

TESIS DOCTORAL

Marta Macarena Rodríguez Lima

El papel de la ventilación mecánica protectora durante la circulación extracorpórea en la evolución postoperatoria de la cirugía cardíaca pediátrica

Directores

Amir-Reza Hosseinpour
Antonio Ordóñez Fernández

Tutor

Enrique Calderón Sandubete



UNIVERSIDAD DE SEVILLA PROGRAMA DE BIOLOGÍA MOLECULAR,
BIOMEDICINA E INVESTIGACIÓN CLÍNICA

AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos

Tras finalizar este trabajo querría mostrar mis más sinceros agradecimientos a todas las personas que de una manera u otra lo han hecho posible.

En primer lugar, a **Reza Hosseinpour**, uno de los directores de tesis y principal impulsor de este estudio. Gracias por confiar en mí. Gracias por darme todas las habilidades necesarias para llevar a cabo este proyecto. Sin tu estímulo constante este trabajo difícilmente hubiera visto su fin.

A **Antonio Ordóñez** y a **Enrique Calderón**, director y tutor de la tesis respectivamente, por vuestra dedicación y asesoramiento.

Me gustaría dar las gracias de una manera muy especial al equipo de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Virgen del Rocío. Gracias por permitirme aprender de vosotros. Gracias por enseñarme e ilustrarme. Formar parte de este equipo ha sido una de las mejores elecciones de mi vida. Gracias a cada uno de vosotros: médicos adjuntos y residentes, enfermeros y auxiliares. Habéis sido maestros, compañeros y amigos. Sin vosotros esto no hubiera sido posible. Mención especial a **Juan Antonio García Hernández**, quien su incansable motivación despertó mi curiosidad por el postoperatorio cardíaco; y como no, a **María Ángeles Murillo Pozo**, ejemplo de constancia y trabajo, has sido ayuda y apoyo. Gracias de corazón.

Al equipo de anestesiología infantil, perfusionistas, cardiología pediátrica y cirugía cardiovascular infantil del HUVR de Sevilla. Gracias por vuestra colaboración, sin vosotros este proyecto no hubiera sido posible.

A la Universidad de Sevilla por permitirme desarrollar la ardua tarea del doctorando.

A mis padres, por dedicarle menos tiempo del que me gustaría. Gracias por vuestro esfuerzo para darme la oportunidad de ser médico. Sé que me apoyaréis siempre. En especial a mi padre, por ser ejemplo de humildad, trabajo, fortaleza y energía. Ojalá cada día me parezca más a ti.

A mis hermanas, sin ellas no sería quien soy. Gracias por estar siempre ahí.

Y a Carlos, compañero de residencia y ahora de vida. Gracias por apoyarme en cada decisión, por impulsarme a luchar por lo que quiero, por comprender mejor que nadie mis frustraciones y celebrar como si fueran tuyos mis éxitos. Gracias por tu paciencia. Gracias por hacerme tan feliz.

RESUMEN

TÍTULO: EL PAPEL DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA PROTECTORA DURANTE LA CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA EN LA EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA DE LA CIRUGÍA CARDÍACA PEDIÁTRICA.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La estrategia de ventilación mecánica durante la circulación extracorpórea (CEC) en cirugía cardíaca ha sido un tema controvertido en los últimos años. Tradicionalmente, durante la cirugía extracorpórea (CEC), se interrumpe la ventilación mecánica para facilitar el campo quirúrgico, lo que conlleva al colapso alveolar con liberación de citoquinas por macrófagos alveolares y la amplificación de la respuesta inflamatoria sistémica. En adultos, el empleo de ventilación mecánica con parámetros de protección pulmonar durante la CEC, ha demostrado mejoría en parámetros analíticos inflamatorios y de función pulmonar, sin embargo, no se han conseguido resultados clínicos relevantes. Nuestro objetivo es valorar la repercusión clínica y analítica de esta estrategia de ventilación en el postoperatorio de neonatos intervenidos de cardiopatías congénitas complejas.

METODOLOGÍA Y RESULTADOS

Estudio analítico y prospectivo de pacientes intervenidos en el período neonatal de transposición de grandes arterias o hipoplasia de arco aórtico, en los que se mantiene la ventilación mecánica con parámetros de protección pulmonar durante CEC (Grupo 1), comparados con una cohorte histórica de pacientes de similares características no ventilados durante CEC (Grupo 2).

Se analizan variables demográficas, clínicas y analíticas (parámetros de función pulmonar, cardíaca, respuesta inflamatoria); así como el soporte con fármacos

inotrópicos y vasoactivos en el postoperatorio inmediato. El análisis se llevó a cabo mediante el programa estadístico SPSS versión 20.0. Las variables son expresadas como mediana y rango intercuartílico y analizadas mediante pruebas no paramétricas (U de Mann-Whitney), al no seguir una distribución normal.

Se recogen un total de 12 pacientes en el Grupo 1 y de 11 en el Grupo 2. La edad y el peso de los pacientes no presentan diferencias significativas, así como los tiempos de bypass y clampaje. Tampoco hay diferencias respecto a las variables postoperatorias de saturación de oxígeno venosa mixta, lactato sérico y troponinas. Durante el postoperatorio, en el Grupo 1 se recogen tiempos de ventilación mecánica invasiva significativamente más cortos (96 vs 146 horas, $p < 0,001$), menor escala inotrópica-vasoactiva (16 vs 23, $p = 0,044$) y niveles séricos postoperatorios de proteína C reactiva más bajos (38 vs 111 mg/L, $p=0,019$). En el Grupo 1, la estancia en UCI muestra una tendencia a ser más corta (350 vs 179 horas), pero sin significación estadística.

CONCLUSIONES

La ventilación mecánica con parámetros de protección pulmonar durante bypass disminuye los niveles de proteína C reactiva, el tiempo de intubación y el soporte inotrópico-vasoactivo en neonatos intervenidos de transposición de grandes arterias e hipoplasia de arco aórtico. No afecta de forma significativa al resto de variables analíticas cardiopulmonares analizadas ni al tiempo de estancia en cuidados intensivos.

ÍNDICE

ÍNDICE DE CONTENIDO

| | |
|---|------------|
| CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN..... | 11 |
| 1. La complejidad de las cardiopatías congénitas y las dificultades para su corrección .. | 11 |
| 2. El desarrollo de la circulación extracorpórea | 24 |
| 3. Los problemas con la circulación extracorpórea | 32 |
| A) Implicaciones hematológicas | 32 |
| B) La respuesta inflamatoria y sus complicaciones | 41 |
| C) Alteraciones pulmonares..... | 51 |
| CAPÍTULO II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 60 |
| 1. Daño pulmonar asociado a la ventilación mecánica en cirugía cardíaca | 60 |
| 2. Explicación adicional a la respuesta inflamatoria de la CEC..... | 61 |
| 3. Intentos de mejorar la respuesta inflamatoria de origen pulmonar..... | 66 |
| 4. Puntos débiles de estos estudios..... | 70 |
| 5. Diferencias de respuesta inflamatoria entre adultos y niños..... | 71 |
| CAPÍTULO III. OBJETIVOS | 74 |
| 1. Objetivos principales..... | 74 |
| 2. Objetivos secundarios..... | 75 |
| CAPÍTULO IV. HIPÓTESIS | 77 |
| CAPÍTULO V. MATERIAL Y MÉTODOS..... | 79 |
| 1. Diseño del estudio | 79 |
| 2. Cálculo del tamaño muestral | 79 |
| 3. Población de estudio..... | 79 |
| 4. Metodología..... | 81 |
| 4.1. Pacientes..... | 81 |
| 4.2. Recogida de datos y variables de estudio | 82 |
| 4.2. Técnica anestésica | 86 |
| 4.3. Técnica quirúrgica..... | 88 |
| 5. Análisis estadístico | 90 |
| 6. Aspectos éticos | 90 |
| CAPÍTULO VI. RESULTADOS..... | 93 |
| CAPÍTULO VII. DISCUSIÓN | 97 |
| CAPÍTULO VIII. CONCLUSIONES..... | 106 |
| CAPÍTULO IX. ANEXOS | 108 |
| CAPÍTULO X. BIBLIOGRAFÍA..... | 119 |

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

| | |
|--|---|
| Ao | Arteria aorta |
| ALI | Lesión pulmonar aguda |
| AP | Arteria pulmonar |
| AT | Antitrombina |
| AV | Auriculoventricular |
| CEC | Circulación extracorpórea convencional |
| CIA | Comunicación interauricular |
| CIV | Comunicación interventricular |
| CO₂ | Dióxido de carbono |
| CRF | Capacidad residual funcional |
| CUF | Ultrafiltración convencional |
| CVF | Capacidad vital forzada |
| DVPAT | Drenaje venoso pulmonar anómalo total |
| EI | Escala inotrópica |
| ETO₂ | Extracción tisular de oxígeno |
| FEV₁ | Volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada |
| IL | Interleukina |
| IO | Índice de oxigenación |
| MUF | Ultrafiltración modificada |
| PaO₂/FiO₂ | Presión arterial de oxígeno / fracción inspirada de oxígeno |
| PCR | Proteína C reactiva |
| PEEP | Presión positiva al final de la espiración |
| PGE₁ | Prostaglandinas E ₁ |
| PMVA | Presión media en la vía aérea |
| Pro-BNP | Pro péptico natriurético cerebral |
| SaO₂ | Saturación arterial de oxígeno |
| SvO₂ | Saturación venosa de oxígeno |
| SDRA | Síndrome de distrés respiratorio agudo |
| TGA | Transposición de grandes arterias |
| TNFα | Factor de necrosis tumoral alfa |
| TRALI | Lesión pulmonar inducida por transfusión |
| TSVD | Tracto de salida de ventrículo derecho |
| TSVI | Tracto de salida de ventrículo izquierdo |
| TP | Tiempo de protrombina |
| TTPA | Tiempo de tromboplastina parcial activado |
| UCIP | Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos |
| VCI | Vena cava inferior |
| VCS | Vena cava superior |
| VD | Ventrículo derecho |
| VI | Ventrículo izquierdo |
| VIS | Vasoactive Inotropic Score o escala inotrópica-vasoactiva |
| VILI | Ventilator-induced lung injury (lesión pulmonar inducido por VM) |
| VM | Ventilación mecánica |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | | |
|------------------|--|----------------------------------|
| Figura 1 | Posición anatómica de los defectos interventriculares | <i>Imagen obtenida de: (10)</i> |
| Figura 2 | Corrección de CIV | <i>Imagen obtenida de: (17)</i> |
| Figura 3 | Tetralogía de Fallot | <i>Imagen obtenida de: (19)</i> |
| Figura 4 | Switch Arterial | <i>Imagen obtenida de: (17)</i> |
| Figura 5 | Anastomosis término-terminal extendida en coartación e hipoplasia de arco | <i>Imagen obtenida de: (22)</i> |
| Figura 6 | Sistema de circulación cruzada de Lillehei | <i>Imagen obtenida de: (29)</i> |
| Figura 7 | Primera máquina corazón-pulmón de Gibbon | <i>Imagen obtenida de: (31)</i> |
| Figura 8 | Oxigenador de burbujas de DeWall-Lillehei | <i>Imagen obtenida de: (34)</i> |
| Figura 9 | Oxigenador de discos rotativos de Kay y Cross | <i>Imagen obtenida de: (34)</i> |
| Figura 10 | Componentes del circuito de circulación extracorpórea | <i>Imagen obtenida de: (37)</i> |
| Figura 11 | Modelo clásico de las vías de activación de la coagulación según Macfarlane | <i>Imagen obtenida de: (45)</i> |
| Figura 12 | Esquema de la respuesta inflamatoria mediada por la circulación extracorpórea | <i>Imagen obtenida de: (48)</i> |
| Figura 13 | Interrelación entre sistema de quinina-calicreína, el sistema de coagulación y la fibrinólisis | <i>Imagen obtenida de: (48)</i> |
| Figura 14 | Maniobra de reclutamiento Hodgson et al | <i>Imagen obtenida de: (104)</i> |
| Figura 15 | Consecuencias del volutrauma, atelectrauma y biotrauma | <i>Imagen obtenida de: (96)</i> |

I. INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

La corrección quirúrgica de las cardiopatías congénitas en la infancia se ha convertido en una práctica habitual gracias a los avances en las técnicas quirúrgicas, anestésicas y en el manejo postoperatorio, buscando con ello los beneficios fisiológicos derivados de una corrección precoz destinados a favorecer el crecimiento y desarrollo de los pacientes afectos.

Actualmente, en el caso de cardiopatías congénitas complejas, para proceder a su corrección, se hace uso de la circulación extracorpórea convencional (CEC), procedimiento en el que la sangre se extrae de la circulación del paciente y por el cual se bombea y se mantiene el intercambio gaseoso del organismo de manera artificial, excluyendo al corazón, que queda aislado y exangüe, para que pueda ser intervenido. También conocida como bomba, bypass o derivación cardiopulmonar, esta técnica ha contribuido a hacer que incluso la cirugía cardíaca complicada se convierta en una práctica rutinaria. Aunque se trata de una técnica no exenta de complicaciones que condicionan la morbimortalidad de los pacientes intervenidos.

1. La complejidad de las cardiopatías congénitas y las dificultades para su corrección

Resulta curioso que un órgano tan esencial como el corazón haya sido un gran desconocido a través de la historia. William Harvey descubre la circulación sanguínea y la fisiología cardiocirculatoria en 1628, pero a pesar de ello, los conocimientos cardiológicos y las enfermedades cardíacas no comienzan a comprenderse hasta casi dos siglos después. Son los descubrimientos del siglo XIX, los que permiten establecer las bases del conocimiento de la Cardiología médica:

la auscultación por René Laënnec (1819), la descripción de los soplos del corazón por Joseph Skoda (1839), el descubrimiento de los rayos X por Roentgen (1895) y del electrocardiograma por Einthoven (1902)(1).

Para hacernos una idea de cuál era el grado de desconocimiento de las cardiopatías congénitas a finales del siglo XIX, basta con analizar la gran obra de William Osler de 1892, titulada *The principles and practice of medicine*, en la que dedica un total de cinco páginas para abordar las cardiopatías congénitas. En esta obra, Osler sintetizó la situación de la medicina entonces respecto a las mismas: «Dado que en una gran proporción las cardiopatías congénitas son incompatibles con la vida y que, en las restantes, nada puede hacerse para corregir el defecto o incluso mejorar los síntomas, su interés clínico es limitado»(2).

En las culturas egipcias y persas, se evidencian referencias a la cianosis, signo clínico primordial de un grupo de cardiopatías congénitas, pero no es hasta mediados del siglo XX cuando se realiza por primera vez el estudio sistematizado de las mismas. En 1947, Taussig publicó su libro *Congenital malformations of the heart*, comenzando formalmente la investigación de las cardiopatía congénitas (3). Si bien, cabe mencionar a Abbott, que previamente había realizado un trabajo de recolección y clasificación de numerosas piezas anatómicas con lesiones cardiovasculares congénitas, publicando su trabajo en 1936 con el título *Atlas of congenital cardiac disease* (4), estudio que resultó ser el precursor anatómico de las investigaciones de Taussig.

En 1999 fue la primera vez que se adoptó una nomenclatura internacional que permitiese unificar las cardiopatías congénitas. Así se publica el *International Nomenclature and Database Committee for Congenital Heart Surgery of the Society of Thoracic Surgeons*, donde se constituye una lista de 150 tipos de defectos congénitos del corazón y consecuentemente unas 200 intervenciones diferentes (5)(6).

Las cardiopatías congénitas se pueden clasificar de varias maneras. Atendiendo a la fisiopatología, se pueden dividir en cuatro categorías (Tabla 1):

- a) Cardiopatías no cianógenas con hiperaflujo pulmonar: comunicación interauricular (CIA), comunicación interventricular (CIV), canal auriculoventricular (CAV), ductus arterioso persistente, etc.
- b) Cardiopatías cianógenas sin hiperaflujo pulmonar: tetralogía de Fallot, atresia pulmonar.
- c) Cardiopatías cianógenas con hiperaflujo pulmonar: transposición de las grandes arterias (TGA), truncus arterioso, drenaje venoso pulmonar anómalo total (DVPAT), etc.
- d) Cardiopatías no cianógenas con obstrucción del corazón izquierdo: estenosis aórtica, estenosis mitral, hipoplasia de ventrículo izquierdo o de arco aórtico, coartación de aorta, etc.

| NO CIANÓGENAS | | CIANÓGENAS | |
|------------------------------|--------------------------------|------------------------|--------------------------|
| HIPERAFLUJO PULMONAR | OBSTRUCTIVAS CORAZÓN IZDO. | HIPERAFLUJO PULMONAR | ISQUEMIA PULMONAR |
| CIV (20%) | Coartación (10%) | TGA (8%) | Tetralogía Fallot (10%) |
| CIA (10%) | Estenosis aórtica (10%) | DVPAT (2%) | Estenosis pulmonar (10%) |
| Ductus (10%) | Interrupción arco aórtico (1%) | Truncus arterioso (3%) | Atresia pulmonar (5%) |
| Canal AV (5%) | Estenosis mitral (rara) | Hipoplasia VI (2%) | Atresia tricuspídea (1%) |
| Ventana aortopulmonar (rara) | | | Anomalía Ebstein (0,5%) |

Tabla 1. Clasificación e incidencia de cardiopatías congénitas

a) CARDIOPATÍAS NO CIANÓGENAS CON HIPERAFLUJO PULMONAR

Son aquellas en las que existe una comunicación entre una cavidad izquierda y otra derecha, resultando paso de sangre de izquierda a derecha, lo que produce una sobrecarga de volumen en la circulación pulmonar. Este flujo pulmonar suele ser el doble del sistémico y provoca dilatación de cavidades derechas. Esto se traduce en insuficiencia cardíaca, disminución de la ganancia ponderal, disnea e infecciones respiratorias recurrentes.

Con el tiempo, en los pacientes con cortocircuitos izquierda-derecha no corregidos, se producen cambios en la vascularización pulmonar que conllevan a un aumento de las resistencias pulmonares y consecuentemente una disminución del hiperaflujo pulmonar. Finalmente ocurre que el flujo sanguíneo se invierte, lo que se conoce como síndrome de Eisenmenger, la forma más avanzada de

hipertensión arterial pulmonar consecutiva a cardiopatías congénitas (7). Es por ello que está indicada la corrección precoz.

La CIA es una de las cardiopatías congénitas más frecuentes. Se trata de un defecto simple que cuando no es tratada asocia una morbimortalidad importante. En 1970, Campbell describió un comportamiento más benigno en las dos primeras décadas, con tasas de mortalidad del 6-12% a los 20 años y una evolución desfavorable sin intervención a partir de la 3ª década de la vida, con aumento de la mortalidad hasta el 60% a los 40 años y estimando en su estudio una edad media de muerte a los 37 años (8). En los pacientes operados en los comienzos de la cirugía a corazón abierto a partir de los años 50, la mortalidad se estimó en torno al 33%. Actualmente el cierre temprano en la edad pediátrica, vía quirúrgica o vía percutánea, ha demostrado tasas de mortalidad mínimas con una supervivencia a largo plazo normal (9).

La CIV es la anomalía cardíaca más frecuente si excluimos la válvula aórtica bicúspide. En su forma aislado, representa el 20% del total de las cardiopatías. Además, forma parte obligada de otras cardiopatías más complejas como la Tetralogía de Fallot, truncus arterioso, doble salida de ventrículo derecho, ... De acuerdo a su localización, existen varios tipos: CIV muscular (en la porción inferior muscular del tabique interventricular), CIV perimembranosa (en la porción superior membranosa del tabique), CIV infundibular (en el tracto de salida del ventrículo derecho debajo de la válvula pulmonar) y CIV posteriores, del septo de entrada o tipo canal auriculoventricular (por detrás de la valva septal de la válvula tricúspide, posteriores e inferiores a la CIV membranosa).

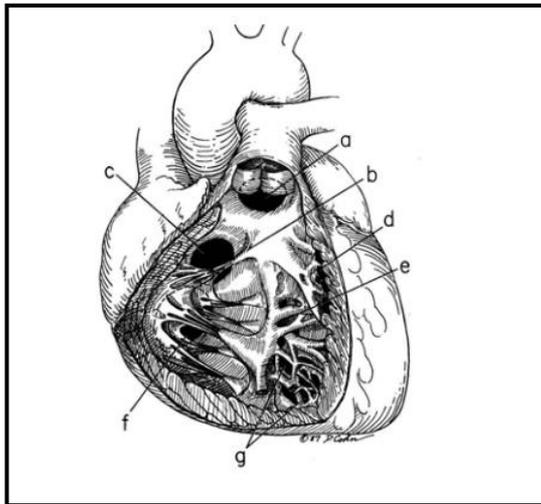


Figura 1. Posición anatómica de los defectos interventriculares: a) CIV infundibular. b) músculo papilar del cono. c) CIV perimembranosa. d) CIV musculares marginales. e): CIV musculares centrales. f) CIV del septo de entrada. g) CIV musculares apicales.
Imagen obtenida de: (10)

La corrección de la CIV perimembranosa es la intervención más frecuente, ya que la CIV muscular (que es la más frecuente) suele cerrarse en los primeros meses hasta en el 80% de los casos (11). Antes de la circulación extracorpórea, la historia natural de la CIV dependía del tamaño, de la sintomatología y del tratamiento médico (12). En 1954 se corrigieron los primeros casos con circulación extracorpórea a través de ventriculotomía (13), en 1958 se introdujo el cierre del defecto por vía auricular (14) y en 1969 la hipotermia profunda (15). La mortalidad quirúrgica global está por debajo del 10 % y alrededor de 3% para la CIV aislada (16).

Técnica quirúrgica

Como ejemplo de intervención de este tipo de cardiopatías tomaremos la corrección de la comunicación interventricular, por ser la más frecuente y además formar parte de la corrección de numerosas cardiopatías (TGA, coartación e hipoplasia de arco, tetralogía de Fallot, ...).

Por esternotomía media se establece circulación extracorpórea convencional (CEC). Se realiza canulación arterial en aorta ascendente y canulación selectiva de ambas cavas. El abordaje del defecto se realiza a través de auriculotomía derecha longitudinal extendiendo la incisión por delante de la canulación de la vena cava inferior paralelo al surco auriculoventricular. Se coloca aspiración en aurícula izquierda a través de una incisión que se realiza en el foramen oval. La CIV se expone desinsertando el velo septal de la válvula tricúspide, para poder acceder fácilmente a todo el borde de la CIV. El defecto se cierra con un parche de pericardio bovino suturado con polipropileno 6/0 en continuo (Figura 2). Se reinserta el velo de la válvula tricúspide con sutura continua de polipropileno 6/0. Se comprueba competencia de la válvula tricúspide. Se purga el aire y se cierra el foramen oval con un punto. Se desocluye la aorta y con el corazón latiendo se cierra la aurícula derecha con sutura reabsorbible. El tiempo de isquemia suele ser de 30 a 40 minutos. Se conecta con la línea de cardioplejia a la cánula venosa y se invierte el flujo en la cánula aórtica para realizar MUF. Finalmente, tras revertir la heparina y hemostasia cuidadosa se procede al cierre de la herida suturando el esternón con puntos de alambre de calibre fino.

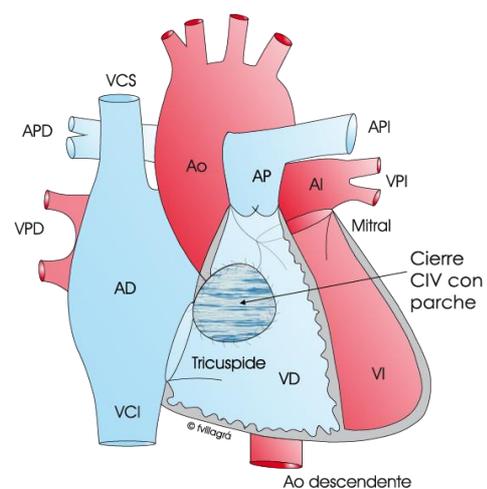
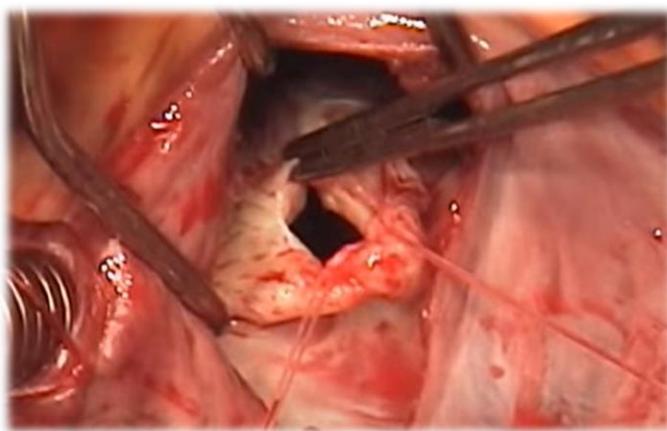


Figura 2: Corrección de CIV: imagen quirúrgica y esquema. *Imagen obtenida de:* (17)

b) CARDIOPATÍAS CIANÓGENAS SIN HIPERAFLUJO PULMONAR (ISQUEMIA)

Son aquellas en las que se produce paso de sangre venosa al territorio izquierdo del corazón, desaturando la sangre arterial que pasa por allí. La cianosis tiene lugar cuando la saturación de oxígeno de la hemoglobina es menor el 85%. El caso típico es la tetralogía de Fallot (Figura 3).

Esta cardiopatía consta de cuatro componentes: CIV subaórtica, acabalgamiento de la aorta entre los dos ventrículos, estenosis infundibular pulmonar e hipertrofia de ventrículo derecho. Como la sangre tiene dificultad para salir hacia la arteria pulmonar, sale con facilidad a través de la CIV por la aorta ascendente produciéndose la desaturación y consecutivamente la cianosis. Ésta puede ser leve (si la saturación de oxígeno es mayor de 75%), conllevando un desarrollo aceptable del niño. El tratamiento de esta cardiopatía es quirúrgico con bypass cardiopulmonar con el objetivo de cerrar la CIV con parche de forma que la aorta quede conectada con el ventrículo izquierdo y corregir la estenosis pulmonar con preservación o no de la válvula pulmonar en función del lugar donde se sitúe dicha estenosis (en infundíbulo o en anillo/propia válvula, respectivamente).

Por lo general, la cianosis va en aumento a lo largo de la lactancia y pueden producirse crisis cianóticas por espasmos infundibulares que dificulten aún más la salida hacia la arteria pulmonar, algunas de las cuales pueden ser mortales y obligan a corregir el defecto en el primer año de vida. Cuando la cianosis es severa en el período neonatal, normalmente se realiza una cirugía paliativa, llevando a

cabo un cortocircuito sistémico-pulmonar (fístula), mediante técnica cerrada, sin precisar circulación extracorpórea.

En 1978, Kirklin y sus colaboradores estimaron que el 50% de los enfermos que nacen con esta entidad y no son intervenidos, mueren en los primeros años de vida y difícilmente alguno sobrevive más allá de los 30 años (18).

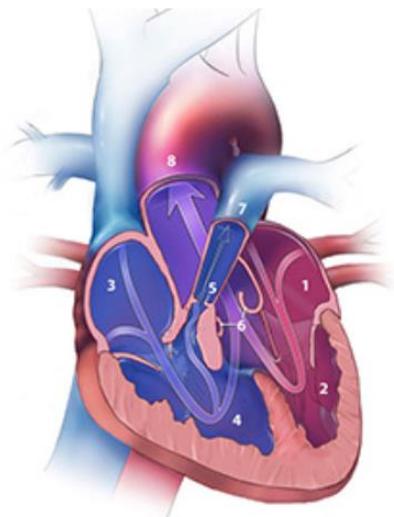


Figura 3. Tetralogía de Fallot: 1. Aurícula izquierda. 2. Ventrículo izquierdo. 3. Aurícula derecha. 4. Ventrículo derecho. 5. Válvula pulmonar. 6. Válvula aórtica. 7. Arteria pulmonar. 8. Arteria aorta. Imagen tomada de: (19)

Una mejor comprensión de la enfermedad, el refinamiento en el proceso diagnóstico y el progreso en la tecnología y técnicas quirúrgicas han permitido intervenir a estos niños a edades cada vez más precoces: la edad recomendada para su corrección es antes del año de vida. La mortalidad perioperatoria actual es de en torno al 2% y el seguimiento a largo plazo, ha demostrado una supervivencia de en torno al 75% a los 40 años, con una calidad de vida prácticamente normal (20).

c) **CARDIOPATÍAS CON HIPERAFLUJO PULMONAR Y CIANOSIS**

Hay cardiopatías que cursan con cianosis, pero, en vez de presentar isquemia pulmonar, existe hiperaflujo y plétora pulmonar. Son lesiones complejas en las que se asocian varios defectos como la transposición de grandes arterias (TGA), truncus arterioso, drenaje venoso anómalo pulmonar total (DVAPT), entre otros.

El ejemplo más representativo es la TGA. Esta entidad tiene muy alta mortalidad sin tratamiento: el 90% de los niños nacidos con TGA fallecerían en torno al año de vida (21). Esta cardiopatía consiste en un error en la conexión entre los ventrículos y sus respectivas arterias: la aorta sale del ventrículo derecho VD en posición anterior y a la derecha y la arteria pulmonar sale posterior y a la izquierda del ventrículo izquierdo (VI). La sangre venosa llega al VD y sale por la aorta para distribuirse por la circulación sistémica, lo que produce desaturación arterial. La sangre oxigenada pulmonar llega al VI y vuelve por la arteria pulmonar a los pulmones, formando dos circuitos en paralelo. Sin comunicaciones entre ambos circuitos, esta situación es incompatible con la vida al nacer. Por tanto, es el foramen oval permeable entre las dos aurículas y el ductus arterioso entre la aorta y la pulmonar lo que permite la viabilidad del recién nacido. Pero estos cortocircuitos tienden a cerrarse al nacer por lo que precisan tratamientos para garantizar la vida del paciente como son la perfusión de prostaglandinas para mantener el ductus abierto, mayor avance de la cardiología neonatal, y el procedimiento de Rashkind que mediante un cateterismo abre con un balón el foramen oval para evitar que la CIA sea restrictiva. La cirugía se realiza en las primeras semanas de vida y estas actuaciones previas permiten que el paciente llegue a la misma estable, extubado y con gasometría normal. Hay tres tipos de

TGA: simple, con CIV y con CIV y estenosis pulmonar. La más frecuente es la TGA simple.

Técnica quirúrgica

Desde 1977 se corrige con la intervención de Switch Arterial: por esternotomía media se establece CEC con hipotermia moderada a 28°C, cánula arterial en aorta ascendente y de ambas cavas. Se administra cardioplejía hemática anterógrada. En el pasado y todavía algunos cirujanos realizaban la intervención con hipotermia profunda 18°C y parada circulatoria en la parte fundamental de la cirugía para tener un campo exangüe que permitiera una visión excelente de la neo-aorta y la transferencia de las arterias coronarias. Hoy en día no es necesario gracias al refinamiento de la CEC. La reparación consiste en realizar una sección transversa de la aorta y arteria pulmonar. Se desmonta la comisura posterior de la válvula aórtica (neopulmonar) para poder sacar botones coronarios de la pared aórtica con ambas coronarias. Se realiza maniobra de Lecompte (Figura 4) para que la bifurcación pulmonar quede por delante de la neoaorta y reconstrucción de la neopulmonar saliendo del VD. Se reimplantan las coronarias en la neoaorta que queda en un plano posterior. Con pericardio autólogo, se reconstruye los senos de la neopulmonar de donde se habían sacado las coronarias. Además, es preciso cerrar la CIA.

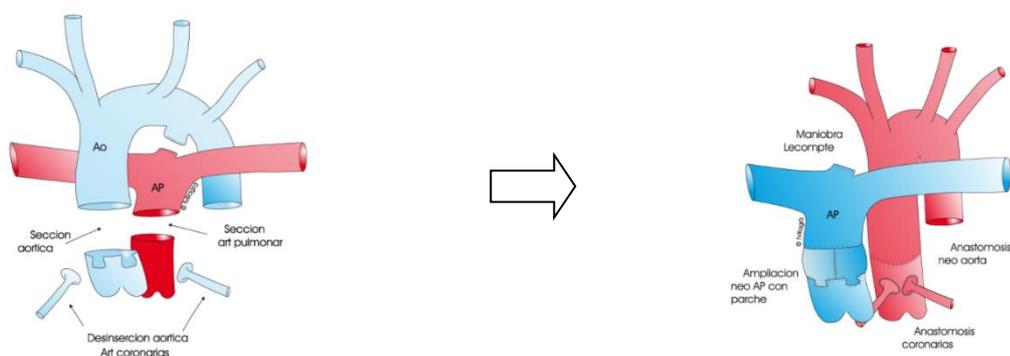


Figura 4. Switch Arterial: sección transversa de ambas arterias y botones coronarios. Maniobra de Lecompte: se re conectan cruzadas de forma que la arteria pulmonar queda unida al ventrículo derecho y la aorta al izquierdo. Reimplante de coronarias de la arteria pulmonar a la neoaorta. *Imagen tomada de:* (17)

Hoy en día, los resultados de la intervención de Switch Arterial en la D-TGA simple son excelentes en toda Europa con mortalidad quirúrgica de en torno al 5%; la circulación extracorpórea permite realizar una operación curativa que restaura la normalidad fisiológica y hemodinámica con un corazón lo más parecido a lo normal.

d) CARDIOPATÍAS CON OBSTRUCCIÓN DEL CORAZÓN IZQUIERDO

Son aquellas lesiones en las que hay una estenosis de alguna estructura izquierda que obstaculiza el flujo de la sangre sistémica. Al no haber orificios, no hay hiperaflujo ni cianosis.

En el niño, aparte de la estenosis valvular aórtica y mitral, podemos encontrar estenosis a otros niveles, a veces combinadas: coartación aórtica con o sin hipoplasia de arco aórtico, estenosis subaórtica, supraaórtica, miocardiopatía hipertrófica obstructiva, anillo supralvular mitral, cor triatriatum y síndrome de Shone (complejo de cuatro lesiones obstructivas en el corazón izquierdo: membrana supralvular mitral, válvula mitral "en paracaídas", estenosis aórtica subvalvular y coartación aórtica).

La coartación de aorta se asocia con cierta frecuencia a hipoplasia de arco aórtico. Esta entidad establece una lesión obstructiva que se añade a la obstrucción de la propia coartación, siendo necesario corregir ambas obstrucciones mediante técnicas quirúrgicas más complejas que las que se realizan en la coartación aislada. Esta patología habitualmente también está asociada a comunicación interventricular.

Nos centraremos en la hipoplasia de arco aórtico como ejemplo de cardiopatía congénita compleja perteneciente a este grupo. Para la reparación de la misma, se conecta a CEC mediante canulación de aorta y ambas cavas. Se realiza clampaje de aorta descendente y de carótida y subclavia izquierda, se realiza parada circulatoria y se avanza la cánula hacia el tronco braquiocefálico derecho para iniciar perfusión cerebral anterógrada. Se reseca el ductus y la porción coartada e hipoplásica del arco. Se realiza apertura longitudinal del margen inferior del arco desde aorta ascendente hasta donde se ha resecado el istmo y se realiza anastomosis termino-terminal extendida de la aorta descendente con esta apertura en la cara inferior del arco, ampliando el arco con un parche de pericardio bovino con curva (Figura 5).

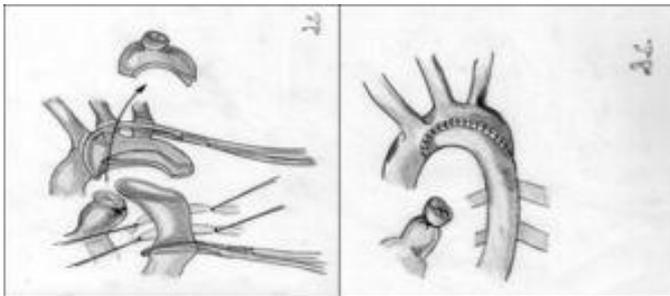


Figura 5. Anastomosis término-terminal extendida, que elimina la zona de coartación y la hipoplasia del istmo aórtico. Imagen tomada de: (22)

Aunque sin tratamiento la mortalidad es muy alta, la introducción de la PGE1 en el tratamiento médico prequirúrgico y la evolución en las técnicas quirúrgicas y de CEC han mejorado el pronóstico de esta patología (22).

2. El desarrollo de la circulación extracorpórea

Hasta el siglo XIX con el descubrimiento de los ruidos y soplos cardíacos y el electrocardiograma, la cardiología era una ciencia muy limitada. Estos hallazgos junto al cateterismo cardíaco, permitieron realizar diagnósticos cada vez más precisos de las enfermedades cardiovasculares. Al inicio, su tratamiento se basaba en administración de digitálicos o diuréticos. La cirugía del corazón era inconcebible, siendo un órgano que ha permanecido intocable durante siglos. De ahí la afirmación “el camino entre la piel y el pericardio de apenas tres centímetros, el hombre tardó más de 2500 años en recorrerlo” en homenaje a Francisco Romero, uno de los pioneros de la cirugía cardíaca que, en 1815, realizó con éxito la primera toracotomía seguida de pericardiotomía para drenaje de líquido, consiguiendo la curación del enfermo (23).

Se considera que la fecha de la primera intervención sobre el músculo cardíaco propiamente dicha la realizó Ludwig Rehn, en Frankfurt, donde el 9 de septiembre de 1896 consiguió suturar un corazón atravesado por un cuchillo mientras aún latía, salvándole la vida al paciente (1). Pero a pesar de algunos intentos como el de Rehn o como el Souttar en 1925 sobre la estenosis de la válvula mitral (1), la cirugía cardíaca de la época continuaba siendo muy restringida.

En los años 30-40, se desarrollaron nuevas técnicas comenzando la verdadera historia de la cirugía cardíaca. En 1938 Robert Gross logró el cierre exitoso de un conducto arterioso persistente en un niño en el Boston Children's Hospital (24). Poco después se abordarían distintas cardiopatías con éxito: actuaciones sobre la coartación de aorta (por Crafoord en 1944) (25), cirugías

paliativas de la Tetralogía de Fallot (por Blalock y Taussig en 1945) (26) y de estenosis valvular pulmonar (por Brock en 1948) (27). Pero a pesar de estos éxitos, en esta etapa sólo se podían intervenir lesiones externas del corazón, lo que conocemos como "técnicas cerradas", es decir, sin la opción de operar defectos intracardíacos, pues no se disponía de la posibilidad de parar el corazón transitoriamente y sustituir su capacidad de bombear y consecuentemente oxigenar la sangre fuera del cuerpo.

Los años 50 constituirían la década de oro de la cirugía cardíaca. Se exploraron alternativas para llevar a cabo intervenciones dentro del corazón, como la hipotermia moderada (Bigelow, 1950) (28), que consistía en bajar la temperatura del paciente sumergiéndolo en agua fría y realizar la corrección quirúrgica dentro del corazón en el menor tiempo posible (permitía unos 8-12 minutos) o la circulación cruzada (Lillehei, 1954) (1), en la que el paciente era conectado a un "donante" cuyo corazón y pulmones hacían la función de bomba y oxigenador de la sangre para así llevar a cabo la intervención a corazón abierto. Con la técnica de hipotermia moderada asociada al pinzamiento temporal de las venas cavas, Jonh Lewis consiguió llevar a cabo el primer cierre de CIA en una niña de 5 años en 1952 y posteriormente realizó numerosas intervenciones más con éxito, sin embargo, el tiempo que ofrecía la hipotermia no permitía corregir defectos complejos. Por otro lado, Lillehei triunfaba corrigiendo cardiopatías congénitas hasta la fecha inoperables empleando su técnica de circulación cruzada. Los pacientes muy deteriorados mostraban una excelente recuperación. Probablemente, una de las grandes ventajas de la circulación cruzada era que el donante sano corregía las alteraciones hematológicas que hoy conocemos que

induce la CEC. Lillehei recibió numerosas críticas por someter a una persona sana a una intervención quirúrgica con importantes riesgos y complicaciones, además del dilema ético que esto suponía. La utilización de la circulación cruzada fue limitada (1954-1955) pero permitió intervenir a 45 pacientes, constituyendo un avance significativo para la cirugía cardíaca.

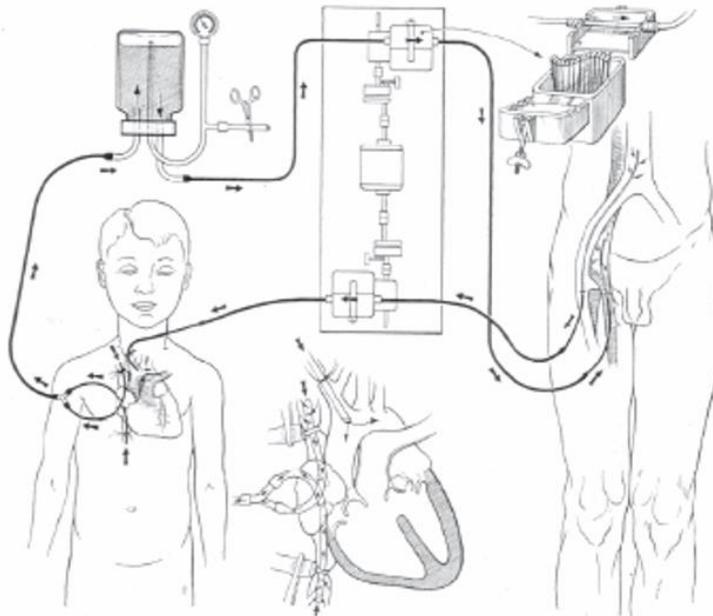


Figura 6. Sistema de circulación cruzada utilizada en 1954 por Lillehei que constaba de una bomba tipo Sigmamotor que propulsaba la sangre oxigenada obtenida del donante al paciente. Imagen tomada de: (29)

Al mismo tiempo, se trabajaba en dispositivos técnicos que permitiera realizar la acción de bombear y oxigenar la sangre de forma externa al paciente, lo que se conoce como técnica de circulación extracorpórea, derivación o bypass cardiopulmonar, siendo Gibbon en 1937 quien realizó el primer bypass cardiopulmonar con éxito en un animal de experimentación empleando la primera máquina corazón-pulmón descrita en la historia de la medicina que permitía parar el corazón durante un tiempo de hasta 39 minutos (1). Años más tarde, Gibbon intentó extrapolar sus experimentos animales y llevó a cabo el cierre de una CIA diagnosticada en un paciente de 15 meses en 1952 en Philadelphia. La

intervención se desarrolló con normalidad, pero no evidenció defecto septal y sin embargo si observó un llamativo retorno intracardíaco no controlable que hizo fracasar la cirugía, siendo diagnosticada mediante autopsia de conducto arterioso persistente. Un año más tarde, en 1953, tuvo más éxito cerrando una CIA a una paciente de 18 años, pero los siguientes cinco pacientes fallecieron, lo que propició el abandono por parte de Gibbon del bypass cardiopulmonar para corregir los defectos intracardíacos (30).

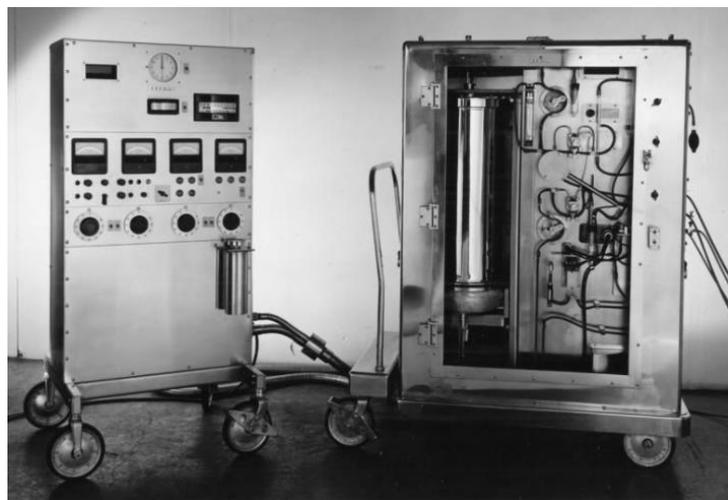


Figura 7. Primera máquina corazón-pulmón creada por Gibbon con IBM. Fuente: Imagen tomada de: (31)

De forma paralela en 1952, en Minnesota, Dennis empleaba esta máquina de circulación extracorpórea para intervenir a dos pacientes, de 2 y de 6 años. Ambos fallecieron por complicaciones durante el procedimiento (31).

Debido a estas experiencias y a la de muchos otros cirujanos de la época, la circulación extracorpórea era una técnica muy controvertida. En esa época se estimó el flujo mínimo necesario durante la CEC en normotermia para no ocasionar efectos deletéreos en la perfusión de los órganos, siendo éste 110-160 ml/kg/minuto. Uno de los inconvenientes que se advirtió fue un retorno muy

significativo hacia la aurícula izquierda que impedía una correcta visualización dentro del corazón. Éste provenía de shunts intrapulmonares, por lo que era imprescindible encontrar la manera de disminuir los flujos sin producir perjuicio en los tejidos periféricos.

Hablamos de una época en la que los cuidados postoperatorios de los pacientes eran inimaginables, sin monitores, marcapasos ni desfibriladores y donde una determinación de potasio tardaba unas 6 horas. Aun así, la circulación extracorpórea fue desarrollándose con el objetivo de reemplazar la función del corazón y los pulmones durante un período suficiente que permitiera reparar defectos intracardíacos bajo visión directa en un corazón relativamente seco.

A partir del oxigenador de Gibbon modificado por la clínica Mayo, se abrió un programa de cirugía cardíaca de la mano de John Kirklin, que permitió intervenir a 250 pacientes desde 1955 a 1958 empleando la circulación extracorpórea, con una mortalidad aceptable (32). Al mismo tiempo, Lillehei de la mano de DeWall creaban en Minnesota un oxigenador de burbujas donde la sangre se oxigenaba a través de una interfase con el gas al que se añadió una bomba de perfusión tipo Sigmamotor, consiguiendo a partir de julio de 1955 exitosos resultados. Tanto es así, que fue el oxigenador más empleado en los siguientes 25 años de cirugía cardíaca, comercializado con diferentes nombres, siendo utilizado incluso por la propia Clínica Mayo (33).

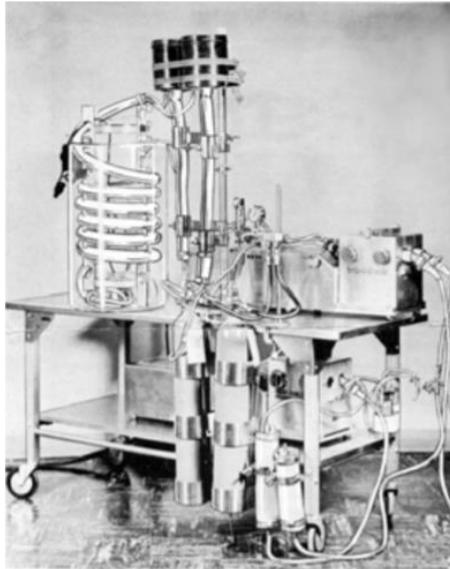


Figura 8. Oxigenador de burbujas de DeWall-Lillehei (1955). La sangre se oxigenaba por medio de una interfase con el gas, con el riesgo de embolia gaseosa, precisando de un desespumante y un laberinto de decantación para reducir la carga embólica entregada al paciente. *Imagen tomada de:* (34)

Aparecieron nuevos oxigenadores, empleados particularmente en Europa y sobre todo en España. Cabe mencionar el dispositivo creado por Kay y Cross, basado en discos rotatorios que giraban en el interior de un cilindro transparente que aportaba la ventaja de ser reutilizable. Fue el empleado en las primeras cirugías a corazón abierto en Madrid, pero el requerimiento de grandes volúmenes de cebado y el riguroso sistema de limpieza y posterior montaje, hizo que fuese desplazado por los oxigenadores de burbujas (34).

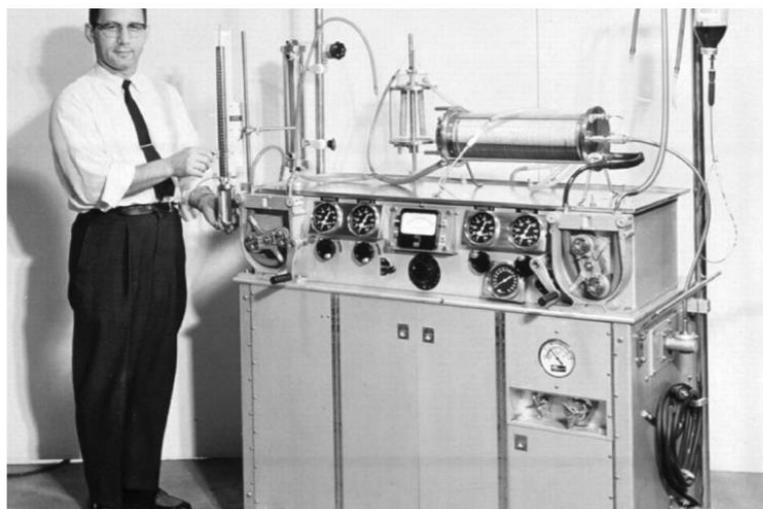


Figura 9. Oxigenador de discos rotativos de Kay y Cross. Se aprecia el oxigenador de forma cilíndrica albergando múltiples discos en su interior. La sangre pasaba a través de ellos, siendo oxigenada a través de una interfase gas-sangre. *Imagen tomada de:* (34)

Los oxigenadores tipo Mayo-Gibbon, las versiones desechables del oxigenador de burbuja tipo DeWall y el oxigenador de discos de Kay-Cross y sus modificaciones permanecieron en uso durante las décadas de 1960 y 1970.

Al poco tiempo, surgieron los primeros oxigenadores de membrana con el objetivo de permitir perfusiones más largas. Estos nuevos dispositivos oxigenan la sangre mediante membranas que permiten el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono prescindiendo de la interfase gas-sangre, el desespumante y la decantación empleada por los oxigenadores de burbuja. Las consecuencias de ello eran menor incidencia de trombopenia traumática, menos activación del complemento y de la cascada inflamatoria y menos riesgo de embolias gaseosas (35). El énfasis en el desarrollo de los oxigenadores se basaba en encontrar materiales biocompatibles adecuados que redujera estas complicaciones al tomar contacto con la sangre del paciente. Durante años se trabajó con la silicona, la goma o el politetrafluoroetileno (más conocido como teflón). Los dos primeros demostraron una elevada trombogenicidad y fuga plasmática que supuso su rechazo, mientras que el teflón permitió mejorar estas consecuencias, reduciendo el riesgo trombótico, pero exigía modificaciones técnicas en los aparatos que condenaron su fracaso. No fue hasta los años 70 que se comenzaron a fabricar oxigenadores de membranas con fibra hueca empleando polipropileno. Esto conllevó menores alteraciones hematológicas traumáticas, menor riesgo de embolia gaseosa y una oxigenación más eficiente que las membranas anteriores. Una de las novedades que aportaron estos dispositivos es que permitían regular de forma independiente la oxigenación, el lavado de dióxido de carbono (flujo de gas) y el flujo sanguíneo. Así es como estos oxigenadores se han impuesto

progresivamente hasta ser hoy en día los más empleados en los países desarrollados.

De tal modo que, el circuito de CEC incluye estos componentes básicos: cánula venosa, reservorio venoso, oxigenador, intercambiador de calor, bomba principal y línea arterial con filtro (Figura 10). Se han ido añadiendo complementos tales como filtros adicionales, intercambiadores de calor, reguladores de presión, alarmas, sistemas de monitorización (gases, hemoglobina,...) así como sistemas de seguridad para detectar burbujas, todo ello inimaginable hace unos años (36) (37).

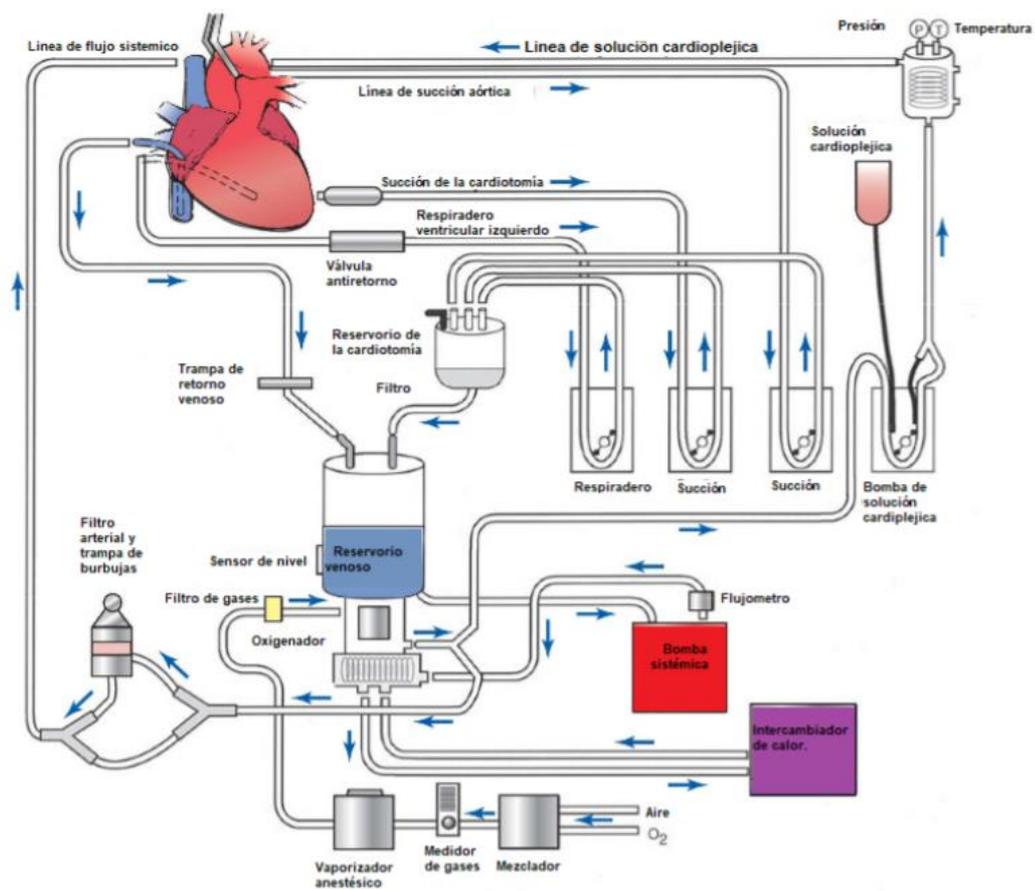


Figura 10. Componentes del circuito de circulación extracorpórea. *Imagen tomada de:* (37)

3. Los problemas con la circulación extracorpórea

Más allá de la agresión que supone una cirugía para la homeostasis del organismo, el hecho de emplear la circulación extracorpórea, es decir, extraer la sangre del paciente y hacerla pasar por un circuito artificial incrementa dicha agresión, lo que aumenta considerablemente el impacto asociado a la cirugía y condiciona la evolución postoperatoria.

El objetivo de los fabricantes ha sido ofrecer circuitos de circulación extracorpórea más simples, con volumen de cebado bajo y con materiales con una biocompatibilidad cada vez mayor para reducir las alteraciones hematológicas, de la coagulación y la respuesta inflamatoria sistémica que ocurren durante la CEC e implican complicaciones postoperatorias tales como inestabilidad hemodinámica o coagulopatía. De este modo, se desglosan por separado para comprender las distintas repercusiones.

A) Implicaciones hematológicas

En condiciones normales, la sangre sólo mantiene contacto con el endotelio de los vasos sanguíneos donde, mediante la producción de sustancias procoagulantes y anticoagulantes, las células endoteliales se encargan de mantener la sangre fluida en su interior. Las superficies no endoteliales del circuito de circulación extracorpórea carecen de estos mecanismos de regulación, favoreciendo la trombosis. Por ello se administran dosis elevadas de heparina al inicio de la CEC.

Por tanto, la repercusión de la CEC en el sistema hematológico se debe principalmente al contacto de la sangre del paciente con las superficies artificiales que conforman los distintos componentes del circuito, pero también a la hipotermia moderada (33-36°), a la hemodilución y a los fármacos empleados durante el proceso. Durante el procedimiento de circulación extracorpórea, los componentes de la sangre cuyas funciones pueden alterarse de modo más importante son los hematíes, las plaquetas y las proteínas que intervienen en el proceso de coagulación y fibrinólisis.

HEMATÍES:

La principal función de los hematíes es transportar el oxígeno desde los alvéolos pulmonares hasta el interior de los tejidos y eliminar el CO₂ generado por el metabolismo de los tejidos, empleando una proteína transportadora especializada contenida en su interior: la hemoglobina. El hematocrito adecuado permite transportar oxígeno de forma adecuada a los tejidos permitiendo la prevención de la acidosis y una adecuada perfusión tisular, básico para corrección de la hemorragia. Además, los hematíes colaboran en el proceso de adhesión plaquetaria al subendotelio por razones reológicas, ya que debido a su mayor peso ocupan el centro de la luz vascular en la sangre circulante desplazando a las plaquetas hacia la pared de los vasos, promoviendo así su contacto con la pared.

La circulación extracorpórea ocasiona hemólisis debido al trauma mecánico al ponerse en contacto los hematíes con la superficie artificial del circuito (turbulencias, cambios de diámetros de los tubos, ...), al tiempo de CEC prolongado, a la excesiva presión negativa sobre los hematíes y al tipo de

oxigenador. La hemólisis ocasiona la liberación de ADP de los hematíes dañados que constituye un fuerte estímulo para la activación de las plaquetas, induciendo un estado alterado de la coagulación.

A ello se suma, la anemia dilucional o hemodilución, uno de los principales escollos de la CEC pediátrica. Se produce al mezclarse la volemia del paciente con la solución de cebado del circuito de CEC. El tamaño de los circuitos utilizados es cada vez menor, pero aun así precisa un volumen considerable para su cebado. Este volumen será relativamente mayor cuanto menor sea el peso del paciente, debido a su menor volemia. Esto exige el empleo de sangre como solución de cebado en niños de menos de 12-13 kg para evitar una hemodilución demasiado severa y así mantener un hematocrito que garantice un adecuado aporte de oxígeno a los tejidos durante el bypass. El empleo de sangre como cebado equivale a una transfusión masiva en pacientes neonatos y lactantes, con los problemas que ello conlleva. En adultos, generalmente no es preciso añadir sangre a la solución de cebado, por lo que este problema es mucho menor. Cierta grado de hemodilución puede ser favorable para el paciente pues permite reducir la viscosidad de la sangre y favorecer el flujo sanguíneo a la microcirculación, pero si aumenta el grado de hemodilución, puede comprometer el transporte de oxígeno y ocasionar hipoperfusión orgánica e hipotensión. La anemia y la hemodilución durante la CEC se ha asociado mayor riesgo de muerte, hemorragia, accidente cerebrovascular e insuficiencia renal, pero la transfusión de glóbulos rojos se asocia con un aumento de la morbilidad y la mortalidad (38):(39).

Aunque la reducción del consumo de las transfusiones de hematíes es un objetivo en la mayoría de los centros, en el caso de la cirugía cardíaca pediátrica y más especialmente neonatal siguen siendo una parte integral de su atención. Los concentrados de hematíes se emplean para reponer las pérdidas sanguíneas por la herida quirúrgica, así como solución de cebado del circuito en los pacientes más pequeños. Parte de los requerimientos se solucionan actualmente en el propio quirófano con la reinfusión de los hematíes procedentes de la sangre recuperada del campo operatorio tras su lavado. Niveles relativamente bajos de hemoglobina son bien tolerados y compensados por incremento del rendimiento cardíaco si la volemia es suficiente. Se intenta mantener un hematocrito entre el 25-30 % durante la CEC y mayores a 30-35 % durante el recalentamiento y desconexión de la CEC. Cuanto menor es el peso del paciente mayor cantidad de hemoderivados sanguíneos es necesario añadir al cebado (40). Los concentrados de hematíes deben ser lo más recientes posibles (< 3-5 días), especialmente en neonatos, para evitar hiperkaliemia e hiperlactacidemia.

PLAQUETAS:

La función de las plaquetas consiste en interaccionar con las superficies desendotelizadas contactando primero y luego adheriéndose, activándose y formando agregados, que acaban con la formación de un trombo plaquetario. Este funcionalismo de las plaquetas contribuye a inhibir la hemorragia en caso de una sección vascular. Así mismo, la activación plaquetaria puede ser desencadenada por el contacto de las mismas con las superficies artificiales de los componentes del circuito de circulación extracorpórea. Las plaquetas además cooperan también en la coagulación plasmática con una acción procoagulante ya que, tras su

activación, exponen en su superficie sitios de unión para los factores de coagulación, lo que facilita la generación de trombina, y consecuentemente, de mallas de fibrina que estabilizan el agregado plaquetario.

De todos los componentes que forman parte de la coagulación, las plaquetas son las que más se alteran durante la CEC. Las alteraciones más importantes afectan a su función, aunque si bien el recuento plaquetario puede reducirse hasta el 58% durante la CEC debido a hemodilución, destrucción o adhesión al circuito (41). Las turbulencias creadas en los distintos componentes del circuito producen además activación y agregación plaquetaria, cambios morfológicos, formación de pseudópodos, daño mecánico de la membrana y pérdida de glucoproteínas, en especial el receptor de fibrinógeno-fibrina (glicoproteína IIb\IIIa) y el receptor del factor de Von Willebrand (glicoproteína IbV), conllevando a la disfunción plaquetaria, que se agrava por la hipotermia y la heparina empleada como anticoagulante durante la CEC (42). La transfusión masiva de albúmina y hematíes conduce a un déficit hemostático que incrementa el riesgo de hemorragia, por disminución dilucional de plaquetas y proteínas de la coagulación. Debido a las fuerzas de cizallamiento, las plaquetas adheridas pueden soltarse, circular como microagregados y ser atrapados en la vasculatura distal. La disfunción plaquetaria durante la CEC persiste un tiempo indefinido.

La transfusión de plaquetas durante el bypass cardiopulmonar es un aspecto muy controvertido. La indicación de la misma en pacientes sometidos a circulación extracorpórea puede deberse a trombocitopenia o a déficit funcional plaquetario, pues éste puede ser motivo de hemorragia, aunque la cifra de

plaquetas esté poco descendida. Sin embargo, el umbral de plaquetas clínicamente significativo ha variado y no existen guías que se basen exclusivamente en el recuento de plaquetas. Por otro lado, tampoco existe evidencia sobre la utilidad de las pruebas de función plaquetaria para guiar la administración de plaquetas (41)-(42). Tanto es así, que las guías actuales de la AABB (American Association of Blood Banks) no recomiendan transfusiones profilácticas en la cirugía cardíaca con bypass cardiopulmonar en pacientes sin trombopenia pero sí sugieren la administración de plaquetas en caso de sangrado en pacientes con trombocitopenia (por debajo del límite inferior del rango normal utilizado por el laboratorio que realiza el recuento) o con sospecha de disfunción plaquetaria (43).

COAGULACIÓN PLASMÁTICA:

La hemostasia se inicia con la activación de las plaquetas, que se adhieren al subendotelio, se agregan entre sí y forman el tapón plaquetario como se ha descrito previamente. Este proceso es rápido, pero es poco duradero y para lograr su estabilización se desencadena la coagulación plasmática. El proceso de la coagulación plasmática tiene como objetivo la transformación del fibrinógeno, proteína soluble del plasma, en fibrina, proteína insoluble, mediante la acción de la trombina. La coagulación plasmática, por tanto, es el conjunto de reacciones bioquímicas que dan lugar en el punto de lesión vascular a la generación de trombina para obtener la formación del coágulo.

Tradicionalmente desde 1964, se ha considerado que la coagulación se inicia por dos vías denominadas vía intrínseca y extrínseca y ambas confluyen en la activación del factor X, continuando a partir de ahí con la vía común que finaliza

con la formación de la trombina. La vía intrínseca se inicia con la activación del factor XII cuando éste contacta con superficies no fisiológicas (como los componentes del subendotelio o con las superficies del circuito de CEC) y éste a su vez activa al factor XI, IX y VIII hasta llegar a la vía común. Por su parte, la vía extrínseca se inicia cuando la sangre contacta con material procedente de tejidos dañados exponiendo factor tisular, que forma complejo con el factor VII en presencia de calcio y activan al factor X de la vía común (44). En los años siguientes se demostró que las vías de la coagulación no actúan de forma independiente, sino que el complejo factor tisular-factor VII participa en la activación del factor IX y por tanto ambas vías están relacionadas prácticamente desde el inicio (45).

Esta cascada exponencial de la coagulación plasmática precisa mecanismos de regulación, los anticoagulantes naturales, que eviten una coagulación masiva. Los principales sistemas inhibidores de la coagulación son la vía de proteína C y S, el inhibidor del factor tisular o hístico (TFPI, tissue factor pathway inhibitor) y el sistema antitrombina (íntimamente relacionado con el mecanismo de acción de la heparina, el anticoagulante usual de la cirugía extracorpórea). La antitrombina (AT) es una proteasa plasmática que inhibe a la protrombina, al factor X, IX, XI y XII activados y constituye el cofactor de la heparina. La heparina se une a la AT provocando un cambio morfológico, lo que acelera la interacción con los factores de la coagulación.

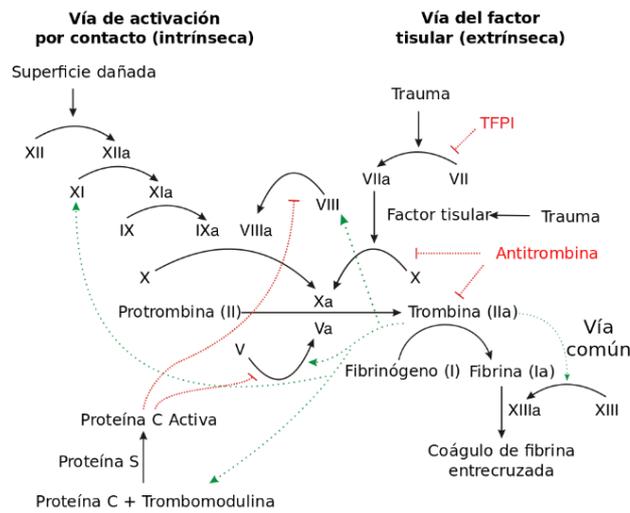


Figura 11. Modelo clásico de las vías de activación de la coagulación según Macfarlane (1964).
 Imagen tomada de: (45)

La coagulación plasmática durante la CEC se ve afectada por diversos motivos:

- La exposición de la sangre a la superficie artificial del circuito causa la activación de la coagulación, tanto a través de la vía extrínseca como intrínseca, conllevando a un consumo de factores de coagulación. Además, el saco pericárdico contiene niveles elevados de factor tisular que favorece la activación de la trombina por vía extrínseca. A su vez, la activación de los factores de la coagulación (entre ellos el factor XII) ocasiona la activación del sistema fibrinolítico, participando en la conversión de plasminógeno a plasmina (46).
- La hemodilución ocasiona un estado de hipocoagulabilidad al disminuir la concentración de los factores de coagulación (I, II, V, VII, IX, X, XI y XII). Sin embargo, no existe disminución del factor VIII. Estos niveles se normalizan a las 12 horas del fin de la CEC (46).
- La hipotermia enlentece la actividad enzimática de la cascada de coagulación, disminuye la síntesis de factores prolongando TP y TTPA y activa la fibrinólisis(42).

- El efecto mecánico de aspiradores, rodillos, oxigenador y bomba de la CEC conllevan el consumo de los factores de coagulación (46).
- La fibrinólisis, destinada a la eliminación de la fibrina, se activa además de por contacto como se ha descrito, a través de t-PA (activador tisular del plasminógeno) liberado por las células endoteliales a los pocos minutos de inicio de la CEC.

De forma ideal, para realizar el control de la hemostasia durante la cirugía con circulación extracorpórea, se debe inhibir la coagulación o proteger de su activación durante la CEC para evitar eventos trombóticos y conseguir una hemostasia adecuada al final de la CEC para impedir fenómenos hemorrágicos. Para ello durante la CEC se usa como anticoagulante más habitual la heparina, que ejerce su acción a través de la AT. La heparina tiene dos finalidades: evitar la coagulación de la sangre al ponerse en contacto con el circuito y evitar la excesiva activación del sistema hemostático producida durante la cirugía con CEC por los diferentes mecanismos que se han explicado. A pesar de una máxima anticoagulación con heparina, no se previene completamente la activación de la coagulación y en los primeros minutos de la CEC se ocasiona una rápida e intensa generación de trombina y fibrina, muy superior a la producida por la cirugía sola. Para revertir el efecto anticoagulante de la heparina, una vez finalizada la CEC, se administra protamina que forma un complejo con la heparina ocasionando su inactivación, retornando al estado óptimo de la coagulación. Aunque se administre de forma correcta, la protamina puede tener un efecto rebote con reaparición de la actividad anticoagulante. Por ello, tanto la heparina como la protamina pueden causar alteraciones en la hemostasia durante y tras la CEC (46).

El plasma fresco congelado (PFC) se agrega en la CEC de los neonatos en muchos centros para evitar la coagulopatía por dilución, reducir la pérdida de sangre posoperatoria y atenuar el impacto de los niveles inherentemente bajos de antitrombina III neonatal, aunque la adopción de este enfoque parece estar basado en poca evidencia (40). Las transfusiones de plasma no deben emplearse con la finalidad aislada de aumentar la volemia, sino que se reservan para cuando existan alteraciones de las pruebas de coagulación y el paciente esté sangrando. Normalmente se emplea plasma fresco congelado que tiene una concentración normal de todos los factores de la coagulación y de sus inhibidores naturales (46).

B) La respuesta inflamatoria y sus complicaciones

La respuesta inflamatoria es un fenómeno secundario a toda intervención quirúrgica. Fue descrita ya a principios del siglo XX con el nombre de “shock operatorio” por la similitud de las reacciones con las que presentaban los pacientes politraumatizados. En el caso de la cirugía cardíaca, además de la inflamación ocasionada por la propia agresión quirúrgica, se añade las consecuencias fisiopatológicas derivadas de la circulación extracorpórea, ya que, de hecho, la respuesta inflamatoria originada por la CEC es una de las alteraciones más característica y estudiada de la misma. Esta respuesta inflamatoria inespecífica puede considerarse como el principal problema de la CEC originando lo que se conoce como “síndrome de respuesta inflamatoria sistémica” (SIRS) que puede ocasionar la disfunción de varios órganos o sistemas y propiciar un fallo multiorgánico y hasta la muerte del paciente (47).

Las principales causas de este síndrome de respuesta inflamatoria sistémica asociado a la CEC son el **contacto con las superficies extrañas del circuito de CEC**, el **fenómeno de isquemia-reperfusión** y la **liberación de endotoxinas** principalmente, además del procedimiento quirúrgico en sí mismo, la hemodilución con anemia relativa, la administración de hemoderivados, la administración de heparina y su reversión con protamina y la hipotermia (48).

El **contacto con las superficies artificiales del circuito** activa varias cascadas de proteínas amplificadoras, incluidas las vías de la calicreína y del complemento, además de como ya se ha descrito, las vías de la coagulación y la fibrinólisis (Figura 12). Por tanto, la respuesta inflamatoria sistémica mediada por sistema de contacto se active a través de tres vías: la vía de la quinina-calicreína y la vía del complemento directamente y de forma indirecta, al activar la fibrinólisis se producen niveles elevados de plasmina, una proteasa que además de disolver el coágulo de fibrina, activa al factor XII de la coagulación, que forma parte también de la vía de la calicreína. Este sistema de contacto, vía de defensa primaria por el que se activan las proteínas, es conocido como el sistema de las quininas o de las proteasas.

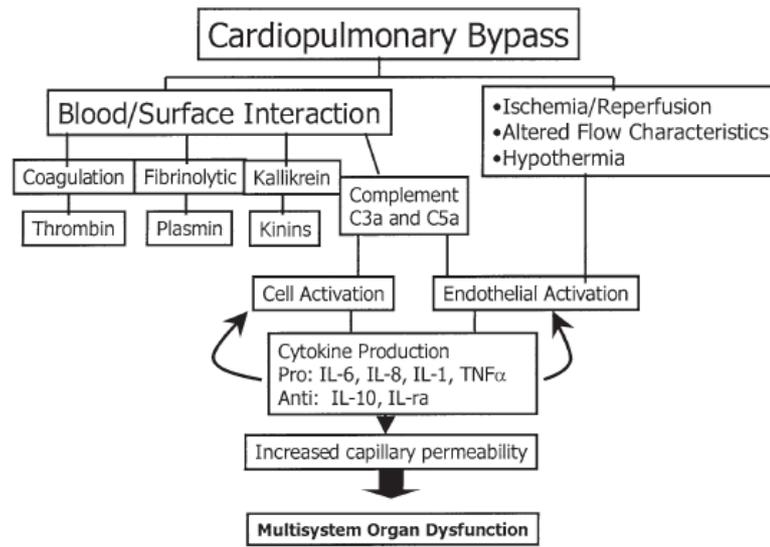


Figura 12. Esquema de la respuesta inflamatoria mediada por la circulación extracorpórea. Imagen tomada de: (48)

1.Vía de la quinina-caliceína:

Los péptidos de quinina como la bradisinina son potentes vasodilatadores generados a partir del sistema de contacto, lo que conducen a la quimiotaxis de neutrófilos y un aumento de la permeabilidad vascular con el consecuente desarrollo de edema tisular y alteración de la microcirculación (49). Al contacto con la superficie de la CEC la precaliceína se convierte en caliceína que activa a su vez la producción de bradisinina (Figura 13). Además de la respuesta al circuito de CEC, se ha encontrado que los niveles plasmáticos de caliceína aumentan significativamente después de la administración de heparina (50). Los efectos biológicos de las quininas se expresan a través de los receptores B1 y B2. Mediada por la activación del receptor B2, la bradisinina puede aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica después de la isquemia-reperfusión, lo que da como resultado la extravasación de plasma con formación de edema y alteración del flujo sanguíneo cerebral (48).

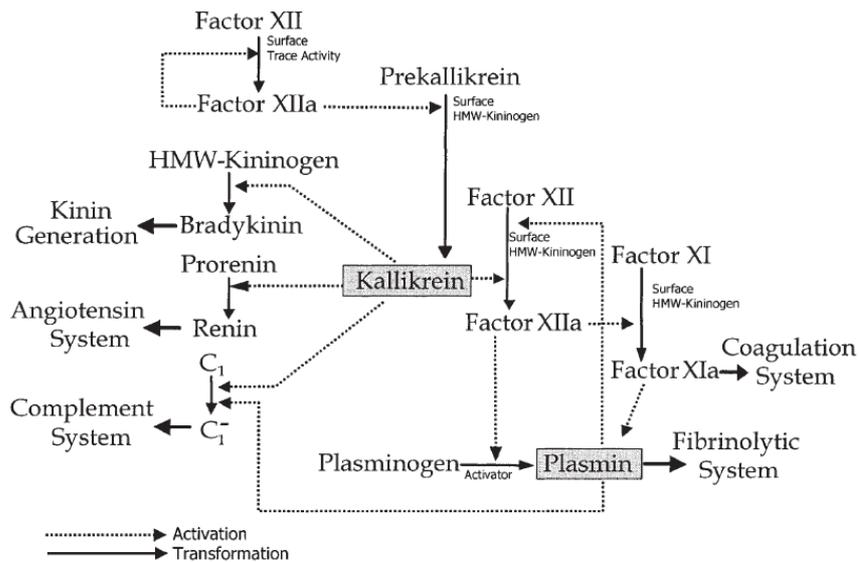


Figura 13. Interrelación entre el sistema de quinina-caliceína, el sistema de coagulación y la fibrinólisis. *Imagen tomada de: (48)*

Existe una estrecha relación entre el sistema de respuesta inflamatoria, la coagulación y la fibrinólisis (Figura 13): durante la CEC, el factor XII se activa por contacto con superficies artificiales, produciendo el factor XIIa, que convierte la precaliceína en caliceína que activa a su vez la producción de bradiquinina. A su vez, la interacción con las superficies, activa la plasmina encargada de la fibrinólisis, pero también se encarga de activar al factor XII.

2. La vía del complemento:

El complemento es uno de los principales efectores de la reacción inflamatoria ocasionada por la CEC. Su activación ocurre tanto a través de la vía alternativa (estimulada por el contacto con una superficie extraña, plasmina, endotoxina y caliceína) como de la vía clásica (activada por el complejo protamina-heparina) (51). Ambas vías acaban con la producción de C3a y C5a. Se han demostrado niveles elevados de C3a a los dos minutos de iniciar la CEC, permaneciendo elevados durante todo el período de CEC, pero no se han

verificado en otras cirugías cardíacas sin CEC (52). Tanto C3a como C5a son dos potentes anafilotoxinas vasoactivas que estimulan la liberación de mediadores inflamatorios (IL-1 IL-6, TNF), alterando la contracción de la musculatura lisa, la permeabilidad vascular y produciendo la activación, degranulación y adhesión de neutrófilos, así como favoreciendo la agregación plaquetaria (53). Pocos neutrófilos se adhieren a las paredes del circuito, sin embargo, sufren una importante activación a partir de los sistemas plasmáticos de contacto y del complemento. La interacción de los neutrófilos activados con las células endoteliales hace que estos enlentezcan su circulación, se adhieran a la pared endotelial y transmigren al espacio extravascular donde liberan sus gránulos de sustancias vasoactivas, radicales libres de oxígeno, mediadores inflamatorios, ... que favorece el aumento de permeabilidad del endotelio y da lugar a la aparición de edema intersticial. Este proceso de interacción neutrófilo-endotelio es complejo y mantenido por moléculas de adhesión (e.j. ELAM-1, ICAM-1, VCAM-1, ...). Los niveles plasmáticos de moléculas de adhesión producidas por los neutrófilos han demostrado ser mayores en niños sometidos a cirugía cardíaca abierta en comparación con los adultos (54).

La CEC por tanto induce cambios importantes en los leucocitos: al inicio disminuye su número al adherirse a las paredes del circuito, pero después aumentan rápidamente como respuesta a la reacción inflamatoria (55). En cuanto a los neutrófilos, hasta un 50% son secuestrados en el territorio capilar pulmonar durante la CEC y son los principales responsables del daño pulmonar provocado por la CEC (46).

En definitiva, el sistema de proteasas plasmáticas (sistema de contacto) facilita la reacción inflamatoria activando leucocitos y plaquetas y facilitando la

labor del sistema inmune mediante la vasodilatación, provocando un aumento de la permeabilidad capilar.

Otras de las causas principales de SRIS durante la CEC es el **fenómeno isquemia-reperfusión**, fenómeno muy complejo en el que participan diferentes vías. Durante la CEC y asociado a un flujo no pulsátil, se produce una primera etapa de isquemia tisular, debido a que las demandas celulares superan el aporte sanguíneo. En esta fase, el metabolismo celular se transforma de aerobio a anaerobio. Sin embargo, esta fase anaeróbica es incapaz de mantener las demandas de energía de las células por lo que aumenta la producción de lactato y la acidosis (56). Además, este déficit de energía conlleva a la disfunción de las bombas ATP-asa, como la bomba Na^+/K^+ , aumentando la concentración intracelular de sodio, y consecuentemente, de calcio. A continuación, en la fase de reperfusión, se restaura de nuevo el flujo sanguíneo y es cuando aparecen las consecuencias metabólicas derivadas de la fase de isquemia, se “lavan” los metabolitos tóxicos celulares. Se corrige rápidamente la acidosis gracias al intercambiador $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ y el cotransportador $\text{Na}^+ - \text{HCO}_3^-$, favoreciendo el acúmulo de Na^+ intracelular que provoca el paso de agua al interior de la célula, facilitando el edema. Por tanto, en la fase de reperfusión aparece edema celular y edema endotelial (57). Además, durante la reperfusión, la llegada de nuevo de oxígeno a los tejidos produce la liberación de radicales libres de oxígeno que ocasionan daños celulares a nivel de DNA, lípidos y proteínas y la activación de las plaquetas y de la respuesta inflamatoria (inducen la producción de moléculas de adhesión y citoquinas) (58).

El endotelio juega un papel importante en este fenómeno, ya que, durante la fase de isquemia, las células endoteliales se activan y liberan citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF α) que atrae a los neutrófilos. Estos neutrófilos, durante la fase de reperfusión, liberan diversas sustancias tóxicas para los tejidos reperfundidos (entre ellos las células endoteliales), incluidos radicales libres de oxígeno, enzimas proteolíticas (proteasas, elastasas, ...). El daño a las células endoteliales produce alteraciones en la contractilidad, interfiere con los mecanismos antitrombóticos del endotelio y es capaz de inducir una respuesta inflamatoria que condiciona el aumento de la permeabilidad capilar y favorece la adhesión plaquetaria y la traslocación de más leucocitos hacia el tejido reperfundido (56)(58). Este fenómeno afecta a intestino, riñones, cerebro y miocardio principalmente.

Otro de los motivos por lo que la respuesta inflamatoria sistémica aumenta por la circulación extracorpórea deriva de la liberación de **endotoxinas**. Éstas son lipopolisacáridos de la pared celular de bacterias gram negativas. La CEC es una fuente importante de endotoxinas. Su origen es incierto, aunque la hipótesis más apoyada se basa en la hipoperfusión del territorio hepato-esplénico durante la CEC que conlleva a la alteración de la permeabilidad intestinal favoreciendo la traslocación bacteriana de estos fragmentos desde el intestino al torrente sanguíneo. Las endotoxinas actúan activando el complemento a través de la vía extrínseca, activando a los neutrófilos así como siendo un estímulo para macrófagos, monocitos, linfocitos y células endoteliales para la producción de citoquinas proinflamatorias (48). Entre las citoquinas más relacionadas con la CEC se encuentran: la IL-6, producida por los linfocitos T, células endoteliales y

monocitos; IL-8, potente inductor de la adhesión de neutrófilos con un papel fundamental a nivel pulmonar; y TNF α , segregado por los macrófagos activados con un papel fundamental en el daño pulmonar. Dentro del sistema de autorregulación de respuesta inflamatoria, la IL-10, tiene efectos antiinflamatorios (56)(59).

REPERCUSIONES ESPECÍFICAS DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA

- El **corazón** es el órgano afectado en primer lugar por la isquemia del período de pinzamiento. Esto deriva en una situación de isquemia-reperfusión, que, sumado a la propia agresión quirúrgica derivada de la intervención, conlleva una respuesta inflamatoria local mediada por el endotelio cardíaco isquémico a través de TNF α y otras citoquinas. Éstas tienen un efecto depresor en el miocardio. Por tanto, esta respuesta inflamatoria puede ocasionar el origen del fallo cardíaco postoperatorio.
- El **pulmón** se perfunde parcialmente durante la CEC por las arterias bronquiales. Este órgano es una importante fuente de producción de moléculas inflamatorias y, a su vez, es diana de las mismas. El bypass altera las resistencias pulmonares, la relación ventilación perfusión, el efecto del surfactante (mayor susceptibilidad de aparición de microatelectasias) y la permeabilidad vascular con aparición de edema intersticial. El daño pulmonar se conoce como «pulmón de bomba o pulmón de CEC» y se debe tanto a fenómenos de isquemia-reperfusión como inflamatorios.
- El **riñón** y su función postoperatoria está influenciado por alteraciones de la perfusión en el postoperatorio inmediato secundarias a episodios de bajo gasto

cardíaco. A su vez, el fallo renal contribuye a la retención de líquidos y empeoramiento del edema intersticial inducido por la respuesta inflamatoria.

- El **intestino** y el **hígado**, al igual que el riñón, condicionan su función por fenómenos de bajo gasto cardíaco. El intestino, más que alterarse por la respuesta inflamatoria, es causante de la misma, ya que su mucosa es muy sensible a la isquemia y a fenómenos de hipoperfusión que pueden ocurrir durante la CEC, liberando endotoxinas por traslocación bacteriana que activen distintas vías de amplificación de la respuesta inflamatoria.
- El **cerebro** es un órgano muy sensible a las alteraciones de la perfusión que ocurren durante la CEC. Las lesiones neurológicas en la población pediátrica son generalmente isquémicas, aunque a ello hay que añadir los efectos de la respuesta inflamatoria que dan lugar a edema cerebral (46).

Aunque estos aspectos descritos de la respuesta inflamatoria sistémica afectan a todas las edades, hay que tener en cuenta que los pacientes más jóvenes y de menor tamaño son más susceptibles a la respuesta inflamatoria a la CEC por varias razones: demandas metabólicas más altas, reactividad pulmonar aumentada y sistemas de órganos inmaduros con homeostasis alterada. Además, los neonatos y lactantes, tienen un mayor riesgo de desarrollar SRIS debido a la enorme disparidad entre el tamaño del circuito de CEC y el paciente, con volúmenes del circuito de derivación a menudo del 200 % al 300% mayor que el volumen de sangre circulante del paciente. Esto asociado a la mayor demanda metabólica de los lactantes también requiere tasas de flujo de bomba más altas, por lo que la combinación de un circuito de CEC relativamente más grande y mayores tasas de flujo necesarias, resulta en una mayor exposición de la sangre a

la superficie extraña del circuito de derivación y sus consecuencias en la activación del SRIS, determinante en la morbimortalidad asociada a la circulación extracorpórea (48).

Entre las medidas que se emplean en la población pediátrica para intentar reducir esta respuesta inflamatoria sistémica se encuentran:

- Corticoides: parece obvio como tratamiento si la causa es un fenómeno inflamatorio pero lo cierto es que los resultados en adultos no son concluyentes. Los posibles efectos beneficiosos se han descrito en niños. Esto apoya la diferencia del SRIS entre niños y adultos. Los corticoides disminuyen la actividad del complemento y la liberación de endotoxinas. Además, el tratamiento previo al bypass con corticoides disminuye los niveles de citoquinas proinflamatorias circulantes (IL-1, IL-6, IL-8, TNF α) y aumenta los niveles de IL-10 (antiinflamatoria) (60). Además de estas ventajas se ha demostrado un descenso significativo de los niveles de troponinas que podría relacionarse con un efecto cardioprotector (61). Los glucocorticoides pueden reducir significativamente los niveles plasmáticos de mediadores inflamatorios, pero la falta de beneficios clínicos establecidos hace sea imposible recomendar esta terapia con evidencia (62).
- Ultrafiltración: la fuga capilar debida a la CEC es mayor en niños que en adultos, por lo que el uso de técnicas de ultrafiltración es habitual en la CEC pediátrica y neonatal (>90 % de los casos). Se intercala un hemofiltro en el circuito de CEC que permite aclarar moléculas de bajo peso molecular respetando la osmolaridad del suero (puesto que no se filtran las proteínas) y elimina moléculas proinflamatorias (citoquinas, fragmentos del sistema de

complemento), además de sales y glucosa. Existen dos tipos de ultrafiltración: convencional (CUF) y modificada (MUF). Se diferencian en el momento de realizarlas y al lugar donde se evacúa la sangre. En la ultrafiltración modificada (MUF) la sangre procedente de la cánula arterial del paciente entra al hemofiltro y se devuelve directamente a la vena cava superior. Se realiza al finalizar la CEC durante 10-20 minutos, antes de administrar la protamina. Entre los efectos beneficiosos de la ultrafiltración destaca: el aumento del hematocrito, reducción de citoquinas, mejoría de la perfusión miocárdica y disminución de las resistencias pulmonares con mejoría de la función del ventrículo derecho. En los pacientes en los que se ha realizado MUF tras el bypass se ha constatado menos cantidad de agua corporal total, niveles de interleukina 8 y complemento en sangre menores, mayor concentración de factores de coagulación, menores necesidades transfusionales y recuperación precoz de la presión arterial, función pulmonar y actividad metabólica cerebral (63) (64).

C) Alteraciones pulmonares

Después de la cirugía cardíaca, la capacidad residual funcional (CRF) generalmente disminuye en un 40-50% durante las primeras horas después de la extubación, a diferencia de otros tipos de cirugía donde la CRF se reduce en aproximadamente un 20% después de la extubación (65). La etiología de este efecto y del resto de las alteraciones pulmonares acaecidas tras la cirugía cardíaca con bypass, se relacionan con mecanismos inflamatorios y derivan en su mayor medida de la CEC; pero, además existen otros factores, relacionados con la cirugía independientes de la CEC, que pueden contribuir al daño pulmonar.

EFFECTOS NO DEPENDIENTES DE LA CEC

Entre los factores no asociados a la CEC hay que mencionar los efectos de la anestesia, de la propia cirugía y de la administración de hemoderivados:

- Anestesia general: causa alteraciones respiratorias en cualquier cirugía y por diferentes motivos. Durante la inducción, la anestesia general y la relajación muscular en decúbito supino disminuyen la CRF, condicionando el cierre de las vías respiratorias de las zonas dependientes del pulmón, produciendo el desarrollo de atelectasias. En estas zonas, se produce una alteración de la ventilación-perfusión y un aumento del shunt intrapulmonar que da lugar a hipoxemia (66). Además, la ventilación mecánica durante la anestesia está asociada a otras lesiones como el atelectrauma, barotrauma, volutrauma y biotrauma. Éste último concepto se explica por la liberación de mediadores inflamatorios en el pulmón debido al estrés mecánico de la ventilación mecánica (67). El papel de la ventilación mecánica durante la anestesia y concretamente durante la CEC será abordado profundamente en el siguiente capítulo.
- Efectos de la cirugía: se relacionan con la mecánica ventilatoria, ya que la incisión quirúrgica produce alteraciones a nivel de la caja torácica que condiciona una alteración de la dinámica pulmonar. Se produce una disminución de la compliancia estática y dinámica, una disminución de la elastancia y un aumento de la resistencia. Esta alteración de la mecánica pulmonar se ha asociado a una disminución de los volúmenes y flujos pulmonares (68). Así, el FEV1 (volumen espirado en el primer segundo) y la CVF (capacidad vital forzada) disminuyen de manera significativa, incluso hasta más del 50% de los valores preoperatorios (69). Estos cambios pueden persistir hasta más

de 3,5 meses después de la cirugía (70). A nivel clínico, esto se traduce como un patrón restrictivo con una disminución de la fuerza inspiratoria y de la expansión torácica, dando lugar a una ventilación con volúmenes corrientes bajos y frecuencias respiratoria altas, con el consiguiente aumento del trabajo respiratorio y del consumo de oxígeno. Estas alteraciones son más frecuentes en toracotomías laterales que en la esternotomía, que es menos dolorosa y que afortunadamente es la incisión más frecuente en cirugía cardíaca (69).

- Trasfusión de hemoderivados: La lesión pulmonar producida por transfusión o TRALI (*transfusion related acute lung injury*) se caracteriza por hipoxemia aguda ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$) y edema agudo de pulmón no cardiogénico durante y tras la administración de derivados hemáticos (71). Esta entidad puede aparecer hasta seis horas después de la transfusión, aunque normalmente aparece en las primeras dos horas tras la misma (72). Se trata de una entidad infrecuente, aunque poco conocida por lo que probablemente subestimada, con una incidencia en la edad pediátrica de 1/2.000 transfusiones, siendo actualmente la principal causa de mortalidad asociada con la transfusión (73). Esta agresión pulmonar producida por transfusión, con etiopatogenia aún no bien conocida, se ha relacionado con dos vías: TRALI inmune (debido a la presencia de anticuerpos antileucocitarias del donante que inducen el secuestro y la activación de monocitos y neutrófilos a nivel pulmonar, más frecuentemente relacionado con las transfusiones de plasma) y TRALI no inmune (debido a la liberación de sustancias citotóxicas por hematíes y plaquetas, que activen igualmente a neutrófilos). Ambos conllevan la activación de células inflamatorias a nivel pulmonar, provocando daño endotelial y aumento de la permeabilidad capilar (74). El diagnóstico diferencial en un

paciente que desarrolla bruscamente insuficiencia respiratoria hipoxémica tras una transfusión se debe hacer con sobrecarga hemodinámica, reacción anafiláctica, reacción hemolítica transfusional y contaminación bacteriana de los productos hemáticos (72).

EFFECTOS DEPENDIENTES DE LA CEC

Los de mayor repercusión a nivel pulmonar y, por tanto, el objeto de nuestro estudio, son:

- **Respuesta inflamatoria:** los pulmones son la principal diana de la respuesta inflamatoria asociada a la CEC. La respuesta inflamatoria a nivel pulmonar está mediada especialmente por el fenómeno isquemia-reperfusión, aunque también participa el sistema de contacto de la sangre con el circuito y su consecutiva activación de la vía del complemento, de la calicreína y de la fibrinólisis. El pulmón es un órgano excluido durante la CEC. En condiciones normales, la perfusión pulmonar está mediada por las arterias pulmonares principalmente y en menor medida por las arterias bronquiales. Al clampar la aorta queda exclusivamente perfundido por las arterias bronquiales, que supone tan sólo el 1-2% del gasto cardíaco (75)(76). Esto supone una isquemia relativa para este órgano lo que genera mediadores inflamatorios (por las células endoteliales, entre otras) que atraen y activan a neutrófilos y macrófagos alveolares, principal fuente de citoquinas proinflamatorias: factor de necrosis tumoral (TNF α) e interleuquinas (IL-6, IL-8). Estas células, además, generan moléculas de adhesión que favorecen la interacción de los propios neutrófilos al endotelio. Con la perfusión tras finalizar el bypass, las moléculas de adhesión conllevan a un secuestro de los neutrófilos en la

vasculatura pulmonar, con la consiguiente producción de radicales libres de oxígeno y enzimas proteolíticas como la elastasa que provocan lesión endotelial, epitelial e intersticial y destrucción de surfactante (77)(78). La lesión del endotelio pulmonar causa una alteración de la membrana alveolo-capilar con aumento de la permeabilidad vascular, edema intersticial y pulmonar, dando lugar a alteraciones de la relación ventilación-perfusión, hipoxemia y aumento de las resistencias vasculares periféricas, que en casos graves puede llegar a producir un verdadero síndrome de distrés respiratorio. Este cuadro, conocido como pulmón de CEC, es un cuadro superponible a un edema pulmonar no cardiogénico o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Cuanto más larga sea la CEC, mayor será esta situación. Se cree que este fenómeno se produce en mayor o menor grado en todos los pacientes sometidos a CEC y hasta un 25% presentan insuficiencia respiratoria significativa sin asociar disfunción cardíaca grave (79). Generalmente este edema no se detecta por pruebas diagnósticas convencionales, la expresión clínica de este cuadro suele ser la disminución de la distensibilidad y la disminución del intercambio de gases. En el caso de que la respuesta inflamatoria sobrepase los mecanismos antiinflamatorios puede dar lugar a una lesión pulmonar aguda (ALI) o evolucionar hacia un cuadro clínico más severo de SDRA. La ALI se define por hipoxemia establecida con PaO_2/FiO_2 entre 200 – 300 mmHg, infiltrados alveolares bilaterales en la radiografía de tórax y edema pulmonar no cardiogénico con presión de enclavamiento capilar pulmonar disminuida. El SDRA es una situación similar, pero se diferencia de la ALI por el grado de hipoxemia, que en este caso se establece con $PaO_2/FiO_2 < 200$ mmHg (46)(79).

- **Cese de la ventilación mecánica durante la CEC:** para proporcionar al cirujano una visión óptima del campo quirúrgico tradicionalmente los pulmones se mantenían en apnea. Esto implica alteraciones en el parénquima pulmonar por el colapso alveolar y/o alteración en la producción de surfactante, entre otros mecanismos lo que ocasiona la formación de atelectasias y el acúmulo de secreciones, que se incrementan por las retracciones quirúrgicas realizadas por parte de los cirujanos. La atelectasia es un factor esencial en la respuesta inflamatoria local y sistémica y exacerba la ocasionada por la propia CEC (65), de ahí surge nuestra hipótesis de trabajo que se desarrolla ampliamente en el siguiente capítulo.

Otros factores dependientes de la CEC que influyen a nivel pulmonar son:

- **Protamina:** empleada para contrarrestar el efecto de la heparina administrada durante la CEC puede afectar a la función pulmonar. Este fármaco, liberador de histamina, produce de forma frecuente reacciones menores tras su administración como rash o hipotensión transitoria, pero en ocasiones puede conllevar a complicaciones graves como edema agudo de pulmón no cardiogénico, hipertensión pulmonar, hipotensión arterial sistémica mantenida y reacciones anafilácticas (80)(81).
- **Hipotermia:** el descenso de temperatura durante la CEC enlentece todos los procesos y reacciones metabólicas, lo que reduce significativamente el consumo de sustratos metabólicos y de oxígeno, permitiendo una mejor tolerancia a la isquemia por parte de órganos vitales como el cerebro y el corazón. Pero los efectos secundarios a la hipotermia incluyen un aumento de la permeabilidad capilar a nivel pulmonar y activación de la respuesta

inflamatoria a través del complemento, neutrófilos y monocitos. Además, contribuye a la coagulopatía y a la disfunción hepática, cardíaca y renal (82).

Debido a estos efectos descritos, las complicaciones pulmonares más frecuentes tras la cirugía cardíaca son atelectasias, derrame pleural, neumotórax, hipertensión arterial pulmonar, edema pulmonar no cardiogénico (o pulmón de CEC) y edema pulmonar agudo por disfunción cardíaca. En el período postoperatorio aparecen siempre alteraciones pulmonares en mayor o menor grado, por muy buena que sea la evolución y son mayores en el paciente pediátrico que en el adulto por la exposición a volúmenes de cebado relativamente mayores durante la CEC, que contribuye al edema pulmonar al disminuir la presión oncótica del plasma por la dilución de las proteínas plasmáticas (48).

Claramente, todos los tejidos y órganos sufren una isquemia relativa en la derivación cardiopulmonar porque el flujo de sangre no es fisiológico al no ser pulsátil (83) (84), de ahí la activación de la cascada de la inflamación derivada de este sufrimiento. Por supuesto, esto afecta a todo el cuerpo, pero la mayoría de los estudios que abordan este aspecto se han centrado en los pulmones (79)(85)(86). Esto es comprensible porque las complicaciones pulmonares se encuentran entre las causas más comunes e importantes de una recuperación tórpida después de una cirugía cardíaca. Además, los pulmones se consideran un órgano diana de la respuesta a la CEC por las siguientes razones:

- Son órganos bastante frágiles y se dañan fácilmente.
- Pueden generar cantidades considerables de mediadores inflamatorios, ya que son órganos relativamente grandes y muy ricos en material

inmunológico (lo que puede explicar el pobre resultado a largo plazo del trasplante de pulmón en comparación con otros órganos).

- Normalmente, todo el gasto cardíaco fluye a través de los pulmones después de la finalización del bypass cardiopulmonar, de modo que los mediadores inflamatorios generados en los pulmones pueden extenderse fácilmente al resto del cuerpo y empeorar la reacción inflamatoria sistémica.

Los problemas anteriores, cuando se combinan, no solo explican por qué las complicaciones pulmonares son tan comunes en la cirugía cardíaca (aunque, a menudo, subclínicas), sino que también sugieren que la lesión pulmonar puede ser un contribuyente importante a la reacción inflamatoria sistémica que se observa después del bypass cardiopulmonar. Este concepto ha generado varios estudios para investigar diferentes formas de minimizar la lesión pulmonar en el bypass y evaluar si estas reducirían esta respuesta inflamatoria sistémica.

En conclusión, son varios los factores que influyen en la función pulmonar en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con bypass cardiopulmonar, pero sin duda, los de mayor repercusión son la **respuesta inflamatoria secundaria a la CEC** y el **cese de la ventilación mecánica durante la CEC**. La relación entre ambos será nuestro objeto de estudio y se desarrolla en el siguiente capítulo.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

CAPÍTULO II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La respuesta inflamatoria ocasionada por la CEC tiene repercusión sistémica y pulmonar. El pulmón es diana, pero a la vez participa activamente en el desarrollo de la misma. Esto implica que las citoquinas proinflamatorias generadas tras el contacto con las superficies del bypass y los fenómenos de isquemia-reperfusión, afectan al pulmón (pulmón de CEC) (87)(88); pero a su vez, el pulmón, afectado por la ventilación mecánica de la cirugía y el cese de la misma durante el bypass, supone la producción de citoquinas y mediadores que incrementan la respuesta inflamatoria ya ocasionada por la CEC (89)(90).

1. Daño pulmonar asociado a la ventilación mecánica en cirugía cardíaca

De manera general, la lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica (VILI) es el resultado de varios mecanismos: **atelectrauma** (daño alveolar ocasionado por el desreclutamiento y posterior apertura de alveolos colapsados), **barotrauma** (desarrollo de aire extraalveolar debido al empleo de presiones altas en la vía aérea en el reclutamiento), **volutrauma** (daño ocasionado por la sobredistensión alveolar asociada a altas presiones en la vía aérea, ocasionando edema pulmonar y aumento de la permeabilidad capilar) y **biotrauma** (respuesta inflamatoria local y sistémica del pulmón frente a la lesión tisular producida por volutrauma y atelectrauma) (91–93). Una vez realizada esta categorización, hay que señalar que estos mecanismos están íntimamente relacionados unos con otros.

Tradicionalmente, desde los inicios del bypass cardiopulmonar, los pulmones se han dejado de ventilar una vez entrados en CEC, pues se asume que,

su función de oxigenación y ventilación la realiza la máquina de circulación extracorpórea. Este cese de la ventilación mecánica proporciona al cirujano una visión óptima del campo quirúrgico y les permite trabajar de manera más cómoda (94). Sin embargo, mantener los pulmones en apnea conlleva al colapso alveolar con efectos deletéreos como el desarrollo de atelectasias, pérdida de surfactante, edema pulmonar hidrostático, disminución de la complianza, aumento de secreciones y una mayor incidencia de infección postoperatoria (90). Además, antes de finalizar la CEC, se precisan maniobras de reclutamiento para lograr de nuevo la apertura de los alveolos, con la implicación de presiones y volúmenes más altos que en la ventilación convencional.

2. Explicación adicional a la respuesta inflamatoria de la CEC

Aplicando los mecanismos de lesión pulmonar inducidos por VM a la cirugía cardíaca con bypass cardiopulmonar, en el que se cesa la ventilación durante el mismo, el **atelectrauma** se produce por el cierre y reapertura cíclica de las unidades alveolares y da lugar a fenómenos de carácter inflamatorios (91). Durante este cierre y reapertura de los alveolos en las regiones atelectasiadas, las células del endotelio pulmonar están expuestas a un estrés mecánico por cizallamiento que afecta a las proteínas estructurales de la membrana alveolocapilar, los canales iónicos y el citoesqueleto celular, alterando la permeabilidad y dañando al endotelio. No está claro cómo las fuerzas mecánicas se traducen en señales bioquímicas. Las teorías más aceptadas se basan en la implicación de mecanorreceptores y canales sensibles al estiramiento que activa la cascada inflamatoria y produce la liberación de citoquinas y otros mediadores proinflamatorios (65)(92). Los neutrófilos se adhieren al endotelio pulmonar

dañado y migran a través de la membrana alveolocapilar hacia el alveolo. Desde ahí, los macrófagos alveolares producen IL 6, IL 8, IL 10 y TNF α , dando lugar a la quimiotaxis y activación local de los neutrófilos, que liberan enzimas proteolíticas (elastasa, proteasas,), radicales libres de oxígenos y mediadores proinflamatorios (**biotrauma**). Este mecanismo amplifica la respuesta inflamatoria ocasionada por el fenómeno de isquemia-reperfusión pulmonar durante la CEC. Esta respuesta inflamatoria exagerada no se limita al espacio alveolar, sino que en diferentes investigaciones se ha demostrado que pasan a la circulación sanguínea y provocan una respuesta inflamatoria sistémica, ocasionando un perfil hemodinámico por daño endotelial caracterizado por disminución de las resistencias vasculares sistémicas, hipotensión arterial y necesidad de drogas vasopresoras (65)(95)(96). En estudios realizados tanto en animales como humanos, se ha demostrado el aumento de citoquinas inflamatorias (TNF, IL-6, IL-8, entre otras) además de neutrófilos activados en el lavado bronquioalveolar de pacientes sometidos a bajos niveles de PEEP que aumentan la incidencia de atelectrauma (97)(98).

Los pulmones colapsados deben ser reexpandidos antes de finalizar la CEC, empleando maniobras de reclutamiento con presiones más altas que en la ventilación habitual. De hecho, se han recomendado presiones de inflado (presión positiva continua en las vías respiratorias) de hasta 40 cmH₂O mantenidas durante varios segundos, a menudo repitiendo esta maniobra más de una vez (99). Otro método, todavía más agresivo, que se ha empleado para la reexpansión consiste en comprimir manualmente la bolsa autoinflable del circuito del respirador para insuflar presión positiva inspiratoria (PIP), con relativa fuerza hasta que los pulmones aparecen completamente expandidos, sin saber cuánta presión se genera. Sin embargo, la reexpansión no es necesario realizarla de una

manera tan enérgica por el riesgo de barotrauma. El **barotrauma**, entendido como la fuga de aire extraalveolar debido a la ruptura alveolar, se produce cuando el estrés que ocasiona las presiones altas a nivel alveolar, excede las propiedades de tensión máximas de las fibras de colágeno, conllevando a su ruptura. Las consecuencias son inmediatas: neumotórax, enfisema pulmonar intersticial, neumomediastino, ... (100)

Una de las estrategias más aceptadas y menos agresiva para el reclutamiento alveolar, propuesta por Hodgson et al (101)(102), consiste en aumentar tanto la presión positiva inspiratoria como la presión positiva al final de la espiración (PIP y PEEP), de forma gradual, paralela entre sí, de tal manera que la diferencia de presión entre ambas (ΔP , presión diferencial, de distensión o *driving pressure*), se mantenga constante. Este variable refleja el grado de estiramiento del pulmón, de manera que cuanto mayor sea ΔP , mayor tensión en el parénquima pulmonar y consecuentemente, mayor respuesta inflamatoria (103). Típicamente, este ΔP se fija en 15 cmH₂O mientras que la PIP y la PEEP

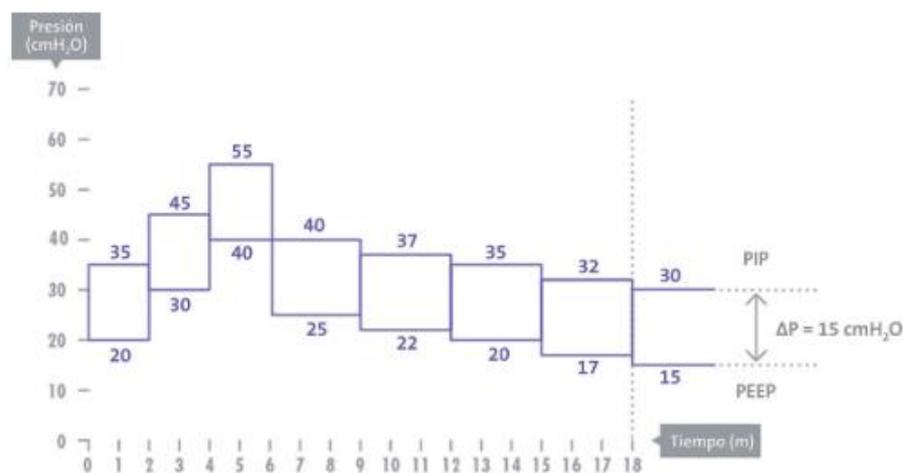


Figura 14. Maniobra de reclutamiento Hodgson et al. PEEP = presión positiva al final de la espiración. PIP = Pico de presión inspiratoria. ΔP = presión diferencial (PIP-PEEP).
Imagen tomada de: (104)

aumentan gradualmente hasta un máximo de 30 y 15 cmH₂O, respectivamente (104) (Figura 14).

Sin embargo, aunque esta estrategia puede minimizar el trauma de la reexpansión, no puede deshacer el daño ya causado por el colapso mantenido de los pulmones a lo largo de la duración de la circulación extracorpórea.

Al reiniciar la ventilación mecánica tras su cese durante bypass, el daño pulmonar está ocasionado por la sobredistensión pulmonar debida a las altas presiones (**volutrauma**), más que por las presiones altas propiamente (barotrauma) (91). El exceso de distensión de los alveolos para transformar altas presiones pulmonares provoca estiramiento de la membrana basal. Hay numerosas evidencias de que la sobredistensión pulmonar durante la VM ocasiona disrupción del epitelio alveolar, aumento de la permeabilidad y edema alveolar (92)(105)(106). Varios estudios experimentales han descrito la relación de la distensión mecánica de la membrana alveolocapilar y la producción de mediadores inflamatorios (107)(108), por lo que el volutrauma contribuye junto al atelectrauma al desarrollo del biotrauma.

De esta manera, la inflamación pulmonar inducida por la VM es el resultado del trauma mecánico y biológico. El trauma mecánico se refiere al estrés relacionado con la sobredistensión alveolar debido a grandes volúmenes corrientes (volutrauma) o presiones (barotrauma). Este estrés se produce particularmente en las áreas atelectasiadas, favorecidas por el cese de la VM durante el bypass, donde el volumen corriente o la presión aplicada llega a menos unidades alveolares. Tanto las fuerzas mecánicas de cizallamiento entre los alveolos abiertos y cerrados como la sobredistensión de los alveolos

desencadenan una respuesta inflamatoria local y sistémica (biotrauma). Por ende, la ventilación mecánica no sólo ocasiona un trastorno estructural del pulmón, sino que también puede disparar la cascada inflamatoria con la liberación de mediadores proinflamatorios que actúan a nivel sistémico con afectación de los diferentes órganos y sistemas (96)(100) (Figura 15).

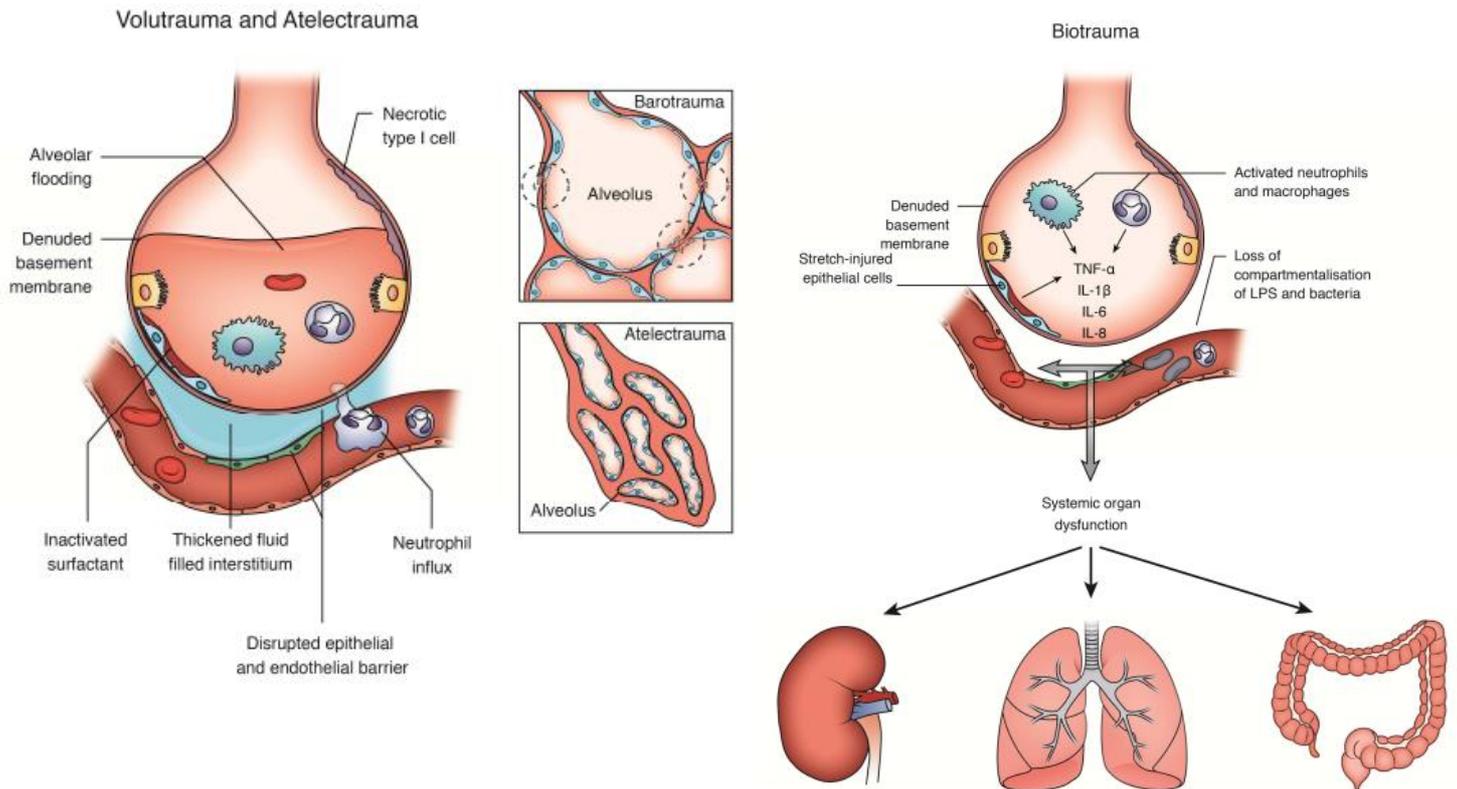


Figura 15. Consecuencias del volutrauma, atelectrauma y biotrauma: el volutrauma y el atelectrauma dan como resultado una interrupción de la barrera alveolocapilar y una mayor permeabilidad. La acumulación intraalveolar de neutrófilos, otros leucocitos y eritrocitos también se asocia con una función de barrera endotelial y epitelial alterada. Las fuerzas mecánicas también inducen un aumento de mediadores proinflamatorios (incluidos IL-1 β , factor de necrosis tumoral alfa, IL-8 e IL-6) en los alveolos. La pérdida de la integridad de la membrana alveolocapilar resulta en la liberación de estos mediadores en la circulación sistémica, donde pueden desempeñar un papel en la disfunción de órganos diana. *Imagen tomada de:* (96)

3. Intentos de mejorar la respuesta inflamatoria de origen pulmonar

- Las maniobras de reclutamiento con control de la presión de distensión, como la propuesta por Hodgson, son un intento de mejorar la lesión pulmonar inducida por la reexpansión (volutrauma y barotrauma) puesto que se ha demostrado la relación que existe entre la distensión mecánica de la membrana alveolocapilar y la producción de citoquinas proinflamatorias(107)(108). Aun así, estas maniobras no pueden deshacer el daño ocasionado a los pulmones por mantenerse colapsados a lo largo de la duración del bypass y el consecuente efecto proinflamatorio del atelectrauma.
- Una forma de minimizar la lesión pulmonar sería evitar el fenómeno de isquemia-reperusión a nivel pulmonar. Esto puede lograrse manteniendo el flujo sanguíneo pulmonar en el bypass, lo que requiere un circuito adicional que desvíe la sangre del circuito de CEC habitual y la lleve directamente a la circulación pulmonar. De hecho, se ha demostrado que esto reduce la respuesta inflamatoria sistémica mostrando niveles más bajos de citoquinas circulantes(109)(110). Sin embargo, esto complica la cirugía y en la práctica no se utiliza.
- Una forma práctica de proteger contra las consecuencias inflamatorias del atelectrauma y posterior volutrauma y barotrauma, sería mantener la ventilación mecánica durante el bypass. Desde Magnusson en 1998, que demostró el aumento de atelectasias, edema pulmonar y disminución de la distensibilidad por el colapso alveolar que sufrían los pacientes en CEC (111) y sus consecuencias pulmonares y sistémicas que se han descrito previamente, han sido muchos los autores que han

descrito distintas estrategias de VM con la intención de prevenir estos efectos pulmonares y sistémicos.

Las principales **alternativas de ventilación durante la CEC** son:

- Pulmón en apnea, sin ventilar:

Estrategia más cómoda para el cirujano, que conlleva a la disminución de surfactante, aumento de secreciones y colapso alveolar con el aumento de complicaciones derivadas principalmente del atelectrauma y posterior biotrauma (112).

- Presión positiva continua en la vía aérea (CPAP):

Varios estudios han analizado el empleo de CPAP con presiones entre 5 y 15 cmH₂O durante el bypass para prevenir el daño por atelectrauma. Esteve et al analizaron prospectivamente a 2.725 pacientes sometidos a cirugía cardíaca y midieron la relación PaO₂/FiO₂ en diferentes momentos del curso postoperatorio. Hubo diferencias estadísticamente significativas entre supervivientes y no supervivientes, de tal manera que PaO₂/FiO₂ <202 a las tres horas del ingreso en UCI era un predictor independiente de mortalidad (113). Múltiples estudios han analizado la presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) a 5 cm de H₂O durante la CEC en un esfuerzo por mejorar la relación PaO₂/FiO₂ después del bypass, pero la mayoría de ellos no pudo demostrar una diferencia significativa (114)(115). Loekinger et al buscó determinar el efecto de mayores niveles de CPAP comparando CPAP a 10 cm H₂O durante la CEC con pulmones no ventilados, descubriendo que una CPAP más alta mejoró las relaciones de ventilación/perfusión para todas las áreas pulmonares observadas y que los niveles de PaO₂ permanecían significativamente más alto en el grupo de CPAP en

comparación con los no ventilados a las cuatro horas de la finalización de la CEC, sin repercusión a nivel hemodinámico. Además, observó, una tendencia hacia una extubación más temprana en el grupo ventilado con CPAP (116). Aunque estudios con CPAP a 5 cm H₂O no han mostrado ningún beneficio durante la CEC, parece que CPAP a 10 cm H₂O puede ser más efectiva.

- Ventilación a baja frecuencia y bajo volumen corriente:

Diversos estudios han evaluado los efectos de la ventilación protectora en cirugía cardiovascular, basados en la opinión de varios autores que defienden que los efectos mecánicos e inflamatorios de la CEC, y particularmente los responsables de la disfunción pulmonar, se pueden minimizar continuando con la ventilación mecánica durante este tiempo (112). Imura et al examinaron los efectos histológicos en el pulmón durante la CEC con el objetivo de determinar si la ventilación alteraba el parénquima pulmonar. Para ello, sometió a dieciocho cerdos, separados en tres grupos, a 120 minutos de CEC. El grupo de control cesó por completo la ventilación, un segundo grupo fue expuesto a CPAP a 5 cm H₂O y el tercer grupo final se ventiló con frecuencias respiratorias bajas y sin presión positiva al final de la espiración (PEEP). La evaluación histológica del parénquima pulmonar mostró una reducción significativa de atelectasias y edema pulmonar en el tercer grupo, además de una PaO₂ más alta y mejores gradientes de oxígeno alveolar-arteriales post-CEC (117). Más allá de la mejoría en la relación PaO₂/FiO₂, gradiente alveolo-arterial de oxígeno y marcadores histológicos de lesión, hay evidencia convincente que sugiere que la ventilación mecánica durante la CEC también previene el daño inflamatorio mediado a los pulmones. Los mediadores inflamatorios como TNF-alfa, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 y quimiocinas juegan un papel esencial en la lesión pulmonar inducida por CEC, con la consecuente activación de

neutrófilos y la liberación de enzimas (proteasas, elastasas,...) y otros mediadores inflamatorios(77)(78)(88)(92). Beer et al describieron una disminución en la liberación sistémica de MMP (una metaloproteinasa de matriz, implicado en la cascada inflamatoria) en pacientes ventilados a volúmenes corrientes de 3-4 ml/kg, una frecuencia de 10-12 respiraciones por minuto y PEEP de 5 cm H₂O durante la CEC en comparación con los pacientes no ventilados. También encontraron que el grupo ventilado tenía significativamente mayor relación PaO₂/FiO₂ a lo largo del período postoperatorio y una evolución más favorable (118). Este y otros estudios que analizaron otras quimiocinas (119), sugieren el beneficio antiinflamatorio de la ventilación mecánica durante la CEC. Lo mismo ocurrió con el estudio llevado a cabo por Davoudi et al en el que observaron a 100 pacientes sometidos a cirugía coronaria electiva con o sin ventilación mecánica durante la CEC de manera aleatoria. El grupo ventilado recibió un volumen corriente bajo (3 ml / kg) a razón de 12 respiraciones por minuto y 5 cm de H₂O de PEEP durante la CEC, mientras que el grupo control no estaba ventilado. Post-CEC, el grupo ventilado no solo no tuvo niveles más altos de PaO₂, sino que también tuvo beneficios en la mecánica pulmonar, con menor detrimento del volumen espiratorio forzado en un segundo y capacidad vital forzada, siendo también significativa la diferencia en los tiempos de extubación (120). Esto mismo demostraron John et al en un ensayo clínico aleatorizado donde evidenciaron una disminución del agua extravascular y una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo de extubación en pacientes ventilados con volúmenes bajos, sin diferencias el gradiente alveolo-arterial de oxígeno (121).

Aunque no hay grandes ensayos controlados aleatorizados para apoyar la continuación de la ventilación mecánica durante la CEC, múltiples estudios ofrecen resultados convincentes de su potencial beneficio en la evolución postoperatoria de los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular (112). La mayor parte de la evidencia que respalda esta alternativa ha empleado volumen corriente bajo y frecuencias respiratorias bajas (ventilación mecánica protectora) (122).

4. Puntos débiles de estos estudios

Si bien, aunque estos estudios apoyan la ventilación mecánica durante el bypass al demostrar diferencias en la producción de marcadores circulantes proinflamatorios, entre otros efectos analíticos, han sido cuestionados por no traducirse estos hallazgos en resultados clínicamente relevantes (123). Por ejemplo, en el estudio de Davoudi et al (120) en el que demostraron diferencia estadísticamente significativa en los tiempos de intubación, los resultados fueron 5 horas de ventilación en el grupo ventilado frente a 5,5 horas de ventilación en el grupo no ventilado, diferencia clínicamente no relevante. De manera similar, John et al evidenciaron también diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la misma variable (tiempos de intubación postoperatoria), pero los resultados fueron 3,6 horas versus 4,8 horas (121), poco más de una hora de diferencia que en la práctica clínica no resulta muy relevante. Además se cuestiona, que en la mayoría de los estudios analizados que defienden la ventilación mecánica durante el bypass, se basan en diferencias en la relación PaO_2/FiO_2 o en mediadores de la cascada inflamatoria, pero faltan datos que respalden resultados clínicamente significativos como la reducción del tiempo hasta la extubación, la duración más

corta de la estancia en la UCI o la reducción de la incidencia de neumonía (123). Es importante resaltar, que algunos de los estudios que no encuentran diferencias significativas aplicando ventilación durante el bypass con volumen tidal y frecuencia respiratorio concreta, no han empleado una PEEP óptima, por lo que el riesgo de atelectrauma se mantiene (124).

Por otro lado, todos estos estudios han sido realizados en adultos, edad en la que en la mayoría de las ocasiones el curso postoperatorio es favorable sin complicaciones, lo que hace que la importancia de la reducción de los marcadores inflamatorios sea incierta.

5. Diferencias de respuesta inflamatoria entre adultos y niños

¿Por qué creemos que aplicar estas medidas en la población pediátrica y neonatal es diferente? Como ya describimos en la sección 3.B, los pacientes más jóvenes y de menor tamaño son más susceptibles de desarrollar una respuesta inflamatoria mayor a la CEC por varias razones: demandas metabólicas más altas, reactividad pulmonar aumentada agravada por la inmadurez y sistemas de órganos inmaduros con homeostasis alterada.

Los neonatos y lactantes, tienen un mayor riesgo de desarrollar SRIS debido a la gran diferencia entre el tamaño del circuito de CEC y el paciente, con volúmenes del circuito de bypass a menudo del 200 % mayor que el volumen de sangre circulante del paciente. Esto, asociado a la mayor demanda metabólica de los neonatos y lactantes, requiere tasas de flujo de bomba más altas, por lo que la combinación de un circuito de CEC relativamente más grande y mayores tasas de flujo necesarias, desencadena una mayor exposición de la sangre a la superficie

extraña del circuito de derivación y sus consecuencias en la activación del SRIS, determinante en la morbimortalidad asociada a la CEC (48).

Además de la mayor respuesta inflamatoria a la CEC, la necesidad de volúmenes mucho mayores de cebado con respecto al adulto, ocasiona dilución de las proteínas plasmáticas, con disminución de la presión oncótica del plasma y extravasación de líquido desde el espacio intravascular al extravascular, produciéndose un edema intersticial. Por ello, la fuga capilar debida a la CEC es mayor en niños que en adultos.

De esta manera, las principales diferencias de la circulación extracorpórea en el niño respecto al adulto incluyen los volúmenes de cebado, el tipo de flujo y presión de perfusión utilizados, manejo hemodinámico, la temperatura y la ultrafiltración, entre otras (Tabla 2).

| | ADULTO | NIÑO |
|--|---|--|
| Temperatura | Raramente < 32°C | Frecuente 18-20°C |
| Parada cardiocirculatoria | Excepcional | Frecuente (interrupción del Arco, VI hipoplásico) |
| Volumen de cebado (respecto a volemia del paciente) | 25-33 % | Hasta el 200 % |
| Presión de perfusión | 50-80 mmHg | 30-50 mmHg |
| Flujo de perfusión | 50-65 cc/kg/min o 2.5 l/min/m ² | 50-250 cc/kg/min |
| Ultrafiltración | Rara | CUF o MUF |

Tabla 2. Diferencias del bypass cardiopulmonar adulto-pediátrico

III. OBJETIVOS

CAPÍTULO III. OBJETIVOS

Con esta diferencia entre pacientes adultos y pediátricos, resulta interesante investigar si la estrategia de ventilación pulmonar protectora durante el bypass, con resultados analíticos favorables en adultos, pero sin repercusión clínica relevante, muestra datos más llamativos en la edad pediátrica y sobre todo en neonatos y lactantes, puesto que son los que mayor respuesta inflamatoria desarrollan y por tanto los que más se beneficiarían de su reducción. El objetivo principal de este estudio es demostrar esta diferencia en la edad pediátrica. De esta manera, si se demuestran diferencias clínicas con esta estrategia de ventilación en la edad pediátrica, sería interesante plantear estudios posteriores que comparen población pediátrica con población adulta.

Nuestros objetivos en este estudio son:

1. Objetivos principales

- Analizar si los pacientes pediátricos sometidos a ventilación mecánica con parámetros de protección pulmonar durante la circulación extracorpórea en cirugía cardíaca precisan menos soporte con fármacos inotrópicos y vasoactivos en el postoperatorio en comparación con pacientes no ventilados.
- Determinar si los pacientes pediátricos sometidos a ventilación mecánica con parámetros de protección pulmonar durante la circulación extracorpórea en cirugía cardíaca precisan menos tiempo de intubación en el postoperatorio en comparación con pacientes no ventilados.

2. Objetivos secundarios

- Analizar si existen diferencias en el tiempo de estancia de cuidados intensivos entre los pacientes ventilados durante la circulación extracorpórea y los pacientes no ventilados.
- Analizar si existen diferencias en los marcadores inflamatorios entre los pacientes ventilados durante la circulación extracorpórea y los pacientes no ventilados.
- Evaluar las diferencias en parámetros analíticos de disfunción cardíaca entre los pacientes ventilados durante la circulación extracorpórea y los pacientes no ventilados.

IV. HIPÓTESIS

CAPÍTULO IV. HIPÓTESIS

El cese de la ventilación mecánica durante el bypass cardiopulmonar ocasiona atelectrauma, volutrauma y biotrauma a nivel pulmonar, con la consiguiente liberación de mediadores proinflamatorios a la circulación sistémica. Esto ocasiona un perfil hemodinámico y respiratorio inestable, agravando la evolución postoperatoria. En adultos, se han empleado diversas estrategias para evitar el cese la ventilación mecánica, obteniendo buenos resultados en parámetros analíticos respiratorios e inflamatorios con estrategias de ventilación con parámetros de protección pulmonar. Sin embargo, no se han conseguido resultados clínicos significativos que otorguen evidencia a esta práctica.

Los pacientes pediátricos presentan diferencias en aspectos relacionados con la CEC en comparación con los adultos, haciéndolos más susceptibles de desarrollar una respuesta inflamatoria mayor, por tanto, emplear estrategias de protección pulmonar durante la CEC podría mejorar esta respuesta inflamatoria y el perfil hemodinámico y respiratorio que ésta conlleva.

De ahí surge nuestra hipótesis de trabajo:

“La ventilación mecánica con parámetros de protección pulmonar durante la circulación extracorpórea mejoraría los resultados clínicos postoperatorios de neonatos y lactantes sometidos a corrección quirúrgica de cardiopatías congénitas complejas.”

V. MATERIAL Y MÉTODOS

CAPÍTULO V. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio prospectivo, en el que se recoge de forma consecutiva una cohorte de pacientes pediátricos intervenidos de cardiopatía congénita compleja en el Hospital Universitario Virgen del Rocío, a partir del 2020, momento en el cual se instaura un protocolo de ventilación mecánica con parámetros de protección pulmonar durante la circulación extracorpórea. En estos pacientes se recogen datos de la práctica clínica habitual y se compara con una cohorte histórica de pacientes de las mismas características, intervenidos de la misma cardiopatía, pero no ventilados durante la CEC, recogidos en una base de datos del 2017-2019.

2. Cálculo del tamaño muestral

Dada la falta de estudios que existían en población pediátrica en los que basarnos para predeterminar la muestra y la baja incidencia de cardiopatías congénitas complejas, no fue posible un cálculo previo del tamaño muestral. Por este motivo, hemos decidido delimitar el estudio con un marco temporal prospectivo de un año y valorar los resultados de forma comparativa con el grupo control para decidir si se precisa un mayor reclutamiento de pacientes. Hemos aplicado los criterios de selección indicados a continuación.

3. Población de estudio

Los pacientes de estudio fueron seleccionados de los pacientes pediátricos intervenidos de cirugía cardiovascular con circulación extracorpórea en un único centro (Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla), intervenidos por el mismo equipo de

cirujanos (Servicio de Cirugía Cardiovascular Infantil), asistidos durante la cirugía por un mismo servicio de Anestesiología (Unidad de Anestesiología Infantil) y con seguimiento postoperatorio en una sola UCIP (Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del HUVR).

Se trata de pacientes sometidos a cirugía cardiovascular para corrección de cardiopatía congénita compleja entre los años 2017 y 2021, ambos incluidos. Hemos seleccionado a los pacientes con transposición de grandes arterias e hipoplasia de arco aórtico con o sin comunicación interventricular por tratarse de pacientes representativos de intervenciones y postoperatorios complejos, con el fin de detectar precozmente diferencias significativas. Ambos tienen una escala de Aristóteles básico de 9-12.

La escala de Aristóteles es un sistema de estratificación del riesgo elaborado por cirujanos pediátricos de varios centros, quienes analizan el concepto de complejidad. Describen la complejidad como la suma del potencial de mortalidad (mortalidad a 30 días), más el potencial de morbilidad (tiempo de estancia en UCI) más la potencial dificultad técnica del procedimiento, siendo constante para un tipo de procedimiento dado en un paciente dado. Para cada procedimiento, se calculó el valor medio de mortalidad, morbilidad y dificultad técnica obtenida de los distintos centros. La suma de estos valores aplicados a un score da la puntuación básica final para cada procedimiento. La escala de Aristóteles básico va de 1,5 a 15 y se agrupan en 4 niveles de complejidad: nivel 1: 1.5-5.9 puntos; nivel 2: 6.0-7.9 puntos; nivel 3: 8.0-9.9 puntos y nivel 4: 10.0-15.0 puntos (125).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Neonatos (pacientes menores de un mes)
- Diagnósticos de cardiopatía congénita compleja, escala de Aristóteles 9-12:
 - Transposición de grandes arterias con o sin CIV
 - Hipoplasia o interrupción de arco aórtico con o sin CIV

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes intervenidos por otras cardiopatías
- Pacientes con inestabilidad hemodinámica ni respiratoria previa a la cirugía
- Pacientes con recogida de datos incompleta
- Pacientes con patología respiratoria previa a la cirugía
- Pacientes cursando sepsis
- Pacientes cuyos padres o tutores legales no firmen consentimiento informado

4. Metodología

4.1. Pacientes

De acuerdo a los criterios mencionados, en el trabajo actual se han incluido un total de 23 pacientes neonatos intervenidos de cirugía cardiovascular por cardiopatía congénita compleja. Tras la propuesta de inicio en nuestro hospital de un nuevo protocolo de ventilación mecánica durante la CEC, se han incluido en el estudio 12 neonatos de forma consecutiva (grupo ventilado) durante el año 2020 y se ha comparado con un grupo de control histórico de 11 neonatos intervenidos en 2017-2019 para corrección de las mismas cardiopatías: transposición de grandes arterias con o sin comunicación interventricular en 6 casos e hipoplasia del arco aórtico con o sin comunicación interventricular en 5 casos (grupo control o no ventilado). Las intervenciones de los 11 pacientes del grupo no ventilado se han realizado empleando los mismos métodos y técnicas quirúrgicas, anestésicos y postoperatorios excepto que estos pacientes no han sido ventilados durante el bypass cardiopulmonar y han sido sometidos a maniobras de reclutamiento alveolar convencionales tras reestablecer la ventilación al finalizar la CEC.

El grupo control y el grupo ventilado son comparables **sin diferencias estadísticamente significativas** con respecto a:

- Edad: todos eran neonatos
- Peso (kg):
 - Grupo control: 3,3 (2,3 - 4)
 - Grupo ventilado: 3,4 (2,7 - 4)

$p = 0,525$
- Puntuación de Aristóteles: 9-12 en ambos grupos.
- Puntuaciones de complejidad: 3-4 en ambos grupos.

4.2. Recogida de datos y variables de estudio

La hoja de recogida de datos se rellenaba en papel (ver ANEXO 1) y posteriormente se copiaba a ordenador a un programa de Microsoft Excel. Las variables recogidas son las siguientes:

VARIABLES PREOPERATORIAS:

- Datos demográficos:
 - Edad
 - Sexo
 - Longitud (cm)
 - Peso (kg)
- Antecedentes personales
 - Fecha de ingreso en el hospital
 - Fecha de ingreso en la UCI
 - Hipertensión pulmonar
 - Escala de riesgo quirúrgico (Aristóteles)

VARIABLES DE LA CIRUGÍA

- Técnica quirúrgica
- Tiempo de CEC (minutos)
- Tiempo de clampaje aórtico (minutos)
- Tiempo de parada circulatoria (minutos)
- Ultrafiltrado
- Transfusiones
- Maniobras de reclutamiento
- Temperatura mínima en CEC
- Parámetros de ventilación durante la CEC

VARIABLES POSTOPERATORIAS

Se recogen parámetros de:

- Respuesta inflamatoria obtenidos de analítica sanguínea:
 - Proteína C reactiva (PCR)
- Función cardíaca:
 - Saturación venosa de oxígeno (SvO₂)
 - Troponina I
 - Láctico venoso
 - Necesidad de fármacos inotrópicos y vasoactivos en función de escala vasoactiva-inotrópica (descrita por Wernovsky (126)):

Escala inotrópica (EI) = dosis dopamina (µg/kg/min) + dosis dobutamina (µg/kg/min) + 100 x dosis adrenalina (µg/kg/min).

Escala vasoactiva e inotrópica (Vasoactive Inotropic Score o VIS) = EI + 10 x dosis milrinona ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) + 10.000 x dosis vasopresina ($\text{U}/\text{kg}/\text{min}$) + 100 x dosis noradrenalina ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$).

La escala vasoactiva-inotrópica (VIS) se calcula como una suma ponderada de todos los inotrópicos y vasoconstrictores administrados, lo que refleja el soporte hemodinámico farmacológico. Los estudios en poblaciones pediátricas han demostrado que el VIS es un buen predictor de resultados desfavorables, incluida la morbilidad y la mortalidad, después de la cirugía cardíaca pediátrica (127).

Estos parámetros se recogerán en 6 momentos de la estancia en UCIP:

- ✓ Al ingreso en UCIP
- ✓ A las 4 horas de la cirugía
- ✓ A las 8 horas de la cirugía
- ✓ A las 8:00h del 1º día postoperatorio (PO)
- ✓ A las 18:00h del 1º día postoperatorio (PO)
- ✓ A las 8:00h del 2º postoperatorio (PO)

Además, se recogen datos en cuanto a:

- SOPORTE RESPIRATORIO
 - Tiempo de intubación o ventilación mecánica invasiva
 - Tiempo de ventilación mecánica no invasiva
- PRESENCIA O NO DE DEFECTO CARDÍACO RESIDUAL
- ESTANCIA:
 - Tiempo de estancia en UCIP
 - Tiempo de estancia hospitalaria

** Para considerar a los pacientes aptos para la extubación, se debe cumplir una serie de condiciones: estabilidad hemodinámica con dosis bajas de drogas vasoactivas ($VIS < 10$), adecuado esfuerzo respiratorio con permita buen intercambio gaseoso, ausencia de complicaciones mayores no controladas (sepsis, insuficiencia renal o problemas neurológicos) así como nivel de consciencia adecuada para mantener el impulso respiratorio y mantener permeable la vía aérea.

** Para considerar el alta de la UCIP, los pacientes deben mantener estabilidad respiratoria y hemodinámica sin necesidad de soporte y ausencia de infección activa no controlada. Los neonatos son trasladados de la UCI a Cuidados Intermedios Neonatales de nuestra Unidad de Neonatología antes de ser dados de alta a domicilio.

- MORTALIDAD
 - Éxito en el postoperatorio inmediato
 - Éxito al año

4.2. Técnica anestésica

En la preinducción se inicia la monitorización del paciente de forma continua, obteniendo electrocardiograma (ECG), frecuencia cardíaca (FC), pulsioximetría digital (SatO₂), temperatura (T^a), saturación regional de oxígeno cerebral (rSO₂), índice biespectral (BIS) y presión arterial no invasiva (PANI). Durante la cirugía se monitorizan estas constantes, además de diuresis a través de sondaje vesical y equilibrio ácido-base, ionograma y hemoglobina a través de gasometrías seriadas.

Para la inducción se emplea anestesia inhalatoria mediante sevoflurano asociado a fentanilo y cisatracurio (+/- midazolam). Canalización de un catéter arterial radial para monitorización de presión arterial invasiva (PAI) y de un catéter venoso central para medicación, que, además permite monitorización de la presión venosa central (PVC). Intubación del paciente y la colocación de capnografía. Una vez intubado, se inicia ventilación mecánica modalidad controlada por volumen (VCV) con volumen tidal (Vt) 7-8 ml/kg, I:E 1:1, PEEP 4-5, FR necesaria para CO₂ espirado (etCO₂) 35-40 mmHg y FiO₂ habitual 40-50%.

Tras la inducción anestésica, se realizará maniobra de reclutamiento con el fin de obtener la PEEP óptima. Para realizarla, el paciente debe estar hemodinámicamente estable antes de iniciar la maniobra y en un plano anestésico suficientemente profundo para evitar la tos durante la maniobra. Además, no debe existir contraindicación para la misma (inestabilidad hemodinámica, traumatismo craneoencefálico, hipertensión intracraneal, neumotórax no drenado, broncoespasmo, enfisema pulmonar, ...).

Para hacer las maniobras de reclutamiento:

1. Se pasa a modalidad controlada por presión (PCV) con FR 20-30 rpm y relación I/E 1:1.2. Ajuste de la PC (presión control) a 15 cmH₂O.

2. En segundo lugar, se aumenta de forma progresiva la PEEP de 5 en 5 cmH₂O durante un minuto, hasta una PEEP de 15 cmH₂O que con una PC de 15 cmH₂O aporta una PIP de 30 cmH₂O.
3. Pasar de nuevo a modalidad controlada por volumen (VCV) con el volumen tidal (V_t) que teníamos previamente y la FR que habíamos pautado para mantener el nivel de etCO₂. Ajustar también, la relación I/E como teníamos antes de la prueba. Mantener el nivel de PEEP en 15 cmH₂O.
4. Determinar la PEEP óptima: disminuir la PEEP en pasos de 2 en 2 cmH₂O cada 2-3 min, midiendo la compliancia dinámica (C_{dyn}). La PEEP que corresponde a la C_{dyn} más alta es la PEEP óptima para ese paciente.
5. Tras obtener el punto de mejor compliancia al descender la PEEP, se volverá a realizar la maniobra de reclutamiento en modalidad PCV llegando a PIP de 30 cmH₂O y PEEP de 15 cmH₂O durante 2-3 min.
6. Volver a pasar a VCV con VT, I/E y FR preestablecida para el paciente y mantener el nivel de PEEP óptima. De tal manera que la ventilación mecánica durante la CEC se mantiene en modalidad volumen control con parámetros de protección pulmonar:
 - Volumen: 6-8 ml/Kg de peso corporal ideal.
 - FR: La mitad de la frecuencia ideal para ese paciente.
 - PEEP: La establecida como PEEP óptima (normalmente 5 cmH₂O).
 - FiO₂ 0,21.

Las maniobras de reclutamiento son útiles no sólo porque nos ayudan a determinar la PEEP óptima, sino porque permiten reclutar áreas atelectasiadas, por lo que a la salida de bomba es preciso volver a realizarlas y recalcular la PEEP. Se recomienda hacer esta maniobra antes del completo destete de la CEC (20 -30%), ya que se cuenta con el apoyo hemodinámico de la bomba para soportar la repercusión hemodinámica de la maniobra,

y además se puede visualizar directamente si la sobredistensión pulmonar no genera ningún problema local en el campo.

4.3. Técnica quirúrgica

TRANSPOSICIÓN DE GRANDES ARTERIAS

Timectomía parcial. Extracción de un parche amplio del pericardio anterior. Disección completa de aorta y pulmonar. Canulación de la aorta y de ambas cavas. Entrada en CEC e inicio de hipotermia hasta 22-24°C. Clampaje de la aorta y cardioplegia cristalóide fría anterógrada. Apertura de la aurícula derecha (atriotomía derecha) y aspiración de cavidades izquierdas a través de la CIA. Transección de la aorta a mitad de distancia entre la unión sinotubular y el clamp aórtico. Se extraen los botones coronarios y liberamos un centímetro proximal de cada coronaria. Transección del tronco pulmonar unos dos o tres milímetros por encima de la unión sinotubular. Maniobra de Lecompte. En la neoraíz aórtica se reseca una pastilla del seno de Valsalva izquierdo anterior y ahí se reimplanta la coronaria izquierda con sutura continua de 7/0. Se inicia la anastomosis término-terminal de la aorta y se completa en casi toda la circunferencia, a excepción de la región antero-lateral derecha, donde se reimplantar la coronaria derecha. Se sitúa ésta completamente por encima de la sutura de la aorta, haciendo una incisión en la aorta distal dirigida hacia el clamp aórtico, donde se reimplanta dicha coronaria, y a continuación se completa la sutura de la aorta. Todas las suturas con Prolene 7/0. Reconstrucción de la raíz neopulmonar de donde se han extraído los botones coronarios con pericardio autólogo suturado con Prolene 7/0. Se saca aire de cavidades izquierdas y se desclampa la aorta. Se verifica ritmo sinusal. Anastomosis término terminal del tronco neopulmonar. Cierre de la CIA con sutura directa de Prolene 6/0. Cierre de la atriotomía

derecha con doble sutura Prolene 6/0. Revisión de la hemostasia. Normotermia. Salida de CEC. Se realiza una ultrafiltración modificada (MUF). Decanulación y protamina.

HIPOPLASIA DE ARCO AÓRTICO

Timectomía parcial. Canulación de aorta y ambas cavas desde aurícula derecha. Entrada en CEC e inicio de hipotermia. Disección del arco y de los TSA. Doble ligadura y sección del ligamento arterioso. Disección de aorta descendente proximal. Clampaje aórtico y cardioplegia anterógrada. Se abre la AD y se coloca un aspirador en la AI a través del foramen oval. Clampaje de aorta descendente y de carótida y subclavia izquierda. Parada circulatoria y avanzamos la cánula hacia el TBCD para iniciar perfusión cerebral anterógrada. Se transeca la aorta al nivel de la zona de coartación. Se elimina todo el tejido de coartación (coartectomía). Incisión longitudinal del margen inferior del arco hasta aorta ascendente distal. Se elimina todo el tejido ductal. Anastomosis de la aorta descendente a esta incisión suplementando en la cara inferior del arco con un parche de pericardio bovino con curva (Parche de Norwood), todo con sutura continua de Prolene 7/0. Se saca aire de la aorta y se recoloca la cánula arterial en el arco. Se mantiene el clamp en la aorta y se inicia perfusión corporal y recalentamiento. Apertura de aurícula derecha para cerrar la CIA con una sutura de Prolene 6/0. Se saca aire de cavidades izquierdas. Se desclampa la aorta. Cierre de la atriotomía con doble sutura continua de 6/0. Se verifica ritmo. Normotermia. Salida de CEC. Ultrafiltración modificada. Decanulación, revisión de hemostasia y protamina.

5. Análisis estadístico

El muestreo se realizará de forma consecutiva, no aleatorizado, durante el periodo establecido entre abril de 2020 y marzo de 2021, con la captación de todos los sujetos que cumplan los criterios de inclusión. Las variables anteriormente descritas y recogidas en el Cuaderno de Recogida de datos se plasmarán en una base de datos en Microsoft Excel 2020. Para el análisis de datos estadísticos y obtención de gráficos, se utilizará el paquete informático SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, N. Y., USA). Los pacientes serán estratificados en dos grupos (ventilados y no ventilados) y entre ellos se compararán las variables. Nuestros datos son variables continuas, pero no se distribuyen normalmente. Por tanto, se presentan en términos de mediana y rango intercuartílico y las diferencias se analizaron con la prueba U de Mann-Whitney. El nivel de significación empleado ha sido 5% ($p < 0,05$), de tal manera que cualquier p-valor menor de 0,05 es indicativo de una relación estadísticamente significativa y, por el contrario, cualquier p-valor mayor o igual de 0,05 indica ausencia de relación.

6. Aspectos éticos

Para la realización del estudio se han recogido datos de la práctica clínica habitual. Todos los datos recogidos en el estudio están disponibles de forma rutinaria como parte del cuidado clínico del paciente o constan en su historia clínica y son obtenidos de la misma por médicos que participan habitualmente en su proceso asistencial. Se han registrado de forma anónima en un Cuaderno de Recogida de Datos (ANEXO 1). No se han almacenado ni transmitido fechas ni horarios, aunque estén en el cuaderno para preservar la privacidad de los pacientes. Las fechas y horarios se han convertido en tiempos desde el ingreso en UCIP. Para recopilar los datos de la cohorte histórica, por la forma de recoger las variables, no hemos creído necesario solicitar a los padres o

representantes legales la firma de un consentimiento informado específico del estudio, aunque sí ha sido requisito fundamental la firma del consentimiento informado de admisión en UCIP en el que se refleja la aceptación por su parte de análisis de datos clínicos de su hijo/a con fines de investigación (ANEXO 2). Además, los pacientes que formen parte del estudio dentro con el nuevo protocolo de ventilación en quirófano han firmado un consentimiento específico (ANEXO 3).

Este estudio fue registrado en el Portal de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía (PEIBA) el 30 de marzo de 2020 con el código de referencia Tesis-VMCEC-2020. Fue presentado y aprobado por el Comité de Ética Institucional de los Hospitales Virgen Macarena y Virgen del Rocío en Sevilla (España) (ANEXO 4).

VI. RESULTADOS

CAPÍTULO VI. RESULTADOS

Analizamos los 23 pacientes neonatos intervenidos de cirugía cardiovascular por cardiopatía congénita compleja incluidos en el estudio. De ellos, 12 neonatos pertenecen al grupo ventilado y son comparados con un grupo control histórico de 11 neonatos intervenidos para corrección de las mismas cardiopatías. Ambos sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto a edad, peso, escala de complejidad y Aristóteles.

Todas las intervenciones (grupo ventilado y grupo control) fueron realizadas por el mismo equipo de tres cirujanos. Los resultados técnicos fueron satisfactorios en todos los casos, es decir, se consiguió el objetivo anatómico de la corrección.

El grupo control y el grupo ventilado son comparables sin diferencias estadísticamente significativas con respecto a:

- Tiempo de CEC (minutos):

o Grupo control: 145 (101 - 336)

o Grupo ventilado: 140 (140 - 169)

$p = 0,449$

- Tiempo de clampaje aórtico (minutos):

o Grupo control: 93 (47 - 201)

o Grupo ventilado: 96 (52 - 125)

$p = 0,976$

Un paciente del grupo control falleció el día 15 postoperatorio por una parada cardíaca en contexto de un probable cuadro séptico y fallo multiorgánico.

Los resultados se presentan en la tabla 3:

| VARIABLES | GRUPO CONTROL | GRUPO VENTILADO | SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA |
|---|----------------------|------------------------|----------------------------------|
| Tiempo de CEC (minutos) | 145 (101 - 336) | 140 (140 - 169) | p = 0,449 |
| Tiempo de clampaje aórtico (minutos) | 93 (47 - 201) | 96 (52 - 125) | p = 0,976 |
| Tiempo de intubación (horas) | 141 (94 - 624) | 96 (29 - 240) | p < 0,001 |
| PCR (mg/L) | 111 (17 - 239) | 38 (14 - 113) | p = 0.019 |
| VIS | 23 (10 - 40) | 16 (6 - 43) | p = 0,044 |
| Estancia UCI (horas) | 350 (120 - 1056) | 179 (120 - 480) | p = 0.069 |
| SvO2 más baja (%) | 47 (37 - 53) | 47 (27- 57) | p = 0,740 |
| Lactato venoso más alto | 3,7 (2,3 - 6,1) | 3,3 (1,2 - 9) | p = 0,726 |
| Troponinas I (ng/ml) | 5,04 (1,28 - 12,42) | 5,56 (1,20 - 11,04) | p = 1 |

Tabla 3. Variables postoperatorias.

La ventilación mecánica durante el bypass se asoció a una duración significativamente más corta de la ventilación mecánica invasiva en el postoperatorio, concentraciones séricas de proteína C reactiva más bajas y menor necesidad de soporte inotrópico-vasoactivo medido por VIS.

Sin embargo, 4 pacientes de cada grupo recibieron ventilación mecánica no invasiva después de la extubación por datos clínicos de distrés respiratorio. Se ha de tener en cuenta que, un paciente del grupo control se mantuvo intubado durante 624 horas, que es mucho más tiempo que el tiempo más prolongado entre los pacientes del grupo ventilado (240 horas). Esto fue debido a una neumonía grave, de la cual el paciente se recuperó.

La duración de la estancia en UCI mostró una tendencia a ser más corta en pacientes con ventilación durante la CEC, pero esto no alcanzó significación estadística. Tampoco encontramos diferencias significativas entre los dos grupos con respecto a la saturación de oxígeno venoso mixta, la concentración sérica de lactato venoso ni los niveles de troponinas I en sangre durante las primeras 36 horas postoperatorias. Estos resultados se presentan en la tabla 3.

VII. DISCUSIÓN

CAPÍTULO VII. DISCUSIÓN

En este estudio, nuestro objetivo fue evaluar la respuesta postoperatoria de pacientes neonatos sometidos a cirugía cardiovascular compleja empleando ventilación mecánica protectora durante la CEC (volúmenes bajos, frecuencia respiratoria baja y PEEP óptima). Analizamos si esta técnica mejoraba los resultados clínicos postoperatorios, en forma de soporte hemodinámico (escala inotrópica-vasoactiva, VIS) y soporte respiratorio (tiempo de intubación).

La respuesta inflamatoria sistémica causada por la CEC se considera una de las principales causas de daño pulmonar postoperatorio (79)(87). A su vez, el colapso del pulmón durante la CEC (atelectrauma) y la consiguiente apertura de los alvéolos pulmonares (barotrauma/volutrauma) desencadenan una serie de cambios alveolares que producen una importante activación celular (células endoteliales, neutrófilos, macrófagos alveolares, ...) que resulta en la liberación de citoquinas, interleuquinas y otros mediadores inflamatorios (96)(97). Esta liberación de citoquinas inflamatorias no sólo afecta a nivel pulmonar, sino que pasan a la circulación sanguínea y provocan una respuesta inflamatoria sistémica, ocasionando un perfil hemodinámico inestable por daño endotelial caracterizado por disminución de las resistencias vasculares sistémicas, hipotensión arterial y necesidad de drogas vasopresoras (95)(96).

En nuestro estudio, el mantenimiento de la ventilación durante el bypass cardiopulmonar en neonatos da como resultado niveles más bajos de proteína C reactiva en las primeras horas postoperatorias. Esto sugiere que esta estrategia de

ventilación reduce la respuesta provocada por la circulación extracorpórea. Es probable que niveles más bajos de respuesta inflamatoria sistémica mejore el resultado clínico postoperatorio. Esto es visto en nuestros pacientes en forma de menor duración de la ventilación mecánica y dosis más bajas de fármacos inotrópicos y vasoactivos.

Estos resultados nos hacen cuestionar por qué esta estrategia no ha producido resultados clínicos similares en adultos. Tal cómo se ha descrito en el estudio de Beer et al (118), aunque demostraron mejorar la relación PaO_2/FiO_2 comparando pacientes ventilados durante la CEC (V_t 3-4 ml/kg, FR 10-12 rpm, PEEP 5) con pacientes no ventilados, esto no tradujo correlación con los tiempos de intubación; o Dauvodi et al (120) y John et al (121), que aunque en sus estudios ambos demostraron diferencia estadística significativa en tiempos de intubación en pacientes ventilados con una estrategia similar a Beer, la diferencia clínica entre pacientes ventilados y no ventilados eran tiempos de intubación de 30 y 72 minutos, respectivamente, que, aun con significación estadística, en la práctica no resulta muy relevante. Sin embargo, en nuestro estudio además de la significación estadística, la mediana de tiempos de intubación entre el grupo ventilado y grupo control se estima en 45 horas. Esta diferencia clínica entre pacientes neonatos y adultos posiblemente se deba a que los resultados de la cirugía cardíaca en adultos son tan favorables que es difícil mejorarlos. De hecho, los adultos que se someten a cirugías cardíacas programadas tienden a no necesitar mucho soporte inotrópico y por lo general se extuban poco después de la cirugía. Por lo tanto, no es sorprendente que la ventilación durante la CEC no aporte una diferencia clínica relevante, ya que el margen de mejora es estrecho. Del mismo modo, no advertimos

diferencia clínica subjetiva cuando aplicamos esta estrategia de ventilación a los adolescentes, que normalmente presentan un postoperatorio favorable. En casos complicados y pacientes frágiles, como neonatos sometidos a cirugía cardiovascular compleja, hay suficiente margen de mejora para que los resultados de la ventilación durante la CEC se hagan visibles.

Sin embargo, existe otra posible razón por la que algunos estudios podrían no haber encontrado beneficios de la ventilación durante la CEC. La estrategia de ventilación durante la CEC tiene como objetivo proteger a los pulmones, pero la pregunta es: ¿protegerlos de qué? Ciertamente, por un lado, la ventilación de protección pulmonar implica evitar la producción de atelectasias. Esto se debe a que la propia atelectasia provoca inflamación y pérdida de surfactante. Pero, lo que todavía es más importante en nuestra experiencia y opinión y lo que consideramos el objetivo fisiológico principal es que ventilamos para que los pulmones no colapsen y de esta manera no precisen ser reexpandidos agresivamente, factor que consideramos clave en el daño pulmonar y que podría ser un desacierto por muchos investigadores que minaría los beneficios de la estrategia de ventilación durante el bypass.

El problema radica en que la reexpansión de los pulmones colapsados requiere presiones bastante altas en comparación con la ventilación normal y esto provoca daño pulmonar por los mecanismos de barotrauma y volutrauma. La reexpansión pulmonar se puede realizar de diferentes maneras, como se describe en el planteamiento del problema:

- Probablemente el método de reexpansión más común es comprimir manualmente la bolsa autoinflable del circuito del respirador, a menudo con relativa fuerza, sin saber cuánta presión se está generando, hasta que los pulmones parecen completamente expandidos. Esto es imprudente, pero lamentablemente es una técnica común, especialmente en adultos, pero también en niños e incluso en neonatos. Por supuesto, no empleamos esta técnica.
- Otro método es aumentar la CPAP hasta 40 cmH₂O, mantenerla durante varios segundos y repetir este procedimiento varias veces. Este método es menos traumático que el anteriormente descrito al ser una presión controlada, pero sigue siendo bastante traumático. En nuestro hospital, tampoco empleamos esta técnica.
- Una estrategia mucho menos agresiva es aumentar tanto la presión inspiratoria como la PEEP de forma gradual y paralela entre sí, es decir, de manera que la diferencia entre estas dos presiones (la llamada presión diferencial o de distensión) permanezca constante. Por lo general, la presión diferencial se fija en 15 cmH₂O, mientras que la presión máxima y la PEEP aumentan gradualmente hasta un máximo de 30 y 15 cm H₂O, respectivamente. Esta estrategia minimiza el trauma de la reexpansión, pero desafortunadamente es la estrategia menos común que se usa. Esta es la técnica que empleamos en nuestros pacientes.

Entonces, en la práctica clínica y de forma realista, ventilamos en el bypass para evitar el colapso total de los pulmones a fin de minimizar la necesidad de maniobras agresivas de reexpansión al final del bypass. Sin embargo, todavía se necesitarían algunas maniobras de reclutamiento porque el flujo de sangre a los pulmones se reduce drásticamente al entrar en bypass, lo que resulta en una reducción significativa del volumen total de los pulmones con las consiguientes

posibles áreas de atelectasia. Pero emplearemos el método menos agresivo posible para ello. Un método poco agresivo puede no ser suficiente si los pulmones están completamente colapsados, razón por la cual mantener la ventilación durante el bypass ayuda a ello.

Es muy importante tener en cuenta estos problemas porque, en muchos estudios realizados hasta ahora, mantienen la ventilación durante el bypass, pero también emplean métodos agresivos de reexpansión para asegurarse que los pulmones permanezcan totalmente expandidos. Incluso, en algunos estudios realizan maniobras de reclutamiento durante el bypass de forma frecuente (99). Claramente, esto invalida el propósito de la ventilación durante la derivación, que es precisamente evitar una reexpansión tan traumática; por tanto, no sorprende que no encuentren ningún beneficio clínico. De hecho, en tales condiciones, se puede argumentar que los pulmones de los pacientes en su grupo de control están menos traumatizados que los del grupo ventilado ya que los pacientes del grupo de control reciben dicha reexpansión traumática solo al final de la derivación, mientras que el grupo ventilado recibe maniobras de reclutamiento en varias ocasiones.

Por otro lado, la idea de mantener la ventilación durante el bypass cardiopulmonar, a menudo, no genera demasiado entusiasmo entre los cirujanos cardíacos, al suponer que esto pueda interferir en la exposición quirúrgica y en la comodidad a la hora de realizar la propia técnica. Sin embargo, la experiencia de nuestros cirujanos ha sorprendido gratamente al tolerar fácilmente los movimientos y la expansión pulmonar que ocasiona la ventilación de protección pulmonar durante la CEC. Esta idea radica en la visión de los pulmones antes y

después del bypass, cuando están ventilados con un volumen minuto adecuado y reciben la totalidad del gasto cardíaco. Sin embargo, al entrar en CEC, alrededor del 95% de ese volumen sanguíneo se desvía de los pulmones, por lo el volumen de éstos disminuye significativamente. Además, la ventilación se reduce ligeramente a un volumen corriente de 6-8 ml/kg y una frecuencia respiratoria la mitad inferior a la iniciada previo al bypass. Esto constituye solo una ventilación parcial, pero suficiente para la protección del pulmón, ya que el objetivo es únicamente evitar atelectasias y maniobras de reclutamiento agresivas y no el intercambio gaseoso. El intercambio gaseoso lo realiza el oxigenador del circuito de derivación cardiopulmonar y no necesita asistencia de los pulmones. Por tanto, los movimientos y el volumen pulmonar con este modo de ventilación son casi imperceptible por el cirujano. La única excepción a esto son los pacientes cianóticos que tienen un considerable retorno de colaterales al pulmón, especialmente los pacientes con arterias colaterales aortopulmonares principales (MAPCAs), ya que, en este caso, cada respiración puede forzar el sangrado en el campo quirúrgico. Esta situación puede ser manejada por una adecuada aspiración del corazón izquierdo por la CEC y consiguiendo una hipercapnia permisiva, con el objetivo de intentar la máxima vasoconstricción de las MAPCAs, pero, aun así, en casos severos, puede requerir breves períodos de parada circulatoria o flujos sanguíneos de la CEC más bajos en momentos específicos del procedimiento. Sin embargo, estos pacientes en concreto presentan este desafío de cualquier modo, con o sin ventilación durante la CEC.

Establecer sólo ventilación parcial con parámetros de protección pulmonar, no es solo para permitir la comodidad del cirujano, sino que además

intenta garantizar la neuroprotección, evitando la excesiva eliminación de CO₂. Este riesgo existe debido a que, durante el bypass, el flujo pulmonar no se elimina por completo, se mantiene la perfusión pulmonar por las arterias bronquiales (y por las arterias colaterales aortopulmonares – MAPCAs -, en el caso de los pacientes cianóticos). Por tanto, esta sangre, está sujeta al intercambio gaseoso si el paciente está siendo ventilado durante la CEC. Dado que el intercambio gaseoso ya ocurre en el bypass, la adicción de una ventilación completa puede resultar en una hipocapnia significativa que podría poner en riesgo la perfusión cerebral por vasoconstricción. Esta complicación puede detectarse precozmente al monitorizar la saturación regional de oxígeno en territorio cerebral, lo que debe hacerse en todos los pacientes, pero especialmente si se utiliza la estrategia de ventilación durante bypass. Descensos en la saturación regional de oxígeno cerebral deben hacernos sospechar esta complicación, vigilar los niveles de CO₂ y ajustar el intercambio de gases a través del circuito de derivación.

Este estudio tiene varias limitaciones:

Primero, no es un estudio aleatorio y su grupo de control es una cohorte histórica. Sin embargo, dada la proximidad de los años de estudio a comparar, consideramos ínfimas las diferencias en cuanto al manejo del postoperatorio de cirugía cardiovascular puesto que, en el período de estudio 2017-2021, los pacientes son intervenidos y valorados posoperatoriamente por el mismo equipo. En cuanto a la realización de un ensayo clínico aleatorio prospectivo fue considerado cuando valoramos los resultados ilusionantes de este estudio. Pero tras mucha discusión, hemos considerado no realizarlo puesto que los beneficios de la ventilación en bypass en neonatos se hicieron evidentes de forma precoz, incluso

sin ningún tipo de análisis formal. Esto nos hizo éticamente incapaces de justificar la asignación al azar de los pacientes. La estrategia de ventilación durante el bypass se convirtió en la nueva forma de operar a todos los pacientes.

La segunda limitación es que sólo incluimos dos tipos de malformaciones congénitas. Esto fue para evitar la heterogeneidad en nuestros grupos de pacientes, aunque se use esta estrategia de ventilación en todos los pacientes intervenidos en nuestro centro. Al mismo tiempo, consideramos éstas dos cardiopatías por precisar correcciones quirúrgicas bastante complejas, por lo que así los posibles beneficios de nuevos tratamientos se harían más visibles. Además, consideramos cardiopatías que fueran lo suficientemente comunes para reclutar pacientes en un tiempo razonable. Estos criterios nos llevaron a elegir la transposición de grandes arterias y la hipoplasia de arco aórtico. No limitamos el estudio a una sola malformación, ya que ninguna es lo suficientemente común. Las dos malformaciones elegidas homogenizan las edades y los pesos (todos son neonatos) así como sus puntuaciones en las escalas de complejidad y Aristóteles.

La tercera limitación de este estudio es que no incluye mediciones de citoquinas inflamatorias plasmáticas. Esto se debe a que la evaluación de estas sustancias requiere la extracción de una serie de muestras sanguíneas repetidas relativamente grandes en un corto período de tiempo, que un paciente en período neonatal puede constituir una pérdida muy significativa para su volemia.

VIII. CONCLUSIONES

CAPÍTULO VIII. CONCLUSIONES

- A pesar de las limitaciones, la ventilación mecánica con parámetros de protección pulmonar durante la circulación extracorpórea nos ha demostrado mejorar la evolución postoperatoria de las cardiopatías congénitas complejas seleccionadas intervenidas en edad neonatal (transposición de grandes arterias e hipoplasia de arco aórtico).
- Los pacientes neonatales intervenidos con ventilación mecánica protectora durante el bypass demostraron menos tiempo de intubación y menor soporte inotrópico-vasoactivo las primeras horas postoperatorias respecto a los pacientes no ventilados.
- Los neonatos ventilados durante la circulación extracorpórea demostraron niveles más bajos de proteína C reactiva en el postoperatorio inmediato respecto a los no ventilados. No se determinaron niveles de otros marcadores inflamatorios (interleukinas) para evitar extracciones sanguíneas frecuentes en pacientes en edad neonatal con volemia relativamente baja.
- No se encontraron diferencias significativas en los niveles de saturación venosa de oxígeno, lactato venoso o troponinas entre el grupo ventilado y el grupo no ventilado.
- La ventilación mecánica protectora durante la circulación extracorpórea en neonatos ha resultado una técnica segura para el paciente y factible para el cirujano, de tal manera que, aunque este estudio solo incluya neonatos y dos tipos de malformaciones, los beneficios de esta técnica son subjetivamente visibles en otras edades y en otras cardiopatías, por lo que este protocolo se extiende a todos nuestros pacientes.

IX. ANEXOS

CAPÍTULO IX. ANEXOS

ANEXO 1 – CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Ventilación mecánica durante el bypass cardiopulmonar

**CUADERNO DE
RECOGIDA DE DATOS**

Ventilación mecánica durante el bypass cardiopulmonar - RECOGIDA DE DATOS

VENTILADO NO VENTILADO
Nº _____

CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE

Edad _____ Sexo Masculino Femenino
Altura (cm) _____ Peso Real (kg) _____ IMC _____
Hospital: Fecha Ingreso _____ Fecha Alta _____ Total días _____
UCIP: Fecha Ingreso _____ Fecha Alta _____ Total días _____
Cardiopatía: _____ HORAS EN UCIP _____
RACHS: Hipertensión pulmonar: Sí No

CIRUGÍA

Fecha: _____
Técnica quirúrgica: _____
Tiempo de CEC (min) _____ Clampaje aórtico (min) _____ Parada circulatoria (min) _____
UF _____ Trasfusiones No Sí _____
Reclutamiento alveolar Sí No
Durante CEC: VT (ml/kg) _____ FR _____ PEEP óptima _____ FiO2 máx _____ /mín

POSTOPERATORIO

1. Ventilación mecánica convencional Sí No Horas: _____
VAFO Sí No Horas: _____
Ventilación mecánica no invasiva Sí No Horas: _____
2. Disfunción cardíaca: No Sí _____
Defecto residual: No Sí _____
3. ECMO quirófano: Sí No ECMO post-ingreso Sí No
Tiempo de ECMO (horas): _____

REGISTRO DE VARIABLES:

| | AL INGRESO | + 4 H | +8 H | 8: 00 1º día | 18 h 1º día | 8: 00 2º día |
|------------------------|------------|-------|------|-----------------|----------------|-----------------|
| FECHA HORA | | | | | | |
| SvO ₂ | | | | | | |
| Láctico venoso | | | | | | |
| Hematocrito (%) | | | | | | |
| Escala inotrópica | | | | | | |
| Escala Vaso - inotr | | | | | | |
| PCR (mg/L) | | | | | | |
| Troponinas ng/L | | | | | | |

- **Escala inotrópica (EI)** = dosis dopamina ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) + dosis dobutamina ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) + 100x dosis adrenalina ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). (normal = 0)
- **Escala vasoactiva e inotrópica** = EI + 10 x dosis milrinona ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) + 10.000 x dosis vasopresina ($\text{U}/\text{kg}/\text{min}$) + 100 x dosis noradrenalina ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). (normal = 0).

ANEXO 2 – CONSENTIMIENTO INFORMADO DE ADMISIÓN EN UCIP

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD

FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO

Orden de 8 de julio de 2009 (BOJA nº 152 de fecha 6 de agosto) por la que se dictan instrucciones a los Centros del Sistema Sanitario Público de Andalucía, en relación al procedimiento de Consentimiento Informado.

| | |
|--|---|
| CENTRO SANITARIO HOSPITAL VIRGEN DEL ROCIO | SERVICIO DE CUIDADOS CRÍTICOS Y URGENCIAS DE PEDIATRÍA |
| 1 | DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA (*) INGRESO EN CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS |
| <p>Este documento sirve para que usted, o quien lo represente, dé su consentimiento para esta intervención. Eso significa que nos autoriza a realizarla. Puede usted retirar este consentimiento cuando lo desee. Firmarlo no le obliga a usted a hacerse la intervención. De su rechazo no se derivará ninguna consecuencia adversa respecto a la calidad del resto de la atención recibida. Antes de firmar, es importante que lea despacio la información siguiente.</p> <p>Díganos si tiene alguna duda o necesita más información. Le atenderemos con mucho gusto.</p> <p>(*) Indicar el nombre del procedimiento/intervención a realizar; si es posible, además del nombre técnico que siempre debe figurar, puede tratar de expresarlo con un nombre más sencillo.</p> | |
| 1.1 | LO QUE USTED DEBE SABER: |
| EN QUÉ CONSISTE. PARA QUÉ SIRVE: El objetivo es proporcionar al niño un tratamiento intensivo para mejorar su pronóstico vital, mediante su ingreso en la unidad en la que se tratan los niños que presentan una situación crítica que pone en peligro su vida y que requiere control y tratamiento constante. | |
| CÓMO SE REALIZA: El médico me ha informado que la propia gravedad de la enfermedad determina la aplicación de una serie de técnicas para su control y tratamiento, que pueden ser muy agresivas y originar diversas complicaciones. | |
| QUÉ EFECTOS LE PRODUCIRÁ: | |
| EN QUÉ LE BENEFICIARÁ: Mejorar su pronóstico vital. | |
| OTRAS ALTERNATIVAS DISPONIBLES EN SU CASO: No existen. | |



| | |
|--|--|
| <p>CENTRO SANITARIO HOSPITAL VIRGEN DEL ROCIO</p> | <p>SERVICIO DE CUIDADOS CRÍTICOS Y URGENCIAS DE PEDIATRÍA</p> |
| <p>QUÉ RIESGOS TIENE: Cualquier actuación médica tiene riesgos. La mayor parte de las veces los riesgos no se materializan, y la intervención no produce daños o efectos secundarios indeseables. Pero a veces no es así. Por eso es importante que usted conozca los riesgos que pueden aparecer en este proceso o intervención.</p> <ul style="list-style-type: none"> • LOS MÁS FRECUENTES: Las derivadas de la punciones de vías arteriales y venosas: Hemorragia, extravasación, infecciones, neumotórax, tromboflebitis) Derivadas de la ventilación artificial: Infecciones, fugas de aire, lesiones traqueales, complicaciones respiratorias de la ventilación prolongada. Reacciones adversas, principalmente a medicamentos. Maniobras de reanimación ante una parada cardiorrespiratoria. Técnicas de depuración extrarenal: infecciones, hemorragia por extravasación. • LOS MÁS GRAVES: Los anteriormente expuestos. Todos las complicaciones tienen en general un tratamiento efectivo y son recuperables, aunque en un mínimo porcentaje puede no ser así y persistir secuelas. • LOS DERIVADOS DE SUS PROBLEMAS DE SALUD: | |
| <p>SITUACIONES ESPECIALES QUE DEBEN SER TENIDAS EN CUENTA:</p> | |
| <p>OTRAS INFORMACIONES DE INTERÉS (a considerar por el/la profesional):</p> | |
| <p>OTRAS CUESTIONES PARA LAS QUE LE PEDIMOS SU CONSENTIMIENTO:</p> <ul style="list-style-type: none"> - A veces, durante la intervención, se producen hallazgos imprevistos. Pueden obligar a tener que modificar la forma de hacer la intervención y utilizar variantes de la misma no contempladas inicialmente. - A veces es necesario tomar muestras biológicas para estudiar mejor su caso. Pueden ser conservadas y utilizadas posteriormente para realizar investigaciones relacionadas con la enfermedad que usted padece. No se usaran directamente para fines comerciales. Si fueran a ser utilizadas para otros fines distintos se le pediría posteriormente el consentimiento expreso para ello. Si no da su consentimiento para ser utilizadas en investigación, las muestras se destruirán una vez dejen de ser útiles para documentar su caso, según las normas del centro. En cualquier caso, se protegerá adecuadamente la confidencialidad en todo | |

001530

| | | | |
|---|--|---|--|
| CENTRO SANITARIO HOSPITAL VIRGEN DEL ROCIO | | SERVICIO DE CUIDADOS CRÍTICOS Y URGENCIAS DE PEDIATRÍA | |
| 2 | CONSENTIMIENTO INFORMADO | | |
| 2.1 | DATOS DEL/DE LA PACIENTE Y DE SU REPRESENTANTE (sólo en caso de incapacidad del/de la paciente) | | |
| APELLIDOS Y NOMBRE, DEL PACIENTE | | DNI / NIE | |
| APELLIDOS Y NOMBRE, DEL/DE LA REPRESENTANTE LEGAL | | DNI / NIE | |

| | | | |
|--------------------|--|-------|-------|
| 2.2 | PROFESIONALES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE INFORMACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO | | |
| APELLIDOS Y NOMBRE | | FECHA | FIRMA |
| APELLIDOS Y NOMBRE | | FECHA | FIRMA |
| APELLIDOS Y NOMBRE | | FECHA | FIRMA |
| APELLIDOS Y NOMBRE | | FECHA | FIRMA |
| APELLIDOS Y NOMBRE | | FECHA | FIRMA |

| | |
|---|-----------------------|
| 2.3 | CONSENTIMIENTO |
| <p>Yo, D/Dña _____, manifiesto que estoy conforme con la intervención que se me ha propuesto. He leído y comprendido la información anterior. He podido preguntar y aclarar todas mis dudas. Por eso he tomado consciente y libremente la decisión de autorizarla. También sé que puedo retirar mi consentimiento cuando lo estime oportuno.</p> <p><input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Autorizo a que se realicen las actuaciones oportunas, incluyendo modificaciones en la forma de realizar la intervención, para evitar los peligros o daños potenciales para la vida o la salud, que pudieran surgir en el curso de la intervención.</p> <p><input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Autorizo la conservación y utilización posterior de mis muestras biológicas para investigación relacionada directamente con la enfermedad que padezco.</p> <p><input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Autorizo que, en caso de que mis muestras biológicas vayan a ser utilizadas en otras investigaciones diferentes, los investigadores se pongan en contacto conmigo para solicitarme consentimiento.</p> <p><input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Autorizo la utilización de imágenes con fines docentes o de difusión del conocimiento científico.</p> <p>NOTA: Márquese con una cruz.</p> <p>En _____ a _____ de _____ de _____</p> <p>EL/LA PACIENTE _____ EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (sólo en caso de incapacidad del paciente)</p> <p>Fdo.: _____ Fdo.: _____</p> | |

001530

| | |
|---|---|
| CENTRO SANITARIO HOSPITAL VIRGEN DEL ROCIO | SERVICIO DE CUIDADOS CRÍTICOS Y URGENCIAS DE PEDIATRÍA |
|---|---|

2.4 RECHAZO DE LA INTERVENCIÓN

Yo, D/Dña. _____, no autorizo a la realización de esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.

En _____ a _____ de _____ de _____

EL/LA PACIENTE

EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (sólo en caso de incapacidad del paciente)

Fdo.:

Fdo.:

2.5 REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo, D/Dña _____, de forma libre y consciente he decidido retirar el consentimiento para esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.

En _____ a _____ de _____ de _____

EL/LA PACIENTE

EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (sólo en caso de incapacidad del paciente)

Fdo.:

Fdo.:

001530

ANEXO 3 – DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA EL ESTUDIO

DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA EL ESTUDIO:

“PAPEL DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA DURANTE LA CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA EN LA EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA DE LA CIRUGÍA CARDÍACA PEDIÁTRICA”

Antes de proceder a la firma del consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas.

Antecedentes:

Las cardiopatías congénitas son anomalías en la estructura y/o función del corazón que se desarrollan antes del nacimiento. En parte de la intervención que se realiza para su corrección, puede ser necesario que el corazón permanezca detenido. Para ello, el funcionamiento del corazón y de los pulmones es asumido por una máquina de circulación extracorpórea y un sistema que oxigena la sangre para que pueda llegar a todos los órganos y sistemas del cuerpo humano y mantener su vitalidad. Durante este tiempo, la ventilación y la oxigenación es llevada a cabo por la máquina por lo que no precisa de la función de sus pulmones, por ello tradicionalmente se desconectan los pulmones del respirador. Ya hay estudios que defienden mantener conectados los pulmones al respirador para evitar que se colapsen y eso mejore la evolución postoperatoria. Es por eso que así, al igual que en otros hospitales infantiles, queremos protocolizarlo en el Hospital Infantil Virgen del Rocío.

¿Cuál es el objetivo de este estudio?

El objetivo de nuestro estudio es analizar si hay diferencias clínicas y analíticas en la evolución postoperatoria de los pacientes que se han intervenido de su cardiopatía manteniendo esta forma de ventilación en comparación con pacientes intervenidos previamente.

¿En qué consiste su participación? ¿Qué tipo de pruebas o procedimientos se le realizarán?

A su hijo/a se le mantendrá la ventilación mecánica durante la circulación extracorpórea con el objetivo de obtener una mejor evolución postoperatoria según recomiendan los últimos estudios publicados. Durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos se le extraerán muestras sanguíneas de rutina para valorar la calidad de los tratamientos que recibe y vigilar la función del corazón y los pulmones, entre otras. Con el presente documento le solicitamos permiso para observar, únicamente con fines de investigación, las posibles complicaciones que se produzcan en el postoperatorio inmediato y recoger los datos de las analíticas de rutina realizadas a su hijo.

¿Cuáles son los riesgos generales de participar en este estudio?

Los riesgos dependen de la cardiopatía que padezca su hijo/a. Se mantienen los mismos riesgos que los explicados por el anestesiólogo y el cirujano previo a la intervención. A su hijo no se le someterá a ninguna prueba adicional de las realizadas en cualquier postoperatorio cardiovascular.

¿Cuáles son los beneficios de la participación en este estudio?

Por la experiencia de otros centros y los estudios publicados en adultos consideramos que esta forma de ventilación obtiene mejores resultados en la evolución postoperatoria.

Si requiere información adicional se puede poner en contacto con nuestro personal de la UCI Pediátrica en el teléfono: 955 01 2965 o en el correo electrónico: mmacarena.rodriquez.sspa@juntadeandalucia.es

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL ESTUDIO:

“PAPEL DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA DURANTE LA CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA EN LA EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA DE LA CIRUGÍA CARDÍACA PEDIÁTRICA”

D/Dña _____ con DNI nº _____

como padre/madre/tutor de _____ manifiesta que:

- La decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable, en caso de no aceptar la participación.
- Si decido participar en el estudio puedo retirarme en el momento que lo desee.
- Al finalizar la investigación podré solicitar información actualizada sobre la misma al investigador responsable.
- Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999.
- Doy mi permiso para que los datos obtenidos en el estudio sean utilizados exclusivamente para obtener conclusiones científicas.

Comprendo que puedo retirar a mi hijo/a del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para que mi hijo/a sea incluido en el proyecto titulado *“Papel de la ventilación mecánica durante la circulación extracorpórea en la evolución postoperatoria de la cirugía cardíaca pediátrica”*.

Firma del padre/madre/tutor legal

Firma del profesional sanitario informador

Nombre y apellidos: _____

Nombre y apellidos: _____

Fecha: _____

Fecha: _____

ANEXO 4 – APROBACIÓN COMITÉ ÉTICA

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD Y FAMILIAS

DICTAMEN ÚNICO EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

D/Dª: Carlos García Pérez como secretario/a del CEI de los hospitales universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor/investigador (No hay promotor/a asociado/a) para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: Papel de la ventilación mecánica protectora durante la circulación extracorpórea en la evolución postoperatoria de la cirugía cardíaca pediátrica ,(Ventilación mecánica durante la circulación extracorpórea)
Protocolo, Versión: 1
HIP, Versión: 1
CI, Versión: 1

Y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.

La capacidad del/de la investigador/a y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Están justificados los riesgos y molestias previsibles para los participantes.

Que los aspectos económicos involucrados en el proyecto, no interfieren con respecto a los postulados éticos.

Y que este Comité considera, que dicho estudio puede ser realizado en los Centros de la Comunidad Autónoma de Andalucía que se relacionan, para lo cual corresponde a la Dirección del Centro correspondiente determinar si la capacidad y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Lo que firmo en Sevilla a 17/07/2020

D/Dª. Carlos García Pérez, como Secretario/a del CEI de los hospitales universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío



| | | | | |
|---------------------------------------|---|---------------|------------|--|
| Código Seguro De Verificación: | e8e80dc60f68853b01833bf187e9946daaf4accb | Fecha | 17/07/2020 | |
| Normativa | Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica. | | | |
| Firmado Por | Carlos García Pérez | | | |
| Url De Verificación | https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldeetica/xhtml/ayuda/verificarFirmaDocumento.iface/code/e8e80dc60f68853b01833bf187e9946daaf4accb | Página | 1/2 | |

X. BIBLIOGRAFÍA

CAPÍTULO X. BIBLIOGRAFÍA

1. Concha Ruiz M. Inicio y desarrollo histórico de la cirugía del corazón. *Repos la Real Acad Córdoba Ciencias, Bellas Let y Nobles Artes.* 1992;2:185–93.
2. Espinosa CA. Breve perspectiva histórica de las cardiopatías congénitas en el mundo y en México. *Evid Médica e Investig en Salud.* 2014;7(S1):39–43.
3. Taussig H. *Congenital Malformations of the Heart.* New York: Commonwealth Fund; 1947.
4. Abbott ME. *Atlas of Congenital Cardiac Disease.* New York: American Heart Association. 1936.
5. Lacour-Gayet F, Maruszewski B, Mavroudis C, Jacobs JP, Elliott MJ. Presentation of the International Nomenclature for Congenital Heart Surgery . The long way from nomenclature to collection of validated data at the EACTS Franc. *Eur J Cardio-Thoracic Surg.* 2000;18:128–35.
6. Mavroudis C, Jacobs JP. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: Overview and minimum dataset. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(4 SUPPL.):2–17.
7. Calderón-colmenero J, Sandoval J, Gámez B. Hipertensión pulmonar asociada a cardiopatías congénitas y síndrome de Eisenmenger. *Arch Cardiol Mex.* 2015;85(1):32–49.
8. Campbell M. Natural history of atrial septal defect. *Br Heart J.* 1970;32:820–6.
9. Brida M, Diller GP, Kempny A, Drakopoulou M, Shore D, A Gatzoulis M, et al. Atrial septal defect closure in adulthood is associated with normal survival in the mid to longer term. *Heart.* 2019;105(13):1014–9.
10. McDaniel N, Gutgesell H. Ventricular septal defects. In Allen HD, Gutgesell HP, Clark EB, Driscoll DJ. *Moss Adams' Hear Dis Infants, Child Adolesc Incl Fetus Young Adult.* 2001;1:636–651.
11. Ramaciotti C, Vetter JM, Bornemeir RA, Chin AJ. Relation to spontaneous closure and association of muscular ventricular septal defects with other cardiac defects. *Am J Cadiol.* 1995;(75):61–5.
12. Duran-Andreu J, Vidal-Barraquer F, Conill Santias M. Comunicacion interventricular. *An Med Cir.* 1957;XXXVII(139):23–43.
13. Lillehei C, Cohen M, Warden H. The results of direct vision closure of ventricular septal defects in eight patients by means of controlled cross circulation. *Surg*

- Gynecol Obs. 1955;10:445.
14. Stirling G, Stanley P, Lillehei C. The effects of cardiac bypass and ventriculotomy upon right ventricular function; with report of successful closure of ventricular septal defect by use of atriotomy. *Surg Forum*. 1958;(8):433–7.
 15. Okamoto Y. Clinical studies for open heart surgery in infants with profound hypotermia. *Arch JPN Chir*. 1969;(38):188–91.
 16. Concepcion PM, Albert BI. Comunicacion Interventricular. Protocolo Diagnósticos y Terapéuticos en Cardiología Pediátrica [Internet]. 2017;1–13. Available from: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/5_civ.pdf
 17. Villagrà F. Cardiopatías Congénitas.net [Internet]. Available from: https://cardiopatiascongenitas.net/introcc/tipos_cc/tga/
 18. Bertranou EG, Blackstone EH, Hazelrig JB, Turner ME, Kirklin JW. Life expectancy without surgery in tetralogy of fallot. *Am J Cardiol*. 1978;42(3):458–66.
 19. Información sobre la tetralogía de Fallot [Internet]. Centro Nacional de Defectos Congénitos y Discapacidades del Desarrollo de los CDC. p. 2020. Available from: <https://www.cdc.gov/ncbddd/spanish/heartdefects/tetralogyoffallot.html>
 20. Starr JP. Tetralogy of Fallot: Yesterday and today. *World J Surg*. 2010;34(4):658–68.
 21. Liebman J, Cullum L, Belloc NB. Natural history of transposition of the great arteries. Anatomy and birth and death characteristics. *Circulation*. 1969;40(2):237–62.
 22. Centella T, Stanescu D, Stanescu S. Coartación aórtica. Interrupción del arco aórtico. *Cir Cardiovasc*. 2014;21(2):97–106.
 23. Zylberman M, Young P. Pericardial disease: From antiquity to the ultrasound. *Gac Med Mex*. 2010;146(5):348–34853.
 24. Gross RE, Hubbard JP. Surgical ligation of a patient ductus arteriosus. Report of first successful case. *JAMA*. 1937;112(8):729–31.
 25. Crafoord C, Nylin G. Congenital Coarctation of the Aorta and Its Surgical Treatment. *J Thorac Surg*. 1945;14(5):347–61.
 26. Blalock A, Taussig HB. The surgical treatment of malformations of the heart in which there is pulmonary stenosis or pulmonary atresia. *JAMA*. 1945;128(3):189–202.
 27. Brock RC, Campbell M. Valvulotomy for pulmonary valvular stenosis. *Br Med J*. 1948;1(1121):377–402.

28. Bigelow WG, Lindsay WK, Greenwood WF. Hypothermia its possible role in cardiac surgery: an investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures. *Ann Surg.* 1950;132(5):849–66.
29. Kreutzer GO. The true heroes pioneers of cardiovascular surgery. *Rev Argent Cardiol.* 2009;77(5):429–30.
30. J.H. G. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Recent Adv Cardiovasc Physiol Surgery.* 1953;107–13.
31. Dennis C, Spreng DS, Nelson GE, Karlson KE, Nelson RM, Thomas J V., et al. Development of a pump-oxygenator to replace the heart and lungs; an apparatus applicable to human patients, and application to one case. *Ann Surg.* 1951;134(4):709–21.
32. JW K, HT B, Brown IW Jr et al. *Cardiology Surgery.* List Res Cardiovasc F. 1964;10:597–631.
33. Lim MW. The history of extracorporeal oxygenators. *Anaesthesia.* 2006;61(10):984–95.
34. Stoney WS. Evolution of cardiopulmonary bypass. *Circulation.* 2009;119(21):2844–53.
35. Siderys H, Herod GT, Halbrook H, Pittman JN, Rubush JL, Kasebaker V et al. A comparison of membrane and bubble oxygenation as used in cardiopulmonary bypass in patients. The importance of pericardial blood as a source of hemolysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1975;69(5):708–12.
36. Ali S, Athar M, Ahmed SM. Basics of cardiopulmonary bypass. *Indian J Anaesth.* 2019;49(4):257–62.
37. Bassin L, Bell D. Temporary extracorporeal bypass modalities during aortic surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2016;30(3):341–57.
38. Hessel EA. What's New in Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(8):2296–326. Available from:
39. Engoren MC, Habib RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Durham SJ. Effect of blood transfusion on long-term survival after cardiac operation. *Ann Thorac Surg.* 2002;74(4):1180–6.
40. Bojan M. Recent achievements and future developments in neonatal cardiopulmonary bypass. *Paediatr Anaesth.* 2019;29(5):414–25.
41. Höfer J, Fries D, Solomon C, Velik-Salchner C, Ausserer J. A Snapshot of Coagulopathy After Cardiopulmonary Bypass. *Clin Appl Thromb.*

- 2016;22(6):505–11.
42. Izaguirre-Ávila R, Cortina-de la Rosa E, García-Espinosa JI, Grimaldo-Gómez FA. Hemorragia crítica en cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. *Rev Mex Anesthesiol.* 2017;40(6):S405–8.
 43. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, et al. Platelet transfusion: A clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med.* 2015;162(3):205–13.
 44. R.G M. An enzyme cascade in the blood Clotting mechanism and its function as a biochemical amplifier. *Nature.* 1964;202.
 45. Pérez-Gómez F, Bover R. La nueva cascada de la coagulación y su posible influencia en el difícil equilibrio entre trombosis y hemorragia. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(12):1217–9.
 46. Gomas C, Mata MT, Pomar JL. Fisiopatología y técnicas de circulación extracorpórea. *Ergon.* 2012.
 47. Asimakopoulos G. Systemic inflammation and cardiac surgery: An update. *Perfusion.* 2001;16(5):353–60.
 48. Kozik DJ, Tweddell JS. Characterizing the Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass in Children. *Ann Thorac Surg.* 2006;81(6).
 49. Campbell DJ, Dixon B, Kladis A, Kemme M, Santamaria JD. Activation of the kallikrein-kinin system by cardiopulmonary bypass in humans. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol.* 2001;281(4 50-4):1059–70.
 50. Saatvedt K, Lindberg H, Michelsen S, Pedersen T, Geiran OR. Activation of the fibrinolytic, coagulation and plasma kallikrein-kinin systems during and after open heart surgery in children. *Scand J Clin Lab Invest.* 1995;55(4):359–67.
 51. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugly TE et al. Complement activation during cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med.* 1981;304.
 52. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983;86(6):845–57. Available from:
 53. Moat NE, Shore DF, Evans TW. Organ dysfunction and cardiopulmonary bypass the role of complement and complement regulatory proteins. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 1993;7(11):563–73.
 54. Boldt J, Osmer C, Linke, L.C et al. Circulating adhesion molecules in pediatric cardiac surgery. *Anesth Analg.* 1995;81:1129–35.

55. Ashraf SS, Tian Y, Zacharrias S, Cowan D, Martin P, Watterson K. Effects of cardiopulmonary bypass on neonatal and paediatric inflammatory profiles. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 1997;12(6):862–8.
56. Gil Gómez R. Estrés oxidativo y respuesta inflamatoria sistémica tras isquemia-reperusión en el postoperatorio de cirugía cardiovascular pediátrica. Universidad de Málaga; 2014. 24–80 p.
57. Férez Santander SM, Márquez MF, Peña Duque MA. Daño miocárdico por reperusión. *Rev Española Cardiol.* 2004;57(Supl 1):9–21.
58. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Cell biology of ischemia/reperfusion Injury. 1st ed. Vol. 298, *International Review of Cell and Molecular Biology.* Elsevier Inc.; 2012. 229–317 p.
59. Zillo AC. Respuesta inflamatoria difusa poscirculación extracorpórea. *Rev argent cardiol.* 1997;65(4):385–93.
60. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: Pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2002;21(2):232–44.
61. Checchia PA, Backer CL, Bronicki RA, Baden HP, Crawford SE, Green TP, et al. Dexamethasone reduces postoperative troponin levels in children undergoing cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med.* 2003;31(6):1742–5.
62. Durandy Y. Minimizing Systemic Inflammation During Cardiopulmonary Bypass in the Pediatric Population. *Artif Organs.* 2014;38(1):11–8.
63. Montenegro LM, Greeley WJ. The use of modified ultrafiltration during pediatric cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1998;12(4):480–2.
64. Gaynor JW. The effect of modified ultrafiltration on the postoperative course in patients with congenital heart disease. *Pediatr Card Surg Annu Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;6(1):128–39.
65. Badenes R, Belda FJ, Aguilar G. Mechanical ventilation in cardiac surgery. *Curr Anaesth Crit Care.* 2010;21(5–6):250–4.
66. Hans GA, Sottiaux TM, Lamy ML, Joris JL. Ventilatory management during routine general anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 2009;26(1):1–8.
67. Hedenstierna G, Edmark L. The effects of anesthesia and muscle paralysis on the respiratory system. *Intensive Care Med.* 2005;31(10):1327–35.
68. Weissman C. Pulmonary complications after cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004;8(3):185–211.

69. Matte P, Jacquet L, Van Dyck M, Goenen M. Effects of conventional physiotherapy, continuous positive airway pressure and non-invasive ventilatory support with bilevel positive airway pressure after coronary artery bypass grafting. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000;44(1):75–81.
70. Shenkman Z, Shir Y, Weiss YG, Bleiberg B, Gross D. The effects of cardiac surgery on early and late pulmonary functions. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997;41(9):1193–9.
71. Toy P, Popovsky MA, Abraham E, Ambruso DR, Holness LG, Kopko PM, et al. Transfusion-related acute lung injury: Definition and review. *Crit Care Med*. 2005;33(4):721–6.
72. Añón JM, García de Lorenzo A, Quintana M, González E, Bruscas MJ. Lesión pulmonar aguda producida por transfusión. *Med Intensiva*. 2010;34(2):139–49.
73. Lieberman L, Petraszko T, Yi QL, Hannach B, Skeate R. Transfusion-related lung injury in children: A case series and review of the literature. *Transfusion*. 2014;54(1):57–64.
74. Pérez-Caballero-Macarrón C, Moreno- Jiménez G, Coca-Pérez A, Vázquez-Martínez JL, Tenorio-Núñez M, Stanescu S, et al. Lesión pulmonar aguda tras transfusión de concentrado de hematíes en el paciente pediátrico. Presentación de caso y revisión de la literatura. *Acta Pediátrica México*. 2017;38(6):386.
75. Clark SC. Lung injury after cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 2006;21(4):225–8.
76. Raff H, Levitzky M. Perfusión pulmonar. Capítulo 34. *Fisiología médica. Un enfoque por aparatos y sistemas*. [Internet]. Hill M, editor. 2013. Available from: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1501§ionid=101807450>
77. Johnson D, Thomson D, Hurst T, Prasad K, Wilson T, Murphy F, et al. Neutrophil-mediated acute lung injury after extracorporeal perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;107(5):1193–202.
78. Ramsay JG. The Respiratory, Renal, and Hepatic Systems: Effects of Cardiac Surgery and Cardiopulmonary Bypass. *Cardiopulm Bypass*. 1995;147–68.
79. Apostolakis E, Filos KS, Koletsis E, Dougenis D. Lung dysfunction following cardiopulmonary bypass. *J Card Surg*. 2010;25(1):47–55.
80. Moorthy SS, Pond W RR. Severe circulatory shock following protamine (an anaphylactic reaction). *Anesth Anal*. 1980;59:77–8.

81. Kimmel SE, Sekeres M, Berlin JA, Ellison N. Mortality and adverse events after protamine administration in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 2002;94(6):1402–8.
82. Tönz M, Mihaljevic T, von Segesser LK, Schmid ER, Doller-Jemelka HI, Pei P, et al. Normothermia versus hypothermia during cardiopulmonary bypass: A randomized, controlled trial. *Ann Thorac Surg.* 1995;59(1):137–43.
83. Koning NJ, Vonk ABA, Van Barneveld LJ, Beishuizen A, Atasever B, Van Den Brom CE, et al. Pulsatile flow during cardiopulmonary bypass preserves postoperative microcirculatory perfusion irrespective of systemic hemodynamics. *J Appl Physiol.* 2012;112(10):1727–34.
84. O’Neil MP, Fleming JC, Badhwar A, Guo LR. Pulsatile versus nonpulsatile flow during cardiopulmonary bypass: Microcirculatory and systemic effects. *Ann Thorac Surg.* 2012;94(6):2046–53.
85. Bhatia M, Kidd B, Kumar PA. Pro: Mechanical Ventilation Should Be Continued During Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32(4):1998–2000.
86. Dryer C, Tolpin D, Anton J. Con: Mechanical Ventilation During Cardiopulmonary Bypass Does Not Improve Outcomes After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32(4):2001–4.
87. Kotani N, Hashimoto H, Sessler DI, Muraoka M, Wang JS, O’Connor MF, et al. Cardiopulmonary bypass produces greater pulmonary than systemic proinflammatory cytokines. *Anesth Analg.* 2000;90(5):1039–45.
88. Levy JH, Tanaka KA. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(2).
89. Zupancich E, Paparella D, Turani F, Munch C, Rossi A, Massaccesi S, et al. Mechanical ventilation affects inflammatory mediators in patients undergoing cardiopulmonary bypass for cardiac surgery: A randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;130(2):378–83.
90. Ng CSH, Arifi AA, Wan S, Ho AMH, Wan IYP, Wong EMC, et al. Ventilation During Cardiopulmonary Bypass: Impact on Cytokine Response and Cardiopulmonary Function. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(1):154–62.
91. Gordo Vidal F, Delgado Arnaiz C, Calvo Herranz E. Lesión pulmonar inducida por la ventilación mecánica. *Med Intensiva.* 2007;31(1):18–26.
92. Uhlig S. Ventilation-induced lung injury and mechanotransduction: Stretching it

- too far? *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol*. 2002;282(5 26-5):892–6.
93. Carrillo-Esper R, Monteros-Estrada IE de los, Montero-Arias MD, Rosales-Gutiérrez AO. Ventilación de protección en el transoperatorio. *Rev Mex Anesthesiol*. 2015;38(2):91–7.
 94. LM T. Tratado de Anestesia y Reanimación. Tomo II. 2001.
 95. Chiumello D, Pristine G, Slutsky AS. Mechanical ventilation affects local and systemic cytokines in an animal model of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(1):109–16.
 96. Curley GF, Laffey JG, Zhang H, Slutsky AS. Biotrauma and Ventilator-Induced Lung Injury: Clinical Implications. *Chest*. 2016;150(5):1109–17.
 97. Kisala JM, Ayala A, Stephan RN, Chaudry IH. A model of pulmonary atelectasis in rats: Activation of alveolar macrophage and cytokine release. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol*. 1993;264:610–4.
 98. Goodman RB, Strieter RM, Martin DP, Steinberg KP, Milberg JA, Maunder RJ, et al. Inflammatory cytokines in patients with persistence of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(3 I):602–11.
 99. Lagier D, Fischer F, Fornier W, Huynh TM, Cholley B, Guinard B, et al. Effect of open-lung vs conventional perioperative ventilation strategies on postoperative pulmonary complications after on-pump cardiac surgery: the PROVECS randomized clinical trial. *Intensive Care Med*. 2019;45(10):1401–12.
 100. Arancibia Hernández F, Figueroa RS. Daño pulmonar inducido por la ventilación mecánica. *Rev Chil Med intensiva*. 2010;25(4):205–10.
 101. Hodgson CL, Tuxen D V., Davies AR, Bailey MJ, Higgins AM, Holland AE, et al. A randomised controlled trial of an open lung strategy with staircase recruitment, titrated PEEP and targeted low airway pressures in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2011;15(3):1–9.
 102. Hodgson C, Keating JL, Holland AE, Davies AR, Smirneos L, Bradley SJ, et al. Recruitment manoeuvres for adults with acute lung injury receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2).
 103. González-López A, García-Prieto E, Batalla-Solís E, Amado-Rodríguez L, Avello N, Blanch L, et al. Lung strain and biological response in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med*. 2012;38(2):240–7.
 104. del Villar Guerra P, Reyes Domínguez S, Miñambres Rodríguez M, Vicente i Alapont V, Medina Villanueva A. Maniobras de reclutamiento alveolar. *Protoc*

- diagn ter pediater. 2021;1:269–80.
105. Dreyfuss D, Soler P, Basset GUY, Saumon G. High Inflation Pressure Pulmonary Edema. Respective Effects of High Airway Pressure, High Tidal Volume, and Positive End-expiratory Pressure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1987;(May 1986):1159–64.
 106. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, Adesanya AO, Festic E, Caples SM, et al. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2004;32(9):1817–24.
 107. Vlahakis NE, Schroeder MA, Limper AH, Hubmayr RD. Stretch induces cytokine release by alveolar epithelial cells in vitro. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol*. 1999;277(1 21-1):167–73.
 108. Dos Santos CC, Slutsky AS. Cellular Responses to Mechanical Stress Invited Review: Mechanisms of ventilator-induced lung injury: a perspective. *J Appl Physiol*. 2000;89:1645–55.
 109. Salerno TA, MacEdo FIB, Gologorsky E. Pulmonary ventilation should be matched with pulmonary perfusion during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012;26(5):e60.
 110. Richter JA, Meisner H, Tassani P, Barankay A, Dietrich W, Braun SL. Drew-Anderson technique attenuates systemic: Inflammatory response syndrome and improves respiratory function after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2000;69(1):77–83.
 111. Magnusson L, Zemgulis V, Tenling A, Wernlund J, Hans T. Use of a vital capacity maneuver to prevent atelectasis after cardiopulmonary bypass: an experimental study. *Anesthesiology*. 1998;88(1):134--42.
 112. Bhatia M, Kidd B, Kumar PA. Pro: Mechanical Ventilation Should Be Continued During Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2018;32(4):1998–2000.
 113. Esteve F, Lopez-Delgado JC, Javierre C, Skaltsa K, Carrio MLL, Rodríguez-Castro D, et al. Evaluation of the PaO₂/FiO₂ ratio after cardiac surgery as a predictor of outcome during hospital stay. *BMC Anesthesiol*. 2014;14(1):1–9.
 114. Magnusson L, Zemgulis V, Wicky S, Tydén H, Hedenstierna G. Effect of CPAP during cardiopulmonary bypass on postoperative lung function. An experimental study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998;42(10):1133–8.
 115. Berry CB, Butler PJ, Myles PS. Lung management during cardiopulmonary bypass:

- Is continuous positive airways pressure beneficial? *Br J Anaesth.* 1993;71(6):864–8.
116. Loeckinger A, Kleinsasser A, Lindner KH, Margreiter J, Keller C, Hoermann C. Continuous positive airway pressure at 10 cm H₂O during cardiopulmonary bypass improves postoperative gas exchange. *Anesth Analg.* 2000;91(3):522–7.
 117. Imura H, Caputo M, Lim K, Ochi M, Suleiman MS, Shimizu K, et al. Pulmonary injury after cardiopulmonary bypass: Beneficial effects of low-frequency mechanical ventilation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(6):1530–7.
 118. Beer L, Warszawska JM, Schenk P, Debreceni T, Dworschak M, Roth GA, et al. Intraoperative ventilation strategy during cardiopulmonary bypass attenuates the release of matrix metalloproteinases and improves oxygenation. *J Surg Res.* 2015;195(1):294–302.
 119. Beer L, Szerafin T, Mitterbauer, Andreas Debreceni T, Maros T, Dworschak M, Roth G. Low tidal volume ventilation during cardiopulmonary bypass reduces postoperative chemokine serum concentrations. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;62(8):677–82.
 120. Davoudi M, Farhanchi A, Moradi A, Bakhshaei MH, Safarpour G. The effect of low tidal volume ventilation during cardio-pulmonary bypass on postoperative pulmonary function. *J Tehran Univ Hear Cent.* 2010;5(3):128–31.
 121. John LCH, Ervine IM. A study assessing the potential benefit of continued ventilation during cardiopulmonary bypass. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008;7(1):14–7.
 122. Lellouche F, Delorme M, Bussi eres J, Ouattara A. Perioperative ventilatory strategies in cardiac surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2015;29(3):381–95.
 123. Dryer C, Tolpin D, Anton J. Con: Mechanical Ventilation During Cardiopulmonary Bypass Does Not Improve Outcomes After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018;32(4):2001–4.
 124. Durukan AB, Gurbuz HA, Salman N, Unal EU, Ucar HI, Yorgancioglu C. Ventilation during cardiopulmonary bypass did not attenuate inflammatory response or affect postoperative outcomes. *Cardiovasc J Afr.* 2013;24(6):224–30.
 125. Lacour-Gayet F, Clarke D, Jacobs J, Comas J, Daebritz S, Daenen W, et al. The Aristotle score: A complexity-adjusted method to evaluate surgical results. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2004;25(6):911–24.

126. Wernovsky, G., Wypij D, Jonas R MJ et al. Postoperative Course and Hemodynamic Profile After the Arterial Switch Operation in Neonates and Infants. *Circulation*. 1995;92(8):2226–35.
127. Koponen T, Karttunen J, Musialowicz T, Uusaro A, Lahtinen P, Pietil L. Vasoactive-inotropic score and the prediction of morbidity and mortality after cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2019;122(December 2018):428–36.

