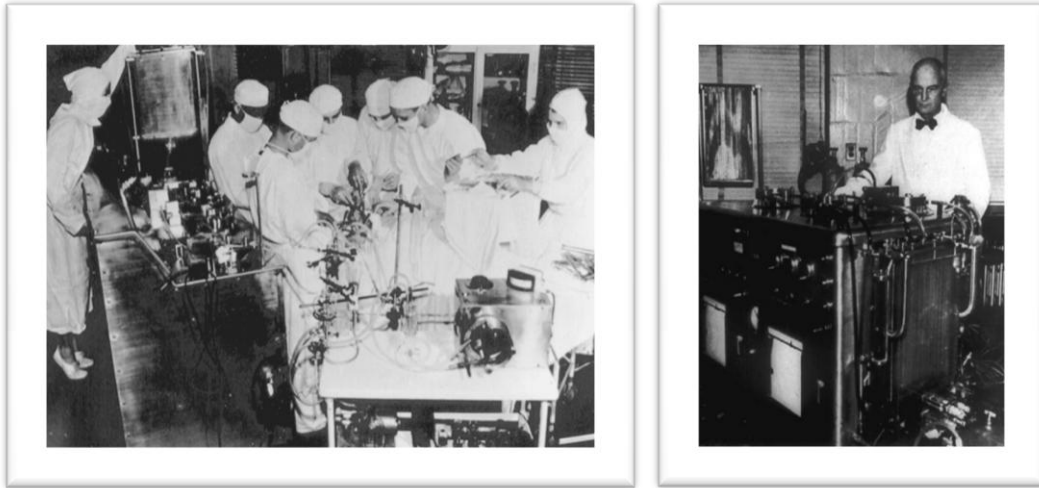
La estancia hospitalaria depende del riesgo quirúrgico y de las complicaciones postoperatorias. En general, es de una semana² pero se puede doblar o triplicar en caso de complicaciones. La infección aumenta el riesgo de muerte y la estancia hospitalaria.

Los mayores predictores de infección hospitalaria son un índice de masa corporal (IMC) mayor a 40, la hemodiálisis preoperatoria, el shock cardiogénico preoperatorio, edad superior a 85 años, tratamiento inmunosupresor previo, antecedentes de Diabetes Mellitus (DM), CEC superior a 200 minutos, el uso de balón de contrapulsación intraaórtico (BCPAo) y la revascularización de más de 3 vasos²⁻⁴.

LOS INICIOS DE LA CIRUGÍA CARDIACA CON CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

A principios del siglo XX el corazón se consideraba un órgano intocable. En 1913 el prestigioso cirujano Billrooth había dicho una frase lapidaria “aquel cirujano que se atreva a operar el corazón, perderá el respeto de sus colegas”. Fue en 1923 cuando los cirujanos Culter, Levine y Beck dieron los primeros pasos de la cirugía intracardiaca cerrada realizado las primeras comisurotomías mitrales.

Tres años más tarde, en 1926, un científico soviético llamado Sergei Brukhonenko, desarrolló la primera máquina corazón-pulmón para la perfusión corporal total⁵. Esta técnica se empieza a utilizar en la década de los 50 asociada a hipotermia moderada y circulación cruzada, que consiste en el uso de la madre o el padre del paciente como una máquina de circulación extracorpórea. El primero que intentó usar esta máquina de circulación extracorpórea fue Dennis⁶, el 5 de abril del 1951, para reparar una cardiopatía congénita. El paciente, al igual que el siguiente en que lo intentó un mes más tarde, falleció en la mesa de quirófano. Sería John Lewis⁶ quien, tras un período de pruebas en el laboratorio experimental, el 2 de septiembre del 1952 llevaría a cabo con éxito el primer cierre de una comunicación interauricular en una niña de 5 años con un pinzamiento temporal de las venas cavas y una hipotermia moderada. La paciente aún está viva hoy en día. Por esas fechas, el 6 de mayo del 1953, John Gibbon⁶ realizó por primera vez, utilizando la máquina corazón-pulmón, el cierre de una CIA con éxito en un ser humano, en el Hospital Universitario Thomas Jefferson de Filadelfia¹. Durante los siguientes meses operó a varios pacientes más, la mayoría de los cuales falleció, lo que llevó a Gibbon a abandonar la técnica de la circulación extracorpórea para corregir los defectos intracardiacos.



Ilustraciones 1 y 2. Imágenes del Dr Gibbon y la máquina corazón pulmón Mayo-Gibbon. Reproducción de *Circulation* 2007.

Estos resultados negativos fueron de gran impacto en la mayoría de los cirujanos de la época y la mayoría de éstos cesaron en su empeño ante resultados tan poco esperanzadores. Fuera por la técnica empleada o la situación ya deteriorada de los pacientes, el hecho es que en esa época la circulación extracorpórea era motivo de controversia. Los estudios experimentales realizados sobre animales pronto demostraron que la circulación cruzada era un buen método para reparar lesiones intracardiacas, pero precisaba controles en el flujo hasta entonces no previstos. La adición de una bomba que permitiera controlar el flujo de salida en el donante y el de entrada en el animal a operar fue crucial para dar un paso en la experiencia clínica. Pronto se vio que con este método los pacientes tenían mayor supervivencia y podían ser dados de alta mucho antes. A pesar de las críticas de la prensa y de sus propios colegas, Lillehei⁸, en marzo de 1954, decidía proseguir con un programa clínico y en los meses siguientes operaba con éxito cierres de comunicación interventricular e intervenciones que hasta la fecha se habían considerado inoperables.



Ilustración 3. Intervención realizada por el Dr. Lillehei los años 50. Imagen obtenida del Lillehei Heart Institute.

En 1955, en Minesota, se empezaron a usar pulmones de perro para oxigenar la sangre de los pacientes. También en ese año, en la clínica Mayo, se mostraban por primera vez los resultados de un oxigenador construido por IBM y modificado por la propia clínica.

John Kirklin⁹, tres años después, presenta la primera publicación mundial de los resultados de 250 pacientes operados utilizando bomba, oxigenador y circulación extracorpórea, con una mortalidad muy aceptable. Este primer oxigenador de burbujas se usó durante 2 décadas hasta que en la de los 70 apareció el oxigenador de membrana que conseguía un oxigenación y eliminación de carbónico mediante membranas que posibilitaban un intercambio mucho más fisiológico de lo que se conseguía con burbujas, con menos incidencia de activación del complemento y de toda la cascada de efectos inflamatorios, menos embolias y menos sangrado¹. Con el paso de los años la técnica se fue optimizando. Un avance importante fue la hemodilución, sin duda una de las técnicas asociadas a la circulación extracorpórea que más difusión tuvo en los inicios de la década de los 80. Sus beneficios, al disminuir la viscosidad con un cebado de la bomba exclusivamente de cristaloides y no con sangre, fueron muy importantes. Incluso, hoy en día, esa hemodilución se considera controvertida al igual que la hipotermia por un gran número de cirujanos y perfusionistas.

Con los años se han ido mejorando las técnicas de circulación extracorpórea hasta el alto grado de sofisticación alcanzado hoy en día en que se utilizan circuitos con bajo

cebado, más simples, y materiales con un nivel de biocompatibilidad hace unos años impensable que, acompañados de una monitorización permanente de la saturación de oxígeno de las líneas y la monitorización estricta de la coagulación permiten una técnica segura con muy baja mortalidad¹.

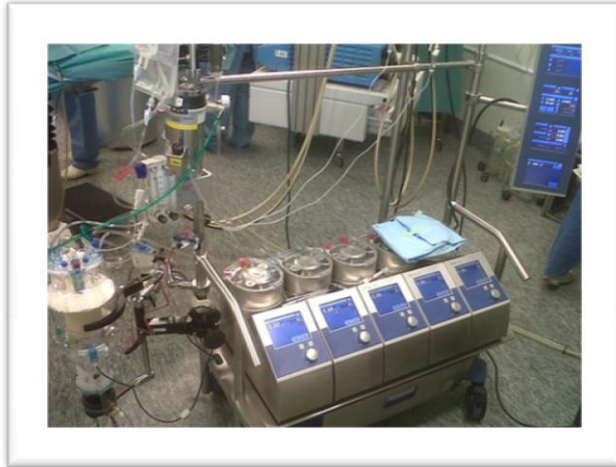


Ilustración 4. Bomba de CEC utilizada en la actualidad.

Desde 1953, lo que fue una vez un procedimiento arriesgado experimental se ha transformado en un acto médico relativamente estandarizado, efectuado en más de un millón de pacientes en todo el mundo al año. Esta transformación se ha producido debido a una serie de factores como son la experiencia de los cirujanos, anestesistas y perfusionistas, que ha aumentado rápidamente. No obstante, un punto clave también ha sido la investigación farmacológica y tecnológica que con los años ha ido mejorando las técnicas de circulación extracorpórea hasta el alto grado de sofisticación de hoy en día.

HISTORIA DE LA EVOLUCIÓN DEL SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA EN CIRUGÍA CARDIACA

Rosky en 1966¹⁰, tras 10 años de experiencia en cirugía cardíaca, describió las complicaciones más comunes en este grupo de pacientes. Dentro de las complicaciones se encontraba un grupo relacionado con errores en el diagnóstico o con la técnica, pero había otro grupo de complicaciones, como son las cardiovasculares, pulmonares, de manejo de fluidos y balance ácido-base, complicaciones hematológicas y cerebrales, hoy en día relacionadas con la respuesta inflamatoria (SIRS), que en aquella época no eran tan fácilmente explicables¹¹.

En 1953, en pacientes sometidos a comisurotomía mitral, se postuló una reactivación de la fiebre reumática como la causa de la fiebre, pericarditis y pleuritis que presentaban estos pacientes y que respondían al tratamiento con cortisona. Pronto se descubrió que la reactivación de la fiebre no era por causa reumática.

Años más tarde, en 1961, se describió¹² esta respuesta en pacientes intervenidos de cardiopatías congénitas. Se empezó a pensar que la CEC podría ser en parte la responsable de la situación. Se introdujo el concepto de una reacción autoinmune, describiéndose¹¹ en 1963 la presencia de anticuerpos contra glóbulos rojos.

En 1970 existía una gran confusión respecto a este síndrome, postulándose diversas teorías como la de la infección viral, el trauma cardíaco y pericárdico, la respuesta autoinmune, la reacción injerto contra huésped por las células blancas trasfundidas, la hipoalbuminemia o la actividad física precoz. Estudios posteriores sugirieron que el síndrome se debía a la trasfusión de glóbulos blancos en las trasfusiones de sangre total. Pronto se descubrió la falta de relación entre la fiebre y leucocitosis con la infección en pacientes postoperados.

Progresivamente, se fue relacionando con este síndrome el sistema del complemento, las inmunoglobulinas, las plaquetas y los leucocitos, hasta que finalmente en 1981 se describió¹³ el conocido “síndrome de la respuesta inflamatoria tras la cirugía cardíaca”.

CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA (CEC)

La función principal del circuito extracorpóreo es derivar la sangre que llega al corazón hacia una máquina que realiza la función del corazón y del pulmón, para devolverla al organismo una vez realizado el intercambio gaseoso, excluyendo de este circuito al conjunto corazón/pulmón, permitiendo que el corazón se abra y sea operado.

El circuito está compuesto por múltiples elementos entre los que se encuentran: la línea venosa que conecta las venas cavas o aurícula derecha con el reservorio venoso; el reservorio venoso cuya función es evitar el paso de aire al resto del circuito; un oxigenador donde se realiza el intercambio gaseoso; el intercambiador térmico que calienta o enfría la sangre; la bomba de perfusión sistémica que se encarga de bombear la sangre al territorio arterial y, finalmente, se encuentra la línea arterial por donde retorna la sangre a la aorta. Este circuito cerrado se ve complementado con las líneas de aspiración que recuperan la sangre del campo quirúrgico derivándola al reservorio venoso y el sistema de cardioplegia con el que se realiza la protección miocárdica.

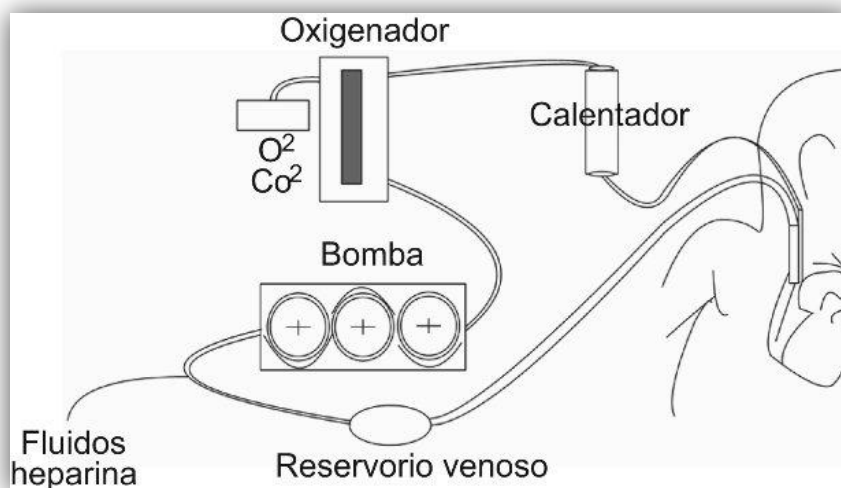


Figura 1. Esquema de la CEC.

El contacto de la sangre con todas estas superficies extrañas (líneas, oxigenadores, bombas, reservorios, filtros...), así como el uso de flujo no pulsátil diferente al fisiológico, enfriamiento o calentamiento de la sangre y mantenimiento de la sangre en los reservorios del circuito, desencadenan una serie de reacciones biológicas adversas que son capaces de activar los diferentes sistemas de defensa del organismo, coagulación y complemento.

El mero hecho del paso de la sangre por la membrana del oxigenador es capaz de generar múltiples efectos adversos entre los que se pueden encontrar: la hemólisis y acortamiento de la vida media de los hematíes, la modificación de la funcionalidad de los neutrófilos; aumento de la fagocitosis, activación de las plaquetas tanto por la heparina como por el contacto con sustancias no endoteliales y formación de agregados por la unión de las glicoproteínas de las plaquetas al fibrinógeno adherido a las superficies extrañas.

Con el objetivo de disminuir la aparición de estos efectos indeseados asociados a la CEC se han ideado varias estrategias entre las cuales se encuentran: el recubrimiento bicompatible de las tubuladuras con heparinas o biomiméticos (fosforilcolina) con componentes predominantemente desechables, reducción de superficie de contacto usando sistemas de minicirculación, eliminación de la interfase gas/sangre con el uso de circuitos cerrados, separación de sangre procedente de los aspiradores hacia un sistema de recuperación de hematíes y la reducción del volumen de cebado, entre otros.

RESPUESTA INFLAMATORIA

La respuesta inflamatoria tal y como la conocemos hoy, ya se intuía en 1974 cuando el cirujano inglés John Hunter describió³ una respuesta sistémica secundaria a una agresión. Años más tarde, los pioneros de la cirugía cardíaca encontraron un patrón similar tras el bypass cardiopulmonar (BCP). J.K. Kirklin¹⁴ propuso la siguiente hipótesis "los efectos deletéreos del BCP son secundarios al contacto de la sangre con superficies no endoteliales durante la CEC"¹⁵.

Esta respuesta, antiguamente denominada "stress quirúrgico", no es más que un mecanismo de defensa multifactorial en respuesta a la agresión que supone el acto quirúrgico, que genera una inflamación. La inflamación es un proceso altamente amplificado y de respuesta controlada que se da tanto por vía humoral como celular, con una finalidad que no es otra que la de restablecer la homeostasis presente en el momento previo a dicha agresión.

Con el objetivo de unificar criterios en relación a la definición de este síndrome, en 1991 se celebró una Conferencia de Consenso, patrocinada por el *American College of Chest Physicians* y la *Society of Critical Care Medicine*¹⁵ en la que se propusieron las definiciones aceptadas en la actualidad. En ella se introdujo el concepto novedoso de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, definido como el conjunto de manifestaciones clínicas de respuesta generalizada del organismo ante determinados estímulos, cuya presencia puede obedecer a causas infecciosas o no infecciosas (como por ejemplo, quemaduras, lesión por isquemia/reperfusión, pancreatitis, cirugía mayor, trauma múltiple etc.). Así pues, mientras que el SRIS es la respuesta del organismo a una variedad de estímulos, incluyendo el infeccioso. La sepsis es la respuesta del organismo a la infección.

TABLA 1. Definiciones y criterios de sepsis.

<p>Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS, SIRS): se basa en la presencia de dos o más de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fiebre mayor de 38° C o hipotermia menor de 36° C (temperatura central) • Taquicardia (frecuencia cardiaca superior a 90 lpm) • Taquipnea (más de 20 rpm, o PaCO₂ menor de 32 mmHg), o necesidad de ventilación mecánica • Alteración del recuento de leucocitos (más de 12.000 o menos de 4.000 leucocitos por mm³), o más del 10% de cayados
<p>Síndromes sépticos (estadios de la sepsis):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sepsis: SRIS debido a infección documentada, clínica y/o microbiológicamente • Sepsis grave: sepsis con disfunción de órganos asociada a la sepsis, hipotensión o hipoperfusión. El sistema SOFA (apéndice E) incluye los siguientes órganos: respiratorio, renal, hepático, cardiovascular, hematológico y neurológico. • Sepsis grave de alto riesgo: Sepsis con fallo de dos o más órganos, o con puntuación APACHE-II en las últimas 24 horas de más de 24 puntos • Shock séptico: Hipotensión debida a la sepsis*, que persiste a pesar de la administración de líquidos, acompañada de alteraciones de la perfusión (acidosis metabólica o hiperlactacidemia), o disfunción de órganos. O necesidad de fármacos vasoactivos para mantener la presión arterial
<p>* Hipotensión debida a la sepsis: presión arterial sistólica menor de 90 mmHg, o disminución de la presión arterial sistólica en 40 mmHg o más con respecto a los valores basales, en ausencia de otras causas de hipotensión</p>

Un aspecto importante de las definiciones introducidas por la Conferencia de Consenso¹⁵ es el concepto de la sepsis y sus secuelas (disfunción y fallo de órganos) como un espectro continuo de gravedad, por lo que los distintos síndromes sépticos se pueden considerar estadios de la sepsis: sepsis, sepsis grave y shock séptico; cada uno tiene una morbilidad y mortalidad mayores que el anterior.

La prevalencia de SRIS es muy elevada, afectando a un tercio de todos los pacientes hospitalizados, a más de la mitad de los pacientes ingresados en UCI, y a más del 80% en UCI quirúrgicas y traumatológicas¹⁶.

Aproximadamente, una tercera parte de los pacientes con SRIS tienen o desarrollan sepsis, y el riesgo de presentar infección documentada o sepsis aumenta con el número de criterios SRIS presentes.

Quizá el estudio más completo publicado hasta la fecha sobre el significado del SRIS y los estadios precoces de los síndromes sépticos es el de Rangel-Frausto y col., en 1995¹⁷. Fue realizado en tres UCI y tres plantas de hospitalización normal de un hospital universitario, evaluándose la incidencia de SRIS, sepsis y shock séptico durante un periodo de 9 meses. Los resultados fueron que un tercio de los ingresados en planta, y hasta un 80% de los ingresados en UCI presentaban dos o más criterios de SRIS. Casi la mitad de los pacientes con SRIS presentaron algún síndrome séptico, que se distribuyó de la siguiente forma: un 26% tenían sepsis, un 18% tenían sepsis grave, y un 4% tenían shock séptico. La mortalidad aumentó con cada estadio: del 7% en el SRIS, del 16% en la sepsis, del 20% en la sepsis grave y del 46% en el shock séptico. El estudio también sirvió para documentar la progresión entre los estadios de la sepsis: el riesgo de desarrollar sepsis fue mayor cuantos más criterios de SRIS se encontraban presentes (32%, 36% y 45% con 2, 3 y 4 criterios SRIS, respectivamente). El número de criterios SRIS influyó en la aparición de disfunción de órganos, y el 27% de los pacientes con cuatro criterios SRIS desarrollaron shock.

Este y otros estudios confirman la hipótesis de una progresión jerárquica de los pacientes con sepsis a través de los estadios propuestos en la Conferencia de Consenso, de manera que el paso al siguiente estadio supone una progresión en la disfunción de órganos y un aumento en la frecuencia de documentación microbiológica de infección y en la mortalidad. Los mismos autores estudiaron la dinámica de la progresión en la sepsis observando que más de la mitad de los enfermos en un estadio dado habían permanecido al menos un día en el estadio previo, lo que proporciona una oportunidad para asignar los recursos asistenciales adecuados de manera precoz e instaurar medidas terapéuticas efectivas.

La evaluación más reciente del SRIS se ha llevado a cabo en el estudio SOAP ("Sepsis Occurrence in Acutely ill Patients")¹⁸, que se desarrolló en el año 2002 en 198 UCI europeas e incluyó 3.147 pacientes adultos, de los cuales el 80% tenían al menos dos criterios de SRIS al ingreso. Con el aumento del número de criterios SRIS aumentaron la puntuación de gravedad SAPS II, la estancia en UCI y la mortalidad en UCI (tabla 2) y en el hospital. Aunque el estudio confirma que la presencia de SRIS es un signo sensible pero inespecífico de infección, los pacientes con infección tienen más puntos

SRIS que los pacientes sin infección, y entre los pacientes sin infección, un mayor número de criterios SRIS predice la evolución a sepsis, sepsis grave y shock séptico; sin embargo, entre pacientes con infección el número de criterios SRIS no predice la progresión de la sepsis.

Tabla 2. Mortalidad en UCI y nº de criterios SRIS al ingreso.

Nº de criterios SRIS	Frecuencia (%)	Mortalidad (%)
0	3,8	4,2
1	9,6	8,6
2	25,8	11
3	36,8	21,8
4	18,1	27,9

La diferencia en mortalidad es significativa entre 2 y 3, y entre 3 y 4 criterios SRIS.

SIRS EN CIRUGÍA CARDIACA

La inflamación es la respuesta inicial, no específica, ante una variedad de lesiones y constituye la reacción del cuerpo para tratar de protegerse ante un agente lesivo. Independientemente de la causa, la respuesta inflamatoria sigue patrones de activación similares, que implican tanto una respuesta humoral como celular. Si bien el objetivo es de protección, la respuesta inflamatoria puede en ocasiones llegar a ser exagerada, dañando aquello que se pretendía proteger.

La respuesta inflamatoria presente en la cirugía cardíaca asistida con CEC no es diferente. La cirugía mayor y su asociación a una anestesia prolongada de por sí son capaces de iniciar una respuesta inflamatoria importante que la CEC, un proceso intrínsecamente antinatural, es capaz de magnificar.

La CEC en sí misma es un factor determinante de la morbi/mortalidad de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca provocando el conocido “síndrome postbomba”. Este “síndrome postbomba” no es más que una respuesta fisiológica del organismo que se encuadra dentro de las definiciones de SIRS arriba enumeradas^{19,20}.

A pesar de que en cirugía cardíaca el SIRS se considera una respuesta fisiológica como respuesta al acto quirúrgico, en la mayoría de circunstancias la disfunción orgánica resultante es transitoria, ya que los mecanismos homeostáticos son capaces de compensarla. No obstante, existen factores que determinan que un proceso, en sí fisiológico, pueda llegar a desarrollar complicaciones mayores, aumento de estancia en cuidados intensivos y de estancia hospitalaria, e incluso la muerte.

Según la *Society of Thoracic Surgeons National Database*, un 20% de los pacientes de “bajo riesgo” desarrollan complicaciones postoperatorias. La incidencia de fallo multiorgánico (FMO) tras la CEC varía según las series entre un 2% y un 11% con una mortalidad que va desde el 41% al 78%^{19,21}.

La prevalencia de la sepsis en el postoperatorio de cirugía cardíaca se ha estimado entre un 1,5-2% pero con una elevada mortalidad que varía entre el 70-80%²².

Múltiples componentes de circuito extracorpóreo son capaces de generar y, posteriormente, perpetuar esta respuesta inflamatoria. Tanto la bomba como el oxigenador funcionan de forma no fisiológica por lo que las presiones vasculares y la composición de gases en sangre se puede mantener fuera de los rangos de la normalidad. Además, la sangre se expone a superficies no endoteliales y a tensiones de cizallamiento anormales, lo que conduce a una activación de elementos de la sangre y ulterior producción de un elevado número de mediadores vasoactivos, alteración de la permeabilidad capilar y hemólisis.

Dentro del circuito se produce también una hemodilución significativa, provocando cambios de líquidos intercompartimentales, retención significativa de líquidos, dilución y desnaturalización de las proteínas plasmáticas.

Aunque se considera a la CEC en gran parte la responsable de la respuesta inflamatoria en este grupo de pacientes, múltiples estudios han demostrado la presencia de esta respuesta inflamatoria en la cirugía efectuada sin CEC, atribuyéndola a otras causas²³.

No obstante, y aunque parezca razonable pensar que este SIRS aparece en todos los pacientes operados de cirugía cardiaca, la severidad es variable y sólo en una minoría de pacientes se manifiesta con fallos orgánicos graves. En función de la severidad y magnitud de esta respuesta inflamatoria sistémica puede producirse disfunción a cualquier nivel, pulmonar, renal, diátesis hemorrágica, complicaciones neurológicas y por último disfunción multiorgánica.

Esta respuesta orgánica a la cirugía es compleja y es evidente que la información disponible de los mecanismos y en particular de las razones por las que ciertos pacientes desarrollan esta respuesta exagerada es aún incompleta.

Durante la cirugía cardiaca son múltiples los factores artificiales capaces de desencadenar esta respuesta (tabla 3²⁴) entre ellos se encuentran factores anestésicos, técnicas de perfusión, exposición de los elementos sanguíneos a superficies extrañas, tipo y técnica quirúrgica o manejo post-operatorio, todos ellos actúan como el gatillo agresor que activa distintos mediadores.

Tabla 3. Estratificación del riesgo y factores precipitantes.

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO	
Cuadro clínico preoperatorio	Inestabilidad hemodinámica Diabetes
Complejidad del procedimiento	CEC prolongada
Screening del fenotipo	Niveles previos de PCR Concentración de receptor p55 de TNF

ATENUACIÓN DE FACTORES PRECIPITANTES	
Endotoxemia	Nutrición enteral e inmunonutrición Mantenimiento de la perfusión esplácnica Descontaminación enteral
Activación por contacto	Mejoría de la biocompatibilidad del circuito de la CEC Minimizar la exposición al circuito de la CEC
Lesión por isquemia y reperfusión	Inhibidores de la serinproteasa <ul style="list-style-type: none"> • Análogos de la adenosina • Anticuerpos Anti-Complemento
Citokinas	Hemofiltración Inhibidores de la serinproteasa Anticuerpos Anti-Ck
Coagulación fibrinolisis	Inhibidores de la serinproteasa Hemofiltración
Endotelio	Bloqueo de la adhesión molecular del sistema inmune celular Deplección leucocitaria

Podríamos considerar que en los casos en que se produce una respuesta exagerada y descontrolada, ello ocurre por un desbalance en la compleja interacción entre factores proinflamatorios y antiinflamatorios.

SIRS Y CEC

Tradicionalmente, se ha considerado que son principalmente tres los factores que inician el proceso del SIRS en la CEC, oficiando de "gatillo"^{25, 26}.

En un primer tiempo, el contacto de la sangre con las superficies no endoteliales sería el responsable del inicio de una respuesta inflamatoria (ver figura 2) que posteriormente se va a ver potenciada, en una fase más tardía, por los mecanismos de isquemia reperfusión y la endotoxemia.

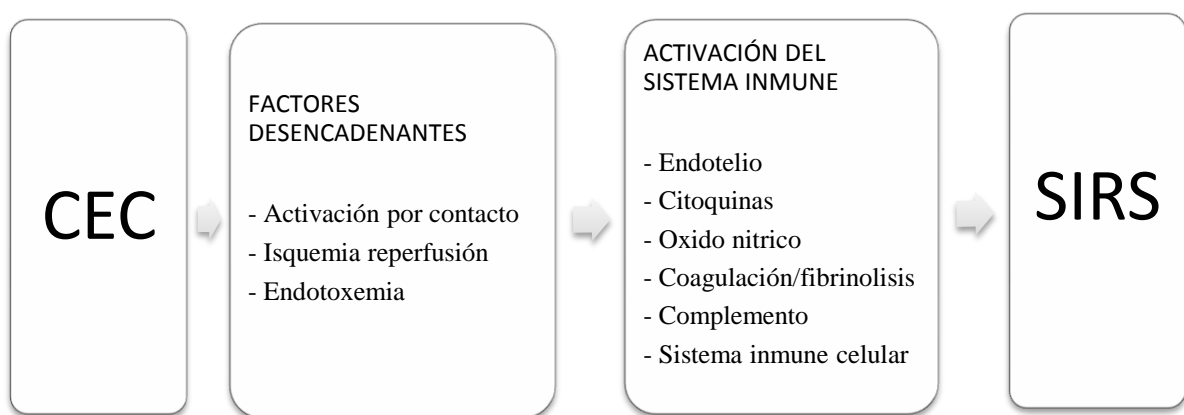


Figura 2. Secuencia desencadenante del SIRS tras la CEC.

FASE TEMPRANA: ACTIVACIÓN POR CONTACTO

Al inicio de la CEC y de forma precoz, se produce una activación del complemento por el mecanismo de "contacto" del sistema inmune a su paso por las superficies extrañas que implican la CEC (tubuladuras, oxigenadores, etc.)²⁶⁻²⁸.

En circunstancias normales, la sangre sólo hace contacto con el revestimiento de células endoteliales de los vasos sanguíneos, superficie con un papel importante en el mantenimiento del equilibrio de la circulación. Mediante la producción de cantidades equilibradas de sustancias procoagulantes y anticoagulantes, las células endoteliales aseguran que la sangre se mantenga en su forma líquida.

Las superficies no endoteliales de la CEC cambian este equilibrio favoreciendo la trombosis, y, con el fin de evitarlo, se administran dosis elevadas de heparina al inicio de la CEC.

Cuando la sangre heparinizada entra contacto con las tubuladuras del circuito de la CEC, las proteínas plasmáticas son adsorbidas por el circuito. Algunas de estas proteínas sufren cambios conformacionales exponiendo receptores para otras proteínas y células. Todo esto conduce a la activación de 5 sistemas de proteínas plasmáticas¹⁴ (contacto, vía intrínseca de la coagulación, vía extrínseca, fibrinolisis y complemento) y 5 grupos de células (células endoteliales, linfocitos, monocitos, neutrófilos y plaquetas). Las funciones de estos 5 sistemas de proteínas plasmáticas y 5 grupos celulares están interrelacionados, es un tema complejo y todavía no completamente entendido. Sí se conoce que las sustancias vasoactivas, enzimas, y microembolias producidas por estos mediadores activados inician la respuesta inflamatoria y son responsables de las principales complicaciones asociadas a la CEC, como son la coagulopatía, el edema tisular, y disfunción orgánica temporal.

FASE TARDÍA: ISQUEMIA REPERFUSIÓN Y ENDOTOXEMIA

En la fase tardía encontramos, de una parte, los problemas de la isquemia reperfusión y, de otra parte, la endotoxemia.

ISQUEMIA REPERFUSIÓN

En un segundo tiempo, en una fase más tardía, se produce el denominado fenómeno de isquemia y reperfusión como resultado del pinzamiento aórtico y el uso de un dispositivo no pulsátil.

Un tiempo prolongado de perfusión no pulsátil o periodos de parada circulatoria pueden llevar a una isquemia difusa de los órganos. Este insulto hipóxico induce a las células endoteliales, a los monocitos circulantes y a los macrófagos de los tejidos, a liberar citoquinas (CKs) y radicales libres de oxígeno. La reinstauración de un flujo normal ocasiona el inicio de la lesión por isquemia-reperfusión sistémica que va asociada al desarrollo de la respuesta inflamatoria^{25, 29}.

En este fenómeno se ven implicados múltiples órganos entre los cuales están el intestino, el cerebro, el corazón y el riñón^{30,31}.

ENDOTOXEMIA

El tercer mecanismo, y tal vez el más controvertido, es el derivado de la endotoxemia. La endotoxina es un lipopolisacárido de la pared celular de los bacilos gram negativos (BGN) y es reconocido como un importante estímulo para el desarrollo del SIRS³²⁻³⁶.

La endotoxemia en pacientes sometidos a CEC ha sido ampliamente reconocida, pero la magnitud de la elevación de la endotoxina así como su correlación con la evolución clínica y la aparición de complicaciones varía ampliamente entre los diferentes estudios^{35,37,38}, debido, en parte, a las diferentes técnicas analíticas, diferentes poblaciones de pacientes y diferentes manejos hemodinámicos durante la CEC.

Aunque el mecanismo de endotoxemia no está claro, se cree que la hipoperfusión del área hepato-esplácica y la disfunción de las células de Kupffer hepáticas, hallazgo habitual tras la CEC, produce daño en la barrera intestinal favoreciendo la traslocación bacteriana con el consiguiente paso de endotoxinas a la circulación sistémica.

La endotoxina no es únicamente un importante activador del complemento a través de la vía alternativa, sino que induce la producción de moléculas de adherencia de leucocitos por parte de células endoteliales, además de ser un potente agonista para la liberación de citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral (TNF α) derivado de los macrófagos, y estimular la producción del óxido nítrico. Niveles elevados de endotoxemia tras la CEC se han correlacionado³⁹ con un aumento del consumo de oxígeno.

Según algunos estudios, la concentración sistémica de endotoxinas se relaciona estrechamente con el grado de disfunción cardiovascular²⁵. Sin embargo, estos postulados siguen siendo muy difíciles de demostrar *in vivo*, y muchos investigadores han tenido dificultades para demostrar una relación clara o causalidad entre las variables clave, tales como la duración de la CEC, niveles de la permeabilidad intestinal, y los niveles de endotoxina al final de la CEC^{26,34}.

El tipo de flujo usado durante la CEC también es un tema en discusión. Mientras que unos autores⁴⁰ han observado niveles más bajos de endotoxemia cuando se usa un flujo pulsátil, lo que indicaría un menor grado de isquemia intestinal. Sin embargo otros no han conseguido correlacionar el grado de endotoxemia con el uso de un dispositivo con flujo pulsátil o continuo³⁵.

ACTIVACIÓN DEL SISTEMA INMUNE

Tras la CEC, una vez se ha iniciado el proceso de la inflamación mediante los 3 sistemas previamente comentados, múltiples son los componentes capaces de amplificar y perpetuar la respuesta inflamatoria (Figura 3).

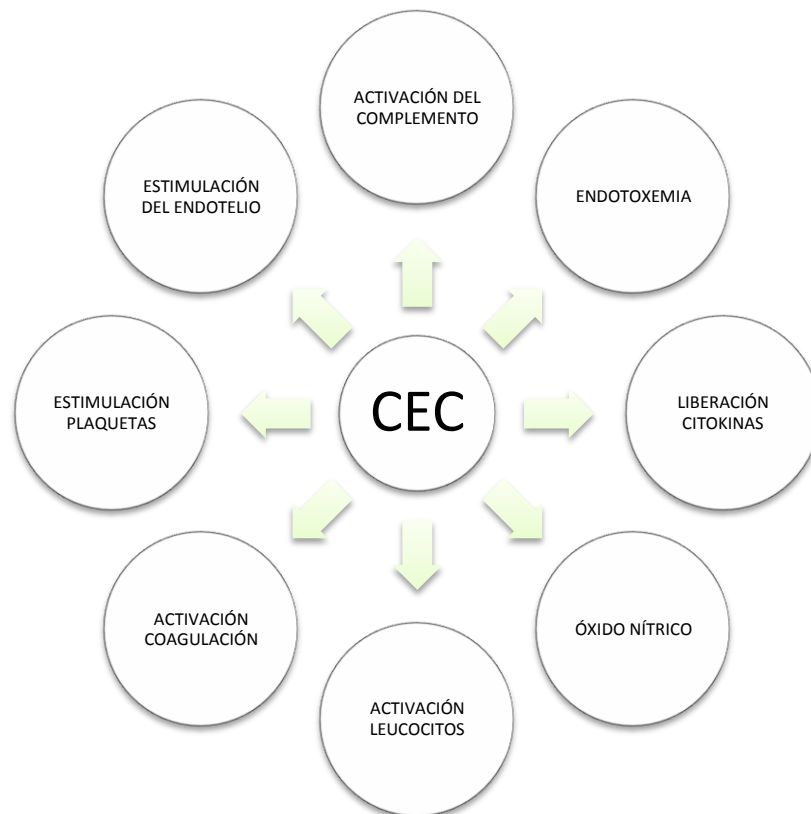


Figura 3. Respuesta inmune a la CEC.

EL ENDOTELIO VASCULAR

El endotelio vascular juega un papel fundamental en la respuesta sistémica que sigue a la CEC²³.

En condiciones normales, las células endoteliales representan una superficie relativamente inerte que regula el paso de sustancias desde el espacio intravascular al extravascular, mantienen el balance entre mecanismos procoagulantes y anticoagulantes, regulan la adhesión y migración de los leucocitos, participan en la regulación del tono y crecimiento vascular y producen citoquinas.

En respuesta a señales inflamatorias, estas células pasan a un estado de activación. Los principales activadores del endotelio durante al CEC son la trombina, la fracción 5 del complemento (C5a), la interleuquina 1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral (TNF), los radicales libres de oxígeno (ROS) y la endotoxina. Este endotelio activado genera expresión de moléculas de adhesión leucocitaria provocando la activación de estos leucocitos y de las plaquetas que liberan proteasas y radicales libres. Estas sustancias generan disfunción del propio endotelio con la aparición de un estado procoagulante debido a la exposición del colágeno y factor tisular en este endotelio lesionado y, finalmente, aparece una alteración en su tono vasomotor (Figura 4). Como consecuencia final de la liberación de citoquinas y la expresión de proteínas en su superficie, se genera una situación que favorece las reacciones inflamatorias y la trombosis.

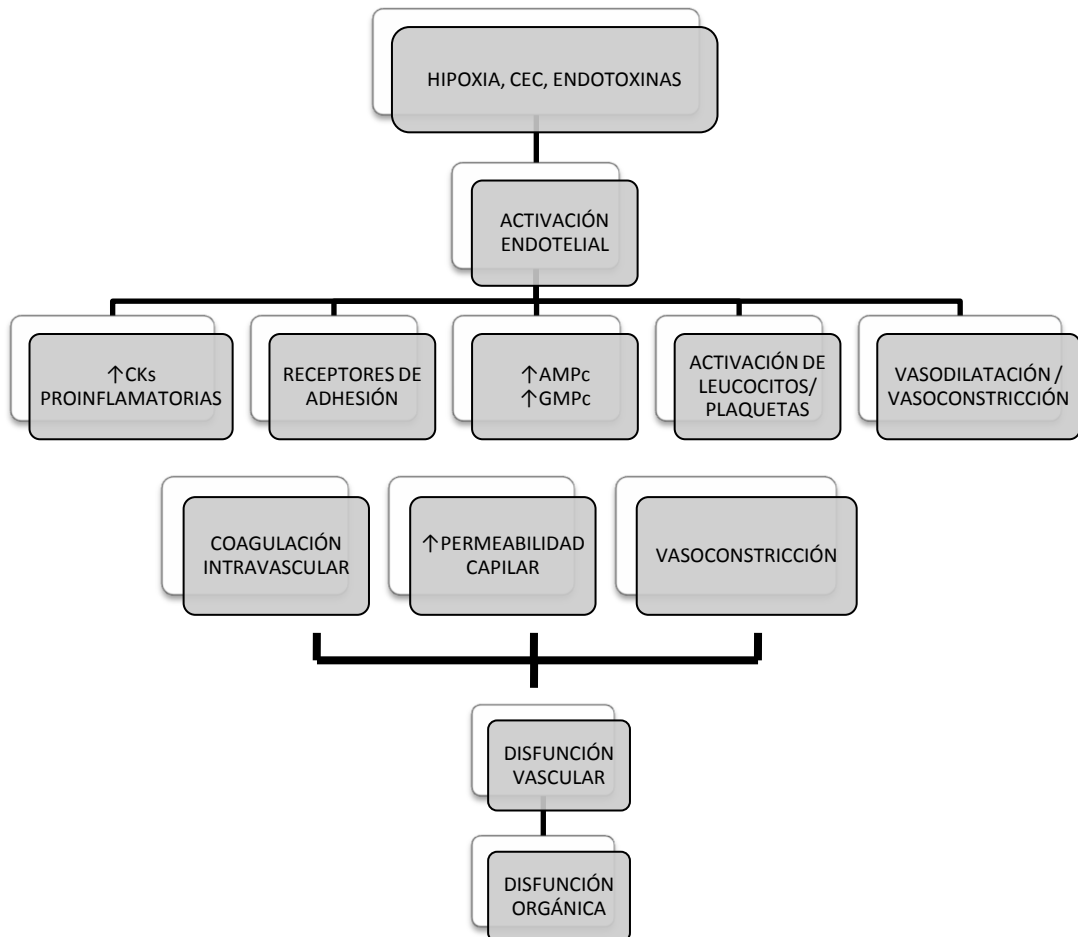


Figura 4. Activación endotelial por la CEC.

LAS CITOQUINAS

Las CKs se pueden definir como un conjunto de moléculas necesarias para la comunicación celular. Se producen por una gran variedad de células del sistema inmune, incluyendo monocitos activados, macrófagos, linfocitos y células endoteliales. Existe una estrecha relación entre el daño producido y la liberación de estos productos con propiedades tanto pro como antiinflamatorias.

La liberación de CKs que se producen en numerosas zonas del organismo, estas actúan de forma autocrina (sobre la misma célula que las produjo) y endocrina (a distancia), y su presencia es necesaria para restablecer la homeostasis.

Las CKs proinflamatorias tienen un amplio espectro de actividad, facilitando la adhesión de plaquetas y leucocitos al endotelio vascular y promoviendo las propiedades procoagulantes del propio endotelio por inducción de la actividad plaquetaria.

En un intento de compensar el proceso inflamatorio se desencadena inmediatamente una respuesta antiinflamatoria mediada por CKs antiinflamatorias, en especial IL-4, IL-10, IL-13 y factor de proliferación endotelial que intentan contrarrestar el efecto de las proinflamatorias^{3,28,34}.

El daño por isquemia reperusión parece que es el factor principalmente implicado en la liberación de estas sustancias⁴¹, pudiéndose liberar también como respuesta a la activación del complemento, la liberación de endotoxinas y por el efecto de otras CKs.

La presencia de valores elevados de IL-1, IL-6, IL-8, así como de TNF α , son hallazgos constantes tras la cirugía cardíaca con CEC¹⁹, y sus niveles se han correlacionado con el tiempo de isquemia durante la cirugía⁴². Los niveles de TNF α se elevan especialmente tras la liberación del pinzamiento aórtico y parece ser el responsable de la amplificación de la respuesta inflamatoria aumentando la producción de IL-1 e IL-6. La presencia de las CKs antiinflamatorias es menos conocida, pero parecería que el balance entre ambos tipos de sustancias, que se encuentra alterado, es el factor determinante de la evolución del paciente.

Se ha conseguido establecer⁴³ una correlación entre el TNF α con la disfunción miocárdica, inestabilidad hemodinámica, fiebre y liberación de proteínas de fase aguda. La IL-6 se ha relacionado con la disfunción cardíaca tras la CEC y la IL-8 con la lesión pulmonar.

EL ÓXIDO NÍTRICO

Tal vez el óxido nítrico (ON) sea el mecanismo paradigmático de esta respuesta tan compleja.

En condiciones normales esta molécula es producida por el endotelio vascular en pequeñas cantidades (micromolares) a través de la acción de la óxido-nítrico sintetasa. Su efecto regula el tono vascular sistémico y pulmonar, el flujo capilar e inhibe la agregación al endotelio de leucocitos y plaquetas impidiendo la formación de trombos^{19,43}.

Durante la CEC la producción del ON por parte del endotelio vascular depende principalmente del tipo de flujo utilizado, siendo el flujo no pulsátil el que produce una disminución en la producción de ON. Esta disminución endotelial de ON en los primeros momentos de la CEC produce vasoconstricción y aumenta la adhesión de plaquetas y leucocitos al endotelio iniciando así la respuesta inflamatoria. Al cabo de 4 a 6 horas después de la cirugía, las endotoxinas y CKs liberadas durante la CEC activan la producción exagerada (nanomolar) de ON por los macrófagos, endotelio, músculo liso, hepatocitos y células de Kupffer, produciendo de esta manera un aumento de la permeabilidad vascular y vasodilatación exagerada de grado variable cuya máxima expresión lo constituye el shock distributivo.

LA CASCADA DE LA COAGULACIÓN

La cascada de la coagulación y fibrinólisis están estrechamente relacionadas con el SIRS, pudiendo activarse mutuamente.

La CEC condiciona la activación de ambas vías de la coagulación²⁰ tal y como se muestra en la figura 5.

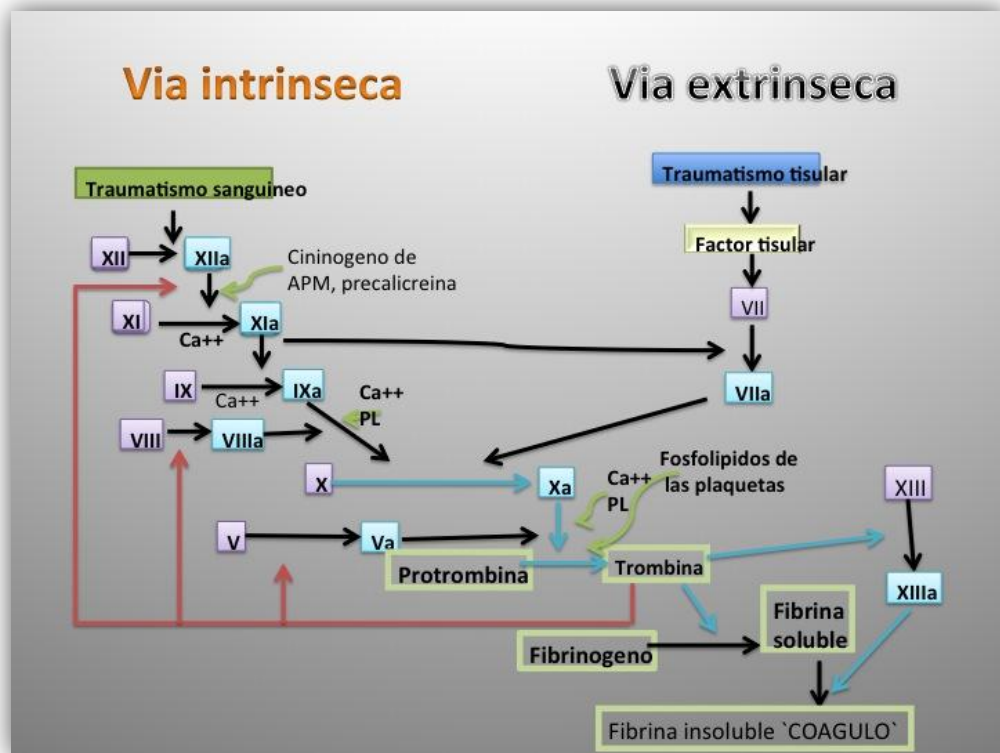


Figura 5. Se aprecias las 2 vías de activación de la coagulación.

La vía intrínseca se estimula principalmente por el contacto del factor XII (factor Hageman) con el circuito de la CEC. El contacto de la sangre con las cargas negativas de la superficie del circuito extracorpóreo induce un cambio conformacional en el factor XII, el cual se une al kininógeno dando como resultado el factor XII activado, iniciándose de esta manera la cascada de la coagulación.

La activación de la vía la extrínseca se debe a la expresión del factor tisular del endotelio inducido por las citoquinas proinflamatorias, lo cual favorece la expresión de las moléculas de adhesión leucocitaria, y disminuye la acción anticoagulante de la proteína C.

Una vez activado el sistema de la coagulación, éste produce una activación plaquetaria en el lugar del daño tisular provocando la liberación de sustancias proinflamatorias por parte de estas plaquetas activadas.

Por otra parte, tanto la heparina como la protamina, usadas habitualmente durante la cirugía cardíaca, y en especial el complejo formado por ambos tienen un rol destacado en esta respuesta. La primera posee propiedades antiinflamatorias¹⁹ mientras que la segunda, y en especial la combinación, aumenta la respuesta inflamatoria en forma significativa a través de varios mecanismos como son la activación del complemento, liberación de histamina, y producción de tromboxano y ON¹⁹.

LAS PLAQUETAS

La CEC ocasiona la activación y la reducción del recuento absoluto de plaquetas. Los factores que promueven su activación incluyen la heparina, hipotermia y el contacto directo con el circuito. La CEC genera la expresión del receptor de la glicoproteína Ib facilitando la unión de las plaquetas a los leucocitos y al endotelio.

EL COMPLEMENTO

El sistema del complemento lo componen unas 20 proteínas plasmáticas y forman parte de los mecanismos de defensa del organismo. La activación del complemento es una de las reacciones más potentes y precoces tras el inicio de la CEC.

Los niveles de C3a aumentan a los 2 minutos de iniciada la CEC y permanecen elevados durante todo el tiempo, existiendo una estrecha relación entre la duración de la CEC y los niveles de C3a al final de la CEC¹⁴. No se han verificado niveles elevados de C3a durante la cirugía cardíaca sin CEC ni en otras cirugías mayores que no requieran de CEC.

La activación se produce en 3 fases diferentes: inicialmente, la exposición de la sangre a superficies extrañas del circuito extracorpóreo activa la vía alternativa; en un segundo tiempo, con la administración de protamina y la subsiguiente formación de complejos de heparina y protamina se produce la activación de la vía clásica^{14,44}, y, por último, tras la isquemia-reperfusión debido a la endotoxemia se produce una activación de ambas vías, la clásica y la alternativa⁴¹.

Estas 2 vías acaban produciendo C3, el cual a su vez activa el C5 dando lugar al C3a y C5a que son dos potentes anafilotoxinas vasoactivas que estimulan la liberación de histamina y otros mediadores inflamatorios (TNF, IL-1 e IL-6), alteran la permeabilidad vascular y contracción de la célula muscular lisa. A su vez, estos complejos actúan en el sistema de interrelación entre el endotelio y las células sanguíneas favoreciendo la adhesión tanto de leucocitos como la agregación plaquetaria.

Otros activadores del complemento implicados durante la CEC son la PCR y células apoptoicas^{41,42}.

EL SISTEMA INMUNE CELULAR

El sistema inmune celular es un componente esencial de la respuesta inflamatoria tras la cirugía cardiaca. La CEC altera los leucocitos produciendo activación, quimiotaxis, adhesión a las células endoteliales y tansmigración. Los leucocitos se activan por el contacto directo con el circuito extracorpóreo, y por la generación y liberación de mediadores como C3a, C5a, IL-6, Il-8 y endotoxina¹⁹.

Los leucocitos activados pueden causar daño tisular y disfunción orgánica por múltiples mecanismos. La aglutinación de leucocitos activados debido a la disminución de la deformidad celular y el aumento de la adhesión al endotelio genera oclusión microvascular y finalmente isquemia orgánica⁴³. Además, los leucocitos activados causan daño directo por la producción de metabolitos tóxicos y enzimas.

Inicialmente, el recuento de leucocitos se reduce por la CEC, tanto por hemodilución como por unión de éstos a las paredes del circuito³. Sin embargo, posteriormente aumentan tanto en número y como en actividad durante y después de la CEC²⁶.

Los neutrófilos:

Los neutrófilos son la célula efectora clave de la reacción de defensa. Cuando se activan liberan una serie de enzimas citotóxicas a partir de gránulos intracelulares, incluyendo la elastasa de neutrófilos, la mieloperoxidasa, y varios lisozimas. También son capaces de producir radicales libres de oxígeno, peróxido de hidrógeno y otras sustancias

altamente citotóxicas. La liberación de estas sustancias nocivas se puede dar tanto dentro de los vasos sanguíneos como directamente en los tejidos. La degranulación de los neutrófilos resulta en una lesión de los lípidos de la membrana celular ocasionando aumento de la permeabilidad vascular, edema intersticial, trombosis y la muerte de células parenquimatosas.

Se ha demostrado¹⁹ que los neutrófilos son en parte responsables de la lesión que se produce en los pulmones, corazón, y otros tejidos y órganos durante y tras la CEC.

Los monocitos

Los monocitos también se activan durante la CEC, pero más lentamente que otros componentes tales como el complemento y neutrófilos, con niveles pico de actividad unas horas después de la CEC.

El cómo se activan los monocitos todavía no está del todo claro. La generación del factor 3b del complemento (C3b) durante la activación del complemento puede ser un mecanismo, pero es probable que otros factores tales como el contacto con el circuito extracorpóreo, la fracción 5b del complemento (C5b) y las endotoxinas puedan contribuir a este proceso. Cuando se estimulan, los monocitos producen una serie de CKs pro y antiinflamatorias, incluyendo IL-1, IL-2, IL-3, IL-6 e IL-8. El pico de elevación de los niveles plasmáticos de estos mediadores ocurre algunas horas después de la CEC, lo que sugiere su implicación en las complicaciones del postoperatorio temprano.

Los linfocitos

El recuento total de linfocitos cae en función de la duración de CEC. Esta disminución se mantiene alrededor de 3 a 7 días después de la cirugía. A la reducción en el número de los linfocitos se añade una alteración de la capacidad de fagocitosis de los leucocitos e inhibición de la capacidad de los monocitos para presentar el antígeno y sintetizar la IL-1, generando un debilitamiento general de la respuesta inmune celular y un aumento de la susceptibilidad de estos pacientes para sufrir infecciones.

FACTORES PREDISPONIENTES

Existen múltiples factores que van a influir en la extensión de esta respuesta inflamatoria que podemos subdividir en: factores preoperatorios y factores intraoperatorios.

FACTORES PREOPERATORIOS

El estado preoperatorio influye directamente en la capacidad y la respuesta inflamatoria. No existe evidencia de que la edad por si sola influya en la liberación de CKs en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. La evolución de este grupo de pacientes estaría más en relación a la comorbilidad preoperatoria que a una respuesta inflamatoria exagerada⁴⁵.

En el grupo de pacientes diabéticos, la CEC parece que cause un aumento del stress oxidativo, además de la alteración de la respuesta inflamatoria inherente a los pacientes diabéticos⁴⁶.

La inestabilidad hemodinámica previa a la cirugía predice la mortalidad y morbilidad tras la CEC⁴, siendo el síndrome de bajo gasto cardíaco el factor que más frecuentemente predispone a la muerte del paciente. La situación de hipotensión y bajo gasto induce compromiso isquémico de la mucosa intestinal con la posible traslocación de toxinas a través de esta mucosa lesionada.

FACTORES INTRAOPERATORIOS

Existen múltiples situaciones durante la cirugía cardíaca que condicionan la estimulación de la respuesta inflamatoria. Al inicio de la cirugía la respuesta inflamatoria es activada por las técnicas anestésicas (intubación orotraqueal, canalización de vías centrales, catéter arterial...), respuesta que es incrementada por la incisión en la piel y posterior esternotomía.

Tras la instauración de la CEC se produce la activación por contacto de los elementos formes de la sangre^{19,20}, isquemia tisular por la formación de microembolias,

hemodilución, anemia, transfusión de productos sanguíneos, hipotermia, la administración de heparina, protamina¹...

Tanto las técnicas anestésicas como el uso de agentes anestésicos e inotropos pueden modificar la respuesta inflamatoria. La práctica totalidad de los agentes anestésicos usados durante la cirugía presentan efectos inmunomoduladores. El propofol¹⁹ presenta una actividad principalmente antiinflamatoria mediante varios mecanismos entre los que se encuentran la estimulación de IL antiinflamatorias, mantenimiento del flujo hepato-esplácnico y por lo tanto mantenimiento de la barrera intestinal. Los opioides¹⁹ tienen múltiples efectos mediados por el sistema nervioso central e interacción directa con el sistema inmune celular. Los gases anestésicos¹⁹ pueden reducir la absorción de neutrófilos en la circulación coronaria, preservando el funcionalismo cardíaco después de la isquemia miocárdica y reperfusión.

La biocompatibilidad de los circuitos de CEC juegan un papel esencial en la activación del complemento y la liberación de CKs proinflamatorias²⁸. Los circuitos recubiertos de heparina parece que aumentan la biocompatibilidad, es decir, reducen la activación del complemento y disminuyen la activación de neutrófilos, aunque hay estudios que no han conseguido demostrar esta teoría²⁵.

El tipo de flujo de circulación, pulsátil o no pulsátil, ha sido extensamente estudiado. Con el uso del flujo no pulsátil, la hipoperfusión intestinal secundaria a estados de bajo gasto durante la fase de isquemia de la CEC, ocasiona un aumento de la permeabilidad intestinal por pérdida de su integridad, permitiendo la traslocación bacteriana y la endotoxemia. Mientras que algunos estudios concluyen que el flujo pulsátil de la CEC se asocia con menos endotoxemia³⁵, niveles más bajos de citoquinas y mayor producción de ON⁴⁷, otros grupos no han conseguido demostrar esta teoría^{23,48,49}.

Los efectos inmunomoduladores de las transfusiones sanguíneas en pacientes quirúrgicos cardíacos es cada vez más reconocida. Las transfusiones parecen exacerbar la respuesta proinflamatoria. La transfusión intraoperatoria de eritrocitos aumenta directamente las concentraciones de mediadores inflamatorios y estimula de forma

indirecta la respuesta inflamatoria⁵⁰. Estos efectos pueden explicar, en parte, la mayor morbilidad en pacientes que reciben trasfusiones intraoperatorias.

La autotransfusión de sangre de reservorios quirúrgicos durante y después de la CEC es una práctica clínica común que se utiliza para reducir la necesidad de transfusiones de sangre alogénica. Sin embargo, existen inquietudes respecto a la eficacia y la seguridad de la autotransfusión. Se ha demostrado una coagulación y una fibrinólisis exageradas en la sangre de las cavidades torácicas durante la CEC en pacientes sometidos a autotransfusión¹⁹.

HIPOTERMIA

Durante la CEC se produce una situación de isquemia relativa de todos los órganos y sistemas del organismo. La tolerancia a la isquemia es diferente según los diferentes órganos, el riñón puede tolerar 50-60 min de isquemia y el hígado 20-30 minutos, sin embargo el córtex cerebral puede tolerar tan sólo de 2 a 4 minutos de isquemia en normotermia⁸.

En la práctica clínica habitual, con el objetivo de minimizar los daños ocasionados por esta situación de isquemia en la mayoría de las cirugías cardíacas con circulación extracorpórea se usa la hipotermia.

La hipotermia enlentece todos los procesos y reacciones bioquímicas, en especial las enzimáticas, consiguiendo una reducción del consumo de sustratos metabólicos y oxígeno. Un descenso de 10°C de temperatura corporal implica una reducción en un 50% de las necesidades de O₂ del organismo. A una temperatura de 18°C, un paro circulatorio total puede ser bien tolerado durante 30 minutos y sin complicaciones neurológicas.

Según el grado de hipotermia conseguido se considera hipotermia leve o superficial (entre 32 y 35°C), hipotermia moderada (entre 26 y 32°C), hipotermia profunda (menos de 32°C).

IMPLICACIONES CLÍNICAS DE LA SIRS

En función de la magnitud de la respuesta y del balance entre ambos fenómenos inflamatorios/antiinflamatorios, el resultado final del paciente variará entre un postoperatorio sin complicaciones (el más habitual), una reacción humoral subclínica, un SIRS y la aparición de FMO.

Una respuesta inflamatoria controlada y autolimitada tras la cirugía cardíaca tiene importantes efectos beneficiosos tales como el estímulo del sistema inmunológico, lo que puede ayudar en la prevención de infecciones peroperatorias y la curación de la herida. En los casos en que se da una respuesta inflamatoria exagerada aparecen complicaciones a distintos niveles: pulmonar, cardiovascular, renal, neurológico... que aunque no son frecuentes condicionan una alta morbilidad, aumentando las estancias en UCI y hospitalarias así como un aumento de la mortalidad (figura 6).

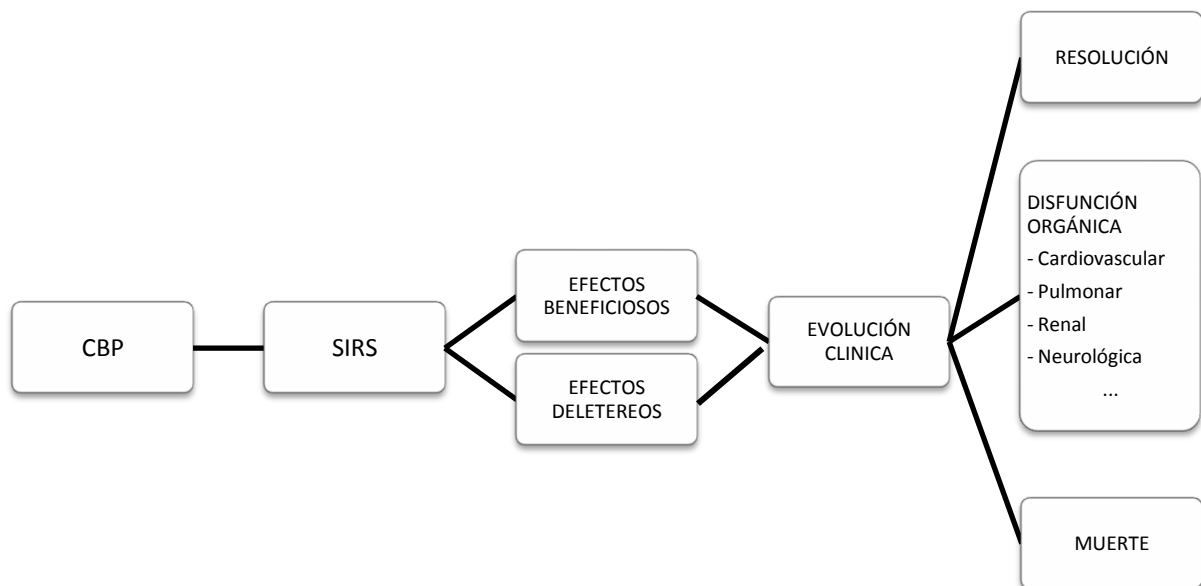


Figura 6. Curso clínico de la SIRS.

A continuación se repasan los distintos tipos de complicaciones que pueden acontecer en el contexto del SIRS.

COMPLICACIONES RESPIRATORIAS

La respuesta inflamatoria relacionada con la CEC tiene efectos deletéreos sobre la circulación pulmonar y el parénquima pulmonar⁵¹. En la fisiopatología de la lesión pulmonar tras la CEC se ven implicados la activación de las cascadas del complemento y la coagulación, Kalicreina y fibrinólisis, con la subsiguiente activación de los neutrófilos, todo ello inducido por el contacto de la sangre con las superficies extrañas^{44,52}. Algunos grupos¹⁴ han conseguido demostrar el valor de los niveles de C3a medidos a las 3h postCEC como predictor de complicaciones respiratorias y su relación con la prolongación de la ventilación mecánica.

No obstante, en la disfunción pulmonar de pacientes sometidos a cirugía cardíaca, la CEC no es el único factor implicado. Existen otros factores no relacionados con la CEC pero sí con la intervención como son: la anestesia, la disfunción cardíaca temporal, infusión de catecolaminas, alteración en la mecánica de la caja torácica etc...⁵¹.

Las complicaciones a este nivel de deben a un aumento en la permeabilidad pulmonar que ocasiona edema intersticial con presión capilar normal, fenómeno que conduce a grados variables de afectación pulmonar que van desde cambios clínicamente indetectables en la oxigenación, complianza y resistencias vasculares, pasando por una clínica respiratoria relevante en forma de insuficiencia respiratoria que requiera de ventilación mecánica prolongada, pudiendo llegar, en los más graves, al distress pulmonar (SDRA). Existe una relación directa entre la duración de la CEC y el aumento de la permeabilidad endotelial⁵². La presencia de SDRA tras la CEC, aunque es relativamente infrecuente (entre 0,5 y 1,7 %)^{53,52}, se ha asociado con una mortalidad del 50 %.

Grados menores de disfunción pulmonar como la reducción del índice de oxigenación, la alteración de la relación ventilación/perfusión como consecuencia de la alteración de las resistencias vasculares pulmonares que producen un efecto shunt, y la disminución de la complianza pulmonar, son frecuentemente observados, habiéndose descrito hasta en un 12% de pacientes¹⁹.

COMPLICACIONES GASTROINTESTINALES

La aparición de las complicaciones gastrointestinales (GI) tras la CEC es baja estimada, entre 0,6% y 4% de los pacientes, pero comporta una elevada mortalidad que va desde un 14% hasta un 63%³⁰. La isquemia mesentérica representa la complicación más letal con una mortalidad entre 70-100%⁵⁴.

La patogénesis de la lesión inducida por la CEC parece estar originada por la lesión isquémica que se produce en la barrera intestinal, con aumento de la permeabilidad de ésta y ulterior endotoxemia. El intestino se considera un importante reservorio de microorganismos y endotoxinas, que tras la disrupción de la barrera intestinal pueden penetrar en la circulación sistémica y producir sepsis. La consecuencia del daño de la barrera intestinal podría considerarse tanto el inicio como la perpetuación de este proceso inflamatorio.

La isquemia probablemente se da como consecuencia del flujo no pulsátil de la perfusión durante la CEC, un potente estimulador de la liberación de sustancias vasoconstrictoras del territorio esplácnico como podría ser la angiotensina II. No obstante, el efecto del flujo no pulsátil en el intestino está aún en debate dado que múltiples estudios han demostrado que la cirugía sin CEC no previene la isquemia mesentérica^{55,52}.

Asimismo, la relación entre las complicaciones GI y la duración de la CEC tampoco queda clara, algunos estudios apoyan una estrecha correlación mientras que otros estudios concluyen en que no existe relación alguna^{30,56}.

COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES

La afectación más frecuente del aparato cardiovascular la constituye la inestabilidad hemodinámica, ya sea por vasoplegia o por bajo gasto cardíaco⁵⁷. Dichos cuadros afectan al menos al 40% de los pacientes, en grado variable de gravedad. Las complicaciones mayores (muerte de origen cardíaco, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca) se producen en al menos al 10 % de los pacientes que presentan este tipo de complicaciones⁵⁸.

La inestabilidad hemodinámica durante la cirugía cardíaca, la disfunción ventricular y las alteraciones de la contractilidad se correlacionan con la presencia de las CKs proinflamatorias, tales como IL-6 o IL-8^{57,58}.

Las alteraciones en la homeostasis del ON pueden desempeñar un papel importante en la patogénesis de eventos cardiovasculares tras la cirugía cardíaca. El ON en cantidades normales tiene importantes efectos cardioprotectores, incluyendo regulación del tono vascular, de la contractilidad¹⁹ y de la coagulación. Sin embargo, tras la CEC se produce una cantidad exagerada de ON que puede tener efectos deletéreos y contribuir a la disfunción miocárdica postoperatoria. Asimismo, esta producción aumentada de ON puede contribuir al infarto peroperatorio al producir una inhibición de la actividad mitocondrial, inducción de la refractariedad adrenérgica¹⁹ y aumento de la adhesividad de las plaquetas⁵⁹.

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS

Neurológicamente la cirugía con CEC provoca alteraciones hasta en un 6% de los pacientes⁶⁰.

La entidad de mayor trascendencia clínica es el ictus, que se puede ver hasta en un 3% de los pacientes y parece estar relacionado principalmente con la presencia de aterosclerosis en la zona del pinzamiento aórtico^{60,61}.

Otras complicaciones como son las convulsiones, deficiencias cognitivas y pérdida de memoria podrían estar en relación en parte con la respuesta inflamatoria. La pérdida de la vasodilatación cerebro-vascular mediada por el endotelio puede contribuir a la patogénesis de los déficits en el postoperatorio⁵⁹.

COMPLICACIONES RENALES

La disfunción renal tras la cirugía cardíaca varía entre un 5-30% según las series^{31,62}, pero sólo entre un 0,6%-1,5% requieren algún procedimiento dialítico^{31,63}. La mortalidad de estos últimos es alta (27%)⁶³ y se ha demostrado que su incidencia está directamente relacionada con la duración de la CEC y del tiempo de isquemia^{63,64}.

El papel que juega la respuesta inflamatoria en la patogénesis de la disfunción renal aún continúa por esclarecerse. Parece que la lesión isquémica renal por reperfusión, combinada con la respuesta inflamatoria a la CEC puedan ser las causantes de la disfunción renal después de la CEC. La respuesta inflamatoria puede exacerbar la hipoperfusión renal, tanto indirectamente como resultado de la inestabilidad hemodinámica, como directamente a través de la vasoconstricción arteriolar renal, y por la alteración de la distribución de la perfusión intrarrenal debido a las variaciones en las concentraciones de catecolaminas y NO. La liberación de TNF durante la CEC induce la acumulación de fibrina glomerular, la infiltración celular, la apoptosis de células renales y la vasoconstricción, lo que lleva a una reducción en la filtración glomerular¹⁹.

COMPLICACIONES HEMATOLÓGICAS

La hemostasia también se encuentra comprometida en el postoperatorio pudiendo contribuir significativamente a la morbilidad peroperatoria.

Los posibles mecanismos incluyen la activación de contacto directo de la coagulación y de la cascada de la fibrinólisis por el circuito de la CEC, disfunción plaquetaria y fuga capilar debido al daño endotelial. La cantidad de pérdida de sangre postoperatoria se ha correlacionado con el grado de activación de la cascada del complemento¹⁹.

Por último, la cirugía provoca inmunodepresión que compromete ambas vías (celular y humoral) mediante la activación de citokinas antiinflamatorias¹⁹.

OTRAS

Existen otras complicaciones que se suman a las ya descritas, aunque su prevalencia es menor. Aparte cabe considerar que la mayoría de las complicaciones enumeradas, si bien son múltiples, carecen habitualmente de la gravedad suficiente como para poner en riesgo la vida del paciente y que su recuperación es rápida y, en la mayoría de los casos, espontánea. No existe por el momento un tratamiento específico que permita modular la respuesta inflamatoria para que sea proporcionada al daño y cumplir los efectos beneficiosos.

ESCALAS PRONÓSTICAS

En todo tipo de actuación médica es necesario analizar los resultados, que éstos puedan ser comparados y así mejorar la calidad asistencial. En respuesta a la necesidad de optimización de resultado y recursos se desarrollaron unas escalas de riesgo. Estas escalas de riesgo tienen importantes implicaciones, fundamentalmente para establecer un pronóstico y de este modo ayudar a sopesar el riesgo/beneficio de la cirugía, alertan sobre posibles complicaciones y finalmente, se usan para la gestión de recursos sanitarios. Existen innumerables trabajos en busca de factores pronósticos y de índices o modelos predictivos en la literatura médica en el ámbito de la cirugía cardíaca.

Hay escalas pronósticas formuladas únicamente con datos preoperatorios que han sido validadas y se correlacionan muy bien con el pronóstico de los pacientes. Otras escalas además incluyen factores intraoperatorios y las hay que también añaden datos fisiológicos durante las primeras horas de ingreso en la UCI.

ESCALA DE RIESGO PREOPERATORIO

Las escalas de riesgo preoperatorio se diseñan para poder establecer un pronóstico preoperatorio y ayudar en la toma de decisiones, tanto para el cardiólogo y cirujano, como para planificar las expectativas del paciente y de la familia.

Con los años se han ido desarrollando escalas con mejores modelos predictivos. La escala de gravedad comúnmente aplicada en la actualidad en nuestro ámbito es el *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation* (EuroSCORE) que tiene en cuenta el riesgo quirúrgico preoperatorio y también se usa para estimar la estancia en UCI y la estancia hospitalaria. Los parámetros que contempla se muestran en el apéndice F.

No obstante, se ha demostrado claramente que el EuroSCORE sobreestima la mortalidad por lo que se ha modificado para actualizarse con el paso del tiempo habiéndose desarrollado un nuevo modelo llamado EuroSCORE II⁶⁵.

ESCALAS DE RIESGO EN EL POSTOPERATORIO

Las escalas pronósticas habitualmente utilizadas en Cuidados Intensivos APACHE⁶⁶(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation), SAPS⁶⁷ (Simplified Acute Physiology Score), SOFA⁶⁸ (Sepsis related Organ Failure Assessment), etcétera, han sido usadas tradicionalmente para evaluar el pronóstico de los pacientes críticos incluidos aquellos sometidos a cirugía cardíaca.

La escala APACHE (apéndice D) fue la pionera en el uso de parámetros fisiológicos para predecir el pronóstico del paciente crítico. Es la escala de gravedad, tal vez, más usada en la UCI para predecir el pronóstico de los pacientes críticos. Un estudio español observó que este tipo de escalas generales estiman peor la mortalidad específica para la cirugía cardíaca⁶⁹. El APACHE II sin embargo discrimina muy bien entre los pacientes que presentan complicaciones infecciosas⁷⁰ y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica⁷¹.

El sistema SOFA (apéndice E) se creó en una Reunión de Consenso de la *European Society of Intensive Care Medicine* en 1994 y fue nuevamente revisado en 1996⁶⁸. El SOFA es un sistema de medición diaria de fallo orgánico múltiple que analiza seis disfunciones orgánicas. Cada órgano se clasifica de 0 (normal) a 4 (el más anormal), proporcionando una puntuación diaria de 0 a 24 puntos.

El SOFA, durante los primeros días de ingreso en UCI, es un buen indicador de pronóstico. Tanto la media, como la evolución del score son predictores particularmente útiles, ya que independiente de la puntuación inicial, un aumento en la puntuación SOFA durante las primeras 48 horas en la UCI predice una tasa de mortalidad de al menos el 50%⁷².

INFECCIONES EN CIRUGÍA CARDIACA

Las complicaciones infecciosas tras la cirugía cardiaca ocurren en un 3,5% de los pacientes siendo su localización principal el mediastino, la infección de la zona de la safenectomía, la infección de la herida esternal, la sepsis y las infecciones pulmonares⁴.

Tabla 4. Localización de la infección postoperatoria en nuestra unidad a lo largo de los años.

	Bacteriemias	If. Catéter	If Herida Qx	If Urinaria	If. Resp	Total
2002	23	18	13	11	7	72
2003	27	35	20	15	15	112
2004	13	30	14	23	13	93
2005	35	53	15	28	19	150
2006	37	69	14	15	24	159
2007	29	42	36	31	17	155
2008	25	15	47	36	14	137
2009	18	11	70	34	2	135
2010	3	5	34	22	6	70
2011	3	5	34	22	6	70
2012	1	6	29	29	8	73
2013	2	11	11	18	15	57
%	20,54	23,81	23,96	20,77	10,89	100

Al contrario de lo que cabría esperar en este tipo de cirugía, el 68 % de los microorganismos aislados en los hemocultivos fueron Bacilos Gram Negativos (BGN). Desde hace ya 9 años estamos aislando mayor proporción de BGN en los cultivos de los pacientes operados de cirugía cardiaca (ver figura 7).

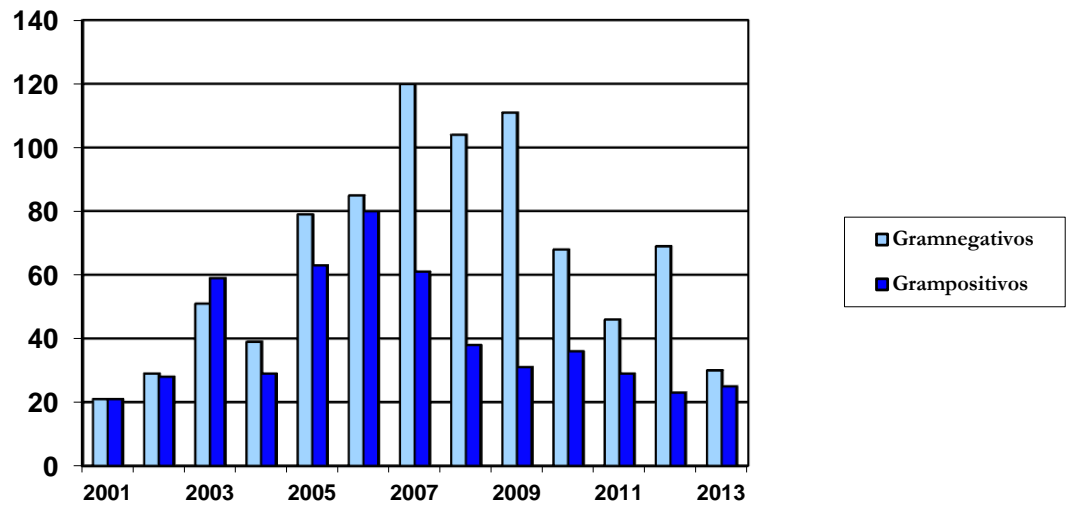


Figura 7. Microorganismos aislados en los cultivos postoperatorios.

En el último año 2013 hemos tenido 2 episodios bacteriémicos en un total de 477 pacientes operados, lo que supone una incidencia de bacteriemias de 0.4 %. En ambos casos fueron de foco desconocido. La ausencia de foco evidente junto con el mayor aislamiento de BGN hace plantear la traslocación bacteriana como un posible origen del problema.

ENDOTOXINA Y RESPUESTA INFLAMATORIA

La endotoxina se considera uno de los motores principales implicados en el inicio y en el mantenimiento de la respuesta inflamatoria sistémica iniciada por otros mecanismos, pudiendo conducir a una situación de sepsis y posterior disfunción multiorgánica^{56,73}.

Los BGN se hallan protegidos de su entorno por una membrana externa asimétrica que encapsula su peptidoglicano. La sección externa de esta membrana se compone principalmente de lipopolisacáridos (LPS), un glicolípido que constituye el mayor componente superficial de las bacterias, mientras que la sección interna está compuesta por fosfolípidos.

A este LPS le denominamos endotoxina. Su estructura fue elucidada en la década de los 80 por diferentes grupos de investigación. Se compone de una región polisacárida y una región lipídica y, desde un punto de vista químico, se divide en tres porciones, un heteropolisacárido llamado antígeno O, una porción central constituida por un oligosacárido denominado núcleo y una porción lipídica ancestral llamada lípido A (ver figura 8).

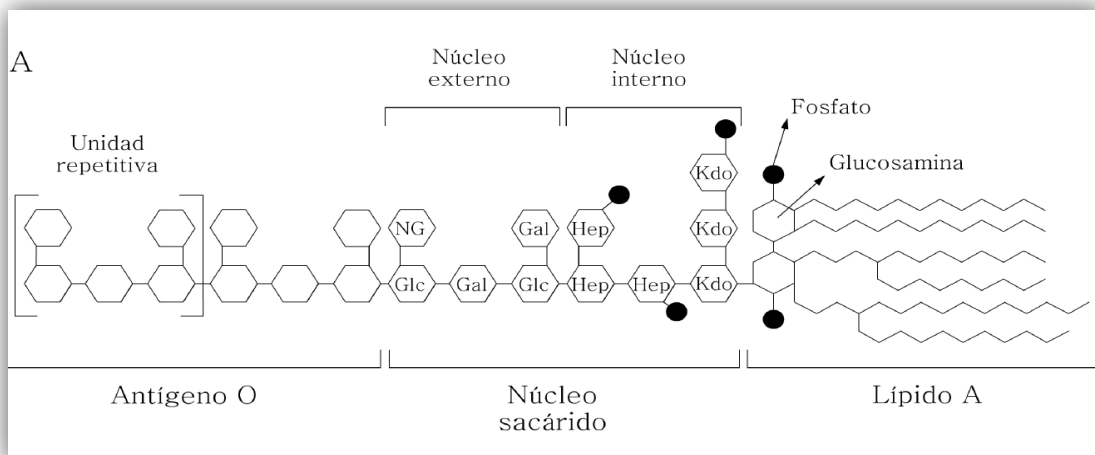


Figura 8. Estructura esquemática del LPS.

El lípido A actúa como un anclaje hidrofóbico para el LPS y es el responsable de las propiedades fisiopatológicas de las endotoxinas, provoca la liberación de citoquinas, incluyendo TNF, IL-1 e IL-6³⁶. La zona central de la molécula, el núcleo sacárido, está compuesta por hidratos de carbono y es una estructura que varía poco entre las distintas especies. Finalmente, el antígeno O está formado por una cadena de oligosacáridos específicos y determinantes de la identidad serológica de la bacteria. Esta porción es variable entre distintas especies incluso dentro de la misma especie. Puede cambiar el tipo de azúcar de una especie a otra o de un serotipo a otro y también puede cambiar el número de unidades repetidas dentro de una misma especie y serotipo.

Las endotoxinas son moléculas muy estables, resisten temperaturas extremas (180-220°C) y medios muy ácidos o básicos (pH 3-12) en comparación a las proteínas.

La masa molecular de un monómero de endotoxina es de alrededor de 10 KDa, aunque también se ha llegado a estimar entre 15-20 KDa, dependiendo de la variabilidad del antígeno O. Pueden formar agregados de hasta 1000 KDa. Debido a su tamaño, pueden atravesar membranas de los filtros de esterilización de fluidos (0.1-0.22 µm) y de diálisis.

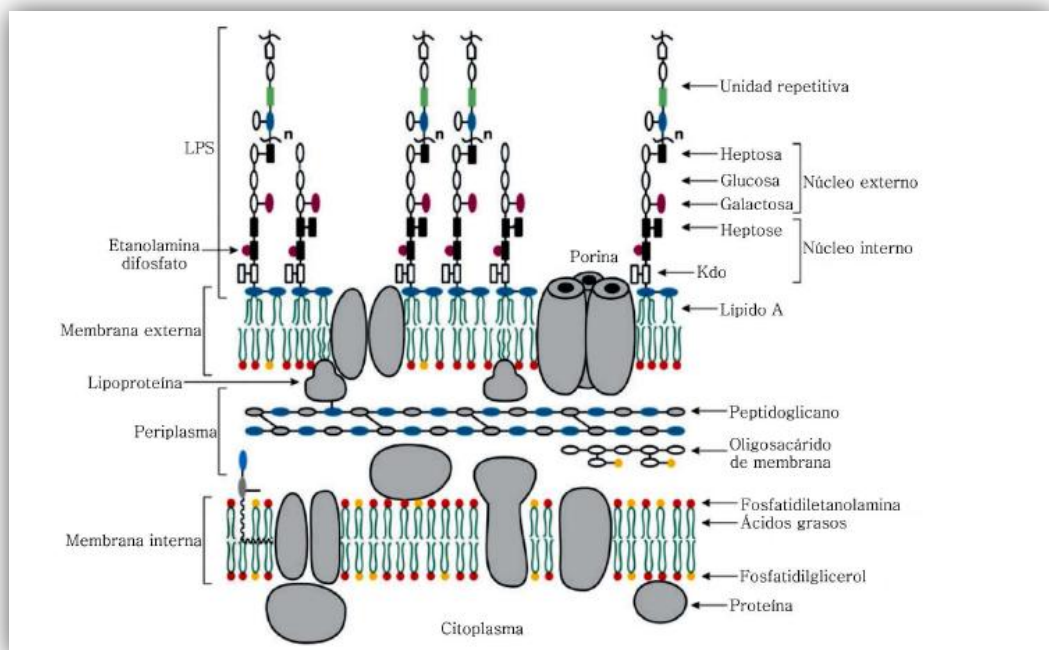


Figura 9. Estructura esquemática de la cubierta de una célula de E. Coli K-12.

Estas moléculas están ancladas en la membrana externa de la célula y son liberadas continuamente al medio circundante de las células bacterianas en la etapa de replicación y también cuando la bacteria muere o se lisa.

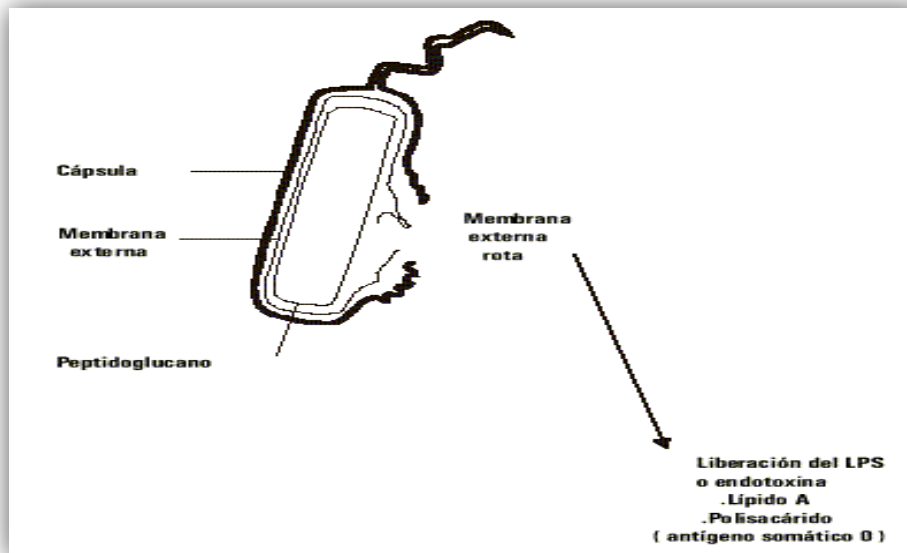


Figura 10. Lisis de bacteria Gram-negativa.

La respuesta del sistema inmune al LPS requiere al menos de dos elementos bioquímicos: una proteína que lo reconoce, proteína de unión a LPS (LBP, del inglés LPS-binding protein) y un receptor celular conocido como CD14 (figura 11).

Al iniciarse la respuesta inmune inducida por el LPS, la LBP que se produce y secreta por el hígado, se acumula en plasma en concentraciones 100 veces mayores de lo normal. Otro componente de la membrana celular, el receptor de membrana toll-like receptor 4 (TLR4) actúa como co-receptor, junto con el CD14. El mecanismo de transducción de la señal del receptor de la endotoxina se lleva a cabo mediante la interacción del glicofosfatidil inositol (GPI) anclado al CD14 en la superficie de las células con el complejo LBP-LPS. Esta unión genera una activación de moléculas intracelulares que actúan sobre los genes de CKs proinflamatorias, y como consecuencia de la activación de células se produce una liberación exagerada de mediadores de la respuesta inflamatoria: CKs (TNF α , IL-1 e IL-6) y prostaglandinas.

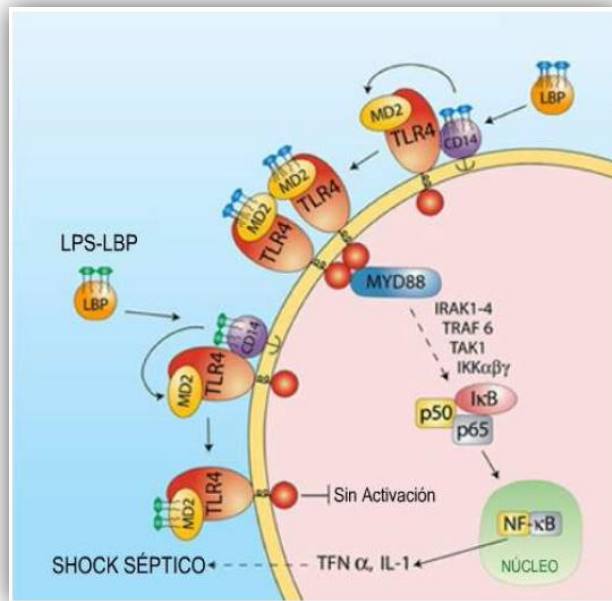


Figura 11. Cascada de eventos asociados con la endotoxemia.

Estos compuestos inducen vasodilatación y sobrerregulación de moléculas de adhesión, generando una liberación desmesurada de neutrófilos y monocitos, y activación de linfocitos, leucocitos y células del endotelio.

Además de la estimulación de la coagulación por las citoquinas, el LPS interacciona directamente con el sistema de coagulación activando la cascada de complemento y modificando varias fases del sistema de coagulación pudiendo conducir a una situación clínica de Coagulación Intravascular Diseminada.

De esta manera, la presencia de endotoxinas en el torrente sanguíneo activa las dos líneas del sistema inmune: la línea humoral (compuesta por el complemento, anticuerpos y proteínas de fase aguda) y la línea celular, en particular las células mononucleares (monocitos y macrófagos) y neutrófilos.

Las CKs se pueden considerar los mediadores primarios de la cascada de eventos que se producen tras la endotoxemia, mientras que los mediadores secundarios serían las prostaglandinas y leucotrienos liberados por los neutrófilos, y el óxido nítrico producido en grandes cantidades por monocitos y macrófagos.

La producción exagerada de CKs, además, induce alteraciones metabólicas, hormonales y neuroendocrinas que si se suman a la distribución anormal del flujo sanguíneo, producen disfunción de las células y fallo progresivo de distintos órganos importantes tales como el cerebro, corazón, riñón, hígado y pulmón dando lugar a cuadros clínicos graves pudiendo desencadenar un FMO.

La endotoxina, es un potente desencadenante de la inmunidad innata. In vitro, se ha observado que tras la exposición de las células del sistema inmune innato a la endotoxina se generan cambios en la expresión de más de 300 genes, mientras que su administración sistémica en animales de experimentación conduce a la activación de macrófagos, neutrófilos, células endoteliales, la cascada de la coagulación y a la liberación de una compleja cascada de mediadores inflamatorios derivados del huésped.

En animales de experimentación, se ha demostrado⁷⁴ que prácticamente la totalidad de los trastornos fisiológicos y bioquímicos del shock séptico, incluyendo insuficiencia orgánica y la letalidad aguda, se pueden reproducir tras la administración sistémica de cantidades muy pequeñas de endotoxina.

La administración de cantidades de nanogramos de endotoxina a voluntarios humanos simula de manera fiable las características clínicas y bioquímicas de la respuesta inflamatoria sistémica, mientras que cantidades más grandes producen un shock séptico y FMO⁷⁵.

La endotoxina supone hasta un 10 % del peso de la pared celular de un BGN, por lo tanto, la infección por BGN viables puede dar lugar a una exposición significativa de endotoxina. Sin embargo, los estudios sobre la prevalencia de la endotoxemia en cohortes de pacientes críticamente enfermos⁷⁶ han demostrado que la endotoxemia es mucho más frecuente que la infección por gramnegativos documentada por cultivos bacteriológicos. Esto puede ser debido a la alta predominancia de los BGN en la flora intestinal normal. El tracto gastrointestinal es un importante reservorio que contiene hasta 25 g de endotoxina, por lo que el intestino ha sido considerado como una fuente de la endotoxemia⁷⁶.

TRASLOCACIÓN BACTERIANA Y ENDOTOXEMIA

Desde principios del siglo pasado existe la teoría de que el intestino es el foco inicial del fracaso multiorgánico que se da en los pacientes críticos, refiriéndose a él como "autointoxicación". Fine⁷⁷ demostró, en la década de 1960, que la endotoxina derivada del intestino tenía acceso a la circulación sistémica en animales en situación de shock. Estudios posteriores en animales han apoyado la idea de que el intestino es "el motor del fracaso multiorgánico"³⁴.

DEFINICIÓN

El término de traslocación bacteriana (TB) data de 1979 en que Berg y Garlington la definieron como el paso de microorganismos, bacterias entéricas viables, a través de la barrera mucosa intestinal, a los ganglios linfáticos mesentéricos, primero, y luego a órganos distantes, como son el hígado y el bazo⁷⁸. La TB tiene como origen el fallo de dicha barrera ante diversas situaciones patológicas como son el shock hemorrágico, politraumatismos, sepsis, quemaduras, obstrucción intestinal, trauma quirúrgico, irradiación del abdomen, etc.

Pero este término no sólo comprende el paso de bacterias, también incluye productos bacterianos, como la endotoxina de las BGN, así como otros agentes antigénicos y tóxicos producidos por los microorganismos.

Cuando lo que se trasloca son las bacterias propiamente dichas, se produce lo que se denomina bacteriemia endógena ya que no hay un foco infeccioso demostrable; si lo que ocurre es traslocación de productos bacterianos, por ejemplo la endotoxina, el cuadro resultante se denomina sepsis abacteriémica. Ambos procesos no son excluyentes, pudiendo aparecer simultáneamente.

Los mecanismos por los cuales las bacterias alcanzan la lámina propia del intestino pueden ser paracelulares o transcelulares. La vía por la que éstas llegan a los ganglios linfáticos mesentéricos y órganos sistémicos es incierta. Los macrófagos pueden transportar las bacterias desde el intestino a los ganglios mesentéricos y la ruta por la que alcanzan la circulación sistémica puede ser, tanto por el sistema linfático (que

parece ser la ruta primaria de la traslocación), como por invasión vascular directa de los capilares con el subsecuente transporte a través del sistema portal hasta el hígado. Por tanto los microorganismos, independientemente de su tamaño, al igual que las toxinas, poseen el mismo mecanismo de traslocación a través del enterocito mediante la rotura de las membranas, sin fagocitosis ni exocitosis.

Cuando estas endotoxinas llegan desde el intestino hasta la circulación portal, pasan por el hígado y en condiciones normales serían destruidas por las células de Kupffer del sistema reticuloendotelial de los sinusoides hepáticos. No obstante, debido tanto a la gran cantidad de endotoxinas traslocadas como a la disfunción del sistema reticuloendotelial del hígado, las endotoxinas son capaces de llegar a la circulación sistémica y contribuir de este modo con la estimulación de la respuesta inflamatoria sistémica.

Los lugares de traslocación bacteriana son el íleon, fundamentalmente, las placas de Peyer, el yeyuno y el ciego, no estando todavía bien estudiada la participación del colon en este proceso.

Se trata de un mecanismo fisiológico de estímulo del sistema inmunitario que en determinadas condiciones puede ser superado e iniciar procesos inflamatorios.

MICROBIOLOGÍA

Los patógenos intracelulares, como la *Salmonella* y la *Listeria monocitógenes*, pueden traslocarse fácilmente. Por el contrario, los gérmenes anaerobios lo hacen raramente aunque tienen un papel importante en la colonización, sobrecrecimiento y traslocación de gérmenes patógenos como los BGN.

Normalmente, la flora intestinal contiene una gran cantidad de endotoxina proveniente de los BGN. Muchas de las bacterias en el intestino están muertas y por lo tanto la endotoxina también puede entrar en el torrente sanguíneo como fragmentos de la membrana celular de las bacterias muertas. La cantidad fecal de endotoxina es aproximadamente de 1 mg/g de heces.

CONTROVERSIAS

La existencia de la traslocación bacteriana es actualmente aceptada⁷⁸ e incluso se amplía este mecanismo a otros órganos, como el pulmón, pero su relevancia clínica en el fracaso multiorgánico está sometida a intenso y continuo debate.

La imposibilidad de realizar en la clínica estudios histológicos de los distintos órganos a fin de demostrar la presencia de bacterias marcadas, obliga a que la evidencia de la importancia clínica de la traslocación esté fundamentada en modelos experimentales o en hechos indirectos o anecdóticos.

Pocos trabajos^{79,80} realizados en humanos han estudiado la relación del fenómeno de TB con el FMO, y en los realizados predominan los de pacientes quirúrgicos con poco porcentaje de pacientes críticos. La mayoría de los trabajos están elaborados en cirugía electiva, cirugía vascular y en trasplante de órganos.

Los cultivos de los ganglios linfáticos mesentéricos, sangre portal y periférica, así como la medida de los cambios en la permeabilidad intestinal, son los parámetros más utilizados para valorar la traslocación en humanos.

La permeabilidad intestinal se ha tomado como medida de traslocación y aunque se ha demostrado reiteradamente el aumento de ésta en distintos procesos como los traumatismos, no se ha encontrado relación con la incidencia de sepsis/FMO.

El estado inflamatorio incontrolado, base del FMO, puede ocasionar alteración de la barrera intestinal y condicionar TB y, por esta causa, se pueden encontrar bacterias viables y endotoxinas en los distintos niveles del eje intestino-hepático. Si la carga de gérmenes traslocados es suficientemente importante y/o el deterioro de las defensas del huésped es destacable, estas bacterias traslocadas pueden llegar a la sangre y anidar en algún órgano. Estos datos sugieren que el aumento de permeabilidad y las complicaciones infecciosas pueden ser dos fenómenos independientes, relacionados por el mismo origen. Esta sería la base para considerar a la TB como epifenómeno del FMO.

BARRERA INTESTINAL

El tracto gastrointestinal es una superficie extensa que actúa como barrera entre el medio externo y el medio interno. La función de la barrera es sellar el paso de sustancias potencialmente peligrosas como son bacterias, toxinas y antígenos a la circulación sistémica.

La barrera intestinal no sólo la forman las células epiteliales de la mucosa intestinal, sino que también está formada por una serie de elementos intraluminales, que pueden dividirse en químicos, mecánicos, bacterianos e inmunes.

El epitelio intestinal está formado por células en empalizada de tipo cilíndrico llamadas enterocitos, de gran altura y de membrana celular gruesa, ricas en orgánulos, lo que demuestra su importante actividad metabólica. Los enterocitos son las células con mayor recambio del organismo. Su crecimiento y proliferación se encuentran en equilibrio con la exfoliación, y una oscilación en su cantidad, bien por aumento de la descamación o por disminución de la producción, puede ocasionar atrofia y/o ulceración de la mucosa.

Las sustancias químicas que intervienen en la función barrera intestinal provienen de los distintos jugos digestivos: ácido gástrico, pepsina, sales biliares, lactoferrina, lisozima y enzimas pancreáticas, a las que se añade la IgA secretora sintetizada por el denominado tejido linfóide asociado con el intestino.

El moco y el movimiento peristáltico representan el componente mecánico, por este motivo las enfermedades que cursan con disminución de la peristalsis intestinal provocan sobrecrecimiento bacteriano. El moco intestinal, formado por las glicoproteínas segregadas por las células caliciformes de la mucosa intestinal, desempeña una función de protección de la mucosa, obstaculizando la adherencia de las bacterias y las toxinas al epitelio, con lo que se evita su penetración.

El equilibrio de la flora bacteriana representa una importante resistencia a la colonización y sobrecrecimiento de otros gérmenes patógenos. Las bacterias autóctonas intestinales fabrican sustancias antibacterianas llamadas colimicinas.

La barrera inmune está formada por células epiteliales especializadas que se localizan en las criptas de las microvellosidades, así como las células inmunes de la lámina propia.

LESIÓN DE LA BARRERA

Existen múltiples condiciones que pueden lesionar cualquiera de estas barreras descritas y favorecer la traslocación bacteriana.

En el paciente hospitalizado, la ecología bacteriana gastrointestinal se puede ver afectada por múltiples circunstancias. El aumento del pH gástrico inducido por antiácidos y anti H₂, la disminución de la actividad motora del intestino favorecida por el uso de sedantes, relajantes musculares y analgésicos, así como el decúbito prolongado y la administración de dietas no estériles directamente en duodeno y yeyuno, son factores que determinan la contaminación del intestino delgado. Así mismo, el uso de antibióticos de amplio espectro puede afectar el equilibrio de la flora colónica, modificando las concentraciones de bacterias e induciendo un sobrecrecimiento de ciertas especies patógenas.

Al alterarse los factores mecánicos, como son la empalizada epitelial y la producción de mucus, se afecta el barrido de antígenos y se provoca la proliferación bacteriana.

La alteración de los mecanismos inmunológicos está representada por la disminución de la IgA secretora sintetizada por el tejido linfoide asociado del intestino, que es un sistema inmune desarrollado por la mucosa intestinal altamente especializado y cuya función es proteger al huésped de la invasión de patógenos potenciales o de una respuesta inmune inapropiada ante la presencia de antígenos.

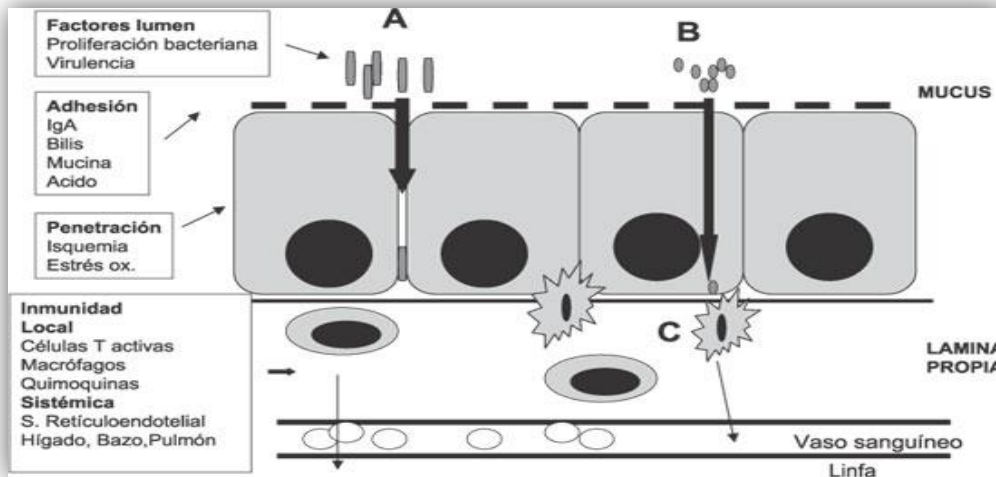


Figura 12. Barrera intestinal: componentes involucrados en la traslocación bacteriana. A= penetración intercelular de gérmenes, B= penetración transcelular, C= macrófagos y células T. Adaptado de Wiest⁷⁸.

CONDICIONANTES DE LA TRASLOCACIÓN BACTERIANA

En situaciones de bajo gasto se da una situación de hipoxia celular en el territorio gastrointestinal debido a la vasoconstricción en el territorio espláncico para mantener un flujo adecuado en los órganos vitales. En el síndrome de compartimental abdominal, en el abdomen existe un aumento de la presión intraabdominal, con disminución del flujo sanguíneo en la mucosa intestinal, lo que permite la traslocación de bacterias hacia los órganos.

En el paciente crítico, además puede existir una insuficiente disponibilidad de sustratos nutricionales claves para las células del epitelio intestinal, así como la ausencia del estímulo nutricional por el uso exclusivo de la alimentación parenteral⁷⁸.

Los gérmenes traslocados se distribuyen a través de la vía linfática, portal y local, pueden anidar en distintos órganos y provocar, o empeorar, un estado de sepsis. También pueden activar las células de Kupffer, los macrófagos tisulares y/o los neutrófilos de la sangre y así provocar la puesta en marcha de las cascadas moleculares inflamatorias, principalmente las citoquinas, que desembocan en la disfunción multiorgánica; de esta forma la TB ha sido percibida como inductora, perpetuadora o amplificadora de la respuesta inflamatoria sistémica y posterior FMO.

HIPOPERFUSIÓN INTESTINAL DURANTE LA CEC

La circulación arterial esplácnica en condiciones normales comprende la afluencia de sangre a través del tronco celíaco y ambas arterias mesentéricas.

El gasto mesentérico supone aproximadamente el 20-30% del gasto cardíaco (GC), del cual un 90% aproximadamente vasculariza la mucosa y submucosa; esto es variable, aumentando durante la fase postprandial y disminuyendo durante el ejercicio. Esto se debe a la capacidad que tiene el organismo de redistribuir el flujo sanguíneo del territorio a otras zonas.

En situaciones de inestabilidad hemodinámica se produce una disminución importante del flujo mesentérico y cutáneo para asegurar la perfusión de órganos vitales como el cerebro, corazón y riñón. Esta autorregulación viene mediada por dos mecanismos: de una parte, por la vía simpática de intensidad normal y de otra, por una regulación humoral de intensidad desproporcionada en la que intervienen la angiotensina II, la vasopresina, los eicosanoides y hormonas como el péptido intestinal vasoactivo, el glucagón y la colecistoquinina.

Múltiples estudios apoyan la teoría de que la hipoperfusión esplácnica, presente durante la CEC, podría producir isquemia intestinal generando daños en la mucosa, aumentando la permeabilidad de la barrera, hecho que favorecería a traslocación bacteriana y endotoxemia³⁴.

La lesión hipóxica intestinal se refleja en un descenso del pH de la mucosa gástrica proporcional al tiempo de isquemia. El flujo intestinal se ha estimado tradicionalmente mediante la tonometría gástrica, a pesar de ser ampliamente conocido que no refleja la perfusión hepatoesplácnica total. No obstante, en la práctica clínica no existe otra técnica no invasiva fácilmente utilizable. La alteración de la mucosa se traduce en un aumento de permeabilidad, que se puede medir usando Cr-EDTA marcado, sustancia que en condiciones de integridad de la bacteria no es absorbido en el intestino y se elimina totalmente por la orina, en situaciones de lesión intestinal es capaz de atravesar la barrera intestinal de forma que la cantidad excretada por orina decrece de forma

proporcional a la absorbida por la mucosa intestinal dañada. Se ha conseguido demostrar³⁴ tanto un descenso del pH intestinal como un aumento de la permeabilidad durante la CEC, pero no consiguiendo siempre demostrar relación entre la duración de la acidosis intramucosa y el aumento de la permeabilidad ni entre estas dos variables y la duración de la CEC.

Durante la cirugía extracorpórea son múltiples las situaciones que generan un compromiso del flujo esplácnico entre las que se encuentran la hipotermia, el tipo de flujo usado, fármacos vasoconstrictores...

En el daño de la mucosa intestinal, la hipotermia, común en la CEC, juega un papel fundamental, genera vasoconstricción de los lechos vasculares provocando hipoperfusión hística, disminución de la motilidad vellositaria intestinal, disminución de la actividad enzimática y disfunción de las células de Kupffer^{40,81}.

Tras el pinzamiento aórtico, el flujo sanguíneo no pulsátil produce una liberación basal de óxido nítrico en el endotelio vascular y la liberación de angiotensina II, predominando el tono vasoconstrictor sobre el vasodilatador, lo que contribuye aún más a la vasoconstricción del territorio esplácnico. La liberación renal de angiotensina II se ha atribuido a la pérdida del flujo pulsátil en la vasculatura renal³⁵.

A esta situación de vasoconstricción se añade la administración exógena de vasoconstrictores, tales como la noradrenalina y dopamina, habituales durante la cirugía, además de la liberación de vasoconstrictores endógenos (por ejemplo, la angiotensina II, tromboxano A₂, y vasopresina) que pueden empeorar el flujo mesentérico.

Las condiciones hemodinámicas durante las diferentes etapas de la intervención van cambiando, y así por ejemplo, el índice cardiaco disminuye durante la elevación del corazón y la oclusión temporal de las arterias coronarias, hechos que probablemente podrían conducir a una reducción de la perfusión intestinal.

Durante la cirugía el volumen circulante efectivo es bajo, como consecuencia de un estado de deshidratación previo a la cirugía, a la administración de diuréticos con el objetivo de eliminar el exceso de aporte líquido que precisa la CEC, disminución de la presión oncótica durante la CEC por la dilución de las proteínas séricas, además de una tendencia a la retención hídrica por este estado de hipovolemia relativa y por la respuesta inflamatoria como consecuencia de la agresión quirúrgica.

El contacto de la sangre con los circuitos de la CEC produce una activación de la respuesta inflamatoria que conduce a un aumento de la permeabilidad capilar y posterior edema tisular afectando a todo el organismo, incluyendo la barrera intestinal.

ALTERACIONES DEL FLUJO INTESTINAL: ISQUEMIA Y REPERFUSIÓN

La piel y el intestino son los grandes sacrificados en la autoregulación de la circulación que el organismo realiza ante un cuadro de hipotensión o shock.

El intestino posee un sistema particular de vascularización que se denomina mecanismo intercambiador contracorriente, formado por una arteria central que no se ramifica hasta la punta de la vellosidad y que está rodeada por una malla capilar alrededor del vaso quilífero central (figura 13). Esta disposición, con distancias inferiores a 20 micras, facilita la difusión de las sustancias. Existen frecuentes cortocircuitos entre el sistema arteriolar y venoso condicionando una importante diferencia de concentración de oxígeno; así en la base de la vellosidad la PaO_2 es de 26 mmHg y en la punta de la vellosidad de 13 mmHg. Esta hipoxia se incrementa en las situaciones de shock debido al enlentecimiento del flujo. Al reducirse el flujo, aumenta la extracción de oxígeno que en situaciones extremas puede alcanzar el 90%.

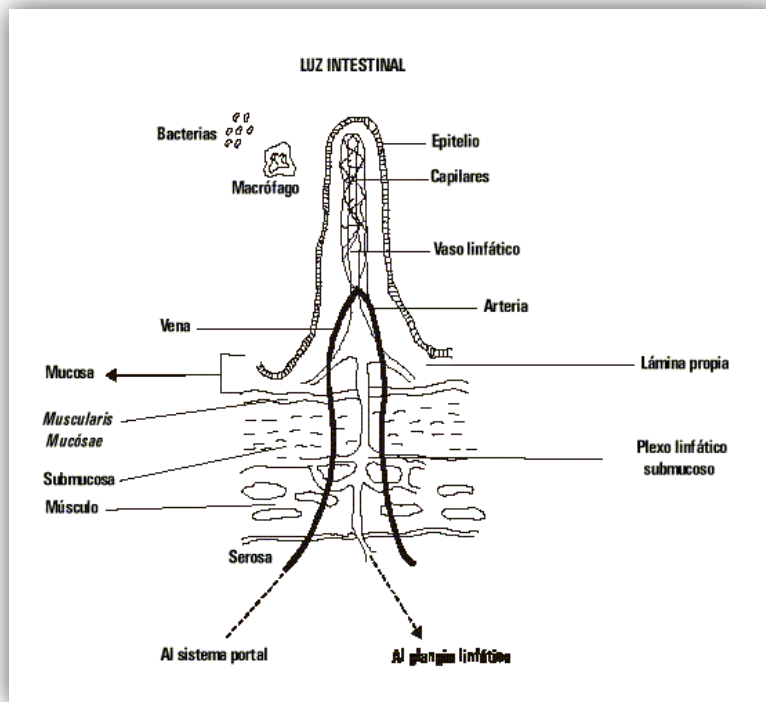


Figura 13. Corte longitudinal de la pared intestinal.

La alteración del flujo mesentérico comporta dos fenómenos que alteran la integridad de la barrera intestinal y que son la isquemia y la reperfusión. El intestino es especialmente sensible y propenso al desequilibrio entre la oferta y la demanda de O_2 en las situaciones de shock. Debido a la disposición vertical de las arteriolas centrales de la vellosidad se produce un fenómeno llamado aclaramiento del plasma "*plasma skimming*" que consiste en una disminución del hematocrito de la sangre que circula por ellas conforme se acerca a la punta de la vellosidad, motivado una dificultad de los hematíes al salir el flujo de sangre en ángulo recto hacia la arteriola. También los cortocircuitos basales originan una importante desaturación de la sangre de la arteriola distal.

A lo mencionado anteriormente hay que añadir el descenso global del flujo mesentérico compensatorio de las situaciones de inestabilidad hemodinámica y el aumento de la demanda de O_2 en estas situaciones en un órgano, tan activo metabólicamente, como es el intestino. La isquemia intestinal se traduce en alteraciones histológicas y clínicas.

Durante la fase de hipoxia se produce, aproximadamente en 20 minutos, una desaparición del ATP por su metabolización a ADP, AMP, adenina e hipoxantina, alcanzándose importantes concentraciones intracelulares de hipoxantina. Posteriormente, se producen las lesiones por reperfusión a consecuencia de la acción del O_2 sobre moléculas alteradas durante la fase de hipoxia isquémica. La hipoxia isquémica provoca incremento de los niveles calcio intracelular que en presencia de O_2 (reperfusión) aumentarían la acción de la xantina-oxidasa sobre la hipoxantina generando la aparición de radicales libres de O_2 (RL O_2^-).

Existe un sistema fisiológico para contrarrestar los efectos de los RL O_2^- del que forman parte moléculas antioxidantes como las vitaminas C y E, conocidas como *scavengers* (basureros) o lazaroides. Si este sistema fracasa o es superado se producirán los efectos deletéreos de los RL O_2^- , produciendo una peroxidación de los lípidos y desintegración de las membranas, y por otra parte, los RL O_2^- son un potente factor quimiotáctico que provoca acumulación de granulocitos y el consecuente taponamiento de capilares por acúmulo de leucocitos, cerrando el círculo.

El acúmulo de leucocitos y la alta actividad de fagocitosis desencadenan una concentración elevada de moléculas citotóxicas, entre ellas los RL O_2^- que amplifican la lesión tisular por el llamado estallido respiratorio.

La fosfolipasa A_2 es una enzima que hidroliza los ácidos grasos de los fosfolípidos de la membrana celular y se activa por los altos niveles de calcio intracelular durante la reperfusión. Además de las lesiones estructurales provocadas directamente en las membranas, la fosfolipasa A_2 activa el sistema de las prostaglandinas inflamatorias. Por tanto, la lesión por reperfusión es iniciada por los RL O_2^- ("molecular triggers") y por la fosfolipasa A_2 ("enzymatic triggers") y es mediada por los neutrófilos.

Histopatológicamente se produce edema de la mucosa, descamación epitelial, ulceraciones, hemorragias, infiltración de leucocitos y obstrucción de la microcirculación.

ENDOTOXEMIA EN CIRUGÍA CARDIACA

La endotoxemia transitoria en los pacientes sometidos a cirugía cardiaca con CEC ha sido ampliamente estudiada y reconocida. Las endotoxinas se identificaron en el suero de pacientes sometidos a cirugía cardiaca hace más de 30 años^{82,83}, entonces ya postulándose su función como potencial mediador del fracaso multiorgánico tras la cirugía cardiaca.

La relevancia de la endotoxemia en los pacientes sometidos a cirugía cardiaca estriba en que, además de ser uno de los desencadenantes de la respuesta inflamatoria presente en este grupo de pacientes, los niveles de endotoxina en plasma tienen, asimismo, un papel pronóstico, ya que niveles elevados de endotoxina pueden predecir tanto la aparición de complicaciones sépticas como el alargamiento de las estancias⁸⁴.

La mayoría de autores que han estudiado la endotoxemia en este contexto han hallado una prevalencia de la endotoxemia de hasta el 100% de los pacientes, aunque el valor de las estimaciones son muy variables^{34,85}. Niveles superiores a 100 pg/mL ya serían relevantes, pudiéndose llegar a encontrar niveles de hasta 12.500 pg/mL en pacientes con asistencia ventricular.

Múltiples son los factores favorecedores que se han relacionado con la endotoxemia durante la CEC, entre éstos se encuentran tanto factores preoperatorios como factores intraoperatorios.

La disfunción ventricular severa previa, la insuficiencia cardiaca congestiva severa⁸⁶ y los pacientes sometidos a recambio valvular parece que constituyan un subgrupo de pacientes con mayor riesgo de presentar endotoxemia.

Además, todas aquellas situaciones intraoperatorias que impliquen una disminución del flujo esplácnico como son el bajo gasto durante la cirugía, la necesidad de dosis elevadas de noradrenalina durante la intervención, los tiempos largos de isquemia, la duración de la intervención, la hipotermia severa, etc, se han relacionado también con aumento de lesión de la barrera intestinal y endotoxemia posterior.

La endotoxemia puede ser detectada ya durante la inducción anestésica, con un pico tras la reperusión y un segundo pico a las 2 horas del postoperatorio^{34,36,81,84}, aunque se siguen encontrando niveles elevados hasta el 5º día de postoperatorio. Se han atribuido dos posibles factores en su origen, endotoxemia exógena y endotoxemia endógena.

ENDOTOXEMIA EXÓGENA

El hecho de que desde el inicio de la cirugía se pueden encontrar niveles elevados de endotoxina, apoya en parte al origen exógeno, ya sea por contaminación iatrogénica de los líquidos o como consecuencia de la canulación de los diferentes accesos vasculares, esternotomía...

Las endotoxinas son omnipresentes en el medio ambiente, son estables y difíciles de eliminar. Se han detectado endotoxinas en los fluidos administrados durante la operación. Además de su hallazgo en los líquidos de la circulación extracorpórea, también deben considerarse la contaminación a través de varios tipos de materiales técnicos, farmacéuticos y médicos, como pueden ser las membranas de diálisis, filtros, etc.

En los años 80 se realizaron varios estudios^{36,40} encaminados a establecer el origen de esta endotoxemia, analizando niveles de endotoxemia de los líquidos de cardioplegia, soluciones de cebado, reservorios.... El hecho de que las concentraciones plasmáticas de endotoxina alcancen un pico mucho antes de la retransfusión de sangre desde los reservorios apoya la hipótesis de que la endotoxemia no es causada únicamente por la contaminación de reservorios.

ENDOTOXEMIA ENDÓGENA

Tradicionalmente, se ha supuesto la traslocación del intestino como la principal fuente de endotoxemia. Sin embargo, la patogénesis involucrada en este fenómeno aún hoy en día no está del todo clara, pudiendo ser tanto la causa como la consecuencia del daño intestinal así como del inicio de la respuesta inflamatoria sistémica presente en el postoperatorio de cirugía cardíaca. Durante los episodios de isquemia intestinal, presentes en las intervenciones con CEC, el intestino sufre una lesión hipóxica que

genera un metabolismo anaerobio, expresado en la disminución del pH de la mucosa, proporcional al tiempo de isquemia. Durante estos periodos de hipotensión relativa e hipoperfusión, la endotoxina accede a la circulación sistémica por la traslocación de los microbios comensales del intestino o los fragmentos de estos (LPS), a través de la barrera de la mucosa intestinal dañada. El pico de endotoxemia en el momento de la reperfusión podría ser explicado por el clásico daño por reperfusión con un aumento de la perfusión esplácnica y consiguiente lavado de endotoxinas.

Estos dos mecanismos no son excluyentes, es más, la presencia de endotoxemia al inicio de la intervención, que se podría explicar por la contaminación de los líquidos de cebado del circuito y de la cardioplegia, podría ser la responsable de una lesión mínima inicial de la mucosa intestinal a la que al añadirse el daño por isquemia reperfusión facilitaría el pico de endotoxemia que se ve tras la reperfusión.

Las endotoxinas circulantes son capaces de estimular la respuesta inflamatoria. Queda bien documentado que tras un pico inicial de endotoxemia presente en el momento de cese del pinzamiento aórtico, le sigue un pico precoz de $\text{TNF}\alpha$, otro de IL-6 a las 6 horas del postoperatorio y la aparición de PCR a partir de las 24h, con un pico máximo a los 2 días³⁶.

A pesar de todo lo descrito, múltiples son las dudas que genera el mecanismo de la isquemia tisular, la traslocación bacteriana y la endotoxemia. Se ha demostrado ampliamente que los niveles de endotoxina se elevan de forma significativa durante la cirugía cardíaca, con un pico importante tras la reperfusión, a la vez que decrece el pH gástrico y aumenta de la permeabilidad gástrica. No obstante, y tras más de 30 años de estudio, siguen existiendo dudas sobre relación causa/efecto de estos tres factores.

De igual manera, el verdadero papel patológico de la endotoxina durante y después de la CEC ha sido puesto en duda, ya que ha sido difícil correlacionar el grado de endotoxemia con resultados clínicos adversos^{35,87}.

DETECCIÓN DE ENDOTOXINAS

Existen diferentes técnicas para detectar la presencia de la endotoxemia. Los resultados contradictorios en los estudios en los que se evalúa la eficacia de los tratamientos antiedotoxina reflejan parte del problema de la rápida identificación de los pacientes que se podrían beneficiar de los tratamientos antiendotoxina.

Tradicionalmente, se había cuantificado la cantidad de endotoxina mediante un análisis in Vitro, denominado Lisado de Amebocitos del *Limulus Polyphemus*, (LAL). La utilización del LAL para la detección de endotoxinas surgió de los estudios de Levin y Bang⁸⁸, al observar un cuadro de coagulación intravascular fatal en el cangrejo herradura *Limulus Polyphemus* bajo la infección por BGN. Posteriormente, estos mismos autores demostraron⁸⁹ que la coagulación era el resultado de la reacción entre la endotoxina y una proteína coagulable en los amebocitos del *Limulus*. Estos mismos autores prepararon un lisado a partir de amebocitos que presentaban una elevada sensibilidad frente a la presencia de endotoxinas.

El análisis LAL es cuantitativo y consiste en medir el tamaño de un coágulo de sangre que se forma al reaccionar la sangre del cangrejo *Limulus* con la endotoxina. Este método tiene una importante variabilidad y requiere de ensayos de confirmación y sensibilidad del lisado así como de inhibición o intensificación.

El test LAL está aprobado por la Federal Drug Administration (FDA) para la determinación de endotoxinas en baños de diálisis, inyectables, sueros y dispositivos médicos, es decir, en medios cristaloides en los que la endotoxina no está unida a receptores específicos. Sin embargo, no ha demostrado ser fiable para la cuantificación de endotoxina en sangre o plasma debido a la interferencia con aminoácidos, alcaloides, hormonas, proteínas plasmáticas, electrolitos, sustancias pro y anticoagulantes⁸⁵. Además, en sangre el LPS se une a LBP (proteínas de unión a lipopolisacárido) solubles en plasma, partículas HDL y otros componentes sanguíneos. Se han desarrollado estrategias intentando liberar estos LPS de sus sitios de unión sin conseguirse buenos resultados. Por estos motivos el test LAL nunca ha sido aprobado por las agencias reguladoras en EEUU para su uso clínico en humanos⁷⁶. No obstante, el ensayo LAL se utiliza ampliamente en la detección y cuantificación de endotoxinas en otro tipo de

muestras clínicas y no clínicas. La forma más sencilla de ensayo LAL es el ensayo en gel, pero también existen otras dos técnicas adicionales: el ensayo LAL turbidimétrico y el ensayo LAL cromogénico. Si bien, estas dos últimas versiones del test LAL son más sensibles y precisas que su predecesor también presentan ciertas limitaciones. La mayor debilidad del ensayo en gel es su baja precisión (la concentración de endotoxinas entre dos diluciones consecutivas habitualmente varía), susceptibilidad al error humano (el reconocimiento de la formación del gel depende de la interpretación del analista) y un considerable requerimiento de tiempo de ensayo (deben realizarse varias diluciones para determinar la concentración de endotoxina). Los ensayos turbidimétrico y cromogénico, aunque poseen mayor precisión y son más rápidos (requieren entre 90-120 min para obtener resultados) que el ensayo en gel, no pueden utilizarse en fluidos con turbidez inherente tales como la sangre y líquidos con tinte amarillo, ej la orina, y su resultado puede verse alterado por cualquier posible precipitación. De una parte, como todo ensayo enzimático, el ensayo LAL es muy sensible pero altamente susceptible a los cambios de temperatura y pH, e incluso algunos derivados de carbohidratos como los β -glicanos también reaccionan positivamente en este ensayo y, de otra parte, la cascada de coagulación de *Limulus* puede ser provocada por productos de hongos, lo que hace que la prueba sea relativamente poco específica.

La prevalencia descrita de la endotoxemia durante la CEC puede ser poco fiable en la mayoría de los artículos publicados debido al uso del ensayo tradicional de LAL.

Todas estas limitaciones han motivado la búsqueda de otras pruebas de detección de endotoxina que han llevado al descubrimiento en 2002 de un nuevo test llamado ensayo de actividad de endotoxina (EAA) (Spectral Diagnostics, Toronto, ON, Canadá), que consiste en una prueba rápida de quimioluminiscencia inmunodiagnóstica que se puede realizar en menos de 1 hora y está aprobado por la FDA. Este ensayo tiene una muy alta sensibilidad (85,3%) siendo capaz de detectar niveles de 20 pg/ml (0,017 EU/ml) y una especificidad del 44% para el LPS, con un valor predictivo negativo (VPN) 98,6%⁷⁶.

El EAA se basa en la reacción de lípido A con un anticuerpo (IgM anti LPS) altamente específico y marcado con luminol, dentro de los neutrófilos del propio paciente. Basado en los principios biológicos de la inmunidad innata, el complejo antígeno-anticuerpo es

fagocitado por los neutrófilos. Los neutrófilos que han sido preparados con zymosan se someten a una serie de reacciones intracelulares que finalizan en la liberación de radicales de oxígeno, que son capturados por un reactivo lumínico. Las unidades de luz producida se cuentan en un quimioluminómetro (figura 14). La magnitud de la cantidad de luz es proporcional a la concentración de complejos antígeno-anticuerpo en la muestra de sangre del paciente.

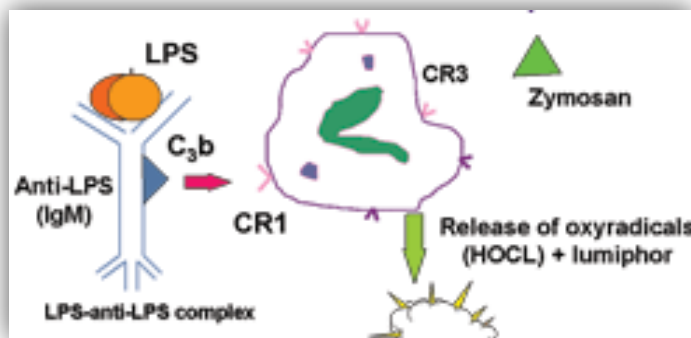


Figura 14. Esquema de la prueba de quimioluminiscencia diagnóstica EAA

Se trata de una técnica rápida que requiere pocos reactivos, fácil de realizar y poco susceptible de contaminación. Se pueden obtener resultados cuantificables desde cantidades de sangre total tan pequeñas como 10 μL y en 30 minutos desde la adquisición de la muestra.

Sin embargo, esta prueba al utilizar reacciones químicas dentro de los neutrófilos propios del paciente presenta ciertas limitaciones. En particular, no es posible almacenar muestras para procesarlas después, y las mediciones deben realizarse dentro de 3 h de la obtención de la muestra. Debido al requisito para los neutrófilos, el ensayo no es fiable en pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos de menos de $0,1 \times 10^6/\text{cm}^3$.

Con el objetivo de validar la técnica en 2002, Marshall realizó un estudio⁸⁷ cuyos objetivos fueron: comparar el ensayo LAL con el EAA, determinar la prevalencia de la endotoxemia en una población de pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos, definir su relación con la infección invasiva y evaluar la asociación de endotoxemia en el momento del ingreso en la UCI con los resultados clínicos. Aunque

el estudio consiguió demostrar una clara superioridad en el diagnóstico de la endotoxemia del método EAA frente al LAL cromogénico y su asociación con la infección por BGN, los datos obtenidos no detectan un mayor riesgo de mortalidad en este grupo de pacientes.

Este mismo autor, publicó 2 años más tarde los resultados del estudio MEDIC⁷⁶ con el objetivo de establecer los valores de referencia y la prevalencia de la endotoxemia en los pacientes críticos. Se realizó la prueba EAA en una población de voluntarios sanos con el objetivo de establecer los niveles normales de endotoxina. El nivel medio de EAA en los voluntarios sanos fue de 0,26 unidades de EA. Del total de las muestras realizadas, los niveles de EA resultaron inferiores a 0,40 en el 93% de los pacientes; entre 0,40 y 0,60 en el 7% restante de pacientes; y ningún voluntario sano tenía un nivel de EA superiores a 0,60. Por lo tanto, se establecieron los niveles de EA como endotoxemia baja si eran inferiores a 0,40 unidades EA, intermedia si 0,40-0,60 unidades EA y alta si superaban 0,60 unidades EA.

En este estudio, se detectaron fallos en el ensayo en el 9,9% de las muestras analizadas por varios motivos, a causa de los resultados discordantes de los controles del ensayo, ya fuese el control negativo o positivo dando resultados discordantes, haciendo que el cálculo del valor de la muestra no fuese fiable en el 7,1% de los casos; a causa de insuficiencia de las células del sujeto para responder a LPS generando una no respuesta a la endotoxina de control positivo (0,7% de los casos); por el retraso en la realización del ensayo (3,2% de los casos), y debido al mal funcionamiento del equipo (0,7% de los casos).

TRATAMIENTO DEL SIRS

El tratamiento del SIRS en el contexto de la cirugía cardíaca es sintomático. Lo ideal es prevenirlo como en la mayoría de las patologías actuales, ya que una vez desencadenada la respuesta, lo que podemos ofrecer es limitado. La prevención se relaciona con el reconocimiento de pacientes de alto riesgo ya que cada vez los pacientes que llegan a cirugía cardíaca son mayores y con más patología asociada (diabéticos, cirróticos, inmunodeprimidos...), el uso de material con mayor biocompatibilidad y mejoría de las técnicas quirúrgico-anestésicas.

El conocimiento de la fisiopatología del SIRS ha dirigido los esfuerzos en atenuar esta respuesta multifactorial que puede tener importantes implicaciones pronósticas. Con el objetivo de disminuir estos factores etiológicos se han probado diferentes estrategias que han mostrado²⁵ éxito tanto en prevenir como en limitar la respuesta inflamatoria en modelos experimentales, pero con resultados muy dispares en la práctica clínica.

Podemos dividir estas medidas en farmacológicas y mecánicas como se refleja a continuación en las tablas 5 y 6:

Tabla 5. Estrategias farmacológicas para atenuar la respuesta inflamatoria de la CEC.

MEDIDAS FARMACOLÓGICAS
Corticosteroides
Inhibidores de la serinproteasa Aprotinina
Anti-complemento Ac anti C5 (pexelizumab)
Inhibidor de la fosfodiesterasa Milrinona
Terapias antioxidantes Superoxido dismutasa N acetilcysteina Alopurinol
Donadores de óxido nítrico

Tabla 6. Estrategias mecánicas para atenuar la respuesta inflamatoria de la CEC.

MEDIDAS MECÁNICAS
Hemofiltración / hemoperfusión
Depleción leucocitaria /filtración
Variaciones en Temperatura / flujo
Material de los circuitos

ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS

CORTICOIDES

Múltiples líneas de evidencia sugieren que los corticoides podrían reducir la respuesta inflamatoria inducida por la CEC. Tanto la metilprednisolona y como la dexametasona se han usado extensamente^{25,90} desde los años 60 con varios protocolos incluyendo diferentes dosis y horas de administración.

Además de reducir la activación del complemento y la liberación de endotoxinas, el pretratamiento con corticoides disminuye la adhesión de leucocitos y las citokinas circulantes TNF α , IL-1, IL-6 e IL-8, además de aumentar los niveles de leucocitos antiinflamatorios, y los niveles de IL-10⁹¹.

Aunque algunos estudios han sugerido que los esteroides mejoran la evolución postoperatoria mejorando la situación hemodinámica, la perfusión y el índice cardiaco, otros estudios tanto clínicos como experimentales no han conseguido demostrar la evidencia a favor del pretratamiento con esteroides^{42,92,93}.

Así, el uso de esteroides con el objetivo de reducir la respuesta inflamatoria permanece en controversia. A pesar del teórico riesgo de aumento de infecciones en el postoperatorio y deterioro de la cicatrización, tampoco hay datos que sugieran que el tratamiento con esteroides se asocie con una evolución desfavorable tras la cirugía cardiaca⁴³.

INHIBIDORES DE LAS SERINPROTEASAS

Además de la mejoría en la hemostasia, los inhibidores de las serinproteasas, como la aprotinina, han demostrado²⁶ una reducción de la activación del complemento, CKs

proinflamatorias y la expresión de moléculas de adhesión de leucocitos tras la CEC. A pesar de la evidencia a favor, estudios posteriores no han demostrado⁴³ ningún descenso en las CKs proinflamatorias o activación de neutrófilos en estos pacientes. El uso de la aprotinina se ha relacionado²⁶ con un aumento de la mortalidad postoperatoria además de complicaciones renales, cardíacas y neurológicas, por lo que ha sido retirada del mercado.

INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA

Los inhibidores de la fosfodiesterasa aumentan el AMPc intracelular mejorando la función ventricular. Algunos estudios sugieren que tienen, además, efectos antiinflamatorios disminuyendo la producción de IL-6 y la endotoxemia. Los beneficios, no obstante, en mejorar la evolución postoperatoria tras la CEC aún no se ha conseguido demostrar⁴³.

ANTIOXIDANTES

Numerosos estudios experimentales en animales han demostrado la eficacia de la terapia antioxidante en prevenir o atenuar el daño por isquemia/reperfusión, incluyendo el uso de superóxido dismutasa, catalasa, manitol, N acetilcisteína... La administración preoperatoria ha demostrado una mejoría en la función miocárdica y reducción en la morbilidad peroperatoria^{26,43}. No obstante, estos resultados prometedores no se han podido demostrar en estudios en humanos⁹¹.

DADORES DE ON

Dentro de los dadores de ON se ha estudiado el nitropusiato como agente antiinflamatorio. La administración de dadores de ON podrían atenuar la inflamación relacionada con la CEC, además de reducir la activación del complemento y CKs IL-6 e IL-8^{26,43}. El mecanismo subyacente tras estas observaciones, sin embargo, está por dilucidar.

ESTRATEGIAS MECÁNICAS

HEMOFILTRACIÓN

El uso de hemofiltración con el objetivo de disminuir el exceso de volumen y moléculas inflamatorias de bajo peso molecular del plasma ha demostrado ser útil en la reducción de mediadores inflamatorios en pacientes pediátricos^{26,42,43,91,93}, no obstante el efecto beneficioso en pacientes adultos no se ha podido demostrar⁴¹.

FILTROS DE DEPLECCIÓN DE LEUCOCITOS

La depleción de leucocitos en modelos animales ha mostrado eficacia en disminuir la respuesta inflamatoria⁴². A pesar de conseguir una disminución en los parámetros bioquímicos de inflamación y de daño cardiaco en múltiples estudios, no se consigue traducir en un beneficio clínico^{51,94}.

HIPOTERMIA

Durante la hipotermia severa (28-30°C) existe una significativa reducción de las moléculas de adhesión plaquetaria y CKs en comparación con la normotermia.

Aunque es evidente que la hipotermia tiene efectos muy beneficiosos en cuanto a la protección frente a la isquemia, no está exenta de efectos secundarios graves. Así la hipotermia genera vasoconstricción de los lechos vasculares provocando hipoperfusión hística, disminución de la motilidad intestinal, disminución de la actividad enzimática y disfunción de las células de Kupffer^{43,91}.

TIPO DE FLUJO

Dado que el flujo fisiológico es pulsátil, se ha postulado que el flujo pulsátil durante la CEC disminuiría la respuesta inflamatoria. Aunque algunos estudios han conseguido demostrar esta teoría muchos otros han obtenido resultados contrarios^{43,48,95}.

BIOCOMPATIBILIDAD DE LOS CIRCUITOS

Se han estudiado los circuitos recubiertos con heparina por su habilidad en mejorar la hemostasia y la biocompatibilidad. Comparados con circuitos convencionales, los circuitos recubiertos de heparina reducen la activación del complemento, niveles de

CKs proinflamatorias y expresión de moléculas de adhesión de leucocitos^{26,42,43,51,91}. No obstante, está aún por definir tanto la eficacia real de estos circuitos así como el grupo de pacientes que más se podrían beneficiar de ellos²⁵.

CIRUGÍA SIN CEC

Con el objetivo de mejorar la morbilidad y disminuir la respuesta inflamatoria, se ha estudiado la cirugía de revascularización coronaria sin CEC con resultados muy dispares entre estudios. El uso de cirugía sin CEC conseguiría disminuir la concentración de CKs como IL-6, IL-8, TNF, atenuando además la respuesta inflamatoria celular disminuyendo el recuento de neutrófilos y leucocitos^{23,25,96}.

TRATAMIENTO ANTIENDOTOXINA

Se han probado varias estrategias terapéuticas dirigidas a reducir al mínimo la endotoxemia, incluyendo la descontaminación selectiva intestinal, anticuerpos antiendotoxina, inhibidores del receptor de LPS y finalmente la eliminación de la endotoxina mediante técnicas adsortivas^{35,38,97}.

DESCONTAMINACIÓN DIGESTIVA SELECTIVA

La evidencia muestra el origen de la endotoxina en los BGN intestinales⁷⁸. Varios estudios clínicos se han realizado para analizar el potencial efecto beneficioso de la erradicación de estos BGN en el tracto digestivo por medio de la descontaminación digestiva selectiva (DDS) y de esta manera prevenir la liberación de endotoxinas³⁵. La DDS se consigue mediante la administración preoperatoria de antibióticos no absorbibles como son la Polimixina E, tobramicina y anfotericina B. La administración de estos antibióticos ha demostrado la reducción plasmática de las concentraciones de endotoxemia, TNF e IL-6 tras la CEC³⁵. No obstante, los estudios de la eficacia de la DDS en cirugía cardíaca tienen poca potencia y se han realizado en pacientes de bajo riesgo. Dadas sus limitaciones prácticas (la dificultad de su administración) y posibles efectos secundarios (aparición de resistencias, cambios en la flora bacteriana) y en espera estudios más amplios su uso queda pendiente²⁵.

ANTICUERPOS ANTIENDOTOXINA

Dado que el lípido A es un elemento estructural común a todas las endotoxinas, que presenta baja variabilidad y que representa su centro endotóxicamente activo, este segmento del LPS se ha considerado el objetivo ideal para la generación de anticuerpos que pudieran reaccionar con muchos LPS serológicamente distintos. Si bien, estos anticuerpos anti-lípido A reaccionaron con una extensa variedad de lípidos A, mostraron muy baja afinidad con el LPS, con la porción polisacárida, además de unirse a un amplio rango de ligandos hidrofóbicos como por ejemplo lipoproteínas. A pesar de tratarse de un tratamiento prometedor, diversos estudios no consiguieron demostrar su eficacia ni en la mejoría de parámetros clínicos⁹⁸ ni en la disminución de la mortalidad^{98,99}.

ANTAGONISTA DEL RECEPTOR TLR4

Atendiendo al mecanismo de acción de la endotoxemia, se han estudiado moléculas antagonistas competitivas en su receptor TLR4 con el objetivo de bloquear la estimulación de reacción inflamatoria en su inicio. Se ha estudiado el Eritoran como antagonista de lípido A, y aunque han llegado a hacerse estudios en Fase II, los resultados reflejan que no aporta beneficios en cuanto necesidad de volumen administrado, duración de la ventilación mecánica, incidencia de infecciones/arritmias o las estancias medias UCI/hospital⁹⁷.

MEJORÍA DE LA CIRCULACIÓN ESPLÁCNICA

El deterioro de la perfusión tisular esplácnica y periférica durante la circulación extracorpórea (CEC) puede ser responsable de la inflamación sistémica mediada por la endotoxina. La administración de fármacos que mejoren la circulación esplácnica durante y después de circulación extracorpórea (CEC) mejoraría el aporte de oxígeno esplácnico y de tal modo a la integridad de la mucosa intestinal.

Múltiples drogas se han estudiado con este objetivo, la dopexamina, enoximoma, milrinona... todas ellas sin resultados favorables¹⁰⁰.

HEMOPERFUSIÓN

La hemoperfusión consiste en la eliminación de toxinas o metabolitos de la sangre por medio de su paso a través de membranas adsorbentes usando un circuito extracorpóreo.

Las técnicas de adsorción permiten una eliminación efectiva de la endotoxina mediante la quelación en la superficie del cartucho, consiguiendo un descenso significativo de los mediadores de la inflamación circulantes, previniendo así la progresión de la cascada biológica de la inflamación y sepsis.

Son varios los dispositivos existentes en el mercado quelantes de endotoxina. Uno de ellos, y tal vez el más conocido, es el cartucho de hemoperfusión con polimixina B (PMX). Se trata de un cartucho que contiene fibras de poliestireno en cuya superficie se ha inmovilizado polimixina B. La polimixina B es un antibiótico que tiene gran afinidad por la endotoxina que se había usado administrada de forma sistémica, pero debido a sus importantes efectos secundarios su uso se abandonó. El uso de adsorbentes fibrosos ha permitido diseñar un cartucho con polimixina B fijada y aplicarlo con seguridad en hemoperfusión directa.

En Japón, el cartucho PMX está siendo aplicado clínicamente de forma rutinaria como una de las intervenciones terapéuticas para la sepsis, shock séptico y fallo multiorgánico de origen séptico. No obstante, su uso en Europa y EEUU aún es objeto de estudio.

En un estudio clínico multicéntrico¹⁰¹, se consiguió demostrar que con la aplicación de esta técnica el nivel de endotoxina en sangre se reduce considerablemente. Acompañando a la eliminación de la endotoxina, las alteraciones hemodinámicas, como presión arterial baja y las resistencias vasculares sistémicas bajas mejoraron significativamente.

El cartucho de PMX se espera que sea eficaz para el tratamiento del shock séptico. En la actualidad se están realizando importantes estudios multicéntricos^{102,103} con el objetivo de esclarecer su utilidad en el tratamiento del shock séptico. De momento,^{103,104} y en espera de resultados, su uso sistemático permanece en controversia.

El uso de las técnicas adsorptivas en cirugía cardíaca es aún más restringido, existiendo muy escasa bibliografía¹⁰⁵ que no permiten extraer conclusiones.

MOTIVACIÓN DEL ESTUDIO

MOTIVACIÓN DEL ESTUDIO

A pesar de los importantes avances en el campo de la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, existe un grupo de pacientes que presentan complicaciones postoperatorias, que aunque es poco frecuente, se mantiene constante a lo largo de los años.

La CEC en sí misma es un factor determinante de la morbimortalidad de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca provocando el “síndrome postCEC” que no es más que una respuesta fisiológica del organismo que se encuadra dentro de las definiciones de SIRS.

En pacientes sometidos a cirugía cardíaca, se ha demostrado en múltiples ocasiones endotoxemia transitoria, la cual parece relacionarse estrechamente con la circulación extracorpórea. Esta endotoxemia transitoria puede ser la desencadenante de la SIRS relacionada con la CEC, proceso en sí compensatorio, pero que puede llegar a descompensarse y desarrollar complicaciones, e incluso el fracaso multiorgánico (FMO). Esto supondría un aumento de las estancias, en cuidados intensivos y hospitalaria, y la muerte.

Tradicionalmente, se había determinado la endotoxemia mediante un análisis in vitro denominado (lisado de Amebocitos del *Limulus Polyphemus*, LAL) test aprobado por la Federal Drug Administration (FDA) para la determinación de endotoxinas en medios cristaloides, no así en sangre. Esto ha motivado la utilización de un nuevo test llamado ensayo de actividad de endotoxina (EAA) aprobado por la FDA para la detección de la endotoxina en sangre.

El objetivo del estudio es determinar la presencia de endotoxina en pacientes sometidos a cirugía cardíaca utilizando este método diagnóstico EAA, así como evaluar tanto los factores de riesgo de presentar endotoxemia, como la implicación pronóstica en cuanto a la presencia de complicaciones, estancias (en UCI y hospitalaria) y mortalidad.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

En el postoperatorio de cirugía cardíaca, la presencia de endotoxemia se asocia con la aparición del SRIS, con el aumento de estancias y con la morbimortalidad.

OBJETIVOS

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivos principales:

1. Determinar los valores de endotoxemia en el postoperatorio de cirugía cardíaca
2. Establecer el perfil de los pacientes con elevado riesgo de presentar endotoxemia valorando su presencia en el postoperatorio de cirugía cardíaca

Objetivos secundarios:

3. Comparar la evolución de los pacientes con endotoxemia alta y baja en función de:
 - a) Respuesta inflamatoria (SIRS)
 - b) Complicaciones
 - c) Estancia media en UCI y hospitalaria
 - d) Mortalidad intrahospitalaria

MATERIAL Y MÉTODOS

METODOLOGÍA

UNIDAD DONDE SE REALIZÓ EL ESTUDIO

El estudio se realizó en la unidad de cuidados intensivos que atiende el postoperatorio inmediato de cirugía cardíaca del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol de Badalona. Esta UCI dispone de 8 camas e ingresa unos 500 pacientes al año. El área asistencial comprende el Barcelonés Norte, Maresme y las zonas que abarcan los hospitales de Figueras y Joan XXIII de Tarragona.

La atención del paciente de cirugía cardíaca se lleva a cabo por un equipo multidisciplinario formado por 6 cirujanos, 6 anestesiólogos y 4 intensivistas.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional prospectivo desde abril 2011 hasta junio de 2013, de pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

El ritmo de inclusión de los pacientes en el estudio dependió de la disposición de reactivos para realizar la técnica de determinación de la endotoxina. Debido a esto se requirió de este periodo de tiempo, de poco más de 2 años, para incluir el total de los pacientes.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes operados de cirugía cardíaca con CEC ingresados en el Servicio de Medicina Intensiva en el postoperatorio inmediato

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Infección documentada previa a la cirugía
- Cirugía cardíaca realizada sin CEC
- Motivo de ingreso distinto al postoperatorio inmediato de cirugía cardíaca.
- Denegación de su participación

Se informó a los pacientes o familiares de la naturaleza del estudio y se les pidió su participación. Tras la aportación de una hoja de información, su aprobación se formalizaba con un consentimiento informado (Apéndices A y B).

VARIABLES

La hoja de recogida de datos se rellenaba en papel, copiándose posteriormente al ordenador en un programa de Microsoft Excel donde se introdujeron todas las variables. En el apéndice C se muestra el registro de variables.

Elección y registro de variables. Las variables analizadas fueron:

VARIABLES PREOPERATORIAS

Se registraron las siguientes variables relacionadas con la situación preoperatoria de los pacientes:

- Variables demográficas: Edad, Sexo, índice de masa corporal (IMC)
- Escala de riesgo quirúrgico EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) (Apéndice F)
- Factores preoperatorios: hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), dislipemia (DLP) , vasculopatía periférica, tabaquismo, insuficiencia renal
- Antecedentes cardiológicos: fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FE), hipertensión pulmonar (HTP), patología valvular, patología coronaria, patología de aorta

VARIABLES INTRAOPERATORIAS

Las variables recogidas durante la intervención que pueden influir en la presencia de endotoxemia fueron:

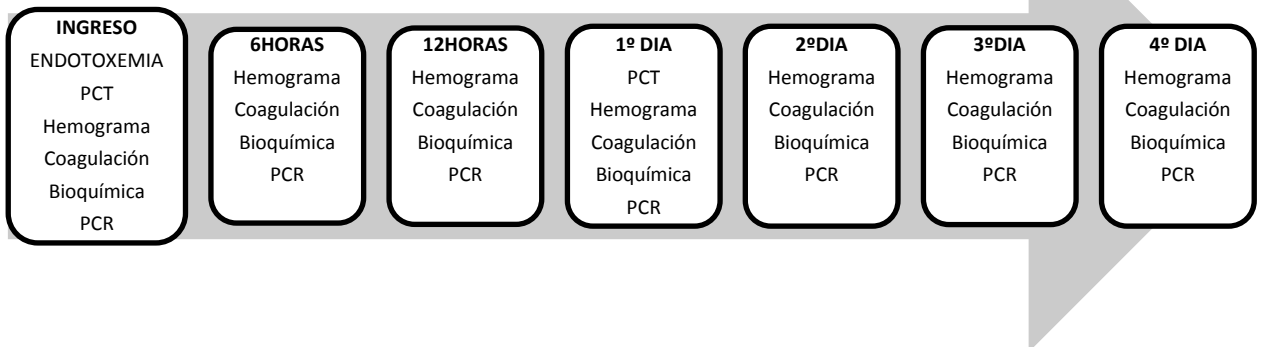
- Prioridad de la cirugía: emergente, urgente, programada
- Variables relacionadas directamente con la cirugía:
 - o Tiempo de CEC y tiempo de isquemia (CIAo)
 - o Necesidad de aminas vasoactivas
 - o Valores hemodinámicos durante la intervención (se recogieron los valores más bajos del índice cardiaco y presión arterial media)
 - o Temperatura mínima
 - o Profilaxis antibiótica durante la cirugía
 - o Necesidades transfusionales (CH, plasma, plaquetas, Cell Saver)

VARIABLES POSTOPERATORIAS

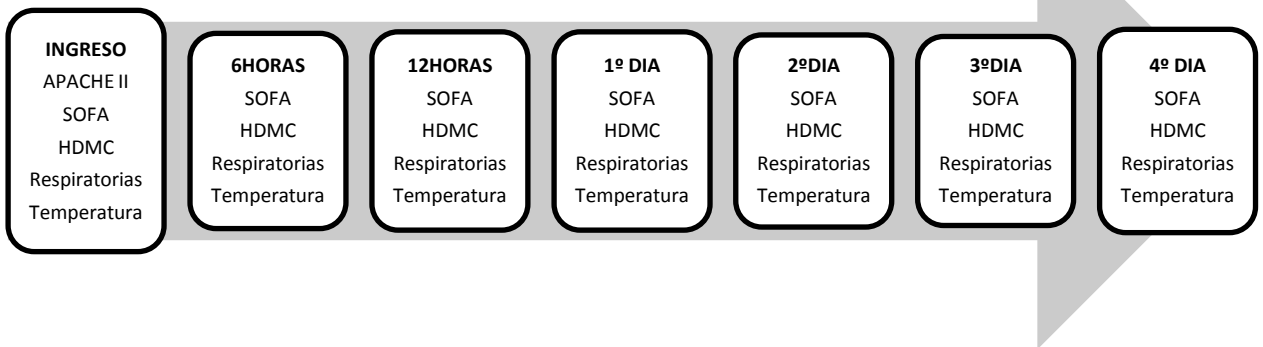
1. En el momento del ingreso en la UCI se recogieron los siguientes datos:
 - Determinación de endotoxina
 - Escala de riesgo y gravedad APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) (Apéndice D)
2. En el momento del ingreso y a las 24 horas:
 - Procalcitonina
3. En el momento del ingreso, a las 6 y 12 horas, y diariamente del 1º al 4º día postoperatorios:
 - Variables hemodinámicas: presión arterial (TAM), frecuencia cardiaca (FC), índice cardiaco (IC), presión venosa central (PVC), Saturación venosa central de O₂ (SvO₂) y necesidad de aminas; respiratorias (PaFi, pH, pCO₂ y HCO₃) y temperatura
 - Valores analíticos: hematocrito, hemoglobina, leucocitos totales, bandas, eosinófilos, plaquetas, tiempo de Quick, ionograma (Na y K), glucosa, urea, creatinina, lactato, amilasa, PCR, gasometría arterial y saturación venosa central
 - Escala de fracaso orgánico SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) (Apéndice E)
4. Desde el ingreso en la UCI y hasta el momento del alta de UCI se recogieron las complicaciones, las técnicas y las transfusiones.
 - Las variables registradas como complicaciones se agruparon en los siguientes grupos:
 - Cardiológicas: arritmias, insuficiencia cardiaca, taponamiento, edema agudo de pulmón, hipotensión arterial, bajo gasto, shock cardiogénico
 - Respiratorias: hipoxemia, atelectasia, distrés respiratorio, lesión pulmonar aguda (ALI), derrame pleural, neumotórax
 - Renal: fracaso renal agudo (FRA)

- Digestivo: íleo paralítico, isquemia intestinal, colecistitis, pancreatitis, hemorragia digestiva
- Neurológicas: accidente vascular cerebral (AVC) isquémico o hemorrágico, encefalopatía, polineuropatía
- Infecciones: traqueobronquitis, neumonía, infección de catéter, infección de orina, herida quirúrgica, mediastinitis, bacteriemia, SIRS, sepsis, shock séptico
- Técnicas: hemodiálisis, reintubación, balón de contrapulsación aórtico, drenaje pleural
- Trasfusiones: hematíes, plaquetas, plasma, factor VII activado, complejo protombínico.

Las variables analíticas registradas durante el tiempo de estudio se resumen en el siguiente diagrama:



De igual manera se resumen las variables de monitorización y escalas de riesgo recogidas en el siguiente diagrama:



EVOLUCIÓN DEL PACIENTE

Registramos como evolución final del paciente

- Estancias en la UCI y hospitalaria
- Reingreso en la UCI
- Mortalidad

RESUMEN Y ESQUEMA DEL ESTUDIO

El estudio se podría resumir en el siguiente esquema.

Determinamos la endotoxemia en el postoperatorio de cirugía cardíaca con el objetivo de establecer las características de los pacientes que la presentan y valorar la evolución en función de la presencia de la endotoxemia.

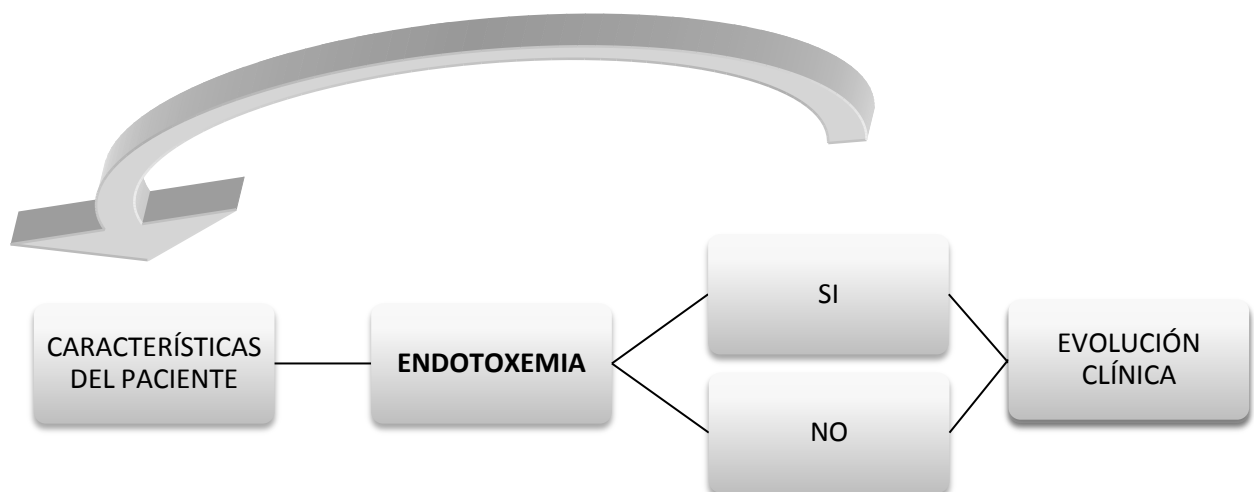
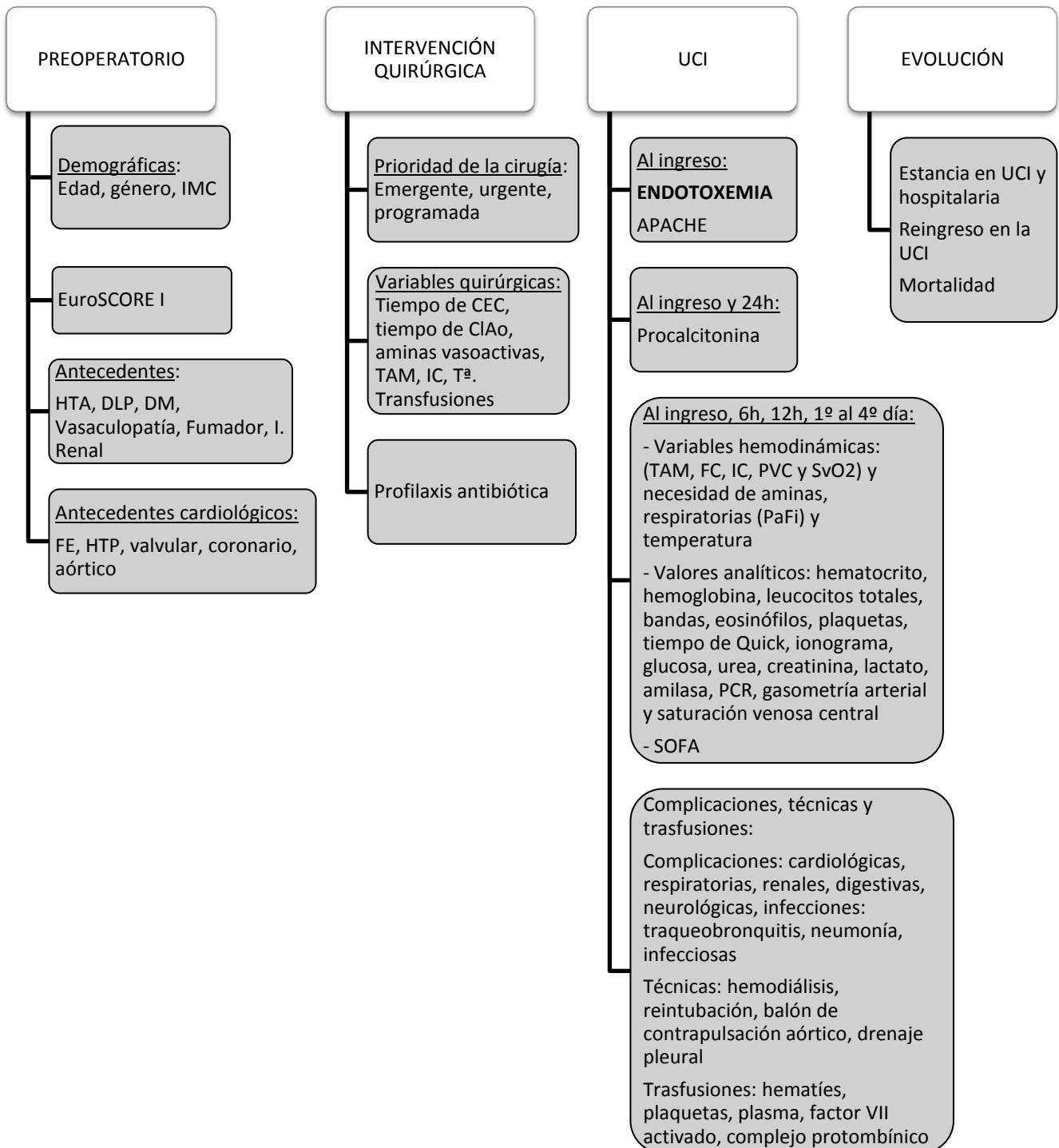


Figura 15: Esquema de las variables recogidas.



PROTOCOLO DE QUIRÓFANO

El día previo a la intervención se premedica con diazepam 5mg.

En quirófano se sigue un protocolo de monitorización que incluye la colocación de un catéter venoso central preferentemente por vía subclavia derecha, la colocación de un introductor de 7,5 Fr vía yugular derecha y la colocación de una arteria radial preferentemente izquierda salvo que se precise como injerto coronario, siempre realizándose previamente el test de Allen. Durante la cirugía se mantiene una monitorización hemodinámica con ecocardiografía transesofágica continua y mediante sistema de monitorización del gasto cardiaco (Vigileo), el cual a través de la línea arterial y con la interposición de un sensor FloTrac indica el gasto cardiaco continuo (GCC), el volumen sistólico (VS), la variación del volumen sistólico (VVS) y la resistencia vascular sistémica (RVS). Además, se coloca una vía venosa periférica, una sonda vesical para el control de la diuresis y un termómetro nasofaríngeo para el control de la temperatura.

Los pacientes son sometidos a una anestesia general balanceada. La inducción anestésica se realiza con remifentanilo o fentanilo y midazolam o propofol en función de la situación hemodinámica del paciente, y el mantenimiento anestésico con remifentanilo y sevoflurano. Para la relajación muscular se usa rocuronio. Se procede a la colocación de tubo orotraqueal para ventilación mecánica con el objetivo de mantener normocapnia. La CEC se realiza con hipotermia superficial (entre 32 y 35°C), a excepción de la cirugía de disección aórtica en la que se llega a realizar paro circulatorio total con hipotermia moderada a 24-26°C y perfusión selectiva de carótidas. Al inicio de la CEC se realiza heparinización completa del circuito extracorpóreo a una dosis de 3mg/kg para mantener un tiempo de coagulación activado (ACT) superior a 450seg. Como antifibrinolítico se usa ácido tranexánico. Al final de la cirugía se revierte la heparina con sulfato de protamina ajustando dosis según resultado de ACT. En función del tipo de cirugía se utiliza un recuperador sanguíneo intraoperatorio o “cell saver” que recoge la sangre del campo quirúrgico. Esta sangre recuperada se trasfunde al paciente al final de la cirugía y previo a su ingreso en la UCI. El régimen de fármacos vasoactivos se supedita a la monitorización hemodinámica con el objetivo de mantener una TAM de 60 mmHg.

Todos los pacientes reciben, previo a la salida de quirófano, profilaxis antiemética con droperidol y dexamentasona, analgesia con metamizol y morfina, además de la colocación de un catéter elastomérico subesternal para la infusión de bupivacaina al 0,375%.

La profilaxis antibiótica se realiza en todos los pacientes con 1 gramo de cefazolina al inicio de la intervención y completándose con 3 dosis más en la UCI administradas en una pauta de 1gr/8h. Los alérgicos a la penicilina reciben Vancomicina, 1gr en quirófano seguido de 2 dosis en la UCI administradas cada 12horas. Además, a los pacientes ingresados previamente en UCI o unidad coronaria durante más de 72 horas, provenientes de otro hospital o con tiempos de CEC superior a 120 min, se les administra una dosis única de gentamicina en quirófano.

El tipo de técnica quirúrgica y el tipo de procedimiento empleado se seleccionan en función del tipo de paciente y del tipo de patología. Al finalizar la operación se colocan electrodos epicárdicos para marcapasos y drenajes torácicos, para controlar el sangrado postoperatorio.

En todos los casos incluidos en el estudio se realizó esternotomía media. La circulación extracorpórea se realizó con un flujo no pulsátil a 2,4 L/min/m² de superficie corporal. Tras el pinzamiento aórtico todos los pacientes reciben cardioplegia fría para protección miocárdica ya sea vía retrógrada o anterógrada.

En nuestro centro se realiza protocolo de “ultrafastrack”, que implica la extubación del paciente en quirófano si cumple los criterios requeridos (estabilidad hemodinámica y respiratoria, ausencia de sangrado por drenajes y temperatura superior a 36°C). En estos pacientes se refuerza la analgesia con dexketoprofeno y morfina previos a la extubación.

PROTOCOLO DE INGRESO EN LA UCI

Una vez operados los enfermos ingresan directamente de quirófano en la unidad de postoperados de cirugía cardíaca de medicina intensiva. Existen dos tipos de pacientes: aquellos a los que se les somete al protocolo ultrafastrack que son extubados en quirófano y aquellos no sometidos a ultrafastrack. Una vez en UCI aquellos pacientes no sometidos a ultrafastrack se mantienen bajo sedación y ventilación mecánica. El protocolo de ingreso en la UCI incluye, además de la conexión de los drenajes torácicos a aspiración mediante sistema de aspiración continua, la monitorización de los valores

registrados y derivados del Vigileo, realización de electrocardiograma y extracción de sanguínea para hemograma, coagulación, bioquímica y gasometría arterial. Asimismo, se revisan los orificios de instauración de los catéteres venosos y arteriales, se aplican vendajes compresivos en las extremidades inferiores y se coloca una manta térmica hasta conseguir una temperatura mantenida alrededor de 36-36,5°C.

Tabla 7 muestra las vías, drenajes y sondas presentes en el momento del ingreso y el momento de su retirada.

Vías drenajes y sondas al ingreso y momento de retirada	
Vena subclavía	En planta de hospitalización
Introduccion yugular	Al momento del alta de UCI
Arteria radial	Al momento del alta de UCI
Vía corta periférica	A las 24h si estabilidad hemodinámica
Drenajes mediastínicos y torácicos	A partir de las 24 horas del ingreso en función del débito.
Catéter elastomérico	A las 72 horas del ingreso
Cables de marcapasos	En el momento de alta hospitalaria
Sonda urinaria	En planta de hospitalización

Durante el primer día de ingreso la monitorización hemodinámica, débito de drenajes y diuresis se determina cada 15 minutos en la primera hora del postoperatorio, durante la segunda hora del postoperatorio se determina cada 30 minutos y posteriormente la determinación es horaria. En todo postoperatorio se realiza un control radiológico del tórax.

Para el estudio se extrajeron muestras de sangre para determinación de endotoxemia al ingreso en la UCI y analíticas para control del hemograma, coagulación y bioquímica al ingreso, 6-12 horas del postoperatorio y a diario hasta el día de alta de UCI.

PROTOCOLO TERAPEÚTICO

El tratamiento al ingreso incluye: sedación con propofol en los pacientes intubados; analgesia con metamizol y paracetamol alternos; profilaxis del sangrado digestivo con omeprazol; profilaxis de la fibrilación auricular con sulfato de magnesio; se completa la profilaxis antibiótica iniciada en quirófano; y se continúa sueroterapia e insulina.

PROTOCOLO DE ACTUACIÓN POSTOPERATORIA

Durante el primer día de postoperatorio, una vez pasadas las primeras 4-6 horas, se valora la extubación. Para proceder a la extubación, el paciente debe mantenerse estable hemodinámicamente, con una oxigenación correcta y sin evidencia de sangrado por los drenajes. Tras una prueba rápida de destete se procede a la extubación. A las 6 horas de la extubación se inicia tolerancia a la dieta oral.

Al día siguiente de la intervención se retiran los drenajes torácicos y los accesos sanguíneos no imprescindibles, se sienta al paciente en un sillón y si la evolución ha sido favorable se le da el alta a planta de cirugía cardíaca.

CIRCUITO POSTOPERATORIO

La duración de la estancia del paciente en la UCI dependerá de la presencia de complicaciones, del tipo de complicación que presente y de la gravedad de la misma. En el caso de que la complicación no sea grave se puede proseguir el tratamiento en planta ya sea en unidad de semicríticos o en hospitalización convencional.

Por el contrario, si la complicación reviste mayor gravedad, se debe mantener una vigilancia estrecha con una monitorización adecuada debiendo permanecer en cuidados intensivos.

DESCRIPCIÓN DEL MATERIAL UTILIZADO

Para medir la detección de la endotoxemia se usó el ensayo de actividad de la endotoxina (EAA) siguiendo las instrucciones recomendadas por el fabricante (Spectral Diagnostics, Toronto, ON, Canadá).

REALIZACIÓN DE LA TÉCNICA

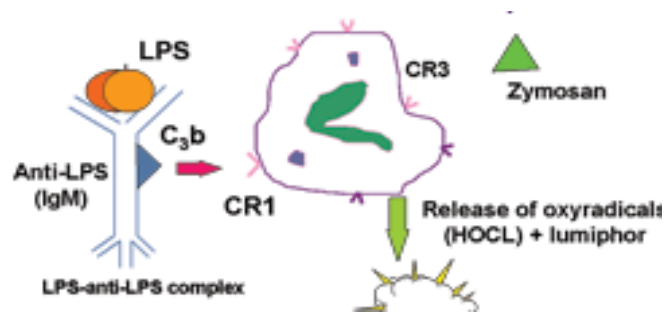
Para la realización del test se requiere de la toma de muestras de sangre del paciente. Se introducen 10 µl de sangre en tres tubos que contienen un tampón de luminol (300 µl/tubo).

Del los 3 tubos del ensayo, uno es el tubo control que únicamente contiene la sangre del paciente y el tampón, un segundo tubo que sería el control positivo, contiene una concentración máxima de endotoxina (2000 pg/ml de LPS de *E. coli* 055: B5), y finalmente, el tercer tubo contiene la muestra de ensayo, es decir la sangre del paciente, con 30 µl de solución de anticuerpos. Los tres tubos se incuban a 37° C durante 5 min y se realiza la determinación por triplicado.

La prueba EAA usa un anticuerpo monoclonal murino generado contra la IgM de lípido A de *Escherichia coli* J5. Este anticuerpo tiene una amplia reactividad cruzada frente las bacterias gram-negativas, con una reactividad cruzada débil frente a especies de *Bacteroides* y sin reacción con bacterias gram-positivas.

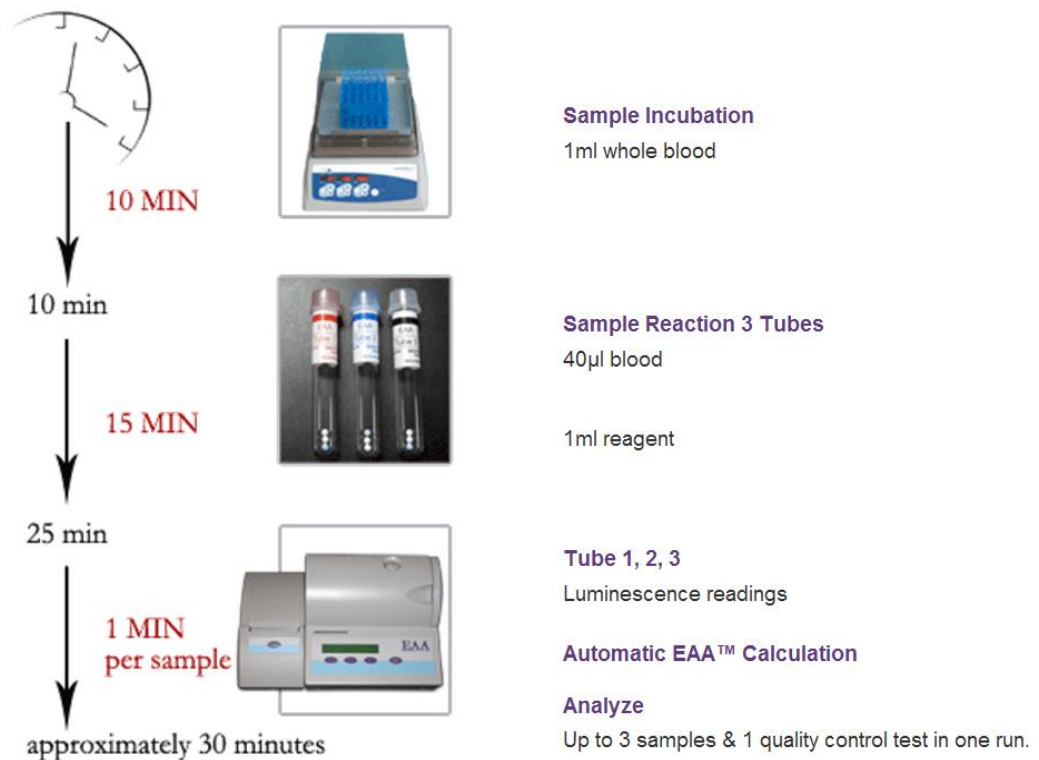
Tras la incubación se añade a cada tubo 20 µl de un preparado que contiene zymosan, que es polisacárido de la pared celular de *Saccharomyces cerevisiae*, capaz de estimular la producción de citoquinas inflamatorias y activar complemento en ausencia de inmunoglobulinas. Posteriormente se introducen los tubos en un quimioluminómetro (Autolumat LB 953; EG & G. Berthold, Wildbad, Alemania) a 37° durante 20 min. El anticuerpo monoclonal se une al LPS formando el complejo LPS/anti-LPS que penetra en el interior de los neutrófilos del paciente. Al unirse al zymosan se genera una reacción oxidativa en el interior del neutrófilo que es capaz de estimular el luminol generando una reacción de quimioluminiscencia, que se detecta como liberación de luz.

Figura 16: Esquema de la reacción de quimioluminiscencia



El quimioluminómetro cuantifica la emisión de luz en intervalos de tiempo de entre 0,6 y 60 segundos. Las curvas de quimioluminiscencia son capturadas por un software (Axix CELLular Luminescence System Software) que da el resultado expresado por la media \pm DS.

Figura 17. Proceso de determinación de la endotoxina descrito en la ficha técnica del fabricante.



El ensayo EAA se calcula mediante la integración de las respuestas de la quimioluminiscencia con el tiempo de la medida basal (sin anticuerpo) y la estimulación máxima en la misma muestra de sangre. La cuantificación de endotoxina en sangre total

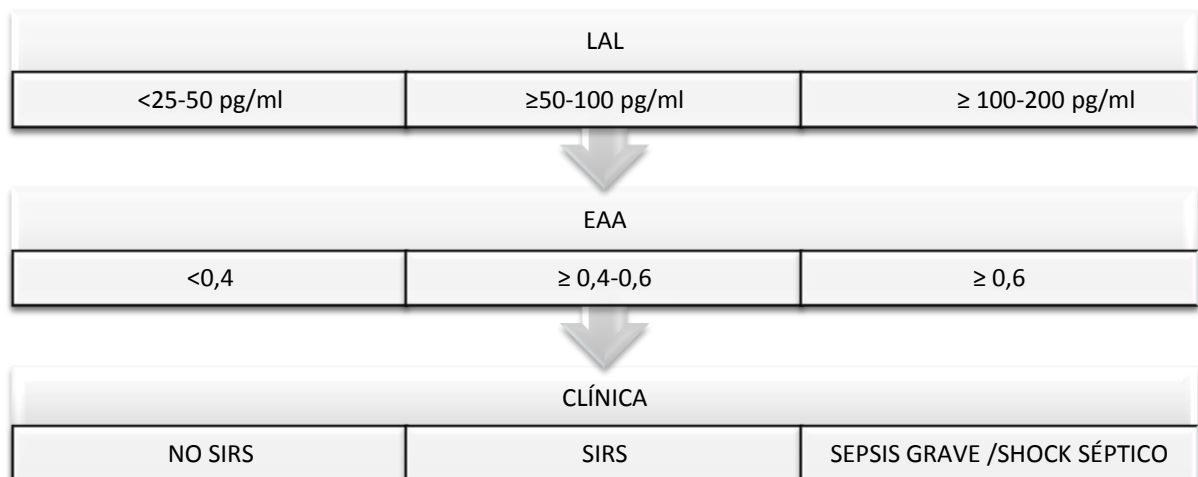
se basa en una curva estándar del promedio de la luz emitida en función de la concentración de endotoxina.

Para cada paciente, se calcula un factor de respuesta normalizada restando la luz promediada de los 20 minutos del tubo de ensayo control y el tubo de respuesta máxima.

Los niveles se expresan como unidades de EA que representan la media de determinaciones por duplicado de la misma muestra. Un nivel de EA de 0,4 es aproximadamente equivalente a una concentración de endotoxina de 25-50 pg/ml, y un nivel de 0,6 es aproximadamente equivalente a una concentración de endotoxina de 100-200 pg/ml de E. coli 055: B5. Los puntos de corte según las recomendaciones del fabricante se definen en menor de 0,40 EA como bajo, un nivel de 0,40 a 0,59 EA se define como intermedio, y un nivel igual o superior a 0,60 EA se define como elevado.

Para los propósitos de este estudio, para determinar la presencia de la endotoxemia se usó un nivel de corte de 0,4 unidades de EA, considerándose valores EA inferiores a 0,4 baja e iguales o superiores a 0,4 alta.

Figura 18. Esquema de valores de endotoxemia y su correspondiente traducción clínica.



DETERMINACIÓN DE LA ENDOTOXEMIA

A todos los pacientes se les realizó una determinación de la actividad de endotoxina (EAA) en sangre total dentro de la primera hora de ingreso en la UCI, realizada como se describe anteriormente.

Para la realización de la prueba se procedió a la extracción 2 ml de sangre se recogida en tubos con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) al mismo tiempo que el resto de muestras para la analítica del ingreso.

Las muestras fueron inmediatamente trasladadas a un laboratorio adyacente a la UCI para el ensayo.

Las muestras se mantuvieron en nevera a una temperatura entre 4-8°C.

La mayoría de las muestras se ensayaron en la 1º hora de su obtención, procesándose todas ellas dentro de las 2 horas de la recolección.

El test de EA se realizó en el laboratorio de microbiología del hospital por 4 técnicos formados para su realización. Es por esto que todas las muestras se analizaron dentro del horario laboral, que comprende la franja horaria que va desde las 8h de la mañana hasta las 8h de la tarde.

ANÁLISIS DE LOS DATOS

El análisis estadístico se centró en los siguientes puntos:

El **Análisis Descriptivo**: Para describir la muestra se utilizó medianas y el rango para las variables cuantitativas, y las proporciones de cada categoría para las variables cualitativas.

El **Análisis Univariante** engloba todos los contrastes estadísticos necesarios para determinar la influencia entre las variables analizadas. Dichos contrastes se realizaron mediante técnicas estadísticas no paramétricas.

- La asociación estadística entre las diferentes variables se estimó mediante un análisis univariante usando la prueba de Chi-cuadrado (o la prueba exacta de Fisher cuando sea apropiado) para variables cualitativas, la prueba t de Student para variables cuantitativas con una distribución normal, la prueba U de MannWhitney para variables cualitativas con distribución asimétrica.
- Como medida de efecto se usó el OR y el intervalo de confianza del 95% estimado mediante regresiones logísticas univariadas.

El **análisis de regresión múltiple** se realizó mediante regresiones logísticas. Solo cuando la variable dependiente era la estancia en UCI o en el Hospital se usaron modelos de regresión lineales. En los dos casos la variable dependiente fue el logaritmo neperiano de las dos variables.

En todo caso se escogieron las variables que iban a entrar en los diferentes modelos de forma manual después de evaluar si podían o no actuar como factores de confusión, sin utilizar ningún algoritmo automatizado.

Para todos los análisis y comparaciones el nivel de significación empleado ha sido el 5% ($p \leq 0,05$)¹.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SAS en su versión 9.3.

¹ Cualquier p-valor menor a 0,05 es indicativo de una relación estadísticamente significativa. Por contra, un p-valor mayor o igual a 0,05 indica ausencia de relación.

RESULTADOS

La exposición de los resultados comprende los siguientes apartados:

- Características de los pacientes incluidos en el estudio
- Identificación y descriptiva de las variables registradas
- Análisis estadístico

RESULTADOS

Se incluyeron 107 pacientes registrados desde marzo del 2011; 21 pacientes durante el 2011, 17 durante el 2012 y los 61 restantes durante el año 2013.

Tabla 8. Distribución por años de los pacientes incluidos en el estudio.

AÑO	2011	2012	2013
PACIENTES INCLUIDOS	21	17	61

ESTUDIO DESCRIPTIVO GENERAL

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO:

Incluimos un total de 107 pacientes, 33 mujeres y 74 hombres, con una edad media de 66 años y un IMC de 28 Kg/m². La mediana del EuroSCORE I fue de 7 (0-16) que predice una mortalidad del 8,03%. La media de la puntuación APACHE II al ingreso fue de 9 que predice una mortalidad del 9,9%. La mortalidad observada fue del 5,6%.

Destacamos que únicamente obtuvimos un valor de endotoxemia superior a 0,6 unidades de EA durante el tiempo de estudio. Para establecer la presencia de la endotoxemia se usó un nivel de corte de 0,4 unidades de EA, es decir, si EA era inferior a 0,4 se registraba como baja, y si EA era igual o superior 0,4 se registraba como alta. De esta manera, 83 pacientes presentaron endotoxemia baja y 24 pacientes endotoxemia alta.

La mayoría conservaban una buena función ventricular, 57 pacientes tenían una FE de más del 60%, 40 pacientes entre el 30 y 60% y únicamente 10 pacientes tenían una FE inferior al 30%. Se halló hipertensión pulmonar al menos moderada en 44 pacientes, 7 de ellos con PAP superior a 60 mmHg.

La distribución de las cirugías fue como sigue: 73% cirugía valvular, 36% cirugía de revascularización coronaria, 12% cirugía de aorta, 21% cirugía combinada, y hubo un caso de cirugía de un tumor cardíaco. Hubo 3 cirugías emergentes, 5 urgentes y las 99 restantes fueron cirugías electivas. La duración de la CEC fue de 95 min (24-300) con un tiempo de isquemia de 72 min (17-175). Durante la intervención quirúrgica la mediana del IC fue de 2 L/min/m² (1-3,6), manteniendo una TAM de 61 mmHg (10-

130). En la mayoría de los casos se realizó hipotermia leve a 34,5 °C (25,2-36,4). En cuanto a la necesidad de aminas vasoactivas durante la intervención, 94 pacientes recibieron noradrenalina, 52 recibieron dobutamina y 18 recibieron adrenalina.

Las complicaciones fueron frecuentes pero la mayoría de ellas de poca gravedad y corta duración. Las complicaciones más frecuentes fueron las cardiológicas observadas en un 65% de los pacientes, siendo entre ellas los trastornos del ritmo la más frecuente. Presentaron algún tipo de complicación respiratoria (predominantemente hipoxemia transitoria) algo menos del 50% de los pacientes. La insuficiencia renal aguda se registró en un 43% de los pacientes, se trató en la mayoría de los casos en una elevación transitoria de la creatinina por lo que únicamente requirieron de técnicas de depuración extrarenal 5 pacientes. Las complicaciones neurológicas, digestivas e infecciosas fueron mucho menos frecuentes no llegando al 10% ninguna de ellas. Casi la mitad de los pacientes cumplieron criterios de SIRS en algún momento del postoperatorio.

Se tuvieron que reintubar 4 pacientes y en 5 se aplicó ventilación mecánica no invasiva. En dos casos se precisó de BCP, en un caso se trató de una cirugía de recambio valvular y en otro de revascularización coronaria.

La mediana de la estancia del global de pacientes incluidos en el estudio fue de 3 días en la UCI y 10 días en el hospital.

Durante el periodo de estudio fallecieron 6 pacientes, a todos ellos se les realizó cirugía de sustitución valvular, en 2 de ellos combinada con revascularización miocárdica. Las causas de éxitus fueron shock hemorrágico en 2 pacientes, shock séptico en 3 pacientes y un paciente por isquemia mesentérica.

IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPTIVA DE LAS VARIABLES REGISTRADAS:

Se analizaron las variables en el grupo global de la muestra (107 pacientes), grupo de endotoxemia baja (83 pacientes) y grupo de endotoxemia alta (24 pacientes).

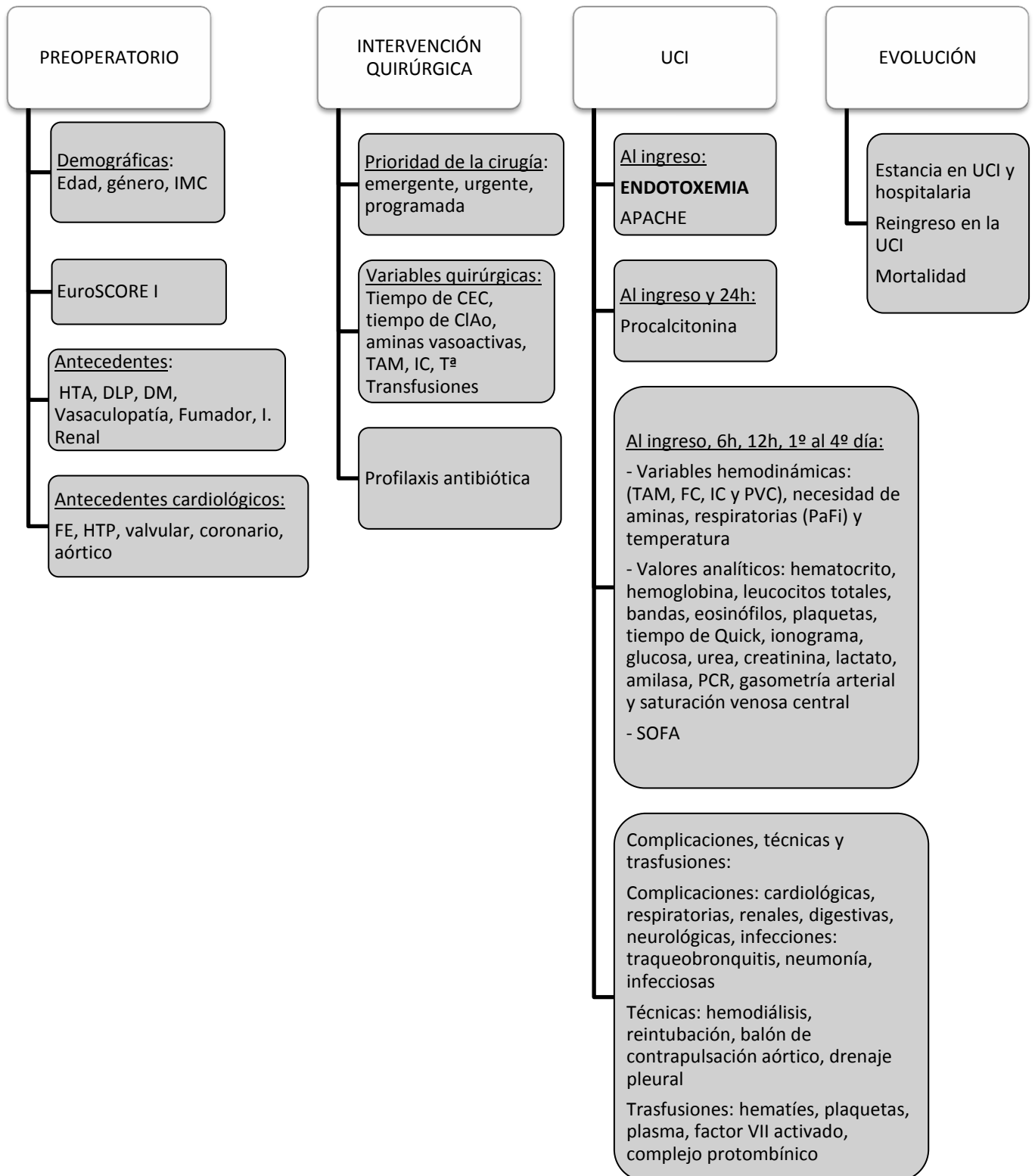
Los resultados descriptivos de las distintas variables registradas se ilustran a continuación:

1. Variables preoperatorias:
 - a. Variables demográficas
 - b. Antecedentes personales y patológicos
 - c. Antecedentes cardiológicos
 - d. Escala de riesgo preoperatorio
2. Variables intraoperatorias
 - a. Prioridad de la cirugía
 - b. Variables quirúrgicas
 - c. Profilaxis antibiótica
3. Variables postoperatorias
 - a. Valor de endotoxemia
 - b. Escala de riesgo postoperatorio
 - c. Evolución hemodinámica
 - d. Evolución analítica
 - e. Complicaciones
4. Evolución
 - a. Estancia en UCI y hospitalaria
 - b. Reingreso en la UCI
 - c. Mortalidad

Y se registran según sean variables categóricas o numéricas en:

1. Las variables categóricas se registran como **número total (%)**
2. Las variables numéricas se registran como **mediana (mínimo-máximo)**

Esquema de las variables registradas en el estudio:

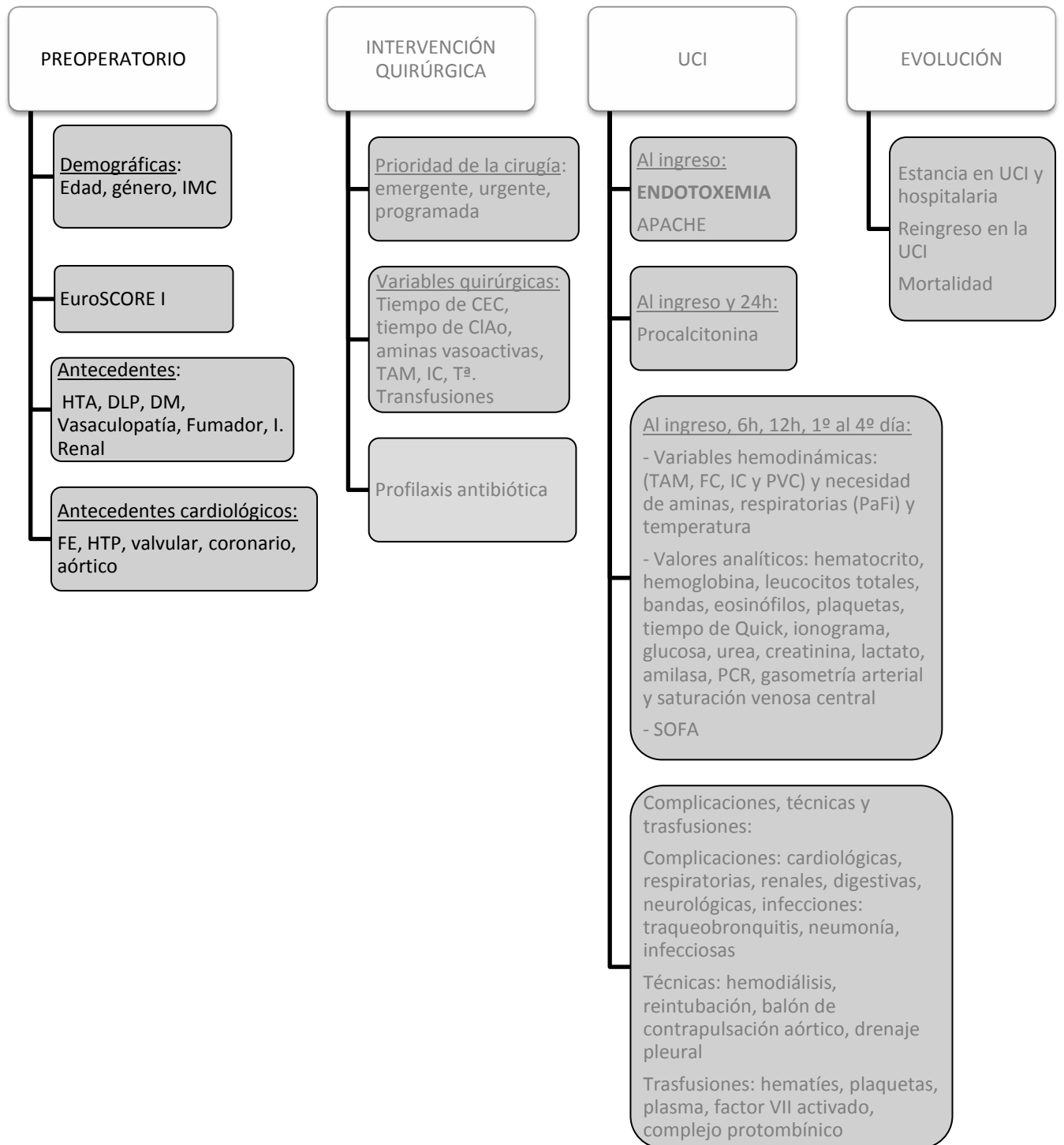


DESCRIPTIVVA DE LAS VARIABLES REGSTRADAS:

- **VARIABLES PREOPERATORIAS**
- **VARIABLES INTRAOPERATORIAS**
- **VARIABLES POSTOPERATORIAS**
- **EVOLUCIÓN**

VARIABLES PREOPERATORIAS

Las variables preoperatorias se esquematizan en el siguiente diagrama:



VARIABLES DEMOGRÁFICAS

La distribución tanto de la edad, sexo como IMC fue similar en ambos grupos de estudio. Observamos un predominio del sexo masculino con una edad mediana alrededor de los 66 años y un IMC con una mediana de 28 Kg/m².

Los resultados se reflejan en las siguientes tablas y gráficos:

Tabla 9: Características demográficas de los pacientes en el grupo global y por subgrupos según valores de endotoxemia.

	GLOBAL	EA < 0,4	EA ≥ 0,4
Sexo masculino	74 (69%)	56 (67%)	18 (75%)
EDAD	66 (36-87)	67 (36-87)	64 (43-86)
EDAD >80 AÑOS	12 (11%)	10 (12%)	2 (8%)
IMC	28 (19-48)	28 (18-36)	29 (23-35)
IMC >30	35 (32%)	26 (32%)	9 (39%)

SEXO: Observamos un predominio de sexo masculino con un 69% de varones, analizado por grupos observamos un 67% y un 75% de sexo masculino en los grupos endotoxemia baja y alta respectivamente.

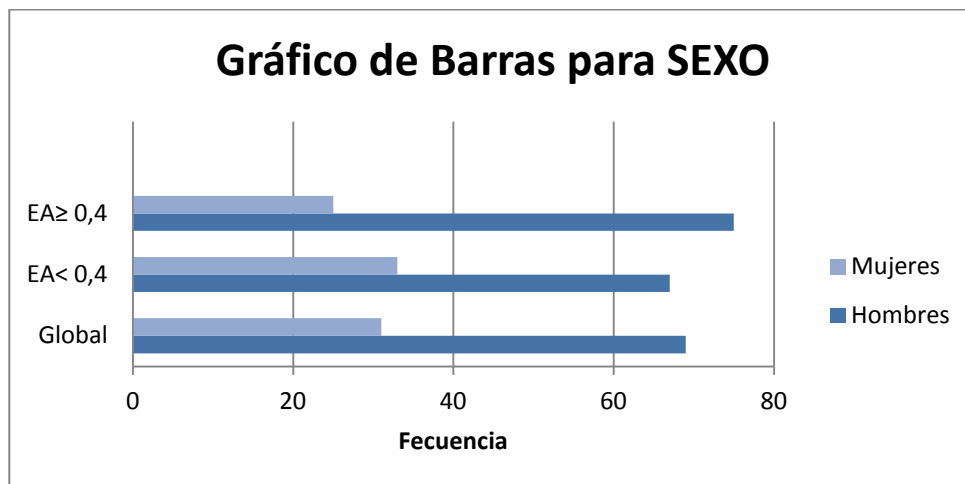
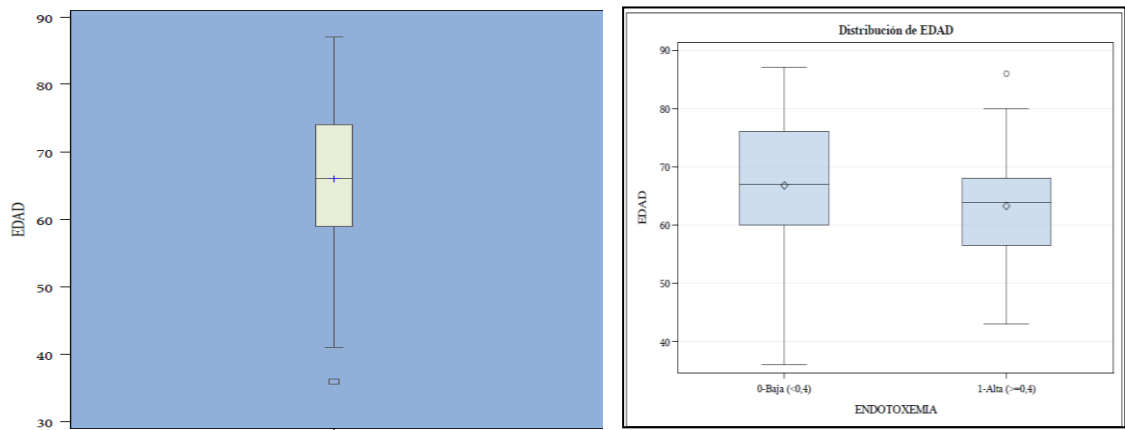


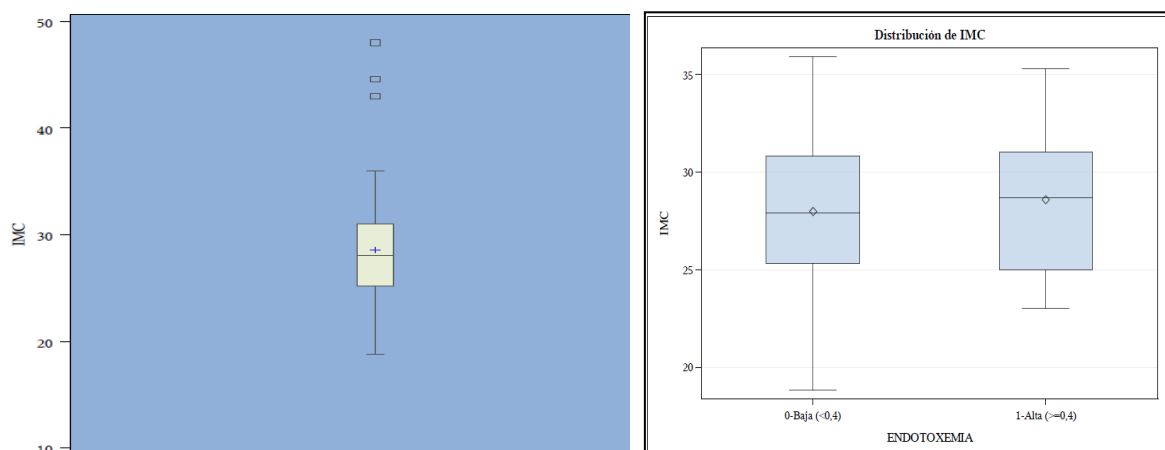
Figura 19. SEXO: Variable categórica de género.

EDAD: La mediana de edad fue de 66 (36-87) años. Los pacientes con endotoxemia baja eran discretamente más mayores que los de endotoxemia alta. En la figura 20 se observa la edad de la muestra global y en la figura 21 la de los grupos endotoxemia alta y baja.



Figuras 20 y 21. EDAD: Variable numérica de edad, en años, en la muestra global y separado por subgrupos en función de los valores de endotoxemia.

IMC: El índice de masa corporal tanto en el global, como en los grupos de endotoxemia alta y baja fue de una mediana entre 28Kg/m².



Figuras 22 y 23. IMC: Variable numérica abreviatura de índice de masa corporal. En Kg/m², en la muestra global y separado por subgrupos en función de los valores de endotoxemia.

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

Registramos los antecedentes de riesgo cardiovascular habituales (DM, HTA, DLP y vasculopatía) así como el hábito tabáquico y la insuficiencia renal.

La HTA fue el antecedente patológico más frecuente superando el 70%. La presencia de DM y DLP del un 38% y un 45 % respectivamente. No registramos variabilidad entre los grupos de endotoxemia alta y baja en relación a estas variables.

Observamos vasculopatía en un 12 % de los pacientes. A diferencia de los antecedentes anteriormente mencionados, llama la atención que la vasculopatía aparece 4 veces más frecuentemente en el grupo de endotoxemia alta que en el de endotoxemia baja.

Un 21% de los pacientes de la muestra global eran fumadores, 18% en el grupo de endotoxemia baja y 29% en el de endotoxemia alta.

La insuficiencia renal previa a la cirugía se detectó en un 11% de los pacientes.

Los resultados de las diferencias entre los grupos endotoxemia alta y baja se reflejan en las siguientes tablas y gráficos:

Tabla 10. Antecedentes patológicos de los pacientes en la muestra global y por grupos.

	GLOBAL	EA < 0,4	EA ≥ 0,4
HTA	76 (71%)	58 (70%)	18 (75%)
DM	41 (38%)	32 (39%)	9 (38%)
DLP	58 (54%)	45 (54%)	13 (54%)
VASCULOPATIA	13 (12%)	6 (7%)	7 (29%)
FUMADOR	22 (21%)	15 (18%)	7 (29%)
I RENAL	12 (11%)	10 (12%)	2 (8%)

HTA: Hasta un 71% de los pacientes tenían antecedentes personales de hipertensión arterial sistémica. Al estudiar los grupos según los niveles de endotoxemia observamos una proporción similar, que va entre 70% en el grupo de endotoxemia baja y 75% en el de endotoxemia alta.

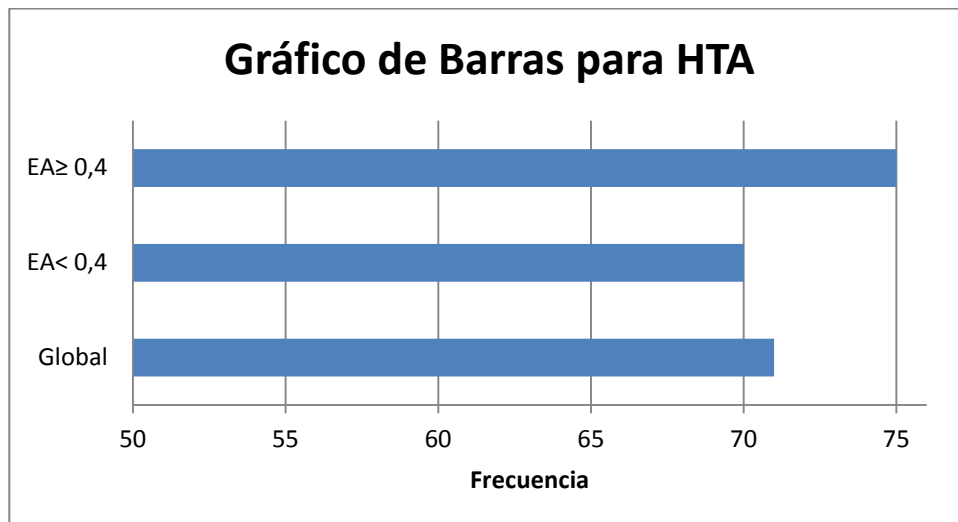


Figura 24. HTA: Variable categórica abreviatura hipertensión arterial, expresada en %, en la muestra global y subgrupos de endotoxemia alta y baja.

DM: Un 38% de los pacientes tenían antecedentes de diabetes mellitus, proporción prácticamente igual al analizar los subgrupos endotoxemia alta y baja.

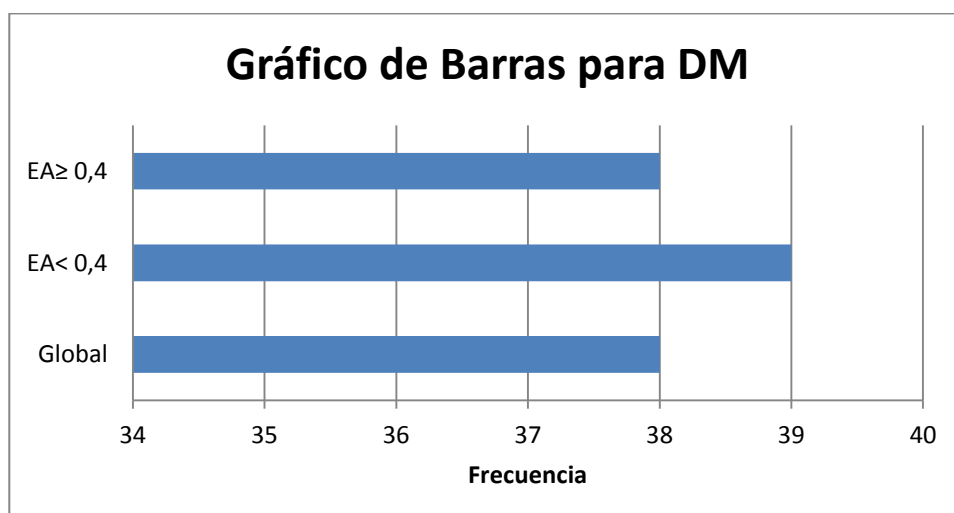


Figura 25. DM: Variable categórica abreviatura de diabetes mellitus, expresada en %.

DLP: Observamos antecedentes de dislipemia en un 54% de los pacientes, al igual que en los grupos endotoxemia alta y baja.

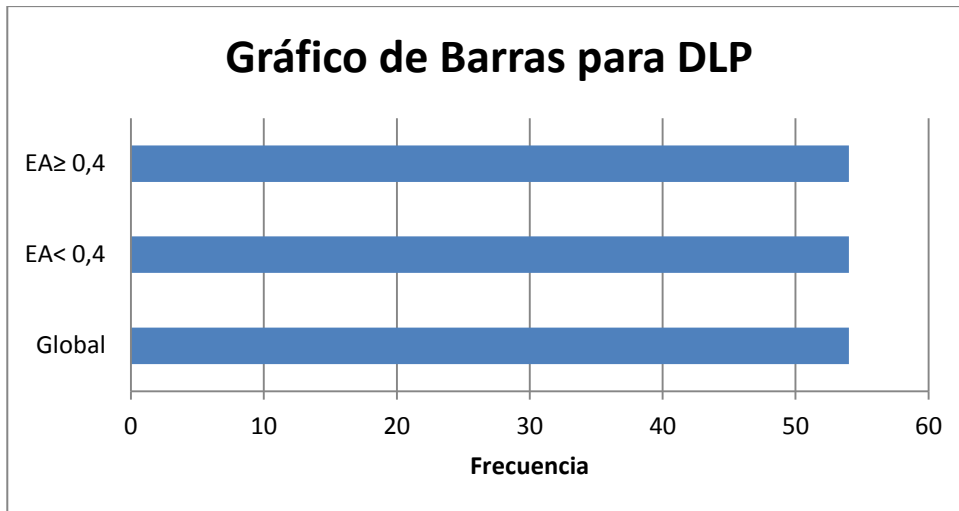


Figura 26. DLP: Variable categórica abreviatura de dislipemia, expresada en %.

VASCULOPATIA: Observamos vasculopatía en un 12% de los pacientes de la muestra global; un 7% en el grupo de endotoxemia baja y un 29% en el grupo de endotoxemia alta.

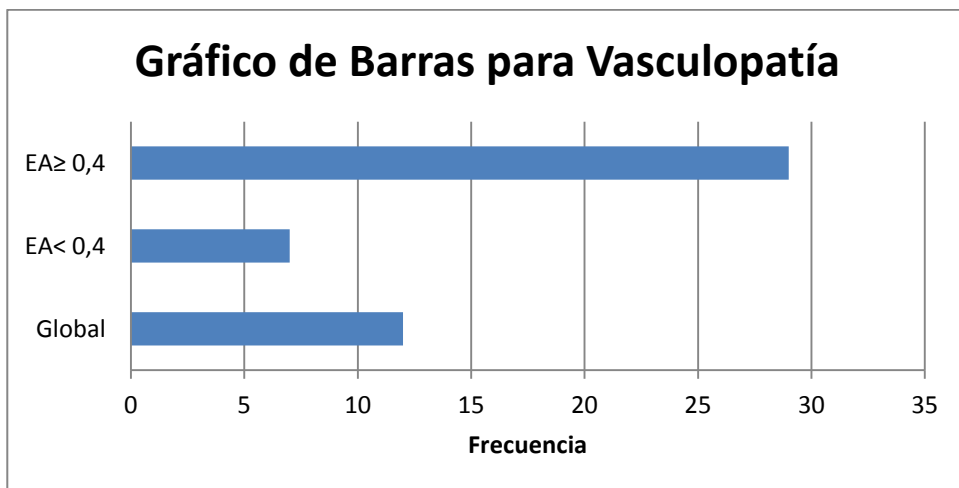


Figura 27. VASCULOPATIA: Variable categórica del antecedente de vasculopatía, expresado en %.

FUMADOR: Un 21% de los pacientes eran fumadores. 18% del grupo endotoxemia baja y 29% de endotoxemia alta.

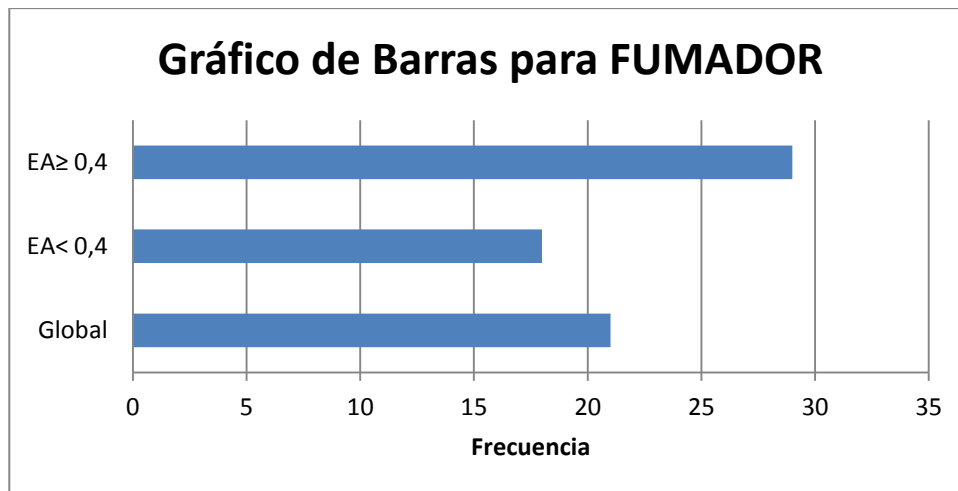


Figura 28. FUMADOR: Variable categórica de fumador activo, expresado en %.

I.RENAL: Un 11% de los pacientes tenían el antecedente de insuficiencia renal, 12% del grupo endotoxemia baja y 8% del grupo endotoxemia alta.

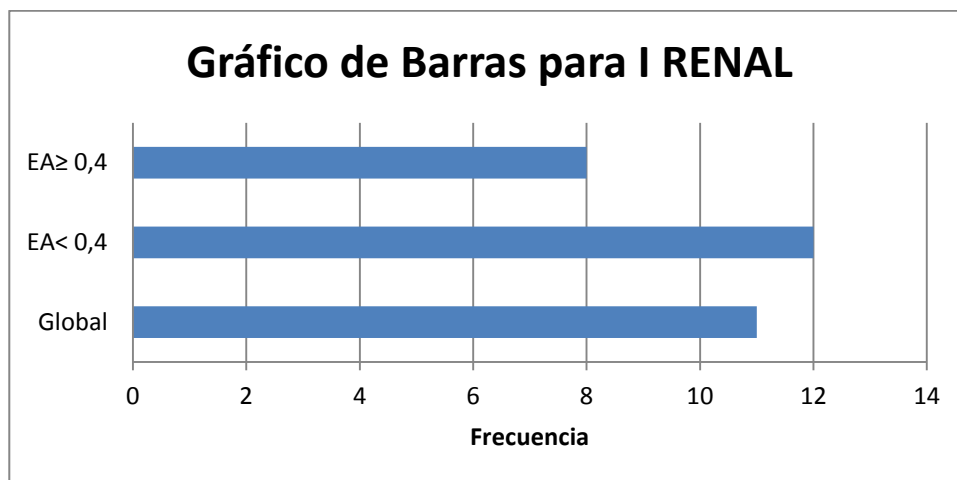


Figura 29. I.RENAL Variable categórica abreviatura de insuficiencia renal, expresado en %.

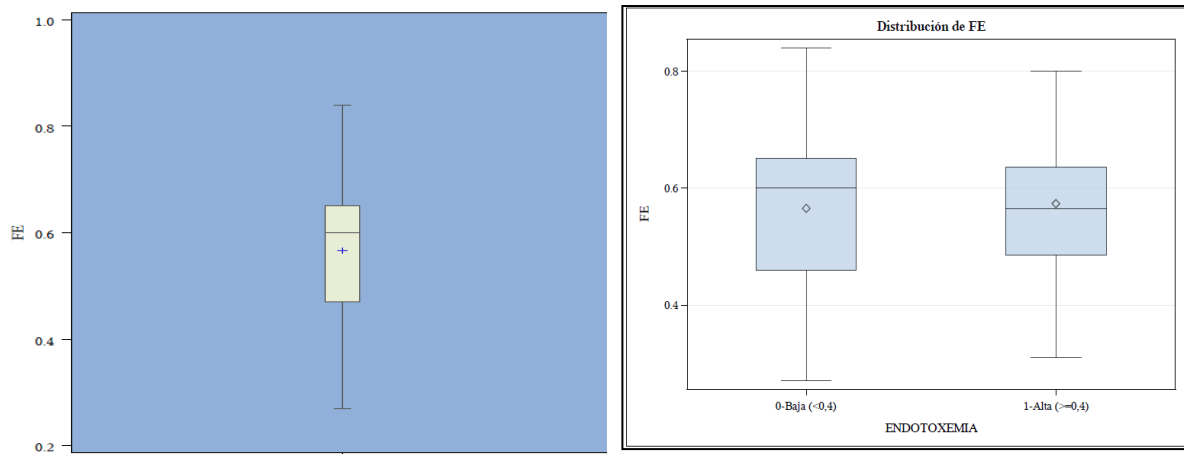
ANTECEDENTES CARDIOLÓGICOS

Como factores de riesgo de endotoxemia relacionados con la situación cardiológica preoperatoria del paciente, estudiamos la FE, el grado de HTP y la prioridad de la cirugía. La FE la estudiamos como variable continua y dicotomizada, en relación a la disfunción ventricular, y la dividimos en $FE < 35\%$ ó $\geq 35\%$.

La mediana de la FE tanto en la muestra global como analizada por grupos mostraba una función conservada. La disfunción ventricular se observó en un 5,6% de los pacientes, distribuidos de forma casi uniforme entre los 2 grupos.

Tabla 11. Factores de riesgo cardiológicos en la muestra global y por subgrupos.

	GLOBAL	EA < 0,4	EA \geq 0,4
FE	60 (27-84)	60 (27-84)	56 (31-80)
FE <35%	6 (5,6%)	5 (6%)	1 (4%)



Figuras 30 y 31. FE: Variable numérica abreviatura de fracción de eyección del ventrículo izquierdo, en la muestra global y por subgrupos endotoxemia alta y baja.

La HTP preoperatoria severa fue infrecuente en los pacientes del estudio; el 58% de los pacientes no presentaban HTP, mientras que un 41% la presentaban de forma moderada y únicamente en un 6% de los pacientes observamos HTP severa.

TIPO DE CIRUGÍA

Más del 70% de los pacientes se operaron de sustitución valvular, seguido de la cirugía coronaria que se realizó en un 36% de los pacientes. La cirugía sobre la aorta ascendente se realizó en un 12% de los pacientes y en el 21% restante se realizaron cirugías combinadas. Los pacientes con endotoxemia alta se distribuyeron de forma similar al de endotoxemia baja, siendo la más frecuente la cirugía valvular, seguida la coronaria y finalmente la cirugía sobre la aórtica y las combinadas, aunque con proporciones diferentes.

Tabla 12. Distribución de cirugías tanto en la muestra global como por subgrupos.

	GLOBAL	EA < 0,4	EA ≥ 0,4
Valvular	78 (73%)	64 (77%)	14 (58%)
Coronarios	38 (36%)	28 (33%)	10 (41%)
Aórtico	13 (12%)	9 (11%)	4 (17%)
Mixto	22 (21%)	18 (22%)	4 (17%)

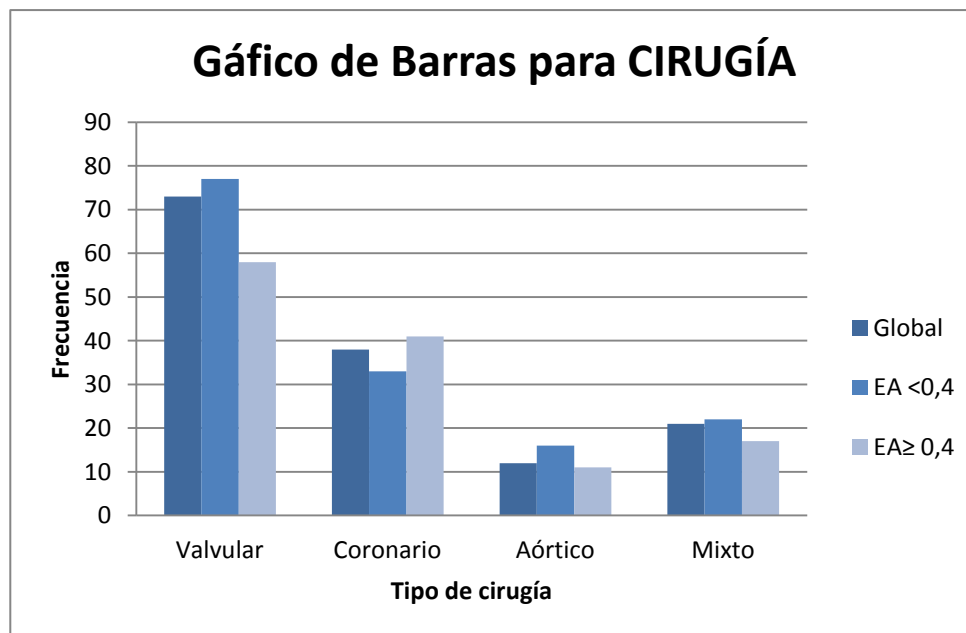


Figura 32. CIRUGIA: Variable categórica abreviatura del tipo de patología de la cual se opera el paciente: valvular, coronario, aórtico y mixto. Expresado en %.

La cirugía valvular más frecuente fue la sustitución valvular única, llegando a suponer un 72% de las cirugías de recambio valvular.

Tabla 13. Número de válvulas intervenidas en el grupo global y por subgrupos.

VARIABLE	GLOBAL	EA < 0,4	EA ≥ 0,4
1 válvula	56 (72%)	47 (73%)	9 (64%)
2 válvulas	19 (24%)	15 (23%)	4 (28%)
3 válvulas	3 (4%)	2 (3%)	1 (7%)

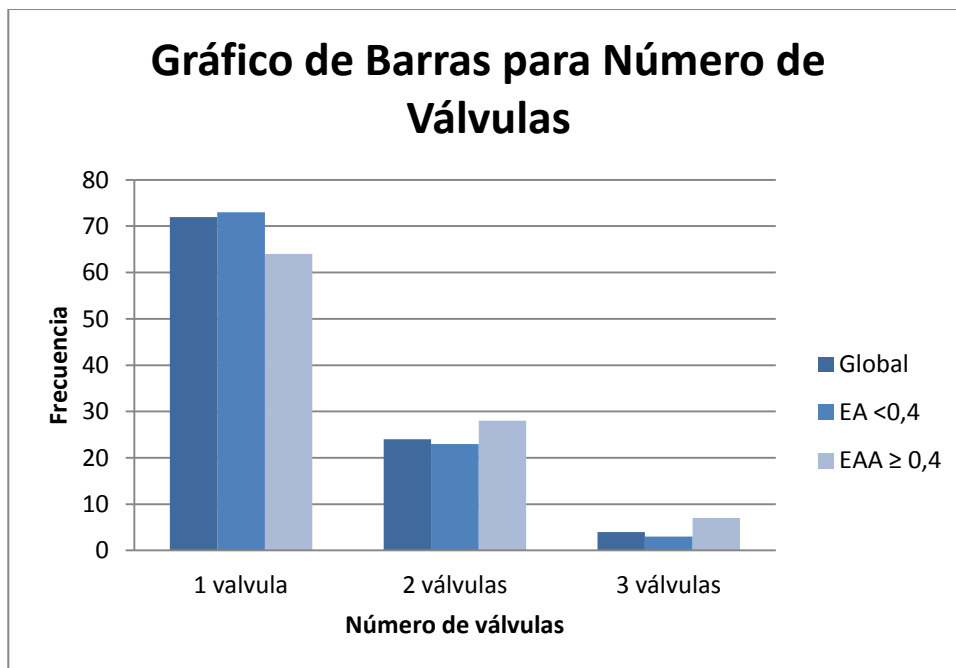


Figura 33. Número de Válvulas: Número de sustituidas/reparadas durante la intervención. Expresado en %.

En más del 50% de las cirugías de revascularización coronaria se realizaron 2 o 3 injertos. Menos frecuentes fueron las cirugías sobre un único vaso, suponiendo alrededor de un 30% y la cirugía sobre 4 vasos supuso un 3% de las cirugías de revascularización.

En la tabla se muestra la cantidad de injertos tanto en la muestra global como por subgrupos.

Tabla 14. Número de vasos intervenidos.

VARIABLE	GLOBAL	EA < 0,4	EA ≥ 0,4
1 vaso	10 (26%)	9 (32%)	1 (10%)
2 vasos	16 (42%)	9 (32%)	7 (70%)
3 vasos	11 (29%)	9 (32%)	2 (20%)
4 vasos	1 (3%)	1 (4%)	0

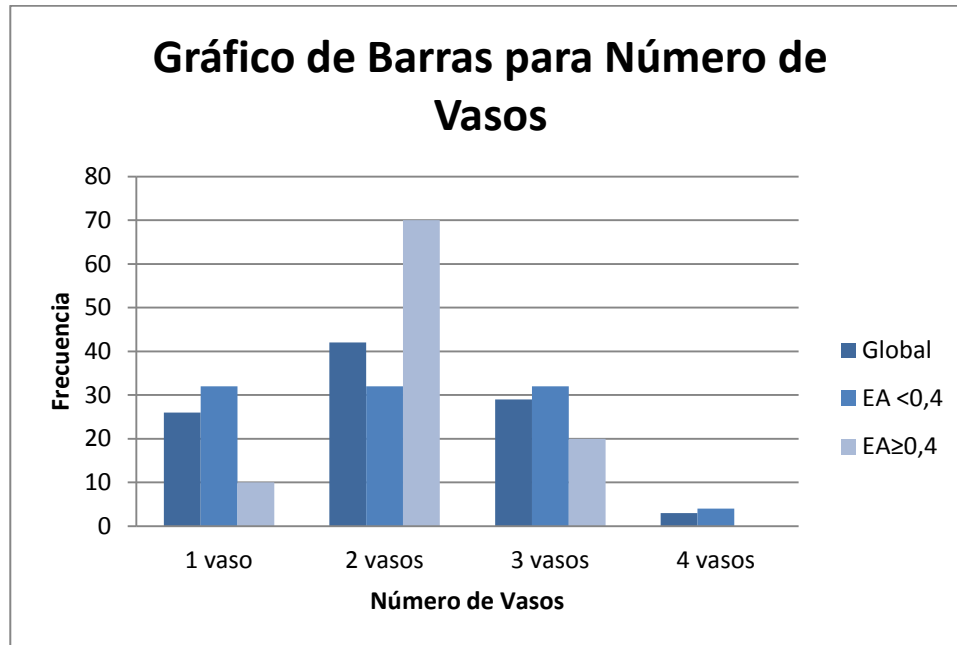


Figura 34. Número de Vasos: Variable categórica para el número de vasos pontados durante la intervención. Expresado en %.

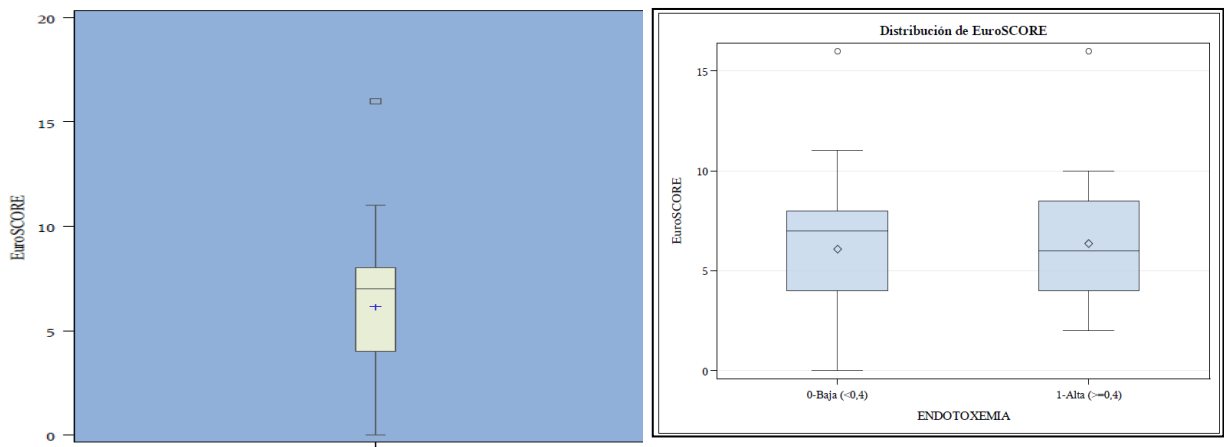
ESCALA DE RIESGO PREOPERATORIO EuroSCORE

El riesgo de los pacientes fue elevado con una puntuación mediana de 7 (0-16) lo cual supone una mortalidad del 8,03%.

Tabla que muestra la puntuación del EuroSCORE I en la muestra global y por subgrupos.

Tabla 15. Puntuación del EuroSCORE I.

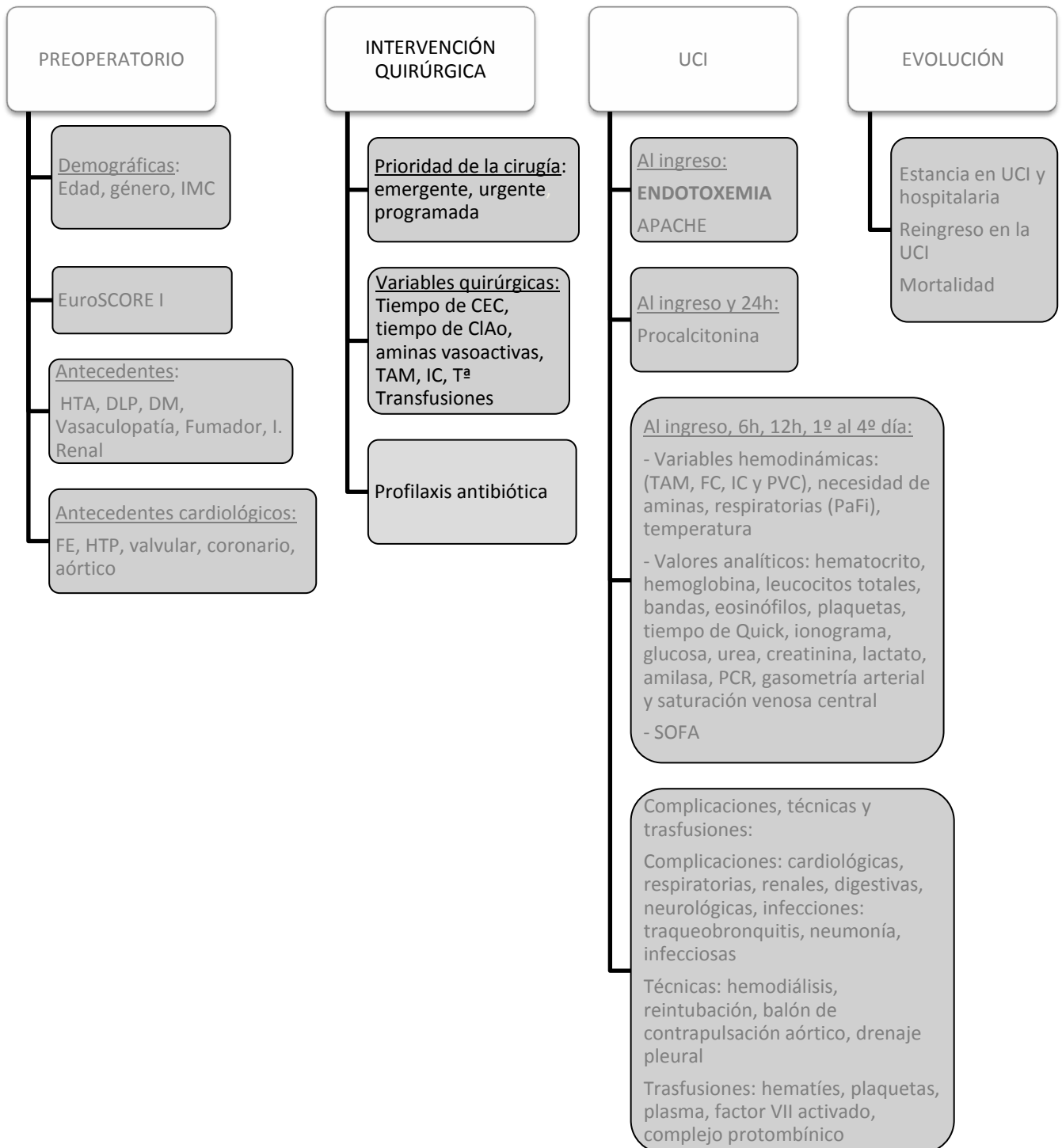
	GLOBAL	EA < 0,4	EA ≥ 0,4
EuroSCORE	7 (0-16)	7 (0-16)	6 (2-16)



Figuras 35 y 36. EuroSCORE: Variable numérica referente a la puntuación del EuroSCORE numérico.

VARIABLES INTRAOPERATORIAS

Las variables intraoperatorias se esquematizan en el siguiente diagrama:



PRIORIDAD DE LA CIRUGÍA

La mayoría de las cirugías se realizaron de forma programada, sólo un 5 de ellas fueron urgentes presentando todas ellas endotoxemia baja. Sólo hubo 3 cirugías emergentes, de las cuales en una observamos endotoxemia baja y en 2 alta.

Tabla 16. Prioridad de la cirugía distribuida por grupos, cirugía programada, urgente (en menos de 24h), emergente (cirugía realizada durante el mismo día de trabajo).

	GLOBAL	EA < 0,4	EA ≥ 0,4
EMERGENTE	3 (2%)	1 (1%)	2 (8 %)
URGENTE	5 (5%)	5 (6%)	0
PROGRAMADA	99 (93%)	77 (93%)	22 (92%)

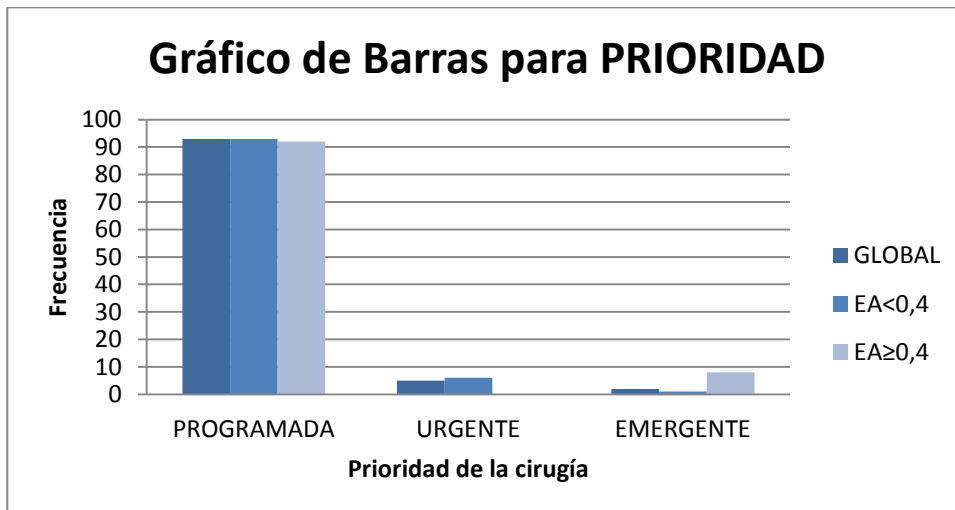


Figura 37. PRIORIDAD: Variable categórica abreviatura de la prioridad quirúrgica. Expresada en %.

VARIABLES QUIRÚRGICAS

TIEMPOS QUIRÚRGICOS

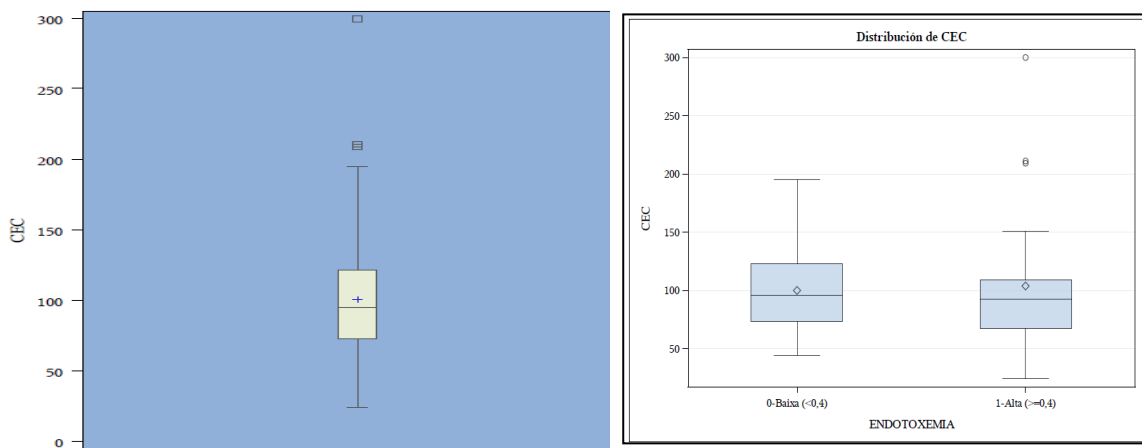
Estudiamos los tiempos de CEC y de CIAo, tanto como variables continuas como dicotomizadas a tiempo de CEC superior a 120 minutos y tiempo de isquemia (CIAo) superior a 90 minutos.

Observamos un tiempo de CEC con una mediana de 95 minutos. El tiempo de CEC superior a 120 minutos supuso un 24% de la muestra global. La mediana del tiempo de isquemia fue de 68 minutos y en un 21% de la muestra el CIAo fue superior a 90 minutos.

Tabla 17. Tiempos de CEC e isquemia en la muestra global y por subgrupos.

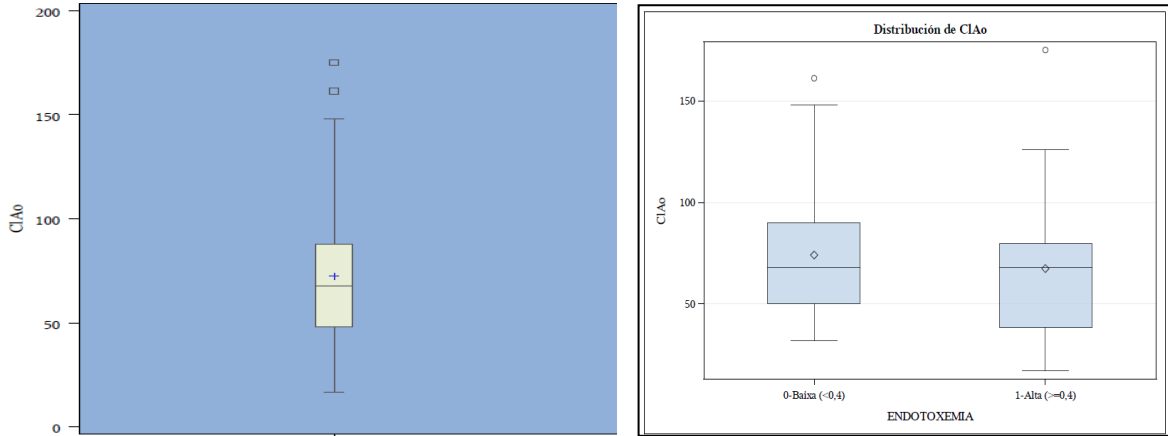
	GLOBAL	EA < 0.4	EA ≥ 0.4
CEC	95 (24-300)	96 (44-195)	92 (24-300)
CEC >120	26 (24%)	23 (27%)	3 (13%)
CIAo	68 (17-175)	68 (32-161)	68 (17-175)
CIAo >90	23 (21%)	20 (24%)	3 (13%)

CEC: El tiempo de CEC fue de una mediana de 95 minutos, 92 minutos en grupo de endotoxemia alta y 96 minutos en el de baja.



Figuras 38 y 39. CEC: Variable numérica abreviatura de tiempo de circulación extracorpórea, en minutos.

CIAo: El tiempo de isquemia fue de 68 minutos con un mínimo de 17 minutos y un máximo de 175 minutos.



Figuras 40 y 41. CIAo Variable numérica abreviatura de tiempo de isquemia, en minutos.

VARIABLES HEMODINÁMICAS Y RESPIRATORIAS

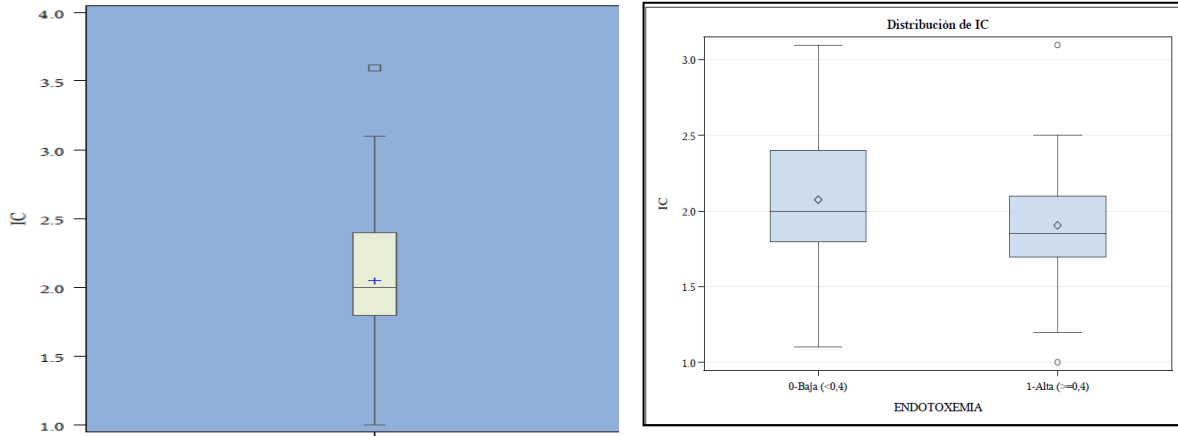
Recogimos aquellos parámetros hemodinámicos, respiratorios y temperatura mínima durante la intervención que creíamos que podían asociarse con la aparición de endotoxemia. Las variables IC, TAM, FC y PAFI las hemos tratado como variables continuas.

La tabla a continuación muestra que los valores registrados de TAM, FC y PAFI entran dentro de los rangos de normalidad y el IC se mantiene en el rango inferior.

Tabla 18. Variables hemodinámicas y respiratorias.

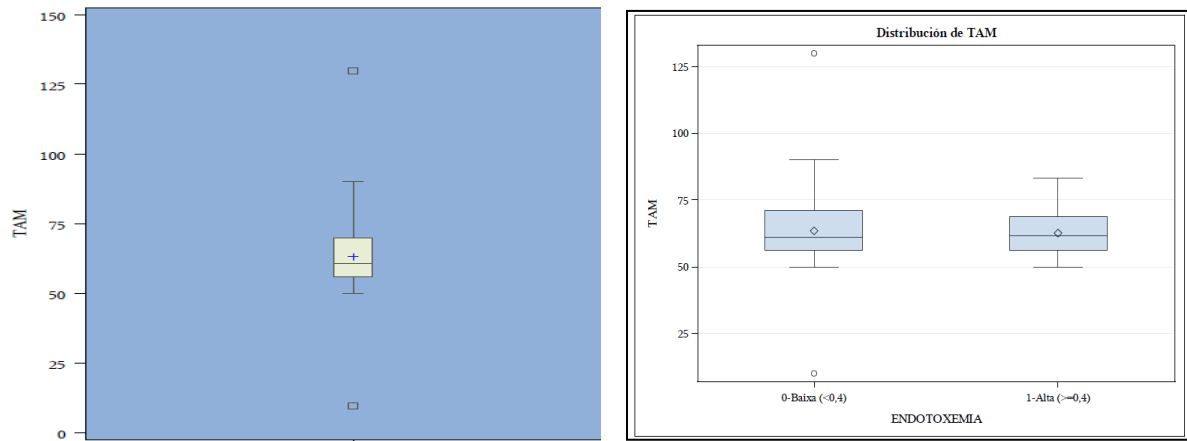
	GLOBAL	EA < 0,4	EA ≥ 0,4
IC	2 (1-3,6)	2 (1,1-3,1)	1,85 (1-3,1)
TAM	61 (10-130)	61(10-130)	61 (50-83)
FC	60 (35-110)	60 (35-110)	60 (50-110)
PAFI	280 (5,3-523)	283 (53-523)	260 (78-489)

IC: El índice cardiaco medio durante la cirugía fue de 2 l/min/m². Por subgrupos observamos una mediana de 2 l/min/m² en el grupo endotoxemia baja y 1,85 l/min/m² en el grupo endotoxemia alta.



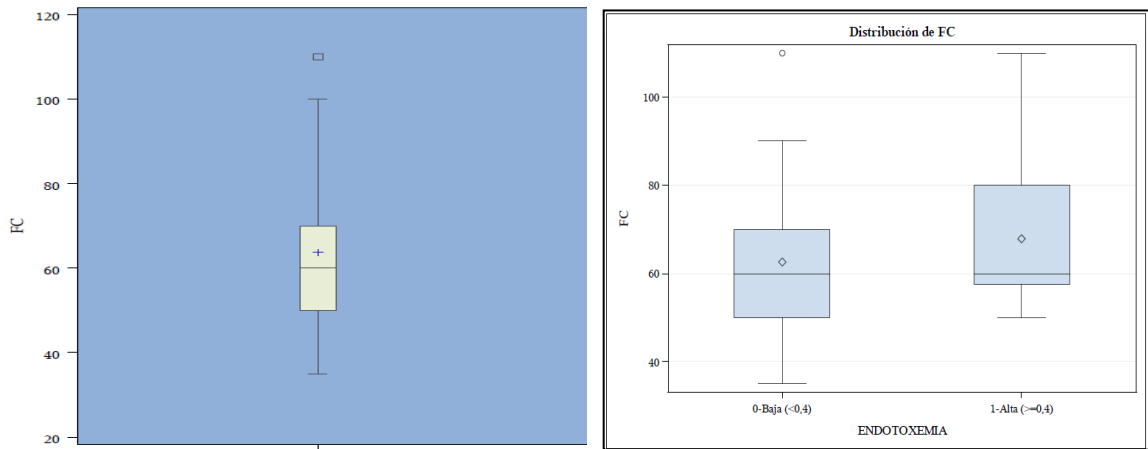
Figuras 42 y 43. IC: Variable numérica abreviatura de índice cardiaco, en l/min/m².

TAM: La mediana de la tensión arterial más baja registrada durante la cirugía fue de 61mmHg de mediana, igual valor se registró en los grupos endotoxemia alta y baja.



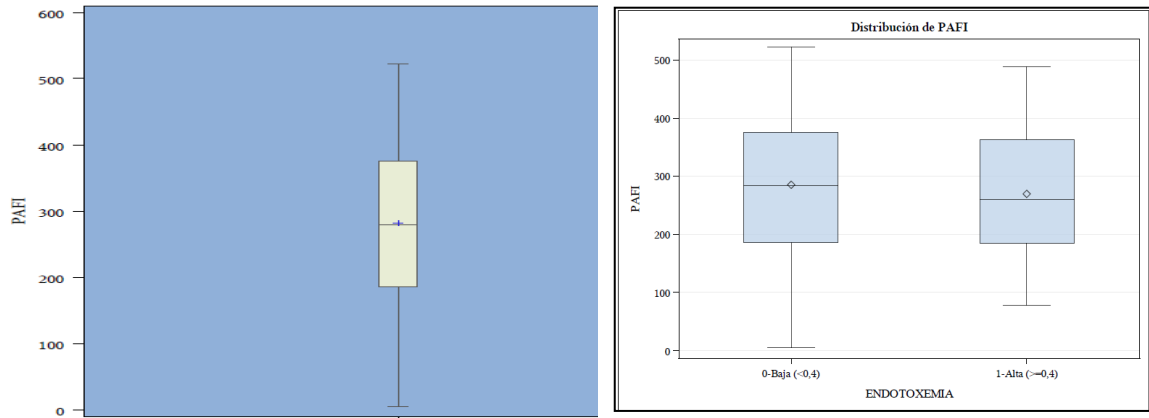
Figuras 44 y 45. TAM: Variable numérica abreviatura de tensión arterial media más baja registrada durante la cirugía, en mmHg.

FC: La mediana de la FC fue de 60 lpm, igual valor se registró en los grupos endotoxemia alta y baja.



Figuras 46 y 47. FC: Variable numérica abreviatura de frecuencia cardíaca más baja registrada durante la cirugía, en latidos por minuto.

PAFI: La peor PAFI registrada durante la intervención fue de 280 de mediana en el grupo global, 283 en el grupo de endotoxemia baja y 260 en el grupo de endotoxemia alta.



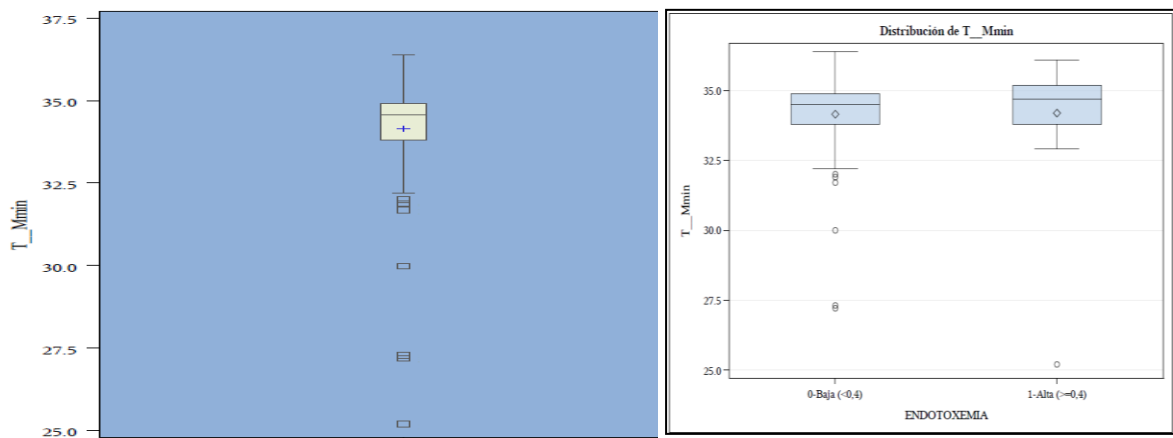
Figuras 48 y 49. PAFI: Variable numérica abreviatura de la relación pO_2 / FiO_2 .

GRADO DE HIPOTERMIA

Registramos la T^a mínima como variable continua, también la tratamos como variable cualitativa, como mayor o menor de 34°C . La mediana de la temperatura fue de $34,55^{\circ}\text{C}$. En 32 pacientes se realizó hipotermia moderada, lo que supone un 29% de la muestra, de los 32 pacientes, 25 tuvieron endotoxemia baja y 7 alta.

Tabla 19. Tabla que muestra las medianas de los valores registrados de la temperatura mínima durante la intervención.

	GLOBAL	EA < 0,4	EA \geq 0,4
T^a min	34,5 (25,2-36,4)	34,5 (27-34,9)	34,7 (25,2-35,2)
T^a min < 34°	32 (29%)	25 (30%)	7 (29%)



Figuras 50 y 51. T_{min} : Variable numérica abreviatura de temperatura mínima, en $^{\circ}\text{C}$.

AMINAS VASOACTIVAS

Los fármacos vasoactivos utilizados durante la cirugía fueron adrenalina, noradrenalina y dobutamina. Registramos el número de pacientes que requirieron aminas durante la intervención y las dosis recibidas de adrenalina y noradrenalina. No se registraron las dosis de dobutamina ya que fueron siempre en perfusión continua, a dosis bajas y difícil de transcribir desde la gráfica de anestesia. A los pacientes que requirieron noradrenalina los dicotomizamos a una dosis igual o mayor a $500\ \mu\text{g}$ como dosis elevada de noradrenalina. Casi un 90% de los pacientes requirieron noradrenalina durante la

intervención y hasta un 25% recibieron más de 500 µg. El uso de dobutamina fue menos frecuente, siendo de casi un 50% de los pacientes. La menos frecuentemente usada fue la adrenalina que se le administró al 17% de los pacientes.

Tabla 20. Aminas vasoactivas administradas durante la intervención.

	GLOBAL	EA < 0,4	EA ≥ 0,4
NAD	94 (88%)	72 (87%)	22 (91%)
NAD dosis	315 (0,8-2500)	320 (0,8-2400)	260 (30-2500)
NAD >500	25 (25%)	20 (25%)	5 (22%)
DBT	52 (49%)	38 (46%)	14 (58%)
ADRENA	18 (17%)	14 (17%)	4 (17%)
ADRENA dosis	25 (5-230)	30 (10-230)	10 (5-30)

FÁRMACOS QUIRÓFANO: En el grupo de la muestra 94 pacientes (88%) recibieron noradrenalina durante la intervención, 52 (49%) dobutamina y 18 (17%) adrenalina.

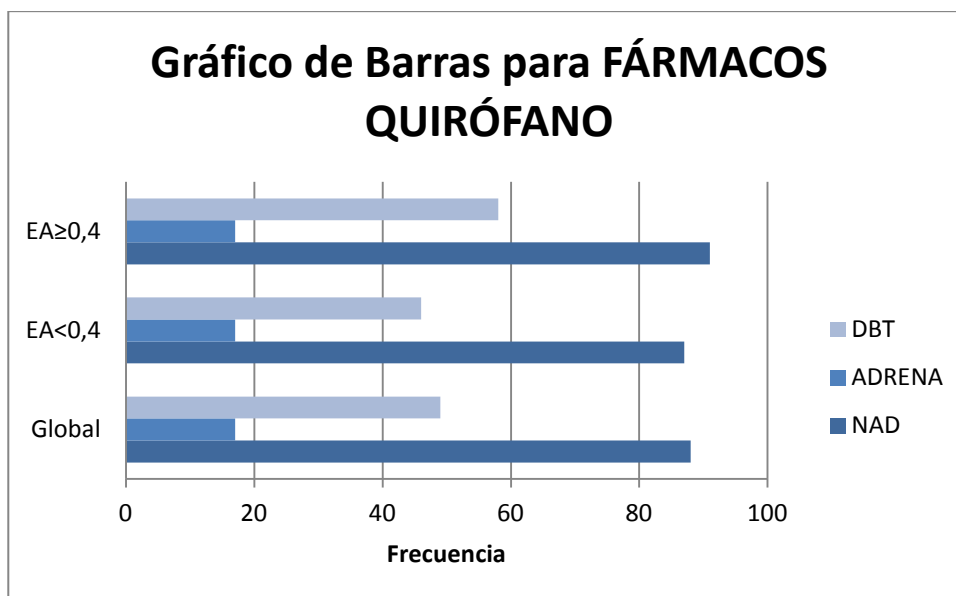


Figura 52. FARMACOS QUIRÓFANO: Variable categórica abreviatura de la administración de aminas vasoactivas durante la intervención quirúrgica. DBT =dobutamina, ADRENA = adrenalina, NAD = noradrenalina.

TRANSFUSIONES INTRAOPERATORIAS

Registramos los pacientes que requirieron transfusiones y la cantidad transfundida.

Requirieron transfusión de CH 40 pacientes, 32 pertenecían al grupo de endotoxemia baja y 8 al de endotoxemia alta, la mediana transfundida fue de 2 CH.

Los 14 pacientes que requirieron transfusión de plaquetas recibieron una mediana de 1,5 unidades de plaquetas durante la intervención, 8 pacientes pertenecían al grupo de endotoxemia baja con una mediana de un pool transfundido por paciente, valor que duplicaron los 6 pacientes del grupo de endotoxemia alta.

Sólo 13 pacientes recibieron plasma durante la intervención con una mediana de 1000 ml por paciente transfundido, los 8 pacientes del grupo de endotoxemia baja recibieron una mediana de 750cc mientras que los del grupo contrario recibieron una mediana de 1000cc de plasma.

A 27 pacientes se les transfundió sangre del reservorio quirúrgico “cell Saver”, 19 del grupo endotoxemia baja y 8 alta. Del global de pacientes transfundidos la media de transfusión fue de 732 ml la mediana de 577 ml, volumen muy similar al transfundido si miramos los grupos por separado.

A continuación se ilustran las tablas y gráficos de los hemoderivados transfundidos durante la intervención quirúrgica tanto de los pacientes que requieren transfusión como de la cantidad transfundida.

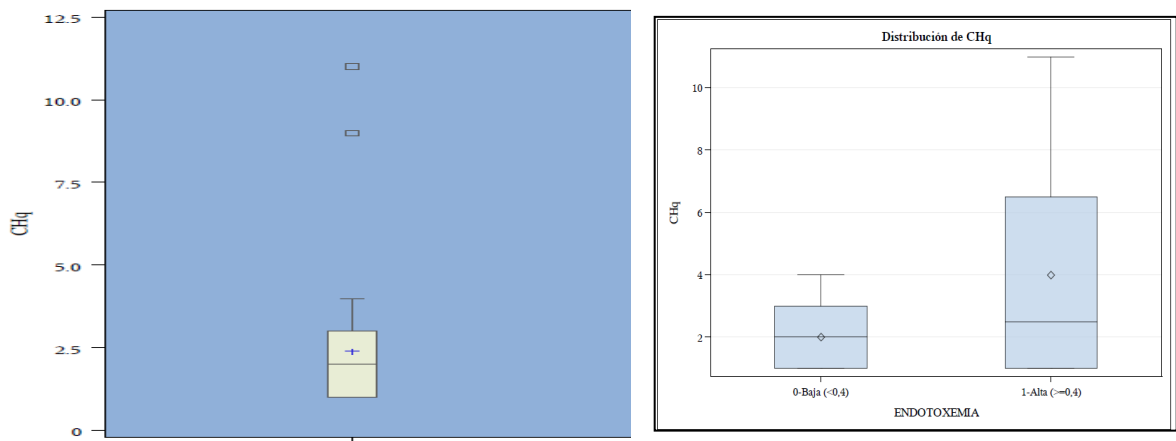
Tabla 21. Pacientes que requieren transfusión de hemoderivados durante la intervención.

	GLOBAL	EA < 0,4	EA ≥ 0,4
CHq	40 (37%)	32 (39%)	8 (33%)
PLAQUETASq	14 (13%)	8 (9%)	6 (25%)
PLASMAq	13 (12%)	8 (9%)	5 (20%)
CELL SAVER	27 (25%)	19 (22%)	3 (13%)

Tabla 22. Mediana de hemoderivados transfundidos en quirófano.

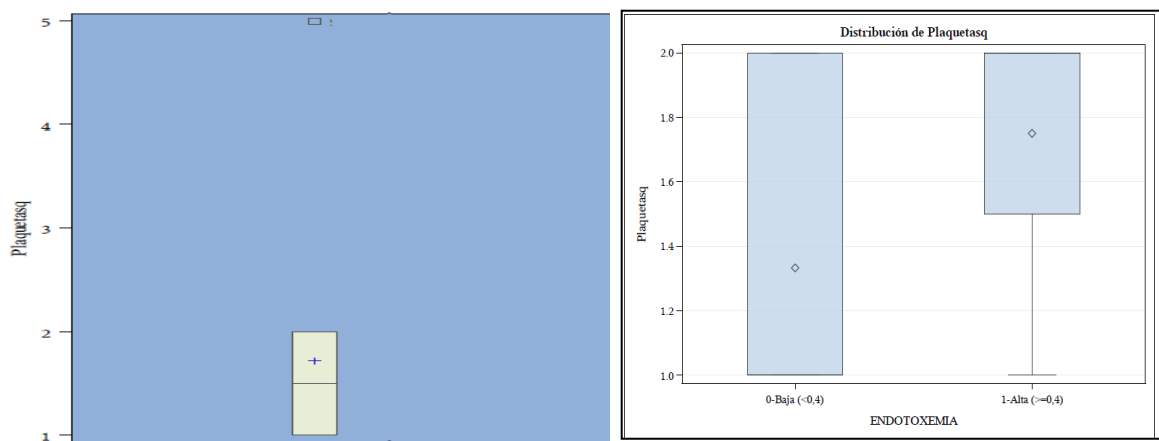
	GLOBAL	EA < 0,4	EA ≥ 0,4
CHq	2 (1-11)	2 (1-4)	2.5 (1-11)
PLAQUETASq	1,5 (1-5)	1 (1-2)	2 (1-2)
PLASMAq	1000 (500-2000)	750 (500-1000)	1000 (500-2000)
CELL SAVER	577 (267-2939)	543 (267-1161)	511 (341-995)

CHq: Se transfundió una mediana de 2 CH por paciente.



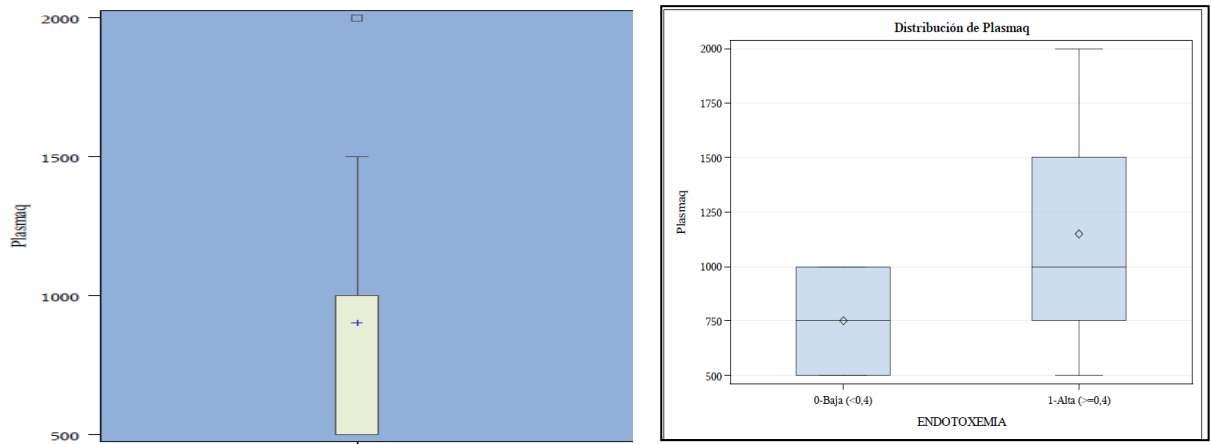
Figuras 53 y 54. CHq: Variable numérica abreviatura de los concentrados de hematíes transfundidos durante la intervención, en unidades.

Plaquetasq: Se transfundió una mediana de 1,5 unidades de plaquetas, en el grupo de endotoxemia baja la mediana fue de 1 pool y en el de endotoxemia alta de 2 pools.



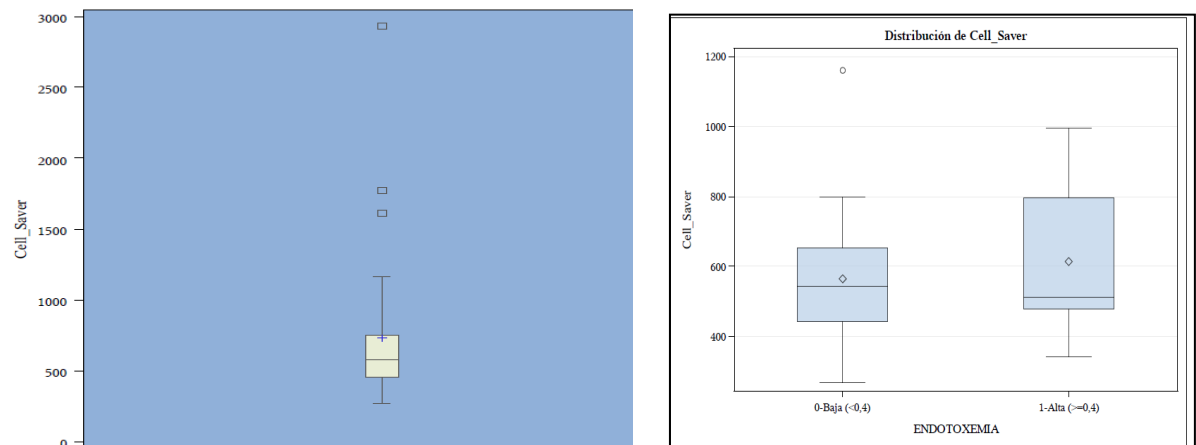
Figuras 55 y 56. Plaquetasq: Variable numérica abreviatura de unidades de plaquetas transfundidas en quirófano, en pools.

Plasmaq: La mediana de plasma transfundido fue de 1000 ml, 750 ml en el grupo endotoxemia baja y 1000 ml en el de alta.



Figuras 57 y 58. Plasmaq: Variable numérica abreviatura de plasma fresco congelado transfundido en quirófano, en mililitros.

Cell_Saver: Se transfundió desde el Cell Saber una mediana de 577 ml, 543 ml en el grupo endotoxemia baja y 511 ml en el de alta.



Figuras 59 y 60. Cell_Saver: Variable numérica de transfusión del Cell Saver, en mililitros.

PROFILAXIS ANTIBIÓTICA

La profilaxis se distribuyó de la siguiente manera: un 94% recibieron cefazolina, un 57% gentamicina y sólo un 5,6% recibieron vancomicina.

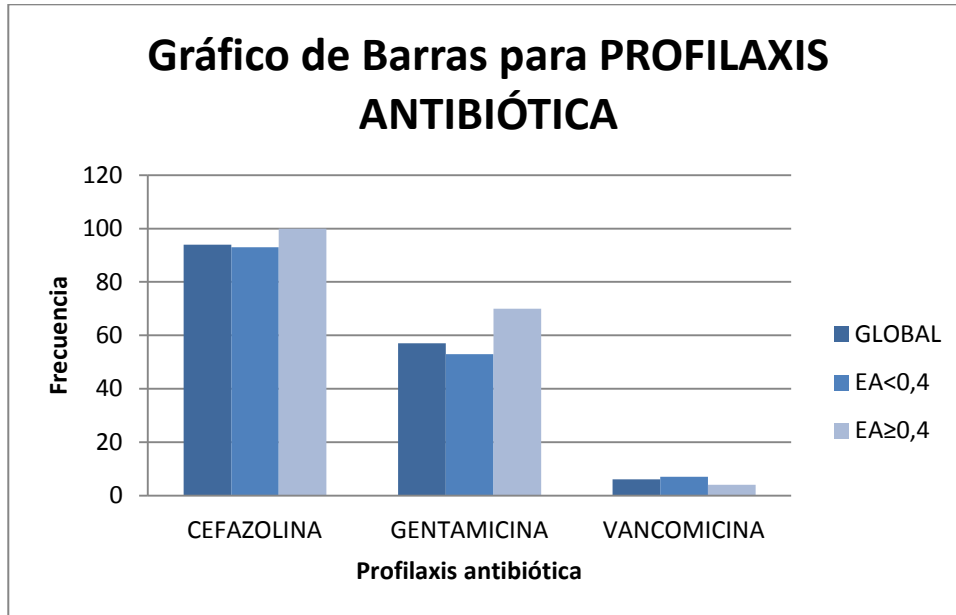


Figura 61. PROFILAXIS ANTIBIÓTICA: Variable categórica de la administración de profilaxis antibiótica.

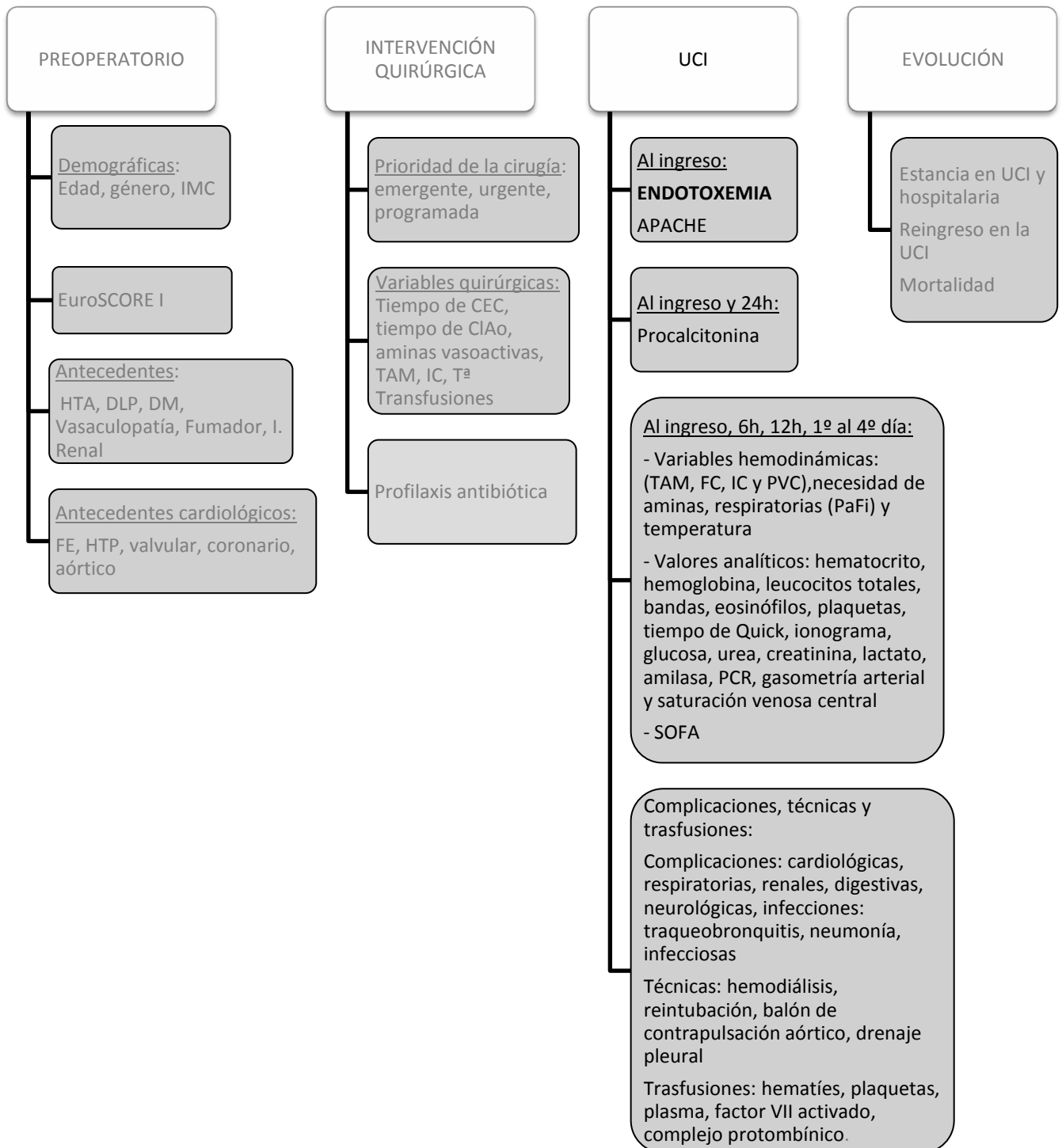
Llama la atención el grupo de endotoxemia alta recibe casi un 20% más de gentamicina.

Tabla 23 muestra la distribución de la profilaxis antibiótica.

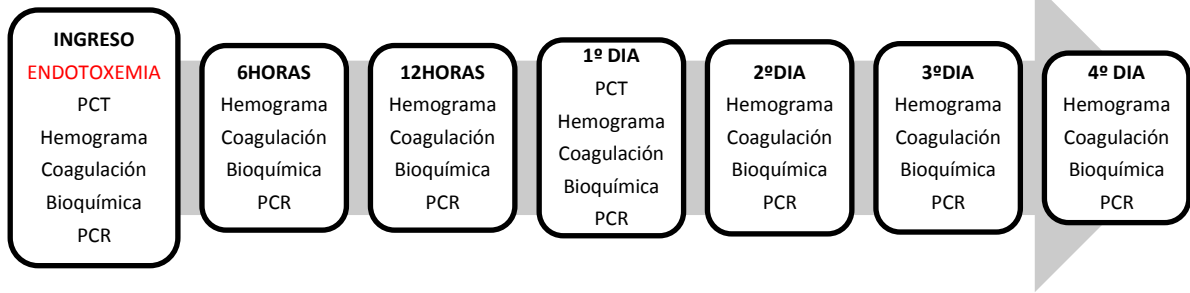
	GLOBAL	EA < 0,4	EA ≥ 0,4
CEFAZOLINA	101 (94%)	77 (93%)	24 (100%)
GENTAMICINA	61 (57%)	44 (53%)	17 (70%)
VANCOMICINA	6 (6%)	5 (7%)	1 (4%)

VARIABLES POSTOPERATORIAS

Las variables postoperatorias se esquematizan en el siguiente diagrama:



VALORES DE ENDOTOXEMIA



De las 107 determinaciones de endotoxemia, observamos valores de endotoxemia superiores a 0,6 EA en un paciente, valores de EA igual o superior a 0,4 en 23 pacientes e inferior a 0,4 EA en 83 pacientes.

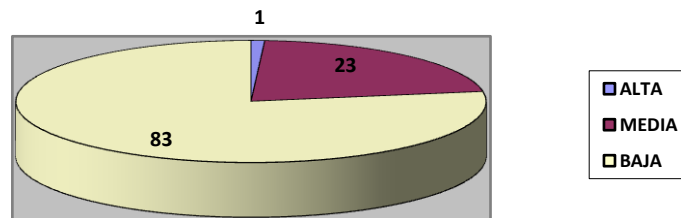


Figura 62. ENDOTOXEMIA: Variable numérica dependiente principal.

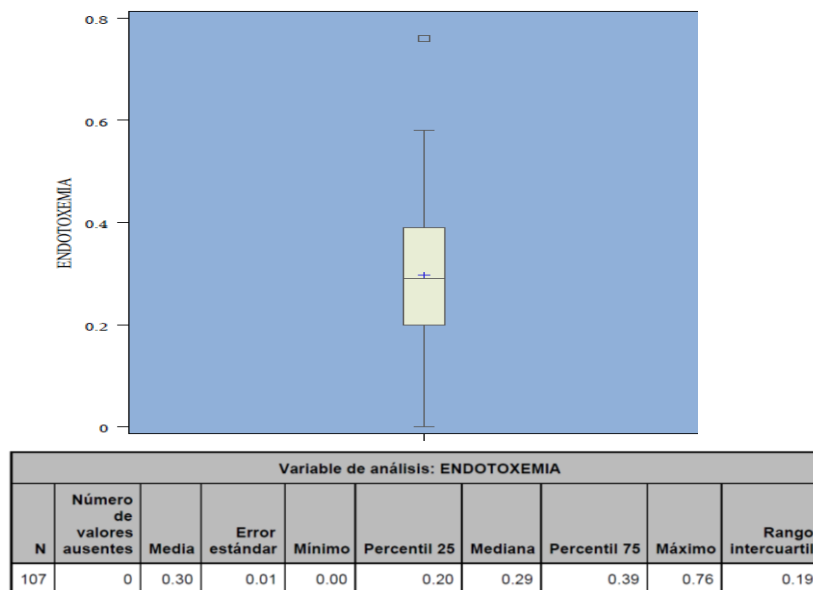
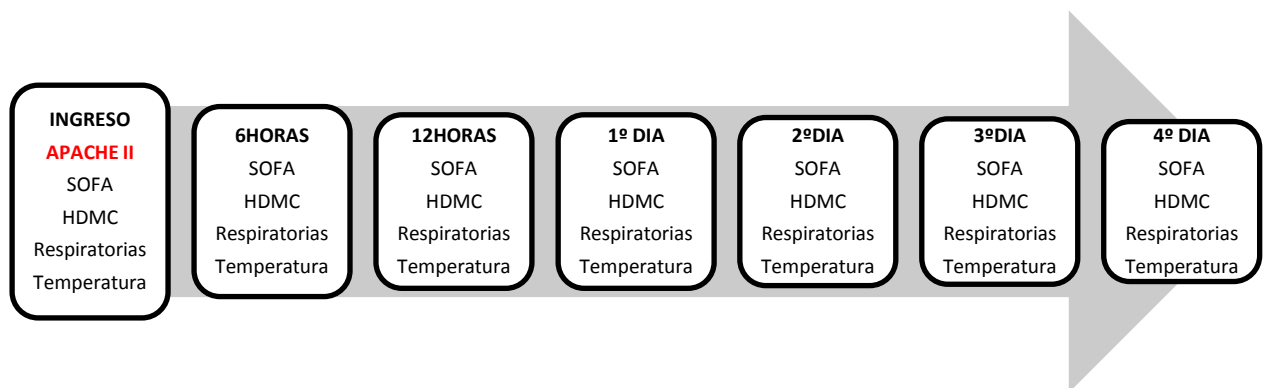


Figura 63. Distribución de los valores de endotoxemia.

ESCALA PRONÓSTICA EN EL POSTOPERATORIO



La puntuación media del APACHE II fue de 9, lo que suponía un riesgo de mortalidad alrededor del 10%. La determinación de esta variable se registraba durante las primeras 24 horas de ingreso, tomándose el peor valor de cada variable fisiológica durante este periodo de tiempo.

Tabla 24. Puntuación del APACHE II registrado en la muestra global y por grupos de endotoxemia.

	GLOBAL	EA < 0,4	EA ≥ 0,4
APACHE II	9 (2-23)	9 (2-21)	9,5 (6-23)

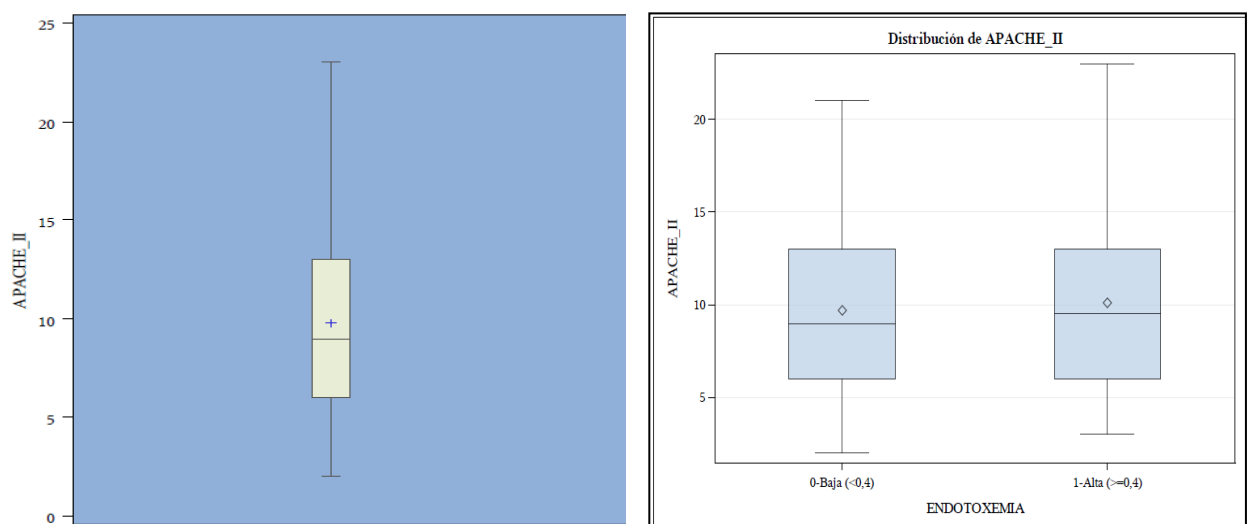
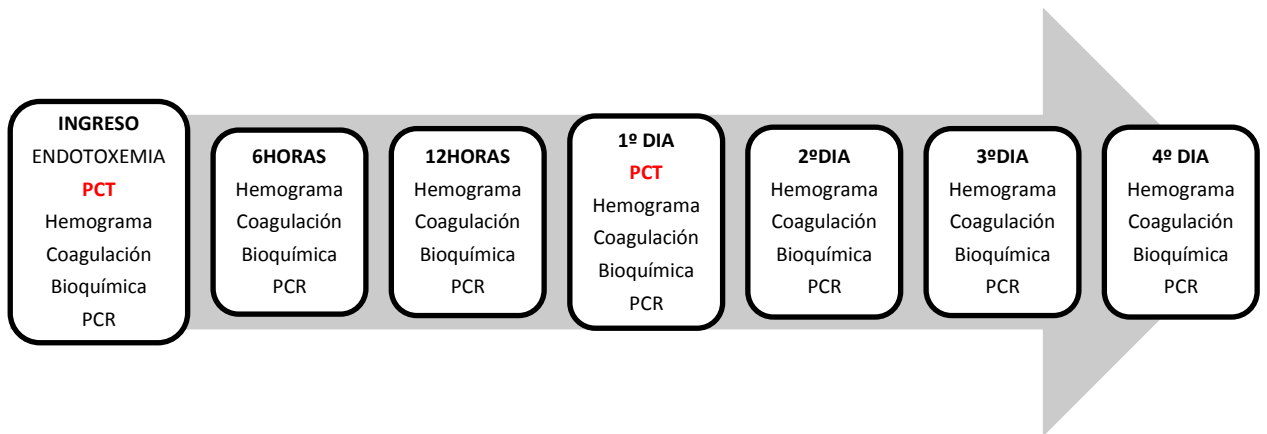


Figura 64. APACHE_II: Variable numérica de la puntuación de APACHE II.

PROCALCITONINA



Medimos la procalcitonina al ingreso y en el 1º día de evolución. Como se puede ver en la gráfica que sigue, la PCT es mayor a las 24h que en el momento del ingreso, no obstante las medianas son bajas en ambos tiempos.

Los resultados en función de la determinación de endotoxina fueron:

Tabla 25. Valores de procalcitonina.

	GLOBAL	EA < 0,4	EA ≥ 0,4
PCT i	0,13 (0,06-4,34)	0,12 (0,06-1,86)	0,13 (0,08-4,34)
PCT 1d	0,35 (0,06-12,97)	0,35 (0,06-6,17)	0,37 (0,06-12,97)

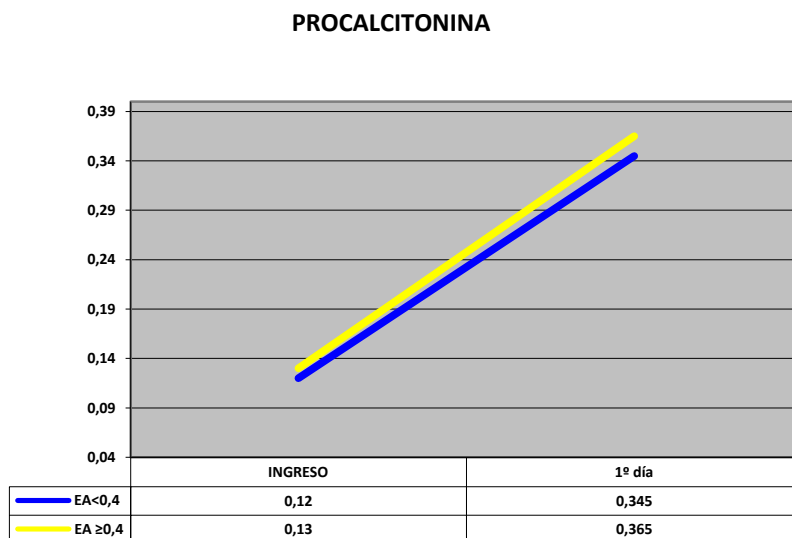
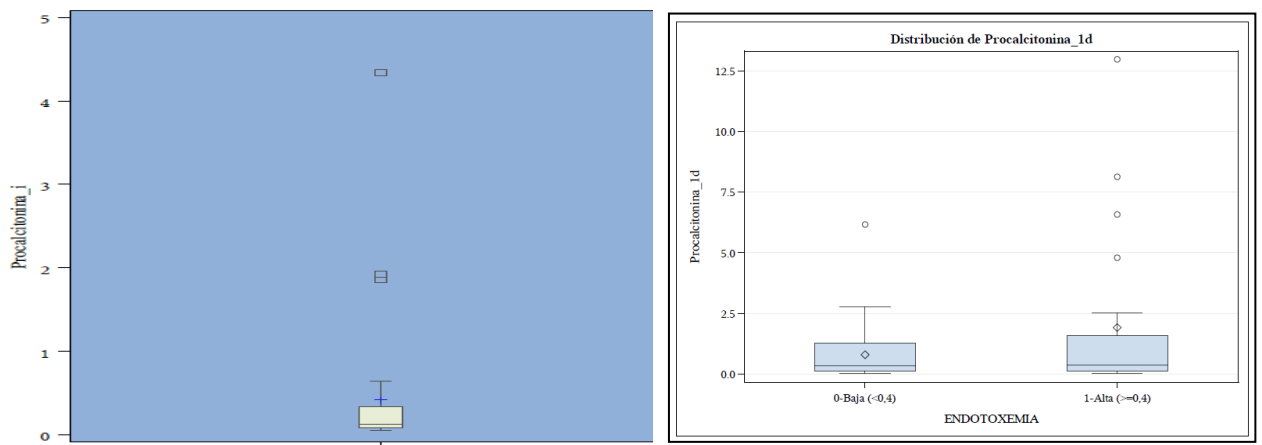


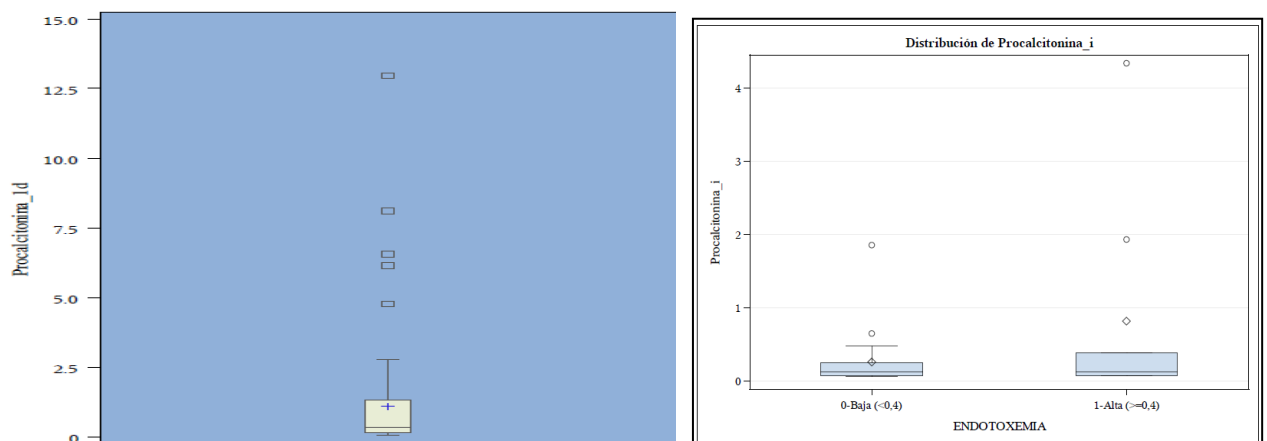
Figura 65. Evolución de la PCT en el tiempo según diferentes grupos, en la muestra global, grupo de endotoxemia alta y grupo de endotoxemia baja.

PCT_i: La PCT media al ingreso fue de 0,42 con una mediana de 0,13.



Figuras 66 y 67. PCT_i: Variable numérica abreviatura de los valores de procalcitonina al ingreso

PCT_{1d}: La PCT media a las 24h de ingreso fue de 1,11 con una mediana de 0,35.



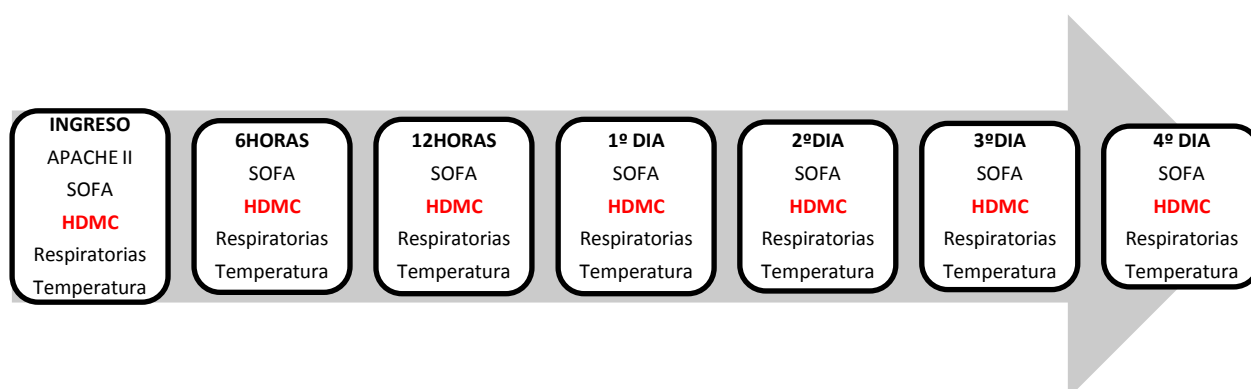
Figuras 68 y 69. PCT_{1d}: Variable numérica abreviatura de los valores de procalcitonina a las 24 horas de ingreso.

Ningún paciente del grupo de endotoxemia baja presentó PCT elevada en el momento del ingreso. Los niveles de PCT más altos se determinaron en el grupo de endotoxemia alta.

Tabla 26. Características y evolución de los pacientes que presentaron PCT elevada el 1º día.

Paciente nº	PCTi	PCT 1D	EDT	EST UCI	INFECCIÓN
1	0,1	12,97	0,52	3 (EXITUS)	Shock séptico
2	0,05	8,12	0,45	8	No
3	1,93	6,58	0,42	55	Sepsis
4	0,42	6,17	0,23	15	SIRS
5	0,39	4,79	0,50	7	No
6	0,16	2,78	0,31	4	No
7	0,05	2,69	0,24	19	No
8	0,13	2,54	0,46	42	Neumonía
9	0,15	2,51	0,16	2	SIRS
10	1,86	2,18	0,36	36	Neumonía
11	0,1	2,04	0,30	2	No
12	0,15	2,04	0,36	7	SIRS

MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA



Registramos las variables tensión arterial media, frecuencia cardiaca, índice cardiaco, presión venosa central y saturación venosa central al ingreso, a las 6 y 12 horas del ingreso y posteriormente a diario durante los primeros cuatro días de ingreso en la UCI.

Tabla 27. Muestra la evolución de las medianas de la tensión arterial media (TAM), frecuencia cardiaca (FC), índice cardiaco (IC), presión venosa central (PVC) y saturación venosa central (SvO2) a lo largo del tiempo en el grupo global de la muestra.

	INGRESO	6 horas	12 horas	1º día	2º día	3º día	4º día
TAM	79 (47-107)	78 (50-106)	80 (34-101)	81 (54-108)	78,5 (56-105)	76 (47-104)	(6
FC	84 (40-124)	83 (40-113)	82 (40-109)	80 (40-104)	80 (53-121)	80 (58-130)	84 (60-110)
IC	2,6 (1,6-5,7)	2,7 (1,9-5,1)	2,6 (1,7-4,9)	2,7 (1,2-4,5)	2,7 (2,1-5,9)	2,8 (1,4-5,1)	2,6 (2,2-3,6)
PVC	12 (3-22)	11 (1-23)	12 (4-21)	13 (2-22)	13 (3-25)	14 (5-25)	14 (5-19)
SvO2	73 (43-95)	67 (34-87)	68 (25-88)	65 (23-89)	68 (26-94)	68 (28-81)	69 (31-85)

TENSIÓN ARTERIAL MEDIA

Globalmente la mediana de la TAM se mantuvo entre 75 y 85 mmHg durante el tiempo de estudio. A continuación se muestran las diferencias de la TAM entre ambos grupos de endotoxemia alta y baja.

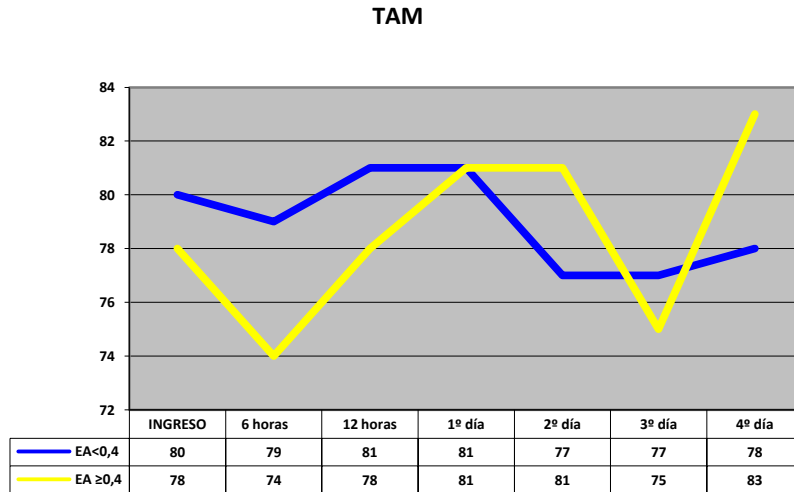


Figura 70. Evolución de la mediana de la TAM en función del tiempo en los 2 grupos de estudio. Eje Y: TAM en mmHg.

FRECUENCIA CARDIACA

La mediana de la FC se mantuvo en todo momento entre 80 y 90 lpm, la la FC del grupo de endotoxemia elevada era discretamente superior a la de endotoxemia baja.

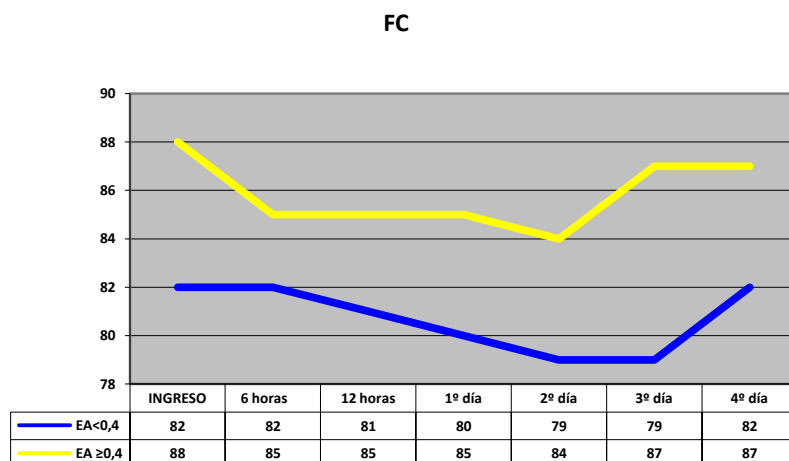


Figura 71. Evolución de la mediana de la FC en función del tiempo en los 2 grupos de estudio. Eje Y: FC en latidos por minuto.

ÍNDICE CARDIACO

La mediana del IC se mantuvo estable en 2,6 l/min/m² en los 2 grupos de estudio.

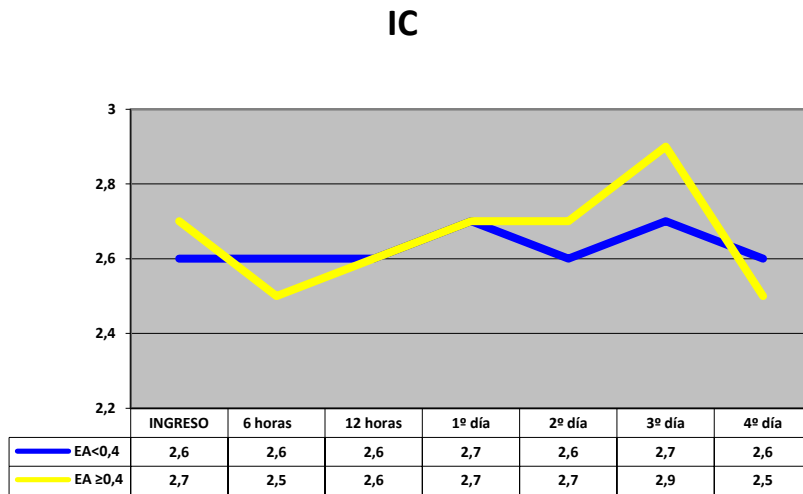


Figura 72. Evolución de la mediana del IC en función del tiempo en los 2 grupos de estudio. Eje Y: IC en l/min/m².

PRESIÓN VENOSA CENTRAL DE OXÍGENO

La tendencia a la PVC es de ir aumentando con el paso del tiempo en ambos grupos de estudio.

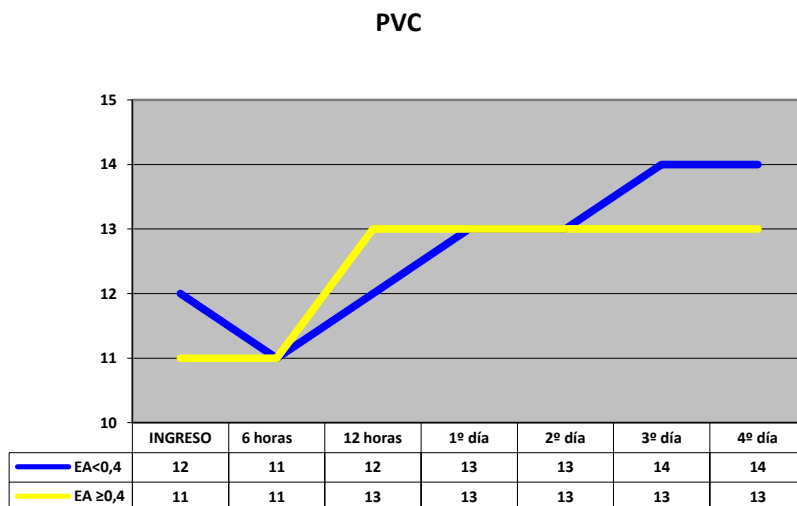


Figura 73. Evolución de la mediana de la PVC en función del tiempo en los 2 grupos de estudio. En mmHg.

SATURACIÓN VENOSA CENTRAL

Observamos una saturación venosa central que se mantenía por encima de 65% en el grupo de endotoxemia baja a diferencia del grupo de endotoxemia alta que se mantenía por debajo de 65% la mayor parte del tiempo.

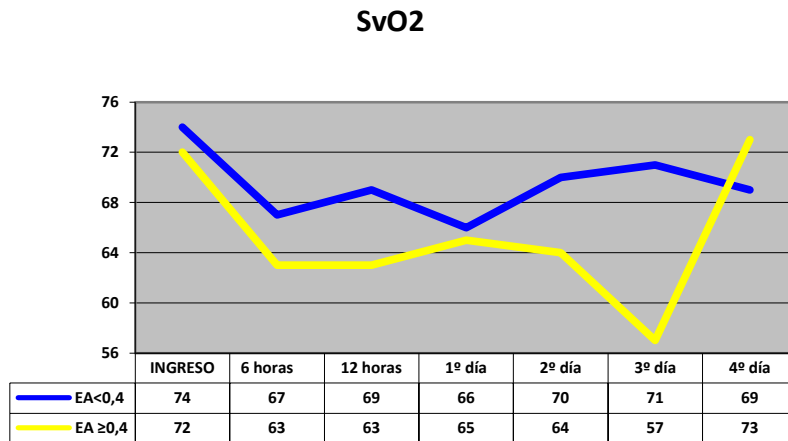


Figura 74. Evolución de la mediana de la SvO2 en función del tiempo en los 2 grupos de estudio. Eje Y: SvO2 en%.

DOSIS DE AMINAS

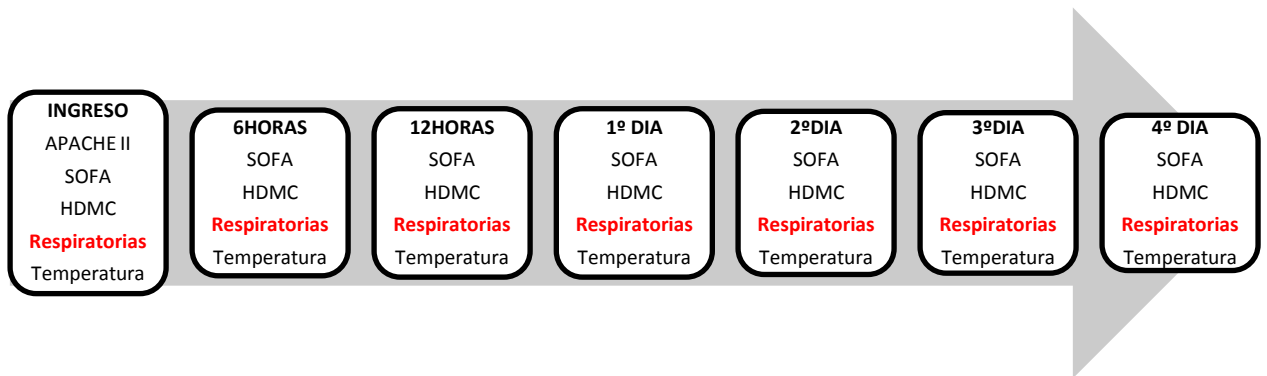
Registramos las dosis de aminas vasoactivas, noradrenalina (NAD), dobutamina (DBT) y adrenalina (ADR) requeridas en durante los primeros cuatro días de ingreso en UCI. La amina más utilizada durante el ingreso en la unidad fue la dobutamina. La noradrenalina se administró en menos del 25 % de los pacientes. La adrenalina no la recibió ningún paciente más allá de las 24 horas del ingreso.

La Tabla a continuación muestra la mediana de las dosis de aminas vasoactivas administradas durante los primeros cuatro días en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, así como el número de pacientes que requirieron de su administración.

Tabla 28. Necesidad de aminas durante el ingreso en UCI.

	INGRESO	6 horas	12 horas	1º día	2º día	3º día	4º día
NAD							
GLOBAL	0,17 N=25	0,2 N=25	0,3 N=21	0,2 N=26	0,1 N=19	0,05 N=15	0,04 N=11
EA<0,4	0,2 N=20	0,17 N=19	0,25 N=16	0,2 N=17	0,1 N=13	0,05 N=9	0,04 N=9
EA ≥0,4	0,1 N=5	0,2 N=6	0,5 N=5	0,5 N=9	0,1 N=6	0,07 N=6	0,5 N=2
DBT							
GLOBAL	3,5 N=43	3 N=41	3,75 N=34	2,5 N=33	2 N=17	1,75 N=14	4 N=7
EA<0,4	4 N=32	3,5 N=30	4 N=25	3 N=25	2 N=13	2 N=11	4 N=7
EA ≥0,4	3 N=11	3 N=11	3,5 N=9	1,5 N=8	2 N=4	1 N=3	
ADR							
GLOBAL	3,1 N=3	1,8 N=4	2,6 N=1	7,51 N=2			
EA<0,4	1,59 N=2	1,8 N=4	2,6 N=1	7,51 N=2			
EA ≥0,4	14 N=1						

MONITORIZACIÓN RESPIRATORIA



Realizamos gasometría arterial a todos los pacientes portadores de catéter arterial durante los primeros 4 días de evolución en UCI. Registramos el pH, la pCO₂, la relación pO₂/FiO₂ (PAFI) como índice de oxigenación y el bicarbonato (HCO₃).

Cierto grado de hipoxemia es habitual durante los primeros días de ingreso en la UCI, generalmente sin repercusión clínica. La mediana de la PAFI se mantuvo durante los días en estudio entre 200 y 350.

Tabla 29. Evolución gasométrica del global de los pacientes durante los días de estudio.

	INGRESO	6 horas	12 horas	1º día	2º día	3º día	4º día
PAFI	271 (70-480)	298 (109-650)	323 (100-575)	330 (67-522)	302 (56-522)	259 (81-517)	245 (103-503)
pH	7,35 (7,2-7,54)	7,37 (7,12-7,6)	7,38 (7,26-7,5)	7,4 (7,12-7,5)	7,41 (7,25-7,5)	7,42 (7,27-7,6)	7,42 (7,35-7,48)
pCO₂	42 (30-62)	38 (28-66)	38 (26-58)	37 (20-53)	36 (28-52)	37 (29-63)	42 (32-49)
HCO₃	23 (16-52)	22 (13,7-31,7)	22 (17-48)	22,7 (13-30,8)	23 (19-28,9)	24,1 (19,7-30)	25,55 (20,50-32)

La gráfica a continuación muestra la evolución de la PAFI durante los días del estudio.

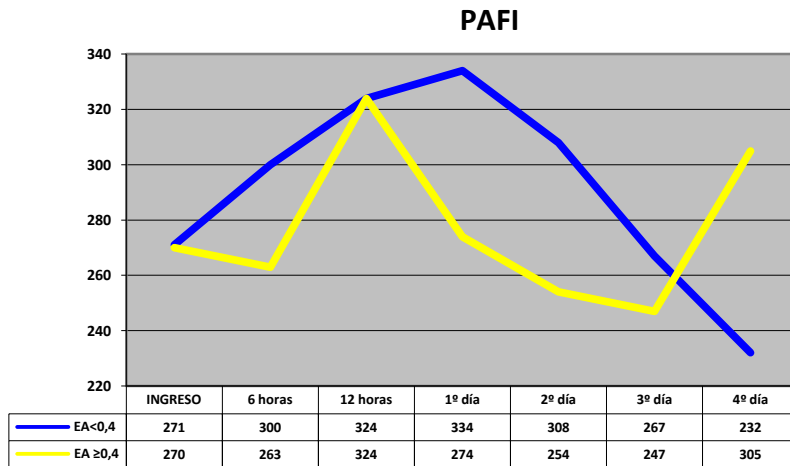


Figura 75. Evolución de la mediana de la PAFI en función del tiempo en los grupos de estudio. Eje Y: PAFI.

El pH se mantiene constante en los 2 grupos de estudio.

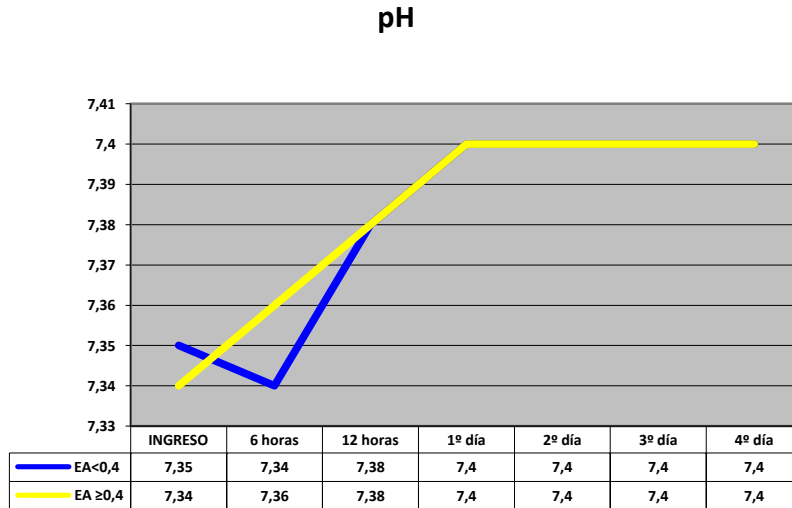


Figura 76. Evolución de la mediana del pH en función del tiempo en los grupos de estudio. Eje Y: pH.

Tanto la pCO₂ como el bicarbonato se mantienen dentro de los límites de la normalidad durante el periodo de estudio.

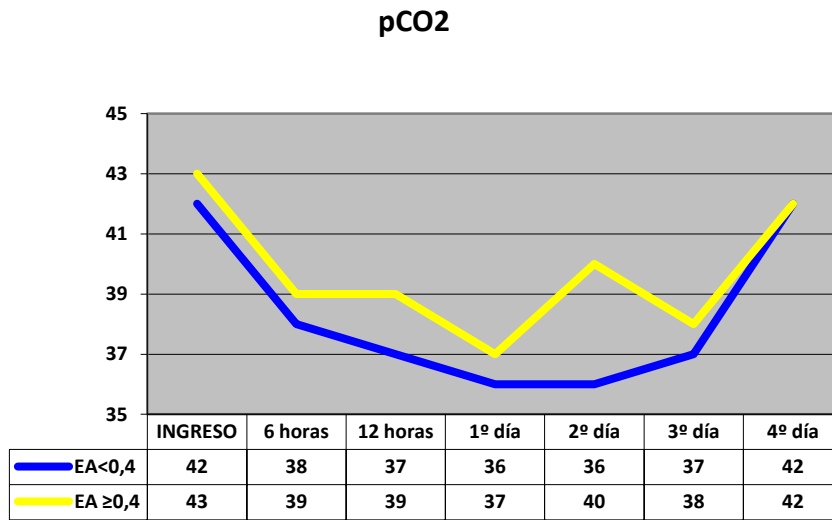


Figura 77. Evolución de la mediana de la pCO₂ en función del tiempo en los grupos de estudio. Eje Y: pCO₂ en mmHg.

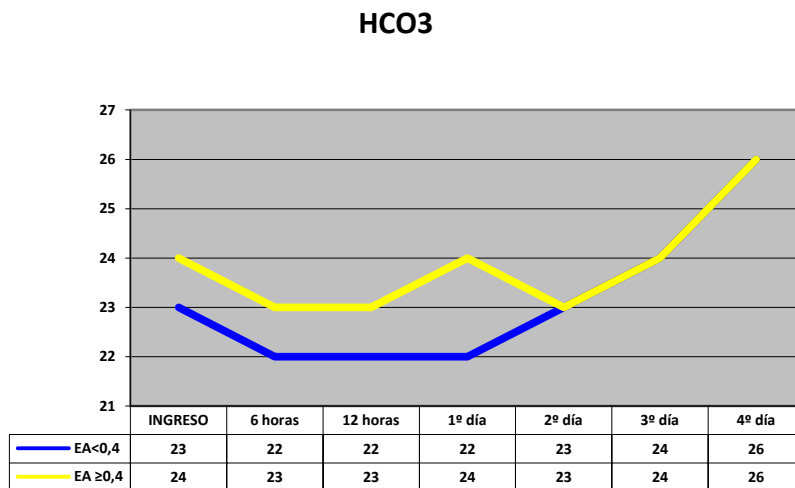
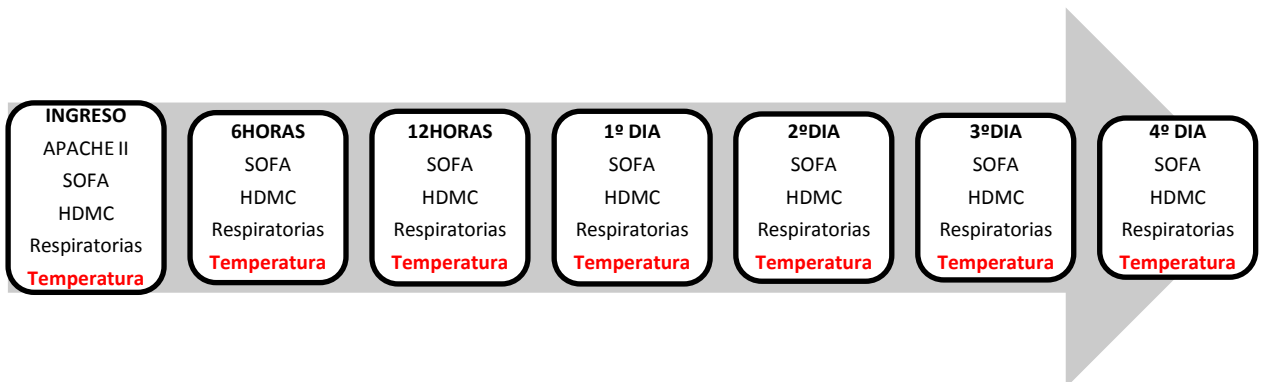


Figura 78. Evolución de la mediana del HCO₃ en función del tiempo en los grupos de estudio. Eje Y: HCO₃ en mmol/l.

MONITORIZACIÓN DE LA TEMPERATURA



Al ingreso en la unidad es frecuente observar cierto grado de hipotermia como consecuencia de la hipotermia realizada en quirófano. Una vez conseguidos los 36°C no es habitual observar fiebre ni hipotermia en el postoperatorio inmediato.

La tabla a continuación muestra la mediana de la temperatura del grupo global.

Tabla 30. Evolución de la temperatura.

	INGRESO	6 horas	12 horas	1º día	2º día	3º día	4º día
T^a	35,4 (33-37)	36 (36-37,2)	36,2 (34,5-37,8)	36,5 (25,4-37,8)	36,1 (34,5-38,6)	36 (36,5-38)	36 (34,1-38,3)

La gráfica a continuación muestra los registros de la temperatura durante los primeros 4 días de ingreso en la unidad en los dos grupos de estudio.

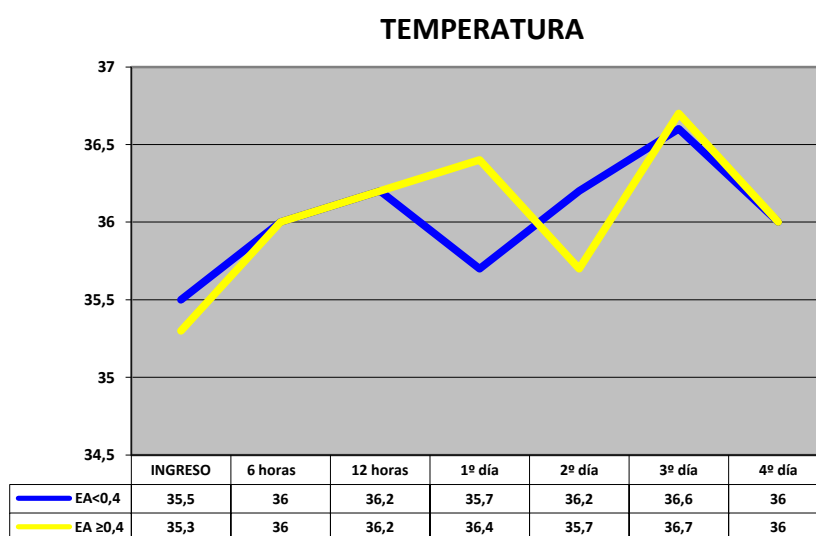
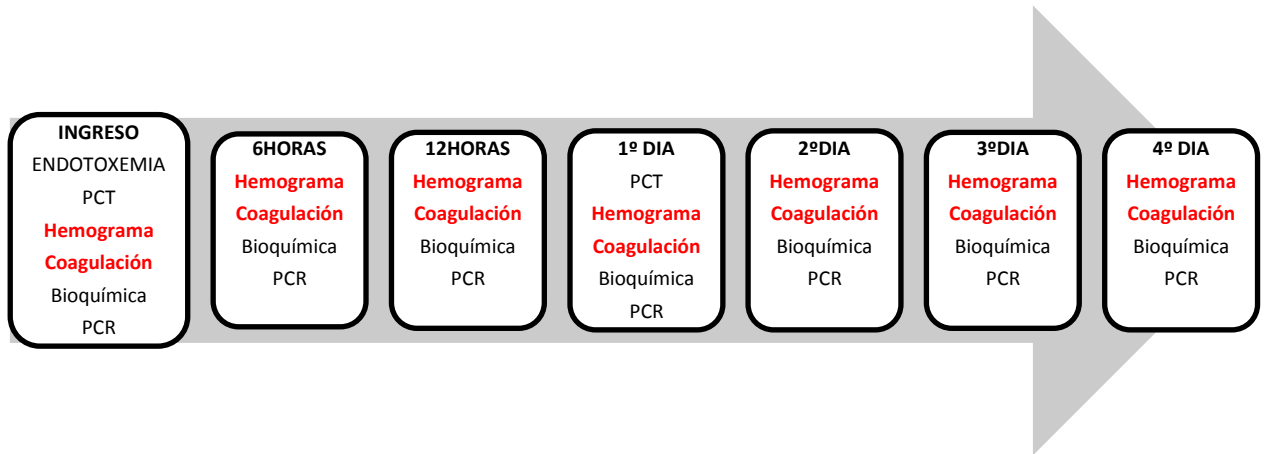


Figura 79. Evolución de la mediana de la temperatura en los 2 grupos de estudio.

Eje Y: Temperatura en °C.

EVOLUCIÓN ANALÍTICA

HEMOGRAMA Y COAGULACIÓN



Registramos los datos del hemograma: hematocrito (Hto), hemoglobina (Hb), leucocitos, bandas, eosinófilos (eos), plaquetas (plaq) y tiempo de Quick (TQ) al ingreso, a las 6 y 12 horas del ingreso y, posteriormente, a diario durante los primeros cuatro días de ingreso en la UCI.

HEMATOCRITO Y HEMOGLOBINA

Al ingreso es habitual cierto grado de anemia como consecuencia de las pérdidas hemáticas en el quirófano. A partir del 1º día la anemización puede deberse a múltiples factores, sangrado quirúrgico, extracciones sanguíneas, exceso de balance positivo...

La tabla a continuación muestra las medianas del Hto y Hb de la muestra global con máximos y mínimos durante los primeros 4 días de ingreso.

Tabla 31. Evolución del hemograma.

	INGRESO	6 horas	12 horas	1º día	2º día	3º día	4º día
Hto	31,5 (20-40)	31,4 (22-41)	31 (23-40)	31 (21-40)	28 (19,6-35)	27,20 (20-35)	27 (21-33)
Hb	11 (7-13)	10 (7,7-14,1)	10 (7,9-13,1)	10 (7,2-13)	9,5 (6,5-12)	9,4 (6,6-11)	9,1 (7,5-11)

En las siguientes figuras observamos la evolución del Hto y Hb durante los 4 días de estudio en los grupos de endotoxemia alta y baja.

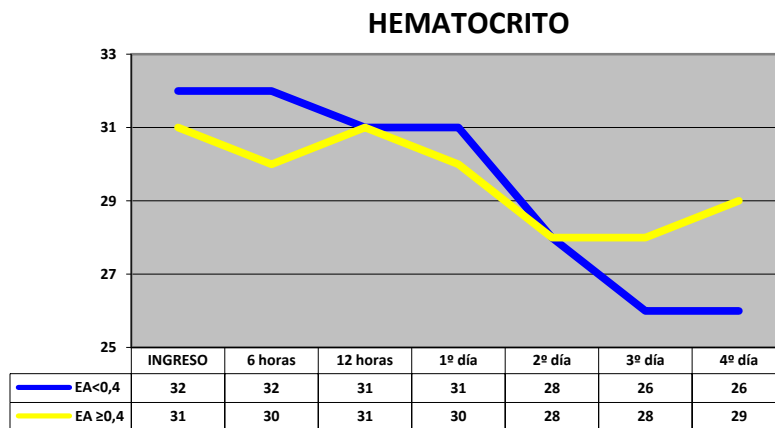


Figura 80. Evolución de la mediana del Hto en función del tiempo en los grupos de estudio. Eje Y: Hematocrito en %.

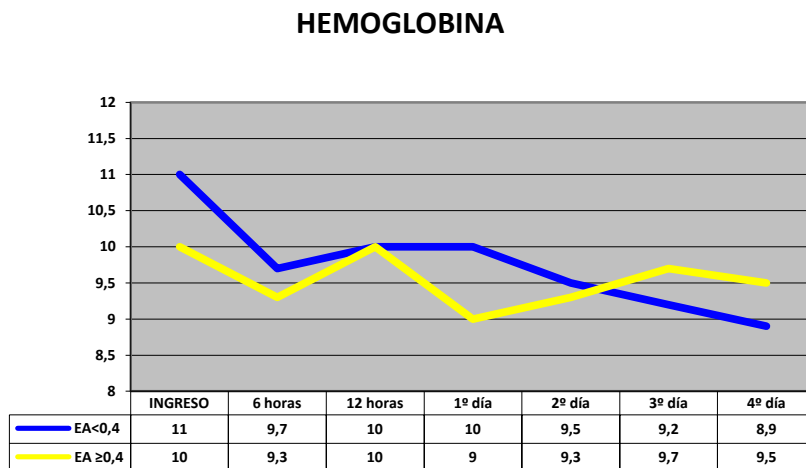


Figura 81. Evolución de la mediana de la hemoglobina en función del tiempo en los grupos de estudio. Eje Y: Hemoglobina en g/dl.

LEUCOCITOS, BANDAS Y EOSINÓFILOS

La presencia de leucocitosis con desviación izquierda es un hallazgo muy frecuente en la analítica de ingreso.

La tabla a continuación muestra el recuento de leucocitos, bandas y eosinófilos a lo largo del tiempo en estudio en la muestra en global.

Tabla 32. Evolución de leucocitos, bandas y eosinófilos.

	INGRESO	6 horas	12 horas	1º día	2º día	3º día	4º día
LEUCOS	15700 (3400-32400)	13000 (34000-308000)	12500 (2800-26600)	12500 (3800-25600)	12000 (4400-28800)	10050 (1000-23200)	9200 (2600-18100)
BANDAS	4 (1-17)	4 (1-8)	3 (1-5)	3 (0,1-10)	1 (1-27)	3 (1-33)	2 (0,5-10)
EOS	0,9 (0,1-6)	0,1 (0,1-0,4)	0,1 (0,1-6)	0,2 (0,1-1,4)	0,6 (0,1-11)	1 (0,1-5)	2 (0,1-6,5)

La leucocitosis presente en el momento del ingreso tiende a disminuir con las horas, manteniéndose este descenso a lo largo del tiempo de forma similar en los 2 grupos de estudio.

LEUCOCITOS

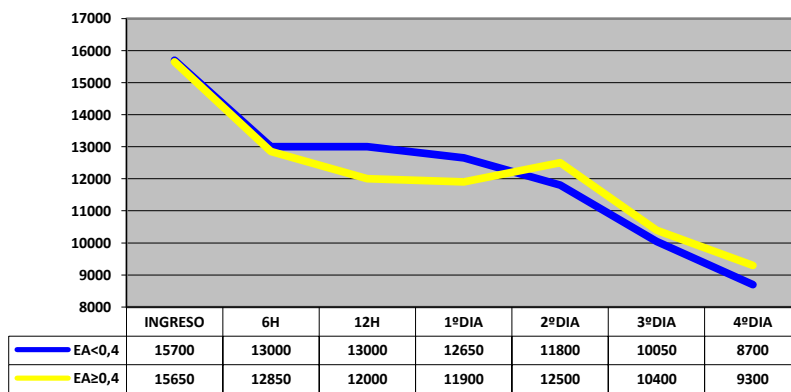


Figura 82. Evolución de la mediana del recuento de leucocitos en función del tiempo en los 2 grupos de estudio. Eje Y: recuento global de leucocitos en leucocitos/mm³ de sangre

Observamos una dinámica diferente en la evolución de las bandas entre los grupos endotoxemia alta y baja.

BANDAS

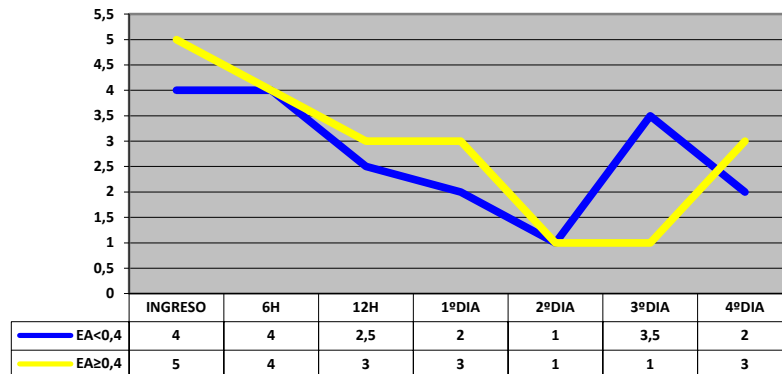


Figura 83. Evolución de las bandas en el tiempo según los 2 grupos del estudio. Eje Y: % de bandas del recuento total de leucocitos.

Los eosinófilos presentes en el momento del ingreso, tienden a descender hasta el segundo día en que nuevamente se elevan, tendencia que se mantiene a lo largo del periodo estudiado.

EOSINÓFILOS

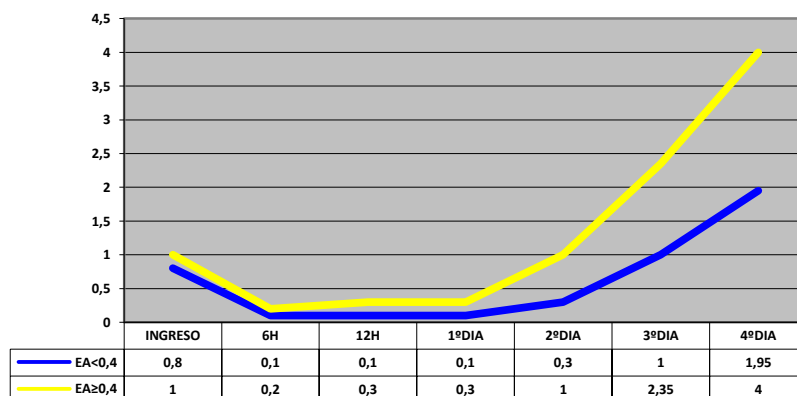


Figura 84. Evolución de los eosinófilos en el tiempo según los 2 grupos, grupo de endotoxemia alta y grupo de endotoxemia baja. Eje Y: % de eosinófilos del recuento total de leucocitos.

PLAQUETAS

Las plaquetas, además de participar en la coagulación, se consideran un reactante de fase aguda, es decir, muestran el estado inflamatorio del paciente. Es habitual observar un recuento bajo de plaquetas en el postoperatorio inmediato por consumo quirúrgico, traumatismo plaquetario en su paso por la máquina de la CEC...

La tabla muestra la mediana del recuento de plaquetas en la muestra global del estudio con los valores mínimos y máximos registrados.

Tabla 33. Evolución del recuento de plaquetas.

	INGRESO	6 horas	12 horas	1º día	2º día	3º día	4º día
Plaq	142000	150000	150000	144000	123000	135500	152000
	(68000-349000)	(34000-308000)	(76000-276000)	(56000-270000)	(59000-280000)	(52000-254000)	(59000-315000)

Observamos una dinámica completamente diferente en el recuento de plaquetas en función de grupo endotoxemia baja y grupo endotoxemia alta. En el grupo de endotoxemia baja observamos un discreto ascenso a las 6 horas y posterior descenso, siendo el mínimo recuento el 2º día para después subir. En el grupo endotoxemia alta la curva es completamente contraria, el recuento desciende hasta las 6 horas, aumentando posteriormente hasta un pico máximo el 2º día.

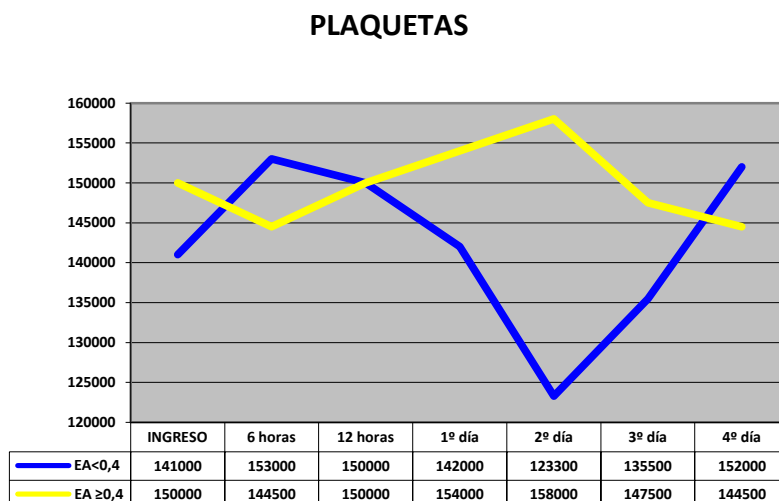


Figura 85. Evolución de las plaquetas en el tiempo según los 2 grupos del estudio. Eje Y: recuento de plaquetas, en plaquetas / μ L.

TIEMPO DE QUICK

Al ingreso observamos valores de TQ discretamente inferiores a la normalidad. A partir del segundo día, a los pacientes que lo requieren se les inicia la anticoagulación sistémica con acenocumarol/heparina, por lo que los valores a partir de este día se ven alterados por este tratamiento.

Tabla 34. Muestra la evolución del TQ en la muestra global.

	INGRESO	6 horas	12 horas	1º día	2º día	3º día	4º día
TQ	75 (38-100)	84 (51-100)	87 (51-100)	84 (46-100)	75 (17-100)	74 (8-100)	74 (21-100)

En la siguiente figura observamos que los grupos por separado se comportan de forma similar.

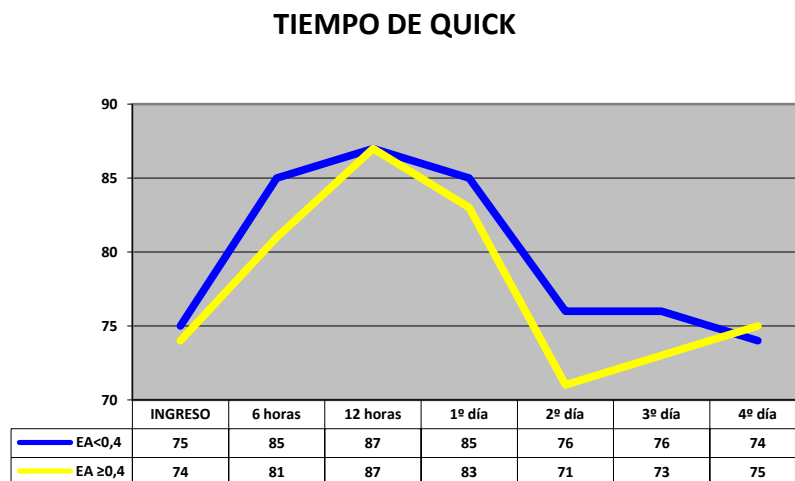
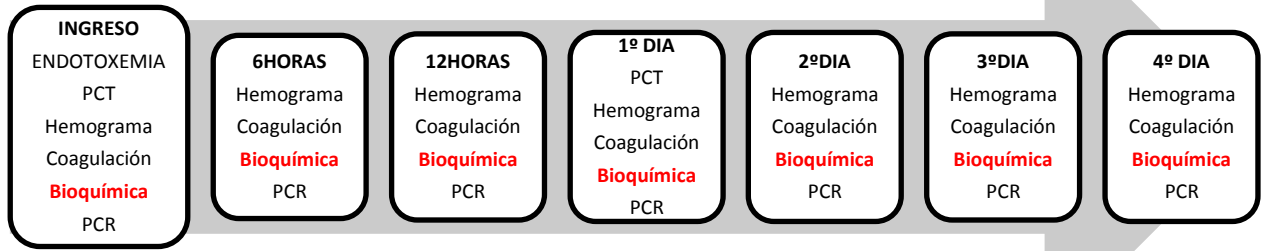


Figura 86. Evolución de la mediana del tiempo de Quick en los diferentes grupos.

Eje Y: TQ en %.

BIOQUÍMICA



Los parámetros bioquímicos registrados incluyeron: glucosa, urea y creatinina (Cr), sodio (Na) y potasio (K), amilasa, lactato y proteína C reactiva (PCR). Estos parámetros se registraron al ingreso, a las 6 y 12 horas del ingreso y posteriormente a diario durante los primeros cuatro días de ingreso en la UCI.

GLUCOSA

La glicemia al ingreso en la unidad se encuentra entre 150 y 160 de mediana, posteriormente y debido a un tratamiento intensivo de la glicemia que incluye perfusión de insulina si ésta excede los 150 mg/dl con el objetivo de mantener la glicemia dentro del rango 80-120 se consiguen unas medianas de la glicemia entre 100 y 120 mg/dl.

Tabla 35. Evolución de la glicemia durante el ingreso en la UCI.

	INGRESO	6 horas	12 horas	1º día	2º día	3º día	4º día
Glucosa	154 (90-281)	144 (84-267)	131 (56-242)	114 (58-209)	112 (55-224)	101 (60-159)	109 (56-202)

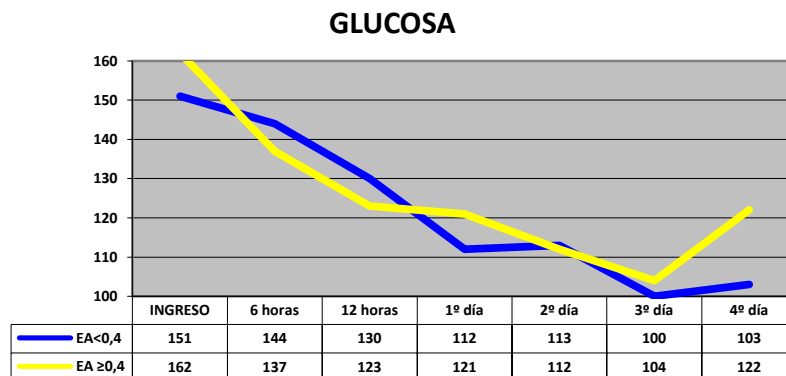


Figura 87. Evolución de la mediana de la glicemia durante los primeros 4 días de ingreso. Eje Y: glicemia en mg/dl.

CREATININA Y UREA

Tanto la creatinina como la urea presentan una curva ascendente progresiva desde el ingreso hasta el 4º día, similar en los 2 grupos de estudio.

Tabla 36. Valores de urea y creatinina registrados en el grupo global.

	INGRESO	6 horas	12 horas	1º día	2º día	3º día	4º día
Cr	1,2 (0,7-5,1)	1,2 (0,6-4,8)	1,2 (0,6-4,1)	1,1 (0,5-3)	1,25 (0,42-4)	1,33 (0,5-5,37)	1,39 (0,6-5,75)
Urea	46 (19-95)	49 (84-267)	46 (21-122)	45,5 (18-127)	53 (13-136)	65 (23-190)	76 (19-202)

Cabe destacar que la curva del grupo de endotoxemia elevada discurre discretamente por encima de la del otro grupo, como se observa en las gráficas a continuación.

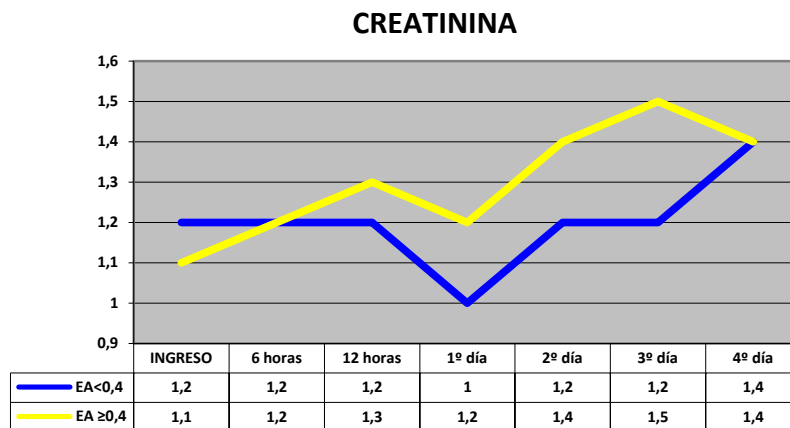


Tabla 37. Evolución de la mediana de la creatinina durante los primeros 4 días de ingreso. Eje Y: creatinina en mg/dl.

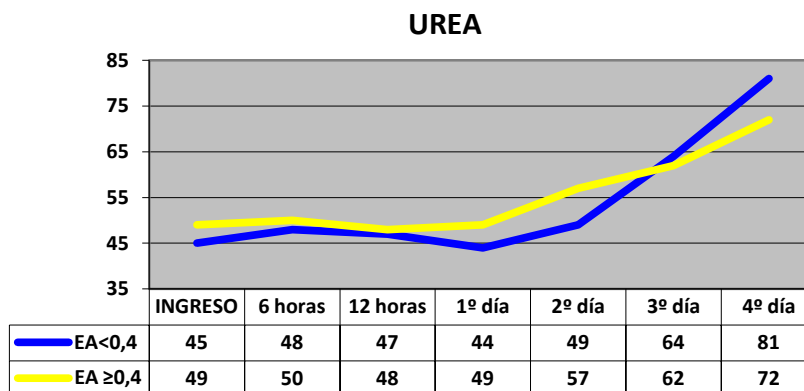


Tabla 38. Evolución de la mediana de la urea durante los primeros 4 días de ingreso. Eje Y: Urea en mg/dl.

IONOGRAMA

La evolución del ionograma se mantiene dentro de los rangos de normalidad durante todo el periodo de estudio como se puede observar en la tabla que sigue.

Tabla 39. Evolución del ionograma.

	INGRESO	6 horas	12 horas	1º día	2º día	3º día	4º día
Na	140 (131-151)	140 (133-155)	140 (132-151)	140 (132-151)	138 (129-149)	138 (126-152)	138 (129-149)
K	4,2 (3,1-6,7)	4,3 (1,7-6,8)	4,2 (3-6)	4,2 (3-5,7)	4 (2-5,7)	3,9 (2,9-4,9)	3,9 (2,9-4,4)

Las gráficas a continuación muestran las medianas del Na y K en los 2 grupos de estudio durante los primeros 4 días de ingreso.

SODIO

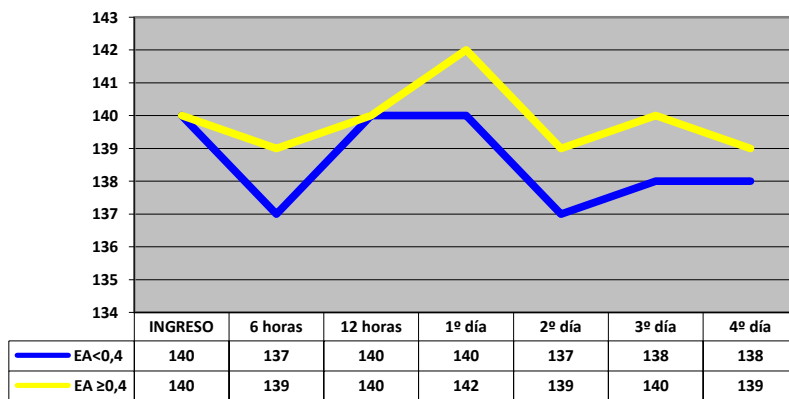


Figura 88. Evolución de la mediana del sodio. Eje Y: Sodio en mmol/l.

POTASIO

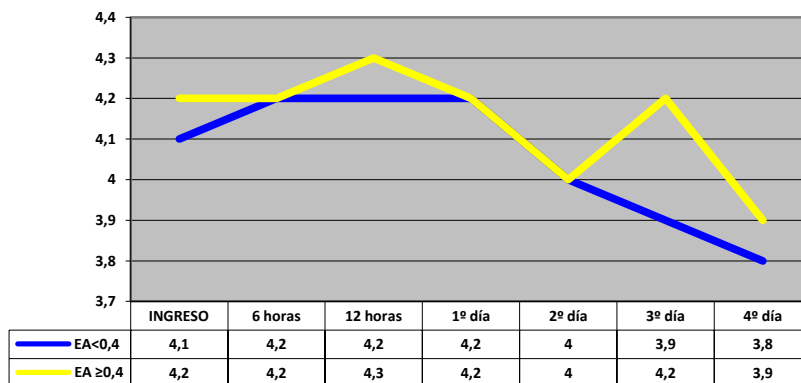


Figura 89. Evolución de la mediana del potasio. Eje Y: Potasio en mmol/l.

AMILASA

En el postoperatorio de cirugía cardíaca se monitoriza la amilasa como marcador de alteraciones digestivas. Una elevación patológica de la amilasemia nos puede indicar además de pancreatitis, cierto grado de sufrimiento intestinal.

La tabla a continuación muestra la evolución de la mediana de la amilasemia del grupo global con los valores máximos y mínimos.

Tabla 40. Evolución de la amilasemia.

	INGRESO	6 horas	12 horas	1º día	2º día	3º día	4º día
AMILASA	49 (18-380)	86 (34-598)	103,5 (32-2290)	133 (35-2749)	62 (22-1232)	59 (23-434)	62 (17-321)

Al analizar por grupos observamos una elevación progresiva de la amilasa con un pico máximo el 1º día de evolución similar en los 2 grupos del estudio, posteriormente la evolución es diferente.

- En el grupo de endotoxemia baja la amilasa desciende hasta mantenerse en valores dentro de la normalidad a partir del 3º día.
- En el grupo de endotoxemia alta la amilasa desciende el 2º día para posteriormente ascender nuevamente.

AMILASEMIA

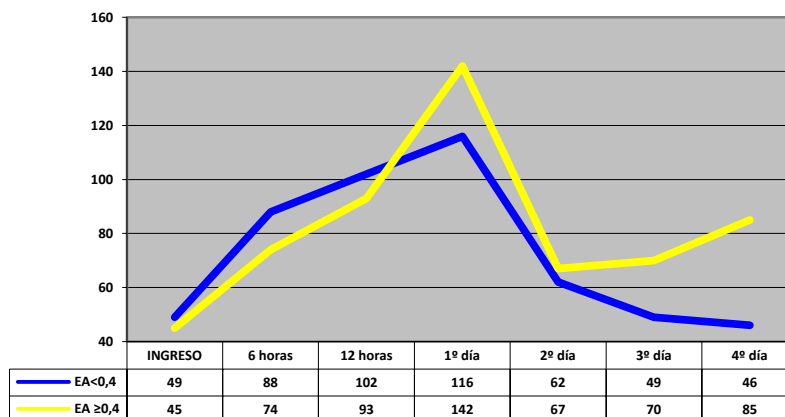


Figura 90. Evolución de la mediana de la amilasemia durante los primeros 4 días de ingreso. Eje Y: Amilasa en UI/l.

LACTATO

Observamos una mediana de niveles de lactato superiores a 1 hasta el 2º día y rozando los 2 mmol/l en las primeras 12 horas del ingreso, aunque con un amplio rango que va desde 0,8 hasta 9,4 mmol/l, datos que se pueden observar en la tabla que sigue.

Tabla 41. Evolución de los valores de lactado.

	INGRESO	6 horas	12 horas	1º día	2º día	3º día	4º día
Lactato	1,85	1,9	1,7	1,5	1,2	0,9	0,8
	(0,8-9,4)	(0,7-12)	(0,5-10)	(0,3-5,3)	(0,5-6,6)	(0,3-13)	(0,08-2,5)

La gráfica a continuación muestra la mediana de los niveles de lactato y su evolución en el tiempo.

LACTATO

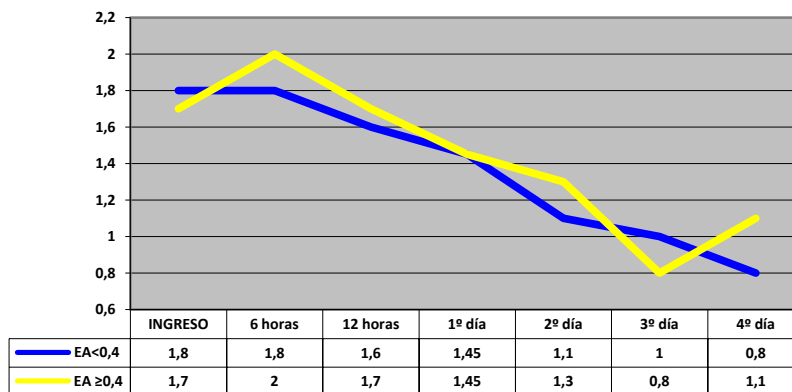
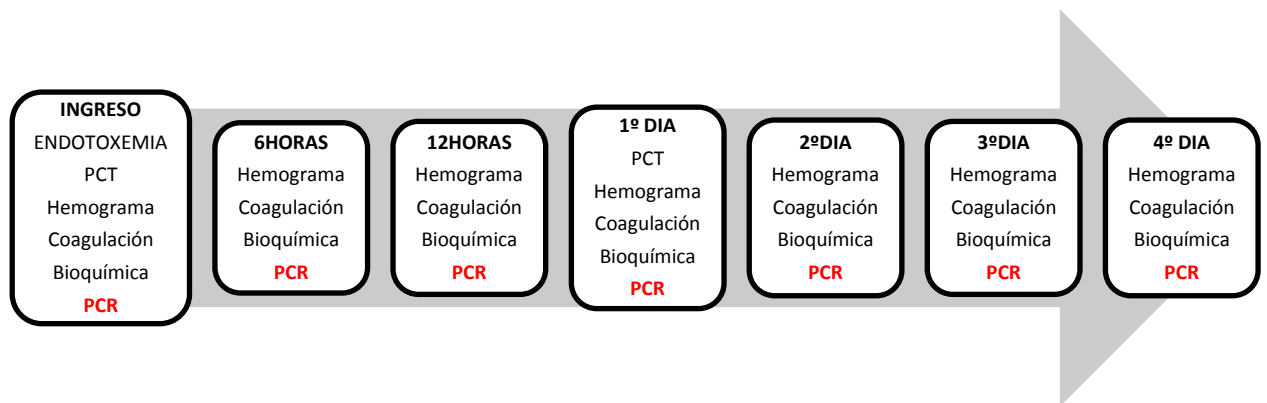


Figura 91. Evolución de los niveles de lacto durante los primeros 4 días de ingreso. Eje Y: Lactato en mmol/l.

PCR



Observamos que el global de los pacientes presenta una elevación de la PCR que aumenta de forma progresiva hasta el 3º día de estudio como se puede ver en la tabla a continuación.

Tabla 42. Valores de la PCR durante los 4 primeros días de ingreso.

	INGRESO	6 horas	12 horas	1º día	2º día	3º día	4º día
PCR	2,45 (0,5-76)	12,6 (0-92,8)	33,8 (11,3-130)	55,9 (0,56-181)	175 (69-338)	188 (23,2-401)	148 (57-314)

Al estudiar la dinámica de la PCR por separado en función de los dos grupos de estudio, observamos que los pacientes con endotoxemia elevada presentan un pico precoz, el 2º día, que se mantiene más alta a lo largo del tiempo en comparación a los pacientes con endotoxemia baja, que presentan un pico más tardío, al 3º día, y disminuye más precozmente.

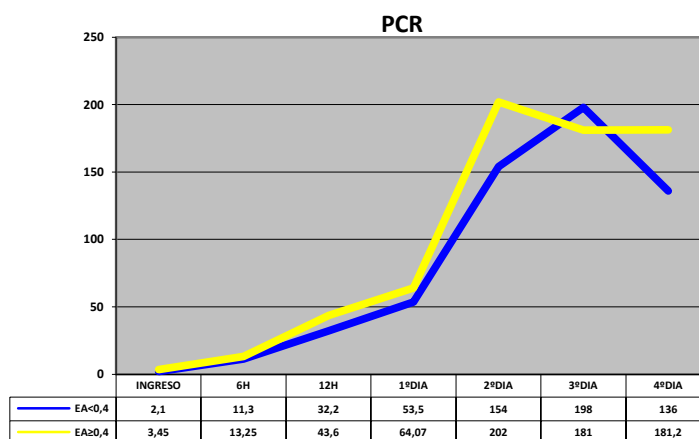
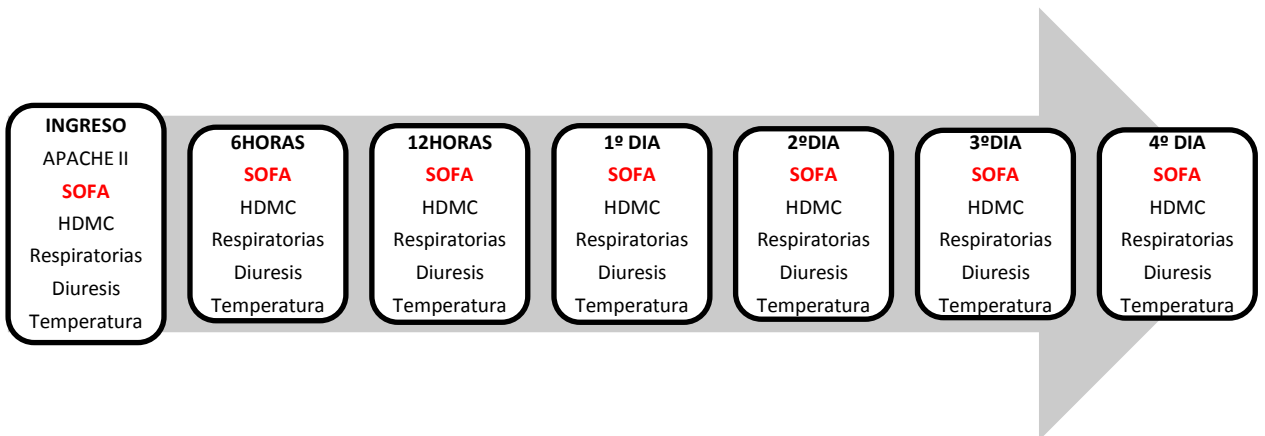


Figura 92. Evolución de los niveles de la PCR durante los primeros 4 días de ingreso. Eje Y: PCR en mg/l.

ESCALA DE DISFUNCIÓN MULTIOGÁNICA SOFA



La puntuación media de la escala de disfunción multiorgánica SOFA a lo largo de los primeros cuatro días de ingreso en UCI se mantuvo estable entre 3 y 4.

La gráfica a continuación muestra la mediana del SOFA calculado al ingreso y su evolución en el tiempo.

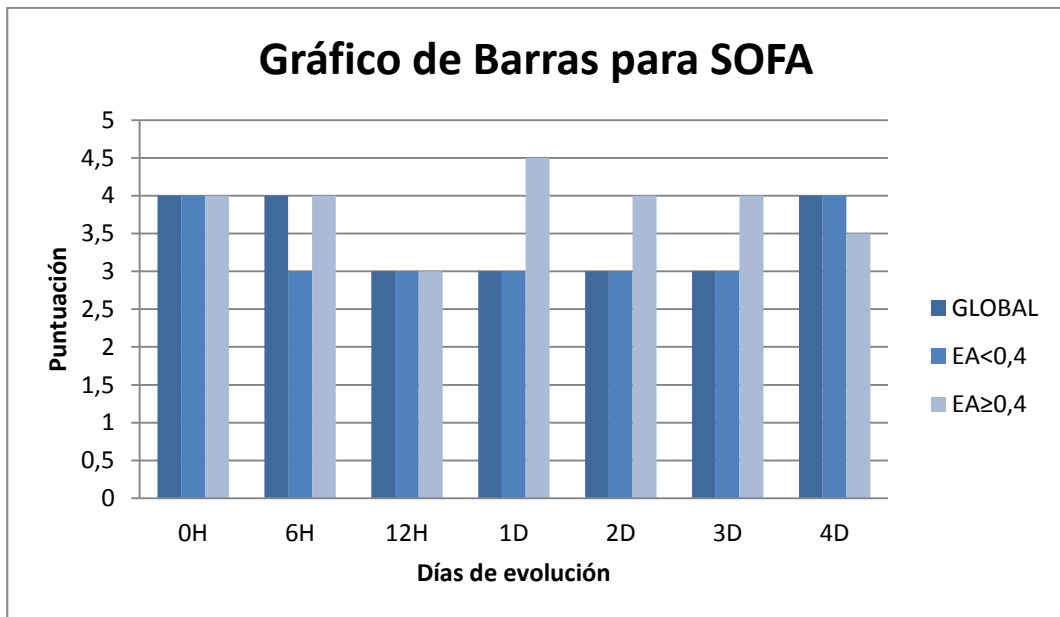


Figura 93. Mediana de los valores de SOFA registrados durante los primeros 4 días en la UCI, en la muestra global y en función de la endotoxemia.

El SOFA mínimo del grupo de endotoxemia alta se mantuvo discretamente por encima respecto al grupo endotoxemia baja.

Tabla 43. Valores de SOFA.

	GLOBAL	EA<0,4	EA≥0,4
SOFAi	4 (1-10)	4 (1-10)	4 (2-9)
SOFA 6H	4 (1-11)	3(1-11)	4 (1-9)
SOFA 12H	3 (0-10)	3 (1-11)	3 (0-9)
SOFA 1D	3 (0-12)	3 (0-12)	4,5 (1-11)
SOFA 2D	3 (1-12)	3 (1-12)	4 (1-12)
SOFA 3D	3 (0-14)	3 (0-10)	4 (0-14)
SOFA 4D	4 (0-10)	4(0-10)	3,5 (0-10)

COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

Estudiamos las complicaciones postoperatorias dividiéndolas en 7 grandes grupos de complicaciones:

- Cardiovasculares
- Respiratorias
- Renales
- Neurológicas
- Digestivas
- Infecciosas
- SIRS

El resumen de las complicaciones se dibuja en la figura siguiente, en la que se muestran las complicaciones en el global de la muestra y en función de la endotoxemia observada.

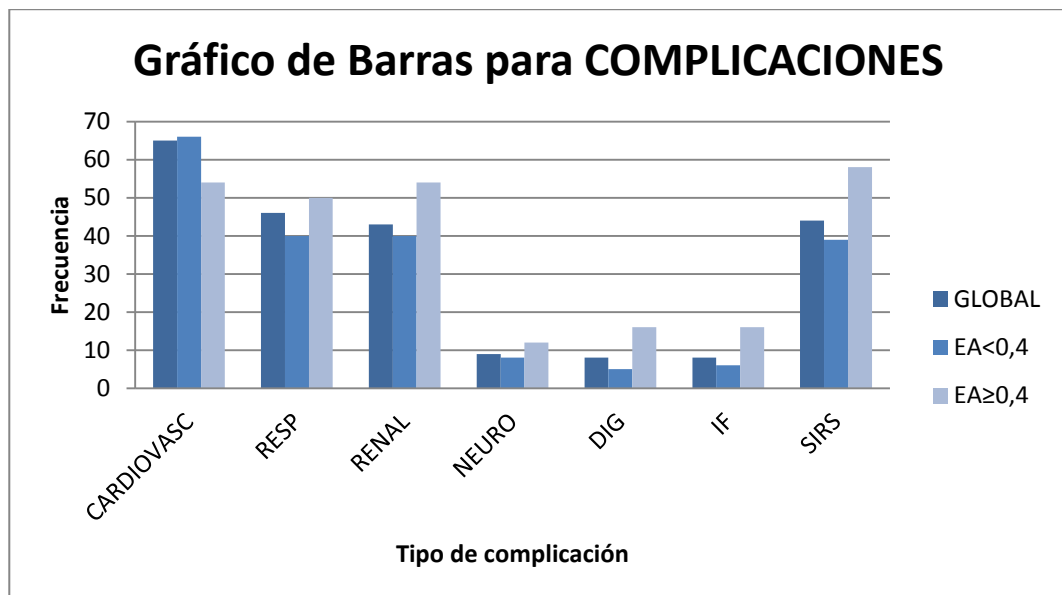


Figura 94. Complicaciones observadas durante el ingreso en UCI, en la muestra global y en función de la endotoxemia.

Las complicaciones se muestran en la tabla a continuación. A primera vista parece que las complicaciones renales, digestivas, infecciosas y el SIRS son más frecuentes en el grupo de endotoxemia alta.

Tabla 44. Complicaciones observadas en la muestra global y en función de la endotoxemia.

COMPLICACIÓN	GLOBAL	EA < 0,4	EA ≥ 0,4
CARDIOVASCULAR	69 (65%)	56 (66%)	13 (54%)
RESPIRATORIA	49 (46%)	37 (44%)	12 (50%)
RENALES	46 (43%)	33 (40%)	13 (54%)
NEURO	10 (9%)	7 (8%)	3 (12%)
DIGESTIVO	8 (8%)	4 (5%)	4 (16%)
INFECCIONES	9 (8%)	5 (6%)	4 (16%)
SIRS	47 (44%)	33 (39%)	14 (58%)

COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES

Un 65% de los pacientes presentaron algún tipo de complicación cardiovascular. Fundamentalmente fueron las arritmias, con predominio de la fibrilación auricular, seguida del bajo gasto cardiaco y la hipotensión arterial.

Si separamos por grupos, observamos que en el grupo de endotoxemia baja se detectaron un 66% de complicaciones cardiovasculares frente a un 54% del grupo de endotoxemia alta.

La tabla a continuación muestra un resumen de las complicaciones cardiovasculares registradas.

Tabla 45. Complicaciones cardiovasculares registradas.

COMPLICACIÓN	GLOBAL
ARRITMIAS	39 (36%)
ICC	3 (2,8%)
TAPONAMIENTO	2 (1,9%)
EAP	4 (3,7%)
HipoTA	28 (26,17%)
BAJO GASTO	34 (31,78%)
SHOCK CARDIOGÉNICO	6 (5,61%)

COMPLICACIONES RESPIRATORIAS

Un 46% de los pacientes presentaron algún tipo de complicación respiratoria durante el postoperatorio, con una distribución similar en los grupos de endotoxemia baja (44%) y alta (50%). La complicación respiratoria más frecuentemente observada fue la hipoxemia durante las primeras 24 horas del ingreso.

Tabla 46. Complicaciones respiratorias en la muestra global y por subgrupos.

COMPLICACIÓN	GLOBAL
HIPOXEMIA	39 (37,4%)
ATELECTASIA	3 (2,8%)
SDRA	14 (13%)
DERRAME	11 (10%)
NEUMOTÓRAX	3 (2,8%)

COMPLICACIONES RENALES

Un 43% de los pacientes presentaron complicaciones renales en el postoperatorio, 40% del grupo de endotoxemia baja y 50% alta, por elevación de la creatinina u oliguria.

La tabla 47 muestra las complicaciones renales en la muestra global y por subgrupos.

COMPLICACIÓN	GLOBAL	EA < 0,4	EA ≥ 0,4
RENALES	46 (43%)	33 (40%)	13 (54%)

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS

Observamos algún tipo de evento neurológico en 10 pacientes lo que supone un 9% del global. La distribución fue un 8% en el grupo de endotoxemia baja y un 12% en el de endotoxemia alta como se muestra en la tabla a continuación.

Tabla 48. Complicaciones neurológicas en la muestra global.

COMPLICACIÓN	GLOBAL
AVC	5 (4,7%)
ENCEFALOPATÍA	5 (4,7%)
POLINEUROPATÍA	1 (0,9%)

COMPLICACIONES DIGESTIVAS

Presentaron complicaciones digestivas en el postoperatorio 8 pacientes: 4 pacientes presentaron isquemia mesentérica, 2 íleo paralítico, 1 caso de hemorragia digestiva y 1 caso de pancreatitis.

Tabla 49. Complicaciones digestivas en la muestra global.

COMPLICACIÓN	GLOBAL
ILEO	2 (1,9%)
ISQUEMIA	4 (3,7%)
PANCREATITIS	1 (0,9%)
HDA	1 (0,9%)

INFECCIONES

Presentaron complicaciones infecciosas en el postoperatorio 9 pacientes, lo que supone un 8,4% de los pacientes. El grupo de ET alta tiene más del doble de infecciones que el grupo de ET baja.

La tabla 50 muestra las infecciones detectadas en la muestra global.

COMPLICACIÓN	GLOBAL
TRAQUEOBRONQUITIS	3 (2,8%)
NEUMONÍA	4 (3,7%)
ORINA	2 (1,9%)
BACTERIEMIA	2 (1,9%)
SEPSIS	1 (0,9%)
SHOCK SÉPTICO	2 (1,9%)

De las 9 infecciones detectadas en el postoperatorio, 4 fueron infecciones precoces (dentro de los primeros 5 días postoperatorios). Los microorganismos que predominaron fueron los BGN.

La tabla a continuación muestra un resumen de las infecciones.

Tabla 51. Infecciones detectadas, foco, microorganismo, repercusión sistémica y día de evolución postoperatoria en el momento de la infección.

FOCO	MICROORG	CONSECUENCIA	DIA
Traqueobronquitis	CGP	SIRS	1
Traqueobronquitis	<i>Haemofilus influenza</i>	-	1
Neumonía	<i>Pseudomonas</i>	SIRS	3
Neumonía	<i>Pseudomonas</i>	SIRS	3
Neumonía	<i>Neumococo</i>	SIRS	7
Orina	<i>E. Coli</i>	-	7
Orina	<i>E. Coli / Klebsiella</i>	BACTERIEMIA	11
Traqueobronquitis	<i>Pseudomonas</i>	SEPSIS	30
Neumonía	<i>Pseudomonas</i>	BACTERIEMIA	30

Se define como **infección postoperatoria precoz** aquella que ocurre dentro de los 5 primeros días tras la intervención quirúrgica. Observamos que del total de infecciones registradas en el estudio, 4 de ellas se incluían dentro de esta clasificación.

Tabla 52. Tabla de frecuencias de endotoxemia e infección postoperatoria precoz.

COMPLICACIÓN	GLOBAL	EA < 0,4	EA ≥ 0,4
INFECCIÓN PRECOZ	4 (3,7%)	1 (1,2%)	3 (24%)

De los 4 pacientes que presentaron infección precoz, 3 de ellos pertenecían al grupo de endotoxemia alta.

Tabla 53. Valores de endotoxemia de los pacientes con infección precoz.

INFECCIÓN	MICROORGANISMO	DIA	EAA
TRAQUEOBRONQUITIS	CGP	1	0.76
TRAQUEOBRONQUITIS	<i>Haemofilus influenza</i>	1	0.53
NEUMONÍA	<i>Pseudomonas</i>	3	0.46
NEUMONÍA	<i>Pseudomonas</i>	3	0.22

SIRS

Casi la mitad de los pacientes (44%) presentaron criterios de SIRS en el postoperatorio, dividido por subgrupos observamos SIRS en el 39 % del grupo de endotoxemia baja y en el 58% de endotoxemia alta.

Tabla 54. SIRS observado en la muestra global y por subgrupos.

COMPLICACIÓN	GLOBAL	EA < 0,4	EA ≥ 0,4
SIRS	47 (44%)	33 (39%)	14 (58%)

TÉCNICAS

El requerimiento de técnicas durante el ingreso en la UCI fue bajo. La tabla a continuación muestra las técnicas registradas y su frecuencia, tanto en la muestra global como por subgrupos en función de la endotoxemia.

Tabla 55. Técnicas realizadas durante el ingreso en la UCI.

	GLOBAL	EA < 0,4	EA ≥ 0,4
BCPAo	2 (1,9%)	1 (50%)	1 (50%)
ReIOT	4 (3,7%)	4 (100%)	0
VMNI	5 (4,7%)	5 (100%)	0
HD	5 (4,7%)	4 (80%)	1 (20%)
Drenajes	2 (1,9%)	2 (100%)	0
Transfusiones	36 (33%)	27 (75%)	9 (25%)

BCPAo: Únicamente 2 pacientes requirieron balón de contrapulsación intraaórtico en el postoperatorio distribuidos en 1 endotoxemia alta y otro endotoxemia baja.

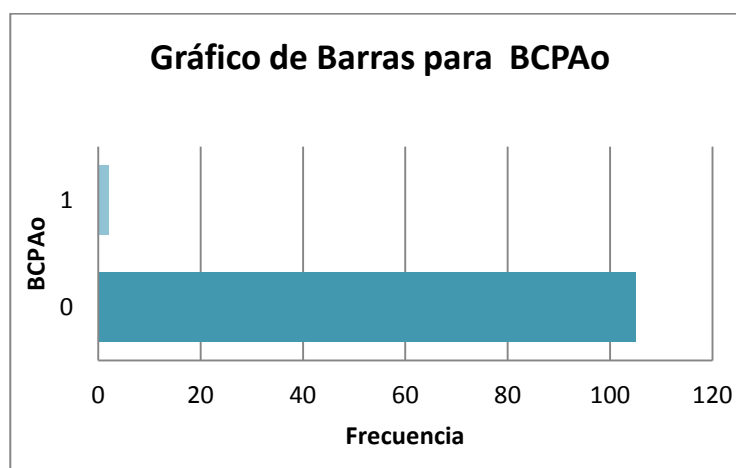


Figura 95. BCPAo: Variable categórica abreviatura de balón de contrapulsación intraaórtico en el global de la muestra: si=1, no=0.

Tabla 56. Frecuencias de endotoxemia y balón de contrapulsación aórtico.

Tabla de ENDOTOXEMIA por BCPAo			
ENDOTOXEMIA	BCPAo		
	1	0	Total
1-Alta ($\geq 0,4$)	1 0.4486 50.00	23 23.551 21.90	24
0-Baixa ($< 0,4$)	1 1.5514 50.00	82 81.449 78.10	83
Total	2	105	107

ReIOT: Precisaron reintubación únicamente 4 pacientes, todos ellos tenían endotoxemia baja.

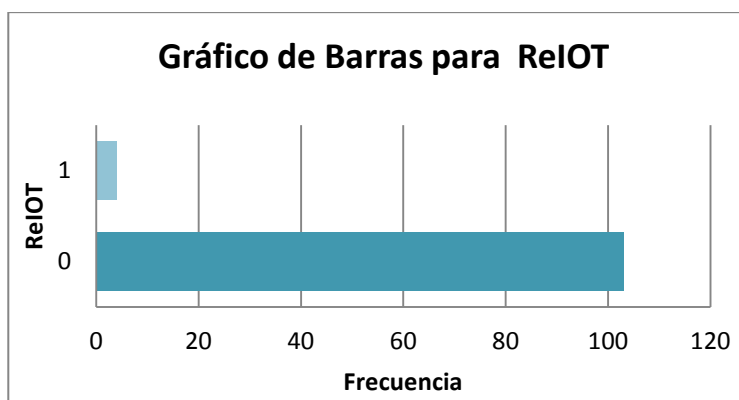


Figura 96. ReIOT: Variable categórica abreviatura de requerimiento de reintubación en el global: si=1, no=0.

Tabla 57. Tabla de frecuencias de endotoxemia y requerimiento de reintubación.

Tabla de ENDOTOXEMIA por ReIOT			
ENDOTOXEMIA	ReIOT		
	1	0	Total
0-Baixa ($< 0,4$)	4 3.1028 100.00	79 79.897 76.70	83
1-Alta ($\geq 0,4$)	0 0.8972 0.00	24 23.103 23.30	24
Total	4	103	107

VMNI: 5 pacientes requirieron VMNI, todos ellos presentaron endotoxemia baja.

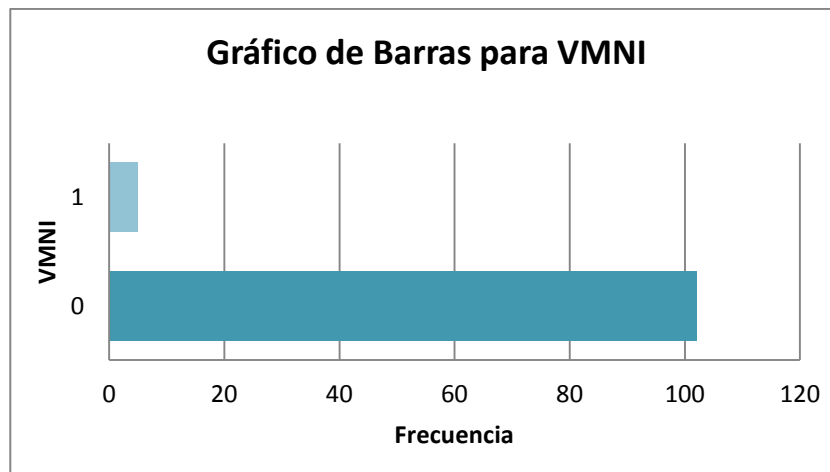


Figura 97. VMNI: Variable categórica abreviatura de ventilación mecánica no invasiva reintubación en el global: si=1, no=0.

Tabla 58. Tabla de frecuencias de endotoxemia y requerimiento de ventilación mecánica no invasiva.

Tabla de ENDOTOXEMIA por VMNI			
ENDOTOXEMIA	VMNI		
	1	0	Total
0-Baixa (<0,4)	5 3.8785 100.00	78 79.121 76.47	83
1-Alta (>=0,4)	0 1.1215 0.00	24 22.879 23.53	24
Total	5	102	107

HEMOFILTRACIÓN: Únicamente 5 pacientes requirieron hemofiltración, 4 pacientes del grupo endotoxemia baja y 1 de de alta.

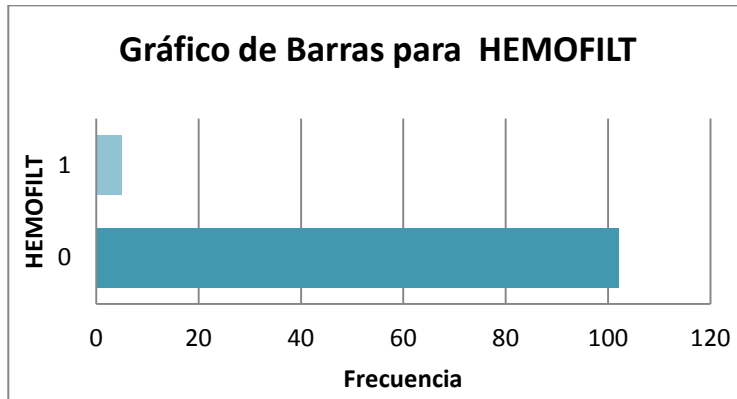


Figura 98. HEMOFILT: Variable categórica abreviatura de la necesidad de hemofiltración reintubación en el global: si=1, no=0.

Tabla 59. Tabla de frecuencias de endotoxemia y requerimiento hemofiltración.

Tabla de ENDOTOXEMIA por HD			
ENDOTOXEMIA	HD		
	1	0	Total
1-Alta ($\geq 0,4$)	1 1.1215 20.00	23 22.879 22.55	24
0-Baixa ($< 0,4$)	4 3.8785 80.00	79 79.121 77.45	83
Total	5	102	107

TRASFUSIONES: 3 (33%) pacientes requirieron de transfusiones postoperatorias. De ellos 27 pacientes (75%) presentaron endotoxemia baja y 9 (25%) alta.

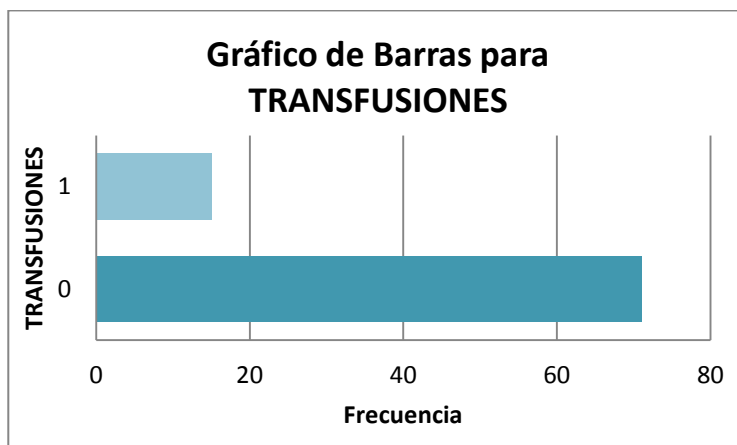
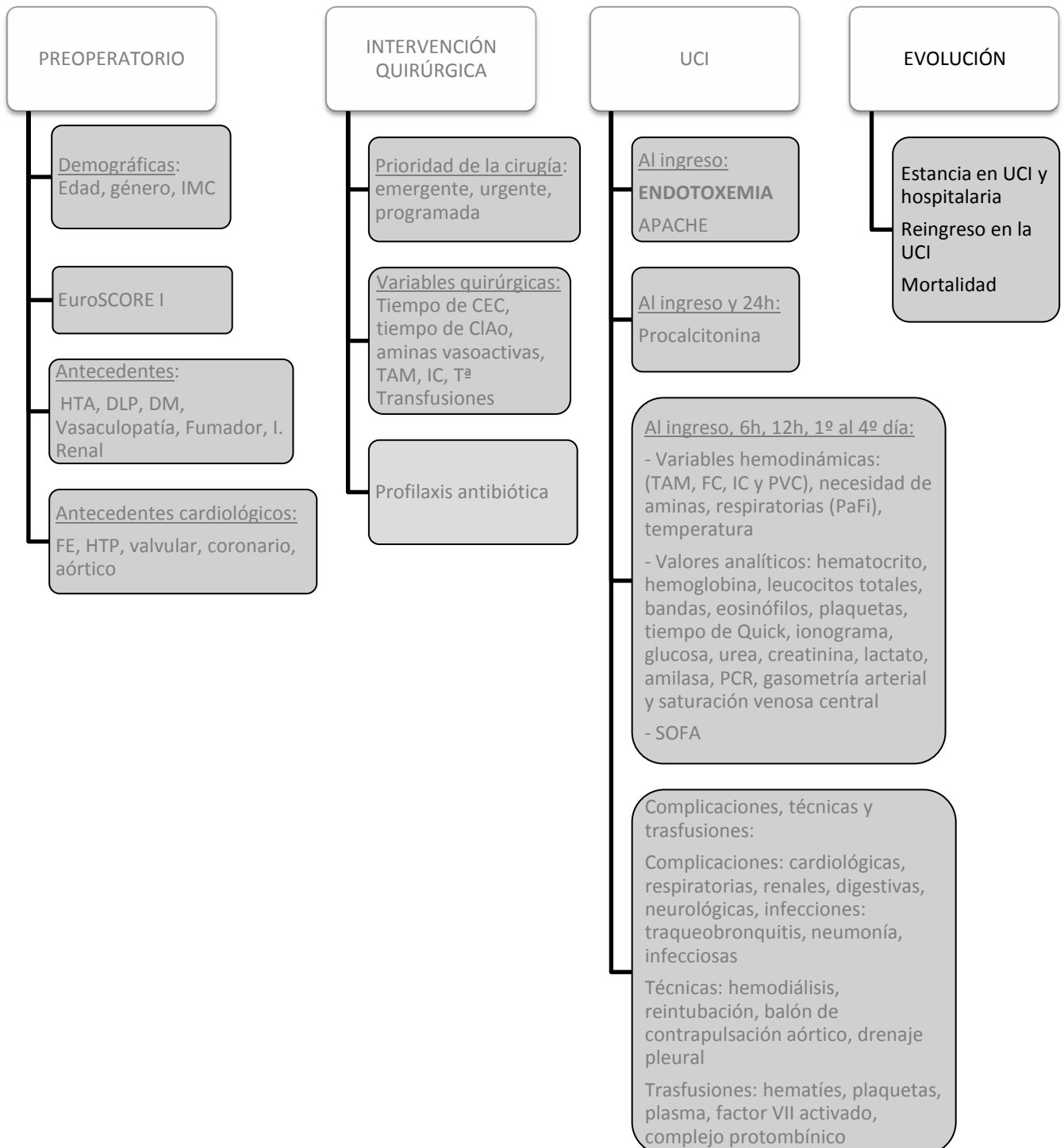


Figura 99. TRASFUSIONES Variable categórica de requerimiento de transfusiones en el global: si=1, no=0.

EVOLUCIÓN



ESTANCIA EN UCI Y HOSPITALARIA

ESTANCIA EN UCI

La estancia en UCI se ha estudiado como variable continua y discontinua dividiendo la muestra en 3 subgrupos para valorar mejor los resultados.

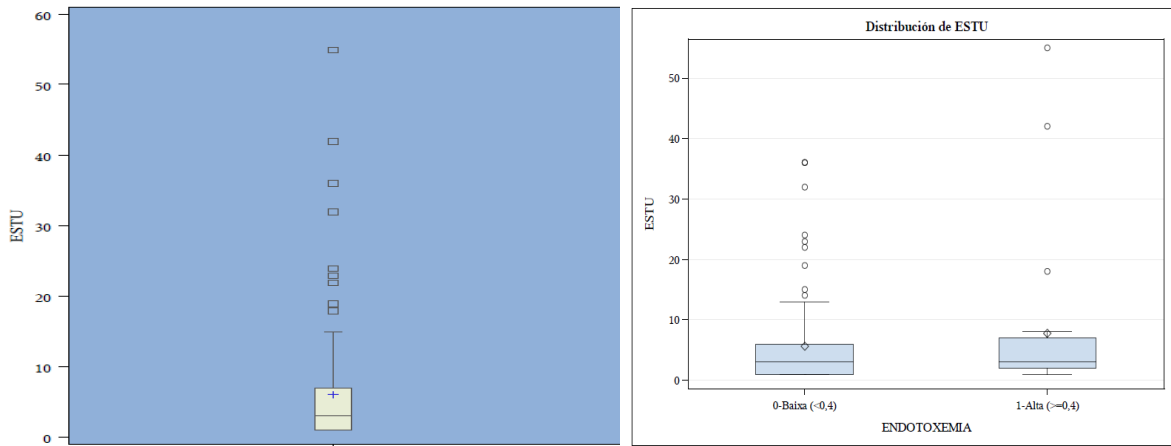
- Pacientes que pueden ser dados de alta antes de las 48 horas de ingreso, que representa la mayoría de los pacientes que no sufren complicaciones
- Pacientes que permanecen en UCI más de 5 días, quedando representados la mayoría de pacientes que hayan desarrollado algún tipo de complicación en el postoperatorio inmediato
- El grupo intermedio con una estancia en UCI entre 3 y 5 días, representa aquellos pacientes que han tenido complicaciones leves o bien que no han podido ser dados de alta antes por algún otro motivo

La mediana de la estancia en UCI fue de 3 días en los 3 grupos de estudio, aunque el rango varía entre 1 y 55 días, la media fue de 6,13 días en la muestra global.

La tabla a continuación muestra las medianas de la estancia en UCI en el global de la muestra y en función de la endotoxemia, así como dividida por grupos de estancia.

Tabla 60. Estancia en UCI.

	GLOBAL	EA < 0,4	EA ≥ 0,4
ESTU	3 (1-55)	3 (1-36)	3 (1-55)
<2 días	48 (45%)	38 (46%)	10 (42%)
3-5 días	30 (28%)	23 (28%)	7 (29%)
>5 días	29 (27%)	22 (26%)	7 (29%)



Figuras 100 y 101. ESTU: Variable numérica abreviatura del tiempo de estancia en UCI.

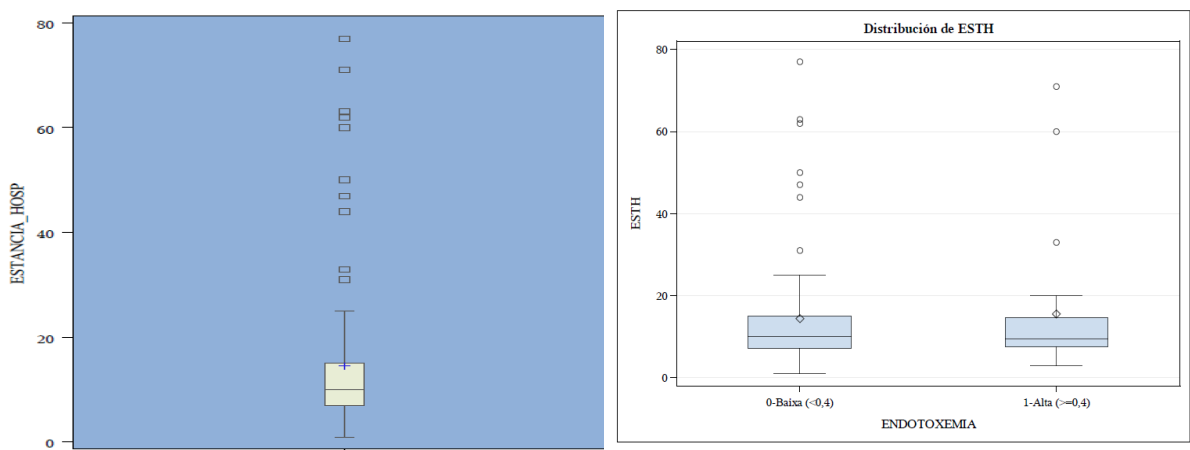
ESTANCIA HOSPITALARIA

Observamos una mediana de la estancia postoperatoria global de 10 días con rango entre 1 día hasta 77 días. La media fue de 14,6 días.

La tabla a continuación muestra las medianas de la estancia hospitalaria en el global de la muestra y por subgrupos.

Tabla 61. Estancia hospitalaria.

	GLOBAL	EA < 0,4	EA ≥ 0,4
ESTH	10 (1-77)	10 (1-77)	9,5 (3-71)



Figuras 102 y 103. ESTANCIA_ HOSP: Variable numérica abreviatura del tiempo de estancia en el hospital.

REINGRESO: Sólo requirieron reingreso en la unidad 3 pacientes (2,8%), todos ellos habían presentado endotoxemia baja.

Tabla 62. Pacientes que requieren reingresar en la UCI.

	GLOBAL	EA < 0.4	EA ≥ 0.4
REINGRESO	3 (2,8%)	3 (100%)	0

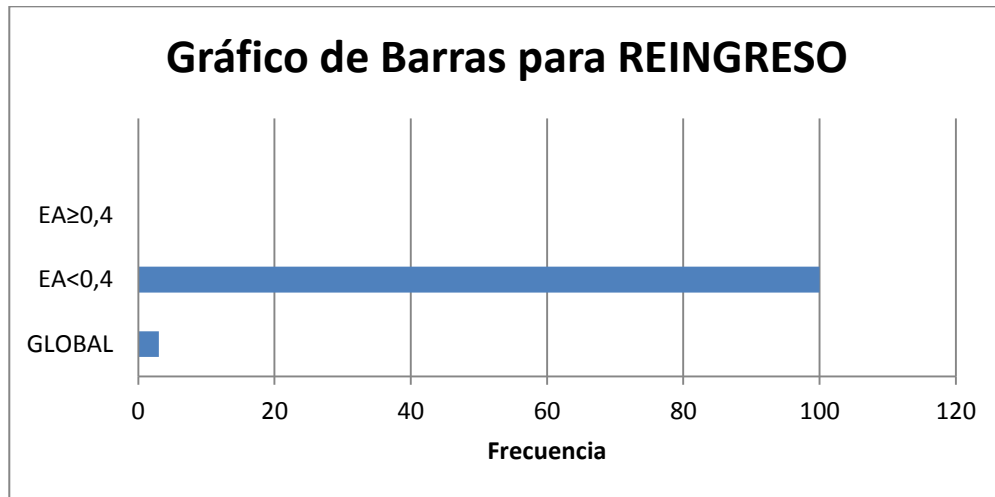


Figura 104. REINGRESO: Variable categórica de reingreso distribuida según los grupos de estudio.

MORTALIDAD EN UCI

La mortalidad observada fue de 6 pacientes (5,6%), 5 (6%) del grupo endotoxemia baja y 1 (4%) de endotoxemia alta.

Tabla 63. Mortalidad observada.

	GLOBAL	EA < 0,4	EA ≥ 0,4
EXITUS	6 (5,6%)	5 (6%)	1 (4%)

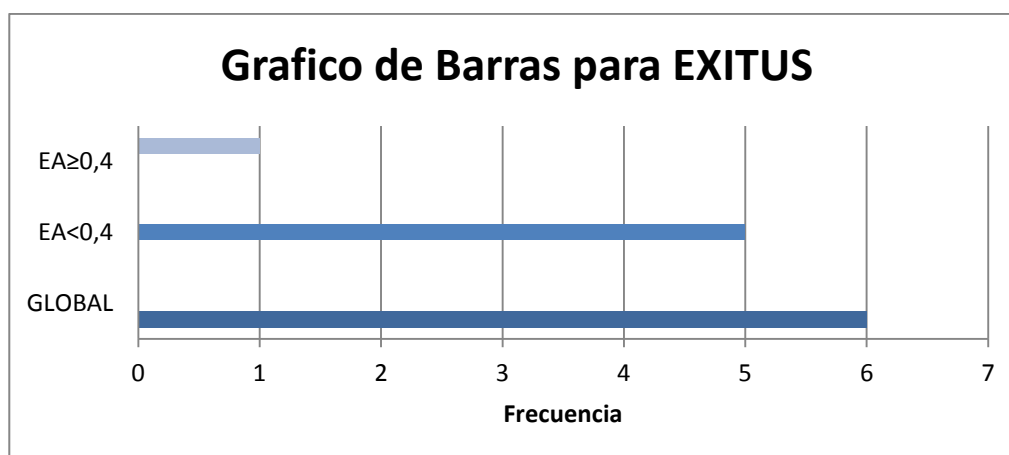


Figura 105. EXITUS: Distribución de los éxitus en la muestra global, endotoxemia baja y endotoxemia alta.

De los 6 pacientes que fallecieron, 2 lo hicieron por sangrado quirúrgico, 3 como consecuencia de un shock séptico y uno por isquemia mesentérica. El paciente que falleció por isquemia mesentérica lo hizo el 3º día de ingreso en la UCI y presentó un valor de endotoxemia de 0,52 EA.

La tabla a continuación muestra el día de evolución en UCI de los pacientes fallecidos, la causa del éxitus y el valor de EA al ingreso.

Tabla 64. Momento del éxitus, causa y valor de endotoxemia.

DIA DE EVOLUCIÓN	CAUSA	EA
1	Sangrado quirúrgico	0,05
3	Shock Séptico/ isquemia mesentérica	0,07
3	Isquemia mesentérica/shock séptico	0,52
15	Shock Séptico	0,20
22	Sangrado quirúrgico	0,27
23	Shock Séptico	0,22

Llama la atención que el paciente que falleció al 3° día por shock séptico/isquemia mesentérica presentó una endotoxemia de 0,07 EA. Este paciente fue reintervenido de forma emergente a las 3 horas del ingreso por shock hemorrágico, la determinación de endotoxemia se realizó al ingreso en la unidad, previo al shock hemorrágico y la reintervención.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO UNIVARIANTE

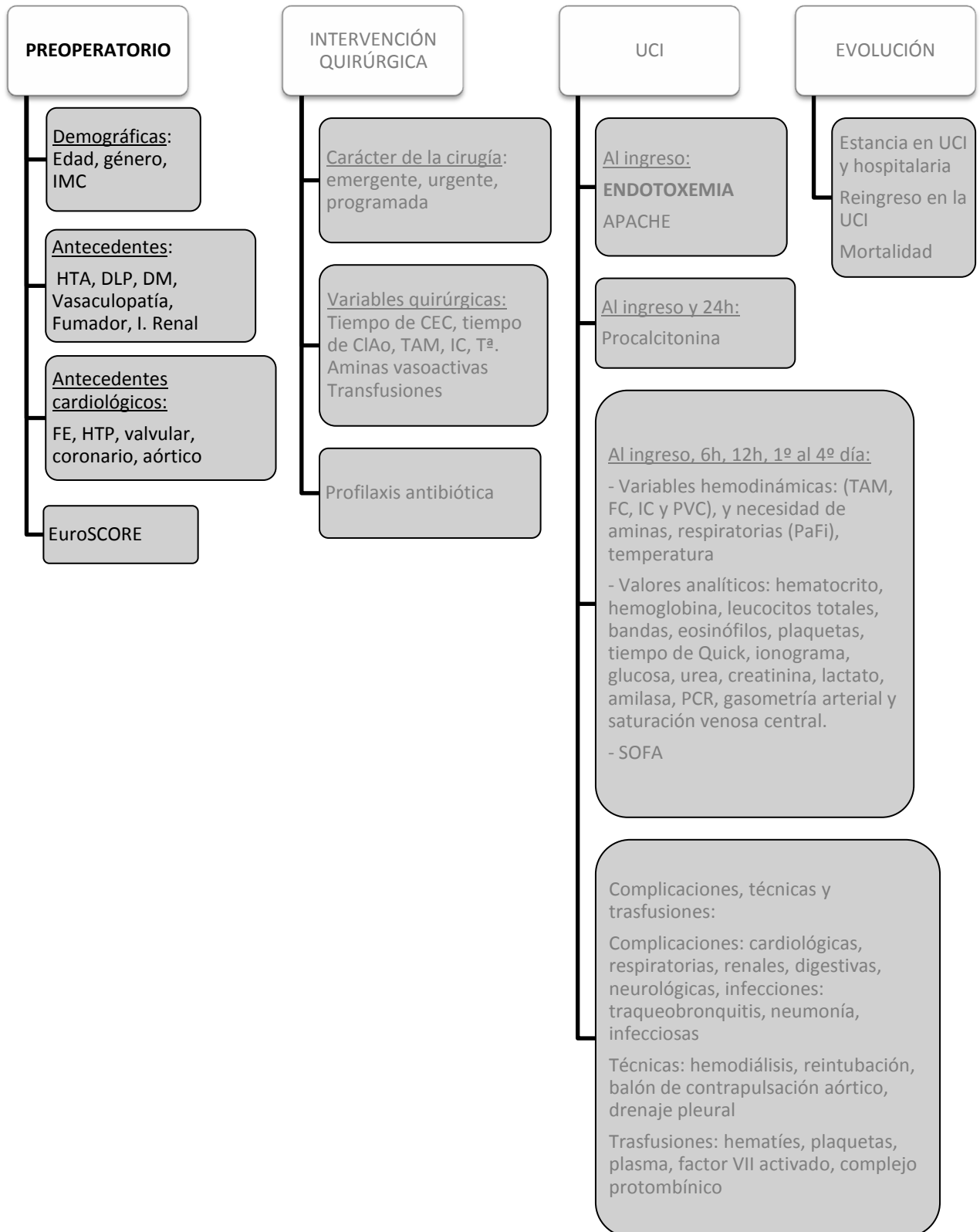
Se analizarán los siguientes puntos:

1. Análisis de la relación entre el valor de endotoxemia y posibles FACTORES DE RIESGO PREOPERATORIO de presentar endotoxemia
2. Análisis de la relación entre el valor de endotoxemia y VARIABLES INTRAOPERATORIAS
3. Análisis de la relación entre el valor de endotoxemia con el ÍNDICE o MODELO PRONÓSTICO EuroSCORE
4. Análisis de la relación entre el valor de endotoxemia y VARIABLES POSTOPERATORIAS
5. Análisis de la relación entre el valor de endotoxemia y la aparición de COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS
6. Análisis de la relación entre el valor de endotoxemia y las INFECCIONES POSTOPERATORIAS
7. Análisis de la relación entre el valor de endotoxemia y las variables postoperatorias relacionadas con el SIRS
8. Análisis de la relación entre el valor de endotoxemia y la estancia en UCI y en el hospital
9. Análisis de la relación entre el valor de endotoxemia y la mortalidad en UCI

El análisis estadístico se realizó con la inestimable ayuda del Dr. Roca de la Unidad de Epidemiología del Hospital Germans Trias i Pujol. Área de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad Autónoma de Barcelona.

Para facilitar la síntesis de los resultados, aquellos clínicamente significativos se resaltan en **amarillo**.

VARIABLES PREOPERATORIAS



FACTORES DE RIESGO PREOPERATORIO DE PRESENTAR ENDOTOXEMIA

FACTORES DEMOGRÁFICOS

Estudiamos las variables demográficas edad, sexo e IMC. Las variables edad e IMC se trataron de dos maneras, como variables continuas y como cualitativas. En el tratamiento como cuantitativas establecimos un punto de corte (edad > 80 años e IMC >30 Kg/m²) que podría traducir peor situación basal.

La siguiente tabla muestra que en ningún caso los valores de endotoxemia se correlacionaron con la edad ni con el IMC.

Tabla 65. Asociación entre la endotoxemia y las variables demográficas edad e IMC.

VARIABLE	OR (IC 95%)	Valor p
EDAD	0,97 (0,93-1,01)	0,1601
IMC	1,04 (0,92-1,17)	0,5238

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS

Estudiamos la relación de la endotoxemia con los antecedentes patológicos de riesgo y los hallazgos fueron:

- Los valores de endotoxemia se asociaban con el antecedente de vasculopatía periférica, de modo que los pacientes que tenían antecedentes de vasculopatía presentaban valores más altos de endotoxemia y ello tenía significación estadística. ($p \leq 0,0070$).
- Ni el hábito de fumar, ni los factores de riesgo cardiovascular (DM, DLP e HTA), ni la insuficiencia renal se relacionaron de forma estadísticamente significativa con la endotoxemia.

La siguiente tabla muestra un resumen de los resultados de las variables cualitativas:

Tabla 66. Asociación entre la endotoxemia y las diferentes variables cualitativas.

VARIABLE	n	OR (IC 95%)	Valor p
EDAD >80	2 (8,33%)	0,66 (0,09-2,76)	0,6139
IMC >30	9 (39,13%)	1,36 (0,51-3,51)	0,5296
HTA	18 (75%)	1,29 (0,18-3,91)	0,6268
DM	9 (37,5%)	0,96 (0,36-2,41)	0,9257
Vasculopatía	7 (29,17%)	5,28 (1,57-18,42)	0,0070
Fumador	7 (29,17%)	1,87 (0,63-5,21)	0,2407
I.Renal	2 (8,33%)	0,66 (0,09-2,76)	0,6139

A modo de resumen el único factor preoperatorio que presenta relación causal con la endotoxemia es el antecedente de vasculopatía periférica. La siguiente figura muestra el grado de significación estadística.

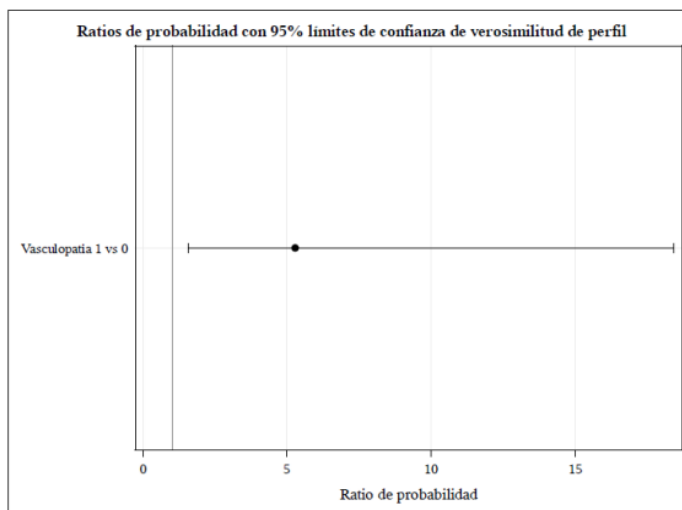


Figura 106. Ratio de probabilidad de la asociación entre la vasculopatía periférica y la endotoxemia.

ANTECEDENTES CARDIOLÓGICOS

Los antecedentes cardiológicos estudiados fueron la función ventricular (FE) y el grado de hipertensión pulmonar (HTP) preoperatoria.

Fracción de eyección e hipertensión pulmonar

La FE se trató como variable cuantitativa y como cualitativa al establecer la FE < 35% como disfunción ventricular severa. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla siguiente, donde no se observa relación entre la endotoxemia y dichas variables.

Tabla 67. Relación entre endotoxemia y los antecedentes cardiológicos.

VARIABLE	OR (IC 95%)	Valor p
FE	1,66 (0,04-75,14)	0,7870
FE < 35%	0,68 (0,03-4,49)	0,7293
PAP	1,00 (0,98-1,02)	0,6546

TIPO DE CIRUGÍA

De los 107 pacientes intervenidos, en un 73% se practicó cirugía valvular, en un 36% cirugía de revascularización, en un 12% cirugía de aorta y en un 21% cirugía combinada (coronaria +/- valvular +/- aórtica).

Al analizar la relación entre el tipo de cirugía y la endotoxemia, observamos que los pacientes intervenidos de patología valvular tenían menor tendencia a presentar endotoxemia aunque sin llegar a la significación estadística, dicha tendencia no se presentaba en los pacientes intervenidos de revascularización miocárdica, de patología aórtica ni cirugías combinadas.

En la tabla que sigue se muestra un resumen de los resultados.

Tabla 68. Relación entre la endotoxemia y tipo de cirugía

VARIABLE	EA ≥ 0,4	OR (IC 95%)	Valor p
Valvular	14 (58%)	0,46 (0,16-1,1)	0,0729
Coronario	10 (41%)	1,40 (0,54-3,5)	0,4755
Aórtico	4 (16,67%)	1,64 (0,41-5,64)	0,4448
Mixto	4 (16%)	0,72 (0,19-2,21)	0,5932

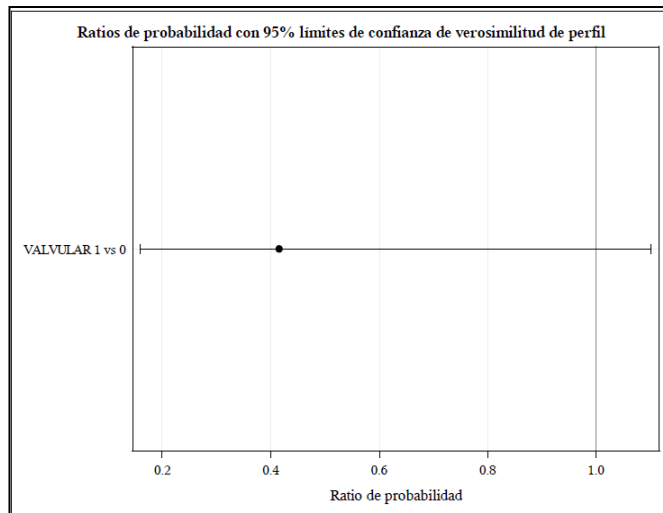


Figura 107. Ratio de probabilidad de la asociación entre la cirugía valvular y la endotoxemia.

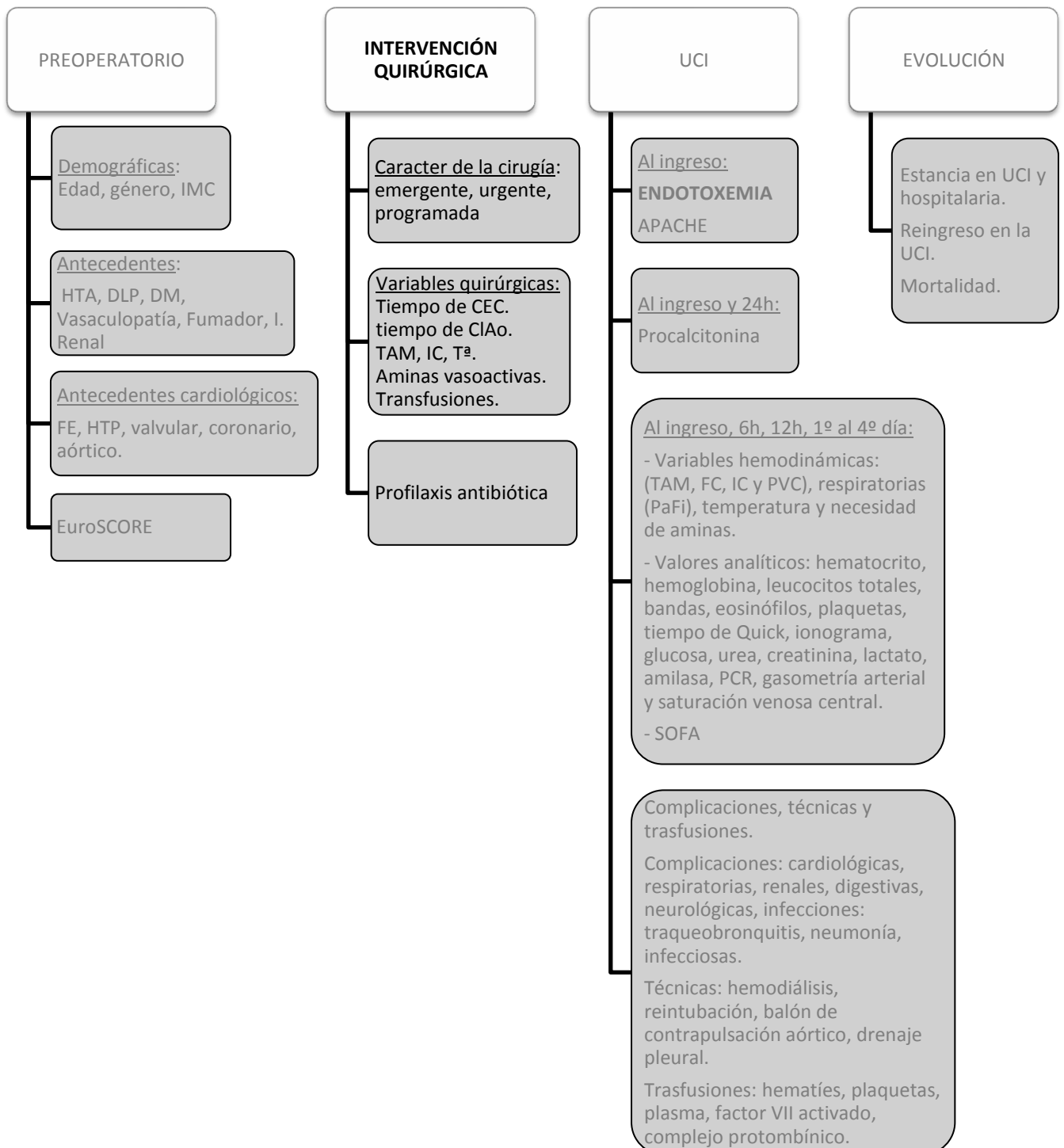
En los pacientes valvulares, no se observó relación entre la endotoxemia y el número de válvulas intervenidas, de manera que los pacientes intervenidos de una válvula no presentaban menor endotoxemia que los intervenidos de dos o tres válvulas.

De la misma manera, en los pacientes intervenidos de revascularización miocárdica, tampoco se encontró relación entre el número de injertos realizados y la presencia de endotoxemia.

RELACIÓN ENTRE LA ENDOTOXEMIA Y EL EuroSCORE

En cuanto a la escala de riesgo quirúrgico preoperatoria EuroSCORE, observamos que no existía relación entre los valores elevados de endotoxemia y el valor de EuroSCORE numérico ($p \leq 0.6754$). El valor de EuroSCORE se mantuvo alrededor de 6-7 de mediana.

VARIABLES INTRAOPERATORIAS



RELACIÓN ENTRE LA ENDOTOXEMIA Y LAS VARIABLES INTRAOPERATORIAS

Se valoró la prioridad quirúrgica, el tiempo de CEC e isquemia, variables hemodinámicas, aminas y dosis, transfusiones y profilaxis antibiótica.

PRIORIDAD DE LA CIRUGÍA

No se halló relación entre la prioridad de la cirugía y el valor de la endotoxemia. De los 107 pacientes estudiados solo se operaron 3 pacientes con carácter emergente y 5 con carácter urgente, los 99 restantes fueron cirugías programadas. Observamos endotoxemia elevada en 22 (21,7%) pacientes de los programados y en 2 (66%) pacientes intervenidos de forma emergente, no se detectó endotoxemia en los pacientes operados de urgencias. Así pues, el 92% de las endotoxemias elevadas se registraron en cirugía programada. A pesar de que un 66% de los pacientes intervenidos de forma emergente presentaron endotoxemia, esto no tubo significación estadística.

VARIABLES QUIRÚRGICAS

Estudiamos todas aquellas variables que pudiesen traducir mayor complejidad quirúrgica (tiempos de CEC e isquemia) o anestésica (parámetros hemodinámicos, aminas vasoactivas y transfusiones en quirófano) que pudiesen favorecer una situación de compromiso de la circulación esplácnica, daño en la mucosa intestinal, translocación y endotoxemia.

A continuación se muestra la relación entre la endotoxemia y los diferentes parámetros analizados.

RELACIÓN ENTRE LA ENDOTOXEMIA Y TIEMPO DE CEC Y TIEMPO DE ISQUEMIA.

Al realizar el estudio analizamos la relación entre la endotoxemia y los tiempos de CEC y CLAo, tanto como variable cuantitativa como cualitativa dicotomizada a tiempos de CEC mayor o menor de 120 minutos e Isquemia mayor o menor de 90 minutos.

No observamos relación estadísticamente significativa entre los tiempos quirúrgicos y la endotoxemia. Los resultados se muestran en las tablas siguientes.

Tabla 69. Relación entre las medianas de los tiempos de CEC y CLAo y la endotoxemia.

	Tiempos	OR	Valor p
CEC	91 (24-300)	1,00 (0,99-1,01)	0,59
CLAo	64 (17-126)	0,99 (0,97-1,003)	0,12

Tabla 70. Relación entre los tiempos de CEC superiores a 120 minutos y CLAo superior a 90 minutos y la endotoxemia.

	N	OR	Valor p
CEC >120	4 (16,67%)	0,52 (0,14-1,51)	0,28
CLAo >90	4 (16,67%)	0,63 (0,17-1,9)	0,44

VARIABLES HEMODINÁMICAS

Como variables hemodinámicas registramos valores del IC, TAM y FC. En todos los casos recogimos el peor valor observado durante la intervención quirúrgica.

ÍNDICE CARDIACO

El índice cardiaco no se relacionó con el valor de la endotoxemia. Fue de 2 l/min/m² en el grupo endotoxemia baja y de 1,9 l/min/m² en el grupo endotoxemia alta. Aunque se apreciaba una tendencia a la asociación ($p \leq 0.09$), no se consideró un dato clínicamente relevante.

TENSIÓN ARTERIAL MEDIA

La TAM se mantuvo en 61 mmHg de mediana tanto en el grupo de endotoxemia elevada como en el de endotoxemia baja. No se observó relación entre la peor tensión arterial media registrada durante la cirugía y la endotoxemia elevada.

FRECUENCIA CARDIACA

Aunque la media de la frecuencia cardíaca en el grupo de endotoxemia alta fue más alta con una media de 67 lpm frente a los 62 lpm del grupo endotoxemia baja, la mediana fue igual en los 2 grupos de estudio de 60 lpm.

No observamos relación significativa entre la FC durante la intervención y la endotoxemia.

VARIABLES RESPIRATORIAS

La única variable respiratoria intraoperatoria registrada fue la PAFI. No observamos ninguna relación entre la peor PAFI de quirófano y la endotoxemia.

GRADO DE HIPOTERMIA

Se registró la temperatura mínima a la que se llegó durante la intervención quirúrgica, obteniendo una temperatura mediana de 34,5°C, similar en los 2 grupos de estudio.

No encontramos relación entre el grado de hipotermia, tratada tanto de forma continua como dicotomizada a menor de 34°C, y la presencia de endotoxemia.

RELACIÓN ENTRE LA ENDOTOXEMIA Y LA NECESIDAD DE AMINAS VASOACTIVAS DURANTE LA INTERVENCIÓN

Estudiamos la asociación entre la necesidad de aminas vasoactivas durante la intervención y la endotoxemia elevada y tampoco hallamos ninguna relación.

A continuación se detalla la asociación entre la endotoxemia y las siguientes aminas vasoactivas:

- Noradrenalina
- Adrenalina
- Dobutamina

NORADRENALINA

Del total de pacientes intervenidos 94 (88%) pacientes precisaron de noradrenalina durante la intervención. No observamos asociación entre la necesidad de noradrenalina durante la intervención y la endotoxemia.

ADRENALINA

Se administró adrenalina únicamente a 18 pacientes durante la intervención, 4 del grupo de endotoxemia alta y 14 del de endotoxemia baja, sin evidenciarse diferencias con significación estadística.

DOBUTAMINA

Casi la mitad de los pacientes recibieron dobutamina durante la intervención, un 58 % de los pacientes del grupo de endotoxemia alta mientras que en el grupo de endotoxemia baja la recibieron el 46% de los pacientes, no obstante no observamos relación entre la administración de dobutamina durante la intervención y la endotoxemia.

RELACIÓN ENTRE LA ENDOTOXEMIA Y LA DOSIS DE AMINAS VASOACTIVAS RECIBIDAS DURANTE LA INTERVENCIÓN

NORADRENALINA

Se registraron las dosis de noradrenalina requeridas durante la intervención. La mediana de la dosis administrada fue similar en ambos grupos.

Establecimos una dosis de 500 microgramos como dosis elevada de noradrenalina capaz de generar hipoperfusión intestinal.

No se encontró relación entre las dosis de noradrenalina tratada de forma continua ni dicotomizada a dosis superiores a 500 microgramos y la endotoxemia elevada.

ADRENALINA

La mediana de la dosis de adrenalina administrada fue de 25 µg. No hubo diferencias en cuanto a la presencia de endotoxemia en función de las dosis recibidas.

TRANSFUSIONES INTRAOPERATORIAS

Estudiamos la relación entre el requerimiento de transfusiones durante la intervención y el desarrollo posterior de endotoxemia.

Los hemoderivados estudiados fueron:

- Concentrados de hematíes
- Plasma fresco congelado
- Unidades de Plaquetas
- Transfusión desde el recuperador quirúrgico “cell-saver”

CONCENTRADOS DE HEMATÍES

Mientras que los pacientes que presentaron endotoxemia elevada habían recibido una media de 4 concentrados, los de endotoxemia baja habían recibido la mitad.

Al analizar la relación entre los pacientes que presentaban endotoxemia elevada y el mayor requerimiento de transfusión de concentrado de hematíes durante la intervención parece haber una **tendencia a la asociación ($p \leq 0.06$) con una OR 1,57 (1,06-3,06)** de manera que se puede decir que los pacientes que requirieron más trasfusión en quirófano presentaron posteriormente mayor endotoxemia. El resultado se muestra en la siguiente tabla y figura.

Tabla 71. Asociación entre endotoxemia y la transfusión de CH en quirófano.

Análisis del estimador de máxima verosimilitud					
Parámetro	DF	Estimador	Error estándar	Chi-cuadrado de Wald	Pr > ChiSq
Intercept	1	-2.5843	0.7640	11.4415	0.0007
CHq	1	0.4524	0.2450	3.4110	0.0648
Efecto	Unidad	Estimador	95% Límites de confianza		
CHq	1.0000	1.572	1.067	3.063	

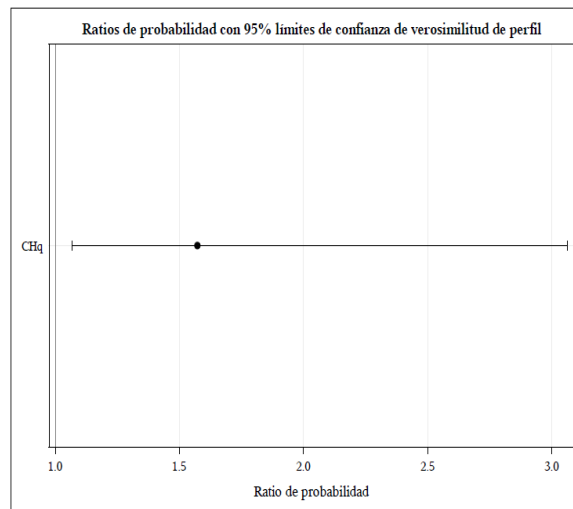


Figura 108. Ratio de probabilidad de la asociación entre la transfusión de concentrados de hematíes y la endotoxemia.

UNIDADES DE PLAQUETAS

Se transfundieron plaquetas a 14 (13%) pacientes, 6 (25%) de ellos presentó endotoxemia elevada. Aunque la mediana de las unidades de plaquetas transfundidas a los pacientes que presentan endotoxemia alta dobló a la del grupo de endotoxemia baja, no resultó tener significación estadística.

PLASMA FRESCO CONGELADO

Un total de 13 pacientes requirió transfusión de plasma fresco congelado, de ellos 5 (20%) presentaron endotoxemia elevada. La mediana de plasma transfundido en los pacientes con endotoxemia elevada fue de 1000 ml, cantidad superior a la transfundida en el grupo de endotoxemia baja que fue de 750 ml.

Aunque parece haber una tendencia a la asociación entre requerimientos elevados de plasma durante la intervención las diferencias no presentaron significación estadística.

CELL SAVER

No observamos relación entre la cantidad de sangre transfundida desde el reservorio quirúrgico y la endotoxemia, ya que en ambos grupos se transfundió una mediana de entre 500 y 550 ml.

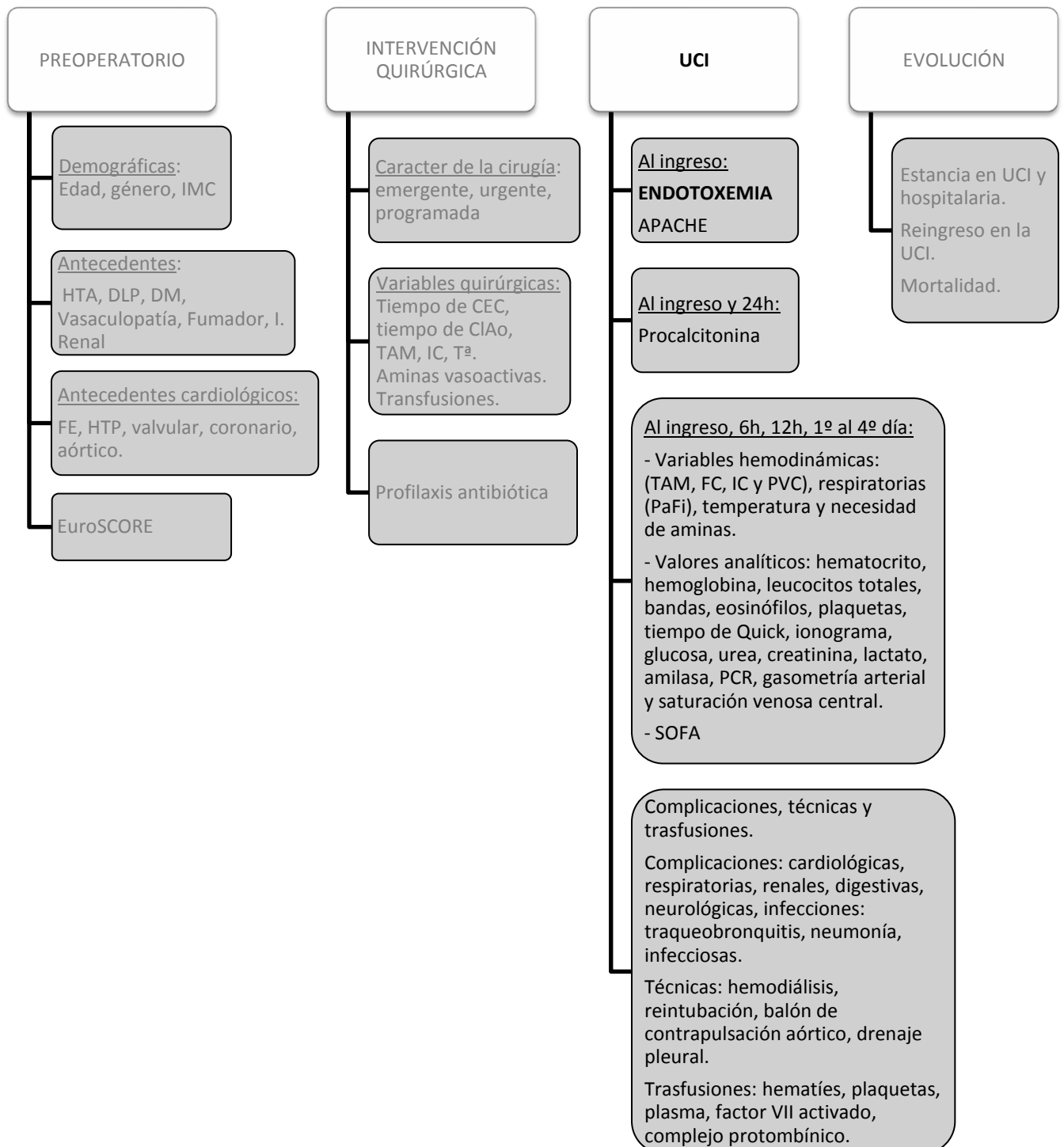
PROFILAXIS ANTIBIÓTICA

No parece existir relación entre los diferentes tipos de profilaxis antibiótica y la endotoxemia elevada.

Tabla 72. Relación estadística entre la endotoxemia y la profilaxis antibiótica recibida.

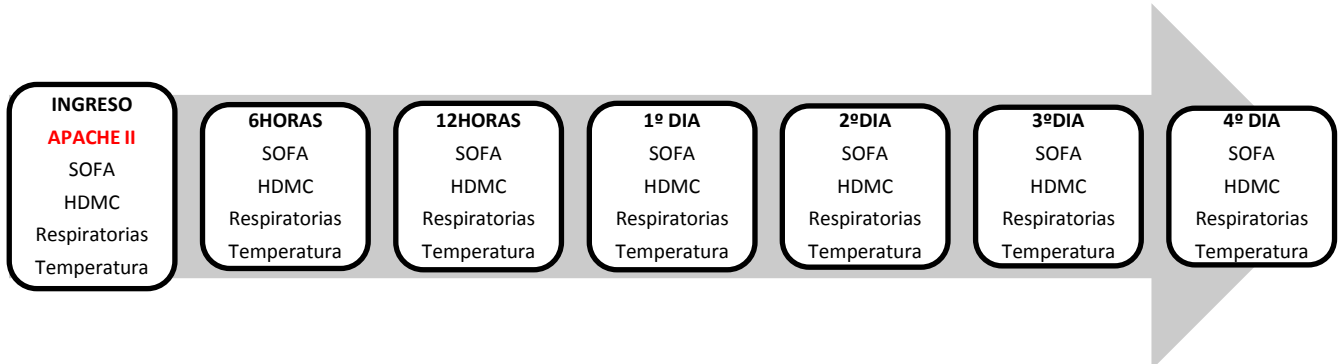
EA \geq 0,4	N	OR	Valor p
CEFAZOLINA	24 (100%)	>999,999 (0,78-,)	0,97
GENTAMICINA	17 (70%)	2,15 (0,83-6,07)	0,12
VANCOMICINA	1 (4,17%)	0,68 (0,03-4,5)	0,73

VARIABLES POSTOPERATORIAS



RELACIÓN ENTRE LA ENDOTOXEMIA Y LAS VARIABLES POSTOPERATORIAS

APACHE II Y ENDOTOXEMIA



Calculamos el APACHE II en las primeras 24 horas del ingreso en la unidad. Al agrupar los pacientes según el grado de endotoxemia, en ambos grupos se obtuvo una mediana de APACHE II de 9. No observamos relación entre puntuación del APACHE II la presencia de endotoxemia.

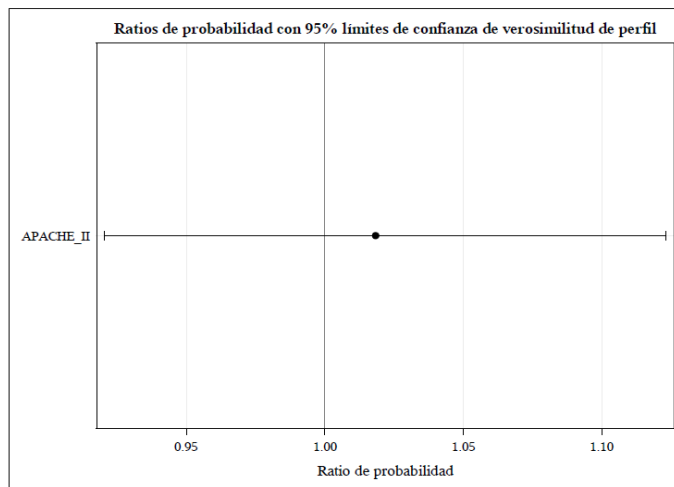
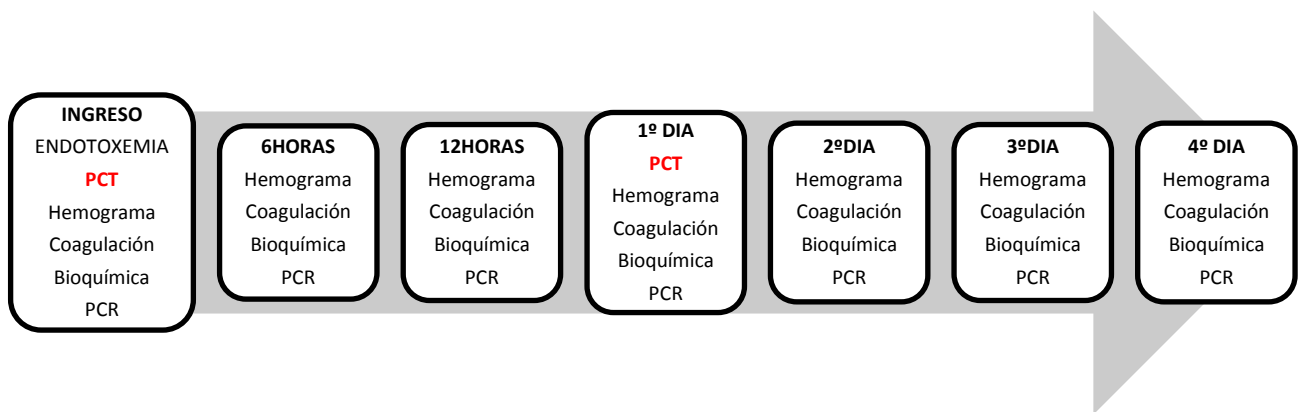


Figura 109. Ratio de probabilidad de la asociación entre la puntuación del APACHE II y la endotoxemia.

PROCALCITONINA Y ENDOTOXEMIA

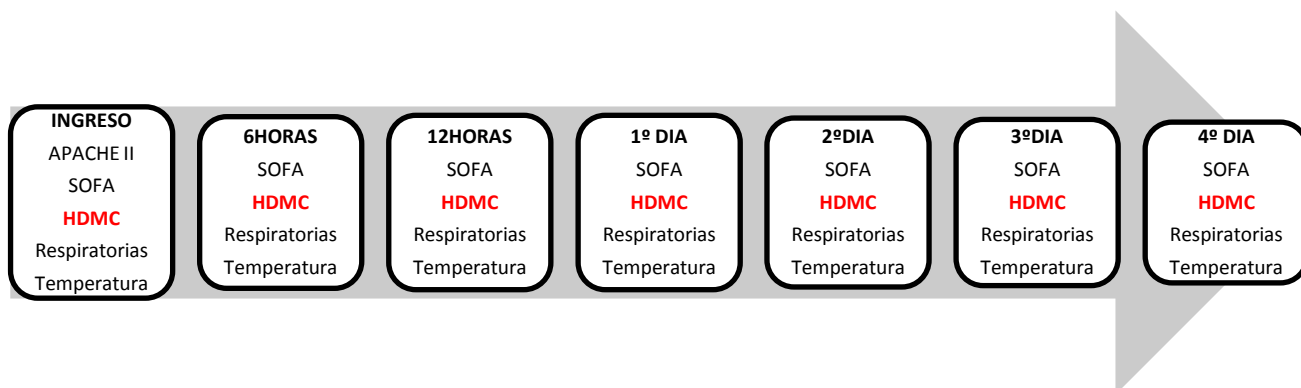


No observamos ninguna relación entre la determinación de PCT al ingreso ni a las 24h y los valores de endotoxemia.

Tabla 73. Relación estadística entre la endotoxemia y la PCT al ingreso y a las 24h.

	Valor p
PCT ingreso	0,49
PCT 24h	0,69

MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA Y ENDOTOXEMIA



Al estudiar la relación entre la endotoxemia y los diferentes parámetros monitorizados durante los primeros cuatro días de ingreso en la UCI observamos lo siguiente:

- No encontramos relación entre la tensión arterial media y la endotoxemia en ningún momento de la evolución
- Hubo una relación estadísticamente significativa entre la FC determinada en el momento del ingreso, a las 6 horas y al 2º día de ingreso en UCI y la endotoxemia, de manera que las FC más altas tenían mayor endotoxemia
- En ningún momento de la evolución se estableció relación significativa entre la endotoxemia y el índice cardíaco
- La PVC no se asoció con la endotoxemia
- La Saturación venosa central se asoció de forma significativa con la endotoxemia al 3º día de evolución. Saturaciones venosas más bajas presentaban endotoxemias más altas

Tabla 74. Relación entre valores elevados de endotoxemia y parámetros hemodinámicos durante los primeros cuatro días de ingreso en UCI.

EA \geq 0,4	INGRESO	6 horas	12 horas	1º día	2º día	3º día	4º día
TAM	0,85	0,08	0,27	0,33	0,64	0,39	0,50
FC	0,02	0,05	0,10	0,09	0,05	0,13	0,17
IC	0,22	0,56	0,97	0,86	0,79	0,60	0,81
PVC	0,33	0,79	0,98	0,93	0,84	0,14	0,94
SVcO2	0,41	0,35	0,08	0,60	0,22	0,02	0,38

NECESIDAD DE AMINAS VASOACTIVAS Y ENDOTOXEMIA

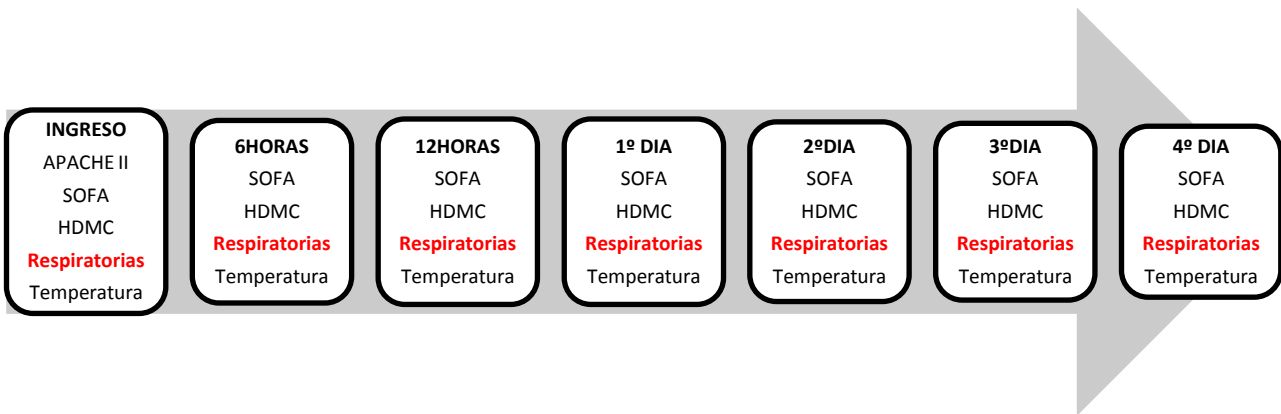
Igual que los resultados obtenidos al estudiar la relación entre las aminas vasoactivas y la endotoxemia durante la cirugía, tampoco observamos relación entre la necesidad de adrenalina ni noradrenalina con la endotoxemia durante los primeros días de ingreso en UCI.

Hubo más pacientes tratados con dobutamina en el grupo de endotoxemia alta durante el 1° día de ingreso.

Tabla 75. Relación entre valores de endotoxemia y la necesidad de aminas vasoactivas durante los primeros cuatro días de ingreso en UCI.

EA\geq0,4	INGRESO	6 horas	12 horas	1° día	2° día	3° día	4° día
NAD	0,53	0,97	0,84	0,45	0,80	0,86	0,81
DBT	0,47	0,54	0,80	0,02	0,50	0,48	
ADR	0,22	0,18					

MONITORIZACIÓN RESPIRATORIA Y ENDOTOXEMIA



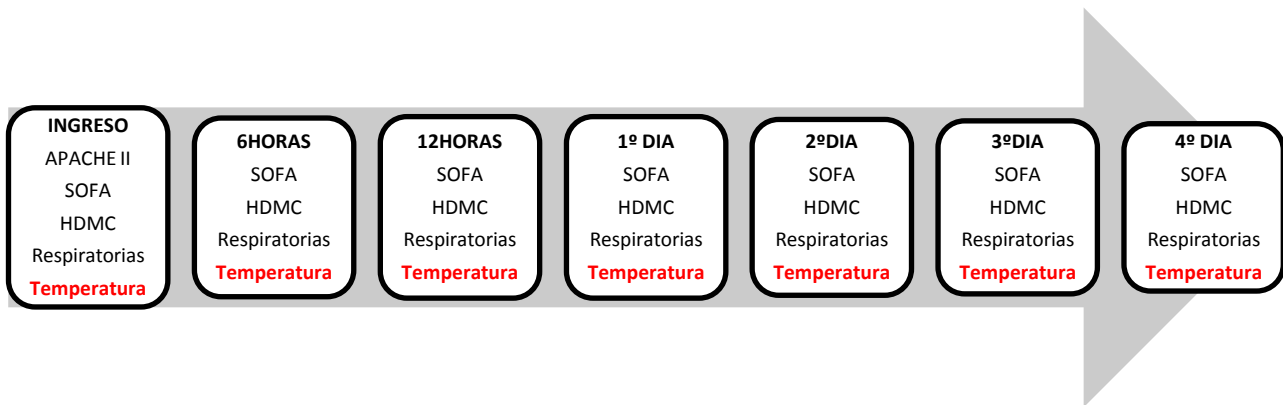
No hubo relación entre la peor PAFI registrada durante los días de estudio y la presencia de endotoxemia.

La tabla a continuación muestra la significación estadística de los parámetros de la gasometría. Únicamente observamos una relación significativa entre la endotoxemia y valores más altos de HCO₃ el 1º día de ingreso.

Tabla 76. Relación estadística entre valores de la gasometría arterial y la endotoxemia.

EA \geq 0,4	INGRESO	6 horas	12 horas	1º día	2º día	3º día	4º día
pH	0,89	0,16	0,71	0,17	0,32	0,40	0,96
pCO₂	0,47	0,25	0,20	0,23	0,08	0,57	0,91
PAFI	0,37	0,13	0,89	0,12	0,43	0,37	0,10
HCO₃	0,55	0,06	0,11	0,02	0,49	0,89	0,91

MONITORIZACIÓN DE LA TEMPERATURA Y ENDOTOXEMIA



Únicamente observamos una significación estadística entre la temperatura en el 2º día de evolución y la endotoxemia, de manera que los pacientes con endotoxemia presentaban temperatura más baja.

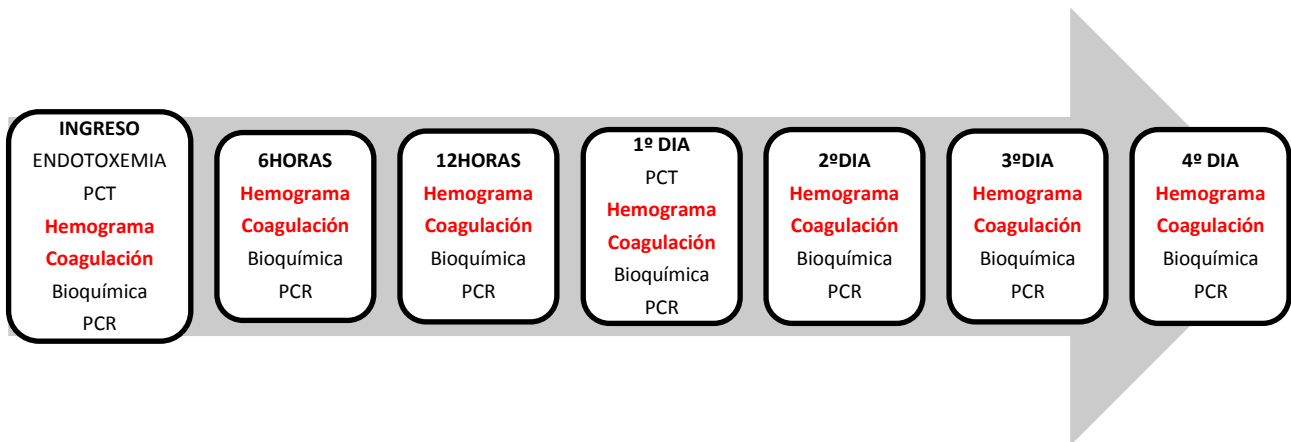
La tabla a continuación muestra la asociación entre la temperatura y los valores altos de endotoxemia.

Tabla 77. Asociación entre la temperatura durante la estancia en UCI y la endotoxemia.

EA≥0,4	INGRESO	6 horas	12 horas	1º día	2º día	3º día	4º día
T^a	0,20	0,67	0,99	0,10	0,05	0,48	1

EVOLUCIÓN ANALÍTICA Y ENDOTOXEMIA

HEMOGRAMA Y COAGULACIÓN



Al estudiar la relación entre la endotoxemia y los diferentes parámetros del hemograma y coagulación obtuvimos los siguientes resultados:

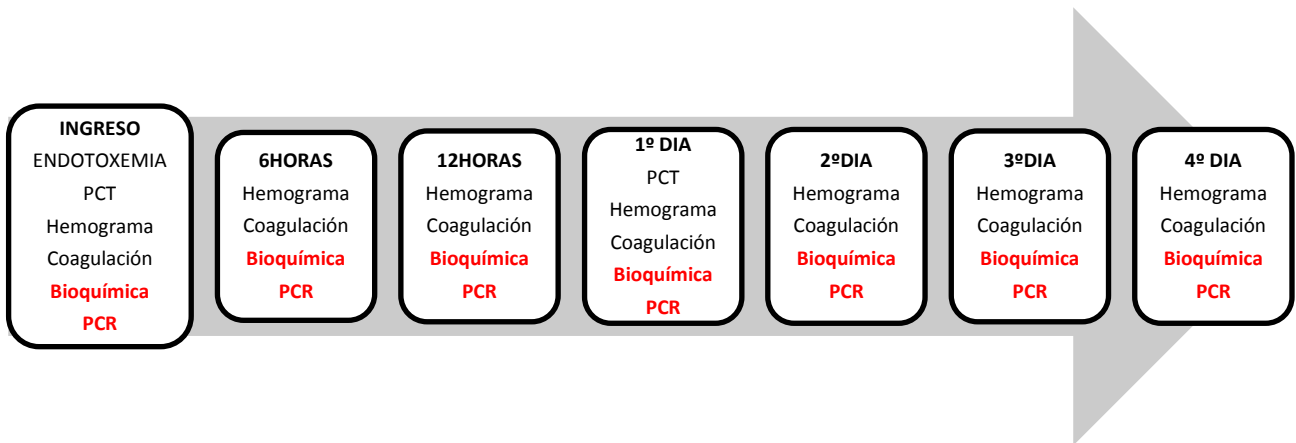
- Observamos una relación estadísticamente significativa entre Hto y Hb bajas a las 6h y el 4º día de evolución postoperatoria y la endotoxemia, de manera que los valores más bajos a las 6 horas del ingreso se asociaron con endotoxemia alta. La relación se invirtió el 4º día de evolución, de manera que los pacientes con endotoxemia elevada presentaron valores más altos de Hto/Hb al 4º día de evolución
- No observamos relación entre el recuento de leucocitos y la endotoxemia
- La endotoxemia elevada se asoció de forma significativa con un mayor recuento de fórmulas jóvenes (bandas) en el momento del ingreso y con mayor recuento de eosinófilos al 2º día, observándose también una tendencia a su asociación durante las primeras horas del ingreso (Tabla 78)
- No observamos relación entre las plaquetas ni el tiempo de Quick con la endotoxemia

Tabla 78. Relación estadística entre valores del hemograma y de la coagulación con la endotoxemia.

EA \geq0,4	INGRESO	6 horas	12 horas	1º día	2º día	3º día	4º día
Hto	0,32	0,02	0,23	0,12	0,77	0,20	0,02
Hb	0,25	0,03	0,14	0,17	0,84	0,18	0,01
LEUCOS	0,50	0,67	0,44	0,44	0,39	0,71	0,50
BANDAS	0,04	0,57	0,37	0,21	0,81	0,57	0,50
EOS	0,07	0,08	0,30	0,34	0,04	0,42	0,45
Plaq	0,31	0,66	0,68	0,40	0,33	0,68	0,67
TQ	0,54	0,15	0,74	0,29	0,26	0,83	0,74

Tabla 79 Relación estadística entre entre valores del hemograma y de la coagulación con la endotoxemia.

BIOQUÍMICA Y PCR



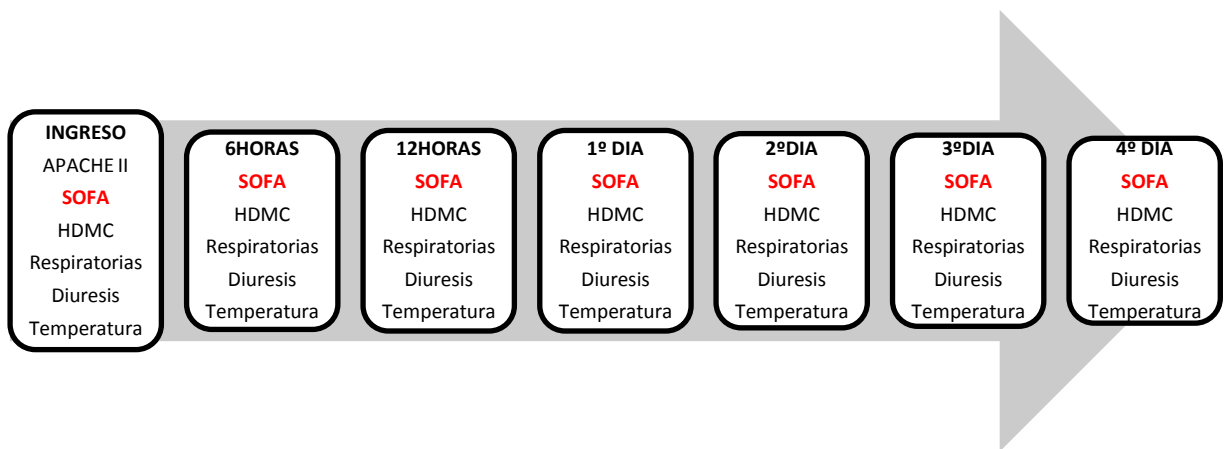
En cuanto a los parámetros bioquímicos observamos:

- Ausencia de relación entre los niveles de glucosa, urea, creatinina, amilasa y lactato con la endotoxemia
- Asociación entre los niveles de sodio al 2º día y la endotoxemia alta, de manera que los pacientes con endotoxemia alta presentaron niveles de sodio más elevados
- Relación entre la PCR elevada y la endotoxemia alta de forma estadísticamente significativa al ingreso y al 4º día, con tendencia a la asociación a las 6 horas, 1º y 2º día de ingreso

Tabla 80. Relación entre valores de la bioquímica de muestras sanguíneas venosas y la endotoxemia.

EA $\geq 0,4$	INGRESO	6 horas	12 horas	1º día	2º día	3º día	4º día
Glucosa	0,25	0,33	0,47	0,34	0,91	0,40	0,79
Urea	0,34	0,32	0,88	0,42	0,60	0,76	0,87
Cr	0,76	0,54	0,81	0,23	0,17	0,31	0,84
Na	0,55	0,08	0,19	0,07	0,01	0,23	0,53
K	0,94	0,98	0,48	0,98	0,18	0,17	0,30
AMILASA	0,10	0,18	0,61	0,97	0,87	0,54	0,18
PCR	0,02	0,08	0,11	0,08	0,09	0,64	0,04
LACTATO	0,48	0,30	0,99	0,70	0,44	0,06	0,23

ESCALA DE DISFUNCIÓN MULTIÓRGÁNICA SOFA Y ENDOTOXEMIA



Al estudiar la relación entre la endotoxemia y el valor de SOFA durante los cuatro primeros días del ingreso, únicamente observamos una tendencia a la significación estadística con el SOFA el 1º día de ingreso, de manera que valores de SOFA más altos se relacionaban con la endotoxemia alta.

Tabla 81. Relación entre endotoxemia y el SOFA durante los cuatro primeros días de ingreso.

EA $\geq 0,4$	Mediana	Valor p
SOFAi	4 (2-9)	0,9970
SOFA 6H	4 (1-9)	0,1827
SOFA 12H	3 (0-9)	0,7424
SOFA 1D	4,5 (1-11)	0,077
SOFA 2D	4 (1-12)	0,809
SOFA 3D	4 (0-14)	0,4217
SOFA 4D	3,5 (0-10)	0,6592

RELACIÓN ENTRE LA ENDOTOXEMIA ELEVADA Y LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES

El análisis objetivó que no había una relación estadísticamente significativa entre la endotoxemia alta y la aparición de complicaciones postoperatorias.

Se estudiaron las siguientes complicaciones y técnicas relacionadas:

- COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES
- COMOLICACIONES RESPIRATORIAS
- COMPLICACIONES RENALES
- COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS
- COMPLICACIONES DIGESTIVAS
- COMPLICACIONES INFECCIOSAS
- SIRS

Tabla 82. Relación entre la endotoxemia y la aparición de complicaciones postoperatorias.

EA \geq 0,4	n (%)	OR (IC 95%)	Valor p
Cardiovascular	13 (18,84%)	0,57 (0,23-1,437)	0,2333
Respiratoria	12 (24,49%)	1,24 (0,50-3,09)	0,6390
Renal	13 (28,26%)	1,79 (0,71-4,47)	0,2123
Neurológica	3 (30%)	1,51 (0,37-6,52)	0,5492
Digestiva	4 (50%)	3,95 (0,91-17,18)	0,0670
Infecciones	4 (44%)	3,12 (0,76-12,7)	0,1100

COMPLICACIONES Y TÉCNICAS CARDIOVASCULARES

La endotoxemia elevada no se correlacionó con las complicaciones cardiovasculares ni con la necesidad de balón de contrapulsación aórtico, técnica que requirieron únicamente dos pacientes del estudio, uno en el grupo de endotoxemia elevada y otro en el de endotoxemia baja.

COMPLICACIONES Y TÉCNICAS RESPIRATORIAS

En cuanto a las complicaciones respiratorias, la endotoxemia elevada no se relacionó estadísticamente significativa con este tipo de complicaciones.

En relación a las técnicas de soporte respiratorio obtuvimos similares resultados, los pacientes con endotoxemia elevada no requirieron en de ventilación mecánica no invasiva ni reintubación.

COMPLICACIONES Y TÉCNICAS RENALES

No detectamos asociación entre la aparición de fracaso renal agudo y la endotoxemia elevada. De igual manera, los pacientes con endotoxemia elevada no requirieron más técnicas de depuración extrarrenal, técnica que sólo requirió un paciente del grupo de endotoxemia elevada.

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS

Los pacientes con endotoxemia elevada no presentaron más complicaciones neurológicas que los que no presentaron endotoxemia.

COMPLICACIONES DIGESTIVAS

Al estudiar la relación entre la endotoxemia elevada y la aparición de complicaciones digestivas no encontramos asociación estadísticamente significativa, pero sí una tendencia a la mayor aparición de complicaciones digestivas en este grupo de pacientes.

Tabla 83. Relación entre la endotoxemia y la aparición de complicaciones digestivas.

Análisis del estimador de máxima verosimilitud						
Parámetro		DF	Estimador	Error estándar	Chi-cuadrado de Wald	Pr > ChiSq
Intercept		1	-2.9832	0.5125	33.8813	<.0001
ENDOTOXEMIA	1-Alta (>=0,4)	1	1.3737	0.7501	3.3539	0.0670

Efecto	Unidad	Estimador	95% Límites de confianza	
ENDOTOXEMIA 1-Alta (>=0,4) vs 0-Baixa (<0,4)	1.0000	3.950	0.868	18.065

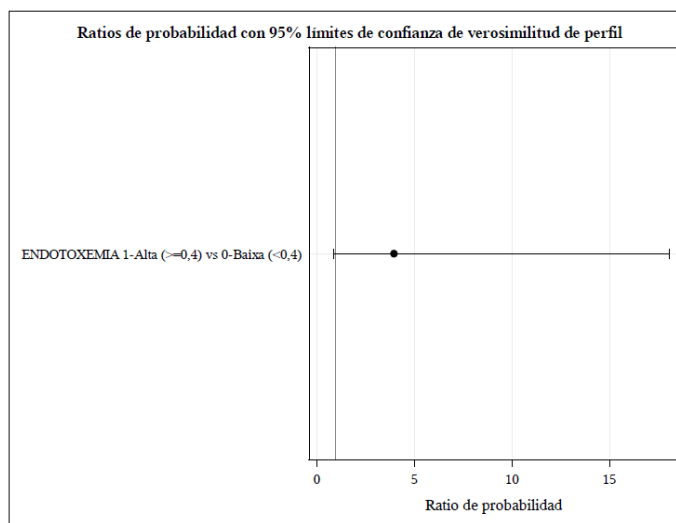


Figura 110. Ratio de probabilidad de la asociación entre la endotoxemia y la aparición de complicaciones digestivas.

Las complicaciones digestivas observadas fueron: 4 casos de isquemia mesentérica, 1 caso de pancreatitis, 1 hemorragia digestiva y 2 casos de íleo paralítico.

Establecimos un subgrupo de **complicaciones digestivas relevantes** (isquemia mesentérica y pancreatitis), los resultados fueron similares al grupo de complicaciones digestivas en global, su relación con la endotoxemia elevada rozó la significación estadística pero sin llegar a conseguirla.

Tabla 84. Relación entre la endotoxemia y la aparición de complicaciones digestivas relevantes.

Análisis del estimador de máxima verosimilitud						
Parámetro		DF	Estimador	Error estándar	Chi-cuadrado de Wald	Pr > ChiSq
Intercept		1	-3.7013	0.7158	26.7390	<.0001
ENDOTOXEMIA	1-Alta (>=0,4)	1	1.7554	0.9451	3.4495	0.0633

Efecto	Unidad	Estimador	95% Límites de confianza	
ENDOTOXEMIA 1-Alta (>=0,4) vs 0-Baja (<0,4)	1.0000	5.786	0.905	46.103

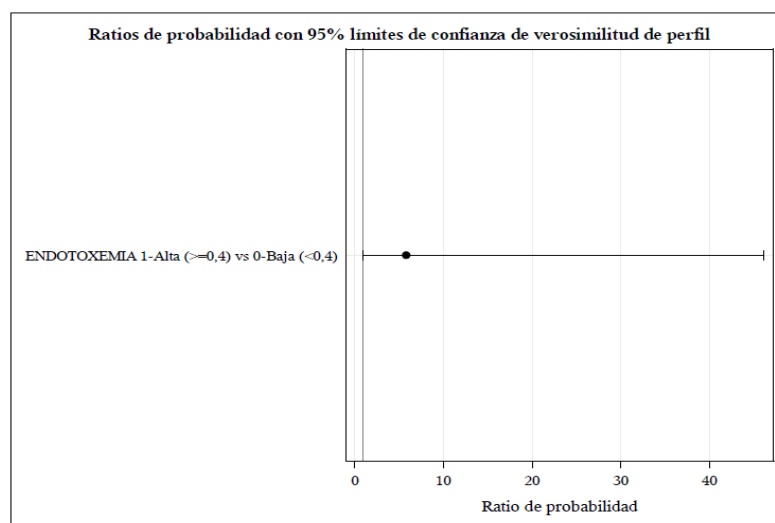


Figura 111. Ratio de probabilidad de la asociación entre la endotoxemia y la aparición de complicaciones digestivas relevantes.

El análisis univariante entre las complicaciones digestivas y el resto de variables analizadas, objetivó que aquellos que presentan un APACHE más elevado son los que presentan más complicaciones digestivas así como una tendencia a la asociación entre el IMC por encima de 30 Kg/m² y las complicaciones digestivas.

Las tablas 85 y 86 aportan más detalles de las variables estudiadas.

Tabla 85. Univariante de las complicaciones digestivas y parámetros preoperatorios.

Variables indep	Sí (n= 5)	No (n= 102)	OR (IC del 95%)	Valor p
EA ≥0,4	60%	20,59 %	5,79 (0,91-46,19)	0,0633
GENERO 1 vs 0	40%	70,59%	0,28 (0,04-1,76)	0,1722
EDAD	66 (62-75)	66 (36-87)	1,0 (0,92-1,09)	0,9338
EDAD ≥ 80	100%	88,24%	<0,001 (-3,791)	0,9730
IMC	31,02 (23-34,2)	28 (18,82-48)	1,06 (0,8-1,23)	0,5095
IMC ≥ 30	80%	33,33%	8 (1,13-159,67)	0,0676
HTA	100%	69,61%	>999,98 (0,9-.)	0,9558
DM	40%	38,24%	1,08 (0,13-6,77)	0,9368
DLP	60%	53,92%	1,28 (0,20-10,04)	0,7904
Vasculopatía	20%	11,76%	1,88 (0,09-14,06)	0,5877
Fumador	20,%	20,59%	0,97 (0,05-6,95)	0,9749
I_Renal	20%	10,78%	2,07(0,10-15,64)	0,5319
FE	0,52 (0,37-0,67)	0,6 (0,27-0,84)	0,0 (<0,001-62,34)	0,3893
FE <0,35	100%	94,12%	<0,001 (-8,673)	0,9810
PAP_HTP	0,0 (0-49)	29,5(0,0-85)	0,99(0,95-1,0)	0,6429
VALVULAR	80,00%	72,55%	1,51 (0,21-30,27)	0,7162
n_válvulas 2 vs 1	2 50%	2 22,97%	3,18 (0,36-28,14)	0,2655
1 vs 1	1 50%	1 72,97%	1 (1-1)	
3 vs 1	3 0,00%	3 4,05%	<0,001 (-36,82)	0,9799
CORONARIO	40%	35,29%	1,222 (0,1-7,69)	0,8302
n_vasos 2 vs 1	50%	41,67%	0,6 (0,02-16,44)	0,7292
1 vs 1	50%	25%	1 (1-1)	
4 vs 1	0%	2,78%	<0,001 (-97,97)	0,9869
3 vs 1	0%	30,56%	<0,001 (-5,19)	0,9566
AORTICO	100%	87,25%	<0,001 (-3,44)	0,9719
MIXTO	20%	20,59%	0,97 (0,05-6,95)	0,9749
CARACTER				
3 vs 1	100%	92,16%	>999,99 (0,05-.)	0,9798
2 vs 1	0%	4,90%	1,0(-.-)	1,0000
1 vs 1	0%	2,94%	1 (1-1)	
EUROSCORE	9 (6-9)	6 (0-16)	1,23 (0,9-1,63)	0,1460

Tabla 86. Univariante de las complicaciones digestivas y los parámetros peroperatorios.

Variables indep	Sí (n= 5)	No (n= 102)	OR (IC del 95%)	Valor p
NAD	100%	87,25%	>999,99 (0,29-.)	0,9719
NAD_DOSIS	230(100-510)	260(0-2500)	0,99 (0,99-1)	0,4496
NAD dosis >500	20%	29,00%	0,61 (0,03-4,36)	0,6666
ADRENA_DOSIS	0 (0-10)	0 (0-230)	0,98 (0,78-1,02)	0,7297
DBT	40%	49,02%	0,69 (0,09-4,35)	0,6950
CEC	59 (24-209)	95,5 (44-300)	0,99 (0,9-1,01)	0,4687
CEC >120	20%	25,49%	0,73 (0,04-5,22)	0,7835
CLAO	48 (17-175)	68 (32-161)	0,99 (0,97-1,03)	0,9707
CIAo >90	20%	22,55%	0,86 (0,04-6,17)	0,8940
IC	1,9 (1,6-2,5)	2 (1-3)	0,85 (0,1-5,4)	0,8742
TAM <50	100%	99,02%	<0,001 (-,13,3)	0,9923
FC	60 (50-60)	60 (35-110)	0,95 (0,85-1,02)	0,2101
T_MMIN	34,5 (34,2-36)	34,6 (25,2-36,4)	1,75 (0,8-5,73)	0,3040
PAFI	352 (91-439)	279(5,3-523)	1 (0,99-1,01)	0,6265
CH	2 (1-3)	2 (1-11)	0,85 (0,15-1,58)	0,7721
PLASMA	1000(1000-1000)	875(500-2000)	1 (0,99-1)	0,8185
PLAQUETAS	2 (2-2)	1 (1-5)	1,26 (0,079-5,45)	0,7769
CELL_SAVER	497 (303-742)	612 (267-2939)	0,99 (0,99-1)	0,4591
APACHE_II	18 (4-23)	9 (2-21)	1,28 (1,0-1)	0,0153

RELACIÓN ENTRE LA ENDOTOXEMIA Y LAS INFECCIONES POSTOPERATORIAS

Durante el periodo de estudio detectamos un total 9 infecciones, 3 de ellas correspondieron a traqueobronquitis, 4 a neumonías y 2 a infecciones de orina. En 4 ocasiones se asociaron a SIRS, en 1 a sepsis, y en 2 casos a bacteriemia.

Al estudiar la relación entre las infecciones postoperatorias con la endotoxemia elevada no encontramos relación estadísticamente significativa.

Se define como **infección postoperatoria precoz** aquella que ocurre dentro de los 5 primeros días tras la intervención quirúrgica. Observamos que del total de infecciones registradas en el estudio, 4 de ellas se incluían dentro de esta clasificación.

Al estudiar la relación entre la infección quirúrgica precoz y la endotoxemia sí que encontramos una relación estadísticamente significativa ($p = 0,03$).

Tabla 87. Relación entre la infección postoperatoria precoz y la endotoxemia.

Análisis del estimador de máxima verosimilitud						
Parámetro		DF	Estimador	Error estándar	Chi-cuadrado de Wald	Pr > ChiSq
Intercept		1	-4.4067	1.0061	19.1852	<.0001
ENDOTOXEMIA	1-Alta ($\geq 0,4$)	1	2.4608	1.1803	4.3467	0.0371
Efecto			Unidad	Estimador	95% Límites de confianza	
ENDOTOXEMIA 1-Alta ($\geq 0,4$) vs 0-Baja ($< 0,4$)			1.0000	11.714	1.421	243.480

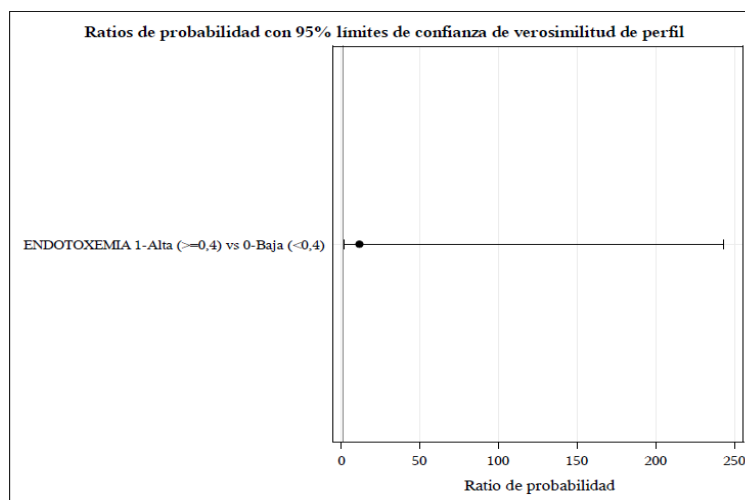


Figura 112. Ratio de probabilidad de la asociación entre la endotoxemia y la aparición de infección postoperatoria precoz.

RELACIÓN ENTRE LA ENDOTOXEMIA Y LAS TRANSFUSIONES

Un 33 % de los pacientes se transfundieron en el postoperatorio. Los pacientes con endotoxemia alta no requirieron más transfusiones durante el postoperatorio que el grupo de endotoxemia baja.

RELACIÓN ENTRE LA ENDOTOXEMIA Y LAS VARIABLES POSTOPERATORIAS RELACIONADAS CON EL SIRS

Estudiamos la endotoxemia como precursora de la respuesta inflamatoria presente en el postoperatorio de cirugía cardíaca.

Al estudiar la implicación de los niveles elevados de endotoxemia en la aparición de SIRS durante los primeros 4 días del ingreso no se observó relación estadísticamente significativa, aunque sí una tendencia a su asociación.

Tabla 88. Relación entre el SIRS y la endotoxemia.

Análisis del estimador de máxima verosimilitud						
Parámetro		DF	Estimador	Error estándar	Chi-cuadrado de Wald	Pr > ChiSq
Intercept		1	-0.4155	0.2243	3.4323	0.0639
ENDOTOXEMIA	1-Alta (>=0,4)	1	0.7520	0.4709	2.5503	0.1103
Efecto		Unidad	Estimador	95% Límites de confianza		
ENDOTOXEMIA	1-Alta (>=0,4) vs 0-Baixa (<0,4)	1.0000	2.121	0.850	5.468	

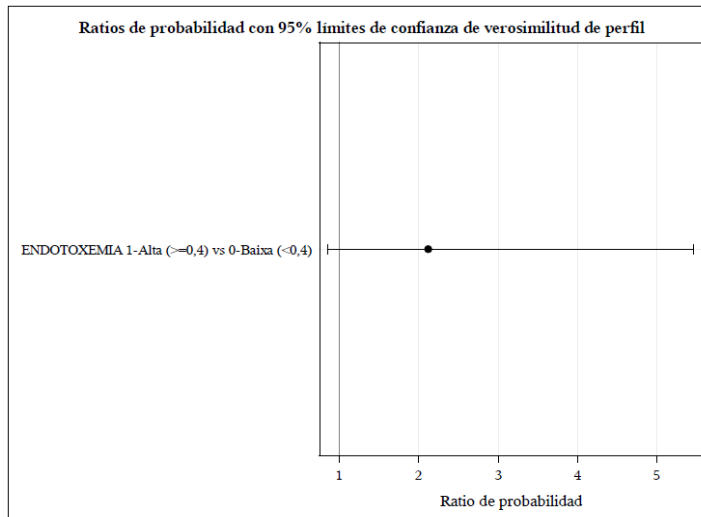


Figura 113. Ratio de probabilidad de la asociación entre la endotoxemia y la presencia de SIRS.

ENDOTOXEMIA Y PARÁMETROS DE LA INFLAMACIÓN EN EL SUBGRUPO DE PACIENTES NO INFECTADOS

Con el objetivo de diferenciar entre la aparición de una respuesta inflamatoria generada por la endotoxemia y la generada por la infección, decidimos estudiar la relación entre los parámetros de la inflamación y la endotoxemia excluyendo del estudio los pacientes infectados.

De esta manera, en el subgrupo de pacientes no infectados obtuvimos los siguientes resultados:

- Se mantenía la relación entre la endotoxemia y el recuento de bandas en el momento del ingreso y los eosinófilos el 2º día
- Observamos una nueva asociación entre la endotoxemia elevada y la PCR al 2º día de ingreso
- En la relación entre la endotoxemia y PCR al 4º día desaparece la asociación significativa aunque se mantenía una tendencia

Los resultados se muestran en la tabla siguiente:

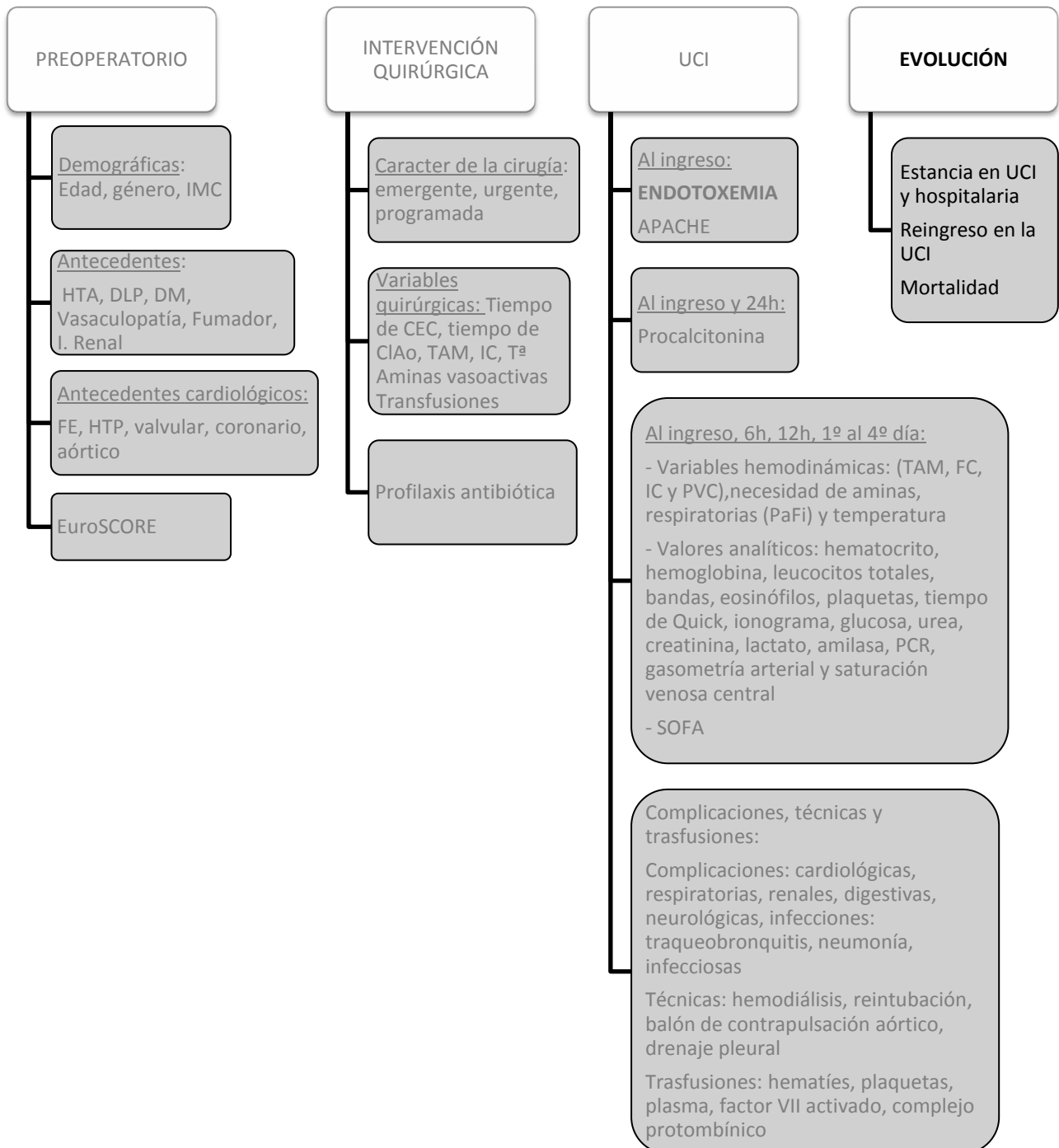
Tabla 89. Correlación entre los parámetros de la inflamación y la endotoxemia en el global de la muestra y en el subgrupo de pacientes no infectados.

EA ≥ 0,4	GLOBAL	NO INFECTADOS
Bandas i	0,0376	0,0541
PCR i	0,0106	0,3837
Eos 2d	0,0482	0,0029
PCR 2d	0,0923	0,0247
PCR 4d	0,0444	0,0660

GENERACIÓN DE UNA NUEVA VARIABLE “INFLAMACIÓN”

Observamos que tres parámetros analíticos (bandas al ingreso, eosinófilos el 2º día y PCR el 2ª día) se relacionaban de forma constante con la presencia de endotoxemia. Ante estos resultados, generamos una variable única llamada INFLAMACIÓN con el objetivo de establecer la relación entre esta nueva variable y los diferentes parámetros preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios del estudio. En ningún caso observamos relación de esta nueva variable ni con la endotoxemia ni con las diferentes variables estudiadas.

EVOLUCIÓN



RELACIÓN ENTRE LA ENDOTOXEMIA Y LA EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA

ENDOTOXEMIA Y ESTANCIA POSTOPERATORIA

La estancia fue uno de los objetivos secundarios del estudio.

ESTANCIA EN UCI

No observamos diferencias significativas en cuanto a la estancia en UCI tratada como variable continua al comparar los grupos endotoxemia alta con endotoxemia baja.

Tabla 90. Relación entre la estancia en UCI como variable continua y la presencia de endotoxemia.

Puntuaciones de Wilcoxon (Sumas de rango) para la variable ESTU Clasificado por la variable ENDOTOXEMIA					
ENDOTOXEMIA	N	Suma de puntuaciones	Esperado debajo de H0	Std Dev debajo de H0	Puntuación de la media
0-Baixa (<0,4)	83	4381.50	4482.0	131.939222	52.789157
1-Alta (>=0,4)	24	1396.50	1296.0	131.939222	58.187500
Se utilizaron las puntuaciones de la media para igualdad de rango.					

Test de Kruskal-Wallis	
Chi-cuadrado	0.5802
DF	1
Pr > Chi-cuadrado	0.4462

Al estudiar la estancia dicotomizada según los grupos definidos previamente (<2 días, 3-5 días y >5 días) observamos que la endotoxemia no influye en las estancias.

ESTUDIO BIVARIANTE DE ESTANCIA EN UCI

Al estudiar la relación entre la estancia en UCI y las siguientes variables incluidas en el estudio hemos observado que los pacientes mayores, obesos e hipertensos son los que tienen estancias en UCI más largas.

La tabla a continuación muestra la relación entre la estancia en UCI y los antecedentes patológicos estudiados.

Tabla 91. Estudio bivalente de estancia en UCI.

VARIABLE	SI	NO	Valor p
>80 AÑOS	4,5 (2,5-11)	3 (1-5)	0,0953
IMC \geq 30	3 (2-10)	3 (1-4)	0,1036
HTA	3 (2-6,5)	2 (1-7)	0,0673
DM	2 (1-4)	3 (2-7)	0,2002
Vasculop	3 (2-5)	3 (1-7)	0,8922
Fumador	3 (2-6)	3 (1-7)	0,7145
I.Renal	3 (2,5-6,5)	3 (1-7)	0,4434

ESTANCIA HOSPITALARIA

No hemos observado diferencias significativas en cuanto a la estancia en el hospital al comparar los grupos endotoxemia alta con endotoxemia baja.

Tabla 92. Relación entre la estancia en el hospital y la presencia de endotoxemia.

Puntuaciones de Wilcoxon (Sumas de rango) para la variable ESTH Clasificadopor la variable ENDOTOXEMIA					
ENDOTOXEMIA	N	Suma de puntuaciones	Esperado debajo de H0	Std Dev debajo de H0	Puntuación de la media
0-Baixa (<0,4)	83	4487.0	4482.0	133.262073	54.060241
1-Alta (\geq 0,4)	24	1291.0	1296.0	133.262073	53.791667

Se utilizaron las puntuaciones de la media para igualdad de rango.

Test de Kruskal-Wallis	
Chi-cuadrado	0.0014
DF	1
Pr > Chi-cuadrado	0.9701

ESTUDIO BIVARIANTE DE ESTANCIA HOSPITALARIA

Al estudiar la relación entre la estancia en hospitalaria y las siguientes variables incluidas en el estudio hemos observado nuevamente que son los pacientes mayores, obesos e hipertensos los que tienen estancias hospitalarias más largas. La tabla a continuación muestra la relación entre las variables y la estancia hospitalaria.

Tabla 93. Estudio bivalente de estancia hospitalaria.

VARIABLE	SI	NO	Valor p
>80 AÑOS	4,5(2,5-11)	3 (1-5)	0,0953
IMC \geq 30	3 (2-10)	3 (1-4)	0,1036
HTA	3 (2-6,5)	2 (1-7)	0,0673
DM	2 (1-4)	3 (2-7)	0,2002
Vasculop	3 (2-5)	3 (1-7)	0,8922
Fumador	3 (2-6)	3 (1-7)	0,7145
I.Renal	3 (2,5-6,5)	3 (1-7)	0,4434

ENDOTOXEMIA Y MORTALIDAD EN UCI

De los 107 pacientes incluidos en el estudio, 6 de ellos fallecieron, lo que supone una mortalidad del 5,6%. De los 6 éxitos, únicamente uno presentaba endotoxemia elevada. No observamos relación entre la endotoxemia y los éxitos.

Tabla 94. Relación entre los éxitos y la presencia de endotoxemia.

Análisis del estimador de máxima verosimilitud						
Parámetro		DF	Estimador	Error estándar	Chi-cuadrado de Wald	Pr > ChiSq
Intercept		1	-1.2212	0.2373	26.4902	<.0001
EXITUS	1	1	-0.3878	1.1207	0.1197	0.7293
Efecto		Unidad	Estimador	95% Límites de confianza		
EXITUS 1 vs 0		1.0000	0.679	0.035	4.491	

EVOLUCIÓN DEL SUBGRUPO DE INFECTADOS

ESTANCIA EN UCI

Al estudiar la evolución de estos pacientes infectados observamos que los pacientes que se infectaban durante el postoperatorio presentaban de forma significativa mayor estancia en la UCI ($p \leq 0,002$).

Tabla 95. Distribución de la estancia en la UCI en los pacientes infectados y no infectados.

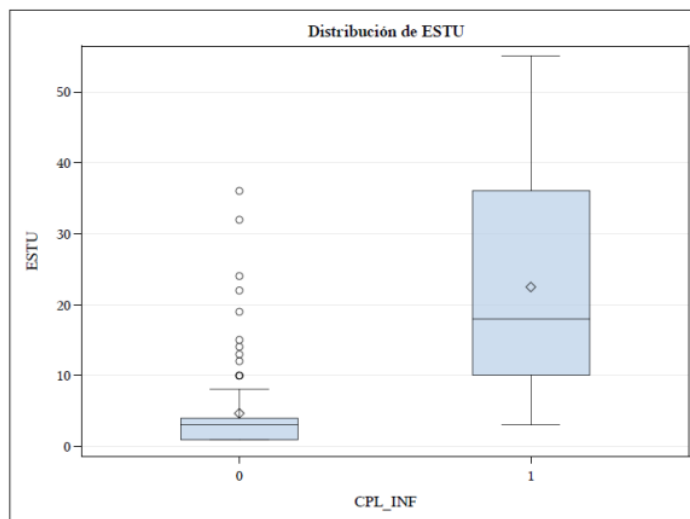


Tabla 96. Relación entre la estancia en la UCI y los pacientes infectados.

Puntuaciones de Wilcoxon (Sumas de rango) para la variable ESTU Clasificado por la variable CPL_INF					
CPL_INF	N	Suma de puntuaciones	Esperado debajo de H0	Std Dev debajo de H0	Puntuación de la media
0	98	4963.50	5292.0	87.793739	50.647959
1	9	814.50	486.0	87.793739	90.500000

Se utilizaron las puntuaciones de la media para igualdad de rango.

Test de Kruskal-Wallis	
Chi-cuadrado	14.0005
DF	1
Pr > Chi-cuadrado	0.0002

ESTANCIA HOSPITALARIA

Resultados similares obtenemos al estudiar la estancia hospitalaria, de manera que los pacientes infectados presentaron mayor estancia hospitalaria y esto resultó estadísticamente significativo ($p \leq 0.017$).

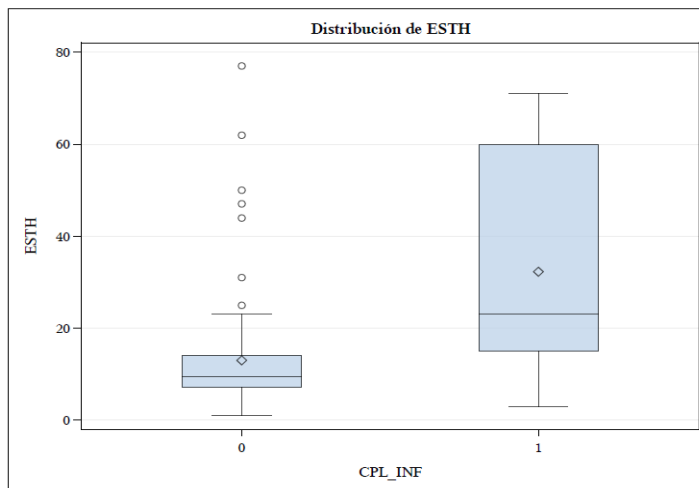
Tabla 97. Relación entre la estancia en el hospital y los pacientes infectados.

Puntuaciones de Wilcoxon (Sumas de rango) para la variable ESTH Clasificado por la variable CPL_INF					
CPL_INF	N	Suma de puntuaciones	Esperado debajo de H0	Std Dev debajo de H0	Puntuación de la media
0	98	5081.0	5292.0	88.673978	51.846939
1	9	697.0	486.0	88.673978	77.444444

Se utilizaron las puntuaciones de la media para igualdad de rango.

Test de Kruskal-Wallis	
Chi-cuadrado	5.6620
DF	1
Pr > Chi-cuadrado	0.0173

Figura 114. Relación entre la estancia en el hospital y los pacientes infectados vs no infectados.



MORTALIDAD EN UCI

Observamos también que los pacientes infectados presentaban mayor mortalidad ya que de los 6 éxitos recogidos en el estudio, 3 de ellos presentaron algún tipo de infección. La infección postoperatoria y la mortalidad se asociaron de forma estadísticamente significativa ($p < 0.0026$)

Tabla 98. Relación entre las complicaciones infecciosas y los éxitos en UCI.

Tabla de CPL_INF por EXITUS			
CPL_INF	EXITUS		
	1	0	Total
1	3 0.5047 50.00	6 8.4953 5.94	9
0	3 5.4953 50.00	95 92.505 94.06	98
Total	6	101	107

Análisis del estimador de máxima verosimilitud						
Parámetro		DF	Estimador	Error estándar	Chi-cuadrado de Wald	Pr > ChiSq
Intercept		1	-3.4553	0.5864	34.7202	<.0001
CPL_INF	1	1	2.7621	0.9186	9.0410	0.0026

EVOLUCIÓN DEL SUBGRUPO DE INFECCIÓN PRECOZ

La infección precoz se asocia de forma significativa con la endotoxemia. Observamos que los pacientes que presentaron una infección precoz tuvieron mayor estancia (en UCI y hospitalaria) y mayor mortalidad.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Tras los resultados del análisis univariantes, se ha procedido a la realización de análisis multivariante con el objetivo de valorar la posible asociación de forma independiente de las siguientes variables estudiadas:

- Vasculopatía periférica como factor de riesgo de endotoxemia
- Trasfusiones intraoperatorias como factor de riesgo de endotoxemia
- Aparición de complicaciones digestivas como consecuencia de la presencia de endotoxemia
- Aparición de complicaciones digestivas importantes como consecuencia de la presencia de endotoxemia
- Aparición de infección precoz postoperatoria como consecuencia de la presencia de endotoxemia

VASCULOPATÍA PERIFÉRICA

Se han estudiado los diferentes condicionantes quirúrgicos que asociados a las vasculopatía puedan favorecer la presencia de endotoxemia, el resultado multivariante muestra que la vasculopatía se asocia de forma independiente con la endotoxemia.

Tabla 99. Estudio multivariado de predictores de endotoxemia.

VARIABLE	OR	Valor p
Vasculopatía	6,54 (1,61-28,75)	0,0091
Adrena	0,99 (0,92-1,01)	0,5551
NAD	0,99 (0,99-1,00)	0,2758
CEC	1,03 (1,00-0,07)	0,0528
ClAo	0,96 (0,92-0,99)	0,0337
Tª min	0,81 (3,21-2,76)	0,7479

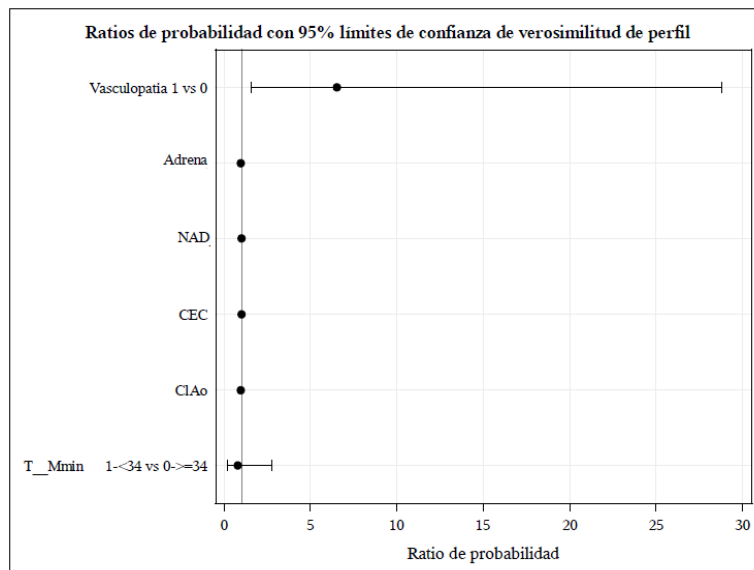


Figura 115. Ratios de probabilidad de los predictores de endotoxemia.

TRANSFUSIONES INTRAOPERATORIAS

Hemos observado una tendencia a la asociación entre la endotoxemia elevada y las transfusiones intraoperatorias, no se ha podido realizar el análisis ya que los modelos no convergen.

COMPLICACIONES DIGESTIVAS

Hemos observado una tendencia a la asociación entre la endotoxemia elevada y la aparición de complicaciones digestivas, dado el número pequeño de casos de complicaciones digestivas no se puede realizar el análisis multivariante ya que los modelos no convergen.

COMPLICACIONES DIGESTIVAS IMPORTANTES

Hemos observado que la endotoxemia se asocia de forma independiente con las complicaciones digestivas importantes.

No obstante, existe un amplio intervalo de confianza, probablemente debido al escaso número de complicaciones digestivas importantes (n=5).

Tabla 100. Estudio univariante y multivariante que muestra la relación entre las complicaciones digestivas importantes y las variables estudiadas.

VARIABLE	UNIVARIANTE	MULTIVARIANTE
EDT $\geq 0,4$	5,79 (0,91-46,19) *	11 (1,07-260,57)*
IMC ≥ 30	8 (1,13-159,67) *	3,13 (0,29-72,1)
APACHE II	0,99 (0,99-1) **	1,21 (0,98-1,58)

*P<0,05, ** P<0,01, *** P<0,001

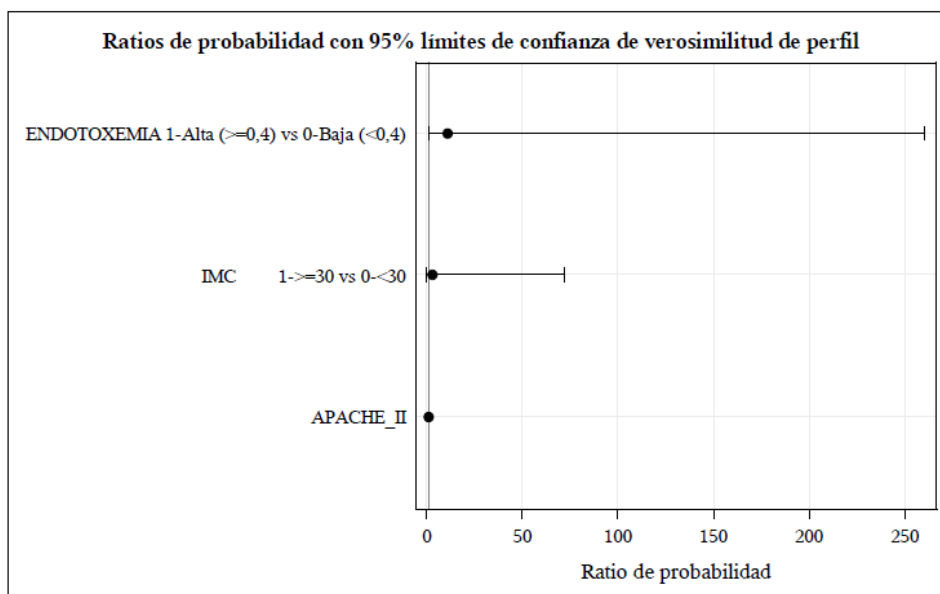


Figura 116. Ratio de probabilidad del análisis multivariante.

INFECCIÓN PRECOZ

Al observarse únicamente 4 complicaciones infecciones precoces no se puede realizar el estudio multivariante ya que los modelos no convergen.

En la tabla a continuación mostramos la ausencia de relación de la infección precoz con las diferentes variables preoperatorias que no permite la realización del análisis multivariante.

Tabla 101. Estudio univariante entre la endotoxemia y factores de riesgo preoperatorios.

VARIABLE	OR	Valor p
>80 AÑOS	<0,001 (-,5,03)	0,96
IMC ≥ 30	6,37 (0,78-131,62)	0,01
HTA	0,39 (0,045-3,39)	0,36
DM	0,53 (0,02-4,26)	0,58
Vasculopatía	2,53 (0,12-21,63)	0,44
Fumador	1,3 (0,06-10,76)	0,82
I.Renal	<0,001 (-,5,03)	0,96

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

La endotoxemia transitoria en pacientes sometidos a cirugía cardiaca con CEC ha sido ampliamente estudiada y reconocida^{82,83}. No obstante aun hoy día la endotoxemia tras la cirugía cardiaca sigue siendo un tema controvertido. Algunos problemas de los estudios son debidos tanto al bajo número de pacientes, al uso de diferentes técnicas quirúrgico/anestésicas, como a los diferentes métodos de determinación de la endotoxina. Además, muchos de ellos no han sido capaces de correlacionar los niveles de endotoxemia con los parámetros clínicos, ni establecer factores pronósticos de endotoxemia.

En nuestro estudio se observó endotoxemia en un 21,5% de los pacientes operados del corazón mediante circulación extracorpórea, pero lo fue en grado moderado. Las complicaciones no fueron graves y la mortalidad escasa (5,6%) en relación al riesgo estimado (8%). Hemos observado que los pacientes que padecen vasculopatía periférica tienen más riesgo de presentar endotoxemia, hallazgo que deberá alertar al clínico ya desde el preoperatorio. Por otra parte, es un hecho novedoso y de vital importancia que la endotoxemia se relacione con las transfusiones. En este sentido es importantísimo llevar a cabo nuevas investigaciones que determinen la veracidad de estos resultados.

En la práctica totalidad de los estudios publicados la técnica empleada para la determinación de la endotoxemia fue el LAL^{32,34,82}, existiendo únicamente un artículo publicado en el que se determina la endotoxemia con la técnica de EAA⁸⁵, motivo por el que se podría decir que nuestro estudio es pionero en este campo.

A su vez, gran parte de la evidencia publicada data de los años 80, desde el primer estudio publicado en 1987⁸³, hasta el inicio del 2000. Desde esta época y hasta la realización de nuestro estudio, se han producido grandes avances en el ámbito de la circulación extracorpórea, que implican tanto a las técnicas quirúrgicas como anestésicas, con mejoría de la biocompatibilidad de los materiales y mejoras tecnológicas que persiguen el objetivo de mejorar los resultados de la cirugía cardiaca minimizando la respuesta inflamatoria.

La técnica EAA es útil para estratificar el riesgo en pacientes con sepsis severa confirmando el diagnóstico de infección por BGN. El estudio MEDIC demostró que valores de EAA superiores a 0,6 se asociaban con una odds ratio de 3 al desarrollo de

sepsis severa y con una odds ratio de 5 a sufrir infección por BGN con un aumento significativo de la mortalidad en UCI y hospitalaria⁷⁶. Quedan dudas sobre las implicaciones pronósticas que tienen los niveles intermedios de EAA. Este mismo estudio no consiguió demostrar relación entre la infección por BGN ni la mortalidad con estos niveles intermedios de endotoxina.

Se podría decir que la endotoxemia se produce por dos mecanismos: infección por gram negativos y por traslocación bacteriana desde el tracto gastrointestinal. El objetivo de nuestro estudio es detectar aquellos niveles de endotoxina que trasladados desde el tracto gastrointestinal son capaces de estimular o potenciar la respuesta inflamatoria relacionada con la CEC, contribuyendo a la aparición de complicaciones y tal vez la muerte. Estos niveles seguramente son inferiores a aquellos niveles de endotoxemia que confirman una infección por BGN y que son capaces de ocasionar una sepsis severa, es decir, niveles inferiores a 0,6 EA.

Actualmente existe la posibilidad de eliminar la endotoxina mediante técnicas de depuración extracorpóreas, hecho que abre las puertas para seguir investigando en este campo. Estas técnicas se podrían estudiar en el postoperatorio de cirugía cardíaca, en aquellos casos que de confirmarse una endotoxemia elevada.

A continuación se discutirán los resultados obtenidos tras el análisis estadístico.

ENDOTOXEMIA

TÉCNICA DIAGNÓSTICA

A diferencia de la literatura existente, en nuestro estudio únicamente se ha detectado endotoxemia elevada en un paciente e intermedia en 23, son múltiples los factores que pueden explicar la disparidad de resultados entre la literatura existente y nuestro estudio.

Aunque está ampliamente reconocido que durante la CEC se produce una liberación de endotoxinas a la circulación del paciente y, como hemos citado anteriormente, algunos grupos han llegado a documentarla hasta en un 100% de los casos³⁹, la magnitud difiere de forma considerable entre los diferentes estudios^{34,85}. Tal vez se podría deber tanto a las diferentes técnicas analíticas, contaminación de materiales quirúrgicos como a la época del estudio (evolución de técnicas, materiales...).

En la mayoría de estudios realizados, la estimación de la endotoxemia durante la CEC se ha realizado con el test tradicional de LAL, test que ha demostrado tener limitaciones importantes al realizarse en líquidos biológicos. Por este motivo a lo largo de la historia se han intentado encontrar pruebas alternativas para la detección de endotoxinas en sangre.

En 1998¹⁰⁶ se publicó la aparición de una nueva prueba para la determinación de la endotoxina, el test de quimioluminiscencia EAA, un test rápido y fácil para la detección de endotoxinas en sangre total. A raíz del ensayo clínico MEDIC⁷⁶, estudio multicéntrico de detección de endotoxina en pacientes críticos que se realizó en unidades de cuidados intensivos de América del Norte y Europa, el EAA recibió la aprobación de la FDA y de la agencia Europea reguladora en el año 2004¹⁰⁷ para la detección de endotoxinas en sangre.

El estudio MEDIC demostró la asociación de niveles elevados de EAA (>0,6 EA) con un riesgo creciente de presentar infección por BGN, desarrollar sepsis, así como un mayor riesgo de mortalidad. Además, tras analizar un total de 97 pacientes sanos se obtuvieron los siguientes resultados: 90 tuvieron valores de EAA por debajo de 0,4; 7 entre 0,4-0,6 y ningún paciente presentó niveles por encima de 0.6 EA. De esta manera se establecieron los siguientes puntos de corte para definir unos niveles de endotoxemia, siendo bajos si EAA <0,4 medios entre 0,4-0,59 y altos si $\geq 0,6$. Paralelamente, se

realizó el Test EAA a 857 pacientes en el momento del ingreso en la UCI, el riesgo de sepsis severa fue del 4,9%, 9,2% y 13,2% con una mortalidad en UCI del 10,9%, 13,2% y 16,8% para pacientes con niveles bajos, medios y altos de EA, respectivamente. Finalmente, se estableció una sensibilidad del 85,3%, una especificidad del 44% y un valor predictivo negativo del 97% para el diagnóstico de infección por BGN.

Existen ya múltiples estudios en diferentes grupos de poblaciones (politraumáticos, pacientes pediátricos críticos, trasplante de órganos...) ¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ en los que se ha utilizado este método para estudiar la endotoxemia. En todos ellos se consigue demostrar la relación entre niveles elevados de endotoxemia $\geq 0,6$ la presencia sepsis severa y la mortalidad en la UCI.

En el postoperatorio de cirugía cardíaca la mayoría de los estudios publicados ^{34,82,110} en que detectan hasta un 100% de endotoxemia usan la técnica LAL para su detección. La poca fiabilidad del Test LAL al realizarse en líquidos biológicos ha sido demostrada ⁸⁷ por los autores del estudio MEDIC al comparar los resultados obtenidos al realizar el test EAA con los obtenidos mediante el test LAL. Los datos reflejan que los niveles de EAA se asocian con infección por BGN y con el diagnóstico de sepsis, pero que esta correlación no se observa al realizar el test LAL.

Existe una gran discrepancia en los puntos de corte establecidos para el diagnóstico de endotoxemia entre los diferentes estudios publicados. En el ámbito de cirugía cardíaca, y usando la técnica de LAL, la mayoría de los estudios han publicado como presencia de endotoxemia aquella que se encuentra por encima del rango de detección del test es decir >5 pg/ml de endotoxemia ^{35, 38, 39, 110}, mientras que otros usan el punto de corte en >20 ng/ml ⁷⁵ lo que equivale en todos los casos a valores muy inferiores a los correspondientes con EAA de 0,4.

Los niveles de corte definidos a raíz del estudio MEDIC y confirmados en estudios posteriores se establecieron en relación al riesgo de presentar tanto infección como sepsis severa por BGN. En nuestro caso, al determinar la endotoxemia, no esperábamos observar valores superiores a 0,6 ya que estos son los que se relacionan con infección activa por BGN, sino niveles inferiores de endotoxina traslocados a través de una membrana intestinal alterada, capaces de contribuir a la respuesta inflamatoria presente en la CEC.

Diversos grupos que han estudiado las implicaciones pronósticas de la endotoxemia en pacientes críticos, también han usado como punto de corte 0,4 en lugar de 0,6^{85,108,111}. Por otra parte, un estudio previo al MEDIC⁸⁷ pero realizado por los mismos autores, encontró una relación estadísticamente significativa entre niveles intermedios de EA con las infecciones por BGN y con el recuento de leucocitos, no así con la mortalidad ni con las escalas de gravedad.

Tal vez el único estudio realizado en cirugía cardíaca en adultos en el que se realiza el estudio de endotoxemia usando el test EAA es el de Klein et al⁸⁵, estudio en el que encontraron endotoxemia con EAA $\geq 0,4$ hasta en un 44,2% de los pacientes al final de la CEC y con EAA $\geq 0,6$ en un 7,7%, siendo la prevalencia mucho menor que en la mayoría de estudios previos en los que se detectaba hasta en un 100%^{34,82,110}.

En cirugía cardíaca pediátrica¹¹² se ha realizado también un estudio en pacientes tratados de cardiopatías congénitas, en él se analizó el riesgo de lesión de la barrera intestinal así como la endotoxemia medida con el EAA estableciendo como punto de corte de 0,4 EA, relacionándolo con mayores scores de gravedad y mayor estancia en UCI.

Ante la evidencia descrita, decidimos estudiar la implicación pronóstica de la endotoxemia estableciendo como punto de corte niveles $\geq 0,4$ EA.

MOMENTO DE LA DETERMINACIÓN

Aunque tradicionalmente se ha atribuido la endotoxemia tanto en el contexto de cirugía cardíaca como en el de otras patologías (quemados, traumáticos, cirugías mayores^{78,109}...) a la traslocación bacteriana, en el ámbito de la cirugía cardíaca se han postulado otros orígenes de endotoxemia atribuibles a la misma. Tanto la posible contaminación del material utilizado durante la cirugía (líquidos, tubuladuras, reservorios...), así como los procedimientos al inicio de la intervención (canulación de vías^{36,84}, esternotomía...) y la administración de antibióticos al inicio de la cirugía, podrían ser los responsables de un pico inicial de endotoxemia. Este pico inicial, aunque de muy baja magnitud, podría generar un daño intestinal y predisponer a traslocaciones posteriores^{32,34}.

La curva de liberación de las endotoxinas ha sido ampliamente estudiada, y aunque parece que en el momento de la inducción anestésica ya se puedan detectar niveles bajos de endotoxinas circulantes, tras la liberación del pinzamiento aórtico se produce el pico máximo de endotoxemia, con un segundo pico entre las 2 y las 6 horas tras el final de la CEC y manteniéndose elevada hasta el 5º día del postoperatorio^{32,34-36,39,40,81-84}.

En relación a la dinámica de la endotoxemia, en nuestro estudio realizamos una única determinación de la endotoxina dentro de la primera hora del ingreso en la unidad, con el objetivo de obtener la muestra durante el segundo pico de endotoxemia, que se produce a las 2 horas de finalizada la intervención, y que según la literatura es inferior al obtenido tras el despinzamiento aórtico pero de magnitud igualmente relevante.

La contaminación de los líquidos como origen de la endotoxemia se ha estudiado ampliamente. Andersen en el 87⁸³ detectó endotoxinas en las soluciones endovenosas, cardioplegia, en los líquidos de cebado y en el hielo utilizado para inducir la hipotermia, datos que años más tarde Jansen corroboró¹¹⁰ al demostrar la contaminación de los líquidos de cebado, aunque no encontró relación entre la misma y los niveles de endotoxinas en la sangre de los pacientes durante la CEC. Años más tarde, se publicaron diversos estudios que descartaron la contaminación de líquidos como foco de endotoxemia^{36,40}. Tal vez estos resultados difieren de los históricos por mayor

esterilidad de líquidos y materiales y aunque nosotros no hemos estudiado la presencia de endotoxinas en los líquidos, hoy en día se da por hecho la esterilidad de éstos.

CRITERIOS DE ALTO RIESGO DE ENDOTOXEMIA

La endotoxemia se ha relacionado con mayor riesgo de complicaciones postoperatorias^{36,108,109}. Por este motivo, la determinación del grupo de pacientes con mayor riesgo de presentar endotoxemia es aun hoy en día un objeto en estudio.

En un estudio retrospectivo realizado en 5.349 pacientes¹¹³, analizaron los factores de riesgo de presentar complicaciones gastrointestinales en el postoperatorio de cirugía cardíaca. Los resultados reflejaron mayor índice de complicaciones en aquellos pacientes con clase funcional IV de la NYHA, vasculopatía periférica y los sometidos a revascularización de 3 o más vasos. Como variables intraoperatorias de mayor riesgo de complicaciones se encontraron el tiempo de isquemia y las transfusiones¹¹³.

Otro estudio retrospectivo en 10.976 pacientes¹¹⁴ evaluó factores pronósticos de riesgo de isquemia intestinal encontrando en el estudio univariante la edad mayor a 80 años, la FE inferior al 30% y los tiempos de CEC e isquemia como factores de riesgo de isquemia intestinal. El estudio multivariante reflejó la edad, necesidad de soporte inotrópico, HD y FA postoperatorias como factores independientes de riesgo de isquemia intestinal.

Años más tarde, en 2010 Oliveira⁴ observó una incidencia de sepsis en pacientes en el postoperatorio de cirugía cardíaca de un 0,39%. Como principales predictores de infección encontró IMC ≥ 40 Kg/m², hemodiálisis preoperatoria, shock cardiogénico preoperatorio, edad ≥ 85 años, tratamiento inmunosupresor previo, DM, CEC ≥ 200 minutos, uso de balón de contrapulsación e intervención de más de 3 vasos.

Al observar los resultados de los estudios, se podría llegar a concluir que aquellos pacientes que presentan mayor compromiso del riesgo intestinal preoperatorio (edad avanzada, situación de insuficiencia cardíaca congestiva, vasculopatía periférica, FE baja, diabetes...) e intraoperatorio (tiempos de CEC e isquemia largos, medicación

vasoconstrictora, uso de balón de contrapulsación...) presentan mayor riesgo de sufrir hipoperfusión esplácnica, y por lo tanto traslocación bacteriana y endotoxemia.

Se ha estudiado ampliamente la endotoxemia en relación a diferentes situaciones tanto preoperatorias como intraoperatorias, tipo de flujo³⁵, tiempos de CEC e isquemia^{75,82,110}, situación hemodinámica, transfusiones... todo ellos con resultados muy dispares^{75,83}.

FACTORES PREOPERATORIOS

FACTORES DEMOGRÁFICOS

No hemos observado relación entre los factores demográficos estudiados (edad, sexo e IMC) y la endotoxemia. Queda bien reflejado en múltiples estudios que la evolución postoperatoria de los pacientes de mayor edad (>80 años) depende principalmente de la comorbilidad y no a la edad en sí misma^{45,115}. En el análisis univariante, hemos observado que los pacientes de edad muy avanzada y los obesos son los que presentan de forma significativa mayor estancia postoperatoria, pero dada la falta de asociación con la endotoxemia, pensamos que esto se debe a otros motivos diferentes a la presencia de esta.

ANTECEDENTES

Basándonos en la literatura existente, presumimos que aquellos pacientes con una FE baja, entendiendo baja como FE <35%, así como los pacientes con vasculopatía periférica, DM e insuficiencia renal preoperatoria presentan mayor riesgo de endotoxemia. Sin embargo, nuestros resultados únicamente reflejan que aquellos pacientes con antecedentes de vasculopatía periférica son los que presentan endotoxemia, sin encontrar relación entre los factores de riesgo cardiovascular (HTA, DM, DLP) ni la presencia de insuficiencia renal preoperatoria.

Podríamos explicar la asociación entre la vasculopatía periférica y la endotoxemia asumiendo que los pacientes con vasculopatía periférica tienen a su vez un compromiso de la circulación mesentérica que favorezca la hipoperfusión intestinal durante la CEC y posterior traslocación bacteriana.

Al analizar la relación entre el tipo de cirugía y la endotoxemia, observamos que los pacientes intervenidos de patología valvular tienen menor tendencia a presentar

endotoxemia que los intervenidos de cirugía coronaria, aunque sin llegar a la significación estadística.

Tal vez esto se pueda explicar por estar incluida dentro de la cirugía valvular la que afecta tanto a la válvula aórtica como a la mitral, dos entidades que se comportan de forma completamente diferente. Mientras que los pacientes intervenidos de cirugía valvular aórtica suelen ser pacientes con buena clase funcional preoperatoria y poca repercusión sistémica, los intervenidos de valvulopatía mitral frecuentemente acostumbran a presentar peor clase funcional con episodios preoperatorios de IC. Tal vez si hubiésemos estudiado la cirugía valvular por separado los resultados habrían resultado diferentes.

Otro hecho que podría ayudar a justificar estos resultados sería la mayor complejidad de los pacientes intervenidos de revascularización miocárdica. En la actualidad el tratamiento principal de la cardiopatía isquémica es la reperfusión mediante cateterismo cardiaco, únicamente los pacientes con peor anatomía coronaria, con lesiones de múltiples vasos y pero estado funcional son los que se intervienen.

EuroSCORE

Recientemente se ha desarrollado una nueva versión del EuroSCORE, el EuroSCORE II que estima mejor la evolución del paciente en el postoperatorio de cirugía cardíaca⁶⁵. Nosotros iniciamos el estudio en el año 2011, un año antes de la aparición de esta nueva versión, por lo que hemos calculado el EuroSCORE. La mediana de obtenida es de 7 puntos, puntuación que sobreestima como ya es sabido, la mortalidad postoperatoria al predecir una mortalidad de 8,6%, mientras que en nuestra muestra la mortalidad ha sido del 5,6%. No obstante un EuroSCORE de 7 nos informa de que nuestra muestra de pacientes presenta un riesgo quirúrgico, al menos, alto.

En nuestro estudio no hemos observado relación entre el EuroSCORE y la endotoxemia, resultados no contrastables con la literatura dado que no hemos encontrado ningún estudio que correlacione la presencia del EuroSCORE con la endotoxemia.

FACTORES INTRAOPERATORIOS

CARÁCTER DE LA CIRUGÍA

En el estudio únicamente se ha realizado la determinación de endotoxina a 3 pacientes intervenidos de forma emergente y a 5 intervenidos con carácter urgente. Esto es debido a que la determinación de la endotoxina era realizada por los técnicos de laboratorio de microbiología durante la jornada laboral habitual. Aunque no hemos conseguido demostrar relación estadísticamente significativa entre la prioridad de la cirugía y la endotoxemia cabe destacar que dos de las tres determinaciones realizadas en cirugías emergentes presentaron endotoxemia elevada.

TIEMPOS DE CEC E ISQUEMIA

Los múltiples estudios sobre la relación entre la endotoxemia y la duración de la CEC y la isquemia han generado resultados dispares, ya que mientras que algunos grupos han conseguido encontrar relación entre la endotoxemia y el tiempo de CEC⁸² otros no han conseguido establecer dicha asociación⁷⁵.

En 1994 Jansen¹¹⁰ observó endotoxemia en el 100% de los pacientes en el postoperatorio de cirugía cardíaca, aun sin presentar aquellos factores de riesgo preoperatorio previamente descritos, puesto que sus pacientes eran coronarios sin clínica de IC previa y con buena función preoperatoria. Encontraron una relación estadísticamente significativa entre los niveles de endotoxemia y la TAM, tiempo de isquemia y estado hipo-oncótico durante la CEC como factores de riesgo intraoperatorio. A pesar de detectar endotoxemia, del total de la muestra ningún paciente presentó complicaciones postoperatorias.

Tres años más tarde, Martínez-Pellus³⁵ al estudiar los factores asociados a la presencia de endotoxemia obtuvo en el análisis univariante un mayor riesgo de endotoxemia en aquellos pacientes con mayor concentración colónica de BGN, mayor duración de CEC e isquemia y tipo de flujo no pulsátil. No obstante, el análisis multivariante mostró únicamente relación entre el desarrollo de endotoxemia y la concentración colónica de BGN y el tipo de flujo no pulsátil.

Tal vez el estudio más reciente es el de Klein⁸⁵, que al estudiar la prevalencia de endotoxemia en 54 pacientes adultos sometidos a bypass aortocoronario mediante el EAA detectó una relación estadísticamente significativa entre la EA y la duración de la cirugía ($p = 0,02$).

Los resultados de nuestro estudio están en la línea de la aquellos que no consiguen demostrar mayor endotoxemia en relación a los tiempos quirúrgicos (CEC >120 min y CIAo >90 min)^{35,75}. No obstante en nuestro estudio, solo ha habido 4 cirugías largas, tal vez si la el número de cirugías largas hubiera sido superior podríamos haber encontrado una asociación.

El papel de la CEC en la presencia de endotoxemia en el postoperatorio de cirugía cardiaca también ha sido tradicionalmente un tema controvertido. Aunque la endotoxemia asociada a la cirugía cardiaca se ha relacionado predominantemente al uso de la CEC⁸², hay muchos estudios que demuestran la presencia de respuesta inflamatoria^{41,49} y la endotoxemia en la cirugía realizada sin CEC, aunque con niveles inferiores en la cirugía realizada sin CEC⁴⁰.

SITUACIÓN HEMODINÁMICA EN QUIRÓFANO

Durante la intervención quirúrgica son muchas las situaciones que pueden favorecer el daño de la barrera intestinal. Como ya se ha mencionado con anterioridad la irrigación intestinal es especialmente sensible a las situaciones de hipotensión arterial, dada la peculiar irrigación de las vellosidades intestinales. Además, con el objetivo de contrarrestar la situación de inestabilidad hemodinámica, durante la intervención se utilizan aminas vasoactivas como son la adrenalina y la noradrenalina, ambas con un potente efecto vasoconstrictor. Tanto la situación de hipotensión arterial como el uso de aminas vasoactivas pueden comprometer el flujo esplácnico favoreciendo a su vez la lesión de la barrera intestinal, traslocación bacteriana y endotoxemia^{36,110}.

A lo largo de los años se ha producido un gran avance en el manejo anestésico de los pacientes intervenidos de cirugía cardiaca, de manera que durante la intervención se mantiene de forma estricta una TAM alrededor de 60 mmHg, una FC de 60 lpm y el IC alrededor de 2 l/min/m², datos que se ven reflejados en nuestro estudio. Esta estabilidad hemodinámica durante la intervención, aunque sea a expensas de administrar aminas vasoactivas, puede ser la responsable del mantenimiento de la irrigación intestinal y por

lo tanto de la ausencia de relación que hemos detectado entre la presencia de endotoxemia y los parámetros hemodinámicos y requerimiento de aminas, datos que por otro lado ya se han ido observando en diferentes estudios⁸².

HIPOTERMIA

Desde la década de los 60 la hipotermia se convirtió en una práctica habitual en la cirugía cardíaca debido a su efecto en la disminución de la demanda de oxígeno y aumento de la tolerancia a la isquemia al favorecer una disminución del metabolismo tisular. Con el objetivo de minimizar los daños ocasionados por esta situación de bajo gasto, en la mayoría de las cirugías cardíacas con circulación extracorpórea se usaba la hipotermia profunda. Esta práctica fue habitual hasta la reintroducción de la CEC tibia entre 1991 y 1992¹¹⁶ y posteriormente, normotermia, como es el caso de nuestros pacientes, cuya temperatura media se haya alrededor de los 35°C.

Aunque está ampliamente reconocido el efecto beneficioso de la hipotermia en la protección tanto cardíaca como neurológica frente a la isquemia de la CEC¹¹⁶, esta técnica no está exenta de efectos secundarios indeseados entre los que se encuentran la vasoplegia, la lesión pulmonar y la estimulación de la respuesta inflamatoria. La hipotermia moderada (28°C-32°C) se asocia a un aumento de la permeabilidad capilar, leucocitosis, inhibición de los factores de la coagulación, mayor disfunción renal, hepática y pulmonar, y se genera la activación de la proteína C, del complemento, y de la serie blanca como: C3a, neutrófilos, linfocitos, monocitos, elastasas de granulocitos, citoquinas (Il-6, Il-8, Il-1b FNTa)⁸.

Por otro lado, la hipotermia puede generar disminución de la motilidad intestinal, isquemia intestinal y endotoxemia⁸¹. Las endotoxinas circulantes en condiciones normales son detoxificadas por las células de Kupffer hepáticas. Sin embargo, este proceso no ocurre como consecuencia del efecto depresor de actividades enzimáticas ocasionadas por la hipotermia⁸¹.

Además, la hipotermia genera vasoconstricción generalizada incluyendo el territorio esplácnico, lo que puede conducir a la isquemia intestinal, disminución de la motilidad vellositaria¹¹⁷ y disminución de la actividad enzimática favoreciendo todo esto la traslocación bacteriana y endotoxemia.

Debido a todos estos efectos indeseados se ha producido un incremento del interés en el uso de la CEC con hipotermia ligera o superficial (entre 32 y 35°C) o normotermia en

lugar de la hipotermia. Diversos estudios¹¹⁸ sugirieron que el consumo miocárdico de oxígeno a 37°C se reduce en un 90% aproximadamente al realizar paro circulatorio. Si este paro circulatorio se asocia a hipotermia leve (32-34°C), se llega conseguir hasta un 95-97% reducción de consumo miocárdico. Estos resultados son similares a los obtenidos al realizar hipotermia profunda, en cuanto al daño ocasionado por la isquemia, y sin demostrarse mayor riesgo neurológico.

Desde los inicios de la cirugía cardíaca se han producido numerosos cambios, incluyendo técnicas mínimamente invasivas, uso de nuevos antifibrinolíticos... Sin embargo, desde el punto de vista de la fisiología y el manejo de ésta, tal vez el cambio más sustancial ha sido el aumento de la temperatura corporal durante la CEC.

La mayoría de los estudios publicados sobre endotoxemia en cirugía cardíaca datan de las décadas 80-90, en las que la práctica habitual era la realización de la cirugía cardíaca con hipotermias profundas o medias^{32,34,35,37-40,75,82,119}.

Nuestro estudio, al igual que el de Klein⁸⁵, se realizó con hipotermia leve o normotermia, tal vez este hecho colabore en explicar nuestros resultados. Si bien la T^a mínima durante la intervención de nuestra muestra fue de 34° (DS 0.16), en 3 pacientes se realizó hipotermia profunda a 27°. Los 3 casos fueron pacientes operados de disección aórtica, sólo en uno de ellos obtuvimos unos niveles de endotoxemia superiores a 0,4 EA. Se realizó hipotermia moderada entre 32-34°C a 4 pacientes más, ninguno de este grupo presentó niveles de EA $\geq 0,4$. No observamos relación entre la endotoxemia y el grado de hipotermia (ni como variable continua ni dicotomizada a menos de 34°C). No obstante, sí que parece haber una tendencia a la asociación (OR 285 (1,93-999) p <0.1) entre la nueva variable establecida de “inflamación” y la hipotermia, lo que coincide con los conocimientos previos⁸¹ consistentes en que la hipotermia estimula la respuesta inflamatoria.

TRANSFUSIONES EN QUIRÓFANO

Aunque la transfusión de hematíes puede salvar vidas, esta medida no está exenta de riesgo. Es extensamente reconocido que en los pacientes críticos, las transfusiones de glóbulos rojos se asocian con una mayor morbilidad y mortalidad. Los mecanismos responsables siguen siendo desconocidos. Ya en 1999 Fransen⁵⁰ demostró la contribución de las transfusiones intraoperatorias a la respuesta inflamatoria tras de la cirugía cardíaca. En las unidades de glóbulos rojos almacenadas se produce una

activación de las células inflamatorias y mediadores humorales. Estos mediadores humorales de la inflamación activan la fracción C3 y C5 del complemento, aumentan los niveles de citocinas como son la IL-6 y el TNF. Una de las hipótesis es que la transfusión proporciona grandes cantidades de hierro al sistema de monocitos/macrófagos induciendo una respuesta inflamatoria¹⁹. Además desde hace más de 20 años, múltiples estudios observacionales demuestran sobre todo una relación entre la transfusión y la infección postoperatoria^{120,121}. En los estudios más antiguos el efecto de las transfusiones puede haber sido en parte relacionado con la contaminación bacteriana por la manipulación de las vías y métodos de manipulación y almacenamiento de la sangre. Sin embargo, estudios posteriores en los que las medidas de asepsia son extremas continúan demostrando esta asociación¹²¹.

No existe literatura relativa a la asociación entre la endotoxemia en el postoperatorio de cirugía cardíaca y la transfusión de hemoderivados. Nosotros hemos observado que aquellos pacientes a los que se les transfundieron concentrados de hematíes durante la intervención presentaron mayor endotoxemia. Tal vez la respuesta inflamatoria inducida por la transfusión colabore en la respuesta inflamatoria propia de la cirugía cardíaca y sea la suma de ambas la que favorezca la aparición de la endotoxemia.

PROFILAXIS ANTIBIÓTICA

La profilaxis antibiótica se realiza en todos los pacientes con cefazolina y en los alérgicos a la penicilina con vancomicina. Además, a los pacientes ingresados previamente en UCI o unidad coronaria durante más de 72 horas, provenientes de otro hospital o con tiempos de CEC >120 min, se les administra una dosis única de gentamicina en quirófano.

Hemos observado que aquellos pacientes que recibieron gentamicina tienen una tendencia a presentar más endotoxemia, esto tal vez sea justificado por tratarse de pacientes de mayor complejidad que son aquellos que precisamente reciben este antibiótico en particular. Otra explicación posible es que al tratarse de un antibiótico activo frente a BGN, al destruir parte de la flora intestinal compuesta principalmente por BGN aumenta la carga de endotoxina intestinal potencialmente traslocable, teoría ya propuesta por Riddington³⁴ quien observa un pico de endotoxemia tras la administración de cefuroxima, cefalosporina de 2ª generación activa frente a enterobacterias.

IMPLICACIÓN PRONÓSTICA DE LA ENDOTOXEMIA

El manejo postoperatorio del paciente operado de cirugía cardíaca requiere un estricto control hemodinámico, ya sea usando vasoconstrictores, vasodilatadores o fármacos inotropos positivos. Por este motivo, las medianas tanto de la TA como del IC se mantuvieron prácticamente dentro de la normalidad durante todo el tiempo del estudio. No obstante, hemos observado que aquellos pacientes con mayor endotoxemia presentaron mayor tendencia a la taquicardia, a presentar saturación venosa más baja y tuvieron mayor requerimiento de dobutamina en algún momento durante los 4 primeros días del postoperatorio. Estas determinaciones nos indican la existencia de un “Síndrome de bajo gasto en el postoperatorio de cirugía cardíaca” y el hecho de que estas medidas se asocien estadísticamente con la endotoxemia nos hace suponer que el “síndrome de bajo gasto en el postoperatorio de cirugía cardíaca” se relaciona a su vez con la endotoxemia.

En el momento del ingreso en UCI, es habitual observar una situación de hemoconcentración debido a la política restrictiva de aporte de volumen durante la intervención quirúrgica, que en ocasiones obliga a realizar un aporte generoso de este durante las primeras horas de ingreso en UCI. Observamos que el grupo de pacientes endotoxémicos presentaron mayor taquicardia durante las primeras 6 horas del ingreso, lo que puede ser el reflejo de una situación de hipovolemia relativa que obliga a un mayor aporte de volumen en el postoperatorio. El mayor aporte de volumen en este grupo de pacientes con endotoxemia elevada sería el responsable de la hemodilución en pacientes con cierto grado de anemia, reflejado en niveles más bajos de Hto/Hb a las 6 horas del ingreso. Por otro lado el aporte de volumen en forma de suero salino, bicarbonato y CH podrían ser los responsables de la elevación significativa del HCO₃ el 1º día, del Na el 2º día y del Hb/Hto el 4º día en el grupo de pacientes endotoxémicos.

RESPUESTA INFLAMATORIA

La respuesta inflamatoria se define como una serie de alteraciones clínicas, fisiológicas y analíticas asociadas a gran variedad de insultos no infecciosos incluyendo la cirugía cardíaca. La mayoría de los pacientes presentan SIRS tras la cirugía cardíaca debido al trauma quirúrgico, lesión por isquemia reperfusión, hemodilución, hipotermia, activación por contacto y, finalmente, endotoxemia.

La presencia de una respuesta inflamatoria tras la cirugía cardíaca es un hecho extensamente estudiado y reconocido¹²²⁻¹²⁴. No obstante aun hoy en día existen múltiples dudas y controversias en cuanto su relación con la endotoxemia y las interleuquinas así como las implicaciones clínicas de los niveles elevados de citoquinas.

Como refleja en su estudio MacCallum¹²⁵, la gran mayoría de los pacientes que ingresan en UCI tras la cirugía cardíaca presentan en algún momento criterios de SIRS, sin que tenga relación con la disfunción orgánica, mayor estancia en UCI ni mayor mortalidad. No obstante, definir aquellos pacientes que presentan mayor estado inflamatorio podría facilitar la instauración de medidas que, dirigidas a esta población de riesgo, se podrían beneficiar de ellas.

Nee en 2013⁵⁷ estudió la SIRS severa (SIRS más disfunción de 1 órgano) en el postoperatorio de cirugía cardíaca, encontrándola en un 17,4% de SIRS severa del total de 85 pacientes estudiados. El grupo de SIRS severo presentaba mayor edad, peor creatinina preoperatoria, necesitó mayor dosis de adrenalina y noradrenalina durante la intervención y en el postoperatorio mayor duración de ventilación mecánica, estancias en UCI y hospital más largas y mayor mortalidad.

En nuestro estudio ha quedado bien demostrada la existencia de la respuesta inflamatoria tanto clínica como analítica. Hemos observado que hasta un 44% de los pacientes cumplen criterios de SIRS en algún momento dentro de los 4 primeros días del ingreso en la UCI.

Los leucocitos se encuentran dentro de los marcadores analíticos de la inflamación y es habitual observar leucocitosis en el postoperatorio inmediato^{75,123}. Hemos observado una elevación de leucocitos, máxima en el momento del ingreso, aunque no lo hemos

podido relacionar con la endotoxemia. Sin embargo, sí se ha demostrado una relación entre la endotoxemia alta y el recuento de bandas en el momento del ingreso y los eosinófilos al 2^a día, independientemente de la presencia de infección.

Coincidiendo con la extensa evidencia científica^{36,123,126} hemos observado una elevación de la PCR en el global de la muestra. Los pacientes con endotoxemia elevada presentan un pico precoz al 2^o día, que se mantiene a lo largo del tiempo, en comparación a los pacientes con endotoxemia baja que presentan un pico más tardío, al 3^o día, y que disminuye más rápidamente. Además, hemos observado unos niveles significativamente mayores en el grupo de endotoxemia alta al ingreso y al 4^o día. Esta relación cambia al excluir del estudio los pacientes infectados, en este subgrupo de pacientes los “inflamados, no infectados” la relación entre la endotoxemia elevada y la PCR elevada es al 2^o día de evolución.

La elevación de la PCR en los primeros días parece ser un hecho habitual y sin trascendencia clínica. No obstante, la elevación más allá del 3^o día puede estar relacionada con la presencia de complicaciones. Boelke¹²⁷ observó una que persistencia de elevación de la PCR a partir del 2^o se relacionaba con la presencia de infección postoperatoria. Recientemente se han publicado conclusiones similares en niños tras la cirugía cardíaca¹²², Jaworski observa que existe una elevación de la PCR postoperatoria incluso en ausencia de infección con un pico máximo el segundo día y descenso posterior. No obstante, si al 3^o día sigue elevada o en ascenso, recomiendan replantear el diagnóstico diferencial con la infección. Este mismo artículo concluye que no hay correlación entre PCR y la severidad del estado general.

Resultados similares se han observado en diferentes poblaciones. Valenza¹⁰⁹, al estudiar la endotoxemia un una población postquirúrgica detectó que aquellos pacientes con niveles elevados de endotoxemia, el recuento de células blancas, los criterios de SIRS y lactato no disminuían de forma significativa al día siguiente de la intervención, al contrario de lo que pasa en los grupos de endotoxemia baja y media. Esto ocurría independientemente de presentar en el momento del ingreso datos de inflamación similares en los diferentes grupos de endotoxemia, alta, media y baja.

La procalcitonina es un péptido que ha despertado un gran interés en los últimos años por su papel como mediador secundario en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), especialmente por su utilidad para el diagnóstico diferencial de la

de sepsis. En condiciones normales es sintetizada en pequeñas cantidades en las células C de la glándula tiroides y en células neuroendocrinas del pulmón. Sin embargo, en situaciones de sepsis se sintetiza en tejidos y órganos tan dispares como el bazo, hígado, testículos, grasa o cerebro, por lo que sus niveles en sangre se disparan.

Ayuda a distinguir la sepsis de otras causas de SRIS, a detectar infección bacteriana invasiva, a diferenciar entre infección y rechazo agudo en pacientes trasplantados, a diagnosticar precozmente la sepsis, a valorar la presencia de infección en pacientes intervenidos de cirugía mayor, etc. Por debajo de 0,5 ng/mL se consideran niveles normales de procalcitonina en sangre. Por encima de este nivel podemos decir que son elevados. Determinaciones mayores de 10 ng/mL son casi exclusivas de sepsis grave, shock séptico y fallo multiorgánico. En un metaanálisis reciente, el análisis bivariante encontró una sensibilidad de 0,77 y una especificidad de 0,79 para el diagnóstico de la sepsis mediante procalcitonina¹²⁸.

No observamos relación entre el valor de la endotoxemia y la procalcitonina, como cabía esperar, ya que no tuvimos ET realmente altas y la procalcitonina sólo se eleva si el proceso infeccioso es grave, por lo que estos resultados eran previsibles. No obstante, sí que observamos que un paciente que falleció de forma precoz de isquemia mesentérica y shock séptico presentó niveles elevados de procalcitonina (13ng/mL) y endotoxemia (0,52 EA), aunque no sea estadísticamente relevante.

A pesar de que hemos observado SIRS hasta en un 44% de los pacientes, no encontramos correlación entre éste y la endotoxemia, ni con los tiempos quirúrgicos (CEC e isquemia), la necesidad de aminas ni la disfunción ventricular previa a la cirugía.

La incidencia de SIRS en el postoperatorio de cirugía cardíaca varía entre un 13 y un 67%¹²⁵ si se utilizan los criterios de consenso habituales¹²⁹. Sin embargo, el manejo postoperatorio del paciente intervenido de cirugía cardíaca incluye múltiples medidas capaces de modificar los criterios incluidos en el diagnóstico del SIRS (uso marcapasos externo, aminas vasoactivas, hipotermia quirúrgica, analgésicos antipiréticos...). Es por este motivo que se han intentado redefinir los criterios de SIRS ajustados al postoperatorio de cirugía cardíaca, con el objetivo de discriminar mejor aquellos pacientes que se pueden beneficiar de un manejo más selectivo¹²⁵.

Con el mismo objetivo, hemos generado una variable nueva “inflamación” que incluye aquellos parámetros analíticos que son capaces de relacionar de forma significativa la endotoxemia y el SIRS (bandas al ingreso, eosinófilos el 2º día y PCR el 2ª día). En análisis estadístico no se ha conseguido establecer la utilidad de esta nueva variable como marcador predictivo de complicaciones ni de estancias postoperatorias.

COMPLICACIONES Y TÉCNICAS

La endotoxemia se ha estudiado en otros grupos de pacientes como quemados traumáticos y hemorrágicos⁷⁸. Dentro del grupo de pacientes críticos, se ha conseguido demostrar que niveles elevados de endotoxina se asocian con la aparición de infección por BGN y sepsis grave^{76,130}, así como con una mayor estancia en UCI¹⁰⁹.

De acuerdo con los mecanismos fisiopatológicos que siguen a la CEC, es de esperar una estrecha asociación entre la morbilidad en pacientes de cirugía cardíaca y la concentración plasmática de endotoxinas.

A lo largo de los últimos 30 años se ha estudiado ampliamente la endotoxemia en el contexto de la CEC. La mayoría de estudios^{35,83}, pero no todos^{36,38}, consiguen demostrar la presencia de respuesta inflamatoria relacionándola con la endotoxemia, ya sea como causa, consecuencia o como epifenómenos dentro de la fisiopatología del “síndrome postbomba”.

De la misma manera que existen dudas sobre el mecanismo de aparición de la endotoxemia, su implicación pronóstica tampoco queda clara. Aunque múltiples estudios detectan endotoxemia, pocos son los capaces de relacionar su presencia con complicaciones^{35,38,75}.

En nuestro estudio las complicaciones cardiovasculares, respiratorias, renales y neurológicas no se han relacionado con la endotoxemia de forma estadísticamente significativa, las complicaciones digestivas se han relacionado de forma marginal y las infecciones precoces son las únicas que se asocian de forma significativa. No observamos relación entre las diferentes técnicas postoperatorias (balón de contrapulsación, depuración extrarenal, reintubación, VMNI etc...) y la endotoxemia. Estos datos coinciden con gran parte de la literatura existente. En 1990 Nilsson⁷⁵, publicó un artículo en el que aunque encontró niveles elevados de endotoxemia no consiguió correlacionarlos con la evolución postoperatoria en términos de complicaciones circulatorias, respiratorias, renales o disfunción neurológica, hallazgos que se van repitiendo en múltiples estudios realizados en años posteriores^{34,38,40,110}.

Mención aparte merecen las complicaciones renales. A pesar de que no hemos observado relación estadísticamente significativa entre la endotoxemia y la aparición de insuficiencia renal, la mediana de la creatinina al 2º y 3º día de postoperatorio en el grupo endotoxemia baja se mantenía por debajo de 1,2 mg/dl mientras que la del grupo endotoxemia alta estaba por encima de 1,4 g/dl. Estos datos, aunque no obtengan significación estadística, son clínicamente relevantes, ya que este aumento de creatinina implica un cambio de estadio de la clasificación de insuficiencia renal aguda AKI¹³¹ y ello tiene implicaciones pronósticas¹³².

En el grupo de complicaciones digestivas parece haber una tendencia a la asociación con los niveles elevados de endotoxina, aunque sin llegar a conseguir significación estadística ($p \leq 0,06$). Esto tal vez se deba al bajo número de complicaciones detectadas. Fueron únicamente 8 complicaciones digestivas, y desconocemos si se hubiera conseguido establecer una relación causal en el caso de haber registrado mayor número de complicaciones digestivas. Resultados similares se obtienen al restringir el análisis a las complicaciones digestivas severas (isquemia mesentérica y pancreatitis), que fueron únicamente 5.

La relación entre la endotoxemia y las complicaciones sépticas parece estar mejor establecida. Diferentes estudios son capaces de relacionar la presencia de endotoxemia con complicaciones sépticas^{85,87,108,111} y la mayor necesidad de aminas vasoactivas durante el postoperatorio³⁶. Resultados similares observa Klein que usando la técnica EAA consigue relacionar las complicaciones sépticas con los niveles de endotoxina.

En nuestro estudio tenemos un 4,8 % de infecciones, dato que no difiere de lo referenciado previamente⁴ donde se describe un 3,5% de complicaciones infecciosas. Si analizamos la asociación de la endotoxemia con el global de infecciones presentadas en nuestro estudio, no observamos relación significativa. No obstante, al analizar la relación entre la endotoxemia y la infección precoz (dentro de los 5 primeros días del ingreso), sí que se halla una asociación estadísticamente significativa, resultado que podría ser explicado en parte por el aumento de la permeabilidad de la barrera intestinal y la traslocación bacteriana, ya que de los 4 pacientes con infección postoperatoria precoz, 2 casos fueron por *Pseudomonas*, un caso por *Haemophilus influenzae* y solo en un caso se trató de CGP.

TRASLOCACIÓN BACTERIANA

En las dos últimas décadas, el intestino ha sido un importante foco de investigación en la patología crítica como el órgano responsable en la génesis de complicaciones infecciosas y el desencadenante final en el desarrollo del fracaso multiorgánico.

Aunque se ha intentado relacionar el fenómeno de traslocación con la endotoxemia⁷⁸, los estudios publicados son metodológicamente cuestionables, con muestras reducidas y resultados conflictivos, que dejan, aun hoy en día, muchas dudas sin resolver. Problemática que también se ve reflejada en el ámbito de la cirugía cardíaca.

El papel del intestino en la génesis del FMO está muy bien definido en modelos animales de experimentación⁷⁸, pero queda menos claro su papel en la respuesta inflamatoria en humanos. Se han realizado pocos trabajos en humanos que estudien la relación del fenómeno de la traslocación bacteriana con el FMO⁸⁰, y en los realizados predominan los pacientes quirúrgicos con poca proporción de pacientes críticos. La mayoría de los trabajos están elaborados en cirugía electiva, cirugía vascular y en transplantes de órganos¹³³.

Aproximadamente el 5% de los pacientes hospitalizados padecen infecciones nosocomiales¹³⁴, fundamentalmente, infecciones urinarias, pulmonares y de la herida quirúrgica. Los gérmenes más frecuentemente aislados son *Escherichia coli*, *Staphylococcus*, *Enterococcus* y *Pseudomonas*, representando en algunas series las bacterias entéricas gramnegativas más del 75% de los gérmenes responsables, por lo que es frecuente, en el caso de no encontrar otro foco de infección, recurrir al mecanismo de traslocación bacteriana para su justificación.

Desde que se inició la cirugía cardíaca en nuestro centro, las infecciones en este grupo de pacientes se producen predominantemente por BGN, sin evidenciar en la mayoría de los casos un foco claro, hecho nos hizo sospechar la existencia de la traslocación bacteriana. No obstante, con el paso de los años ha habido un descenso significativo de las bacteriemias de foco desconocido, desde un 31% en 2002 hasta un 0% los últimos 3 años. En nuestro estudio sólo tuvimos 9 infecciones (4,8%): 3 traqueobronquitis, 4 neumonías y 2 infecciones de orina, y sólo 2 de ellos presentaron episodio bacteriémico. Del total de pacientes infectados, 2 de ellos fallecieron por isquemia mesentérica, en

ambos casos se sumó un shock séptico (en un caso neumonía bacteriémica por *Pseudomonas* y otro caso infección de orina con bacteriemia por *E. Coli* y *klebsiella*).

La permeabilidad intestinal se ha tomado como medida de traslocación y, aunque se ha demostrado^{34,135} un aumento de ésta permeabilidad en distintos procesos como los traumatismos, no se ha encontrado relación con la incidencia de sepsis o FMO. El estado inflamatorio incontrolado, base del FMO, puede ocasionar alteración de la barrera intestinal y condicionar traslocación bacteriana y, por esta causa, encontrar bacterias viables y endotoxinas en los distintos niveles del eje hepático-esplácnico, e incluso, si persiste la carga de gérmenes traslocados y el deterioro de las defensas del huésped es muy grande, pudiendo llegar a la sangre y anidar en algún órgano.

Un gran número de estudios experimentales, han examinado la relación entre el descenso del pH gástrico, el aumento de la permeabilidad intestinal, el fenómeno de traslocación bacteriana y el aumento de infección^{34,35,83}. Si bien, en los estudios experimentales, la traslocación bacteriana ha sido reproducida de forma repetida, los resultados en estudios clínicos han sido muy limitados.

Uno de los primeros estudios clínicos fue realizado por Ziegler¹³⁶, que midió el grado de permeabilidad intestinal en enfermos quemados graves y comparó la permeabilidad intestinal entre el grupo de enfermos con y sin sepsis. Sus resultados demostraron que en el grupo con sepsis la permeabilidad estaba aumentada, frente a los que no padecían sepsis, concluyendo que un aumento en la permeabilidad intestinal era sinónimo de infección y de traslocación bacteriana. Faries¹³⁷, en enfermos con lesiones traumáticas múltiples, encontró un elevado nivel de permeabilidad intestinal que se correlacionó con mayor incidencia de SRIS, infección y FMO.

Estudios similares se han realizado en pacientes sometidos a cirugía cardiaca nuevamente con resultados dispares. Andersen³², consiguió demostrar elevación de la concentración de endotoxinas a la vez que se producía disminución del pH gástrico, pero sin conseguir significación estadística, postulando que la pérdida de integridad de la barrera y la acidosis son epifenómenos más que causa consecuencia. Riddington³⁴, en 50 pacientes en el postoperatorio de cirugía cardiaca, consiguió demostrar tanto un descenso del pH como aumento de permeabilidad y endotoxemia, aunque no encontró correlación entre el aumento de permeabilidad ni con el descenso del pH, ni con la

endotoxemia, ni con la estancia en UCI. Igualmente, Boelke⁸⁴ consiguió relacionar endotoxemia con infección pero no con el descenso del pH durante la cirugía. Por el contrario, en los estudios de Rosi¹²⁶ y de O'Malley¹³⁸ sí que se encuentra correlación entre el aumento de la permeabilidad intestinal y la endotoxemia.

Tal vez el único estudio que ensaya la permeabilidad intestinal y la endotoxemia utilizando el test EAA es el de Pathan¹¹² et al. Estos autores estudiaron una muestra de población pediátrica de 61 pacientes tratados quirúrgicamente por cardiopatías congénitas. La endotoxemia se asoció con la severidad de la disfunción orgánica, la PCR, el lactato, el requerimiento de inotrópicos y la duración de la estancia en UCI. Los investigadores concluyeron que los niños que se someten a cirugía para la reparación de los defectos congénitos del corazón tienen mayor riesgo de lesión de la mucosa intestinal y de endotoxemia, pudiendo influir en la evolución.

En nuestro estudio, hemos observado una asociación entre la vasculopatía periférica y la endotoxemia. Su explicación podría estar en relación al fenómeno de la traslocación bacteriana. La secuencia temporal que podría explicar nuestros resultados sería la siguiente: durante la CEC se genera una situación de vasoconstricción en el territorio esplácnico con el objetivo de mantener un flujo adecuado en los órganos vitales. Esto ocasiona una disminución del flujo sanguíneo en la mucosa intestinal y, ante la presencia de una vasculopatía arterial, este flujo intestinal se ve más comprometido, ocasionando daño en la mucosa intestinal.

Cabría pensar que la medicación vasoactiva, que puede alterar el flujo intestinal por su efecto vasoconstrictor sobre el flujo sanguíneo esplácnico e intestinal, colabore con este fenómeno³². De esta manera, dosis elevadas de adrenalina o noradrenalina durante la intervención quirúrgica pueden precipitar el desarrollo de isquemia intestinal por su acción vasoconstrictora y redistribución del flujo sanguíneo. Sin embargo, en nuestro estudio no hemos encontrado relación alguna entre el uso de aminas vasoactivas (adrenalina, noradrenalina y dobutamina) durante la cirugía y la presencia de endotoxemia. Este hecho podría explicarse en parte a que actualmente su uso es más restringido, sin embargo no encontramos explicación al hecho de que aquellos pacientes que sí reciben aminas no presenten endotoxemia. De la misma manera que tampoco

hemos encontrado mayores niveles de endotoxemia en aquellos pacientes que han presentado situaciones de hipoTA severa durante la intervención. Tal vez los episodios de hipoTA en quirófano son puntuales, rápidamente detectados y tratados, de manera que no son lo suficientemente mantenidos en el tiempo como para generar daño en la barrera.

EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA

Las indicaciones de la cirugía cardíaca aumentan progresivamente, lo cual genera listas de espera que llegan a ser un problema importante de la política sanitaria, siendo fundamental optimizar al máximo los recursos hospitalarios y sanitarios. Por eso, la variable estancia fue un objeto de análisis en nuestro estudio.

Las variables relacionadas con las estancias, en UCI y hospitalaria, son la edad >80 años, el IMC >30Kg/m² y la HTA preoperatoria. No hemos observado que la presencia de endotoxemia se relacione de forma directa con la estancia postoperatoria. No obstante, los pacientes endotoxémicos presentan más infecciones precoces, y estos pacientes infectados sí que requieren estancias más largas en la UCI y en el hospital. Por eso, si somos capaces de detectar aquellos pacientes susceptibles de presentar infecciones postoperatorias y tratarlos precozmente, tal vez conseguiríamos una disminución de las estancias en este subgrupo.

MORTALIDAD EN UCI

En nuestro estudio han fallecido 6 pacientes, lo que supone un 5,6% de mortalidad. De los 6 pacientes que fallecieron 3 lo hicieron precozmente, es decir durante los 3 primeros días de ingreso en UCI, un caso por sangrado quirúrgico, otro como consecuencia de un shock séptico y el último por isquemia mesentérica. Los otros 3 pacientes fallecieron tras dos semanas de ingreso en UCI. Únicamente uno de los pacientes fallecidos, el que falleció por isquemia mesentérica al 3º día de ingreso en la UCI, presentó un valor elevado de endotoxemia que fue de 0,52 EA.

El análisis estadístico de estos resultados muestra ausencia de relación entre la mortalidad y la endotoxemia. Estos resultados son comprensibles, dado que la endotoxemia si se relaciona con la mortalidad debería ser con la mortalidad precoz, y de los 3 pacientes fallecidos de forma precoz, 2 de ellos fue por sangrado quirúrgico y 1 por isquemia mesentérica que sí que presentó niveles elevados de endotoxemia.

Al analizar la mortalidad en el subgrupo de infección precoz, que es aquel que se relaciona con la endotoxemia, sí que observamos que en este grupo de pacientes es mayor.

A modo de resumen, dado que la mortalidad del estudio es baja, y en la mitad de los pacientes tardía, resulta complicado desde el punto de vista estadístico encontrar relación entre la endotoxemia y la mortalidad. No obstante, sí que hemos observado que aquellos pacientes que se infectan de forma precoz presentan mayor mortalidad, y mayor endotoxemia.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Nuestro estudio tiene una serie de limitaciones:

En primer lugar, al tratarse de una medición realizada en el laboratorio de rutina durante la jornada laboral habitual, no se han podido incluir todas las cirugías urgentes o emergentes realizadas durante el periodo de estudio, cirugías más complejas, posiblemente con mayor riesgo de endotoxemia. Se decidió que la determinación de ET se realizaría en el servicio de microbiología para evitar sesgos en la medición, ya que siempre se realizaron por la misma persona, experta en este tipo de menester.

Dado que se trata de una nueva medida de determinación de endotoxemia y la cinética de la endotoxemia durante y tras la cirugía cardíaca queda por determinar, la mejor opción habría sido realizar diversas determinaciones de endotoxemia a lo largo del tiempo pudiendo así dibujar una curva de endotoxemia y establecer el mejor momento para su determinación. Ante esta escasez de recursos se escogió el momento de determinación en el que más apoyo encontramos en la literatura.

Por último, para poder establecer una secuencia temporal de la estimulación de la respuesta inflamatoria y su relación con las complicaciones se debería haber realizado una determinación de citokinas proinflamatorias. Dicha determinación estuvo limitada por los escasos recursos económicos de que disponíamos.

RESUMEN

RESUMEN

Desde el inicio de la cirugía cardíaca, el desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas, los avances en los métodos de circulación extracorpórea (CEC) y los tratamientos en cuidados intensivos hacen que la mortalidad de estos pacientes haya disminuido de casi el 100% hasta un 5-6% en la actualidad.

Los múltiples avances relacionados con la CEC, no solo han permitido disminuir la mortalidad hasta estas cifras tan bajas sino que también han conseguido disminuir las complicaciones postoperatorias y las estancias en unidades de intensivos y hospitalarias. No obstante, estas cifras se mantienen estables durante los últimos años.

La inflamación es la respuesta inicial, no específica, ante una variedad de lesiones y representa la reacción del cuerpo para tratar de protegerse ante un agente lesivo. Este proceso en sí fisiológico, puede llegar a desarrollar complicaciones mayores, aumento de la estancias en cuidados intensivos y hospitalaria, e incluso el fracaso multiorgánico y la muerte.

La CEC en sí misma es un factor determinante de la morbimortalidad de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, provocando el conocido “síndrome postbomba” que no es más que una respuesta del organismo que se encuadra dentro de las definiciones de SIRS.

En pacientes sometidos a cirugía cardíaca, se ha demostrado en múltiples ocasiones endotoxemia transitoria, la cual parece relacionarse estrechamente con la circulación extracorpórea. La cirugía con CEC provoca cambios sistémicos importantes que inician el proceso de SIRS. Entre ellos se encuentra la hipoperfusión esplácnica, que podría producir daños en la mucosa intestinal alterando la permeabilidad de la barrera favoreciendo así la traslocación bacteriana y la endotoxemia.

La endotoxina es un lipopolisacárido de la pared celular de las BGN y es reconocido como un importante estímulo para el desarrollo del SIRS. Su presencia en pacientes sometidos a CEC ha sido ampliamente reconocida, pero la magnitud de la endotoxemia

así como su correlación con la evolución clínica y la aparición de complicaciones varía ampliamente entre los estudios.

Según algunos estudios, la concentración sistémica de endotoxinas se correlaciona estrechamente con el grado de disfunción cardiovascular, duración de la cirugía, tiempo de CEC, tiempo de isquemia y necesidad de aminas vasoactivas, lo que se podría resumir en todas aquellas situaciones que potencialmente podrían favorecer una situación de hipoperfusión esplácnica.

Existen diferentes técnicas para detectar la presencia de la endotoxemia. Los resultados contradictorios en los estudios sobre la presencia y tratamiento antiendotoxina reflejan parte del problema de la rápida identificación de los pacientes que se podrían beneficiar de los tratamientos antiendotoxina.

Tradicionalmente, se había cuantificado la cantidad de endotoxina mediante un análisis in vitro denominado (lisado de Amebocitos del *Limulus Polyphemus*, LAL). El test LAL está aprobado por la Federal Drug Administration (FDA) para la determinación de endotoxinas en medios cristaloides en los que la endotoxina no está unida a receptores específicos. Sin embargo, no ha demostrado ser fiable para la cuantificación de endotoxina en sangre o plasma. Esto ha motivado el descubrimiento de un nuevo test llamado ensayo de actividad de endotoxina (EAA) (Spectral Diagnostics, Toronto, ON, Canadá), que consta de un kit de prueba rápida de quimioluminiscencia inmunodiagnóstica que se puede realizar en menos de 1 hora, aprobado por la FDA para su realización en líquidos biológicos como es la sangre.

Los objetivos marcados fueron detectar la presencia de endotoxemia en el postoperatorio de cirugía cardíaca utilizando un nuevo método diagnóstico así como establecer los factores de riesgo de presentar endotoxemia y establecer la implicación pronóstica de esta.

Los resultados de nuestro estudio indican que en el postoperatorio de cirugía cardíaca existe endotoxemia al menos en grado moderado y que esta puede tener utilidad en la detección de aquellos pacientes que pueden presentar infección postoperatoria precoz.

Como factor de riesgo, hemos observado que aquellos pacientes con vasculopatía periférica y los trasfundidos durante la intervención son los que presentan mayor riesgo de presentar endotoxemia.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. En el postoperatorio de cirugía cardíaca existe endotoxemia en grado moderado en un 22% de los pacientes.
2. Los pacientes con mayor riesgo de presentar endotoxemia en el postoperatorio inmediato son los afectados de vasculopatía periférica con un riesgo 5 veces mayor y los transfundidos durante la intervención con un riesgo 1,5 veces mayor.
3. La endotoxemia se correlaciona de forma estadísticamente significativa con las infecciones precoces postoperatorias, presentes en un 2,4% de los pacientes. La infección postoperatoria precoz se asocia a mayor estancia postoperatoria y mayor mortalidad.
4. La endotoxemia no se asocia de forma estadísticamente significativa con la aparición del SIRS.
5. La endotoxemia no se correlaciona con mayores estancias ni con la mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFIA

1. Gomar, C. M., M. Pomar, J., *FISIOPATOLOGIA Y TECNICAS DE CIRCULACION EXTRACORPOREA*. 2ª ed.; 2011; p 786.
2. Carrasco, M. D., *Registro Español de Cirugía Cardíaca en Medicina Intensiva*. 2011.
3. Alvarez, C., Reacción Inflamatoria en Cirugía Cardíaca. *Rev Latinoamericana Tecnol extracorp* **2006**, XIII (2), 17-24.
4. Oliveira, D. C.; Oliveira Filho, J. B.; Silva, R. F.; Moura, S. S.; Silva, D. J.; Egito, E. S.; Martins, S. K.; Souza, L. C.; Jatene, A. D.; Piegas, L. S., Sepsis in the postoperative period of cardiac surgery: problem description. *Arq Bras Cardiol* **2010**, 94 (3), 332-6, 352-6.
5. Konstantinov, I. E.; Alexi-Meskishvili, V. V., Sergei S. Brukhonenko: the development of the first heart-lung machine for total body perfusion. *Ann Thorac Surg* **2000**, 69 (3), 962-6.
6. Stoney, W. S., Evolution of cardiopulmonary bypass. *Circulation* **2009**, 119 (21), 2844-53.
7. Cooley, D. A.; Frazier, O. H., The past 50 years of cardiovascular surgery. *Circulation* **2000**, 102 (20 Suppl 4), Iv87-93.
8. Nina Virreira, C. O.; Argüero Sánchez, R., Derivación cardiopulmonar con hipotermia leve vs hipotermia moderada en cirugía de revascularización miocárdica. *Revista Mexicana de Cardiología* **2007**, 18 (3), 125-135.
9. Ellis, F., Jr; Connolly, D. C.; Kirklin, J. W.; Parker, R. L., Results of mitral commissurotomy: Follow-up of three and one-half to seven years. *A.M.A. Archives of Internal Medicine* **1958**, 102 (6), 928-935.
10. Rosky, L. P.; Rodman, T., Medical aspects of open-heart surgery. *N Engl J Med* **1966**, 274 (15), 833-40 contd.
11. Utley, J. R., The history of the concept of inflammatory responses to cardiopulmonary bypass. *Perfusion* **1996**, 11 (3), 190-5.
12. Engle, M. A.; Ito, T., The postpericardiotomy syndrome. *Am J Cardiol* **1961**, 7, 73-82.
13. Chenoweth, D. E.; Cooper, S. W.; Hugli, T. E.; Stewart, R. W.; Blackstone, E. H.; Kirklin, J. W., Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med* **1981**, 304 (9), 497-503.
14. Kirklin, J. K.; Westaby, S.; Blackstone, E. H.; Kirklin, J. W.; Chenoweth, D. E.; Pacifico, A. D., Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* **1983**, 86 (6), 845-57.
15. Bone, R. C.; Balk, R. A.; Cerra, F. B.; Dellinger, R. P.; Fein, A. M.; Knaus, W. A.; Schein, R. M.; Sibbald, W. J., Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* **1992**, 101 (6), 1644-55.
16. Brun-Buisson, C., The epidemiology of the systemic inflammatory response. *Intensive Care Med* **2000**, 26 Suppl 1, S64-74.
17. Rangel-Frausto, M. S.; Pittet, D.; Costigan, M.; Hwang, T.; Davis, C. S.; Wenzel, R. P., The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* **1995**, 273 (2), 117-23.
18. Vincent, J. L.; Sakr, Y.; Sprung, C. L.; Ranieri, V. M.; Reinhart, K.; Gerlach, H.; Moreno, R.; Carlet, J.; Le Gall, J. R.; Payen, D.; Investigators, S. O. i. A. I. P., Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* **2006**, 34 (2), 344-53.
19. Laffey, J. G.; Boylan, J. F.; Cheng, D. C., The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* **2002**, 97 (1), 215-52.
20. Alonso Ardid, O., Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea. Tamayo, E., Ed. Spanish Journal of Surgical Research, 2008; Vol. XI, pp 153-156.

21. Baue, A. E., The role of the gut in the development of multiple organ dysfunction in cardiothoracic patients. *Ann Thorac Surg* **1993**, *55* (4), 822-9.
22. Fowler, V. G., Jr.; O'Brien, S. M.; Muhlbaiier, L. H.; Corey, G. R.; Ferguson, T. B.; Peterson, E. D., Clinical predictors of major infections after cardiac surgery. *Circulation* **2005**, *112* (9 Suppl), 1358-65; Toumpoulis, I. K.; Anagnostopoulos, C. E.; Toumpoulis, S. K.; De Rose, J. J., Jr.; Swistel, D. G., Risk factors for sepsis and endocarditis and long-term survival following coronary artery bypass grafting. *World J Surg* **2005**, *29* (5), 621-7; discussion 627-8.
23. Jongman, R. M.; Zijlstra, J. G.; Kok, W. F.; van Harten, A. E.; Mariani, M. A.; Moser, J.; Struys, M. M.; Absalom, A. R.; Molema, G.; Scheeren, T. W.; van Meurs, M., Off pump CABG surgery reduces systemic inflammation compared with on pump surgery but does not change systemic endothelial responses: a prospective randomized study. *Shock* **2014**.
24. Drago, A., El Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (S.I.R.S) en Cirugía Cardíaca. 5to. Congreso Internacional de Cardiología por Internet: FAC-Federación Argentina de Cardiología, 2007.
25. Raja, S. G.; Dreyfus, G. D., Modulation of systemic inflammatory response after cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* **2005**, *13* (4), 382-95.
26. Warren, O. J.; Smith, A. J.; Alexiou, C.; Rogers, P. L.; Jawad, N.; Vincent, C.; Darzi, A. W.; Athanasiou, T., The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1--mechanisms of pathogenesis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* **2009**, *23* (2), 223-31.
27. Bruins, P.; te Velthuis, H.; Yazdanbakhsh, A. P.; Jansen, P. G.; van Hardevelt, F. W.; de Beaumont, E. M.; Wildevuur, C. R.; Eijnsman, L.; Trouwborst, A.; Hack, C. E., 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), 3542-8.
28. Hazama, S.; Eishi, K.; Yamachika, S.; Noguchi, M.; Ariyoshi, T.; Takai, H.; Odate, T.; Matsukuma, S.; Onohara, D.; Yanatori, M., Inflammatory response after coronary revascularization: off-pump versus on-pump (heparin-coated circuits and poly2methoxyethylacrylate-coated circuits). *Ann Thorac Cardiovasc Surg* **2004**, *10* (2), 90-6.
29. Boyle, E. M., Jr.; Pohlman, T. H.; Johnson, M. C.; Verrier, E. D., Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg* **1997**, *63* (1), 277-84.
30. Rodriguez, F.; Nguyen, T. C.; Galanko, J. A.; Morton, J., Gastrointestinal complications after coronary artery bypass grafting: a national study of morbidity and mortality predictors. *J Am Coll Surg* **2007**, *205* (6), 741-7.
31. Antunes, P. E.; Prieto, D.; Ferrao de Oliveira, J.; Antunes, M. J., Renal dysfunction after myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg* **2004**, *25* (4), 597-604.
32. Andersen, L. W.; Landow, L.; Baek, L.; Jansen, E.; Baker, S., Association between gastric intramucosal pH and splanchnic endotoxin, antibody to endotoxin, and tumor necrosis factor-alpha concentrations in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* **1993**, *21* (2), 210-7.
33. Myles, P.; Buckland, M.; Cannon, G.; Bujor, M.; Anderson, J.; Salamonsen, B.; Davis, B., The association among gastric mucosal pH, endotoxemia, and low systemic vascular resistance after cardiopulmonary bypass. In *J Cardiothorac Vasc Anesth*, United States, 1996; Vol. 10, pp 195-200.
34. Riddington, D. W.; Venkatesh, B.; Boivin, C. M.; Bonser, R. S.; Elliott, T. S.; Marshall, T.; Mountford, P. J.; Bion, J. F., Intestinal permeability, gastric intramucosal pH, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *JAMA* **1996**, *275* (13), 1007-12.
35. Martinez-Pellus, A. E.; Merino, P.; Bru, M.; Canovas, J.; Seller, G.; Sapina, J.; Fuentes, T.; Moro, J., Endogenous endotoxemia of intestinal origin during cardiopulmonary bypass. Role of type of flow and protective effect of selective digestive decontamination. *Intensive Care Med* **1997**, *23* (12), 1251-7.

36. Boelke, E.; Storck, M.; Buttenschoen, K.; Berger, D.; Hannekum, A., Endotoxemia and mediator release during cardiac surgery. *Angiology* **2000**, *51* (9), 743-9.
37. Casey, W. F.; Hauser, G. J.; Hannallah, R. S.; Midgley, F. M.; Khan, W. N., Circulating endotoxin and tumor necrosis factor during pediatric cardiac surgery. *Crit Care Med* **1992**, *20* (8), 1090-6.
38. Bouter, H.; Schippers, E. F.; Luelmo, S. A.; Versteegh, M. I.; Ros, P.; Guiot, H. F.; Frolich, M.; van Dissel, J. T., No effect of preoperative selective gut decontamination on endotoxemia and cytokine activation during cardiopulmonary bypass: a randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* **2002**, *30* (1), 38-43.
39. Oudemans-van Straaten, H. M.; Jansen, P. G.; te Velthuis, H.; Beenackers, I. C.; Stoutenbeek, C. P.; van Deventer, S. J.; Sturk, A.; Eysman, L.; Wildevuur, C. R., Increased oxygen consumption after cardiac surgery is associated with the inflammatory response to endotoxemia. *Intensive Care Med* **1996**, *22* (4), 294-300.
40. Aydin, N. B.; Gercekoglu, H.; Aksu, B.; Ozkul, V.; Sener, T.; Kiygil, I.; Turkoglu, T.; Cimen, S.; Babacan, F.; Demirtas, M., Endotoxemia in coronary artery bypass surgery: a comparison of the off-pump technique and conventional cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* **2003**, *125* (4), 843-8.
41. Raja, S. G.; Berg, G. A., Impact of off-pump coronary artery bypass surgery on systemic inflammation: current best available evidence. *J Card Surg* **2007**, *22* (5), 445-55.
42. Wan, S.; LeClerc, J. L.; Vincent, J. L., Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* **1997**, *112* (3), 676-92.
43. Pintar, T.; Collard, C. D., The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Anesthesiol Clin North America* **2003**, *21* (3), 453-64.
44. Shastri, K. A.; Logue, G. L.; Stern, M. P.; Rehman, S.; Raza, S., Complement activation by heparin-protamine complexes during cardiopulmonary bypass: effect of C4A null allele. *J Thorac Cardiovasc Surg* **1997**, *114* (3), 482-8.
45. Nicolini, F.; Agostinelli, A.; Vezzani, A.; Manca, T.; Benassi, F.; Molardi, A.; Gherli, T., The evolution of cardiovascular surgery in elderly patient: a review of current options and outcomes. *Biomed Res Int* **2014**, *2014*, 736298.
46. Matata, B. M.; Galinanes, M., Cardiopulmonary bypass exacerbates oxidative stress but does not increase proinflammatory cytokine release in patients with diabetes compared with patients without diabetes: regulatory effects of exogenous nitric oxide. *J Thorac Cardiovasc Surg* **2000**, *120* (1), 1-11.
47. O'Neil, M. P.; Fleming, J. C.; Badhwar, A.; Guo, L. R., Pulsatile versus nonpulsatile flow during cardiopulmonary bypass: microcirculatory and systemic effects. *Ann Thorac Surg* **2012**, *94* (6), 2046-53.
48. Voss, B.; Krane, M.; Jung, C.; Brockmann, G.; Braun, S.; Gunther, T.; Lange, R.; Bauernschmitt, R., Cardiopulmonary bypass with physiological flow and pressure curves: pulse is unnecessary! *Eur J Cardiothorac Surg* **2010**, *37* (1), 223-32.
49. 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), 1290-5.
50. Fransen, E.; Maessen, J.; Dentener, M.; Senden, N.; Buurman, W., Impact of blood transfusions on inflammatory mediator release in patients undergoing cardiac surgery. *Chest* **1999**, *116* (5), 1233-9.
51. Apostolakis, E. E.; Koletsis, E. N.; Baikoussis, N. G.; Siminelakis, S. N.; Papadopoulos, G. S., Strategies to prevent intraoperative lung injury during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Surg* **2010**, *5*, 1.
52. Sinclair, D. G.; Haslam, P. L.; Quinlan, G. J.; Pepper, J. R.; Evans, T. W., The effect of cardiopulmonary bypass on intestinal and pulmonary endothelial permeability. *Chest* **1995**, *108* (3), 718-24.

53. Luciani, G. B.; Menon, T.; Vecchi, B.; Auriemma, S.; Mazzucco, A., Modified ultrafiltration reduces morbidity after adult cardiac operations: a prospective, randomized clinical trial. *Circulation* **2001**, *104* (12 Suppl 1), I253-9.
54. Abboud, B.; Daher, R.; Boujaoude, J., Acute mesenteric ischemia after cardio-pulmonary bypass surgery. *World J Gastroenterol* **2008**, *14* (35), 5361-70.
55. Musleh, G. S.; Patel, N. C.; Grayson, A. D.; Pullan, D. M.; Keenan, D. J.; Fabri, B. M.; Hasan, R., Off-pump coronary artery bypass surgery does not reduce gastrointestinal complications. *Eur J Cardiothorac Surg* **2003**, *23* (2), 170-4; Poirier, B.; Baillot, R.; Bauset, R.; Dagenais, F.; Mathieu, P.; Simard, S.; Dionne, B.; Caouette, M.; Hould, F. S.; Doyle, D.; Poirier, P., [Abdominal complications associated with cardiac surgery. Review of a contemporary surgical experience and of a series done without extracorporeal circulation]. *Can J Surg* **2003**, *46* (3), 176-82.
56. Christenson, J. T.; Schmuziger, M.; Maurice, J.; Simonet, F.; Velebit, V., Gastrointestinal complications after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* **1994**, *108* (5), 899-906.
57. Nee, L.; Giorgi, R.; Garibaldi, V.; Bruzzese, L.; Blayac, D.; Fromonot, J.; Kipson, N.; Bellezza, M.; Lejeune, P. J.; Guieu, R.; Kerbaul, F., Ischemia-modified albumin and adenosine plasma concentrations are associated with severe systemic inflammatory response syndrome after cardiopulmonary bypass. *J Crit Care* **2013**, *28* (5), 747-55.
58. Mangano, D. T., Cardiovascular morbidity and CABG surgery--a perspective: epidemiology, costs, and potential therapeutic solutions. *J Card Surg* **1995**, *10* (4 Suppl), 366-8.
59. Modine, T.; Azzaoui, R.; Ouk, T.; Fayad, G.; Lacroix, D.; Warembourg, H.; Bordet, R.; Gourlay, T., Changes in cerebral vascular reactivity occur early during cardiopulmonary bypass in the rat. *Ann Thorac Surg* **2006**, *82* (2), 672-8.
60. Roach, G. W.; Kanchuger, M.; Mangano, C. M.; Newman, M.; Nussmeier, N.; Wolman, R.; Aggarwal, A.; Marschall, K.; Graham, S. H.; Ley, C., Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med* **1996**, *335* (25), 1857-63.
61. Smith, P. K., Predicting and preventing adverse neurologic outcomes with cardiac surgery. *J Card Surg* **2006**, *21* Suppl 1, S15-9.
62. Kanji, H. D.; Schulze, C. J.; Hervas-Malo, M.; Wang, P.; Ross, D. B.; Zibdawi, M.; Bagshaw, S. M., Difference between pre-operative and cardiopulmonary bypass mean arterial pressure is independently associated with early cardiac surgery-associated acute kidney injury. In *J Cardiothorac Surg*, England, 2010; Vol. 5, p 71.
63. Mangano, C. M.; Diamondstone, L. S.; Ramsay, J. G.; Aggarwal, A.; Herskowitz, A.; Mangano, D. T., Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med* **1998**, *128* (3), 194-203.
64. Del Duca, D.; Iqbal, S.; Rahme, E.; Goldberg, P.; de Varennes, B., Renal failure after cardiac surgery: timing of cardiac catheterization and other perioperative risk factors. *Ann Thorac Surg* **2007**, *84* (4), 1264-71; Palomba, H.; de Castro, I.; Neto, A. L.; Lage, S.; Yu, L., Acute kidney injury prediction following elective cardiac surgery: AKICS Score. *Kidney Int* **2007**, *72* (5), 624-31.
65. Nashef, S. A.; Roques, F.; Sharples, L. D.; Nilsson, J.; Smith, C.; Goldstone, A. R.; Lockowandt, U., EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* **2012**, *41* (4), 734-44; discussion 744-5.
66. Knaus, W. A.; Draper, E. A.; Wagner, D. P.; Zimmerman, J. E., APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* **1985**, *13* (10), 818-29.
67. Le Gall, J. R.; Lemeshow, S.; Saulnier, F., A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *Jama* **1993**, *270* (24), 2957-63.
68. Vincent, J. L.; Moreno, R.; Takala, J.; Willatts, S.; De Mendonca, A.; Bruining, H.; Reinhart, C. K.; Suter, P. M.; Thijs, L. G., The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to

- describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* **1996**, 22 (7), 707-10.
69. Martínez-Alario, J.; Tuesta, I. D.; Plasencia, E.; Santana, M.; Mora, M. L., Mortality prediction in cardiac surgery patients: comparative performance of Parsonnet and general severity systems. *Circulation* **1999**, 99 (18), 2378-82.
70. Kreuzer, E.; Kaab, S.; Pilz, G.; Werdan, K., Early prediction of septic complications after cardiac surgery by APACHE II score. *Eur J Cardiothorac Surg* **1992**, 6 (10), 524-8; discussion 529.
71. Kuhn, C.; Müller-Werdan, U.; Schmitt, D. V.; Lange, H.; Pilz, G.; Kreuzer, E.; Mohr, F. W.; Zerkowski, H. R.; Werdan, K., Improved outcome of APACHE II score-defined escalating systemic inflammatory response syndrome in patients post cardiac surgery in 1996 compared to 1988-1990: the ESSICS-study pilot project. *Eur J Cardiothorac Surg* **2000**, 17 (1), 30-7.
72. Ferreira, F. L.; Bota, D. P.; Bross, A.; Melot, C.; Vincent, J. L., Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *Jama* **2001**, 286 (14), 1754-8.
73. Grootjans, J.; Thuijls, G.; Verdam, F.; Derikx, J. P.; Lenaerts, K.; Buurman, W. A., Non-invasive assessment of barrier integrity and function of the human gut. *World J Gastrointest Surg* **2010**, 2 (3), 61-9.
74. Wardle, E. N., Endotoxin and acute renal failure. *Nephron* **1975**, 14 (5), 321-32.
75. Nilsson, L.; Kulander, L.; Nystrom, S. O.; Eriksson, O., Endotoxins in cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* **1990**, 100 (5), 777-80.
76. Marshall, J. C.; Foster, D.; Vincent, J. L.; Cook, D. J.; Cohen, J.; Dellinger, R. P.; Opal, S.; Abraham, E.; Brett, S. J.; Smith, T.; Mehta, S.; Derzko, A.; Romaschin, A., Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study. In *J Infect Dis*, United States, 2004; Vol. 190, pp 527-34.
77. FINE, J.; RUTENBURG, S.; SCHWEINBURG, F. B., The role of the reticulo-endothelial system in hemorrhagic shock. *J Exp Med* **1959**, 110, 547-69.
78. Wiest, R.; Rath, H. C., Gastrointestinal disorders of the critically ill. Bacterial translocation in the gut. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* **2003**, 17 (3), 397-425.
79. MacFie, J.; O'Boyle, C.; Mitchell, C. J.; Buckley, P. M.; Johnstone, D.; Sudworth, P., Gut origin of sepsis: a prospective study investigating associations between bacterial translocation, gastric microflora, and septic morbidity. *Gut* **1999**, 45 (2), 223-8.
80. O'Boyle, C. J.; MacFie, J.; Mitchell, C. J.; Johnstone, D.; Sagar, P. M.; Sedman, P. C., Microbiology of bacterial translocation in humans. *Gut* **1998**, 42 (1), 29-35; Sedman, P. C.; MacFie, J.; Sagar, P.; Mitchell, C. J.; May, J.; Mancey-Jones, B.; Johnstone, D., The prevalence of gut translocation in humans. *Gastroenterology* **1994**, 107 (3), 643-9.
81. Gercekoglu, H.; Tarim, O.; Agar, I.; Korukcu, A.; Karabulut, H.; Soydemir, H.; Sokullu, O.; Toklu, H.; Johansson, C. B.; Yigiter, B.; Kopman, E., Effects of hypothermia on blood endogenous endotoxin levels during cardiopulmonary bypass. *J Card Surg* **1997**, 12 (4), 223-7.
82. Rocke, D. A.; Gaffin, S. L.; Wells, M. T.; Koen, Y.; Brock-Utine, J. G., Endotoxemia associated with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* **1987**, 93 (6), 832-7.
83. Andersen, L. W.; Baek, L.; Degn, H.; Lehd, J.; Krasnik, M.; Rasmussen, J. P., Presence of circulating endotoxins during cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* **1987**, 93 (1), 115-9.
84. Bölke, E.; Jehle, P. M.; Orth, K.; Steinbach, G.; Hannekum, A.; Storck, M., Changes of gut barrier function during anesthesia and cardiac surgery. *Angiology* **2001**, 52 (7), 477-82.
85. Klein, D. J.; Briet, F.; Nisenbaum, R.; Romaschin, A. D.; Mazer, C. D., Endotoxemia related to cardiopulmonary bypass is associated with increased risk of infection after cardiac surgery: a prospective observational study. In *Crit Care*, England, 2011; Vol. 15, p R69.
86. - Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study Y1 - 1999/5/29. - *The Lancet* (- 9167), - 1838; Niebauer, J.; Volk, H. D.; Kemp, M.; Dominguez, M.; Schumann, R. R.; Rauchhaus, M.; Poole-Wilson, P. A.; Coats, A. J.; Anker, S. D., Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet* **1999**, 353 (9167), 1838-42.

87. Marshall, J. C.; Walker, P. M.; Foster, D. M.; Harris, D.; Ribeiro, M.; Paice, J.; Romaschin, A. D.; Derzko, A. N., Measurement of endotoxin activity in critically ill patients using whole blood neutrophil dependent chemiluminescence. *Crit Care* **2002**, *6* (4), 342-8.
88. Levin, J.; Bang, F. B., A DESCRIPTION OF CELLULAR COAGULATION IN THE LIMULUS. *Bull Johns Hopkins Hosp* **1964**, *115*, 337-45.
89. Levin, J.; Bang, F. B., Clottable protein in Limulus; its localization and kinetics of its coagulation by endotoxin. *Thromb Diath Haemorrh* **1968**, *19* (1), 186-97.
90. Replogle, R. L.; Gazzaniga, A. B.; Gross, R. E., Use of Corticosteroids During Cardiopulmonary Bypass: Possible Lysosome Stabilization. *Circulation* **1966**, *33* (4S1), I-86-I-91.
91. Paparella, D.; Yau, T. M.; Young, E., Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* **2002**, *21* (2), 232-44.
92. Dietzman, R. H.; Lunseth, J. B.; Goott, B.; Berger, E. C., The use of methylprednisolone during cardiopulmonary bypass. A review of 427 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* **1975**, *69* (6), 870-3.
93. Durandy, Y., Minimizing systemic inflammation during cardiopulmonary bypass in the pediatric population. *Artif Organs* **2014**, *38* (1), 11-8.
94. Loberg, A. G.; Stallard, J.; Dunning, J.; Dark, J., Can leucocyte depletion reduce reperfusion injury following cardiopulmonary bypass? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* **2011**, *12* (2), 232-7.
95. Alghamdi, A. A.; Latter, D. A., Pulsatile versus nonpulsatile cardiopulmonary bypass flow: an evidence-based approach. *J Card Surg* **2006**, *21* (4), 347-54.
96. Parolari, A.; Camera, M.; Alamanni, F.; Naliato, M.; Polvani, G. L.; Agrifoglio, M.; Brambilla, M.; Biancardi, C.; Mussoni, L.; Biglioli, P.; Tremoli, E., Systemic inflammation after on-pump and off-pump coronary bypass surgery: a one-month follow-up. *Ann Thorac Surg* **2007**, *84* (3), 823-8.
97. Bennett-Guerrero, E.; Grocott, H. P.; Levy, J. H.; Stierer, K. A.; Hogue, C. W.; Cheung, A. T.; Newman, M. F.; Carter, A. A.; Rossignol, D. P.; Collard, C. D., A phase II, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study of Eritoran (E5564), a lipid A antagonist, in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* **2007**, *104* (2), 378-83.
98. Kett, D. H.; Quartin, A. A.; Sprung, C. L.; Fisher, C. J., Jr.; Pena, M. A.; Heard, S. O.; Zimmerman, J. L.; Albertson, T. E.; Panacek, E. A.; Eidelman, L. A.; et al., An evaluation of the hemodynamic effects of HA-1A human monoclonal antibody. *Crit Care Med* **1994**, *22* (8), 1227-34.
99. Ziegler, E. J.; Fisher, C. J., Jr.; Sprung, C. L.; Straube, R. C.; Sadoff, J. C.; Foulke, G. E.; Wortel, C. H.; Fink, M. P.; Dellinger, R. P.; Teng, N. N.; et al., Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The HA-1A Sepsis Study Group. *N Engl J Med* **1991**, *324* (7), 429-36.
100. Berendes, E.; Mollhoff, T.; Van Aken, H.; Schmidt, C.; Erren, M.; Deng, M. C.; Weyand, M.; Loick, H. M., Effects of dexamine on creatinine clearance, systemic inflammation, and splanchnic oxygenation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* **1997**, *84* (5), 950-7; Mollhoff, T.; Loick, H. M.; Van Aken, H.; Schmidt, C.; Rolf, N.; Tjan, T. D.; Asfour, B.; Berendes, E., Milrinone modulates endotoxemia, systemic inflammation, and subsequent acute phase response after cardiopulmonary bypass (CPB). *Anesthesiology* **1999**, *90* (1), 72-80.
101. Cruz, D. N.; Antonelli, M.; Fumagalli, R.; Foltran, F.; Brienza, N.; Donati, A.; Malcangi, V.; Petrini, F.; Volta, G.; Bobbio Pallavicini, F. M.; Rottoli, F.; Giunta, F.; Ronco, C., Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. In *JAMA*, United States, 2009; Vol. 301, pp 2445-52.

102. Rachoin, J. S.; Foster, D.; Dellinger, R. P., Endotoxin removal: how far from the evidence? From EUPHAS to EUPHRATES. In *Contrib Nephrol*, 2010 S. Karger AG, Basel.: Switzerland, 2010; Vol. 167, pp 111-8.
103. Martin, E. L.; Cruz, D. N.; Monti, G.; Casella, G.; Vesconi, S.; Ranieri, V. M.; Ronco, C.; Antonelli, M., Endotoxin removal: how far from the evidence? The EUPHAS 2 Project. In *Contrib Nephrol*, 2010 S. Karger AG, Basel.: Switzerland, 2010; Vol. 167, pp 119-25.
104. Klein, D. J.; Foster, D.; Schorr, C. A.; Kazempour, K.; Walker, P. M.; Dellinger, R. P., The EUPHRATES trial (Evaluating the Use of Polymyxin B Hemoperfusion in a Randomized controlled trial of Adults Treated for Endotoxemia and Septic shock): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* **2014**, *15*, 218.
105. Yaroustovsky, M.; Abramyan, M.; Popok, Z.; Nazarova, E.; Stupchenko, O.; Popov, D.; Plushch, M.; Samsonova, N., Preliminary report regarding the use of selective sorbents in complex cardiac surgery patients with extensive sepsis and prolonged intensive care stay. *Blood Purif* **2009**, *28* (3), 227-33; Murakami, M.; Miyauchi, Y.; Nishida, M.; Okada, H.; Hamano, K., Direct hemoperfusion using polymyxin-B immobilized fiber for septic shock after cardiac surgery. *Circ J* **2009**, *73* (4), 658-61.
106. Romaschin, A. D.; Harris, D. M.; Ribeiro, M. B.; Paice, J.; Foster, D. M.; Walker, P. M.; Marshall, J. C., A rapid assay of endotoxin in whole blood using autologous neutrophil dependent chemiluminescence. *J Immunol Methods* **1998**, *212* (2), 169-85.
107. Romaschin, A. D.; Klein, D. J.; Marshall, J. C., Bench-to-bedside review: Clinical experience with the endotoxin activity assay. *Crit Care* **2012**, *16* (6), 248.
108. Dholakia, S.; Inwald, D.; Betts, H.; Nadel, S., Endotoxemia in pediatric critical illness--a pilot study. In *Crit Care*, England, 2011; Vol. 15, p R141.
109. Valenza, F.; Fagnani, L.; Coppola, S.; Froio, S.; Sacconi, F.; Tedesco, C.; Maffioletti, M.; Pizzocri, M.; Salice, V.; Ranzi, M. L.; Marenghi, C.; Gattinoni, L., Prevalence of endotoxemia after surgery and its association with ICU length of stay. In *Crit Care*, England, 2009; Vol. 13, p R102.
110. Jansen, P. G.; Te Velthuis, H.; Oudemans-Van Straaten, H. M.; Bulder, E. R.; Van Deventer, S. J.; Sturk, A.; Eijnsman, L.; Wildevuur, C. R., Perfusion-related factors of endotoxin release during cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* **1994**, *8* (3), 125-9.
111. Yaguchi, A.; Yuzawa, J.; Klein, D. J.; Takeda, M.; Harada, T., Combining intermediate levels of the Endotoxin Activity Assay (EAA) with other biomarkers in the assessment of patients with sepsis: results of an observational study. *Crit Care* **2012**, *16* (3), R88.
112. Pathan, N.; Burmester, M.; Adamovic, T.; Berk, M.; Ng, K. W.; Betts, H.; Macrae, D.; Waddell, S.; Paul-Clark, M.; Nuamah, R.; Mein, C.; Levin, M.; Montana, G.; Mitchell, J. A., Intestinal injury and endotoxemia in children undergoing surgery for congenital heart disease. *Am J Respir Crit Care Med* **2011**, *184* (11), 1261-9.
113. Ghosh, S.; Roberts, N.; Firmin, R. K.; Jameson, J.; Spyt, T. J., Risk factors for intestinal ischaemia in cardiac surgical patients. *Eur J Cardiothorac Surg* **2002**, *21* (3), 411-6.
114. Chaudhuri, N.; James, J.; Sheikh, A.; Grayson, A. D.; Fabri, B. M., Intestinal ischaemia following cardiac surgery: a multivariate risk model. *Eur J Cardiothorac Surg* **2006**, *29* (6), 971-7.
115. Alexander, K. P.; Anstrom, K. J.; Muhlbaier, L. H.; Grosswald, R. D.; Smith, P. K.; Jones, R. H.; Peterson, E. D., Outcomes of cardiac surgery in patients age ≥ 80 years: results from the National Cardiovascular Network. *Journal of the American College of Cardiology* **2000**, *35* (3), 731-738.
116. Cook, D. J., Changing temperature management for cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* **1999**, *88* (6), 1254-71.
117. Ohri, S. K.; Bjarnason, I.; Pathi, V.; Somasundaram, S.; Bowles, C. T.; Keogh, B. E.; Khaghani, A.; Menzies, I.; Yacoub, M. H.; Taylor, K. M., Cardiopulmonary bypass impairs small intestinal transport and increases gut permeability. *Ann Thorac Surg* **1993**, *55* (5), 1080-6.

118. Rezagui, I.; Birdi, I.; Izzat, M. B.; Black, A. M.; Lopatzidis, A.; Day, C. J.; Gardner, F.; Bryan, A. J.; Angelini, G. D., The effects of cardiopulmonary bypass temperature on neuropsychologic outcome after coronary artery operations: a prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* **1996**, *112* (4), 1036-45.
119. Hamilton-Davies, C.; Barclay, G. R.; Cardigan, R. A.; McDonald, S. J.; Purdy, G.; Machin, S. J.; Webb, A. R., Relationship between preoperative endotoxin immune status, gut perfusion, and outcome from cardiac valve replacement surgery. *Chest* **1997**, *112* (5), 1189-96.
120. Mohnle, P.; Snyder-Ramos, S. A.; Miao, Y.; Kulier, A.; Bottiger, B. W.; Levin, J.; Mangano, D. T., Postoperative red blood cell transfusion and morbid outcome in uncomplicated cardiac surgery patients. *Intensive Care Med* **2011**, *37* (1), 97-109; Dorneles Cde, C.; Bodanese, L. C.; Guaragna, J. C.; Macagnan, F. E.; Coelho, J. C.; Borges, A. P.; Goldani, M. A.; Petracco, J. B., The impact of blood transfusion on morbidity and mortality after cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc* **2011**, *26* (2), 222-9.
121. Horvath, K. A.; Acker, M. A.; Chang, H.; Bagiella, E.; Smith, P. K.; Iribarne, A.; Kron, I. L.; Lackner, P.; Argenziano, M.; Ascheim, D. D.; Gelijns, A. C.; Michler, R. E.; Van Patten, D.; Puskas, J. D.; O'Sullivan, K.; Kliniewski, D.; Jeffries, N. O.; O'Gara, P. T.; Moskowitz, A. J.; Blackstone, E. H., Blood transfusion and infection after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* **2013**, *95* (6), 2194-201.
122. Jaworski, R.; Haponiuk, I.; Irga-Jaworska, N.; Chojnicki, M.; Steffens, M.; Szofer-Sendrowska, A.; Zielinski, J.; Juscinski, J., Kinetics of C-reactive protein in children with congenital heart diseases in the early period after cardiosurgical treatment with extracorporeal circulation. *Adv Med Sci* **2014**, *59* (1), 19-22.
123. Ueki, M.; Kawasaki, T.; Habe, K.; Hamada, K.; Kawasaki, C.; Sata, T., The effects of dexmedetomidine on inflammatory mediators after cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* **2014**.
124. Tsakiridis, K.; Zarogoulidis, P.; Vretzkakis, G.; Mikroulis, D.; Mpakas, A.; Kesisis, G.; Arikas, S.; Kolettas, A.; Moschos, G.; Katsikogiannis, N.; Machairiotis, N.; Tsiouda, T.; Siminelakis, S.; Belevselis, T.; Zarogoulidis, K., Effect of lornoxicam in lung inflammatory response syndrome after operations for cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Dis* **2014**, *6* (Suppl 1), S7-s20.
125. Maccallum, N. S.; Finney, S. J.; Gordon, S. E.; Quinlan, G. J.; Evans, T. W., Modified criteria for the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) improves their utility following cardiac surgery. *Chest* **2014**.
126. Rossi, M.; Sganga, G.; Mazzone, M.; Valenza, V.; Guarneri, S.; Portale, G.; Carbone, L.; Gatta, L.; Pioli, C.; Sanguinetti, M.; Montalto, M.; Glieca, F.; Fadda, G.; Schiavello, R.; Silveri, N. G., Cardiopulmonary bypass in man: role of the intestine in a self-limiting inflammatory response with demonstrable bacterial translocation. *Ann Thorac Surg* **2004**, *77* (2), 612-8.
127. Bolke, E.; Jehle, P. M.; Orth, K.; Steinbach, G.; Hannekum, A.; Storck, M., Changes of gut barrier function during anesthesia and cardiac surgery. *Angiology* **2001**, *52* (7), 477-82.
128. Tang, B. M.; Eslick, G. D.; Craig, J. C.; McLean, A. S., Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* **2007**, *7* (3), 210-7.
129. Levy, M. M.; Fink, M. P.; Marshall, J. C.; Abraham, E.; Angus, D.; Cook, D.; Cohen, J.; Opal, S. M.; Vincent, J. L.; Ramsay, G.; Conference, I. S. D., 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* **2003**, *29* (4), 530-8.
130. Klein, D. J.; Derzko, A.; Foster, D.; Seely, A. J.; Brunet, F.; Romaschin, A. D.; Marshall, J. C., Daily variation in endotoxin levels is associated with increased organ failure in critically ill patients. *Shock* **2007**, *28* (5), 524-9.
131. Mehta, R. L.; Kellum, J. A.; Shah, S. V.; Molitoris, B. A.; Ronco, C.; Warnock, D. G.; Levin, A.; Acute Kidney Injury, N., Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. In *Crit Care*, England, 2007; Vol. 11, p R31.

132. Lassnigg, A.; Schmid, E. R.; Hiesmayr, M.; Falk, C.; Druml, W.; Bauer, P.; Schmidlin, D., Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: do we have to revise current definitions of acute renal failure? *Crit Care Med* **2008**, *36* (4), 1129-37.
133. Kale, I. T.; Kuzu, M. A.; Berkem, H.; Berkem, R.; Acar, N., The presence of hemorrhagic shock increases the rate of bacterial translocation in blunt abdominal trauma. *J Trauma* **1998**, *44* (1), 171-4; Ferri, M.; Gabriel, S.; Gavelli, A.; Franconeri, P.; Huguet, C., Bacterial translocation during portal clamping for liver resection. A clinical study. *Arch Surg* **1997**, *132* (2), 162-5.
134. Pujol, M.; Limón, E., Epidemiología general de las infecciones nosocomiales. Sistemas y programas de vigilancia. *TITLEREVISTA* **2013**, *31* (02), 108-113.
135. Kanwar, S.; Windsor, A. C.; Welsh, F.; Barclay, G. R.; Guillou, P. J.; Reynolds, J. V., Lack of correlation between failure of gut barrier function and septic complications after major upper gastrointestinal surgery. *Ann Surg* **2000**, *231* (1), 88-95; Rahman, S. H.; Ammori, B. J.; Holmfield, J.; Larvin, M.; McMahon, M. J., Intestinal hypoperfusion contributes to gut barrier failure in severe acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg* **2003**, *7* (1), 26-35; discussion 35-6.
136. Ziegler, T. R.; Smith, R. J.; O'Dwyer, S. T.; Demling, R. H.; Wilmore, D. W., Increased intestinal permeability associated with infection in burn patients. *Arch Surg* **1988**, *123* (11), 1313-9.
137. Faries, P. L.; Simon, R. J.; Martella, A. T.; Lee, M. J.; Machiedo, G. W., Intestinal permeability correlates with severity of injury in trauma patients. *J Trauma* **1998**, *44* (6), 1031-5; discussion 1035-6.
138. O'Malley, C. M.; Frumento, R. J.; Mets, B.; Naka, Y.; Bennett-Guerrero, E., Endotoxaemia during left ventricular assist device insertion: relationship between risk factors and outcome. *Br J Anaesth* **2004**, *92* (1), 131-3.

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

- ACT: tiempos de coagulación activado
- ADRENA: adrenalina
- ALI: lesión pulmonar aguda
- APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
- ATB: antibiótico
- AVC: accidente vascular cerebral
- BCP: by pass cardiopulmonar
- BCPAo: balón de contrapulsación intraaórtico
- BGN: bacilos gram negativos
- C3a: fracción 3a del complemento
- C3b: fracción 3b del complemento
- C5b: fracción 5b del complemento
- CEC: circulación extracorpórea
- CH: concentrado de hematíes
- CKs: citoquinas
- CIAo: clampaje aórtico o tiempo de isquemia.
- DBT: dobutamina
- DDS: descontaminación digestiva selectiva
- DLP: dislipemia
- DM: diabetes mellitus
- EAA: ensayo de actividad de la endotoxina
- EAP: edema agudo de pulmón
- EuroSCORE: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
- FC VIIa: factor VII activado
- FE: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
- FMO: fracaso multiorgánico
- FRA: fracaso renal agudo
- GC: gasto cardiaco
- GCC: gasto cardiaco continuo

- GI: gastrointestinal
- Hb: hemoglobina
- HD: hemodiálisis
- HTA: hipertensión arterial
- Htc: hematocrito
- HTP: hipertensión pulmonar
- IC: insuficiencia cardíaca
- IL: interleuquina
- IMC: índice de masa corporal
- K: potasio
- LAL: Lisado de Amebocitos del *Limmulus Polyphemus*
- LBP: lipoprotein binding protein
- LPS: lipopolisacárido
- MECC: mínimo circuito extracorpóreo
- MODS: disfunción multiorgánica
- Na: sodio
- NAD: noradrenalina
- PaFi: relación presión arterial de oxígeno / Fracción administrada de oxígeno
- PAP: presión arteria pulmonar
- PCR: proteína C reactiva
- PLAQ: plaquetas
- PMX: polimixina B
- PVC: presión venosa central
- ReIOT: reintubación traqueal
- RL O₂: radicales libres de O₂
- RVS: resistencias vasculares sistémicas
- SAPS II: Score de gravedad, siglas de *Simplified Acute Physiologic Score*
- SDRA: síndrome del distress respiratorio del adulto
- SINCEC: cirugía sin circulación extracorpórea
- SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
- SOFA: Score de severidad en la sepsis. *Sepsis related Organ Failure Assessment*

- SvO₂: saturación venosa de oxígeno
- TAM: tensión arterial media
- TB: Traslocación bacteriana
- TLR4: toll-like receptor 4
- TNF α : Factor de necrosis tisular α
- T° min: temperatura mínima
- TQ: tiempo de Quick
- VIC: Unidad de postoperatorio de cirugía cardiaca del Servicio de Medicina Intensiva
- VS: volumen sistólico
- VVS: variación del volumen sistólico

HOJAS ANEXAS Y APÉNDICES

Apéndice A. Hoja de consentimiento informado.



HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

ESTUDIO: DETERMINACIÓN DE LA PRESENCIA DE ENDOTOXEMIA EN EL
POSTOPERATORIO DE CIRUGÍA CARDIACA

Yo (nombre y apellidos)en calidad
de.....(relación con el participante)
de.....(nombre y apellidos del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....
(Nombre del investigador)

Comprendo que la participación del paciente es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

-En mi presencia se ha dado a.....(nombre del participante)
toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo
en participar. Presto mi conformidad para que(nombre del
participante) participe en este estudio y doy mi consentimiento para el acceso y
utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma del representante legal:

Nombre:

Firma del investigador:

Nombre:

Fecha:

Fecha:

Apéndice B: Hoja de información al paciente/representante legal.



HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

ESTUDIO: DETERMINACIÓN DE LA PRESENCIA DE ENDOTOXEMIA EN EL POSTOPERATORIO DE CIRUGÍA CARDIACA

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dra. Ana Campos Gómez, Dra. Teresa M^a Tomasa Irriguible. Médicos Adjuntos del Servicio de Medicina Intensiva.

CENTRO: Hospital Germans Trias i Pujol

Los pacientes sometidos a cirugía cardíaca pueden sufrir infecciones. El paso de microorganismos y sus toxinas a la sangre puede producirse durante la intervención. Estos microorganismos y toxinas son capaces de desencadenar una respuesta por el organismo, respuesta inflamatoria, que complica y alarga el postoperatorio de estos pacientes. Disponemos de una máquina que permite detectar la presencia de estas endotoxinas en la sangre del paciente.

El objetivo del estudio es valorar la presencia de la endotoxina en sangre en el postoperatorio y determinar si existe relación entre su presencia y la evolución clínica postoperatoria.

Para dicho estudio se tomará una muestra de sangre al ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos.

La participación en este estudio es voluntaria y puede negarse a participar sin que esto afecte a sus cuidados médicos.

La participación en este estudio no condiciona ni modifica en ningún caso todos los tratamientos que fueran necesarios durante su ingreso en UCI.

Este estudio cumple con lo establecido en la ley 15/99 de Protección de Datos de Carácter Personal, respecto a la confidencialidad de datos.

Apéndice C. Registro de variables.

VARIABLE	SIGNIFICADO VARIABLE
NHC	Número de identificación
GÉNERO	Género femenino/masculino
EDAD	Edad, en años
EXITUS	<i>Exitus letalis</i>
APACHE II	APACHE II
EuroSCORE	Hace referencia al EuroSCORE I
IMC	Índice de masa corporal
HTA	Hipertensión arterial sistémica
DM	Diabetes Mellitus
DLP	Dislipemia
I.Renal	Insuficiencia renal crónica
SOFAi	SOFA registrado al ingreso
FE	Fracción del eyección del ventrículo izquierdo
PAP	Hipertensión pulmonar
CARACTER	Prioridad de la cirugía
CEC	Tiempo de circulación extracorpórea
CIAo	Tiempo de isquemia
IC	Índice de gasto cardiaco
TAM	Tensión arterial media
FC	Frecuencia cardiaca
T ^a min	Temperatura mínima durante la intervención
PaFi	Índice de oxigenación, relación PaO ₂ / FiO ₂
NAD dosis	Dosis de noradrenalina recibidas durante la intervención quirúrgica
NAD	Noradrenalina
DBT	Dobutamina
ADRENA	Adrenalina
Adrena dosis	Dosis de adrenalina recibidas durante la intervención quirúrgica
OTROS	Necesidad de aminas vasoactivas diferentes a adrenalina, noradrenalina y dobutamina

CHq	nº de concentrado de hematíes transfundidos en quirófano
Plasmaq	Volumen de plasma fresco congelado transfundidos en quirófano en cc
Plaquetasq	nº de unidades de plaquetas transfundidas en quirófano
Cell Saver	Volumen de sangre recuperada en quirófano transfundidos en quirófano , en cc
Balance	Balance hídrico total durante la intervención quirúrgica
TAi	Presión arterial registrada al ingreso en la UCI
FCi	Frecuencia cardiac registrada al ingreso en la UCI
ICi	Índice cardiac registrado al ingreso en la UCI
PVCi	Presión venosa central al ingreso en la UCI
NADi	Necesidad de noradrenalina al ingreso en la UCI
DBTi	Necesidad de dobutamina al ingreso en la UCI
DBTi dosis	Dosis de dobutamina al ingreso en la UCI
ADRENAi	Necesidad de adrenalina al ingreso en la UCI
Tª i	Temperatura al ingreso en la UCI
SOFAi	Puntuación en el score SOFA al ingreso en la UCI
Leucocitos i	Leucocitos al ingreso en la UCI
Hto i	Hematocrito al ingreso en la UCI
Hb i	Hemoglobina al ingreso en la UCI
Plaq i	Plaquetas al ingreso en la UCI
Bandas i	Bandas al ingreso en la UCI
Eos i	Eosinófilos al ingreso en la UCI
TQ i	Tiempo de Quick al ingreso en la UCI
Glucosa i	Glicemia al ingreso en la UCI
Urea i	Urea al ingreso en la UCI
Cr i	Creatinina al ingreso en la UCI
Na i	Sodio al ingreso en la UCI
K i	Potasio al ingreso en la UCI
Lactato i	Lactato al ingreso en la UCI
Procalcitonina i	Procalcitonina al ingreso en la UCI
Amilasa i	Amilasemia al ingreso en la UCI

pH i	pH arterial al ingreso en la UCI
pCO ₂ i	pCO ₂ arterial al ingreso en la UCI
PAFI i	Relación PO ₂ /FiO ₂ arterial al ingreso en la UCI
HCO ₃ i	Bicarbonato arterial al ingreso en la UCI
PCR i	PCR al ingreso en la UCI
SvcO ₂ i	Saturación venosa central al ingreso en la UCI
Cardiológicas	Complicaciones cardiológicas
Respiratorias	Complicaciones respiratorias
Renal	Complicaciones renales
Digestivo	Complicaciones digestivas
Neurológicas	Complicaciones neurológicas
Infecciones	Complicaciones infecciosas
HD	Necesidad de técnicas de depuración extrarenal continuas
ReIOT	Necesidad de reintubación
BCPAo	Necesidad de balón de contrapulsación intraaortico
Drenaje	Necesidad de colocación de drenaje torácico
Reingreso	Necesidad de reingreso en la UCI
CH	Concentrados de hematíes transfundidos durante el ingreso en la UCI
Plaquetas	Unidades de plaquetas transfundidas durante el ingreso en la UCI
Plasma	Volumen de plasma transfundidas durante el ingreso en la UCI
F. VII activado	Administración de F VII activado
Complejo protrombínico	Administración de complejo protrombínico.
ATB	Antibiótico administrado durante el ingreso en UCI

Apéndice D. APACHE II score (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*).

pH arterial (mejor)	≥7.7	7.6-7.59		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.1
HCO3 sérico	≥52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	5
Hematocrito (%)	≥60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Leucocitos/mm³ (miles)	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
Creatinina (ptos x2 si agudo)	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Na sérico	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
K sérico	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5

PUNTUACIÓN B → Edad: ≤ 44 (0), 45-54 (2), 55-54 (3), 65-74 (5), >75 (6)

PUNTUACIÓN C → ENFERMEDAD CRÓNICA	
Postcirugía urgente o no quirúrgicos: 5 puntos	
Postcirugía electiva: 2 puntos	
Cardiovascular	• NYHA IV
Renal	• Hemodiálisis
Respiratorio	• EPOC, enfermedad restrictiva o vascular que limite actividad funcional • Hipoxia crónica y/o hipercapnia; dependencia respiratoria • Policitemia o hipertensión pulmonar severa (>40mmHg)
Hepático	• Cirrosis (por biopsia) • Encefalopatía previa • Hipertensión portal documentada • Historia de hemorragia digestiva debida a hipertensión portal
Inmunosupresión	• Farmacológico: quimioterapia, radioterapia, esteroides... • SIDA, linfoma, leucemias...

PUNTUACIÓN APACHE II (A+B+C)								
Puntuación	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	>34
Mortalidad (%)	4	8	15	25	40	55	75	85

Apéndice E: SOFA score (*Sepsis related Organ Failure Assessment*).

Score SOFA	0	1	2	3	4
Respiración^a PaO ₂ /FIO ₂ SaO ₂ /FIO ₂	>400	<400 221–301	<300 142–220	<200 67–141	<100 <67
Coagulación Plaquetas 10 ³ /mm ³	>150	<150	<100	<50	<20
Hígado Bilirubina (mg/dL)	<1.2	1.2–1.9	2.0–5.9	6.0–11.9	>12.0
Cardiovascular^b Hipotensión	No	TAM<70	DPM≤5 o DBT	DPM >15 o NAD≤0.1	DPM >15 o NAD>0.1
SNC Score Glasgow de Coma	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal Creatinina (mg/dL)	<1.2	1.2-1.9	2.0–3.4		

Apéndice F: EuroSCORE (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*).

TIPO DE PACIENTE	DESCRIPCION	SCORE
Sexo	Femenino	1
Edad	Por cada 5 años por encima de 60 años	1
Enf. Pulmonar crónica	Uso prolongado de broncodilatadores o corticoides inhalados por enf. pulmonar	1
Patología arterial extracardiaca	Síntomas: Claudicación, oclusión carotidea o estenosis >50%, cirugía previa de aorta abdominal o carótidas	2
Disfunción neurológica	Enfermedad que afecte gravemente a la deambulación o a las actividades de la vida diaria.	2
Cirugía previa cardíaca que requiera apertura de pericardio		3
Creatinina sérica	> 200µmol/L preoperatoria	2
Endocarditis activa	Paciente en tto. antibiótico por la endocarditis al mismo tiempo que la Qx.	3
Estado crítico previo a la cirugía	Uno o más de los siguientes síntomas: TV o Fibrilación o Muerte súbita abortada por masaje cardíaco; Ventilación asistida preoperatoria antes de la llegada a la sala de anestesia, soporte inotrópico preoperatorio, balón intraaórtico de contrapulsación o fallo agudo renal (anuria u oliguria <10 ml/h)	3

FACTORES CARDIOLÓGICOS	DESCRIPCIÓN	SCORE
Angina inestable	Necesidad de nitratos e.v antes de la llegada a quirófano	2
Disfunción VI	Fracción eyección VI 30-50% FEVI <30	1 3
Infarto agudo de miocardio reciente	< de 90 días	2
Hipertensión pulmonar	PA sistólica >60 mmHg	2

FACTORES RELACIONADOS CON LA INTERVENCIÓN	DESCRIPCIÓN	SCORE
Urgencia		2
Cirugía cardíaca previa	Cirugía mayor cardíaca +/- by-pass previo	2
Cirugía en aorta torácica	Ascendente, cayado o descendente	3
Ruptura septal tras infarto		4

Según esta escala se relacionarían 2 parámetros: **riesgo / mortalidad hospitalaria esperada:**

RIESGO	EuroSCORE	MORTALIDAD ESPERADA
BAJO	0 - 2	1,27 – 1,29 %
MODERADO	3 - 5	2,90 – 2,94 %
ALTO	>= 6	10,93 – 11,5 %

Apéndice G. Hoja de registro de variables.

REGISTRO DE VARIABLES

PACIENTE N°	
GÉNERO	

Ingreso hospital	
Ingreso VIC	
Edad	
APACHE II	
EuroSCORE	
IMC	

Alta VIC	
Alta Hospital	
Fecha exitus	
Causa exitus	

ANTECEDENTES

HTA	
DM	
DLP	
Vasculopatía	
Fumador	
I. Renal	

FE	
HTP/PAP	
Valvular	
Coronario	
Aórtico	
Mixto	
Otros	

CIRUGIA

Emergente	Urgente	Programada
-----------	---------	------------

TIEMPOS

CEC	
Tisq	

IC	
TAM	
FC	
Tª min	
PaFi	

AMINAS

Adrenalina	
Noradrenalina	
Dobutamina	
Otras	

CH	
Plasma	
Plaquetas	
Cell Saver	

PROFILAXIS

Cefazolina	
Gentamicina	
Vancomicina	

VIC

	VALOR
Endotoxemia	

	INGRESO	6H	12H	1d	2d	3d	4d
TAM							
FC							
IC							
PVC							
NAD							
DBT							
ADRENA							
T ^a							
Diuresis							
SOFA							

ANALITICA

	INGRESO	6H	12H	1d	2d	3d	4d
Htc							
Hb							
Leucocitos							
Bandas							
Eosinófilos							
Plaq							
TQ							
Urea							
Creatinina							
Na							
K							
Lactato							
Procalcitonina							
Amilasa							
Glucosa							
pH							
pCO2							
PAFI							
HCO3							
PCR							
SvO2							

COMPLICACIONES

CARDIOLÓGICAS

	SI	NO
Arritmias		
IC		
Taponamiento		
EAP		
HipoTA		
Bajo Gasto		
Shock cardio		

RESPIRATORIAS

	SI	NO
Hipoxemia		
Atelectasia		
SDRA		
ALI		
Derrame		
Neumotórax		

RENAL

	SI	NO
I. Renal		

DIGESTIVO

	SI	NO
Ileo		
Isquemia intestinal		
Colecistitis		
Pancreatitis		
Hemorragia digestiva		

NEUROLÓGICAS

	SI	NO
AVC		
Encefalopatía		
Polineuropatía		
Hemorragia		

TECNICAS Y TRASFUSIONES

	SI	NO
HD		
ReIOT		
BCPIAo		
Drenaje		
Reingreso		
CH		
Plaquetas		
Plasma		
F. VII activado		
Complejo protrombínico		

INFECCIONES

	Fecha	Cultivo
Traqueobronquitis		
Neumonía		
Cateter		
Orina		
Herida quirúrgica		
Mediastinitis		
Bacteriemia		
Otro		
SIRS		
Sepsis		
Shock septic		
ATB 1		
ATB 2		
ATB 3		

LINEAS DE INVESTIGACIÓN

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN PARA FUTURAS TESIS DOCTORALES

1.- Análisis de la eficacia de la hemoperfusión con polimixina en el postoperatorio de cirugía cardiaca.

En el postoperatorio de cirugía cardiaca existe endotoxemia y esta se asocia con mayor riesgo de infección postoperatoria precoz. El objetivo del estudio es valorar la eficacia de un tratamiento quelante de la endotoxina en la disminución de la infección postoperatoria precoz.

2. Análisis de la presencia de endotoxina en los concentrados sanguíneos.

En los pacientes que reciben trasfusión de hemoconcentrados durante la intervención se ha observado mayor endotoxemia en el postoperatorio inmediato. El objetivo del estudio es valorar el concentrado de hemáties como origen de la endotoxemia.

