

Respuesta inflamatoria difusa poscirculación extracorpórea

ALFREDO C. ZILLO^A

Servicio de Cirugía Cardiovascular, Hospital Naval "Dr. Pedro Mallo", Buenos Aires

Trabajo recibido para su publicación: 9/96 Aceptado: 12/96

Dirección para separatas: Dr. Alfredo Carlos Zillo, Peña 3035, 5° "A", (1425) Buenos Aires, Argentina

^A Miembro Titular SAC

En los últimos años la investigación básica y luego la clínica nos han revelado que cuando comienza a funcionar la circulación extracorpórea se desata una "tormenta" de orden químico, subcelular, reacciones en cascada, con la liberación de decenas de mediadores, hormonas de acción local y sistémica, sustancias citolíticas de origen leucocitario y mensajeros poderosos que en algunos casos producen una severa injuria panendotelial y disfunción multiorgánica. Esta respuesta inflamatoria difusa presenta en ocasiones un perfil hiperdinámico que llamaremos plejía vasomotora. La ventaja de conocer cuál es el gatillo de esta respuesta sistémica es que nos permite actuar para prevenirla o por lo menos atenuar sus efectos deletéreos. *REV ARGENT CARDIOL* 1997; 65 (4): 385-393.

Palabras clave Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica - Cirugía cardiovascular - Síndrome vasopléjico

La circulación extracorpórea (CEC) provoca una respuesta generalizada del organismo en su conjunto que a veces no tiene expresión clínica alguna; en otras genera una astenia psicofísica, como la que se ve en los síndromes virales y en unas pocas ocasiones se ve una reacción en cadena amplificada a la que se ha llamado síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). (1)

En un trabajo reciente, Cremer y colaboradores plantean que el SIRS ocurre en aproximadamente el 10% de todos sus casos, utilizando para ello una definición dura de pacientes con "circulación hiperdinámica" o "síndrome tipo sepsis". (2)

Sin embargo, si nos encuadramos en la definición de la Consensus Conference de 1991, el SIRS es "la respuesta a diferentes injurias clínicas severas —sean infecciosas o no— manifestada por dos o más de los siguientes hallazgos: temperatura mayor de 38°C o menor de 36°C; frecuencia cardíaca mayor de 90 lat/min; frecuencia respiratoria de más de 20 resp/min o pCO_2 por debajo de 32 mmHg y recuento leucocitario superior a 12.000/mm³, o inferior a 4.000/mm³ o con más de 10% de formas inmaduras (en bandas). (3) ¿En este contexto tan laxo, qué paciente sometido a CEC no reúne seguramente dos o más de estas condiciones?

Este síndrome es una reacción global inespecífica, vía final común de otras entidades además de la CEC, tales como las quemaduras graves, pancreatitis, politraumatismos y fundamentalmente la sepsis, contexto en el que el SIRS sería el estadio inicial de la secuencia de eventos que muchas veces termina en el shock séptico. (4, 5)

Reconoce en su patogénesis, entre otros mediadores, a las citoquinas proinflamatorias generadas por monocitos activados (macrófagos), que producen una injuria panendotelial y que en ocasiones culmina en el fallo múltiple de órganos (FMO). (4)

La cuestión más importante se relaciona con el patrón que el SIRS adopta en el paciente de cirugía cardiovascular. Esta respuesta difusa, antes denominada como "síndrome posperfusión", presenta en algunas oportunidades un perfil hemodinámico caracterizado por una vasoplejía periférica, que lleva a una hipotensión arterial sostenida en el período posoperatorio precoz, hipotensión que a veces es refractaria al empleo de altas dosis de vasopresores. (6)

En todo caso, sea cual fuere el patrón clínico-hemodinámico del SIRS luego de la CEC, contamos con la enorme ventaja de conocer cuál es su gatillo (el *bypass* cardiopulmonar) y anticiparnos entonces a su desarrollo o, por lo menos, atenuar su perfil. Con

distintas medidas podremos actuar para su prevención, a diferencia de otros especialistas que deben reaccionar ante una respuesta ya desencadenada. (7)

PLEJIA VASOMOTORA: ¿LA PUNTA DEL ICEBERG?

En el período posoperatorio inmediato es común encontrarnos con descensos de la presión arterial que no pueden ser compensados por los mecanismos homeostáticos naturales, como los reflejos vasoconstrictores, y que requieren auxilio externo.

En este contexto se inscriben aquellos síndromes que cursan con caída del volumen minuto (VM) y aumento consecuente de la resistencia vascular sistémica (RVS), tales como la hipovolemia absoluta secundaria a débitos sanguíneos abundantes, el taponamiento cardíaco y el genuino y conocido síndrome de bajo volumen minuto (SBVM), asociado al fenómeno de isquemia y reperfusión o *stunning* miocárdico perioperatorio que probablemente res-

ponde a la invasión de calcio citosólico. (8) El SBVM se presenta con una incidencia del 17% y con una mortalidad de casi un 45% poscirugía coronaria, según un relevamiento efectuado recientemente en nuestro país. (9)

El otro capítulo de la hipotensión posoperatoria está dado por los cuadros en los que la RVS está descendida anormalmente, con un VM normal o elevado. Esto se ve, por ejemplo, en el recalentamiento poshipotermia, como reacción a diferentes tóxicos o drogas, en la sepsis grave y en el cuadro que se describe en este artículo, el síndrome vasopléjico (SV) en el contexto del SIRS.

En el estadio final de estos cuadros graves de vasoplejía probablemente también se deteriora el VM, contribuyendo adicionalmente a la hipotensión (Figura 1).

Arbitrariamente podemos definir a este síndrome vasopléjico como la sumatoria de cuatro variables:

1. Presión arterial sistólica menor de 80 mmHg.

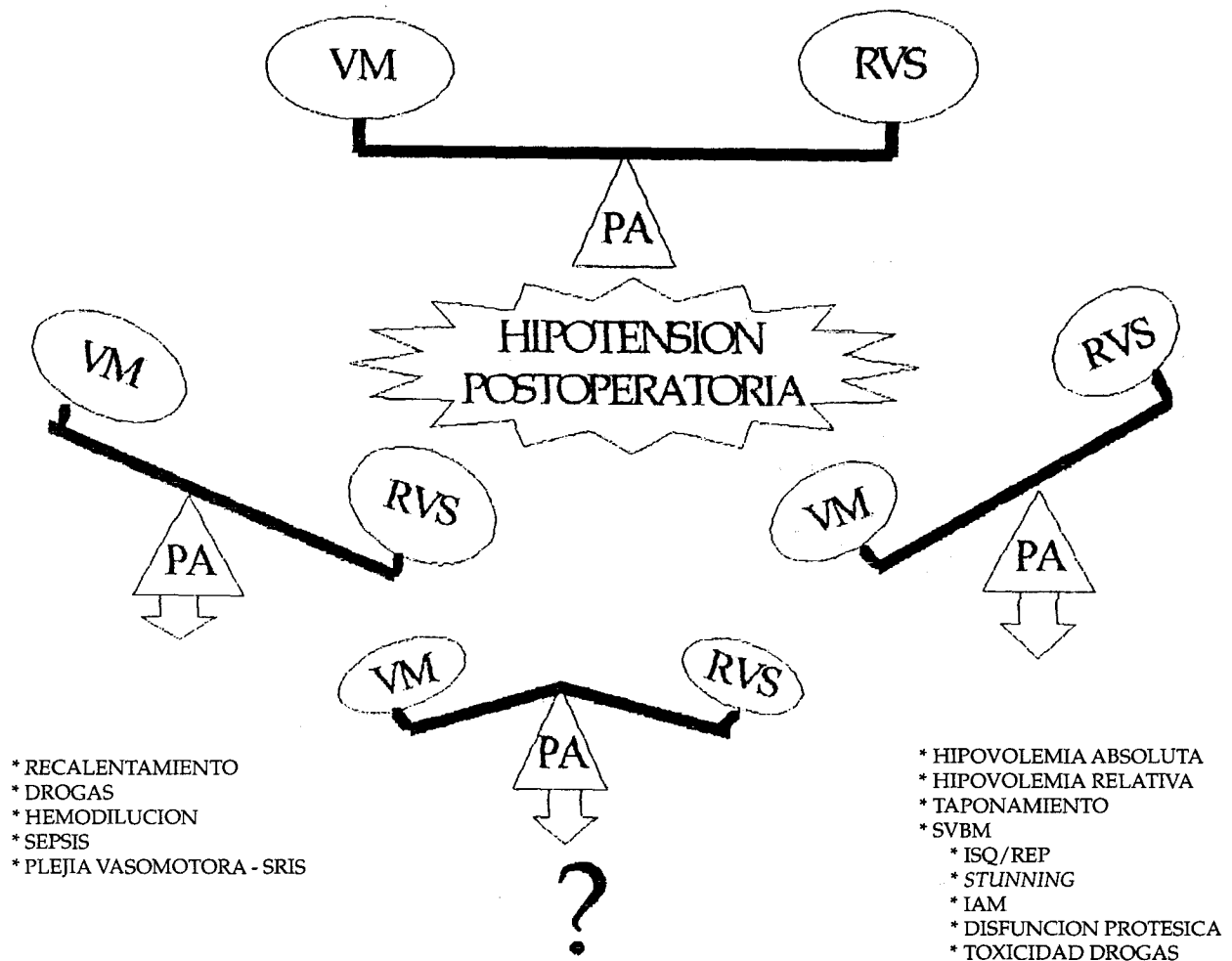


Fig. 1. Mecanismos fisiopatológicos de la hipotensión posoperatoria. VM: volumen minuto. RVS: resistencia vascular sistémica. PA: presión arterial. SVBM: síndrome de bajo volumen minuto. SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. IAM: infarto de miocardio.

Tabla 1
Definición del síndrome vasopléjico

DIAGNOSTICO DE VASOPLEJIA POSCEC
* Presión arterial sistólica < 80 mmHg
* Presión diferencial > 40 mmHg
* Resistencia vascular sistémica < 1.000 dinas/seg/cm ⁵
* Necesidad de vasopresores
☆ Volumen minuto normal o alto
☆ Presiones de llenado bajas (AI - AD)
☆ Saturación de O ₂ normal
☆ Taquicardia
☆ Oliguria
☆ Relleno capilar normal

2. Presión diferencial mayor de 40 mmHg, lo que implica una presión diastólica muy baja.

3. Resistencia vascular sistémica (RVS) menor de 1.000 dinas/seg/cm⁵.

4. Necesidad de la utilización de drogas vasopresoras, para sostener la presión arterial.

Además de las variables descritas, este SV se manifiesta por un VM normal o elevado, presiones de llenado bajas (AD-AI), saturación de O₂ normal, taquicardia, oliguria y relleno capilar normal (Tabla 1).

Gomes y colaboradores describen este síndrome en seis casos en los que el monitoreo *bedside* mostró presiones capilares entre 4 y 11 mmHg, tensión arterial media entre 40 y 65 mmHg, índices cardíacos entre 2,97 y 3,83 l/min/m² y un índice de RVS entre 700 y 1.200 dinas/seg/m². (10)

Este grupo no halló elementos predictores del desarrollo de este síndrome, que si bien tuvo una baja prevalencia se acompañó de alta morbimortalidad. El requerimiento de vasoconstrictores como la norepinefrina fue en ocasiones sostenido, con comportamientos bifásicos y en algunos casos se prolongó hasta las primeras 72 horas del posoperatorio. Estos autores relacionan la aparición del SV con el uso de soluciones cardiopléjicas sanguíneas como método de protección miocárdica.

FACTORES RELACIONADOS CON EL SINDROME VASOPLEJICO

La vasoplejía puede vincularse a la inducción anestésica, especialmente con las drogas utilizadas en los protocolos más modernos con altas dosis de opioides (fentanilo y sufentanilo) y la administración conjunta de altas dosis de midazolam (0,1 mg/kg), cuyo efecto persiste en el período posquirúrgico y se atribuye a la atenuación de mecanismos barorreflejos arteriales y a una vasodilatación dependiente del endotelio. (11-14).

Antibióticos como la vancomicina, administrada en el período perioperatorio, pueden resultar en hipotensión, requiriendo el uso de vasopresores para normalizar los índices hemodinámicos. (15) Esta reacción

Tabla 2
Derivados plásticos de oxigenador y tubuladuras

POLIMEROS SINTETICOS DEL OXIGENADOR ("BIOCOMPATIBLES")
☆ Policarbonato
☆ Cloruro de polivinilo (PVC)
☆ Nylon
☆ Polietileno
☆ Poliuretano
☆ Poliuretano + Carbón
☆ Silicona

está ligada a un mecanismo histaminérgico, aunque la histamina no sería la única responsable. (16)

La vasodilatación posoperatoria ha sido vinculada también con el capítulo de la iatrogenia industrial, donde el óxido de etileno y los derivados plásticos estarían involucrados (17) (Tabla 2).

Los inhibidores de la enzima convertidora (IECA) son compuestos muy frecuentemente utilizados hasta escasas horas antes de la iniciación del *bypass* cardiopulmonar y han sido asociados con hipotensión al finalizar el mismo. (18) Los mecanismos responsables, además del descenso de la angiotensina II, serían el aumento de la bradiquinina, de los prostanoïdes como la prostaciclina y la disminución de la norepinefrina circulante, así como también de la "respuesta" vascular a la misma. (19) Sin embargo, estos efectos vasodilatadores no se extenderían al período posoperatorio.

En ocasiones, al terminar la CEC, cuando se revierte el efecto de la heparinización sistémica con sulfato de protamina, se observa un cuadro catastrófico de hipotensión, *rush* cutáneo generalizado, broncoconstricción y, a veces, hipertensión pulmonar aguda severa secundaria a vasoconstricción del pequeño circuito. Esta reacción a la protamina puede ser de origen anafiláctico-IgE dependiente, como puede verse en diabéticos insulino-requirientes o en individuos alérgicos al pescado; o ser una reacción anafilactoide -IgG dependiente idiosincrática en la que está involucrada la activación de la vía clásica del complemento por el complejo heparina-protamina. Estas diferentes reacciones y otras han sido clasificadas por Horrow y reclasificadas recientemente por Moorman y colaboradores. (20, 21)

Un análisis de regresión logística efectuado en el trabajo de Tuman y colaboradores identificó también a la falla de bomba y a la disfunción ventricular izquierda preoperatoria, como factores de riesgo independientes para el requerimiento de dos o más infusiones de vasoconstrictores luego de la CEC. (18) Esto estaría ligado a la reducida respuesta a las catecolaminas circulantes que poseen estos pacientes.

La cirugía cardíaca normotérmica ha sido implicada con los requerimientos altos de fenilefrina pos-

Tabla 3
Factores relacionados con el síndrome vasopléjico poscirculación extracorpórea

- Drogas anestésicas (opioides - isoflurano)
- Midazolam
- Protamina
- Vancomicina
- Inhibidores de la ECA
- Oxido de etileno
- Derivados plásticos
- Cardioplejía sanguínea (aspartato - glutamato)
- Cirugía cardíaca normotérmica
- Isquemia perioperatoria
- Insuficiencia cardíaca preoperatoria
- Tiempo de bomba prolongado
- Activación de monocitos y neutrófilos

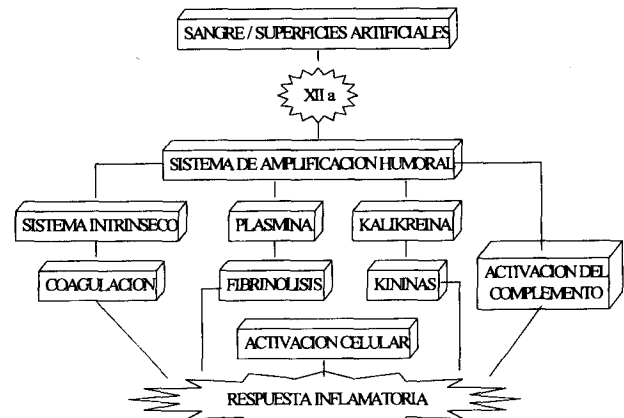


Fig. 2. Activación de cascadas proinflamatorias. Respuesta inflamatoria sistémica a la CEC.

CEC que se extiende a las primeras horas del posoperatorio. En un trabajo muy interesante de Christakis y colaboradores, del grupo de Toronto, iniciadores de la "cirugía a corazón caliente", los requerimientos de fenilefrina más altos fueron más frecuentes entre los pacientes que fueron protegidos con esta técnica que en los operados con hipotermia. (22) En los pacientes con alto consumo de vasopresores, la presión arterial media, la RVS y el IC, fueron significativamente diferentes a los de los otros dos grupos. Ahora bien, los pacientes vasodilatados no tuvieron mayor morbimortalidad que los otros, por lo que de este trabajo no se infiere que la vasoplejía, en el contexto de esta nueva técnica, sea de mal pronóstico.

Algunos grupos quirúrgicos que utilizan soluciones cardiopléjicas sanguíneas enriquecidas con los aminoácidos cardioprotectores, aspartato y glutamato, han observado tendencia a la vasoplejía posoperatoria, la que estaría mediada por un mecanismo dependiente del endotelio, aunque aún no hay datos probatorios de esta relación. (10, 23)

La Tabla 3 resume los factores arriba explicados y relacionados con el SV.

MECANISMOS QUIMICOS Y CELULARES

A continuación describiremos algunos de los mecanismos químicos y subcelulares implicados actualmente en la génesis del SV en el contexto del SIRS.

La sangre, al tomar contacto con las superficies artificiales de los circuitos y reservorios del *bypass* cardiopulmonar activa el Factor XII, el que gatilla un sistema de amplificación humoral en el que participan el sistema intrínseco de la coagulación, el de la fibrinólisis, el sistema kalikreína-quininas y la activación del complemento, tanto por la vía clásica cuanto por la alternativa (Figura 2). (24)

Un trabajo de Pekna y colaboradores demuestra que la utilización de superficies cubiertas con heparina inmovilizada en los materiales sintéticos del oxigenador y los circuitos aumenta la biocompatibili-

dad de los mismos con respecto a la activación del complemento, lo que se objetiva por los niveles significativamente menores de complejo terminal del complemento (TCC) en este grupo de pacientes. Sería otra forma de prevenir la aparición del SIRS. (25)

Butler y colaboradores hicieron recientemente una excelente reseña de las distintas sustancias paracrinas, endocrinas y autocrinas liberadas durante la CEC, que pueden terminar dando una respuesta inflamatoria difusa cuyas características salientes son la alteración de las plaquetas, de la permeabilidad vascular y del tono arteriolar periférico. (26)

Downing y colaboradores identificaron más de 25-30 sustancias liberadas durante la CEC, de las cuales la bradiquinina, las anafilotoxinas C3-C5 activadas, los prostanoideos PGE2 y prostaciclina, los leucotrienos B4-E4, el factor activador plaquetario (PAF) y los radicales libres del O₂ generados son los vasodilatadores más conspicuos, además de la histamina (Figura 3). (27)

Hay otro mecanismo sumamente interesante, que tiene que ver con una molécula de señalamiento intercelular, compuesto considerado "la molécula del año" por la revista Science en 1992. Se trata del óxido nítrico, producido normalmente en las células endoteliales, por una familia de enzimas, la óxido nítrico sintetasa (NOS), a partir del aminoácido sustrato L-arginina.

Moncada e Higgs publicaron últimamente la vía de la L-arg-óxido nítrico (NO), mostrándonos el papel central de esta molécula en distintos contextos fisiológicos y fisiopatológicos. (28) La NOS constitutiva, presente en el endotelio, calcio-calmodulina dependiente, fabrica el NO en cantidades picomolares en forma permanente por estímulos fisiológicos de la acetilcolina y de la bradiquinina, siendo responsable del tono vascular normal, considerado actualmente como un tono vasodilatador.

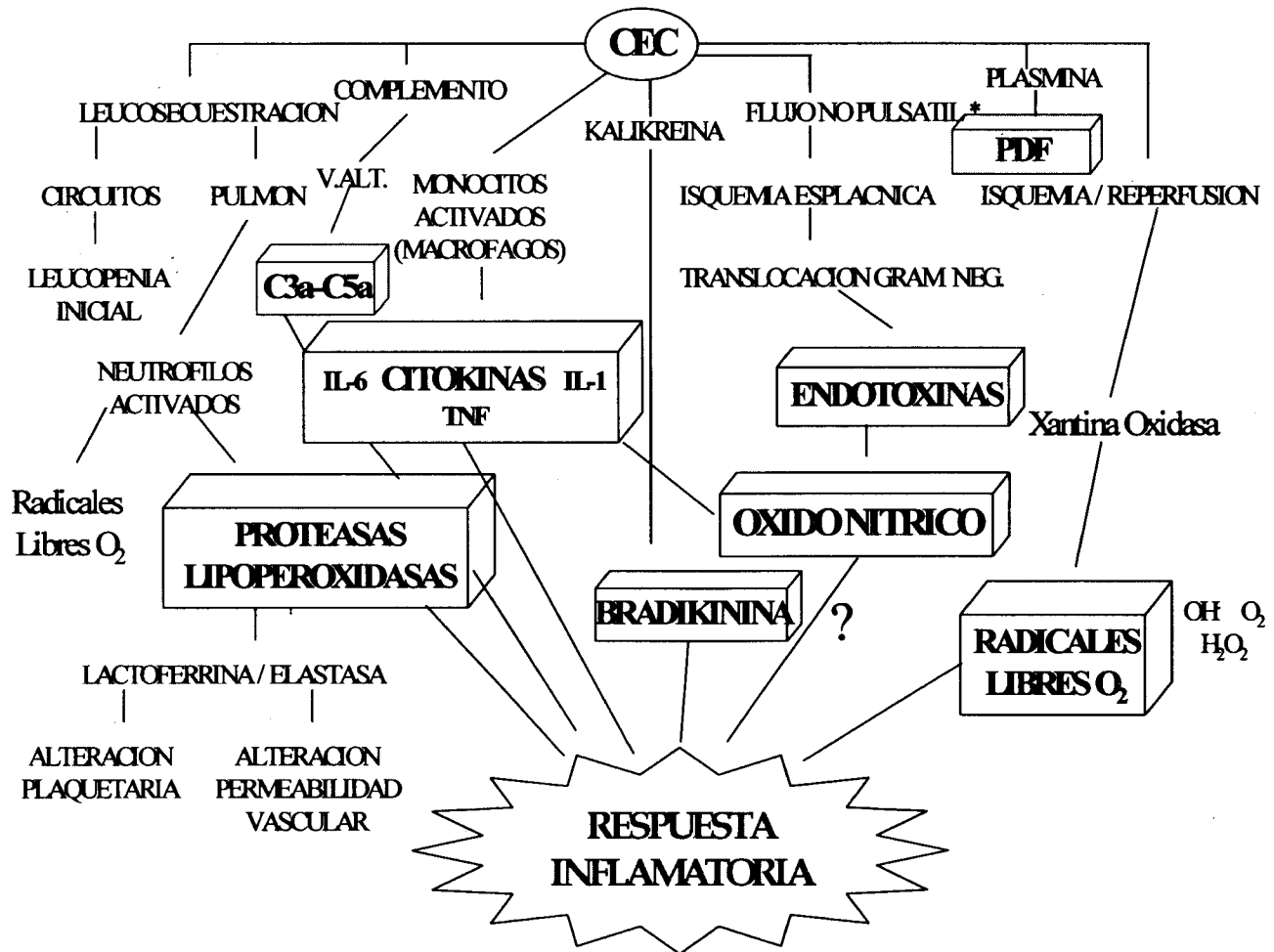


Fig. 3. Mediadores y sustancias implicadas en la respuesta vasopléjica posbomba. CEC: circulación extracorpórea. PDF: productos de degradación del fibrinógeno. IL: interleukinas.

En ocasiones, las citoquinas producidas por los macrófagos, especialmente el factor de necrosis tumoral (TNF) y las interleuquinas 1 y 6 (IL), generan cantidades mucho mayores de NO, al inducir una NOS calcioindependiente, ubicada en la célula muscular lisa. De esta manera se activa la producción del segundo mensajero, el GMPc, reacción catalizada por la guanilatoclasa soluble (GCs), siendo el GMPc un poderoso relajador del músculo liso, induciendo vasodilatación (Figura 4).

Los glucocorticoides inhiben la inducción de la NOS por las citoquinas, siendo éste uno de los mecanismos por los que estas drogas se utilizan en dosis elevadas en los protocolos de alta posoperatoria precoz. (29, 30)

Como el NO tiene una vida media ultracorta, no hay evidencias directas de que la CEC active su producción. Sin embargo, Ruvolo y colaboradores demostraron que luego de 30 minutos de *bypass* cardiopulmonar y por lo menos por 10 minutos más hay, especialmente en los operados con normoter-

mia, niveles plasmáticos de nitritos significativamente mayores, los que junto con los nitratos son los productos de la rápida degradación del NO. (31)

Edmunds critica este trabajo, diciendo que los nitritos no son un marcador preciso de la producción de NO, ya que rápidamente se convierten en nitratos, pero no descarta que la CEC estimule la producción de esta molécula.

Watarida y colaboradores efectuaron un estudio clínico sobre los efectos del flujo pulsátil y los niveles sanguíneos de endotoxinas endógenas. Estas pueden contribuir al estado de inmunocompromiso que se observa luego de la CEC. (32) La conclusión de este trabajo fue que en los pacientes sometidos a flujo no pulsátil, el nivel de endotoxinas en sangre es significativamente mayor que en los pacientes sometidos a *bypass* pulsátil, quizás por una mejoría en la circulación intestinal, con menor grado de congestión e isquemia en estos últimos. La translocación bacteriana o de endotoxinas puede producirse por transferencia de las mismas desde el intestino a la circulación por-

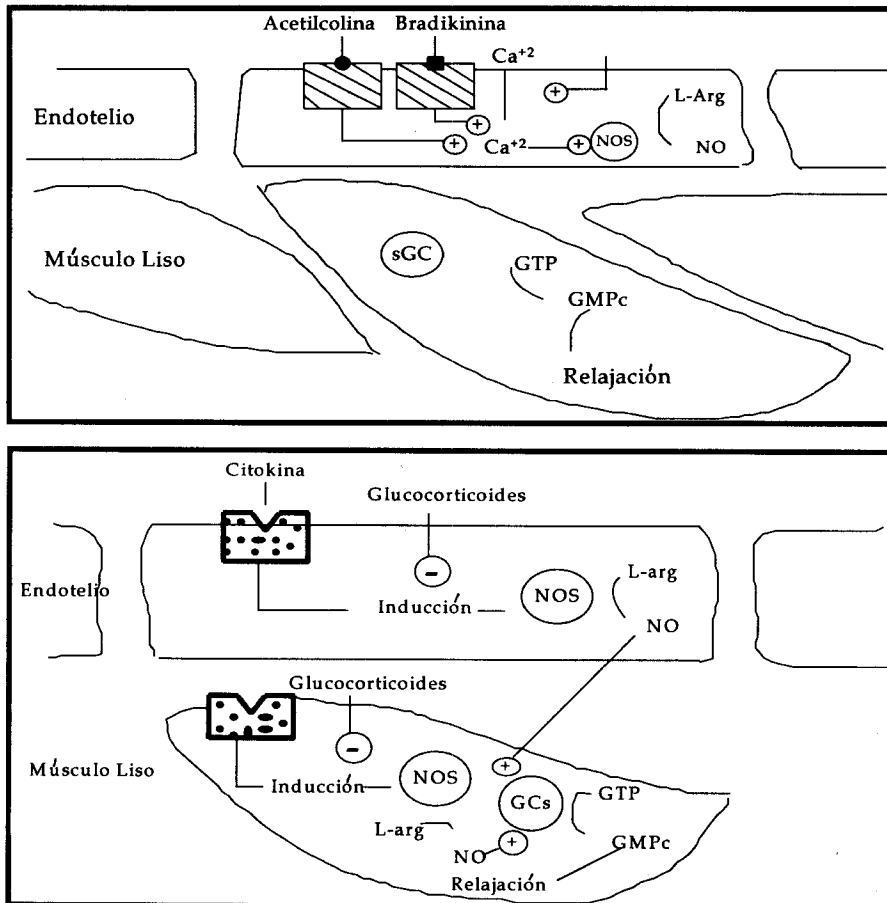


Fig. 4. Vía de L-arginina-óxido nítrico. NOS: óxido nítrico sintetasa. SGC: guanilato ciclasa soluble. GTP: guanidin trifosfato. GMPc: guanidin monofosfato cíclico. NO: óxido nítrico. L-arg: arginina L.

tal y de allí ganar la circulación sistémica, cuando el sistema reticuloendotelial hepático ha sido desbordado, o por adsorción desde la cavidad peritoneal. (33) Jansen y colaboradores informan que la liberación de endotoxinas, asociada con la formación de TNF, juega un papel adicional en el desarrollo del SIRS, independientemente de la activación de las cascadas humorales por el factor contacto. (34)

La translocación bacteriana es la base fisiopatológica de la teoría en la que se implica al intestino como "motor del FMO", por liberación de bacterias y mediadores no bacterianos dentro de la circulación, en el contexto de la isquemia esplácnica, facilitadora de una permeabilidad intestinal elevada. (35)

Menasché y colaboradores describieron en un trabajo elegante que la liberación de citoquinas proinflamatorias es dependiente del tiempo y la temperatura y objetivaron picos precoces de TNF y más tardíos de IL-1 e IL-6 en los pacientes sometidos a *bypass* normotérmico (35-37°C), respecto de los que estuvieron en hipotermia moderada de 28-30°C. En forma paralela, el uso de vasopresores siguió una distribución casi idéntica, predominando en el grupo normotérmico. Los picos más tardíos de IL se

deben a que el TNF es el iniciador de la cascada de citoquinas. (36)

Habría una relación entre la liberación de estas citoquinas y la disfunción miocárdica, posCEC. En un estudio de 22 pacientes sometidos a cirugía coronaria con hipotermia moderada y protegidos con cardioplejía sanguínea fría, Hennein y colaboradores objetivaron, mediante un puntaje de motilidad parietal desarrollado con ecocardiograma transesofágico, que aquellos pacientes que empeoraron la motilidad y, por ende la función ventricular, tuvieron niveles de IL-6 diez veces más altos que aquellos que mejoraron el movimiento regional. (37) En este trabajo, la elevación de IL-6 fue el único predictor de empeoramiento de la función contráctil, pero también fue predictor de episodios de isquemia miocárdica silente (evaluados con Holter posoperatorio inmediato).

Las IL actuarían a través de la producción de NO, molécula involucrada en la disfunción cardíaca en la endotoxemia y en el shock séptico. (38, 39)

Nuevas investigaciones están indicando que una familia de proteínas, conocidas como proteínas-G (unidas a nucleótidos de guanina), pueden ser los

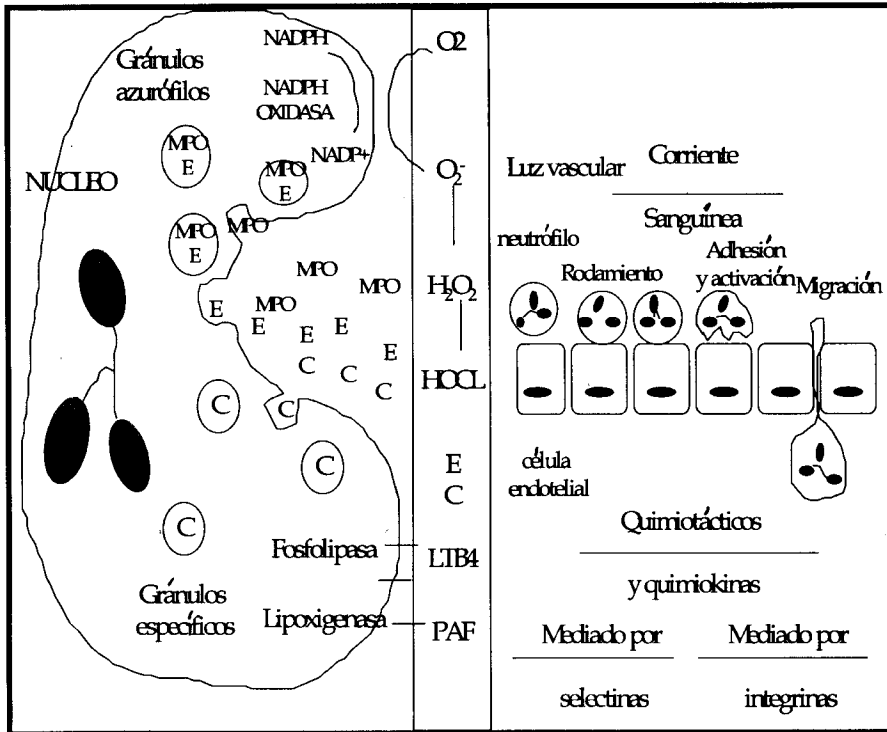


Fig. 5. Neutrófilos polimorfonucleares. Activación y liberación de productos citolíticos (izquierda). Secuencia de eventos sucesivos que involucran a los neutrófilos en la injuria panendotelial (derecha). LTB4: leucotrieno. B4-PAF: factor activador plaquetario. MPO: mieloperoxidasa. C: colagenasa. E: elastasa. HOCL: ácido hipocloroso. O₂: anión superóxido.

mediadores de los trastornos producidos por las endotoxinas sobre la regulación inotrópica. (40)

Ya hablamos del macrófago (monocito activado) como célula productora de citoquinas y dejamos para el final el papel del neutrófilo polimorfonuclear como célula "llave o *pivot*" de este proceso inflamatorio, con inducción de daño tisular, posCEC.

La interacción entre el neutrófilo y el endotelio involucra moléculas de adhesión pertenecientes a tres familias distintas: selectinas, β_2 integrinas y la superfamilia de las inmunoglobulinas. (41)

Estas moléculas orquestran en forma coordinada una secuencia de eventos en tres pasos, denominados sucesivamente rodamiento (*rolling*), adhesión y migración transendotelial del neutrófilo ya activado.

Durante el primer paso, los neutrófilos aún inactivos e inducidos por las selectinas (L-P-E) se acercan a la pared del endotelio en una unión laxa, permitiendo la exposición de estas células a los estímulos activadores.

Durante la segunda fase, se produce el cementado de los neutrófilos, ahora activados, a la pared vascular, proceso mediado por las β_2 integrinas, las que son activadas en la superficie del leucocito en respuesta a varios agonistas inflamatorios, como son las anafilotoxinas del complemento (C3a-C5a), el leucotrieno B4 y el PAF.

Estas integrinas interactúan con ligandos endoteliales específicos, particularmente el ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule*), que también son acti-

vados dramáticamente en la célula endotelial por las citoquinas.

Así, los neutrófilos son anclados a la pared vascular. Estos leucocitos adheridos liberan leucotrienos que con sus propiedades quimiotácticas contribuyen al reclutamiento de otros neutrófilos, promoviendo la autoamplificación de todo el proceso.

La tercera etapa consiste en la migración transendotelial de los polinucleares adheridos, hacia el intersticio, proceso regulado fundamentalmente por la IL-8. Una vez en el intersticio, injurian directamente a las células parenquimatosas liberando sus productos citolíticos (Figura 5). (42)

Las consideraciones precedentes muestran claramente que la CEC se asocia con la liberación de mediadores inflamatorios requeridos para la adhesión endotelial de los neutrófilos, ya que, como dijimos, las concentraciones sanguíneas de prostanoídes como el leucotrieno B4 o de enzimas como la elastasa, la mieloperoxidasa y la lactoferrina, todos compuestos liberados de los gránulos de los polinucleares activados y adheridos al endotelio, se encuentran elevadas. (43)

Es relevante comentar que el hallazgo de la liberación de elastasa durante la CEC fue un predictor significativo de FMO en niños operados de cardiopatías congénitas. (44)

Los neutrófilos también liberan radicales libres del O₂ (anión superóxido, radical hidroxilo), implicados en el daño miocárdico que se produce como consecuencia de la isquemia/reperfusión de la CEC, ha-

llándose leucosequestración miocárdica luego del paro cardiopléjico. (45)

Es decir que la mayoría de los mediadores proinflamatorios antes descriptos no sólo son capaces de alterar las respuestas vasomotoras de la circulación sistémica (SV), sino también de impactar negativamente sobre la función miocárdica.

Nuevamente enfatizamos la importancia de las estrategias de preservación para bloquear el daño inflamatorio sistémico gatillado por la CEC.

En ese sentido actúan los agentes depuradores de radicales libres, como el manitol, alopurinol o la taurina. También, los filtros de leucocitos durante las transfusiones, las cardioplejías sanguíneas despojadas de neutrófilos y la hemofiltración con membrana de polisulfonas en la fase de recalentamiento. (46)

CONCLUSIONES

Como hemos podido observar, la circulación extracorpórea desencadena la liberación de una parafernalia de mediadores, hormonas locales, productos citotóxicos celulares, proteínas de adhesión y un sinnúmero de productos químicos, algunos de los cuales seguramente aún no se conocen.

Las reacciones en cadena de células activadas, la liberación de especies tóxicas del O₂, la presencia de endotoxinas y el óxido nítrico son una parte de este fantástico mundo subcelular.

Quedan algunas preguntas para ser respondidas en el futuro:

¿La vasoplejía es una entidad en sí misma o es un epifenómeno de la respuesta inflamatoria, que se da en algunos pacientes? ¿Cuál es su pronóstico?

¿Es el NO la molécula central en el mecanismo de la hiperrespuesta vasodilatadora y por lo tanto productor de citotoxicidad?

¿O la vasoplejía responde a un verdadero mecanismo de defensa, a una "autohiperresucitación", que el organismo pone en juego para asegurarse una mejor disponibilidad de O₂, vía un aumento del gasto cardíaco, ya que la célula y sus mecanismos mitocondriales de aprovechamiento energético son los actores centrales del problema?

Finalmente, cuando diagnosticamos vasoplejía en el postoperatorio inmediato de cirugía cardiovascular con circulación extracorpórea, ¿qué estamos mirando: todo el *iceberg* o sólo la punta del mismo?

SUMMARY

THE SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME AFTER CARDIAC OPERATIONS

On the last years, basic and clinical research, have demonstrated to all of us, that when cardiopulmonary bypass is on, a real "storm" of chemical and

subcellular order appears. Cascade reactions, with dozens of mediator release, local and systemic hormones, cytolytic substances from leukocyte source and powerful messengers, which sometimes produce a serious panendothelial injury and multiple organ dysfunction.

Systemic inflammatory response syndrome, sometimes shows hyperdynamic pattern currently named vasoplejic syndrome.

Knowledge of the trigger of these inflammatory response, give us facilities for development of appropriate therapeutic and preventive strategies or decrease its deleterious effects.

Key words Systemic inflammatory response syndrome - Cardiovascular surgery - Vasoplejic syndrome

BIBLIOGRAFIA

1. Kirklin JK. Prospects for understanding and eliminating the deleterious effects of cardiopulmonary bypass. *Ann thorac Surg* 1991; 51: 529-531.
2. Cremer J, Martin M, Redl H y col. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1714-1720.
3. American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-868.
4. Casey LC. Role of cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary-induced multisystem organ failure. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: S92-S96.
5. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M y col. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *JAMA* 1995; 273: 117-123.
6. Kirklin JK. The postperfusion syndrome: inflammation and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *En: John Tinker (ed). Cardiopulmonary bypass current concepts and controversies. Monograph. Philadelphia, WB Saunders, 1989; 131-146.*
7. Taylor KM. SIRS. The systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1607-1608.
8. Bolli R. Mechanisms of myocardial "stunning". *Circulation* 1990; 82 (3): 723-738.
9. Henquin R, Bozovich G, Aranda G y col. CONAREC III. Predictores independientes de bajo gasto cardíaco en el preoperatorio de cirugía de revascularización miocárdica. *Rev Argent Cardiol* 1996; 64 (2): 179-186.
10. Gomes WJ, Carvalho AC, Palma JH y col. Vasoplegic syndrome: a new dilemma (Letter). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 942-943.
11. Tuman KJ, Keane DM, Spiess BD y col. Effects of high-dose fentanyl on fluid requirements after cardiac surgery. *J Cardiothoracic Anesth* 1988; 2: 419-429.
12. Spiess BD, Sathoff RH, El-Ganzouri ARS y col. High dose sufentanil, four cases of sudden hypotension on induction. *Anesth Anslg* 1986; 65: 703-705.
13. Taneyama C, Goto H, Kohno N y col. Effects of fentanyl, diazepam, and the combination of both on arterial baroreflex and sympathetic nerve activity in intact and baro-denervated dogs. *Anesth Analg* 1993; 77: 44-48.
14. Chang KSK, Feng MG, Davis RF. Midazolam produces vasodilation by mixed endothelium-dependent mechanisms. *Anesth Analg* 1994; 78: 710-717.
15. Romanelli VA, Howie MB, Myerowitz PD y col. Intraoperative and postoperative effects of vancomycin adminis-

- tration in cardiac surgery patients: A prospective, double-blind, randomized trial. *Crit Care Med* 1993; 21: 1124-1131.
16. Stier GR, Mc Grory RW, Spotnitz WD y col. Hemodynamic effects of rapid vancomycin infusion in critically ill patients. *Anesth Analg* 1990; 71: 394-399.
 17. Aronson CE, Serlick R, Preti G. Effects of di-2-ethylhexylphthalate on the isolated perfused rat heart. *Topicol Appl Pharmacol* 1978; 44: 155-169.
 18. Tuman KH, McCarthy RJ, O'Connor CJ. Angiotensin-converting enzyme inhibitors increase vasoconstrictor requirements after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1995; 80: 473-479.
 19. Guidicelli JF, Berdeaux A, Edouard A y col. The effect of enalapril on baroreceptor mediated reflex function in normotensive subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1985; 20: 211-218.
 20. Horrow JC. Protamine allergy. *J Cardiothoracic Anesth* 1988; 2: 225-242.
 21. Moorman RM, Zapol WM, Lowenstein E. Neutralization of heparin anticoagulation. *En: Gravlee GP (ed). Cardiopulmonary Bypass. Principles and Practice, Capítulo 15. W&W, 1993.*
 22. Christakis GT, Fremes SE, Koch JP y col. Determinants of low systemic resistance during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1040-1049.
 23. Vinten-Johansen J, Hammon JW. Myocardial protection during cardiac surgery. *En: Gravlee GP (ed). Cardiopulmonary Bypass. Principles and Practice, Capítulo 7. W&W, 1993.*
 24. Taylor KM. Aprotinin therapy in cardiac surgery. *En: Annual of Cardiac Surgery (7th ed). Current Science, 1994.*
 25. Pekna M, Hagman L, Halden E y col. Complement activation during cardiopulmonary bypass: effects of immobilized heparin. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 421-424.
 26. Butler J, Rocker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 552-559.
 27. Downing SW, Edmunds LH. Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 1236-1243.
 28. Moncada S, Higgs A. Mechanisms of disease: The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329: 1977-1981.
 29. Inaba H, Kochi A, Yorozu S. Suppression by methoprednisolone of augmented plasma endotoxin-like activity and interleukin-6 during cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 1994; 72: 348-350.
 30. Engelman RM, Rusou JA, Flack JE III y col. Fast-track recovery of the coronary bypass patients. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 1742-1746.
 31. Ruvolo G, Greco E, Speziale G y col. Nitric oxide formation during cardiopulmonary bypass (Letter). *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 1053-1058.
 32. Watarida S, Mori A, Onoe M y col. A clinical study on the effects of pulsatile cardiopulmonary bypass on the blood endotoxin levels. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 620-625.
 33. Totsuka M, Sasaki K, Kobayashi K y col. Development of MOF as results of DIC: clinical and experimental studies. *J Jpn Surg Soc* 1982; 84: 865-868.
 34. Jansen NJG, Oeveren W, Gu YJ y col. Endotoxin release and tumor necrosis factor formation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 744-748.
 35. Ohri SK, Bowles CT. Gastrointestinal complications of cardiopulmonary bypass. *En: Annual of Cardiac Surgery (8th ed). Current Science, 1995.*
 36. Menasche P, Haydar S, Peynet J y col. A potential mechanism of vasodilation after warm heart surgery. The temperature-dependent release of cytokines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 293-299.
 37. Hennein HA, Ebba H, Rodríguez J y col. Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 626-635.
 38. De Belder AJ, Radomski MW, Why HJF y col. Nitric oxide synthase activities in human myocardium. *Lancet* 1993; 341: 84-85.
 39. Gómez Jiménez J, Salgado A, Mourelle M y col. L-arginine: nitric oxide pathway in endotoxemia and human septic shock. *Crit Care Med* 1995; 23: 253.
 40. Campbell KL, Forse RA. Endotoxic rat atria show G-protein based deficits in inotropic regulation. *Surgery* 1993; 114: 471-479.
 41. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990; 346: 425-434.
 42. Hansen PR. Role of neutrophils in myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation* 1995; 91: 1872-1885.
 43. Menasche P. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass and its impact on postoperative myocardial function. *Current Opinion in Cardiology* 1995; 10: 597-604.
 44. Seghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG y col. Complement activation during cardiopulmonary bypass in infants and children; relation to postoperative multiple system organ failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 978-987.
 45. Lazzarino G, Raatikainen P, Nuutinen y col. Myocardial release of malondialdehyde and purine compounds during coronary bypass surgery. *Circulation* 1994; 90: 291-293.
 46. Journois D, Pouard P, Greeley WJ y col. Hemofiltration during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery. *Anesthesiology* 1994; 81: 1181-1189.