

11202



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO
FRAGA MOURET" DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL
LA RAZA

ESTUDIO COMPARATIVO UTILIZANDO
METILPREDNISOLONA VS DEXAMETASONA COMO AGENTES
PARA DISMINUIR LA INTENSIDAD DE LA RESPUESTA
INFLAMATORIA SISTEMICA EN PACIENTES SOMETIDOS A
CIRUGIA CARDIOTORACICA DE REVASCULARIZACION CON
DERIVACION CARDIOPULMONAR EN EL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA
RAZA.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

ANESTESIOLOGA

PRESENTA:

DRA. AMANDA IDARIC OLIVARES SOSA

ASESOR:

DR. JUAN JOSE DOSTA HERRERA

Matriz : 336554



IMSS

MÉXICO, D.F.

AGOSTO 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Amanda Idanic
Olivares Sosa

FECHA: 07/10/09

FIRMA: [Firma manuscrita]

ESTUDIO COMPARATIVO UTILIZANDO METILPREDNISOLONA VS DEXAMETASONA COMO AGENTES PARA DISMINUIR LA INTENSIDAD DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA SISTEMICA EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGIA CARDIOTORACICA DE REVASCULARIZACION CON DERIVACION CARDIOPULMONAR EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA.

DR JESUS ARENAS OSUNA



JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR ANTONIO FRAGA MOURET DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

ASESOR DE TESIS

DR. JUAN JOSÉ DOSTA HERRERA



MÉDICO PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR ANTONIO FRAGA MOURET DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA.

DRA. AMANDA IDARIC OLIVARES SOSA

MÉDICO RESIDENTE DE TERCER AÑO DE LA ESPECIALIDAD DE ANESTESIOLOGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR ANTONIO FRAGA MOURET DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA.

NUMERO DEFINITIVO DE TESIS : 2003-690-0025

AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitir que me dedique a lo que me gusta hacer.

A mi madre por apoyarme en todos los momentos de mi vida y por haberme ayudado a alcanzar las metas que me propuse.

A todos mis maestros de Anestesiología, muy en especial al Dr Juan José Dosta Herrera por compartir sus conocimientos, su paciencia y sobre todo por su confianza en mí.

A Martín por compartir mis logros y alegrías y por ayudarme a crecer como persona y como profesionalista.

AMANDA IDARIC OLIVARES SOSA

RESUMEN

ESTUDIO COMPARATIVO UTILIZANDO METILPREDNISOLONA VS DEXAMETASONA PARA DISMINUIR LA RESPUESTA INFLAMATORIA SISTEMICA EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGIA CARDIOTORACICA DE REVASCULARIZACION CON DERIVACION CARDIOPULMONAR EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

OBJETIVO Evaluar y comparar el efecto de la dexametasona y de la metilprednisolona en el balance de interleucinas proinflamatorias y antiinflamatorias en los pacientes sometidos a cirugía cardiotorácica posterior al uso de derivación cardiopulmonar para atenuar el grado de severidad del Síndrome de Respuesta Inflamatoria sistémica.

MATERIAL Y METODOS Diseño prospectivo , aleatorizado, abierto, comparativo, longitudinal en el periodo comprendido entre marzo del 2003 a agosto del 2003 en pacientes sometidos a cirugía de revascularización con derivación cardiopulmonar en el Hospital de Especialidades Centro Medico nacional La Raza. Se administró dexametasona en 5 pacientes a 1mg/kg/peso DU 60 min antes de la cirugía y se administró metilprednisolona a 5 pacientes a 30mg/kg/peso 60 minutos antes de entrar a DCP y 30mg/kg peso antes de despinzar aorta. Se obtuvieron muestras de sangre para medir IL-6, IL-8, IL-10, IL-4 al ingresar el paciente al quirófano(T0), antes de iniciar la DCP (T1), y 24 hrs después de cerrar piel (T2). Se registraron los siguientes datos: tiempo de apoyo ventilatorio mecánico necesario en Terapia Intensiva posterior a la cirugía, tiempo de extubación, necesidad de apoyo con aminas , presión arterial media (PAM), frecuencia cardiaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), temperatura, presión arterial pulmonar (PAP), índice cardíaco (IC). Los datos obtenidos se representaron como porcentajes y las concentraciones de interleucinas como medias.

RESULTADOS No existieron diferencias en cuanto a características pre, trans y postoperatorias en los dos grupos analizados. El tiempo de extubación y de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos fue menor en el grupo de la dexametasona que en el de la metilprednisolona. Las IL 4 e IL10 aumentaron en el grupo 1 mientras que en el grupo 2 la IL8 y la IL6 aumentaron.

CONCLUSIONES La dexametasona causa un balance de citocinas anti inflamatorias mayor con respecto a la metilprednisolona

SUMMARY

METHILPREDNISOLONE AND DEXAMETASONE. A COMPARATIVE STUDY FOR EVALUATE THE INFLAMATORY IMMUNE RESPONSE IN PATIENTS ON CARDIOPULMONARY BYPASS UNDERGOING AORTOCORONARY BYPASS SURGERY IN LA RAZA HOSPITAL.

Objective. Evaluate the pro-to-anti-inflammatory cytokine ratio of the administration of dexamethasone and methylprednisolone in patients underwent cardiac surgery with extracorporeal circuit.

Material and methods. Design: prospective, comparative, longitudinal, randomized. Setting: Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza. Patients: 20 patients on cardiopulmonary bypass undergoing aortocoronary bypass surgery. The patients received dexamethasone 1mg/kg IV 60 min before surgery (group 1) and methylprednisolone 30mg/kg IV 60 min before of cardiopulmonary bypass and 30mg /kg IV before declamping of the aorta (group 2). Serum proinflammatory cytokines (IL-8, IL-6) and anti-inflammatory cytokines (IL10, IL4) were measured before induction of anaesthesia (T0), before cardiopulmonary bypass (T1) and 24 hrs after skin closure (T2). Cardiovascular values such as median arterial pressure (MAP), heart rate (HR) and haemodynamic values (cardiac index, mean pulmonary artery pressure, respiratory rate and temperature) were recorded during surgery and length of stay in the ICU, time to tracheal extubation and need for inotropic support was also recorded. Data are presented as mean and cytokine concentrations as median.

Results. The two groups appeared similar in physical and pre, trans and postoperative characteristics. The time to tracheal extubation and length of stay in ICU was significantly shorter in dexamethasone group than in methylprednisolone group. IL-4 and IL-10 were greater in group 1 than in group 2. IL-8 and IL6 were greater in group 2 than in group 1.

Conclusions. Dexamethasone changes circulating cytokines in anti-inflammatory direction.

Key Words. Methylprednisolone, dexamethasone, cytokines, Inflammatory immune response, cardiopulmonary bypass.

ESTUDIO COMPARATIVO UTILIZANDO METILPREDNISOLONA VS DEXAMETASONA PARA DISMINUIR LA RESPUESTA INFLAMATORIA SISTEMICA EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGIA CARDIOTORACICA DE REVASCULARIZACION CON DERIVACION CARDIOPULMONAR

*Dra. Amanda Idaric Olivares Sosa

**Dr. Juan J. Dosta Herrera

INTRODUCCIÓN

CIRUGIA DE REVASCULARIZACION MIOCARDICA O BYPASS AORTO CORONARIO.

Este tipo de cirugía se utiliza para tratar problemas derivados de la obstrucción de las arterias coronarias, generalmente la angina, el infarto o sus consecuencias. La cirugía puede tener múltiples alternativas que se seleccionan cuidadosamente de acuerdo a las características del paciente, incluyendo su cuadro clínico, su edad y muy especialmente los hallazgos de la coronariografía. El bypass o puente aortocoronario, elemento central de esta cirugía, consiste en unir la arteria aorta con la arteria coronaria afectada, más allá del sitio de obstrucción. Para esto se utilizan los vasos del propio paciente, in injerto de vena de las extremidades, de la arteria mamaria o de otras arterias. El número de puentes es variable en cada paciente de acuerdo a su anatomía coronaria. La cirugía se efectúa por un equipo de cirujanos, anestesiólogos y perfusionistas, ya que requiere de poner al paciente en circulación extracorpórea durante la realización de los puentes. Durante la circulación extracorpórea, la sangre del paciente es oxigenada por un oxigenador externo e impulsada por una bomba especial, debido a que el corazón se encuentra en asistolia. El acceso del tórax se efectúa a través de esternotomía. Este tipo de cirugías se realiza en pacientes estables y en pacientes muy graves por lo que la morbimortalidad depende el estado físico del paciente. El riesgo de mortalidad es de menos de 1% en pacientes estables y sin patología asociada, pero puede alcanzar cifras más altas en pacientes graves o con complicaciones asociadas. La cirugía puede tener diversas complicaciones, las más importantes incluyen el infarto del miocardio y el accidente vascular cerebral. Ambos ocurren en menos del 3% de los casos. (1)

FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA DE LOS CORTICOSTEROIDES

Existen dos tipos de corticosteroides: mineralocorticoides (que principalmente regulan la homeostasis electrolítica) y los glucocorticoides (que regulan el metabolismo de los carbohidratos). El prototipo de los mineralocorticoides es la desoxicorticosterona y el prototipo de los glucocorticoides es el cortisol. La cortisona fue el primer corticosteroide que se usó por sus efectos antiinflamatorios. La modificación y manipulación de la estructura y propiedades químicas de estos corticosteroides, resultaron en la síntesis de análogos con efectos antiinflamatorios incrementados sin efectos en el metabolismo de electrolitos. Dentro de los corticosteroides sintetizados se encuentra la metilprednisolona y la dexametasona, que han sido los dos principales agentes utilizados en este tipo de pacientes con el fin de atenuar la respuesta inflamatoria sistémica (3, 23,24).

La dexametasona causa aumento en niveles de IL-6, pero no causa aumento en los niveles de Factor de necrosis tumoral alfa, en IL-8 ni en IL-4 según estudios reportados por Srei Azab y cols (3). La dexametasona causa balance de citocinas anti-inflamatorias mayor a comparación de las pro-inflamatorias lo cual contribuye a una mejor evolución del paciente (4, 11, 18,19).

La metilprednisolona causa disminución de interleucinas proinflamatorias, pero no causa cambios en las citocinas antiinflamatorias(5,6,7,9,20), por lo que se ha demostrado en varios estudios que la dexametasona es uno de los mejores agentes farmacológicos utilizados para disminuir o abolir la Respuesta Inflamatoria Sistémica.

DERIVACION CARDIOPULMONAR Y LOS FACTORES QUE ACTIVAN LA RESPUESTA INFLAMATORIA.

Se incluyen el trauma quirúrgico, la pérdida sanguínea o la transfusión y la hipotermia. Además la bomba de circulación extracorpórea puede activar directamente la respuesta inflamatoria por medio de tres distintos mecanismos: Uno de ellos es la activación por contacto del sistema inmune causado por la exposición de la sangre a las paredes sintéticas de los circuitos de la bomba extracorpórea provocando la producción de sustancias quimiotácticas y vasoactivas. El segundo mecanismo implica la lesión de isquemia-reperfusión cerebral, cardíaca, pulmonar, renal y hepática como resultado del despinzamiento aórtico. La restauración de la perfusión posterior al despinzamiento causa activación de la respuesta inflamatoria. La endotoxemia puede indirectamente activar la cascada de la respuesta inflamatoria. La hipoperfusión esplácnica puede dañar la barrera mucosa causando liberación de endotoxinas. Las concentraciones

sistémicas de endotoxina se relacionan directamente con el grado de disfunción cardiovascular causada por el uso de circulación extracorpórea. Las endotoxinas pueden existir como resultado de la contaminación de líquidos como la cardioplejia y el líquido para purgar el circuito(5,7,13).

LA CASCADA DEL COMPLEMENTO.

El complemento se activa durante la circulación extracorpórea, reperfusión de tejidos isquémicos, y por neutralización de la heparina con protamina. La exposición de la sangre a la superficie de los circuitos de la bomba extracorpórea provoca activación directa por contacto de la cascada del complemento predominantemente por vía alterna. La formación del complejo heparina-protamina activa al complemento por medio de la vía clásica. En los primeros 5 días del postoperatorio, se observa un incremento en la activación del complemento., probablemente mediada por la proteína C reactiva, y como respuesta al complejo heparina-protamina(2,5,7).

El grado de activación del complemento en los pacientes que se someten a circulación extracorpórea tiene efecto en la clínica. El número de cortocircuitos pulmonares se relaciona con la activación de l complemento por medio de la vía clásica por medio de los complejos de heparina-protamina (8). Los niveles postoperatorios de la proteína reactiva C4d-C se correlacionan con la incidencia de arritmias en el postoperatorio. Las concentraciones en el postoperatorio de C3a pueden predecir la probabilidad de disfunción cardiaca, pulmonar, renal y hemostática, además del desarrollo de Síndrome de disfunción orgánica múltiple.

LA CASCADA DE LAS CITOCINAS

Las citocinas son proteínas solubles y polipéptidos que actúan como mensajeros del sistema inmune y se producen por una gran variedad de tipos celulares incluyendo a los monocitos activados, macrófagos titulares, linfocitos y células endoteliales(16). Tienen efectos pro y anti-inflamatorios. Son esenciales para la homeostasis fisiológica e inmunológica. Y se producen en respuesta a una gran variedad de estímulos fisiológicos y patológicos.

Las interleucinas proinflamatorias séricas son : interleucina 8 (IL-8), interleucina 6(IL-6) mientras que las interleucinas anti-inflamatorias son: interleucina 10(IL-10), interleucina 1ra(IL1ra)(5,7,10).

Las citocinas proinflamatorias estimulan la respuesta inmune por medio de la IL-1beta y de la IL-6, las cuales son predictivas de la evolución en pacientes críticos. El factor de necrosis tumoral TNF alfa y la IL-1beta se elevan en el postoperatorio inmediato de una cirugía de corazón, con un pico de IL-6 y de IL-8 posterior. La elevación de las concentraciones de las interleucinas mencionadas se han asociado con evolución tórpida en los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular(13,17,20).

Al aumentar los niveles de Factor de necrosis tumoral alfa existe una disminución en la contractilidad miocárdica y disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo lo cual causa disminución de las resistencias vasculares periféricas, hipotensión y dilatación biventricular (4).

La IL-8 activa neutrófilos y aumenta su adherencia al endotelio vascular, por lo tanto, al disminuir los niveles también puede disminuir la presión arterial pulmonar(5).

La IL-6 se activa según el trauma quirúrgico y el grado de lesión tisular, además de que también se activa por el uso de derivación cardiopulmonar. Esta interleucina indica el grado de daño miocárdico y es un índice predictivo de morbilidad. Su mecanismo de acción es debido a que altera la entrada de Calcio a las células del miocardio causando un efecto inotrópico negativo(18).

La IL-4 inhibe la diferenciación y la acción de las citocinas proinflamatorias. Puede antagonizar la respuesta inflamatoria, por lo tanto concentraciones bajas de IL-4 pueden aumentar las concentraciones de las citocinas pro-inflamatorias.

Además de las citocinas, también existe activación de plaquetas, neutrófilos, monocitos, macrófagos, quienes activan las cascadas de calicreína, inician la coagulación y fibrinólisis, aumentan las concentraciones de citocinas, endotoxinas con lo que aumentan la permeabilidad endotelial celular(12,16).

En el transcurso de los años, se han administrado varios tratamientos para atenuar la respuesta inflamatoria sistémica. Los corticosteroides se han administrado desde 1960 en pacientes sometidos a cirugía cardiorácica con derivación cardiopulmonar para disminuir las alteraciones fisiológicas causadas por la activación de la respuesta inflamatoria sistémica. Sin embargo, aún existe controversia acerca del uso de estos fármacos(3,22).

LA RESPUESTA INFLAMATORIA SISTEMICA.

La inflamación es la respuesta del cuerpo ante la lesión tisular y es una respuesta controlada por factores humorales y celulares. El término de sepsis ha sido utilizado para describir una respuesta clínica ante la infección, pero también

existe una respuesta similar en ausencia de infección. Pacientes que presentan cultivos microbianos negativos y que presentan datos clínicos de sepsis tienen una tasa de morbilidad y mortalidad similar a los pacientes que desarrollan esta misma entidad pero con cultivos microbianos positivos. Esto ha llevado a que se piense que este proceso es una respuesta inflamatoria inespecífica generalizada que se genera ante la lesión tisular. El Colegio Americano de Medicina Torácica y la Sociedad De Medicina Critica ha propuesto una clasificación en el comité realizado en el año de 1991. El término de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) se propuso para describir un proceso inflamatorio no específico generalizado e independiente de los factores causales. Es un indicador de lesión tisular., y su clasificación en SRIS no complicada, sepsis, sepsis severa y choque séptico tiene valor predictivo de pronóstico. Esta clasificación se basa en la existencia de hipotensión o infección. Una frecuente complicación de este síndrome es el desarrollo de disfunción orgánica múltiple (DOM) lo cual incluye lesión pulmonar aguda, choque, insuficiencia renal y el Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (2). El Dr. Kawamura y cols. Definen la RIS como la manifestación de sepsis, trauma, isquemia, miocarditis e insuficiencia cardiaca congestiva causados por activación de mediadores de la inflamación que pueden además causar depresión miocárdica reversible y desensibilización beta-adrenérgica. Con el desarrollo de esta respuesta inflamatoria, el pronóstico de sobrevivencia en los pacientes se encuentra seriamente afectado, se ha observado que existe un riesgo de mortalidad que aumenta a los 5 años después de haberse presentado este episodio (5).

LA RESPUESTA INFLAMATORIA SISTEMICA ANTE LA CIRUGIA CARDIACA.

La cirugía cardiaca causa el desarrollo de una respuesta inflamatoria severa, la cual tiene importantes implicaciones clínicas. En un reporte de la Sociedad de Cirujanos Cardiorácicos el 20% de los pacientes estudiados de un total de 22,000, con bajo riesgo, presentaron desarrollo de complicaciones postoperatorias. La incidencia de desarrollo de síndrome de disfunción orgánica múltiple después de haberse sometido a derivación cardiopulmonar fue del 11% con una mortalidad de 41%. La presencia de disfunción orgánica múltiple es el mejor predictor de mortalidad en pacientes que requieren apoyo ventilatorio mecánico en el postquirúrgico (2,21).

Existen varios factores de riesgo para desarrollar complicaciones en el periodo postoperatorio y son factores que se pueden predecir como lo son el genotipo, el estado de salud previo a la Cirugía, la dificultad de la cirugía, etc. Además de factores que se pueden instaurar como son el uso de fármacos y de soporte mecánico ventilatorio que mejoren las condiciones hemodinámicas de los pacientes(15,21). El desarrollo de Síndrome de Respuesta Inflamatoria sistémica puede evitarse o al menos disminuirse, por lo cual este punto merece una gran atención (2).

Existen tres hipótesis que tratan de explicar las causas por las que ciertos pacientes desarrollan complicaciones en el postoperatorio(2,3,5,7,10,14,17,20). La primera de ellas es la compleja interacción entre las moléculas antiinflamatorias y los factores humorales proinflamatorios que pueden influir directamente en el desarrollo y severidad de la respuesta inflamatoria sistémica, por medio de la producción de citocinas. La segunda hipótesis incluye el desarrollo de eventos adversos como son la sepsis y la hipoperfusión de órganos. Todos estos factores se combinan para desarrollar una respuesta homeostática autolimitada, controlada que posteriormente se convierte en un proceso destructivo que causa disfunción orgánica. Algunos de los mecanismos que activan esta respuesta inflamatoria es la capacidad de la bomba de circulación extracorpórea para activar a los neutrófilos causando activación de citocinas y de leucocitos. La tercera hipótesis menciona que la bomba de circulación extracorpórea causa inmunosupresión generalizada lo cual puede desarrollar complicaciones de tipo infeccioso. Estas respuestas representan la forma en la que el organismo trata de reestablecer la homeostasis y clínicamente se puede manifestar como una respuesta predominantemente proinflamatoria, antiinflamatoria o bien de tipo mixto.

IMPORTANCIA PARA EL ANESTESIOLOGO

El anestesiólogo contribuye en el manejo del paciente en el transoperatorio reduciendo los factores de riesgo en esta etapa. La mayoría de los fármacos que se utilizan para la anestesia e hipnosis tienen efectos inmunomoduladores potentes(15). El anestesiólogo debe ser capaz de evaluar adecuadamente al paciente para implementar estrategias terapéuticas con el fin de minimizar los factores de riesgo en el transoperatorio(2)

En el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, la cirugía de revascularización representa el 5% de las cirugías totales realizadas en esta unidad en los últimos dos años. El promedio de edad de los pacientes que se someten a este tipo de cirugías es de 57 años, existiendo una mayor frecuencia en pacientes del sexo masculino con respecto al femenino.

La evolución postoperatoria de los pacientes generalmente es satisfactoria y se valora en relación a su estancia en la unidad de Terapia Intensiva, al periodo de apoyo ventilatorio mecánico y al tratamiento con aminas. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar y comparar el efecto de la dexametasona y de la metilprednisolona en el balance de interleucinas proinflamatorias y antiinflamatorias en los pacientes sometidos a cirugía cardiotorácica posterior al uso de derivación cardiopulmonar para atenuar el grado de severidad del Síndrome de Respuesta Inflamatoria sistémica.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

Previa autorización por el Comité Local de Investigación y Ética del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza se realizó un ensayo clínico controlado, prospectivo, comparativo, aleatorizado, longitudinal. Previo Consentimiento Informado y por escrito, se estudiaron a 10 pacientes divididos en dos grupos de 5. Con los siguientes criterios inclusión : Pacientes del sexo masculino o femenino mayores de 37 años que se someterán a cirugía cardiotorácica con derivación cardiopulmonar para revascularización, pacientes con clase NYHA II, III, IV, enfermedades cronicodegenerativas o sin ellas: Hipertensión arterial y artritis reumatoide.

Se consideraron como Criterios de No Inclusión los pacientes con fracción de eyección de ventrículo izquierdo menor a 40%, Insuficiencia renal o hepática preexistente, Diabetes Mellitus, Infarto al miocardio reciente (menos de 4 semanas), pacientes con enfermedad infecciosa previa a la cirugía (3 semanas previas a la cirugía), pacientes con terapia farmacológica previa con inmunosupresores (4 semanas previa a la cirugía). Fueron eliminados aquellos pacientes que no presentaran expediente completo. Previa valoración preanestésica y considerando los antecedentes de cada paciente, las arterias que se encuentren afectadas, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, las patologías concomitantes y su estado físico previo a la Cirugía. Se administró dexametasona en 5 pacientes a 1mg/kg/peso IV dosis única 60 minutos antes de ingresar a DCP (grupo 1). En el grupo de metilprednisolona, se administró a 30mg/kg/peso 60 minutos antes de entrar a DCP y 30mg/kg peso antes de despinzar aorta (grupo 2). Posteriormente se obtuvieron muestras de sangre para medir IL-6, IL-8, IL-10, IL-4 al ingresar el paciente al quirófano (T0), antes de iniciar la DCP (T1), y 24 hrs después de cerrar piel (T2). Las muestras fueron recolectadas en tubos sin heparina (10ml) y se centrifugaron a 3500rev/min para obtener plasma, el cual se sometió a congelación a -70°C para posteriormente realizar la prueba de ELISA con el fin de medir IL-6, IL-8, IL-10, IL-4. Se recabó la información obtenida y se realizó el desarrollo de la fase operacional. Igualmente, se registraron cálculos hemodinámicos para establecer el periodo de apoyo ventilatorio mecánico necesario en Terapia Intensiva posterior a la cirugía, además de registrar presión arterial media (PAM), frecuencia cardiaca (FC), temperatura, presión arterial pulmonar (PAP), índice cardíaco (IC).

La medicación preanestésica consistió en administrar diazepam 0.2mg/kg IV previo a la entrada del paciente a quirófano. La inducción anestésica se realizó con fentanyl 30mcg/kg, la relajación muscular se consiguió con vecuronio 0.15mg/kg. Se realizó intubación orotraqueal sin complicaciones y al primer intento en los 10 pacientes estudiados. El mantenimiento anestésico fue con oxígeno 100% y fentanyl en infusión con una tasa total de 80mcg/kg. Se instauró ventilación mecánica controlada para mantener un PaCO₂ de 34mmHg. Todas las cirugías se llevaron a cabo con derivación cardiopulmonar bajo hipotermia moderada a 30 grados centígrados, además de administrar cardioplejia para una adecuada

preservación miocárdica. La derivación cardiopulmonar se realizó con una bomba de pulsación intermitente, manteniendo flujo promedio de $2.4\text{L}/\text{min}/\text{m}^2$ de superficie corporal. Se realizó anastomosis aorto-safeno proximal con oclusión parcial. A todos los pacientes se les colocó catéter arterial pulmonar de flotación además de colocar un catéter arterial radial para medición continua de la presión arterial media y para obtener muestras de sangre.

RESULTADOS

Dentro de los datos demográficos y las características clínicas preoperatorias no se encontraron diferencias significativas con respecto a los dos grupos estudiados. Los pacientes se recolectaron de forma aleatoria en cada grupo.

| CARACTERISTICA | GRUPO 1(n=5) | GRUPO 2(n=5) |
|------------------------|--------------|--------------|
| SEXO (m:f) | 2:3 | 3:2 |
| EDAD (años) | 60.4 | 60.6 |
| TALLA (cm) | 158 | 161 |
| PESO (kg) | 61.6 | 61.8 |
| NYHA | II/III | II/III |
| TABAQUISMO | 3 | 1 |
| HIPERTENSION | 4 | 3 |
| No. DE VASOS AFECTADOS | 2 | 2 |

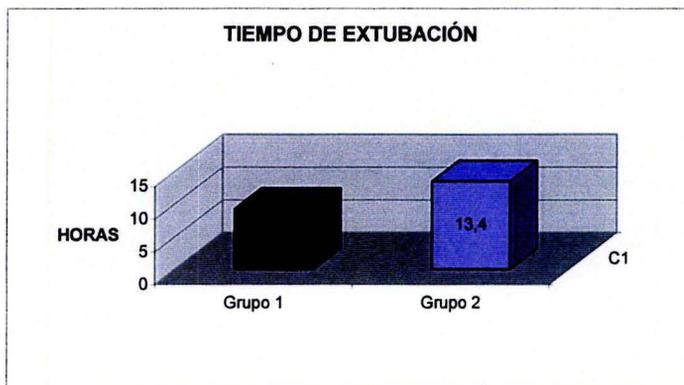
TABLA 1. Características clínicas preoperatorias

| CARACTERISTICA | GRUPO 1 (n=5) | GRUPO 2(n=5) |
|-------------------------------|---------------|--------------|
| FEV1zq (%) | 62.8 | 59.8 |
| TIEMPO DE DCP (min) | 58.4 | 64.2 |
| TIEMPO DE PINZAMIENTO (min) | 30.4 | 38.6 |
| No. DE VASOS REVASCULARIZADOS | 1.8 | 1.6 |
| TIEMPO TOTAL DE CIRUGIA (min) | 297.8 | 297.6 |

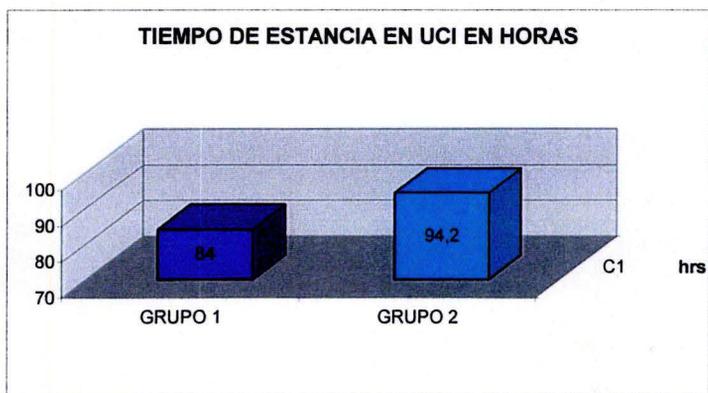
TABLA 2. Características Clínicas transoperatorias

| CARACTERISTICA | GRUPO 1 (n=5) | GRUPO 2 (n=5) |
|---|---------------|---------------|
| PAM mínima (mmHg) | 58.6 | 60.6 |
| PAM máxima (mmHg) | 102.8 | 110.6 |
| FC mínima (Latidos X min) | 66.4 | 63.4 |
| FC máxima (Latidos X min) | 109.4 | 112.6 |
| IC mínimo | 2.68 | 2.46 |
| IC máximo | 4.48 | 4.34 |
| PAP mínima (mmHg) | 12.4 | 12.4 |
| PAP máxima (mmHg) | 22.4 | 23 |
| FR mínima (respiraciones X min) | 10 | 9.2 |
| FR máxima (respiraciones X min) | 14.8 | 13 |
| Temperatura mínima (grados centígrados) | 33.8 | 34.4 |
| Temperatura máxima (grados centígrados) | 37.0 | 37.6 |
| Tiempo de extubación (en horas) | 9.2 | 13.4 |
| Tiempo de estancia en UCI (en horas) | 84 | 94.2 |
| Necesidad de soporte inotrópico | 3 | 4 |

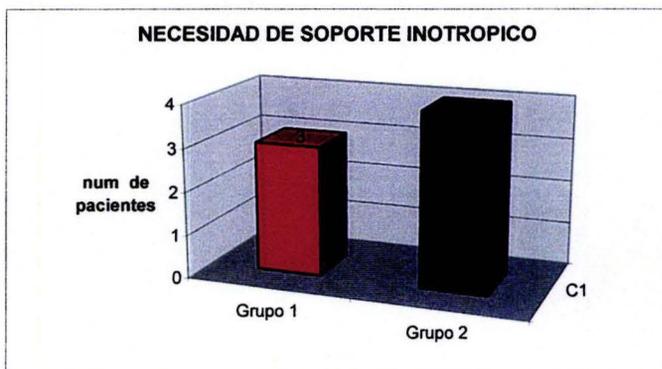
TABLA 3. Características clínicas postoperatorias valoradas dentro de las primeras 24 hrs posteriores al cierre de la herida quirúrgica



Gráfica 1.- Tiempo de extubación por grupo, expresado en horas.



Gráfica 2.- Tiempo de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos por grupo expresado en horas.



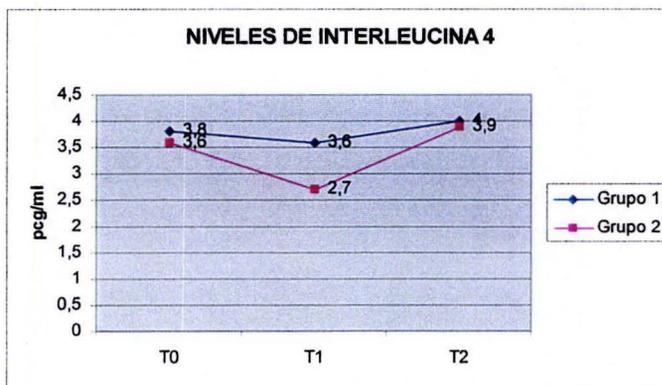
Gráfica 3.- Necesidad de soporte inotrópico por grupo.

| INTERLEUCINA | T0 | T1 | T2 |
|----------------|------|------|-------|
| IL-4 (pcg/ml) | 3.8 | 3.6 | 4 |
| IL-6 (pcg/ml) | 1.58 | 1.92 | 28.4 |
| IL-8 (pcg/ml) | 1.96 | 2.28 | 3.48 |
| IL-10 (pcg/ml) | 2.58 | 280 | 323.8 |

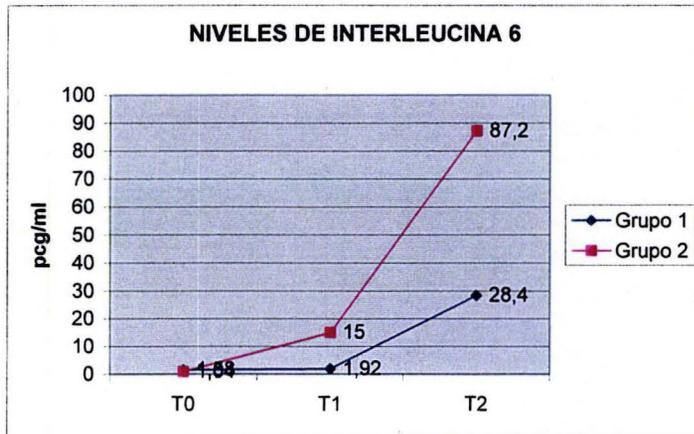
TABLA 4. Valores de Interleucinas IL-4 , IL-6, IL-8, IL-10 expresadas en pcg/ml para el grupo 1 de dexametasona

| INTERLEUCINA | T0 | T1 | T2 |
|----------------|------|-----|------|
| IL-4 (pcg/ml) | 3.6 | 2.7 | 3.9 |
| IL-6 (pcg/ml) | 1.04 | 15 | 87.2 |
| IL-8 (pcg/ml) | 1.5 | 7.8 | 29.8 |
| IL-10 (pcg/ml) | 3.2 | 194 | 247 |

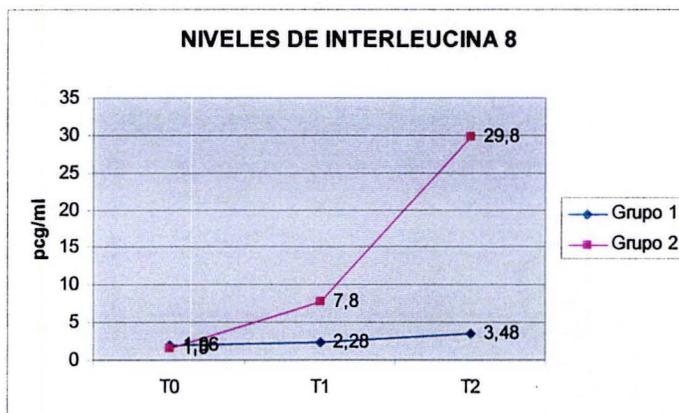
TABLA 5. Valores de Interleucinas IL-4, IL-6, IL-8, IL-10 expresadas en pcg/ml para el grupo 2 de metilprednisolona



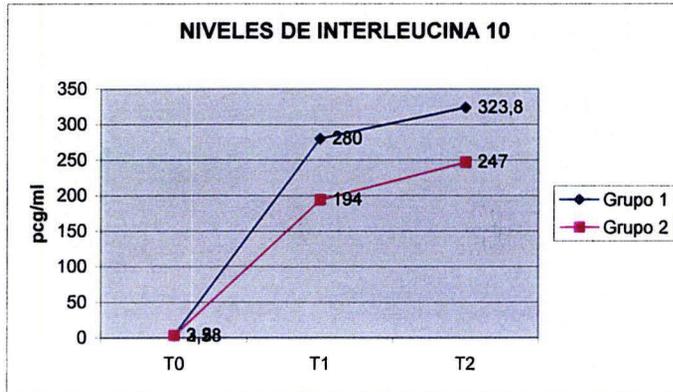
Gráfica 4. Niveles de Interleucina 4 para ambos grupos



Gráfica 5. Niveles de Interleucina 6 para ambos grupos



Gráfica 6. Niveles de Interleucina 8 para ambos grupos



Gráfica 7. Niveles de Interleucina 10 para ambos grupos

DISCUSIÓN

Existen varios reportes en la literatura que confirman el aumento de citocinas causado por el síndrome de respuesta inflamatoria generado en las cirugías de corazón bajo derivación cardiopulmonar. Este aumento de citocinas causa un síndrome de bajo gasto en el periodo postoperatorio, síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto y otras lesiones en varios órganos de la economía.

La producción de citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-8 aumenta en este tipo de cirugías. Recientemente se ha llegado a la conclusión de que el balance entre citocinas pro y anti-inflamatorias determina el pronóstico del paciente.

En los resultados obtenidos se puede observar que coinciden con los resultados reportados anteriormente por El Azab (4) con respecto a la dexametasona que se refieren a la inhibición pero no a la abolición de la respuesta de IL6 el cual es un marcador de daño miocárdico, por lo que también se asocia a la morbilidad en este tipo de pacientes. Se ha reportado que tiene un efecto inotrópico negativo debido a intervenir en la entrada de calcio a la célula.

IL4 en bajas concentraciones puede aumentar el balance de citocinas proinflamatorias con respecto a las anti inflamatorias. (4).

Con respecto a la metilprednisolona se observó un balance de citocinas proinflamatorias mayor a la dexametasona. La dexametasona abolió mejor el aumento de IL8 que la metilprednisolona. En cuanto a IL10 existió una tendencia al aumento en el grupo de dexametasona por lo tanto un balance de citocinas anti inflamatorias mayor comparado con el grupo de la metilprednisolona. La IL 10 se asocia a inmunosupresión, sobre todo cuando los valores de IL10 son mayores al factor de necrosis tumoral alfa (4) el cual no se valoró en el presente estudio debido a que es muy lábil y los resultados deben obtenerse inmediatamente después de obtener la muestra de sangre.

En los resultados obtenidos, se incluyen a muestras pequeñas de pacientes, sin embargo son similares en cuanto a las características pre, trans y postoperatorias. Deberán realizarse estudios con poblaciones mayores de pacientes para que pueda tener una validez estadística significativa.

En el estudio no se incluyeron muestras más grandes de pacientes debido a las limitaciones económicas.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

CONCLUSIONES

1. El balance de citocinas proinflamatorias con respecto a las anti inflamatorias (IL4 IL6) aumenta en el grupo 2 de la metilprednisolona.
2. El balance de citocinas anti inflamatorias con respecto a las citocinas proinflamatorias (IL4, IL10) aumenta en el grupo 1 de la dexametasona.
3. El tiempo de apoyo mecánico ventilatorio en el grupo de la dexametasona fue menor en el grupo de la dexametasona (grupo 1) correspondiendo a un promedio de 9.2 días en comparación con el tiempo observado en los pacientes del grupo 2 de metilprednisolona que fue de 13.4 días.
4. El tiempo de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos fue mayor en el grupo de metilprednisolona que en el grupo de dexametasona.
5. La dexametasona causa un balance mayor de citocinas anti inflamatorias con respecto a las citocinas pro inflamatorias que la metilprednisolona.

BIBLIOGRAFÍA

1. Luna Pastor. *Anestesia cardiovascular*. Segunda edición. 1997. Editorial McGrawHill Interamericana. Pag 154-156.
2. Warltier, David C, Laffey John, Boylan, cols. The Systemic Inflammatory Response to Cardiac Surgery: Implications for the Anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002. 97(1) 215-252.
3. Chaney, Mark A. Corticosteroids and Cardiopulmonary Bypass. A review of clinical investigations. *The American College of Chest Physicians*. 2002, 121(3) 320-345.
4. El Azab, PMJ Rosseel, cols. Dexamethasone decreases the pro-to anti-inflammatory cytokine ratio during cardiac surgery. *British Journal of Anesthesia*. 2002. 88(4) 496-502.
5. Kawamura T. Inada K, Nara N, cols. Influence of methylprednisolone on cytokine balance during cardiac surgery. *Critical Care Medicine* 1999. 27. 545-548.
6. Chaney, Mark A, Nikolov, Slogoff. Pulmonary Effects of methylprednisolone in patients undergoing Coronary Artery bypass grafting and early tracheal extubation. *Anesthesia & Analgesia*. 1998, 87(1), 27-33.
7. Kawamura, Takae, Nara Noriko, cols. Prostaglandin E1 reduces myocardial reperfusion injury by inhibiting proinflammatory cytokines production during cardiac surgery. *Critical Care Medicine*. 2000, 28(7), 2201-2208.
8. Chaney, Mark A. Nikolov, cols. Methylprednisolone and the Systemic Inflammatory Response Syndrome. *Anesthesia & Analgesia*. 1999. 89(5) 1333.
9. Tassani P, Richter JA, Barankay A, cols. Does high-dose methylprednisolone in aprotinin treated patients attenuate the systemic inflammatory Response during coronary artery Bypass grafting procedures? *Journal Cardiothoracic Vascular Anesthesia* 1999; 13:165-172.
10. Wan S, LeClere JL, Schmartz D, cols. Hepatic release of interleukin-10 during cardiopulmonary bypass in steroid-pretreated patients. *American Heart Journal*. 1997. 133:333-339.
11. Von Spiegel, Tilman, Giannaris, cols. Effects of dexamethasone on intravascular and extravascular fluid balance in patients undergoing coronary bypass surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 2002; 96(4) 827-834.

12. Vieillard Baron, Antoine, Schmitt, cols. Early preload adaptation in septic shock?. A transesophageal echocardiographic study. *Anesthesiology* 2001;94(3):400-406.
13. Hogue, Charles, Sundt, cols. Cardiac and neurologic complications identify risks for mortality for both men and women undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology* 2001;95(5):1074-1078.
14. Meduri GU, Headley S, Kohler G, cols. Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. *Chest* 1995;107:1062-1073.
15. Wan S, Le Clere JL, Vincent JL, cols. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: Mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997;112:676-692.
16. Finn A, Naik SA, cols. IL-8 release and neutrophil degranulation after cardiopulmonary bypass. *J. Thoracic Cardiovascular Surgery*. 1993;105:234-241..
17. Henneir HA, Ebba H, cols. Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischaemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thoracic Cardiovascular Surgery*. 1994;108:626-635.
18. Jansen NJG, Van Oeveren W, cols. Inhibition by dexamethasone of the reperfusion phenomena in cardiopulmonary bypass. *Journal Thoracic Cardiovascular Surgery* 1991; 102:515-525.
19. Miranda DR, Stoutenbeek C, cols. Effects of dexamethasone on the early postoperative course after coronary artery bypass surgery. *Thoracic Cardiovascular Surgery*. 1982; 30:21-27.
20. McBride WT, Armstrong MA, cols. Selective reduction in leucocyte surface marker expression following high dose fentanyl administration at cardiac surgery. *British Journal Anaesthesia* 1994;73:717-718.
21. Hachenberg T, Tenling A, Nystromso, cols. Ventilation-perfusion inequality in patients undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology*. 1994;80:509-519.
22. Miller RD. *Anestesia*. 4ª edición. 1998, edit Harcourt Brace. *Anestesia para cirugía cardíaca en adultos*. Pag 1711-1760.
23. Goodman & Gilman. *Las Bases farmacológicas de la Terapéutica*. Novena edición 1996. Editorial McGraw-Hill Interamericana. Pag 1551-1580.
24. Katzung. *Farmacología básica y clínica*. 5ª edición. 1992. Editorial Manual Moderno. Pag 685-689.