

11237  
292



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

ISSSTE  
SUBDIRECCION GENERAL MEDICA  
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

INMUNOFISIOPATOLOGIA DE LA CIRCULACION  
EXTRACORPOREA

# EJEMPLAR UNICO

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

ESPECIALIDAD PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A :

DRA ALMA DELIA RAMOS GARCIA



ISSSTE

MEXICO, D. F.

2002



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**

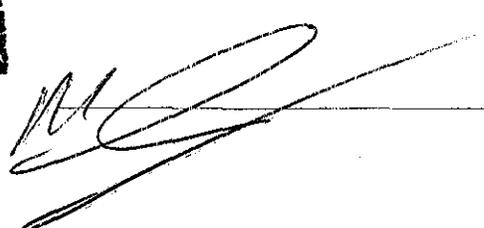
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

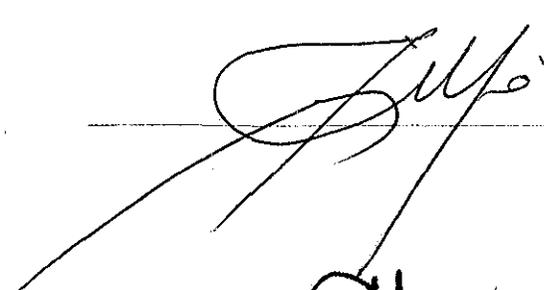
DR. MANUEL G. GONZALEZ VIVIAN  
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION



DR. SALVDOR GAVIÑO AMBRIZ  
COORDINADOR DE ENSEÑANZA



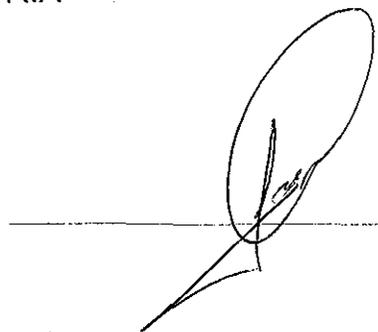
DR. MANUEL DE SILVIO LOPEZ  
COORDINADOR DE INVESTIGACION



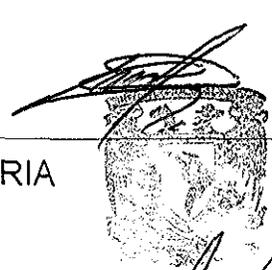
DR. MIGUEL ANGEL PEZZOTI Y RENTERIA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA



DR. JOSE FERNANDO HUERTA ROMANO  
ASESOR DE TESIS



DR. EDUARDO CARSI BOCANEGRA  
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION DE PEDIATRIA



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U. N. A. M.

D E D I C A T O R I A

A MIS PADRES:

SANDINO RAMOS DE LA HUERTA (#)

TERESA GARCIA ESPINOZA

Por el apoyo, paciencia y cariño que  
siempre me han dado.

Mil gracias.

ALMA.

**INMUNOFISIOPATOLOGIA**

**DE**

**LA**

**CIRCULACION**

**EXTRACORPOREA**

## INTRODUCCION

La era moderna de la cirugía cardíaca empezó cuando fue introducida la técnica para derivación cardiopulmonar a principios de 1950. Aunque claramente se ha mostrado que la derivación cardiopulmonar es indispensable para la mayor parte de operaciones cardíacas abiertas, una respuesta sistémica indeseable se asocia con la derivación cardiopulmonar.

Muchos factores durante la derivación cardiopulmonar ya sea que dependan del material (la exposición de sangre a superficies y entidades no fisiológicas) o que sean independientes del material (traumatismo quirúrgico, isquemia-repercusión a los órganos, cambios en la temperatura corporal y liberación endotóxicas) se han documentado bien e inducen una respuesta inflamatoria compleja incluyendo la activación de complemento, la liberación de citoxinas la activación de leucocitos junto con la expresión de moléculas de adherencia y la expresión de moléculas de adherencia y la producción de varias sustancias incluyendo radicales libres de oxígeno, metabolitos de ácido araquínódico, factor activador de plaquetas, óxido nítrico y endotelinas (fig. 1). Esta cascada inflamatoria pudiera influir al desarrollo de complicaciones postoperatorias, incluyendo insuficiencia respiratoria, disfunción renal, alteraciones del sangrado, disfunción neurológica, función hepática alterada y a la final insuficiencia orgánica múltiple. Mas recientemente se ha mostrado que una respuesta antiinflamatoria pudiera también ser iniciada durante y

después de la derivación cardiopulmonar. Esta cadena compleja de eventos tiene fuertes similitudes con la sepsis. De acuerdo a ello, grandes esfuerzos se han enfocado en intervenciones terapéuticas dirigidas a reducir las reacciones inflamatorias durante la derivación cardiopulmonar. Este artículo de revisión da una breve panorámica no solamente de los mecanismos involucrados en estas respuestas proinflamatorias y antiinflamatorias a la derivación cardiopulmonar sino también sobre las intervenciones terapéuticas incluyendo estrategias farmacológicas y la modificación de técnicas o aparatos mecánicos. Se espera que un mejor entendimiento de esta cascada pudiera conducir a nuevos prospectos para que las intervenciones disminuyeran sus efectos. Tales terapias pudieran dar mejorías en el resultado de los pacientes después de operaciones de corazón abiertas. (ref. 14,36)

#### MECANISMOS INVOLUCRADOS.

Activación de complemento:

El sistema de complemento consiste de aproximadamente 20 proteínas y formas plasmáticas y parte del mecanismo de defensa del cuerpo. Se activa en una secuencia de cascada por las vías clásica y alterna durante la derivación cardiopulmonar (ref 3,5,7)

La exposición de sangre a circuitos extracorpóreos activa la vía alterna conduciendo la formación de C3a y C5a, mientras que el revertimiento de la heparina y la protamina activa la vía clásica con una elevación asociada de los niveles de C4a y adicional elevación de C3a. Liberación de endotoxina en la circulación no son capaz de activar tanto las vías clásicas y alterna.

La activación de complemento genera un número de producto de hendidura activos, incluyendo la anafilatoxinas C3a y C5a que causan liberación de histamina de las células mastocíticas y basófilos, incrementan la permeabilidad vascular y estimulan los leucocitos a liberar radicales libres de oxígeno y enzimas lisosomales. C3a es un estimulador potente de la agregación plaquetaria, mientras que C5a estimula la agregación de neutrófilos y adherencia de células endoteliales. La activación de complemento y la hemodilución son realmente responsables de la caída asociada en la cuenta de polimorfonucleares que típicamente se observa durante la derivación cardiopulmonar. Muchos grupos de investigadores han demostrado niveles elevados de C3a durante la derivación cardiopulmonar. Los niveles de C3a permanecen elevados después de la derivación cardiopulmonar y el grado de tal elevación se ha asociado con la duración de la derivación cardiopulmonar pero no con la duración de la oxigenación longitud de la oxigenación de la membrana extracorpórea.

Los niveles de C3a y el complejo de complemento terminal no se incrementan durante las operaciones cardíacas o mayores que no necesitan la derivación cardiopulmonar. Los niveles de C5a son más difíciles de determinar ya que se

unen muy rápidamente a los neutrófilos, pero niveles de C5b-9 elevados se han documentado

La relevancia clínica de activación de complemento *per se* todavía está incierta. Varios estudios se han relacionado la morbilidad postoperatoria con la activación de complemento. Kirklin y colaboradores encontraron que los niveles de C3a en plasma medidos 3 horas después de CPB podrían predecir la ocurrencia de complicaciones. Moore y (ref. 8) reportaron niveles más altos de C3a en pacientes que necesitaron de ventilación mecánica más prolongada. Sin embargo otros grupos no han sugerido correlación entre la activación de complemento y la lesión pulmonar aguda o respuestas en dinámicas adversas. Seghaye y colaboradores (ref. 19) encontraron que los niños que desarrollaban insuficiencia orgánica múltiple después de derivación cardiopulmonar tenían conversión C3 persistentemente más alta (expresada por C3d/C3) que aquellos sin insuficiencia orgánica múltiple pero que los recién nacidos no pudieron mostrar tal correlación entre la activación de complemento y el resultado. Estas diferencias posiblemente se deban a la naturaleza compleja de la reacción inflamatoria, el sistema de complemento siendo solamente uno de muchos factores interrelacionados involucrados. (ref.3,5,7)

## LEUCOCITOS Y MOLECULAS DE ADHERENCIA

La activación de neutrófilos durante la derivación cardiopulmonar puede ser mediada por un número de mediadores incluyendo C3a, C5a, PAF, y leucotrieno B4. La adherencia de neutrófilos a las células endoteliales es un paso temprano importante en la lesión tisular haciendo posible la liberación local de los productos Dañinos Estas reacciones de adherencia son mediadas por moléculas de adherencia específicas expresadas sobre la superficie de las células polimorfonucleares. La más estudiada siendo CD11b/CD18 (también conocida como Mac-1, CR3, ó Mo-1) Niveles aumentados de CD11b/CD18 han sido encontrados por varios grupos tanto experimental como clínicamente. Otras moléculas de adherencia, incluyendo a la E-selectina, la molécula de adherencia intracelular-1 y la P-selectina pudiera también estar involucrada en estas reacciones complejas durante CPB. (ref 7,9)

Estudios en animales han sugerido que después de la expresión de moléculas de adhesión, los neutrófilos activados por mucho pudieran ser responsables del daño pulmonar así como la lesión de isquemia miocárdica y/ o reperfusión. En pretratamiento con un anticuerpo monoclonal contra CD18 pudiera reducir el edema pulmonar después de la isquemia y reperfusión pulmonares. En un modelo de trasplante de corazón de conejo Borne y colaboradores (Ref. 30) también demostraron recientemente que el bloquear las moléculas de adherencia a neutrófilos antes de la reperfusión puede reducir significativamente la lesión miocárdica. (ref 9)

En pacientes aunque los niveles de circulación de moléculas de adherencia pudieran no verse marcadamente aumentados durante la derivación CPB, CR3 sobre los leucocitos se incrementan inmediatamente después del establecimiento de la derivación cardiopulmonar y tiene un segundo pico de expresión después de la liberación del pinzamiento cruzado aórtico. De esta manera el evitar la adherencia de neutrófilos pudiera dar beneficio práctico aunque el beneficio potencial debe ser medido contra el riesgo aumentando la infección.

#### RADICALES LIBRES DE OXIGENO.

La activación leucocitaria resulta en la liberación de grandes cantidades radicales libre de oxígeno, incluyendo al anión, super óxido, el peróxido de hidrogeno, el radical hidróxilo y el oxígeno solo. Estos actúan sobre los lípidos de la membrana para incrementar la permeabilidad de la membrana, y muchos también disminuye la función cardíaca y pulmonar. Las mediciones directas de los radicales libres de oxígeno son difíciles y vivo pero varios métodos indirectos se han utilizado para mostrar una actividad aumentada radicales libres de oxígeno durante y después de la derivación cardiopulmonar. Parad y colaboradores (ref. 36), mostraron nivel de sangre elevados en malondialdehido (MDA), que son productos de la peroxidación lípida indicando daño mediado por radicales libres a la membrana lípida. Otros investigadores han mostrado una elevación (MDA), y otros productos de reacción de radicales libres y peróxido de hidrógeno. Se ha observado una correlación entre el grado de activación de complemento y el incremento en la peroxidación lípida.

Davies y colaboradores (ref 9) también documentaron que la peroxidación lipídica fueron significativamente más grandes con la utilización de oxigenadores de burbujas que con los oxigenadores de membrana. En adición a isquemia-reperfusión al corazón y los pulmones el establecimiento de la derivación cardiopulmonar misma también se sugería que inducía la generación de radicales libres durante la derivación cardiopulmonar y es interesante ver que pudiera llevarse a cabo en la región drenada por la vena cava inferior.

Finalmente los radicales libres de oxígeno pudieran deteriorar la disponibilidad de él NO<sub>41</sub> y esto pudiera precipitar el vaso espasmo la trombosis después de la perfusión del corazón isquémico. Algunos otros factores tales como temperatura pudieran también influenciar la producción de radicales libres de oxígeno, por ejemplo la preservación pulmonar en la hipotermia moderada (10 °C) e inflados con oxígeno al 100% resultó en una lesión de radicales libres mayor que en la hipotermia grave (1°C), con inflación con aire ambiental. Estas observaciones están de acuerdo con otros estudios indicando que la temperatura pudiera jugar un papel para influenciar las interacciones de neutrófilos – endotelio, bajo condiciones de derivación cardiopulmonar. (ref.9,13)

#### METABOLITOS DE ACIDO ARAQUIDONICO:

La liberación de ácidos araquidónicos de varias fuentes conduce a la formación de prostanoïdes y leucotrienos. Los prostanoïdes más importantes son el tromboxano A<sub>2</sub> y las prostaglandinas

La membrana de células de neutrófilo es la fuente primaria, pero el líquido pleural pudiera también ser una fuente de tromboxano y prostaciclina durante CPB.

El tromboxano A2 que tiene propiedades vaso construtores fuertes también promueve la agregación plaquetaria. Aunque los efectos del tromboxano A2 pudieran ceder rápidamente después de la derivación cardiopulmonar clínica la producción de tromboxano A2 en modelos animales está relacionado a la disfunción miocárdica y a la hipertensión pulmonar después de la derivación cardiopulmonar. (ref 8,30)

El bloqueo de los recedtores de tromboxano A2 o la inhibición de la síntesis de tromboxano pudiera virtualmente eliminar la lesión pulmonar y mejorar significativamente la función de ventrículo derecho después de la derivación cardiopulmonar.

Las prostaglandinas, tales como la prostaglandina E1 (PGE1), PGE2 y prostaciclina (PGI2), también se liberan durante la CPB. Los efectos vasodilatadores y anti-agregantes plaquetarios de estas sustancias pueden contrarrestar los efectos de tromboxano A2 así pudieran tener efectos protectores sobre el corazón y el pulmón. Se ha reportado recientemente que la prostaglandina E1 pudiera también inhibir a la liberación de tromboxano A2. La prostaciclina pudiera tener efectos benéficos más potentes que la prostaglandina E1, o la prostaglandina E2, el miocardio que se está recuperando. La administración de prostaglandina E1, puede ser útil en el manejo de la hipertensión asociada con derivación cardiopulmonar.

Los leucotrienos son potentes quimioatrayentes e incrementan la permeabilidad vascular. Gadaleta y colaboradores (ref.2,8) mostraron una liberación aumentada de leucotrienos durante la derivación cardiopulmonar y este incremento estuvo correlacionado con la duración de la estancia postoperatoria. Aunque se ha sugerido que la capacidad productora de leucotrienos B4 aumentada y la producción de leucotrienos C4 disminuida pudieran no estar relacionadas específicamente con la derivación cardiopulmonar. La generación de leucotrienos pudiera jugar un papel importante en el ARDS y la insuficiencia orgánica múltiple. Fármacos como los 21 aminoesteroides que pueden evitar la liberación de leucotrienos pudieran ser protectores.

## ENDOTOXINA

La endotóxina es un poderoso activador de las cascadas inflamatorias. Niveles circulantes de endotóxina se han visto que se elevan durante y después de la derivación cardiopulmonar. La magnitud de liberación de endotóxina varía entre estudios y probablemente se relacione a diferentes técnicas de análisis así como a diferentes poblaciones de pacientes y diferente manejo hemodinámico durante la derivación cardiopulmonar. Hay muchos posibles orígenes de endotóxina durante CPB, pero la víscera es uno muy importante. La vasoconstricción esplánica es una de ellas. La vasoconstricción esplánica durante la derivación cardiopulmonar puede resultar en isquemia a la mucosa de la víscera lo cual pudiera conducir a cambios en la permeabilidad intestinal y la liberación de endotóxina

a la circulación. Sin embargo estos fenómenos permanecen difíciles de elucidar clínicamente. Andersen y colaboradores demostraron tanto una elevación de los niveles de endotóxina como una caída en el PH intramuscular gástrico (pHi), pero ninguna relación significativa entre los dos parámetros. Sinclair y colaboradores (ref.8) documentaron un aumento en la permeabilidad vascular intestinal pulmonar asociada con un PH intramucoso bajo. Riddington y colaboradores mostraron una permeabilidad intestinal aumentada y niveles de endotóxina elevados durante la derivación cardiopulmonar clínica pero no fueron capaces de demostrar ninguna relación clara entre los dos eventos (ref.37).

En su estudio el PH intramucoso no disminuyó sino hasta después de la derivación cardiopulmonar sugiriendo que la isquemia no era la causa principal para el incremento en la permeabilidad intestinal. Ohri y colaboradores (ref.8), encontraron que el incremento en la permeabilidad de la víscera estaba relacionado con la duración de la derivación cardiopulmonar, pero esto no fue apoyado por otros estudios (ref.8). Se ha mostrado una correlación positiva entre el nivel de endotóxina pico y tanto la derivación cardiopulmonar y la duración del pinzamiento transversal de la aorta por algunos investigadores (ref.8), pero no por otros (ref.37). Jansen y colaboradores sugirieron que los niveles de endotóxina al final de la derivación cardiopulmonar estaban relacionados con el grado de vasoconstricción inicial, la duración del pinzamiento transversal aórtico y el grado del estado hipoxico durante la derivación cardiopulmonar.

La presencia de endotóxina podría ser parcialmente responsable de la activación del complemento vía la vía alterna y de la liberación aumentada de citoxinas incluyendo al factor de necrosis tumoral alfa. (TNF-a). Los niveles circulantes más elevados de endotóxicas después de la derivación cardiopulmonar también se han asociado con el consumo de oxígeno postoperatorio mayor. Sin embargo hasta donde sabemos ningún estudio ha demostrado concluyentemente ninguna correlación entre los niveles de endotóxina y el resultado del paciente. El tipo de flujo durante la derivación cardiopulmonar ha sido un problema de controversias. Niveles más bajos de endotóxina se han reportado cuando el flujo que no fuera pulsátil se utilizara como dato de isquemia de la víscera reducida en tales casos. Sin embargo en otro estudio aleatorio el incremento en la endotóxina no se vio influenciado por la utilización de flujo pulsátil durante la derivación cardiopulmonar. (ref 37,39).

#### CITOXINAS:

La liberación de citoxinas puede ser estimulada por un número de factores incluyendo isquemia-reperfusión activación de complemento, liberación endotóxina y el efecto de otras citoxinas. Niveles aumentados de factores de necrosis tumoral alfa durante y después de la derivación cardiopulmonar se han mostrado por varios estudios aunque no en todos. La derivación cardiopulmonar se ha asociado aun más consistentemente con la producción de interleucinas-6 e interleucina-8. Los niveles de estas citoxinas proinflamatorias se han correlacionado con la duración de la isquemia cardiaca durante la derivación cardiopulmonar. (ref.24,33).

Se ha sugerido que el factor de necrosis tumoral alfa pudiera contribuir a la disfunción miocárdica que a la inestabilidad hemodinámica después de la derivación cardiopulmonar. Niveles elevados de interleucina-6 se han asociado con disfunción cardíaca después de CPB, aunque efectos hemodinámicos directos de interleucina-6 son dudosos. La interleucina es un quimio-atrayente potente para neutrófilos y pudiera jugar un papel en la lesión pulmonar asociada con secuestro de leococitos pulmonares. La liberación de citoxinas proinflamatorias pudiera contribuir al desarrollo de insuficiencia orgánica múltiple. Sin embargo la liberación de la citóxina antiinflamatoria, interleucina-10 durante la derivación cardiopulmonar es interesante dado que la interleucina-10 pudieran jugar un papel protector mediante suprimir la producción de citoxinas proinflamatorias. (ref.35,40).

El balance de las reacciones proinflamatorias pudieran ser importantes para determinar la extensión de la respuesta inflamatoria y el resultado clínico. La fuente orgánica de citóxina es también de algún interés. Estudios recientes han mostrado que el miocárdio es una fuente mayor de factor de necrosis tumoral alfa, interleucina-6, interleucina-8, mientras que interleucina-10 se origina principalmente en el hígado

## FACTOR ACTIVADOR DE PLAQUETAS.

El factor activador de plaquetas es un fosfolípido sintetizado por muchas células incluyendo plaquetas, células endoteliales vasculares, y tal vez aun el miocárdio. El factor activador de plaquetas se llamó así debido al descubrimiento original por sus propiedades agregantes y activantes de las plaquetas, pero los receptores del factor activador de plaquetas pueden estar presentes no solamente sobre las plaquetas, sino también sobre los neutrófilos los monocitos y células endoteliales. El factor activador de plaquetas es un quimio-atrayente activador y agregante de neutrófilos potente. El factor activador de plaquetas juega un papel crucial en la lesión de isquemia-reperfusión al miocárdio. El factor activador de plaquetas puede tener efectos cardiacos y hemodinámicos dañinos y estudios experimentales han apoyado el papel del factor activador de plaquetas como un mediador clave de la lesión miocárdica y pulmonar después de la derivación cardiopulmonar. La inhibición del factor de activador de plaquetas pudiera representar una opción terapéutica valiosa para reducir la morbilidad después de la derivación cardiopulmonar (ref 31)

## OXIDO NITRICO

NO, correspondiente a factor relajante derivado del entorilo es un regulador mayor del tono vasomotor y el flujo sanguíneo. Puede también la formación del trombo mediante inhibir la adherencia plaquetaria y neutrofilica del endotelio. NO normalmente es liberado de las células endoteliales a través de la conversión del amino ácido L-arginina a L-citrulina por la enzima sintetasa NO (NOS).

Aunque tiene una vida media muy corta (NO), continuamente se está sintetizando y se está oxidando rápidamente por nitrito y rápidamente se convierte a nitrato. NOS constitutiva, la isoenzima dependiente de calcio encontrado en endotelio vascular es responsable de la producción de cantidades pequeñas de NO endógeno que pudiera jugar un papel importante en el mantenimiento de flujos sanguíneo capilar y la regulación de la función celular. NOS inducible otra isoforma de la enzima que es independiente del calcio queda identificada primariamente en el macrófago y activada por endotoxina o citoxinas produce cantidades mucho mas grandes de NO que la forma constitutiva.

Estas cantidades grandes no solamente inducen vaso dilatación, sino pudieran también estar involucradas en el daño al tejido. La expresión de NOS inducible puede ser inhibida por glucoesteroides. Se ha sugerido que la producción NO se incrementa significativamente durante y después de la derivación cardiopulmonar. Administración de heparina pudiera también contribuir a la liberación de NO. Las citocinas proinflamatorias puede incrementar la liberación NO vía la expresión NOS inducibles. Los niveles incrementados de NOS se han demostrado en muestras de tejido pulmonar en pacientes después de CPB. NO de la vía aérea también se eleva durante la derivación cardiopulmonar y se correlaciona con CPB. Es importante que Evora y colaboradores (ref.16) demostraron que la reperfusión después del pensamiento transversal de la aorta durante la derivación cardiopulmonar pudiera conducir a disfunción que la proteína G en el endotelio coronario lo cual pudiera deteriorar a la liberación NO por NOS constitutiva y así conducir a vasoespasmo coronario. Lyn y colaboradores (ref. 23)

También observó que el vasoespasmo coronario inducido por hipoxia pudiera ser mediado por una vía dependiente de L-arginina en el endotelio que resultara en la adherencia, agregación de plaquetas y contracción inducida por plaquetas del músculo liso coronario. Investigaciones recientes han sugerido que los donadores NO pueden tener efectos protectores contra la lesión de isquemia-reperfusión y mejorar la función cardíaca o de la viscera. La expresión reducida NOS pudiera también contribuir a la hipertensión pulmonar y la inhalación NO de dosis baja, se ha utilizado en el manejo de la hipertensión pulmonar postoperatoria.

#### ENDOTELINAS:

La endotelina 1 es un péptido con 21 residuos de amino-ácido liberado del endotelio. Es el vaso constructor de hidrógeno más potente hasta ahora observado que se ha involucrado en la regulación de la presión sanguínea arterial y el gasto cardíaco. Las endotelinas pudieran contribuir a los eventos patológicos en el pulmón tales como asma, SIRPA, e hipertensión arterial. Niveles aumentados de endotelina 1 se han encontrado en pacientes con enfermedad cardíaca congénita o reumática y se han relacionado a la hipertensión pulmonar. Las intervenciones quirúrgicas que han corregido defectos congénitos o lesiones valvulares pudieran reducir las presiones arteriales pulmonares y estos cambios vasculares van correlacionados con niveles disminuidos de endotelina-1 en plasma. Interesantemente se sabe que el riñón tiene aproximadamente 10 veces mas sensibilidad a los efectos de la endotelina-1 que otros órganos. Zhu y colaboradores (ref 12,18);

Encontraron que los niveles de endotelina 1 en plasma pico ocurrieron al final de la derivación cardiopulmonar y se correlacionaron de manera positiva con la duración de la misma, pero se correlacionaron negativamente con el volumen de orina durante la derivación cardiopulmonar indicando un papel posible y de los niveles de endotelina 1 elevados en la disfunción renal después de la derivación cardiopulmonar. También se ha mostrado la derivación significativa de endotelina 1 después de la derivación cardiopulmonar en pacientes que se someten a injerto de derivación de arteria coronaria (CABG). La liberación de endotelina-1 pudiera conducir a isquemia miocárdica grave en estas entidades pero la endotelina 1 no es liberada del endotelio coronario o el miocardio. Interesantemente la depuración de endotelina pulmonar pudiera verse inhibida después de la extracción del pinzamiento transversal de la aorta durante la derivación cardiopulmonar. De hecho el pulmón es un sitio importante para tanto la depuración y producción de endotelina-1. El incremento en la concentración de endotelina también se ha correlacionado con los niveles de endotoxina durante la derivación cardiopulmonar. Los efectos vasoconstrictores de la endotelina pudieran jugar un papel en la hipoperfusión intestinal promoviendo así la liberación de toxina en la circulación lo cual pudiera estimular adicionalmente la secreción de endotelina de las células endoteliales. McGowan y colaboradores (ref. 123) indicaron que la isquemia-reperfusión pudiera reforzar la vasoconstricción coronaria inducida por endotelina-1 y que tales efectos vasoconstrictores pueden ser revertidos por nitroglicerina.

Un desbalance entre la producción endotelial de endotelina-1 NO pudiera afectar al flujo sanguíneo coronario postisquémico y la recuperación de la función matricular. En los corazones reperfundidos post-isquémicos el efecto vasoconstrictor de la endotelina-1 también pudiera verse reforzado por la liberación de tromboxano A2 producida por endotelina-1. La liberación aumentada de endotelina-1 también se ha visto en pacientes después de trasplante cardiaco o pulmonar indicando un compromiso potencial en el desarrollo de las complicaciones post-trasplante. Por ejemplo la endotelina-1 pudiera incrementar la respuesta coronaria a la serotonina que pudiera promover la relación plaquetaria y aun la aterosclerosis del injerto. La endotelina-1 pudiera también inducir constricción focal de venas pulmonares pequeñas que pudieran conducir a edemas pulmonar.

## ESTRATEGIAS TERAPEUTICAS POSIBLES

Esteroides-Pretatamiento - Una pregunta antigua, nuevas respuestas: los corticoesteroides se han utilizado durante la cirugía de corazón abierto por mas de 30 años. Sin embargo el mecanismo de esta intervención todavía no se ha definido de manera completa. Los primeros estudios se enfocaron sobre los efectos hemodinámicos de los corticoesteroides. Un vuelo endovenoso único de una dosis masiva de corticoesteroides se ha sugerido como una terapia para el síndrome de gasto bajo después de la derivación cardiopulmonar debido a los efectos de vaso dilatación con la capacidad no aumentada.

En una serie grande de pacientes que se sometieron a derivación cardiopulmonar normotérmica o hipotérmica la administración esteroidea justamente previa al establecimiento de la derivación cardiopulmonar se mostró que causaba significativamente menos vasoconstricción y flujos de perfusión mejores lo cual resultaba en un apoyo ventilatorio menor así como la duración más breve de estancia en la unidad de cuidados intensivos. El pretratamiento con esteroides con pacientes que se someten a injertamiento con liberación de arteria coronaria se ha asociado con el índice cardiaco significativamente mas alto en el periodo postoperatorio aunque el consumo de oxígeno quedo sin cambio. Se sugirió que la dosis masiva de estéroides antes durante y después de la derivación cardiopulmonar pudiera manifestar efectos protectores celulares mal definidos incluyendo la estabilización en la membrana lisosomal. (ref.5,17)

Engelman y colaboradores (ref 133) han sugerido que el pretratamiento con esteroides puede inhibir la activación de fosfolipasa y reforzarla desde la membrana lo cual pudiera resultar en una mejor preservación del miocárdio. Estos efectos pudieran reducir el daño miocárdico y pulmonar después de la derivación cardiopulmonar. Sin embargo muchos estudios anteriores tanto experimentales como clínicos han fracasado en producir evidencia por el tratamiento esteroideo. Hallazgos recientes han mejorado nuestro entendimiento de los efectos antiinflamatorios de los esteroides. Se ha sugerido que los esteroides pudieran reducir la activación de complemento durante la derivación cardiopulmonar, pero esta observación todavía está controvertida

Probablemente más importante sea decir que los esteroides puedan inhibir la elevación de citoxinas proinflamatorias incluyendo al factor de necrosis tumoral alfa La interleuxina-1 beta, interleuxina-6 y la interleuxina-8. En añadidura pudieran también reforzar grandemente la producción de la citóxina antiinflamatoria interleucina-10. Tales efectos pudieran reducir la reacciones inflamatorias que siguen a la derivación cardiopulmonar por ejemplo la vaso dilatación después de la derivación cardiopulmonar normotérmia y pudieran mejorar la recuperación postoperatoria. La sincronización del tiempo óptima de la administración de esteroides antes mas bien que después de CPB es importante para lograr estos beneficios. Finalmente aunque se ha sugerido que los esteroides pudieran incrementar liberación de endotóxina durante CPB los esteroides pueden inhibir la expresión de las moléculas de adherencia por células endoteliales activadas por endotóxina. El pretratamiento con esteroides evita que el endotelio se vuelva más adherente para los neutrófilos. Por lo tanto la administración esteroidea antes de CPB se ha recomendado recientemente para inhibir la lesión de isquemia-reperfusión así como la respuesta inflamatoria asociada con la derivación cardiopulmonar. El pretratamiento con esteroides se ha vuelto una estrategia fundamental en el protocolo de "recuperación de vía rápida" y se ha mostrado que mejora la recuperación postoperatoria en pacientes que se someten a CPB y que reducen la duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos y en el hospital. Sin embargo los efectos de tratamientos esteroideo durante CPB todavía necesitan ser determinados. Adicionalmente en investigaciones clínicas a la autorizada a doble ciego. (ref 5,17)

Aprotinina-No solamente para ahorrar sangre: A la administración de aprotinina se ha propuesto que mejora la hemostasia después de CPB, aunque se han sugerido complicaciones potenciales. Datos más recientes sin embargo, indican que el papel para este inhibidor de proteasa de serina pueda ir mas allá de la comprensión de reducir la pérdida de sangre durante y después de CPB.

Estudios experimentales de los efectos de aprotinina en la isquemia-reperfusión han conducido a resultados controvertidos. En un modelo de rata la dosis de aprotinina alta perfundida en el periodo preisquémico mejoró la recuperación miocárdica después de la isquemia y perfusión globales conforme se reflejo por la mejor contractilidad, el flujo coronario mayor, y la liberación de creatinin-cinasa más bajo. En otro estudio la aprotinina se sugirió que incrementaba el daño miocárdico después de la isquemia regional y perfusión en borregos. Sin embargo, Wendel y colaboradores (ref. 17), encontraron una reducción significativa de los valores de tropamin T, la fracción CK-MB, y los valores de deshidrogenasa láctica en pacientes que recibieron una alta dosis de aprotinina durante CABG. Debido a que la isquemia – perfusión juega un papel fundamental para reducir las reacciones inflamatorias que siguen a la derivación cardiopulmonar clínica, ciertos efectos dañinos pudieran ser atenuados parcialmente por la administración de aprotinina.

Aunque se ha demostrado recientemente que la aprotinina de dosis baja pudiera bloquear la liberación de factor de necrosis tumoral alfa sistémico inducido por la liberación cardiopulmonar y la regulación hacia arriba de la integrina de neutrófilo CD11b, los efectos de la aprotinina sobre la respuesta inflamatoria a la derivación

cardiopulmonar pudieran ser dependientes de la dosis. De hecho la protinina de dosis alta pudiera no solamente preservar la función plaquetaria sino también inhibir la activación de complemento, la liberación de elastasa de neutrófilo y la producción de calicreina. En pacientes que se someten a derivación cardiopulmonar selectiva se encontró que la aprotinina de dosis alta no tenía influencia sobre los niveles de adherencia circulantes. Sin embargo la aprotinina en combinación con la utilización de circuitos de derivación cardiopulmonar recubiertos por heparina se ha mostrado que reduce la morbilidad postoperatoria y la duración de la estancia en ICU. Más recientemente en pacientes que se someten a trasplante cardiaco preoperatorio se ha mostrado que la aprotinina reduce no solamente el sangrado postoperatorio sino también la respuesta inflamatoria a la derivación cardiopulmonar y esta se vio asociada como un balance de líquidos netos mejor, así como mejor en su función pulmonar y cardiaca derecha. Por lo tanto la terapia con aprotinina podría ser considerada durante la derivación cardiopulmonar clínica (ref.5,17).

## ANTIOXIDANTES

Debido a que la derivación de los radicales libres de oxígeno juega un papel determinado en las reacciones inflamatorias durante la derivación cardiopulmonar pudiera haber un lugar para la intervención con antioxidantes. La reperfusión con una solución cardioplegica de sangre en vez de con cardioplégica cristalina pudiera reducir la lesión de isquemia-reperfusión debido a que contiene a los filtradores radicales libres de oxígeno endógenos que están presentes en los eritrocitos. La capacidad antioxidante de plasma pudiera ser diferente en diferente poblaciones de pacientes debido a que está significativamente disminuida después de la derivación cardiopulmonar en niños pero aumentada cuando la concentración se corrigió para hemodilusión en adultos.

La administración de filtradores radicales libres de oxígeno exógeno bien se ha mostrado experimentalmente que es de beneficio en el caso de trasplante cardiaco. La vitamina E por vía oral pre-operatoria que es un antioxidante que rompe la cadena soluble de lípidos se sugirió que era benéfica para los pacientes con riesgo elevado que se someten a injertamientos de derivación de arteria coronaria aunque también se ha mostrado que en contraste con los niveles de vitamina C, los niveles de vitamina E no estuvieron significativamente disminuidos dentro de 24 horas después de la operación. La administración preoperatoria de una combinación de vitaminas C, vitamina E y el inhibidor de oxidasa xantina alopurinol pudiera reducir la morbilidad perioperatoria y la lesión miocárdica especialmente en los pacientes hemodinámicamente inestables que necesitan de injertamiento de derivación de arteria coronaria. (ref.2)

El añadir otro entrador de radicales libres de oxígeno deferoxamina a la solución cardioplegica pudiera reducir significativamente la producción de radicales superóxido durante la derivación cardiopulmonar clínica. En añadidura la coenzima Q se ha demostrado que tiene un efecto antioxidante y que preserva la vaso relajación dependiente de la endotelia que pudiera reducir la lesión de isquemia-reperfusion cerebral durante el paro circulatorio hipotérmico profundo.

Modificación de las técnicas o aparatos mecánicos. Circuitos de derivación cardiopulmonar cubiertos por heparina. Un factor crucial que dispara a la respuesta inflamatoria a la derivación cardiopulmonar está relacionada con el material debido a la exposición de sangre a superficies y condiciones no fisiológicas. Se ha sugerido hace más de tres décadas que la unión de heparina sobre la superficie artificial puede grandemente reducir la formación de trombo. Evidencia en aumento recientemente ha dado apoyo a la aplicación clínica de circuitos de derivación cardiopulmonar cubiertos por heparina. Sin embargo todavía se han de contestar varias preguntas importantes. Primera. ¿Debe la dosificación de heparina sistémica ser reducida mientras que se utilizan circuitos de CPB cubiertos por heparina? Los circuitos cubiertos por heparina pudieran ser utilizados con seguridad ya sea sin heparinización sistémica o con una dosis reducida de heparina. La dosis de heparina reducida la pudiera conducir a pérdida de sangre postoperatoria menor y requerimientos de transfusión menores aunque la diferencia no siempre ha logrado significación (ref.2,8)

Dosis reducidas de heparina con circuitos cubierto por heparina también se ha mostrado que inhiben la activación de complemento y la activación de granulocitos, pero esta última posibilidad no se ha observado después de la heparinización sistémica de dosis completa. Estos efectos se cree que son el marcador que "dio compatibilidad mejorada". Sin embargo otros estudios recientes han indicado que pudieran ser importante mantener una dosis de heparina completa durante la derivación cardiopulmonar no solamente debido a que el cubrimiento con heparina tiene poca influencia sobre la actividad anticoagulante sino también debido a que la heparina pudiera estimular la regulación hacia arriba de las moléculas de adherencia a neutrófilos. CD11b y la regulación hacia abajo de L-selectina y estos cambios están inversamente relacionados con la dosificación de heparina. Más aún la activación de neutrófilo en los circuitos de derivación cardiopulmonar puede ocurrir independientemente de la activación de complemento. Sin embargo los circuitos de derivación cardiopulmonar cubiertos por heparina se han mostrado que "mejoran la biocompatibilidad" debido a los efectos de : 1.- reducir la activación de complemento *in vitro* e *in vivo* por medio de la vía alterna y la vía terminal; 2.- inhibir la granulación de granulocito, 3.- reducir la adherencia plaquetaria y mejorar la función plaquetaria, y 4.- inhibir la liberación de citoxinas, incluyendo los receptores TNF alfa, IL-6 e IL-8 y receptores solubles TNF. Sin embargo todavía no está claro si estos efectos pueden conducir a un resultado clínico significativamente mejor. (ref.8,30)

Aunque tanto estudios experimentales como clínicos sugieren que los circuitos cubiertos con heparina manifiestan un efecto protector sobre la función pulmonar. Ningunos beneficios significativos se han observado después de las operaciones de derivación cardiopulmonar de rutina en términos del secuestro de neutrófilos pulmonares y microembolismo retiniano, intercambio de gases en sangre, tiempo de entubación y duración de la estancia en unidades de cuidados intensivos, pérdida de sangre postoperatoria, producción de lactato o ejecución hemodinámica. Recientemente Jansen (ref. 2) y sus colaboradores han mostrado una recuperación postoperatoria mejor en pacientes que reciben heparinización sistémica completa con circuitos cubiertos por heparina utilizando un puntaje compuesto de balance de líquidos, tiempo de entubación y la diferencia entre la temperatura rectal y la temperatura de la piel. Ellos han demostrado que los circuitos cubiertos con heparina con cebamiento de aprotinina pudieran reducir la morbilidad postoperatoria incluyendo el infarto al miocárdio, la alteración del ritmo, la insuficiencia respiratoria y la disfunción neurológica resultara en estancias en la unidad de cuidados intensivos más breves y contrarrestar los costos adicionales del cubrimiento de los circuitos. Aldea y colaboradores (ref.8,17), también observaron resultados benéficos similares de la utilización de circuitos a heparina con dosis de heparina reducidas del injertamiento de derivación de arteria coronaria primaria.

Sin embargo en pacientes que se someten a injertamiento de derivación de arteria coronaria reoperatorio y/o operaciones valvulares un reporte reciente de la clínica de Cleveland indicó que los circuitos de derivación cardiopulmonar cubiertos con heparina con heparinización sistémica estándar fracasaron en mejorar los resultados bioquímicos (formación de trombina) activación plaquetaria, y activación de leucocitos) o resultados clínicos (pérdida de sangre o transfusiones, tiempo para exuberación, prolongación de estancia ICU, prolongación en morbilidad y mortalidad) (ref.2,8,35,40).

## INMUNOFISIOLOGIA

La capacidad de resistir a casi todos los tipos de microorganismos o tóxicos que tiende a lesionar los tejidos se le conoce como inmunidad.

Esta se divide en: innata y adquirida.

A) La innata comprende: 1) Fagocitosis de las bacterias y los del sistema macrofagocitario. 2) destrucción; Por secreciones ácidas del estómago. 3) Resistencia de la piel y 4) La presencia en la sangre de ciertos compuestos químicos; a) lisozima b) polipéptidos básicos c) el complejo del complemento d) Linfocitos agresores naturales.

B) Adquirida: es una inmunidad específica, producida por un sistema inmunitario especial que forma anticuerpos y linfocitos activados que atacan y destruyen a los m.o ó toxinas específicas

Tipos básicos de inmunidad adquirida: son 3 básicos pero extremadamente aliados, uno de ellos el cuerpo desarrolla anticuerpos que son moléculas de globulina en la sangre capaces de atacar el agente agresor. Este tipo de inmunidad se llama inmunidad humoral o inmunidad de células B. El segundo tipo de inmunidad adquirida se alcanza a través de la formación de un gran número de linfocitos activados. Este tipo de inmunidad mediada por células o inmunidad de Células T.

Los linfocitos se localizan más extensamente en los ganglios linfáticos, pero también se encuentran en los tejidos linfoides especial, como lazo las áreas submucosas del tubo digestivo y médula ósea.

Hay 2 tipos de linfocitos que promueven respectivamente la inmunidad mediada por celular y la inmunidad humoral: Linfocitos T y B; Ambos linfocitos derivan de las células madre hematopoyéticas pluripotenciales, que se diferencian y forman linfocitos. Los linfocitos formados acaban finalmente en el tejido linfático.

Los linfocitos que están destinados finalmente a formar linfocitos T activados son pre-procesados en el timo. La otra población de linfocitos (linfocitos B que están destinados a formar anticuerpos) son pre-procesados en el hígado durante el periodo medio de vida fetal y en la médula ósea al final de esta y tras el nacimiento.

#### PRE-PROCESAMIENTO DE LINFOCITOS T Y B.

Aunque todos los linfocitos del cuerpo se originan de células madre comprometidas linfocíticas del embrión, estas células madres son incapaces de formar linfocitos T activados o anticuerpos. Antes de hacerlo deben diferenciarse en áreas de procesamiento apropiadas en el timo o en áreas de procesamiento de células B. Atributos específicos del Sistema de Linfocitos B o inmunidad humoral y anticuerpos. Formación de anticuerpos por las células plasmáticas. Antes de exponerse a un antígeno específico, los clones de linfocitos B permanecen inactivos en el tejido linfático. Cuando entra un antígeno extraño los macrófagos en el tejido linfático lo fagocitan, y después lo presentan a los linfocitos B adyacentes además el antígeno se presenta al mismo tiempo a las células T, y las células T cooperadoras activadas contribuyen entonces también a la activación de los linfocitos B, aquellos linfocitos B específicos para el antígeno aumentan inmediatamente de tamaño y toman aspecto de linfoblasto.

Algunos linfoblastos que son los precursores de las células plásticas. En estas células, el citoplasma se expande y el retículo endoplásmico rugoso prolifera mucho, Los anticuerpos se secretan en la linfa y van a la sangre circulante

#### NATURALEZA DE ANTICUERPOS:

Los anticuerpos son globulinas gamma llamadas inmunoglobulinas. Todas las inmunoglobulinas están compuestas de combinaciones de cadena polipeptídicas ligeras y pesadas; la mayor parte son combinaciones de 2 cadenas ligeras y 2 cadenas pesadas. Sin embargo, algunas de las inmunoglobulinas tienen combinaciones de hasta 10 cadenas pesadas y 10 ligeras

Especificidad de los anticuerpos. Cada anticuerpo es específico para un antígeno particular esto se debe a la singular organización estructural de los aminoácidos en las porciones variables de las cadenas ligeras y pesadas. Hay 5 clases generales de anticuerpos llamadas IgM, IgG, IgA, IgD e IgE. El Ig representa inmunoglobulina y las otras letras designan la clase; los anticuerpos actúan principalmente de 2 formas para proteger al organismo a los agentes invasores: 1) mediante el ataque directo contra el invasor y 2) mediante la activación del sistema del complemento.

Debido a la naturaleza bivalente de los anticuerpos y a los múltiples lugares antigénicos de la mayor parte de los agentes invasores, los anticuerpos pueden inactivar el agente invasor de las siguientes formas:

- 1) Aglutinación.
- 2) Precipitación
- 3) Neutralización
- 4) Lisis

Sistema del Complemento para la acción de anticuerpo

El complemento es un término general que describe un sistema de unas 20 proteínas, muchas de las cuales son precursores enzimáticos. Los principales actores de este sistema son 11 proteínas denominadas C1 a C9, B y D. Los precursores enzimáticos son normalmente inactivos, aunque se pueden activar en 2 formas (ref. 3).

Secuencia del complemento: La clásica actividad atribuida al complemento © depende de la actividad de nueve componentes proteicos (C1- C9), que actúan secuencialmente; el primero está formado por tres subunidades principales denominadas C1q, C1r y C1s. Si el primer componente es activado por un complejo inmune, adquiere la capacidad de activar varias moléculas del siguiente componente de la secuencia, cada uno de los cuales es capaz de activar sobre el componente siguiente, produciéndose un efecto cascada con amplificación.

En cada etapa, la activación va seguida de la aparición de una nueva actividad enzimática y como una molécula de enzima actúa sobre varias moléculas de sustrato, sucede que cada factor del complemento produce la activación de muchas moléculas del siguiente componente de la secuencia. Los componentes terminales de la cascada del complemento tienen, la prioridad de ocasionar un "agujero funcional" en la membrana celular en la que están fijados, presumiblemente por modificaciones en la estructura fosfolípida, lo cual origina la muerte de la célula (ref.3,10).

El sistema de complemento logra ser activado mediante dos vías, las denominadas vía clásica y vía alterna.

VIA CLASICA: La vía clásica se activa por la reacción antígeno-anticuerpo. Es decir, cuando un anticuerpo se une a un antígeno, se describe o se activa, un lugar reactivo específico de la porción constante del anticuerpo y esto lo une directamente con la molécula de C1 del sistema de complemento, poniendo en movimiento la cascada de reacciones secuenciales Comenzando con la activación de la propia proenzima C1 las enzimas C1 que se forman activan entonces con éxito cantidades cada vez mayores de enzimas, en los estudios posteriores al sistema, varias de ellas provocan importantes efectos que ayudan o evitan que el microorganismo invasor o la toxina causen lesión. Entre los siguientes efectos más importantes se encuentran: 1) Opsonización y fagocitosis, 2) lisis, 3) Aglutinación 4) Neutralización de los virus, 5) Quimiotaxis 6) Activación de los mastocitos y de los basófilos 7) Efecto inflamatorio (ref 3)

Activación de la vía clásica. La vía clásica del sistema del complemento es el principal mecanismo dirigido por anticuerpos para que se desencadenen la activación del complemento. Se inicia por vía de dos o más de las seis denominados globulares de Clq. El Clq está ensamblado en forma de un complejo trimolecular a través del calcio al C1r y C1s. Después de la unión del Clq a las regiones Fc del complejo inmune, el C1s adquiere actividad y provoca la activación y la unión a regiones hidrofóbicas de la membrana, al principio del C4 después del C2. Este complejo tiene actividad "convertasa" para el C3 y éste parte de la fase líquida, produciéndose un fragmento peptídico, pequeño C3a, y una molécula residual C3b, que tienen distintas funciones. El C3a es quimiotáctico para los leucocitos polinucleares y tienen actividad de anafilotóxina, lo cual origina liberación de histamina de las células cebadas. El C3b posee un sitio hidrofóbico, causativo de que esto se adhiera difícilmente a la membrana citoplasmática; además existen receptores específicos en la membrana de polimorfonucleares y macrófagos que permiten una adherencia inmune del complejo antígeno anticuerpo C3b a estas células, facilitándose así su fagocitosis (ref.9,27)

VIA ALTERNA: A veces el sistema del complemento se activa sin mediación de una reacción antígeno-anticuerpo. Esto ocurre especialmente en respuesta a grandes moléculas de polisacáridos en las membranas celulares de algunos microorganismos invasores. Estas sustancias reaccionan con los factores B y D del complemento formando un producto de activación que activa el factor C3 activando el resto de la cascada complemento más allá del nivel 3

Existen estrechas homologías estructurales y regionales entre las proteínas que participan en la activación por las vías clásicas y alternas del sistema del complemento. A la vía clásica, el fragmento activo C3b se forma por coacción de la convertasa C142. Sin embargo, se logra generar otro tipo de convertasas, él llamado activador de C3a mediante una serie de reacciones diferentes a la vía clásica, denominadas vías alternas este proceso llega a ser provocado por agentes extrínsecos que pueden actuar independientemente al anticuerpo.

El C3 inactivo del plasma sufre un lento pero continuo proceso de hidrólisis; el producto de dicha hidrólisis, C3i; actúa como sitio de unión para el factor B formando así una nueva molécula de convertasa del C3 que genera más C3b, y así sucesivamente inicia un circuito de amplificación.

Las C3 convertasas de ambas Vías se unen después de C3b para producir las enzimas que activan al siguiente componente del sistema del complemento: el C5.

La fase final en la activación de la cascada del complemento es la formación de complejo de ataque a la membrana (CAM). La fase inicial en la formación del CAM es la división enzimática de C5 esta se parte y da los fragmentos de C5a con actividad quimiotáctica y de anafilotoxina, y C5b, que forma un complejo termoestable al unirse con el C6 y el C7 en una región de la membrana. La unión de C7 se relaciona a una transición del complejo, desde un estado hidrofílico a otro hidrofóbico, y que se inserta preferentemente en las bicapas lipídicas.

A continuación, C8 y C9 se unen en forma secuencial a dicho complejo, Lo cual origina la formación del "embolo lítico", allí C8 es el componente citolítico que se incrementa su acción en la unión del C9

## EFFECTOS BIOLOGICOS DEL COMPLEMENTO

Los productos de activación de las proteínas del complemento estimulan las quimiotaxis y la activación de leucocitos. Las anafilotoxinas C3a y C5a estimulan la quimiotaxis de las neutrofilas y la degranulación de los basófilos y mastocitos. Los efectos netos de dichas actividades son: contracción de músculo liso vascular mediada por la histamina y leucotrienos; aumento de la permeabilidad vascular y emigración de los neutrófilos y monócitos fuera de los vasos sanguíneos. Así mismo, interactiva en cada una de las demás cascadas importantes desencadenadas enzimáticamente con las de coagulación, generación de cinina y fibrinolisis.

Dentro de las actividades conocidas de la vía clásica se incluyen: endotoxinas, bacterias gramnegativas, partículas de virus, parasitosis, membranas nucleares y polinucleótidos, mismos que son liberados como consecuencia da daño celular. Los activadores de la vía alterna son: bacterias, células infectadas por virus, celdas tumorales, algunos parásitos y superficie artificiales encontradas durante la circulación extracorporea.

## TIPO DE CELULAS T Y SUS DIFERENTES FUNCIONES

Es claro que hay múltiples tipos de células T se clasifican en 3 grupos principales

1) Células T cooperadoras 2) células T citotóxicas 3) células T supresoras.

Las células T cooperadoras: Su papel con diferencia a las de más células T, coopera en las funciones del sistema inmunitario y de muchas formas, sirven como regulador principal de casi todas las funciones inmunitarias. Esto se lleva a cabo formando series de mediadores proteicos, llamados linfocinas, que actúan sobre las células de la médula ósea. Entre las linfocinas importantes secretadas por las células T cooperadoras se encuentran las siguientes:

Interleucina-2

Interleucina-3

Interleucina-4

Interleucina-5

Interleucina-6

Factor estimulado de colonias de granulocitos-monocitos

Interferón

Células T citotóxicas:

Es una célula de ataque directo que es capaz de matar microorganismos y que son incluso, algunas el proceso por esta razón, estas células se denominan células agresoras.

Las proteínas receptoras de las superficies de las células citotóxicas hacen que estos se unen fuertemente a aquellos microorganismos o células que contienen su antígeno específico unido. Después destruyen a la célula atacada. Tras la unión, la célula T citotóxica secreta proteínas formadoras de agujeros llamados porfirinas, que literalmente, taladran grandes agujeros redondos en la membrana de la célula atacada. Entonces entra el líquido con rapidez en la célula desde el espacio intersticial. Además, la célula T citotóxica libera sustancias citotóxicas directamente a la célula unida. Casi de forma inmediata, la célula atacada aumenta de tamaño y habitualmente se disuelve poco después. Es especialmente importante que estas células agresoras citotóxicas pueden separarse de las células sacrificadas después de haber hecho los agujeros y liberan sustancias citotóxicas, y se dirigen a destruir a más células.

#### CELULAS T SUPRESORAS :

Se sabe que son capaces de suprimir las funciones de las células T citotóxicas cooperadoras, se cree que estas funciones supresoras sirven al propósito de regular actividades de las otras células, evitando que provoquen reacciones inmunitarias excesivas que podrían ser muy lesivas para el organismo, estas se clasifican junto con las células T cooperadoras, como células T reguladoras.

Las células T cooperadoras activan a las células T supresoras, estas células, a su vez actúan como controladoras por retroalimentación negativa de las células T cooperadoras; Y esto fija de forma automática el nivel de actividad del sistema de las células T cooperadoras.

El sistema de complemento esta formado por una serie de proteínas plasmáticas que son secuencialmente activadas para mediar su función Biológica: dicho sistema desempeña un papel muy importante en la amplificación de la defensa específica y no específica y ayuda a medir funciones como la inmunidad adquirida, fagocitosis, quimiotaxis y citólisis. Las proteínas del complemento suelen combinarse dentro de las cuatro subdivisiones funcionales agrupadas a su interacción con el complemento C3: a) activación de la vía clásica; B) activación de la vía alterna; C) mecanismo de amplificación y D) mecanismo efector.

## INMUNOPATOLOGIA DE LA CIRCULACION EXTRACORPOREA.

La respuesta inflamatoria de la circulación extracorporea es el producto de un intervalo complejo de componentes humorales y celulares. Las cascadas de activación por contacto junto con las cascadas de coagulación y las citoquinas comprenden los elementos humorales que interactúan de tal manera que se propagan sus propias cascadas y se activan los elementos celulares.

Los neutrófilos y las células endoteliales son los componentes celulares y se involucran después de su activación por los mediadores humorales. La adherencia celular neutrofílica-endotelial es el paso inicial de la respuesta inflamatoria celular y se promueve por la expresión de moléculas de adherencia específicas sobre la superficie de las células conduciendo a la emigración de neutrófilos en el espacio extravascular donde liberan toxinas que dañan a los tejidos rodeantes. La disfunción orgánica resultante produce el cuadro clínico que se refiere como síndrome posperfusión. Las estrategias para atenuar esta respuesta incluyen la administración de corticosteroides, aprotinina y anticuerpos monoclonales antitoxinas así como varias modificaciones del circuito de la derivación. La existencia de vías múltiples para disparar estas respuestas inflamatorias obstaculiza los esfuerzos de su atenuación dejando muchas interrogantes para el futuro (ref.7,8,9,10).

Entender la respuesta inflamatoria del cuerpo a la derivación cardiopulmonar :

La respuesta inflamatoria del cuerpo esta diseñada como un mecanismo del cuerpo protector para identificar y destruir lo que el cuerpo reconoce como extraño. El inicio de esta respuesta inmunológica mediante invadir los materiales extraños causa la activación de múltiples cascadas de activación integra se liberan mediadores humorales de estas cascadas proteínicas interactuantes

#### CELULAS LEUCOCITARIAS:

Inflamatorias frecuentemente neutrófilos son el sitio de producción de mediadores humorales más la adherencia de ahora activados neutrófilos a las células endoteliales involucradas se facilita por la expresión de receptores de unión específicos sobre tanto neutrófilos y células endoteliales.

La migración extravascular de neutrófilos sigue con la liberación subsecuente de proteazas.De gránulos intracelulares y la generación de radicales libres de oxigeno tóxico.La eliminación de material extraño es lograda a través de la cascada de eventos que involucran tanto los mediadores humorales y celulares inflamatorios.La activación no inmunológica de esta respuesta inflamatoria también ocurre con la exposición de sangre a materiales de superficie como una consecuencia de la derivación cardiopulmonar (ref.10,11,12).

La inflamación que sobreviene lesiona a múltiples sistemas orgánicos.

La difusión pulmonar y renal, la diatesis hemorrágica, fiebre no infecciosa y trastornos neurológicos podrían resultar en el llamado SX POSPERFUSION.

Se ha encontrado que la magnitud de este síndrome clínico está asociada con la expresión de activación de la respuesta inflamatoria durante la derivación cardiopulmonar sin duda estas secuelas clínicas de la activación de la respuesta inflamatoria durante la respuesta inflamatoria cardiopulmonar. Se ha asociado no solamente con la morbilidad sino también con la mortalidad que le sigue a la utilización de la circulación extracorporeal especialmente en los pacientes más pequeños. Por lo tanto es importante familiarizarse con los mediadores, consecuencias y los mecanismos potenciales; De atenuación de la respuesta inflamatoria asociados en la derivación cardiopulmonar (ref.13,17,18).

## MEDIADORES INFLAMATORIOS HUMORALES DURANTE LA DERIVACION EXTRACORPOREA

### ACTIVACION POR CONTACTO:

La inflamación involucra la activación tanto de componentes circulantes humorales locales componentes celulares la generación de mediadores humorales de la respuesta inflamatoria se inicia por activación de la cascada de proteínas por contacto con la exposición de sangre a la superficie no fisiológica del circuito extracorporeal Hay 4 proteínas involucradas en la cascada de activación por contacto que son factor XII, factor XI, Precalicroina y fibrinógeno ,de peso molecular alto, cuando la sangre se expone a la circulación extracorporea el factor XII Es convertido a su forma activa XIIa, en la presencia de precalicrina y el fibrinógeno de alto peso molecular. El factor XIIa activa al factor XI propagando así a la cascada de coagulación intrínseca conducente (ref 19,20)

A la generación de trombina , y convierte precalicroina a calicroina. La calicroina adicionalmente contacta la activación mediante amplificar grandemente la activación continua del factor XII enviando al fibrinógeno de alto peso molecular para formar bradiquinina y convertir plasminógeno en plasmina La plasmina no solo inicia la fibrinólisis sino también es capaz de disparar la cascada de complemento clásica con el factor XIIa Por lo tanto múltiples Mediadores inflamatorios humorales son liberados con la exposición de la sangre a la circulación Extracorporea con la estimulación resultante de la cascada de activación de contacto él factor XIIa, calicroina, trombina, son producto de la

fibrinólisis en los componentes del sistema del complemento juegan papeles adicionales para propagar la respuesta inflamatoria el factor XII y la calicreína ambos estimulan a los neutrófilos para agregarse y para liberar sus contenidos granulares la trombina en añadidura sus efectos procoagulantes inducen que las células endoteliales expresen receptores de unión de neutrofilos sobre su superficie. El fragmento D del fibrinogeno formado, ante la fibrinólisis inducida por plasmina rompe la integridad de las células endoteliales y estimula la activación continua del complemento. El complemento es activado de la cascada del complemento siendo los mediadores que más a menudo se escribe que inducen eventos inflamatorios subsecuente (ref. 7,8,9,22,30).

## ACTIVACION DE COMPLEMENTO DURANTE LA DERIVACION EXTRACORPOREA

Múltiples activaciones han mostrado que el consume de proteínas circulante son hendidos Sus formas activadas durante la Circulación extracorporea cardiopulmonar Estas formas actividades incluyen a las anafilotóxicas C3a y C5a, los niveles de C3a empiezan a incrementarse durante los 10 primeros min. de exposición a la circulación extracorporea y los niveles continúan elevándose un pico al final de la Circulación cardiopulmonar. C5a es también producido durante la derivación cardiopulmonar Pero debido que ávidamente se une a los receptores de neutrófilos y entonces es internalizado por neutrófilos sus niveles no mostraron incrementarse consistentemente durante

La circulación cardiopulmonar. Sin embargo los niveles aumentados del complemento terminal complejo C5b-9 y un número disminuido de receptores C5a disponibles sobre los neutrófilos después de la derivación cardiopulmonar dan evidencia de la generación de C5a durante la derivación cardiopulmonar. Dos investigaciones en pacientes pediátricos han realmente demostrado niveles incrementados de C5a al final de la derivación cardiopulmonar. La vía alterna de activación del complemento parece ser el mecanismo mayor de activación del complemento durante la derivación cardiopulmonar y se dispara principalmente por las cascadas de activación de contacto. De la misma forma la endotoxina puede activar la vía de complemento alterna durante la derivación cardiopulmonar. Las endotoxinas se elevan de las paredes celulares de las bacterias gram negativas se encuentra en todos los lados en el ambiente y aparecen en la circulación durante la derivación cardiopulmonar como resultado de la contaminación de circuitos extracorpóreos, catéteres arteriales pulmonares, líquidos intravenosos, o producto de banco de sangre o por la absorción del tracto intestinal después de periodos de hipoperfusión esplácnica durante el transcurso de la derivación cardiopulmonar. Además del factor XII a y la plasmina generados por la cascada de activación de contacto así como los complejos de heparina-protamina pueden disparar la vía clásica de activación de complemento conduciendo a la generación adicional de C3a y C5a. Finalmente los radicales hidróxilos producidos por leucocitos estimulados de la secuencia inflamatoria ha mostrado hendir directamente a C5 en su forma activada (ref.36,40).

La extensión de activación de complemento asociada con la derivación cardiopulmonar se ha encontrado que se correlaciona directamente con la duración cardiopulmonar y conforme aumenta la edad de los pacientes en el momento de la cirugía las consecuencias de la activación y la producción de las anafilatoxinas C3a y C5a incluyen la respuesta generalizada y contracción del músculo de músculo liso y liberación de histamina y permeabilidad vascular incrementada. C5a y C3a también estimula a los monocitos para transcribir el RNA que codifique para producción de la oxitocinas factor de necrosis tumoral, ITL1 , e ITL6 proteínas que son liberadas cuando se incrementa la producción de C3a Y C5a o más pretenciosamente cuando la endotóxina también está presente para estimular sinérgicamente a los monócitos ;Estas citóquinas juegan un rol significativo como mediadores inflamatorios humorales . Finalmente C5a se une a receptores específico sobre neutrófilos y monócitos conducción su activación y compromiso subsecuente del proceso inflamatorio C5a estimula a los neutrófilos a que se guíen quimiotácticamente a los sitios de producción a que se agreguen uno a otro y luego se adhieran a células endoteliales y que liberen enzimas degradatorias de proteínas por formación de gránulos produciendo la liberación de radicales libres de oxígeno tóxico como se puede observar entonces muchos productos de las cascada de activación por contacto toman parte en iniciar y promover la respuesta inflamatoria en la derivación cardiopulmonar junto con los componente de activación juegan un papel mayor .(ref.13,17,22 )

## CITOCINAS DURANTE LA DERIVACION EXTRACORPOREA :

Las citocinas son otro grupo mayor de mediadores humorales de la inflamación.

Las citocinas son proteínas pequeñas que asemejan a hormonas en que después que son producidas por y liberadas de sus células de origen son transportadas a lugares distantes del cuerpo y afectan la función de ciertas células en estas localizaciones. En contraste las hormonas las citocinas tienen múltiples efectos biológicos y son producidas principalmente a respuesta a estímulos (ref 36,40)

Se han identificado muchas citocinas ,incluyendo al factor de necrosis tumoral las interleucinas , los interferones y varios factores de crecimiento. El factor de Necrosis tumoral y varias interleucinas juegan papeles significativos en la respuesta inflamatoria del cuerpo. El factor de necrosis tumoral alfa también llamado caquectina derivan sus nombres por la capacidad de producir necrosis hemorrágica de los tumores y de su papel para causar la caquecia en la enfermedad crónica. El factor de necrosis tumoral alfa es producido por los monocitos y los fagocitos mononucleares y juntos juegan un papel importante en la inflamación, opuesta al factor tumoral beta que es producido por linfocitos y estimula a la fagocitosis de neutrófilos. Se ha mostrado que niveles plasmáticos del factor de necrosis tumoral alfa se incrementa en asociación en la circulación. Como se ha observado la endotoxina aparece en la circulación durante la derivación cardiopulmonar sustancialmente como resultado de la contaminación de líquidos intravenoso circuitos extracorporeos o de la absorción de un tracto gastrointestinal hipoperfundido (ref 28,29).

Esta endotoxina causa la producción masiva de factor de necrosis tumoral alfa de monocitos y macrófagos que ya ha sido omitidos por la exposición de C5a.

De lo comentado previamente sobre el complemento se puede deducir que los monocitos y los macrófagos que se ha sometido a la derivación cardiopulmonar producen mas factor de necrosis tumoral alfa con la exposición da endotoxinas que otras células similares que no se han expuesto a los efectos activadores del complemento de la derivación cardiopulmonar. Se ha observado que el factor de necrosis tumoral alfa es el factor responsable para el choque, la lesión tisular y otros efectos adversos que le siguen a la exposición de endotóxicas (ref 25,27)

El factor de necrosis tumoral alfa induce fiebre y otros signos constitucionales que se acompañan de adinamia general; induce también la producción de otros mediadores humorales de la Interleucina 1, interleucina 6, leucotrienos y factor activador plaquetario; induce la síntesis de proteínas de fase aguda hepática ;y estimula a los neutrófilos para degranularse y de adherirse a las células Endoteliales Así el factor de necrosis tumoral alfa juega un papel significativo para perpetuar tanto los componentes humorales y celulares de la respuesta inflamatoria del cuerpo en respuesta a la derivación cardiopulmonar (ref 25)

Las interleucinas son un grupo diverso de citocinas que facilitan la comunicación entre los leucocitos y de ahí su nombre y que funcionan como proteínas reguladoras para controlar muchos aspectos de la respuesta inflamatoria del cuerpo. Muchas interleucina se han descrito y se han nombrado numéricamente. La ITL 1, ITL6, ITL8 son importantes en la respuesta inflamatoria (ref 20,22,29)

La interleucina 1 parece jugar el papel fundamental dentro del sistema de interleucinas debido a su multiplicidad de acciones sobre muchas células blanco y debido a su capacidad para inducir la producción de otras interleucinas de células estimuladas. La interleucina 1 es producida por monocitos y macrófagos que se ha estimulado no solamente por factores de necrosis tumoral alfa sino también por C3a y C5a.

Hay un efecto poderoso y sinérgico de endotóxina para promover la producción y liberación de interleucina 1 de estos monocitos estimulados.

Los niveles plasmáticos de interleucina 1 ha mostrado incrementarse después de la derivación cardiaca pulmonar alcanzando un pico después de 1 hora. Algunos de los efectos biológicos más importantes de la interleucina 1 incluye la producción de prostaglandinas E2 en el hipotálamo con la producción resultante de fiebre, la activación de neutrofilos y células endoteliales con adherencia incrementada subsecuente entre estas células y una acumulación resultante de neutrofilos en el sistema vascular de múltiples órganos.

La estimulación de producción de anticuerpos por parte de los linfocitos en inhibición de la respuesta contractil miocárdica a la estimulación beta adrenergica por el deterioro de la síntesis de adenosin- monofosfato cíclico y la estimulación de la producción de ITL6 e ITL8 (ref 29)

Así es fácil entender la función central de ITL 1 dentro del sistema de interleucinas. La interleucina- 6 es producida por monocitos , macrófagos, linfocitos, fibroblastos, queratinocitos ,células endoteliales y células de músculo liso en respuesta a su estimulación por factor de necrosis tumoral alfa endotóxina y especialmente la ITL1. Se ha mostrado que los niveles plasmáticos de ITL6

Se encuentra incrementada dos horas después de inicio de la derivación cardiopulmonar y tiene un pico a las 4 hrs y se encuentra significativamente incrementado a las 24 hrs después de que se inicio la Derivación cardiopulmonar

Como la ITL 1 y la ITL6 se exhiben una multitud de efectos biológicos que incluyen actividades antivirales (de ahí su identificación previa como interferon beta 2). El refuerzo de la producción de anticuerpo por los linfocitos B activados

Sin embargo su efecto más significativo es la coordinación de la respuesta inflamatoria sistema generalizada conocida como la respuesta de fase

aguda. Esta reacción consiste de fiebre, taquicardia, leucocitosis, permeabilidad vascular alterada, catabolismo neto ,y síntesis disminuida de Albumina y

producción aumentada de proteínas de fase aguda por hepatocitos. Las proteínas de fase aguda incluyen: Proteína C reactiva, la alfa 1 antitripsina , la alfa 1 glicoproteína ácida ,fibrinogeno y haptoglobulina. Los picos de los niveles de estas

proteínas se ha mostrado que siguen al pico a los niveles a ITL6 y que se correlacionan (especialmente con los niveles de proteínas C reactiva ) Con

aquellos de la ITL 6 (ref.32,36).

los niveles plasmáticos de ITL6 pueden ser correlacionados la gravedad del daño tisular inducida por cirugía y la respuesta inflamatoria a la derivación cardiopulmonares y también con las anormalidades del movimiento visto por Ecocardiografía y los eventos isquémicos miocárdicos vistos en adultos, ahí la interleucina ITL6 parece ser responsable de la morbilidad la derivación cardiopulmonar La ITL8 es producida principalmente por monocitos, células endoteliales, macrófagos alveolares, y fibroblastos através de la consecuencia estimulación de factor de necrosis tumoral alfa la estimulación de la interleucina-1 y la endotoxina La exposición de estas células a la anoxia seguida por exposición a la hiperoxia como ocurre durante y después del aislamiento del corazón y los pulmones de la circulación extracorporea las estimula para la activación subsecuente interleucina 8 En esta situación la endotóxina actúa sinérgicamente por hiperoxia para aumentar adicionalmente la producción de ITL8 , los niveles plasmáticos de ITL8 empiezan a elevarse durante derivación cardiopulmonar en el inicio de recalentamiento y los niveles pico ocurre en 1 a 3 hrs después haciéndose detectable posteriormente a las 24 hrs de la derivación (ref 18,27,36)

La importancia de la IL8 en la respuesta inflamatoria se encuentra sus efectos sobre los neutrófilos la interleucina 8 posee una potente actividad quimioatrayente para los neutrófilos causan la regulación hacia arriba de las moléculas de adherencia neutrofilica necesarias para la adherencias neutrofilica hacia células endoteliales estimula la degranulación de neutrófilos con la liberación de enzimas

proteolíticas y como la liberación de radicales libres de oxígeno y productos tóxicos, ambos de los cuales conducen a daño de células endoteliales y tejidos rodeantes. Por lo tanto la interleucina-8 juega un papel mayor en estimular a los mediadores celulares de inflamación. Aunque el factor de necrosis tumoral alfa y las interleucinas son las citocinas más involucradas en las vías de inflamatorias de cuerpo junto con los leucotrienos que son mediadores inflamatorios humorales activos producido por neutrófilos, monocitos y macrófagos después de su estimulación por sustancias quimiotácticas tales como C5a, e IL8. Los leucotrienos son derivados del ácido araquidónico, que es un ácido graso poliinsaturado presente en grandes cantidades en las membranas celulares. La lipoxigenasa cataliza la conversión del ácido araquidónico a la formación eventual de leucotrienos B<sub>4</sub>, C<sub>4</sub>, D<sub>4</sub> y E<sub>4</sub>. Se ha mostrado que el leucotrieno B<sub>4</sub> afecta a los neutrófilos conduciendo quimiotaxis, agregación, adherencia de células endoteliales, degranulación y liberación de enzimas proteolíticas y generación de radicales libres de oxígeno tóxico. Los leucotrienos C<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>, han mostrado que constituyen una entidad llamada sustancias de reacción lenta de anafilaxis. Estos leucotrienos tienen propiedades vasoconstrictoras profundas (por lo menos tan potente que la angiotensina) y promueve la permeabilidad vascular incrementada (más de 1000 dosis con la histamina). (ref. 12, 15, 36, 39)

El componente humoral de la respuesta inflamatoria a la derivación cardiopulmonar es una complicada red de cascada interactuantes que actúan no solamente para propagarse así mismo sino también para poner en movimiento

una respuesta sistema generalizada a la respuesta de la derivación cardiopulmonar y activar a los mediadores inflamatorios celulares .

Los factores de activación por contacto de la activación por complemento juega roles significativos para iniciar estas cascadas con la generación subsecuente de citocinas , el factor de necrosis tumoral alfa y la ITL1 juega roles regulatorios mayores en la red de citocinas ,con la interleucina 6, interleucina 8 tiene efectos más específicos .Otras Citocinas tales como los leucotrienos , contribuyen adicionalmente a esta fase del proceso inflamatorio. El factor XIIa , la trombina La calicreina ,C5a,FNT, ITL1 ,ITL8 y luecotrieno B4 todos juegan roles activos para perpetuar la respuesta inflamatoria mediante la activación de los mediadores celulares de la inflamación principalmente neutrofilos y células endoteliales.

#### MEDIADORES INFLAMATORIOS CELULARES DURANTE LA DERIVACION EXTRACORPOREA.

El compromiso de las células endoteliales en la reacción inflamatoria ocurre después de la llamada activación de estas células. La activación se le ha definido como la adquisición de nuevas funciones por células que ha sido estimuladas para sintetizar niveles aumentados de ciertas proteínas . En respuesta a su activación los neutrofilos y células endoteliales obtiene la capacidad de adherirse uno a otro a través de la liberación de proteínas de receptor almacenada y de recién síntesis .Subsecuentemente los neutrofilos migran fuera de las células endoteliales y luego liberan Tóxicas que destruyen estas células y las rodeantes

Los mediadores inflamatorios humorales juegan roles prominentes para iniciar y perpetuar estas interacciones de neutrófilos con células endoteliales (ref.12,17).

## ADHERENCIA DE NEUTROFILO CON CELULAS ENDOTELIALES DURANTE LA DERIVACION EXTRACORPOREA

Las adherencias de los neutrofilos y células endoteliales depende de una reducción de fuerza y cohesión vascular y la expresión de las moléculas de adherencia en la superficie específica por cada una de estas las células

Se observa decremento en las fuerzas de corte que impulsan a los neutrofilos a través de los vasos pero más marcadamente en las venúlas poscapilares y permite el contacto aumentado entre los neutrófilos y las células endoteliales facilitando así su adherencia. Las fuerzas de cohesión son reducidas por una extravasación de líquidos a través de vénulas aumentadas de permeabilidad el líquido trasvascular aumenta presión sobre las venúlas produciendo estasis sanguínea. Varias alteraciones de células endoteliales producidas como un resultado de la Respuesta inflamatoria conduce a unos aumentos de permeabilidad vascular. Una contracción de células reversibles de corta duración de las células endoteliales ocurren rápidamente después que el proceso inflamatorio es iniciado como resultado de las acciones de trombina, histamina (ambas se activa por resultado del contacto), leucotrienos (principalmente LTC<sub>4</sub>)

Subsecuentemente el sitio de esqueleto real de las células endoteliales es alterado por las acciones del FNT alfa e ITL1. Esto produce un aumento de las brechas de las células de unión conduciendo un incremento más prolongado de la permeabilidad vascular finalmente de las celulares son lesionadas por enzimas proteolíticas y por radicales libres de oxígeno tóxico son liberados por los neutrófilos activados.

Esto conduce a la retracción y lisis permanente de células endoteliales que aumenta adicionalmente la extravasación del líquido de las vénulas. Por lo tanto los mediadores inflamatorios comprometen la integridad de las células endoteliales resultando incremento de la permeabilidad, acumulo de líquido extravascular, estasis venosa, fuerza de cohesión vascular disminuidas y la oportunidad para el reforzamiento de la adherencia de neutrofilos con las células endoteliales.

## MOLECULAS DE ADHERENCIA DURANTE LA DERIVACION EXTRACORPOREA

La adherencia real de neutrofilos y células endoteliales es producida por la expresión de moléculas de expresión de moléculas de adherencia específica sobre la superficie de ambos tipos celulares. Se han identificado tres familias de receptores de adherencia: las selectinas (expresada por los neutrofilos y células endoteliales), la familia de las Integrinas (expresada solamente sobre los leucocitos) y la superfamilia de las Inmunoglobulinas (expresada solamente por las células endoteliales). Para facilitar la adherencia entre los neutrofilos y las células endoteliales, cada uno de estos receptores se piensa que se unen a un contra receptor llamado ligando sobre las células opuestas para asegurar su adherencia y todos estos apareamientos de receptor con ligando, aun no se ha identificado con precisión. Más aún, todos estos receptores son expresados en una cierta secuencia durante el proceso de adherencia, determinada en parte por las proteínas de receptor ya existe de una forma almacenada o deben ser sintetizadas recientemente con el inicio del proceso inflamatorio y la activación de sus mediadores celulares. Así la adherencia de neutrofilos a las células endoteliales es un proceso dinámico. Las selectinas es un grupo de receptores proteínicos que comparte un campo de electina N-terminal común y son expresados sobre tanto leucocitos como células endoteliales (ref 19)

Se ha identificado a la fecha tres selectinas que son :GMP-140, MEL-14/LAM-1, y ELAM-1. GMP-140 también conocida como PADGEM O CD62, MEL-14/LAM-1, ELAM-1. GGMP-140 ( proteínas de membrana de granulo ,con un peso molecular de 140 000 faltón ) es una glucoproteína integrar encontrada inicialmente en gránulos alfa de plaquetas y luego subsecuentemente en los cuerpos Weibel-Palade de las células endoteliales que son los mismo cuerpos que contienen el factor de Von Willebranden la estimulación de las células endoteliales por trombina e histamina estos cuerpos de Weibel –Palade se funden con la membrana plasmática de las células endoteliales causando la expresión de GMP-140 sobre la superficie de las células La cantidad de GMP –140 ,detectada sobre las superficies de células endoteliales causa un máximo de expresión de 3 min. Después de la estimulación de estos disminuye a niveles casi basales de 20 a 30 min. Entonces disminuyen a niveles casi basales para 20 a 30 min Conforme se extrae de la superficie de la células por la incorporación en las membranas plasmáticas celulares. GMP-140 es importante para mediar la adherencia inmediata de neutrófilos y las células endoteliales requiriendo de la presencia de calcio y magnesio libres para permitir esta unión. MEL/14LAM-1 es un receptor de leucocitos que está expresado principalmente por linfocitos pero también por neutófilos y monocitos. Aparecen tempranamente en el proceso inflamatorio y de lo más importante media la adhesión de linfocitaria a endotelio de glándulo linfático especializado. Sin embargo, también participa en la adhesión inicial de neutrófilos las células endotiales, se vierte rápidamente de las superficies de neutrófilas después de su activación, y entonces contribuye a la

emigración de neutrófilos a través de las paredes de los vasos. ELAM-1 (la molécula de adherencia leucocitaria endotelial-1) aparece sobre las superficies de células endoteliales dentro de una hora después de su estimulación por el factor alfa o la interleucina-1, (TNF o IL-1). Cantidades pico de este receptor se observan de dos a cuatro horas después indicando su nueva síntesis por células endoteliales. ELAM-1 está presente solo transitoriamente sobre las células endoteliales seguidas a sus altas tasas de su RNA-m(mensajero), pero juega un papel significativo en la unión temprana de neutrófilos a células endoteliales

Las integrinas son una familia de receptores compuestos de sus unidades alfa y beta y que se expresan sobre una variedad de células. Estos receptores son responsables de las interacciones de célula con célula y de célula con matriz y como lo denota el nombre "integrina", e integran el ambiente extracelular con la red de citoesqueleto intracelular. Cada uno de estos receptores está compuesto de una subunidad alfa y subunidad beta. Se han identificado seis subfamilias de integrinas (beta 1 a beta 6) que han sido identificadas, cada una definida por una subunidad común beta que comparte múltiples subunidades diferentes a alfa. Un rasgo importante de los receptores de integrina es que muchos de sus ligandos contienen la secuencia aminoácido ARG-Gly Asp (RGD). Los receptores en la subfamilia beta 2 son llamadas las integrinas leucocitarias debido a que se expresan debidamente sobre los leucocitos y facilita la adherencia entre los leucocitos y otras células. Estos son receptores integrina que son importantes en los procesos inflamatorios (ref 18,25,27)

Esta subfamilia contiene tres receptores: LFA-1, Mac-1, y p150<sup>95</sup>. Su unidad beta 2 común se ha denominado CD18, con sus subunidades alfa CD11a, CD11b, y CD11c, respectivamente. LFA-1 (antígeno asociado con la función linfocitaria-1) se encuentra en la mayoría de leucocitos. Su papel más importante es modular funciones de linfocitos T, pero también juega un papel transitorio en mediar la adherencia inmediata de neutrófilos activados en las células endoteliales. Esta modulación rápida de adherencia es debida a cambios cualitativos en el receptor de LFA-1 sobre la activación de neutrófilos convirtiendo al LFA-1 por un estado de afinidad baja a un estado de afinidad alta sin cambio cuantitativo en la expresión de superficie de este receptor. LFA-1 pudiera después contribuir a una adherencia mas sostenida de neutrófilos a células endoteliales después de la expresión de su ligando, ICAM, por las células endoteliales. Mac-1 (antígeno de macrófagos 1) tiene una distribución celular más limitada siendo encontrado predominantemente sobre neutrófilos y macrófagos. Es el receptor para el componente C3bi del complemento y está involucrado en la adherencia de neutrófilos y monocitos a células endoteliales mediante unirse a ligandos expresados por las células endoteliales. El receptor p150<sup>95</sup> aparece sobre algunos linfocitos así como sobre neutrófilos y monocitos, que también es un receptor para C3b, y funciona similarmente a Mac-1 en promover la adherencia de células endoteliales con neutrófilos. La expresión de Mac-1 y p150<sup>95</sup> sobre las superficies de neutrófilos y el monocito ocurre por la movilización de los receptores preformados de depósitos intracelulares almacenados. La movilización de depósitos almacenados resulta hasta un incremento de 10 veces (ref.13,18).

En la expresión de superficie de Mac-1 y p150,95 dentro de minutos después de la estimulación de neutrófilos y macrófagos protectores tales como C5a y leucotrieno B4. Datos adicionales sugieren que cambios cualitativos por lo menos en el receptor Mac-1 son por lo menos tan importantes como los cambios cuantitativos para regular la adherencia celular de neutrófilos con células endoteliales mediada por estos receptores. Los cambios conformacionales, el amontonamiento de receptores, la fosforilación de receptores, las interacciones con otras proteínas de membrana, y las interacciones con elementos citoesqueléticos todas sirven para aumentar la función de receptores Mac-1 expresados sobre las superficies de neutrófilos y de monócitos. Más aún la adherencia de neutrófilos con células endoteliales mediada por estas integrinas depende de la disponibilidad de magnesio libre en la circulación. Mac-1 parece ser el mediador de integrina más importante de la adherencia de neutrófilos con células endoteliales. La superfamilia de receptores de inmunoglobulina es expresada sobre las células endoteliales así como sobre las células blanco para los leucocitos T activados. Estos receptores están compuestos de hebras de campos de inmunoglobulina no pareadas. ICAM-1 (la molécula de adherencia intercelular-1) e ICAM-2 son los dos receptores de inmunoglobulina que participan en la adherencia de neutrófilos con células endoteliales. Aunque ICAM-2 se ha expresado basalmente sobre las células endoteliales, nueva síntesis de ICAM-1 debe de ocurrir para que aparezca sobre las superficies de las células. La expresión de ICAM-1 es inducida después de la estimulación de células endoteliales por factor de necrosis tumoral alfa interleucina 1 interferón gama

Ó endotóxina, están en un pico aproximadamente dos horas después de la exposición a estas citocinas y persistiendo por hasta 24 horas. La expresión ICAM-2 no cambia después de la estimulación de células endoteliales por estas citocinas. ICAM-1 e ICAM-2 sirven como ligandos para el receptor de integrina de leucocitos LFA-1 y probablemente también para Mac-1 jugando un papel tanto en la adherencia de neutrófilos a células endoteliales y en la migración extravascular de neutrófilos. Como se observó, la adherencia de neutrófilos a células endoteliales es un proceso dinámico y es promovido gran parte por la estimulación de estas células de productos de las cascadas inflamatorias humorales. La trombina, la histamina, C5a, factor de necrosis tumoral alfa, IL-1, interferón gama, leucotrieno B4 todos juegan papeles en inducir la expresión de receptores de adherencias por estas células. La etapa inicial de adherencia es inmediata, transitoria y no necesita de la síntesis de nuevos receptores. La liberación de receptores almacenados preformados de gránulos intracelulares o cambios cualitativos en receptores existentes sobre la superficie celulares juegan roles en esta primera etapa. El receptor GMP-140 (selectina) sobre las células endoteliales y los receptores Mac-1 y p150,95 (integrinas beta 2) sobre neutrófilos son todos liberados de los gránulos de almacenamiento intracelulares que aparecen sobre las superficies celulares dentro de minutos de la estimulación celular. Además el receptor LFA-1 (integrina beta 2) se somete a cambios conformacionales inmediatos con la estimulación de neutrófilos convirtiéndose así a un estado de alta afinidad (ref.15,27,36).

Estos receptores especialmente GMP-140 y Mac-1 juegan roles importantes en la adherencia inicial de neutrófilos a células endoteliales. Sin embargo estos roles son transitorios debido a que ya sea el número de receptores de superficie cae otra vez a niveles basales con los cambios conformacionales en los receptores se revierten al estado normal dentro de 30 minutos de estos cambios. Subsecuentemente ocurren nuevas síntesis de receptor y es responsable para la adherencia de neutrófilos con células endoteliales más prolongadas. Esta etapa requiere de la transcripción y luego de la traducción de RNA-m mensajero; por lo tanto, la aparición de estos receptores empieza a tener un pico en aproximadamente 2 horas después de que los neutrófilos y las células endoteliales son estimuladas. Los receptores ELAM-1 (selectinas) e ICAM-1 (inmunoglobulinas) sobre células endoteliales son los receptores principales formados por la nueva síntesis de proteínas. Aunque el ligando sobre neutrófilos para ELAM-1 no sea identificado, el ligando de neutrófilos para ICAM-1 así como ICAM-2 parece ser LFA-1 y posiblemente Mac-1. Se ha encontrado que el receptor endotelial ELAM-1 puede facilitar la adherencia a neutrófilos en situaciones de fuerzas de corte vasculares más altas de lo que pueden ser con los receptores ICAM; por lo tanto, se ha propuesto que después de la expresión de receptores GMP-140 y Mac-1, ELAM-1 ayuda a "capturar" a los neutrófilos circulantes tempranamente en el proceso de adherencia cuando las fuerzas de corte vasculares no se han reducido totalmente y luego los pasan a los receptores ICAM-1 e ICAM-2. (ref.32,36-38).

No nos sorprende entonces el saber que los apareamientos de receptor con ligando LFA-1, Mac-1/ ICAM-1, ICAM-2 son trabadores más débiles entre neutrófilos y células endoteliales de lo que son los producidos por GMP-140

Mac-1 y ELAM-1. Interleucina- 8 producida por células endoteliales activadas es fundamental para inhibir la unión de neutrófilos a receptores de ELAM-1, mientras que se promueve su interacción con receptores ICAM-1 causando así que los neutrófilos unidos se cambien a receptores de adherencia de afinidad más baja sobre las células endoteliales y poniendo el escenario para la emigración de neutrófilos en tejidos extravasculares.

## NEUTROFILOS Y LESION TISULAR DURANTE LA DERIVACION EXTRACORPOREA.

El daño que resulta de la respuesta inflamatoria a la derivación cardiopulmonar es el daño tisular y disfunción orgánica subsecuente que produce. Este daño ocurre debido a que el siguiente paso de los mediadores inflamatorios celulares es la migración de neutrófilos fuera de las paredes del vaso y dentro de los tejidos rodeantes. Las acciones de IL-8 para reducir el agarre adhesivo entre neutrófilos y células endoteliales prepara el camino para esta migración. Los neutrófilos entonces empiezan a extenderse pseudópodos que sondan para vías de menor resistencia en las uniones interendoteliales. Las roturas en la integridad endotelial inicialmente condujeron agotamiento vascular y a estásis de sangre pudieran dar estas vías a través de las cuales los neutrófilos pueden entonces "enredarse" entre las células endoteliales. Una vez que a través de la barrera endotelial los neutrófilos todavía deben de penetrar a las membranas basales de las células endoteliales antes de alcanzar los tejidos extravasculares. Las enzimas proteolíticas liberadas de los gránulos de los neutrófilos permiten que los neutrófilos "las digieran" literalmente su camino a través de los tejidos tuboendoteliales. Además el factor de necrosis tumoral alfa, IL-1 y el interferón gama parecen alterar el balance de proteasas y antiproteasas producidas por las células endoteliales, ayudando así en la degradación de proteína de la membrana basal. Finalmente entonces después de penetrar a las membranas basales de células endoteliales los neutrófilos ganan acceso al espacio extravascular donde productos de su activación continua conducen a daño tisular y disfunción orgánica.

Los neutrófilos liberan tres grupos de productos que pueden causar daño tisular: proteasas de gránulos intracelulares, radicales de oxígeno tóxico y metabolitos de ácido araquidónico. El mejor descrito de estos son las proteasas granulares neutrófilicas y los radicales de oxígeno tóxico. Estimulación de neutrófilo por factor XIIa, calicreína, C5a, y IL-8 durante la derivación cardiopulmonar promueve la liberación de la lactoferrina, mieloperoxidasa y lactasa de sus gránulos intracelulares. Los niveles plasmáticos de estas enzimas se elevan significativamente con la derivación cardiopulmonar estando en un pico al final de la derivación cardiopulmonar generalmente regresando a cerca de línea basal dentro de las siguientes 24 horas. La elastasa manifiesta los efectos más significativos de estas enzimas proteolíticas siendo responsable para el daño a las células endoteliales mismas así como para el daño a membranas basales subyacentes matrices subenteliales y parenquima de varios órganos. Se ha mostrado que la lactoferrina incrementa la producción de algunos de los radicales de oxígeno tóxicos a través de su capacidad para dar hierro como un catalizador para la reacción de reducción. Los radicales de oxígeno tóxico que incluyen a la unión superóxido ( $O_2^-$ ), el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ), el ion hidróxilo ( $OH^-$ ), el oxígeno de un solo átomo ( $O$ ), y el ácido hipocloroso ( $HOCl$ ), son producidos por neutrófilos en respuesta a la estimulación por C5a, especialmente después de que estos neutrófilos se han cebado por la exposición a endotoxina (ref 12,19,20). Estos radicales de oxígeno tóxico se han encontrado que son dañinos a una amplia variedad de tipos celulares con células endoteliales y fibroblastos.

Siendo los más vulnerables. Aunque el mecanismo preciso de toxicidad de estos radicales no está claro mucha evidencia señala hacia la peroxidación de lípidos de membrana y ácidos nucleicos como un mediador importante de esta toxicidad. Los productos de esta peroxidación pueden desnaturalizarse un número de proteínas intracelulares clave conduciendo a más daño tisular. Un mecanismo adicional por el cual estos radicales de oxígeno tóxicos pudieran mediar el daño tisular es por la inactivación de inhibidores séricos normales de las enzimas proteolíticas liberadas por los neutrófilos. Finalmente un radical de oxígeno tóxico el  $\text{OH}^-$  se ha mostrado que depende directamente de C5 en su forma activada y así pudiera funcionar como un mecanismo de retroalimentación positiva para potenciar la respuesta inflamatoria a través de más generación de factores activadores de neutrófilos. Como se ha mostrado entonces las proteasas granulares de neutrófilos en combinación con los radicales de oxígeno tóxicos se combinan para lesionar a la matriz estructural de muchos tejidos y perpetúan la respuesta inflamatoria en la derivación cardiopulmonar. El metabolismo de ácido araquidico produce los leucotrienos que se han comentado ya anteriormente. El leucotrieno B4 es un activador de neutrófilo y puede eventualmente promover la liberación de proteasas granulares de neutrófilos y la generación de radicales de oxígeno tóxico. El leucotrieno C4, el leucotrieno D4 y el leucotrieno E4 tienen propiedades vasoconstrictivas arteriolas profundas e inducen permeabilidad vascular aumentada. Como ocurre con el ion  $\text{OH}^-$  estos metabolitos de ácido araquidico manifiestan efectos significativos para perpetuar la respuesta inflamatoria del cuerpo a la derivación cardiopulmonar (ref.9,10,13,20)

## DISFUNCIÓN DE SISTEMAS ORGÁNICOS DURANTE LA DERIVACIÓN EXTRACORPÓREA

Clínicamente estos efectos dañinos a tejidos de la respuesta inflamatoria del cuerpo a la derivación cardiopulmonar producen disfunción de muchos sistemas orgánicos con el cuadro clínico colectivo siendo llamado "síndrome postperfusión". La manifestación clínica más común de este síndrome se observa en el sistema respiratorio posiblemente debido a presión isquémica a las células endoteliales de los pulmones mientras que son excluidos de la circulación durante la derivación cardiopulmonar total o debido a que los pulmones son el único órgano en recibir el gasto cardíaco completo y por lo tanto de exposición mayor al proceso inflamatorio activado. Sin embargo otros sistemas orgánicos especialmente los sistemas cardíaco renal y de la coagulación también están expuestos a todos los mediadores inflamatorios generados por la derivación cardiopulmonar y sostiene también lesión. Aunque las reservas funcionales de la mayoría de los pacientes pueden vencer estas agresiones los pacientes gravemente enfermos y aquellos en extremo de edad pudieran asentárseles un golpe invalidante por estos efectos dañinos de la derivación cardiopulmonar. La insuficiencia respiratoria postoperatoria aguda a mostrado ser una de la causa principal de mortalidad después de la cirugía cardíaca requiriendo derivación cardiopulmonar en lactantes más pequeños de tres meses de edad. (ref. 5)

Muchas investigaciones que se han enfocado sobre los cambios anatómicos y fisiológicos que ocurren en los pulmones durante y después de la derivación cardiopulmonar. Sobre la repercusión al final de la derivación cardiopulmonar se ha encontrado que los pulmones secuestran neutrófilos como se ha evidenciado por diferencias en las cuentas neutrofílicas en la sangre que entra en las venas pulmonares aquella que abandona los pulmones y como se ha visto directamente por el examen microscópico de los especímenes de biopsia pulmonar. Este secuestro de neutrófilos está asociado como un incremento en los niveles plasmáticos de algunos de los mediadores humorales de la inflamación principalmente C3a, C5a y se acompañan por la liberación de enzimas proteolíticas de los gránulos neutrofílicos y la generación de radicales de oxígeno tóxicos por los neutrófilos. Una vez que los neutrófilos se han atrapado en los pulmones cambios morfológicos en las células endoteliales vasos sanguíneos y tejidos extravasculares ocurren y paralelizan aquellos que comentaron durante el proceso inflamatorio agudo: Edema de las células endoteliales las proteínas de líquido y de plasma se extravasan en los tejidos intersticiales los vasos pulmonares se vuelven ingurgitados conduciendo a estasis de la sangre y las enzimas proteolíticas liberadas de los gránulos de neutrófilos rompen a los neumocitos alveolares y los alveolos se llenan con los restos inflamatorios y las células eritrocitarias. Las manifestaciones fisiológicas de estos cambios morfológicos incluyen la hipoxemia arterial que resulta de las anomalías de ventilación perfusión causadas por la mezcla venosa y el colapso alveolar el trabajo aumentado de respiración que resulta de la resistencia al flujo de aire aumentada

y la distensibilidad pulmonar disminuida y la resistencia vascular pulmonar aumentada atribuible a la pérdida anatómica así como inducida químicamente de la potencia de vasos pulmonares. Estas secuelas de la derivación cardiopulmonar Pueden tener un rango de desarreglos clínicos escasamente notables con suficiencia respiratoria letal con grado de gravedad correlacionándose con los niveles post-derivación cardiopulmonar de C3a. Similarmente la disfunción de otros múltiples sistemas orgánicos incluyendo el sistema cardiovascular (índices cardíacos bajos y percusión disminuida necesitando del apoyo inotrópico), el sistema renal (flujo de orina) disminuido y hematuria asociada con los niveles de creatinina de suero elevados, el sistema de coagulación (sangrado excesivo post-operación cardiopulmonar), se han mostrado después de la derivación cardiopulmonar y otra vez se han correlacionado con los niveles C3a en plasma así como con los niveles elevados de factor en necrosis tumoral alfa y la derivación aumentada de proteasas granulares neutrofilicas especialmente elastasa. Tanto existe evidencia de que la disfunción de sistemas orgánicos recurren después de la derivación cardiopulmonar puede ser correlacionada con la activación de los mediadores humorales de la inflamación con el compromiso subsecuente de los neutrófilos y células endoteliales resultando en daño tisular.

## ESTRATEGIAS ANTI-INFLAMATORIAS

Parecería lógico que cualquier intervención que pudiera atenuar la producción de los mediadores humorales o la activación de los componentes celulares del proceso inflamatorio pudiera potencialmente evitarle al cuerpo alguno de los efectos adversos de la derivación cardiopulmonar. Terapias farmacológicas múltiples y modificaciones de los circuitos extracorporales han sido investigados buscando sus capacidades de lograr esta meta. Se han revisado beneficios terapéuticos (ref.5,8).

## CORTICOSTEROIDES DURANTE LA DERIVACION EXTRACORPOREA

La intervención mas extensamente investigada y ampliamente aceptada es la utilización de corticosteroides antes del establecimiento de la derivación cardiopulmonar. La metilprednisolona y la dexametosona son los corticosteroides más comúnmente utilizados. Ninguno de estos fármacos se ha encontrado que evite la activación de complemento asociada con la derivación cardiopulmonar pero si ha mostrado que disminuyen la producción de factores de TNFa, IL1, IL-8, y LTB4, y que atenúan la activación de neutrófilos. La metilprednisolona pueden bloquear la regulación hacia arriba de los receptores de adherencia de integrina neutrofilicos y preservar las propiedades quimiotácticas de los neutrófilos

Después de la derivación cardiopulmonar (ref.5,8)

La dexametasona puede disminuir la síntesis de células endoteliales y la expresión de sus receptores de adherencia de ELAM-1 e ICAM-1. Como un resultado de estas acciones se han mostrado la mejora en la hemodinamia la atenuación del goteamiento vascular y los requerimientos de líquidos subsecuentes, la preservación de la arquitectura vascular y alveolar pulmonar y la disminución de la respuesta fébril después de la derivación cardiopulmonar cuando se han administrado corticoesteroides antes de dicha derivación cardiopulmonar.

## APROTIMINA DURANTE LA DERIVACION EXTRACORPOREA

Los efectos de la aprotinina sobre la atenuación de la respuesta inflamatoria a la derivación cardiopulmonar también han sido investigados, debido a que han mostrado que antagonizan algunos de los productos de las cascadas de activación por contacto. La aprotinina es un inhibidor de proteasas polipeptídico derivado del pulmón bovino. Antagoniza mucha de las enzimas proteolíticas del cuerpo incluyendo calicreína y plasmina y se ha encontrado que reduce la pérdida de sangre después de la derivación cardiopulmonar. Estudios subsecuentes han descubierto su capacidad para atenuar la producción de TNF $\alpha$  e IL-6, la regulación hacia arriba de los receptores de adherencia de integrina neutrofilicos, la activación neutrófilos inducida por calicreína y por complementos y la liberación de elastasa de los neutrófilos activados que ocurren con la derivación cardiopulmonar. La aprotinina parece ser igualmente efectiva como los corticoesteroides para disminuir estas respuestas inflamatorias a la derivación cardiopulmonar. Finalmente se ha mostrado que la prostaglandina E1 evita la degradación y degranulación neutrofilicas después de CPB, como también la lidocaína, pero efectos hemodinámicos concurrentes evitan su utilización de rutina para este propósito (ref.5,8,17).

## ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTOXINA DURANTE LA DERIVACION EXTRACORPOREA.

Los agentes más recientes a ser investigados por sus capacidades para atenuar los efectos dañinos de la respuesta inflamatoria a la derivación cardiopulmonar son los anticuerpos monoclonales dirigidos a mediadores polipeptídicos específicos. Los anticuerpos monoclonales se han desarrollado para los receptores de TNFAa, IL-8, IL-1, los receptores de neutrofilico y los receptores de ICAM-1. Adicionalmente se está estudiando un nuevo agente antiinflamatorio en cuanto a su capacidad para inhibir la regulación hacia arriba de los receptores de integrina neutrofilicos durante la derivación cardiopulmonar. La utilización de estos agentes se ha encontrado que atenúa los efectos de la endotoxina y de la permeabilidad vascular y el daño tisular que sigue a la isquemia-repercusión durante la derivación cardiopulmonar como se evidenció por la prevención de los cambios morfológicos en los pulmones y el corazón después de la derivación cardiopulmonar, así como la función preservada de estos órganos. Todavía se tiene que hacer mucho trabajo en esta área pero se espera que el bloqueo específico de estas citóquinas y receptores por anticuerpos monoclonales se volverá una intervención clínica que salve la vida. (ref 25).

## MODIFICACIONES AL CIRCUITO DURANTE LA CIRCULACION EXTRACORPOREA.

Las modificaciones del circuito extracorporeal para reducir la respuesta inflamatoria a la CPB se han enfocado sobre los tipos de oxigenador y los circuitos cubiertos por heparina. Se ha dado la atención a los tipos de oxigenador la cual se generó después del descubrimiento de la pérdida de sangre post-CPB reducida cuando se utilizaban oxigenadores de membrana , en vez de oxigenadores de burbuja. Tanto los oxigenadores de burbuja como los de membrana se ha encontrado que activan el complemento en la misma extensión durante la derivación cardiopulmonar aunque por diferentes mecanismos. Los oxigenadores de burbuja inician la cascada de complemento por la vía clásica a través de las proteínas plasmáticas desnaturalizadas, factores de coagulación, e inmunoglobulinas producidas por el traumatismo en la sangre en interfaces de sangre-oxígeno. Sin embargo los oxigenadores de membrana activan la cascada de complemento por la vía alterna debido a la interacción grande entre la sangre y el material. Sin embargo varios investigadores han mostrado una expresión aumentada de las moléculas de adherencia celular endoteliales, una liberación aumentada de proteasas granulares neutrofílicas y una liberación aumentada de radicales de oxígeno tóxicos con la utilización de oxigenadores de burbuja. Estos factores pudieran contribuir al hallazgo de una función pulmonar empeorada después de la utilización de oxigenadores de burbuja como se evidenció por una resistencia vascular pulmonar mas elevada y una acumulación mayor de agua pulmonar.

Extravascular . La duración de la derivación cardiopulmonar parece ser una influencia fundamental sobre el grado de daño inflamatorio provocado por los oxigenadores con los oxigenadores de membrana mostrando sus ventajas mayores sobre los oxigenadores de burbuja después del tiempo de derivación cardiopulmonar mas grandes (dos horas o más). Como estos oxigenadores la atención sobre los circuitos extracorporeo cubiertos por heparina se enfocó inicialmente sobre sus efectos anticoagulantes y hemostáticos de pronto se cambió a su capacidad para atenuar la respuesta inflamatoria del cuerpo a la derivación cardiopulmonar. Se han descrito dos diferentes procesos de circuitos de cubrimiento con heparina. El proceso de Carmeda ( Medtronic, Inc. Minneapoilis, Min. ) Que deposita un cubrimiento de polímero sobre las superficies de circuito y luego une covalentemente los fragmentos de heparina preparados de la derivación de heparina en ácido nitroso a ese cubrimiento. El proceso de Duraflo II (Baxter Healthcare Corp. Bentley Laboratories, Irvine, CA), modifica las propiedades fisicoquímicas de la heparina no fraccionada con un agente de unión dándole una alta afinidad para una variedad de superficies sintéticas . Se ha mostrado que ambos procesos disminuyen la activación de complemento durante la derivación cardiopulmonar . Además la producción de citoxina disminuida (TNFa, IL-6, e IL-8) y la liberación atenuada de proteasas granulares de neutrófilos (lactoferrina), se han visto con la utilización de estos circuitos (ref 8,34)

Las hipótesis para explicar estos efectos benéficos de los circuitos extracorpóreos cubiertos por heparina incluyen la absorción de productos de complemento nativos no activados por los circuitos evitando así su activación y generación de productos de hendidura de complemento, y la prevención de productos de hendidura de complemento activados que sí se forman como unión a los circuitos, permitiendo así que sus inactivadores circulantes los destruyan y les eviten su amplificación adicional de la cascada de complemento. Otra modificación de circuito que se utilizó en un intento para atenuar la respuesta inflamatoria inducida por la derivación cardiopulmonar es la colocación de filtros de deplesión de leucocitos en la línea arterial del circuito. El razonamiento para esta modificación es que la eliminación de leucocitos podría interrumpir la secuencia inflamatoria y atenuar el daño tisular y disfunción orgánica subsecuente. Sin embargo no se ha mostrado ninguna diferencia en los niveles de proteasas granulares neutrofilicas o en la disfunción orgánica subsecuente después de la derivación cardiopulmonar con la utilización de estos filtros. Debido a la falta de datos actuales para apoyar su utilización los filtros de leucocitos no son puestos de rutina en los circuitos extracorpóreos

#### ULTRAFILTRACION DURANTE LA DERIVACION EXTRACORPOREA.

Aunque no es un método directo para atenuar la respuesta inflamatoria a la derivación cardiopulmonar;

La ultrafiltración tiene interesantes aplicaciones cuando se ha utilizado antes/durante y después de la derivación cardiopulmonar en un intento para reducir la acumulación de agua extravascular que se encuentra comúnmente. La otra filtración es un proceso conectivo en el cual la sangre de un paciente pasada a través de una membrana porosa permitiendo así que las moléculas con una masa menor aquella del poro del filtro sean extraídas por ingrediente de presión transmembrana. La ultrafiltración durante la derivación cardiopulmonar con el filtro posesionado de manera que su orificio de entrada quede distal al oxigenador y su orificio de salida regrese al reservorio venoso sea llamado "ultrafiltración convencional". El conducir la otra filtración inmediatamente después de la terminación de la derivación cardiopulmonar y el recolocar al filtro con su orificio de entrada cercanamente a la cánula arterial y su orificio de salida regresando directamente a la aurícula derecha se ha referido "ultrafiltración modificada". En añadidura al elevar el hematócrito conforme el agua extravascular es excretada y reducir la pérdida de sangre post-derivación cardiopulmonar, esta técnica se ha mostrado que disminuye los niveles plasmáticos componentes de complemento (C3a y C5a) y citoxinas (TNFa, IL-6 e IL8), como resultado se observa la mejoría clínica en la función cardíaca post-operatoria (índice cardíaco aumentado y presión sanguínea sistémica aumentada) y la función pulmonar (valores de Pao<sub>2</sub> más altos, resistencia vascular pulmonar más baja y duración disminuida de la ventilación mecánica post-operatoria) (ref.40).

Algunos reportes han encontrado un grado más consistente y significativo de extracción de líquidos mediante la utilización de la técnica modificada versus la técnica convencional debido a que la otra filtración puede ser entonces continua después de la discontinuación de la derivación cardiopulmonar. Debido a sus efectos benéficos hematológicos, hemodinámicos y pulmonares esta técnica parece estar aumentando en popularidad especialmente en los centros quirúrgicos de cirugía cardíaca pediátrica.

## RESUMEN

El proceso inflamatorio que resulta de la exposición de sangre al circuito extracorporeo utilizada dentro de la derivación cardiopulmonar es el producto del interjuego complejo de los mediadores humorales y los elementos celulares de inflamación. El factor XII<sup>a</sup>, la trombina, la calicreína, los componentes de complemento y la citóxina induce las interacciones de neutrófilos con células endoteliales que liberan a las proteasas y los radicales de oxígenos tóxicos que producen lesión tisular difusa y subsecuente disfunción orgánica después de la derivación cardiopulmonar. Los esfuerzos para tener este proceso son obstaculizados por la existencia de múltiples vías y disparamiento de otras cascadas como parte de la amplificación humoral para los mecanismos de defensa del huésped. Como resultado no se ve que ninguna intervención farmacológica aislada sea capaz de evitar los efectos destructores de la respuesta inflamatoria a la derivación cardiopulmonar.

Algunos reportes han encontrado un grado más consistente y significativo de extracción de líquidos mediante la utilización de la técnica modificada versus la técnica convencional debido a que la otra filtración puede ser entonces continua después de la discontinuación de la derivación cardiopulmonar. Debido a sus efectos benéficos hematológicos, hemodinámicos y pulmonares esta técnica parece estar aumentando en popularidad especialmente en los centros quirúrgicos de cirugía cardíaca pediátrica.

## RESUMEN

El proceso inflamatorio que resulta de la exposición de sangre al circuito extracorporeo utilizada dentro de la derivación cardiopulmonar es el producto del interjuego complejo de los mediadores humorales y los elementos celulares de inflamación. El factor XII<sup>a</sup>, la trombina, la calicreína, los componentes de complemento y la citóxina induce las interacciones de neutrófilos con células endoteliales que liberan a las proteasas y los radicales de oxígenos tóxicos que producen lesión tisular difusa y subsecuente disfunción orgánica después de la derivación cardiopulmonar. Los esfuerzos para tener este proceso son obstaculizados por la existencia de múltiples vías y disparamiento de otras cascadas como parte de la amplificación humoral para los mecanismos de defensa del huésped. Como resultado no se ve que ninguna intervención farmacológica aislada sea capaz de evitar los efectos destructores de la respuesta inflamatoria a la derivación cardiopulmonar.

El desarrollo de anticuerpos monoclonales específicos a receptores de citóquinas y adherencias involucradas en las etapas avanzadas del proceso inflamatorio puede comprobar su efectividad para reducir la disfunción orgánica después de la derivación cardiopulmonar. Las metas futuras de la terapia estarán dirigidas a alterar la activación patológica de las vías inflamatorias mientras que se preservan los mecanismos de defensa y homeostáticos del huésped normales. Entre tanto, queda hacer esfuerzos que se dirigen a tratar sintomáticamente la disfunción sistémica multiorgánica producida por la derivación cardiopulmonar. Todavía hace falta demasiada investigación para la búsqueda de entendimiento de la respuesta inflamatoria del cuerpo a la derivación cardiopulmonar (ref 10,13,15)

**BIBLIOGRAFIAS**

- 1.-Bone Roger,MD,et al.Sepsis :A new Hypothesis for pathogenesis of the Disease process  
CHEST 1997;112:235-43.
- 2.-Pesonen E,Korpela r Et al.Prolonged granulocyte activation,as well as hypoxanthine and free radical production after open heart surgery in children.Intensive Care Med (1996)22:500-506
- 3.-Valenzuela Adriana Limón Ana ,et al.Estado inmunitario del paciente pediátrico operado del corazón  
Revista Alergia México , Vol.42 Núm.5 SEPTIEMBRE –OCTUBRE 1995.PP 81-85.
- 4.-Murkin John et al Cardiopulmonary Bypass and the inflammatory Response :A Role For Serine Protease Inhibitors? Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia,Vol 11,No 2,suppl 1(April),1997  
Pp19-23.
- 5.-Wan Song ,LeClere Louis ,et al .Inflammatory Response To Cardiopulmonary Bypass \*  
Mechanisms involved and possible Therapeutic Strategies .Chest 1997 ;112:676-96.
- 6.-Storm Waldemar, and Zimmerman Jerry . Magnesium Deficiency and Cardiogenic Shock  
After Cardiopulmonary Bypass.Ann Thorac Surg 1997 ;64:572-7.
- 7 -Wan Song,Vincent Jean,et al Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass Chest 1997;  
112:692-98
- 8 -Morita Kiyozo ,Ihnken Kai ,et al.Studies of Hipoxemic /Reoxygenation Injury:Without Aortic Clamping.IV Role of The iron –catalyzed pathway:deferoximine The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery ,october 1995 pp 1190-6
- 9.-Kawahito Koji , Masanobu Kawakami ,et al . Interleukin –8 and monocyte chemotactic Activating Factor Responses to Cardiopulmonary Bypass.The Journal of Thoracic And Cardiovascular Surgery vol 110, number 1
- 10.-Gu J, Boonstra W. Et al . Leukocyte Depletion Results In Improven Lung Function And Reduced

Inflammatory Response After Cardiac Surgery J. Thorac Cardiovasc Surg 1996 ;112:494-500.

11 González Chon ,Luna Pastor et al . Inmunología de la Circulación Extracorpórea Anestesia Cardiovascular 1996.

12.-Gary E.MD et al Cardiopulmonary Bypass –Induced Inflammation :Is it Important? Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia ,Vol,12 ,No 2,Suppl 1(April),1998:pp 21-5

13 -Miller Bruce , Levy Jerrold,et al. The Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia,Vol 11, No 3 (may),1997:pp 355-66

14.-Morita Kiyozo , Michael P et al.Role of the L-arginine-nitric oxide pathway:The nitric oxide paradox The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery october 1995.pp.1200-10

15.-Mihaljevic Tomislav,Tonz,et al. The Influence Of Leukocyte Filtration During Cardiopulmonary Bypass On Postoperative Lung Function.The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery June 1995 pp. 1138-44.

16 -Wehberg Kurt ,Foster Adrew .et al. Nitric Oxide Mediates Fluid Accumulation During Cardiopulmonary Bypass. J.Thorac Cardiovasc Surg 1996;112:168-74.

17.-Hall Richard , Stafford Smith .The Systemic Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass:Pathophysiological,Therapeutic ,and Pharmacological Considerations.Anesth Analg 1997; 1997 ;85:766-82

18.-Rebollo Henar , Bernal José ,et al . The Journal Of Thoracic and Cardiovascular Surgery , 1996;112:908-13.

19.-Boldt J. Osmer MD Dapper ,et al .Circulating Adhesiion Molecules In Pediatric Cardiac Surgery Anesth Analg 1995;81:1129-35.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

- 20 - Pesonen Eero , Korpela Reijo, et al Cardiopulmonary Bypass ,Myocardial Management ,and Support Techiniques .The journal of Thoracic Cardiovascular Surgery ;september 1995; pp 768-727
- 21.-Velthuis Henk, Jansen M. et al Specific Complement Inhibition With Heparina-Coated Extracorporeal Circuits. Ann Thorac Surg 1996;61:1153-7.
- 22.-Finn Adam , Morgan Paul , et al Effects of inhibition Of Complement Activation using Recombinant Soluble Complement Receptor 1 On Neutrophil CD 11B/CD18 and L-selectin Expression and Release Of Interleukin-8 and Elastase In Simulated Cardiopulmonary Bypass.The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery vol 111,No 2 pp.451-68.
- 23.- Goldman Allan , Haworth G. Macrae, et al Does Inhaled Nitric Oxide Suppress Endogenous Nitric Oxide Production? . The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery Vol 112, No 2 pp 541-44.
- 24.- Boyle Edward , Verrier, et al Endothelial Cell Injury in Cardiovascular Surgery: The Procoagulant Response Ann Thorac Surg 1998;62:1549-57.
- 25.- Hickery Paul , McGowan Francis .Adhesion Molecules and inflamation :The Next Targets for Perioperative Organ Protection? Anesth Analg 1995;81:1123-4.
- 26.- Ihnken Kai ,Young Helen et al Counteraction of oxidant antioxidans:Coenzyme Q10 The Journal of Thoracic and cardiovascular Surgery .Oct 1995;110,No 4 part 2 pp 1221-6.
- 27.- Cunningham Michael , Huribal Marsel, et al Endothelin -1 and endothelin -4 stimulate monocyte production of cytokines.Crit Care Med 1997; 25:958-64
- 28 Miller Bruce , Levy Jerrold ,et al . The Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass Journal Of Cardiothoracic and Vasscular Anesthesia , Vol 11, No3(may ).1997;pp 355-66.
- 29.- Seghaye , Marie , Duchateau Jean ,et al , Interleukin -10 Release Related To Cardiopulmonary Bypass In Infants Undergoing Cardiac Operations. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;111:545-53.
- 30.-Chu Sun-Hsun , Hu Rey-Heng ,et al Changes of White Blood Cells ,Immunosuppressive Acidic Protein ,and Interleukin-2 Receptor after Open Heart Surgery Thorac cardiovasc Surgeon 1995 ;43:may 3 pp 94-8

- 31.- Petaja Jri , Peltola Kaija ,et al . Fibrinolysis , Antithrombin III ,and Protein C in Neonates Duraing Cardiac Operations. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;112:665-71
- 32.- Seghaye Christine , Grabitz Ralph , Duchateau Jean , et al Inflammatory Reaction And Capillary Leak Sindrome Related To Cardiopulmonary Bypass In Neonates Undergoing Cardiac Operations . J Thorac Cardiovasc Surg 1996 ;112:687-97.
- 33.- Rubí José ,Valiño José , et al Metabolismo de la glucosa en niños sometidos a circulación extracorporea:correlación con peso y con el grado de hipotermia. Rev Esp Cardiol 1997;50:782-89.
- 34.-Pyles Lee , Fortney James , Surgery For Congenital Heart Disease. Plasma Antioxidant Deppletion After Cardiopulmonary Bypass In Operations For Conenital Heart Disease The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery 1995;110::165-71.
- 35.- Bove Edward . Stammers Alfred ,et al . Protection of the neonatal myocardium During hypothermic ischemia J Thorac Cardiovasc Surg 1987;94:115-23.
- 36.-Utoh Junichi , Yamamoto Tetsuro Is an increase in neutrophil Leukotriene generating capacity a specific phenomenon for cardiopulmonary bypass?. Br J Surg 1996 ;75:682-5.
- 37.- Wan Song ,Marchant Arnaud ,et al Humam Cytokine Responsese to Cardiac Trasplantation and Coronary Artery Bypass Grafting J Thora Cardiovasc Surg 1996;111:469-77.
- 38.- Hiramatsu Takeshi , Forbess Joseph ,et al . Additive Efects of L-Arginine Infusion and leucocyte depletion on Recovery after Hipothermic ischemia in neonatal lamb Hearts Jthorac Cardiovasc Surg 1995;110:172-9.
- 39.-Spack Lawrence ,Havens Peter ,et al . Measurements of total plasma nitrite and nitrite in pediatric patients With the systemic Inflammatory Response syndrome . Crit Care Med 1997 ;25:1071-1078.
- 40.-Friedlan Jon , Poter Joanna , et al Plasma proinflammatory Cytokine concentrations,Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE)III score and survival in patients in an intensive care unit .Crit Care Med 1996;24 :1775-1781

41.- Wernovsky Gil , Wypij David ,et al Postoperative Course and Hemodynamic Profile After the Arterial Switch Operation in Neonates and Infants  
Circulation.1995;92:2226-2235

42.- Bruker B ,Kehl g. Et al Renal Insufficiency in neonates after cardiac surgery.  
Clinical Nephology, vol ,46 No1-1996.pp.59-63