



**UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE FARMACIA  
CENTRO DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
DOCTORADO EN FARMACOLOGÍA**

TITULO DE LA TESIS:

**USO PROFILACTICO DE ESTEROIDES EN NIÑOS CON CARDIOPATIAS  
CONGENITAS, OPERADOS CON APOYO DE CIRCULACION  
EXTRACORPOREA. ESTUDIO CLINICO CONTROLADO.**

AUTORA:

MEDICA GENERAL HUNGRÍA FERNÁNDEZ GONZALEZ.

**Trabajo presentado ante la Ilustre Universidad Central de Venezuela para  
optar al título de Doctor en Ciencias, mención Farmacología.**

TUTORES:

MEDICA CARDIÓLOGA DRA. ISABEL ITURRIA CAAMAÑO.

MEDICO FARMACÓLOGO PhD DR. EDUARDO ROMERO VECCIONE.

**Caracas, Noviembre del 2011**

## DEDICATORIA

A mi mamá y a mis hijos por su infinita paciencia y apoyo...

A mis hermanos por estar siempre ahí

A Simón González y Bárbara González Colón por su fortaleza y persistencia

Matilde aprecio mucho tu amistad, gracias por todo

Nunca he creído en ángeles de la guarda pero los descubrí... estaban cuidando a los niños en las áreas de quirófano, UCI y hospitalización del Hospital Cardiológico Infantil. Entonces me di cuenta que en verdad existen. Humildemente puedo expresar que el amor que estos profesionales le dedican a cada niño, es la mayor experiencia y aprendizaje que me ha dejado este trabajo.

## **AGRADECIMIENTO:**

Al Postgrado de Farmacología por abrir mi mente y enseñarme que las verdades son relativas y que nuestros resultados pueden ser tan valiosos como los reportes de la literatura. Fue una experiencia única compartir con biólogos, bioanalistas, farmacéuticos, toxicólogos, veterinarios, químicos, farmacólogos clínicos y nutrirme de los diferentes puntos de vista de toda esta gente maravillosa. Gracias Dra. Margarita Salazar por guiarnos en este camino.

A la Fundación Hospital Cardiológico Infantil Latinoamericano Dr. Gilberto Rodríguez Ochoa por haber financiado completamente esta Tesis doctoral y haberme permitido realizarla en sus instalaciones.

A la Dra. Isabel Iturria quien sin ser para ese momento mi tutora me apoyó en el diseño y realización del presente trabajo.

Al Dr. Eduardo Romero por ser un guía, darme libertad, permitirme la creatividad, creer en mí, poner las pautas cuando me disperso, creo que eso engloba lo que es un tutor.

A los Licenciados Milagros Vargas y Freddy Nieto quienes con todo su equipo humano permitieron que este trabajo fuera posible.

Al Lic. Jesús Hernández (ahora Doctor), gracias por tu apoyo con las interleuquinas.

A todos los anesthesiólogos del HCIL por permitirme hurgar en su protocolo de tratamiento y por su colaboración del 150% en la recolección de las muestras. Un reconocimiento especial a Flor Andreina Hurtado, Rosa Sánchez, María Flores y a mis amigos Jenedick, Jesús, Williams y Gonzalo. A todo el personal de Enfermería y perfusionistas del área quirúrgica.

Al personal de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) son maravillosos, igual a toda la bella gente de Información de Salud y Unidosis quirúrgica.

A las Lic. Antonietta Lazo y Dra. Ivonne Van Praag, gracias por su apoyo.

***Gracias a todos quienes hicieron posible el sueño de contar con un Hospital de este tipo en Venezuela.***

## TABLA DE CONTENIDO

<b>PORTADA</b>	<b>pp.</b> i
<b>DEDICATORIA</b>	ii
<b>AGRADECIMIENTO</b>	iii
<b>ÍNDICE GENERAL</b>	iv
<b>LISTA DE TABLAS</b>	vii
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	xi
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b>	xvi
<b>RESUMEN</b>	xx
<b>INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>CAPÍTULOS</b>	
<b>I EL PROBLEMA</b>	
Planteamiento del Problema.....	4
Objetivos de la Investigación.....	10
Objetivo General.....	10
Objetivos Específicos.....	10
Justificación e Importancia de la Investigación.....	11
<b>II MARCO TEORICO</b>	
Antecedentes de la Investigación.....	15
Bases Teórica.....	22
Principios de la Circulación extracorpórea.....	22
Características de la CEC en pacientes pediátricos.....	26
Síndrome de Respuesta Inflamatoria sistémica en pacientes pediátricos.....	28
Marcadores bioquímicos e inflamatorios.....	31
Síndrome de Bajo Gasto en el PO de cirugía. Cardiovascular pediátrica.....	36
Respuesta neuroendocrina e inflamatoria al estrés quirúrgico.....	38
Mecanismo de acción de los esteroides.....	43
Sistemas de Variables.....	53

<b>III</b>	<b>MARCO METODOLÓGICO</b>	
	Tipo y Diseño de la Investigación.....	54
	Población y Muestra.....	54
	Criterios de Inclusión.....	54
	Criterios de Exclusión.....	54
	Protocolo farmacológico.....	55
	Estimación de riesgo preoperatorio.....	59
	Criterios de SRIS, SBG, FMO.....	62
	Otros criterios de morbilidad.....	68
	Parámetros inflamatorios (bioquímicos).....	72
	Técnicas y Análisis de los Datos.....	74
<b>IV</b>	<b>PRESENTACIÓN Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS</b>	76
	Resultado 1: Homogeneidad de variables preoperatorias.....	77
	Resultado 2: Características de la técnica de CEC.....	83
	Resultado 3: Diferencias preoperatorias y en la técnica de CEC en pacientes con CC acianógenas vs cianógenas de los grupos de tratamiento CTR vs MPS.....	84
	Resultado 4: Condición clínica a la salida de CEC.....	88
	Resultado 5: Evolución clínica durante las primeras 48h del post- operatorio. Grupos CTR vs MPS.....	93
	Resultado 6: Evolución clínica por tipo de CC: cianógenas vs acianógenas, las primeras 48h del post-operatorio.....	99
	Resultado 7: Cortisol sérico como indicador de la respuesta al estrés quirúrgico y en la evolución clínica y bioquímica PO.....	108
	Resultado 8: Impacto de la administración de MPS sobre la incidencia del SRIS (Criterios de Prouxl y Despond).....	131
	Resultado 9: Impacto de la administración de MPS sobre la incidencia del SRIS y FMO (Consenso del panel de expertos).....	133
	Resultado 10: Impacto de la MPS sobre la incidencia del edema y síndrome de fuga capilar las primeras 48h del PO.....	145
	Resultado 11: Grupos CTR y MPS evolución postoperatoria al quinto día (120 horas) del PO.....	154
	Resultado 12: Evaluación de los efectos beneficiosos y adversos relacionados con el uso profiláctico de la MPS durante la inducción anestésica.....	163
	Resultado 13: Impacto de la administración de MPS en niños operados de TOF y comunicación interventricular.....	172

<b>DISCUSION.....</b>	<b>177</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>215</b>
<b>RECOMENDACIONES.....</b>	<b>218</b>
<b>ANEXOS</b>	
Anexo 1 Parámetros clínicos y bioquímicos asociados al SRIS.....	219
Anexo 2: Tabla de variables registradas.....	220
Anexo 3: Aprobación por parte del Comité de Bioética.....	221
Anexo 4: Instrumento de recolección de datos y Consentimiento Informado.....	222
Anexo 5: Bases éticas y legales.....	223
Anexo 6: Correlaciones IL-6.....	227
Anexo 7: Correlaciones PCR.....	230
Anexo 8: Evolución de pacientes tratados de forma adicional con DEX.....	232
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>237</b>
<b>GLOSARIO</b>	<b>252</b>

## LISTA DE TABLAS

<b>TABLAS</b>	<b>PP.</b>
<b>TABLAS DEL CAPITULO III:</b>	
3.1 ESCALA DE RIESGO ANESTÉSICO ASA.....	65
3.2 ESCALA DE ARISTÓTELES.....	67
3.3 CRITERIOS DEL SRIS (PROUXL Y COL.,1996).....	68
3.4 RECUENTO LEUCOCITARIO Y PARÁMETROS HEMODINÀMICOS AJUSTADOS POR EDAD (PALADINO Y COL.,2008).....	69
3.5 CRITERIOS DE SBG (POR PARÁMETROS DE PROUXL Y COL.,1996).....	70
3.6 CRITERIOS SRIS (PANEL DE EXPERTOS, 2004)	71
3.7 PARÀMETROS HEMODINÀMICOS Y PARACLÌNICOS EN LA POBLACIÓN EN ESTUDIO.....	73
3.8 CRITERIOS DE ALTERACIÓN DE LOS VALORES HEMODINÀMICOS Y PARACLÌNICOS EN LA POBLACIÓN EN ESTUDIO A LAS 24H DEL PO.....	74
<b>TABLAS DEL CAPITULO VI:</b>	
4.1 DATOS DEMOGRÀFICOS DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO. CTR VS MPS.....	86
4.2 .1 PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS Y EA EN CC ACIANÒGENAS.....	87
4.2.2 PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS Y EA EN CC CIANÒGENAS.....	88
4.3 REPORTE ECOCARDIOGRÀFICO Y FARMACOTERAPIA AL INGRESO.....	91
4.4 CARACTERÍSTICAS DE LA TÉCNICA DE CEC UTILIZADA	92
4.5 DATOS DEMOGRÀFICOS. CC CIANÒGENAS VS ACIANÒGENAS.....	93
4.6 DATOS DEMOGRÀFICOS Y CARACTERÌSTICAS DE LA TÉCNICA DE CEC UTILIZADA. CC ACIANÒGENAS. CTR VS MPS	95
4.7 DATOS DEMOGRÀFICOS Y CARACTERÍSTICAS DE LA TÉCNICA DE CEC UTILIZADA. CC CIANÒGENAS. CTR VS MPS	96

<b>TABLAS</b>		<b>pp.</b>
<b>TABLAS DEL CAPITULO IV:</b>		
4.8	CONDICIÓN A LA SALIDA DE CEC. CTR VS MPS.....	97
4.9	CONDICIÓN A LA SALIDA DE CEC. CC ACIANÓGENAS. CTR VS MPS.....	100
4.10	CONDICIÓN A LA SALIDA DE CEC. CC CIANÓGENAS. CTR VS MPS.....	101
4.11	EVOLUCIÓN HEMODINÁMICA PRIMERAS 24-48 H DEL PO. CTR VS MPS.....	102
4.12	EVOLUCIÓN PRIMERAS 24-48 H DEL PO. FUNCIÓN RESPIRATORIA. CTR VS MPS.....	103
4.13	EVOLUCIÓN PRIMERAS 24-48H DEL PO. CTR VS MPS REPORTE ECOCARDIOGRÁFICO. ....	104
4.14	FARMACOTERAPIA EN UCI, LAS PRIMERAS 48H DEL PO. INOTRÓPICOS Y VASOACTIVOS.....	105
4.15	FARMACOTERAPIA EN UCI, LAS PRIMERAS 48H DEL PO. OTROS FÁRMACOS.....	106
4.16	COMPARACIÓN ENTRE GRUPOS. HORAS ESTANCIA EN UCI Y SOBREVIDA.....	107
4.17	EVOLUCIÓN PRIMERAS 24-48 H DEL PO. CTR VS MPS CC ACIANÓGENAS. ....	109
4.18	USO DE FÁRMACOS VASOACTIVOS E INOTRÓPICOS EN UCI. CC ACIANÓGENAS.....	110
4.19	EVOLUCIÓN PRIMERAS 24-48 H DEL PO. CTR VS MPS CC CIANÓGENAS.....	111
4.20	USO DE FÁRMACOS VASOACTIVOS E INOTRÓPICOS EN UCI. CC CIANÓGENAS.....	112
4.21	EVOLUCIÓN PRIMERAS 24-48H DEL PO. CTR VS MPS CC ACIANÓGENAS. REPORTE ECOCARDIOGRÁFICO....	116
4.22	EVOLUCIÓN PRIMERAS 24-48H DEL PO. CTR VS MPS CC CIANÓGENAS. REPORTE ECOCARDIOGRÁFICO. ....	114
4.23	SUBGRUPOS MPS-RESPONDEDORES Y NO-RESPOND EVOLUCIÓN PO .....	121
4.24	COMPARACIÓN ENTRE LOS GRUPOS CTR, SUB- GRUPOS MPS-RESPOND Y NO-RESPOND EVOLUCIÓN PO A LAS 24 HORAS.....	125
4.25	EVOLUCIÓN CLÍNICA EN PACIENTES CON CORTISOL BASAL BAJO <4,2 µG/DL	127

<b>TABLAS</b>		<b>pp.</b>
TABLAS DEL CAPITULO IV:		
4.26	CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE SRIS. COMPARACION CON NIÑOS SIN SRIS.....	143
4.27	VARIABLES HEMODINAMICAS Y PARACLINICAS COMPARACION CON NIÑOS SIN SRIS.....	144
4.28	CRITERIOS DE FALLA CARDIOVASCULAR.....	147
4.29	CRITERIOS DE FALLA CARDIOVASCULAR. CONTINUACION.....	148
4.30	CRITERIOS DE FALLA HEMATOLOGICA. CTR VS MPS....	150
4.31	CRITERIOS DE FALLA RESPIRATORIA. CTR VS MPS.....	151
4.32	CRITERIOS DE FALLA HEPATICA, RENAL Y DISFUNCION TIROIDEA. CTR VS MPS.....	152
4.33	CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES CON FMO.....	154
4.34	CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS Y PERI-OPERATORIAS EN PACIENTES CON EDEMA-CEC....	156
4.35	EVOLUCIÓN PRIMERAS 24-48 H DEL PO. PACIENTES COM EDEMA-CEC.....	157
4.36	GRUPOS CTR VS MPS. PACIENTES SIN EDEMA-CEC	158
4.37	VARIABLES BIOQUIMICAS. PACIENTES SIN EDEMA. GRUPOS CTR VS MPS.....	159
4.38	EVOLUCION PRIMERAS 48 H GRUPOS CTR VS MPS. PACIENTES CON EDEMA-CEC.....	160
4.39	VARIABLES BIOQUIMICAS. PACIENTES CON EDEMA-CEC. GRUPOS CTR VS MPS.....	161
4.40	EVOLUCIÓN PRIMERAS 24-48H DEL PO. PACIENTES CON FIEBRE. CTR VS MPS.....	167
4.41	EVOLUCIÓN A LAS 72H DEL PO. PACIENTES CON FIEBRE. CTR VS MPS.....	168
4.42	EVOLUCION PO EN PACIENTES CTR VS MPS A LAS 72H DEL POSTOPERTORIO.....	170
4.43	EFECTO DE LA MPS EN LA PREVENCION DEL SRIS Y LA FMO.....	174
4.44	EFECTO DE LA MPS EN LA PREVENCION DE LA FIEBRE EN EL PO.....	175

<b>TABLAS</b>		<b>pp.</b>
TABLAS DEL CAPITULO IV:		
4.45	MPS EN LA PREVENCION DE FALLA CARDIACA.....	176
4.46	MPS EN REDUCCION DEL REQUERIMIENTO DE AGENTES INOTROPICOS Y VASOPRESORES.....	177
4.47	MPS EN REDUCCION DEL REQUERIMIENTO DE HEMODERIVADOS.....	178
4.48	MPS EN LA PREVENCION DE FALLA RESPIRATORIA.....	179
4.49	MPS EN LA PREVENCION DE NAUSEAS, VOMITOS, SFC, DERRAME PLEURAL.....	180
4.50	MPS Y REDUCCION TIEMPO DE ESTANCIA EN UCI Y HOSPITALARIA POSTQUIRURGICA.....	181
4.53	EVOLUCION DE PACIENTES PO DE TOF. CTR VS MPS...	183
4.54	VARIABLES BIOQUIMICAS EN PACIENTES CON TOF CTR VS MPS.....	184
4.55	EVOLUCION DE PACIENTES PO DE CIV TIPO II.....	185
4.56	VARIABLES BIOQUIMICAS EN PO DE CIV TIPO II.....	187
 <b>TABLAS DE ANEXOS:</b>		
A-2	TABLA DE VARIABLES REGISTRADAS	230
A-7	EVOLUCION PACIENTES DE GRUPOS CTR, MPS Y DEXAMETASONA.....	239
A-7	VARIABLES BIOQUIMICAS EN PACIENTES TRATADOS CON DEXAMETASONA.....	240

## LISTA DE FIGURAS

FIGURAS		PP.
<b>CAPITULO II:</b>		
1	CANULACION DEL CORAZON DURANTE LA CEC.....	23
2	ESQUEMA DE ACTIVACION DE MEDIADORES ANTI-INFLAMATORIOS EN EL SRIS.....	35
3	REGULACION DE LA SECRECION ADRENAL DE HORMONAS EN RESPUESTA AL ESTRÉS.....	40
4	ESTRÉS GENERADO POR EL TRAUMA QUIRURGICO. SECRECION DE CORTISOL Y DE PROTEINAS PROINFLAMATORIAS.....	42
5	MECANISMO DE ACCION DE TIPO GENOMICO DE CORTICOESTEROIDES.....	45
6	MECANISMO DE ACCION DE TIPO NO GENOMICO DE CORTICOESTEROIDES.....	47
7	RESPUESTA AL ESTRÉS (ACCION GENOMICA Y NO GENOMICA) DE LOS ESTEROIDES ENDOGENOS.....	49
8a	FORMULA QUIMICA: HIDROCORTISONA.....	50
8b	METILPREDINOSOLONA.....	50
9	DEXAMETASONA.....	51
<b>CAPITULO III</b>		
10	RESUMEN DEL DISEÑO DE LA INVESTIGACION.....	61
<b>CAPITULO IV GRAFICOS</b>		
1a	CARDIOPATIAS CONGENITAS GRUPO CTR.....	88
1b	CARDIOPATIAS CONGENITAS GRUPO MPS.....	88
2	DISTRIBUCION DE PACIENTES CON CC ACIANOGENAS VS CIANOGENAS. GRUPOS CTR VS MPS.....	88
3	TIEMPO DE CONEXIÓN DE CEC Y PINZAMIENTO AORTICO DE LOS GRUPOS DE TTO POR TIPO DE CC	94
4	REQUERIMIENTO DE AGENTES VASOACTIVOS E INOTROPICOS DURANTE LA CEC, GRUPOS CTR VS MPS.....	98
5 a	CORRELACION COMPLEJIDAD QUIRURGICA VS	
5b	HORAS DE ESTANCIA EN UCI.....	108
6	INCIDENCIA DE SBG EN EL PO DE CIRUGIA DE CC.....	114
7	DIAGNOSTICO DE PACIENTES CON SBG EN EL PO.....	114
8	RELACION DEL SBG CON LA PRESENCIA DE EDEMA EN EL PO.....	115
9	TIPO DE EDEMA EN PACIENTES CON SBG Y DISFUNCION VENTRICULAR EN EL PO .....	115

## LISTA DE FIGURAS

FIGURAS		PP.
10	TIEMPO DE VENTILACION MECANICA Y ESTANCIA EN UCI.....	117
11	RESPUESTA AL ESTRÉS QUIRURGICO. CORTISOL BASAL VS 24H.....	118
12	RESPUESTA AL ESTRÉS QUIRURGICO MPS-RESPONDEDORES VS NO RESPONDEDORES.....	120
13	SBG Y DISFUNCION VENTRICULAR. GRUPOS CTR, MPS RESP Y NO RESP.....	122
14	HORAS EN UCI, VM Y DURACION DE APOYO INOTROPICO. GRUPOS CTR, MPS RESP Y NO RESP.....	123
15	EVOLUCION PACIENTES CON CC CIANOGENAS. GRUPOS CTR, MPS RESP Y NO RESP.....	126
16 a	GLICEMIA SERICA A LAS 24H DEL PO. CTR VS MPS.....	
16 b	HIPERGLICEMIA A LAS 24H DEL PO. CTR VS MPS.....	128
17	GLICEMIA SERICA GRUPOS CTR, MPS RESP Y NO RESPONDEDORES.....	129
18	LEUCOCITOSIS BASAL VS 24H EN PACIENTES PEDIATRICOS PO SEGÚN GRUPO ETARIO.....	130
19	LEUCOCITOSIS 24H EN PACIENTES CTR VS MPS PO SEGÚN GRUPO ETARIO.....	131
20	LEUCOCITOSIS BASAL VS 24H EN PACIENTES CTR VS MPS.....	132
21	FORMULA LEUCOCITARIA: NEUTROFILOS Y LINFOCITOS BASAL VS 24H EN PACIENTES CTR VS MPS.....	133
22	FORMULA LEUCOCITARIA 24H: NEUTROFILOS Y LINFOCITOS PACIENTES CTR VS MPS (RESP VS NO RESPOND).....	134
23	PCR BASAL VS 24H EN PACIENTES CTR VS MPS.....	135
24	PCR BASAL VS 24H EN PACIENTES CTR VS MPS (RESP VS NO RESPONDEDORES).....	136
25	IL-6 BASAL VS 24H EN PACIENTES PEDIATRICOS PO SEGÚN GRUPO ETARIO.....	137
26 a	IL-6 24H EN PACIENTES CTR VS MPS SEGÚN GRUPO ETARIO.....	138
26 b	IL-6 A LAS 24H DEL PO GRUPOS CTR VS MPS.....	139
27	IL-6 A LAS 24 H GRUPOS CTR, MPS RESP VS NO RESPONDEDORES.....	140

<b>FIGURAS</b>	<b>PP.</b>
10 TIEMPO DE VENTILACION MECANICA Y ESTANCIA EN UCI.....	117
11 RESPUESTA AL ESTRÉS QUIRURGICO. CORTISOL BASAL VS 24H.....	118
12 RESPUESTA AL ESTRÉS QUIRURGICO MPS-RESPONDEDORES VS NO RESPONDEDORES.....	120
13 SBG Y DISFUNCION VENTRICULAR. GRUPOS CTR, MPS RESP Y NO RESP.....	122
14 HORAS EN UCI, VM Y DURACION DE APOYO INOTROPICO. GRUPOS CTR, MPS RESP Y NO RESP.....	123
15 EVOLUCION PACIENTES CON CC CIANOGENAS. GRUPOS CTR, MPS RESP Y NO RESP.....	126
16 a GLICEMIA SERICA A LAS 24H DEL PO. CTR VS MPS.....	
16 b HIPERGLICEMIA A LAS 24H DEL PO. CTR VS MPS.....	128
17 GLICEMIA SERICA GRUPOS CTR, MPS RESP Y NO RESPONDEDORES.....	129
18 LEUCOCITOSIS BASAL VS 24H EN PACIENTES PEDIATRICOS PO SEGÚN GRUPO ETARIO.....	130
19 LEUCOCITOSIS 24H EN PACIENTES CTR VS MPS PO SEGÚN GRUPO ETARIO.....	131
20 LEUCOCITOSIS BASAL VS 24H EN PACIENTES CTR VS MPS.....	132
21 FORMULA LEUCOCITARIA: NEUTROFILOS Y LINFOCITOS BASAL VS 24H EN PACIENTES CTR VS MPS.....	133
22 FORMULA LEUCOCITARIA 24H: NEUTROFILOS Y LINFOCITOS PACIENTES CTR VS MPS (RESP VS NO RESPOND).....	134
23 PCR BASAL VS 24H EN PACIENTES CTR VS MPS.....	135
24 PCR BASAL VS 24H EN PACIENTES CTR VS MPS (RESP VS NO RESPONDEDORES).....	136
25 IL-6 BASAL VS 24H EN PACIENTES PEDIATRICOS PO SEGÚN GRUPO ETARIO.....	137
26 a IL-6 24H EN PACIENTES CTR VS MPS SEGÚN GRUPO ETARIO.....	138
26 b IL-6 A LAS 24H DEL PO GRUPOS CTR VS MPS.....	139
27 IL-6 A LAS 24 H GRUPOS CTR, MPS RESP VS NO RESPONDEDORES.....	140
28 VARIABLES DEL SRIS. COMPARACION ENTRE LOS GRUPOS CTR Y MPS.....	146
29 INCIDENCIA DE LA DISFUNCION CARDIOVASCULAR. COMPARACION GRUPOS CTR Y MPS.....	148

<b>FIGURAS</b>	<b>PP.</b>
30 INCIDENCIA DE LA DISFUNCION CARDIOVASCULAR COMPARACION ENTRE LOS GRUPOS CTR Y MPS RESPONDEDORES Y NO RESPONDEDORES.....	149
31 FALLA MULTIORGANICA COMPARACION ENTRE LOS GRUPOS CTR Y MPS. ....	153
32 INCIDENCIA DE EDEMA POSTOPERATORIO COMPARACION ENTRE LOS GRUPOS CTR Y MPS.....	155
33 INCIDENCIA DEL SINDROME DE FUGA CAPILAR COMPARACION ENTRE LOS GRUPOS CTR Y MPS	162
34 INCIDENCIA DEL SINDROME DE FUGA CAPILAR COMPARACION ENTRE LOS GRUPOS CTR Y MPS RESPONDEDORES Y NO RESPONDEDORES.....	163
35 CAMBIOS EN EL RECUENTO LEUCOCITARIO. COMPARACION ENTRE GRUPOS DE TRATAMIENTO, BASAL, 24H, 5TO DIA PO .....	164
36 NEUTROFILIA.COMPARACION ENTRE GRUPOS DE TRATAMIENTO, BASAL, 24H, 5TO DIA PO .....	165
37 LINFOPENIA.COMPARACION ENTRE GRUPOS DE TRATAMIENTO, BASAL, 24H, 5TO DIA PO .....	166
38 PCR. COMPARACION ENTRE GRUPOS DE TRATAMIENTO, BASAL, 24H, 5TO DIA PO .....	166
39 IMPACTO DEL ESTEROIDES EN LA INCIDENCIA DE FIEBRE EN EL PO.....	169
40 COMPLICACIONES DE TIPO INFECCIOSO EN EL PO. COMPARACION DE GRUPOS CTR VS MPS.....	171
41 COMPLICACIONES DE TIPO INFECCIOSO EN EL PO. GRUPOS CTR VS MPS (RESP VS NO RESPONDEDORES).....	171
42 USO DE ANTIBIOTICOS POR MAS DE 72H. GRUPOS CTR VS MPS.....	172
43 RIESGO RELATIVO DE VARIABLES PO RELACIONADAS CON EL SRIS. GRUPOS CTR VS MPS.....	173
<b>ANEXOS:</b>	
A-5 GRAFICO 1 CORRELACION IL-6 Y TIEMPO VM.....	233
A-5 GRAFICO 2 CORRELACION IL-6 Y DURACION APOYO INOTROPICO.....	234
A-5 GRAFICO-3 CORRELACION IL-6 Y ESTANCIA EN UCI.....	234
A-5 GRAFICO-4 CORRELACION IL-6 USO HEMODERIVADOS	235
A-5 GRAFICO-5 CORRELACION IL-6 Y ESTANCIA HOSPITALARIA.....	235

<b>ANEXOS</b>		<b>PP.</b>
A-6	CORRELACIONES PCR	236
A-6	GRAFICO-1 CORRELACION PCR Y TIEMPO CEC.....	236
A-6	GRAFICO-2 CORRELACION PCR Y CORTISOL SERICO	237
A-6	GRAFICO 3- CORRELACION PCR 72H VS TIEMPO ESTANCIA HOSPITALARIA.....	237
A-7	DEXAMETASONA	241
A-7	GRAFICO-1 FORMULA LEUCOCITARIA BASAL, 24H, 72H GRUPOS CTR, 24H VS 72H DEL PO.....	241
A-7	GRAFICO-2. LINFOPENIA BASAL, 24H, 72H GRUPOS CTR, 24H VS 72H DEL PO.....	241
A-7	GRAFICO-3 PCR BASAL, 24H, 72H GRUPOS CTR, 24H VS 72H DEL PO.....	242

## LISTA DE ABREVIATURAS

- ACTH Hormona adenocorticotrópica
- Ang II Angiotensina II
- ASA Escala de la Sociedad Americana de Anestesiología
- ATP Adenosina-tri-fosfato
- AVP Hormona arginina-vasopresina
- AV Atrioventricular
- BZ Balance cero
- CABG Derivación cardiopulmonar bajo circulación extracorpórea.
- CC Cardiopatías congénitas
- Canal AV Canal Atrioventricular
- CAVP Conexión anómala venosa pulmonar total
- CEC Circulación extracorpórea
- CIA Comunicación interauricular
- CIOMS-OMS Pautas éticas de investigación biomédica en seres humanos
- CIV Comunicación interventricular
- CP Concentración plasmática.
- COX-2 Cicloxigenasa
- CPB Elemento de respuesta y unión a glucocorticoides
- CRH Hormona liberadora de corticotrópina
- CRE Elemento de reacción a glucocorticoides
- CTR Grupo Control
- CYP-450 Citocromo P450
- DE Desviación estándar
- DEX Dexametasona
- DHEA Dehidroepiandrosterona
- DTGA Trasposición de grandes arterias
- DTSV Doble tracto de salida del ventrículo derecho
- DVAPP Drenaje venoso anómalo pulmonar parcial

- DVPAT Drenaje venoso anómalo pulmonar total
- EA Escala de Aristóteles
- ECO Ecocardiograma
- EPOC Enfermedad pulmonar broncoobstructiva crónica
- EROS Especies reactivas de oxígeno
- ET Endotelina
- FC Frecuencia cardíaca
- FE Fracción de eyección.
- FEVD Función del ventrículo derecho
- FEVI Función del ventrículo izquierdo
- FMO Falla multiorgánica
- FR Frecuencia respiratoria
- Hb Hemoglobina
- Hcto Hematocrito
- HIDR Hidrocortisona
- HPA Eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal
- HTA Hipertensión arterial
- HTP Hipertensión pulmonar
- IMC Índice de masa corporal
- IL Interleuquinas.
- IL-1RA Antagonista del receptor de IL-1A
- IL-1 Interleuquina 1
- IL-10 Interleuquina 10
- IL-6 Interleuquina 6
- INF  $\gamma$  Interferon gamma
- INS-P3 Inositol 3-fosfato
- IRB Infección respiratoria baja
- ISA Insuficiencia suprarrenal.
- LOPNA Ley orgánica del niño y adolescente
- MAPK Proteína activada por mitógenos MAP quinasas
- MCP-1 Proteína quimiotáctica de monocitos

- MODS Síndrome de falla multiorgánica.
- MPS Metilprednisolona
- MPS-RESP Respondedores a la metilprednisolona
- MPS-NO RESP No respondedores a la metilprednisolona
- NFκβ Factor nuclear kappa beta
- NND Número necesario a dañar
- NNT Número necesario a tratar
- OCABG Derivación cardiopulmonar sin circulación extracorpórea.
- PCA Persistencia del conducto arterioso
- PAM Presión arterial media
- PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> Relación de presión parcial de oxígeno sobre frecuencia de oxígeno inspirado.
- PCR Proteína C Reactiva.
- PMN Leucocitos Polimorfonucleares
- PG Prostaglandinas.
- PLA2 Fosfolipasa A2.
- PNA Péptido natriurético auricular.
- PNB Péptido natriurético auricular tipo B
- PO- Post-operatorio
- PFA Proteínas de fase aguda.
- ppm Pulsaciones por minuto
- Qx Quirófano
- RGE Resistencia a terapia con esteroides exógenos
- RNAm Acido ribonucleico mensajero.
- RIA Radioinmunoensayo
- RIS Respuesta inflamatoria sistémica
- RFG Resistencia familiar a glucocorticoides
- RG Receptor nuclear de esteroides
- rpm Respiraciones por minuto
- RA Riesgo absoluto
- RR Riesgo relativo

- RVP Resistencia vascular periférica
- SaO<sub>2</sub> Saturación arterial de oxígeno.
- SBG Síndrome de bajo gasto
- SFC Síndrome de fuga capilar
- SIRS Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
- TCEC Tiempo de circulación extracorpórea
- TGA Transposición de grandes arterias
- TPAo Tiempo de pinzamiento aórtico
- TFG Tasa de filtración glomerular
- TOF Tetralogía de Fallot
- TNF- $\alpha$  Factor de necrosis tumoral alfa.
- UCI Unidad de cuidados intensivos pediátrica
- UFC Ultrafiltración convencional.
- UFM Ultrafiltración modificada
- VD Ventrículo derecho
- VI Ventrículo izquierdo
- VM Ventilación mecánica

**USO PROFILACTICO DE ESTEROIDES EN NIÑOS CON CARDIOPATIAS CONGENITAS, OPERADOS CON APOYO DE CIRCULACION EXTRACORPOREA.**

Autora: Hungría Fernández González  
Tutores: Dra. Isabel Iturria Caamaño y Dr. Eduardo Romero Vecchione.  
Fecha: Noviembre 2011

**RESUMEN**

El beneficio del uso de corticosteroides, con el fin de reducir las complicaciones asociadas con la respuesta inflamatoria sistémica, desencadenada en niños con cardiopatías congénitas (CC), durante la cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea (CEC), continua siendo un tema controversial a pesar de su introducción en la práctica clínica desde hace seis décadas. Pacientes y Métodos: Estudio clínico controlado, prospectivo, aleatorio, doble ciego, realizado en 104 niños (edad 06 meses a 8 años) con CC complejas, ASA III, dirigido a evaluar el impacto de la administración de MPS 30mg/kg iv (n 63), en la modulación del estrés quirúrgico en comparación con un grupo placebo (n 41). Inclusión: Todos los niños de 6 meses a 8 años, programados para cirugía bajo CEC, mayo 2010 a mayo 2011. Consentimiento informado. Exclusión: asma bronquial, insuficiencia adrenal, infecciones, tratamiento previo con esteroides o inmunosupresores. Parámetros basal y a las 24 horas del post-operatorio (PO): leucocitosis, interleuquina 6 (IL-6), proteína C reactiva (PCR), cortisol sérico y glicemia en ayunas. Evolución clínica: duración de la ventilación mecánica (VM), estancia en UCI, requerimiento de inotrópicos, hemoderivados, sangrado, días en hospitalización e incidencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), falla multiorgánica (FMO), síndrome de bajo gasto (SBG), disfunción ventricular y síndrome de fuga capilar (SFC). Protocolos de anestesia general balanceada y perfusión homogéneos, se utilizó bombas de rodillo, oxigenadores de membrana y hemoderivados leucodepletados. No se administró insulina, aprotinina, ni etomidato. Resultados: Homogénea distribución de ambos grupos de tratamiento por tipo de CC (cianógenas y no cianógenas), con similar riesgo quirúrgico y características peri-operatorias. La incidencia del SRIS fue del 34%, FMO 26%, SBG 15%, SFC14%, sin diferencia entre los grupos CTR y MPS, lo cual indica que la MPS no se asoció a la reducción del riesgo a presentar complicaciones en el PO. No hubo diferencias entre los grupos CTR y MPS en la fórmula y recuento leucocitario a las 24h, pero si reducción de IL-6 y PCR, al 5to día se observó linfopenia más prolongada, lo cual sugiere modulación de la respuesta inflamatoria. La administración de MPS no se asoció a hiperglicemia, ni sangrado gástrico, con relación al CTR. Sin embargo fue mayor la incidencia de infecciones y el uso de antibióticos de alto espectro en el PO. El 63% de los pacientes tratados con MPS respondió a las 24h del PO con reducción de la cortisolemia (MPS-RESPONDEDORES) (p 0,003), mientras que el 38% no respondió a la acción supresora hipofisiaria del esteroide exógeno (MPS-NO RESPONDEDORES). Los pacientes del subgrupo MPS-NO RESPONDEDORES con relación al grupo CTR y subgrupo MPS-RESPONDEDORES, permanecieron mayor cantidad de horas con soporte inotrópico, ventilatorio, fue mayor la estancia en UCI y hospitalización y más elevado el riesgo a presentar SBG y falla cardíaca. Conclusiones: En nuestras condiciones, la pauta de administración de MPS 30 mg/kg iv durante la inducción anestésica, no fue eficaz en prevenir el SRIS, FMO, SBG, SFC, ni su uso se asoció a mejor evolución clínica en el PO, lo contrario hubo mayor riesgo a presentar infecciones en el PO y a permanecer hospitalizados más de 15 días. Palabras claves: *Circulación extracorpórea, anestesia cardiovascular pediátrica, cardiopatías congénitas, respuesta inflamatoria sistémica, metilprednisolona, estrés quirúrgico.*

---











## INTRODUCCIÓN

El uso de un fármaco para una indicación terapéutica específica debe realizarse en base a su eficacia y seguridad comprobadas (Laporte, 2001); en especial cuando se trata de pacientes pediátricos. Tradicionalmente se han utilizado en los niños, de forma empírica, las mismas dosis de medicamentos que en los adultos, pero al prescribir un medicamento en pacientes pediátricos, debe tomarse en cuenta que el desarrollo y crecimiento de su organismo afecta el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de los fármacos (Kearns y col., 2003, Rilance, 1988). El organismo en crecimiento de los niños difiere del adulto en el volumen de distribución del fármaco, la madurez del sistema enzimático de biotransformación de moléculas y la sensibilidad y número de los receptores de membrana (Kearn, 2009). Esto no significa que el uso del fármaco sea inapropiado, pero puede asociarse a un aumento del riesgo de sufrir reacciones adversas al medicamento (Barbosa y col., 2008). Las indicaciones terapéuticas no estudiadas de forma precisa en la población pediátrica, se conocen como “prescripciones no establecidas en la etiqueta o en el prospecto del fármaco” e incluye medicamentos cuya eficacia y seguridad no ha sido demostrada en niños o no se ha determinado la frecuencia de administración y la dosis ajustada al peso (Kearn, 2009). Estudios recientes en EEUA, Europa y Brasil, indican que un porcentaje importante de niños hospitalizados son medicados con fármacos cuyas dosis o indicaciones terapéuticas no han sido aprobadas por las autoridades competentes para su uso pediátrico (Pasquali y col., 2008, Barbosa y col., 2008; Bajcetic y col., 2005), pero se ha reconocido la necesidad de reforzar las prácticas de buena prescripción y promover los

estudios de eficacia de los protocolos terapéuticos utilizados (Kern, 2009; Ring, 2008, Hsien y col., 2008). En el ámbito de la cardiología infantil, se ha observado que este tipo de prescripción se presenta en un alto porcentaje asociado a la deficiencia en las formulaciones de fármacos cardiovasculares para pediatría (Bajcetic y col., 2005, Pasquali y col., 2008). Entre los fármacos más utilizados en estas condiciones en niños con cardiopatías congénitas (CC), se han citado la dopamina, la lidocaína, la milrinona, el losartan, el lisinopril, el carvedilol, la amlodipina y el sildenafil, entre otros de importancia (Pasquali y col., 2008).

En el marco de las “prescripciones no establecidas en la etiqueta”, es importante destacar la controversia suscitada en cuanto al uso de esteroides durante la inducción anestésica en la cirugía de cardiopatías congénitas (CC), en vista de que la eficacia de esta indicación no ha sido demostrada de forma convincente (Amanullah, 2004; Robertson y col., 2007; Souleiman y col., 2008). Sin embargo, en un gran porcentaje de centros quirúrgicos cardiovasculares infantiles es usual el uso de estos medicamentos con el fin de reducir el estrés inducido por la manipulación quirúrgica, la isquemia por reperfusión y la circulación extracorpórea (Bronisky y col., 2005). Con base en esta evidencia y la idea de evaluar los protocolos terapéuticos utilizados, se planteó estudiar la eficacia farmacológica del uso profiláctico de esteroides en la cirugía pediátrica de CC en el Hospital Cardiológico Infantil Latinoamericano “Dr. Gilberto Rodríguez Ochoa” un centro quirúrgico cardiovascular venezolano de referencia nacional e internacional. La investigación fue de tipo prospectivo, longitudinal con un diseño de campo no experimental, a doble ciego en pacientes afectados de CC, entre 6 meses y 8

años de edad, programados para corrección o paliación quirúrgica de su patología.

El presente trabajo se dividió en 4 capítulos: Capítulo I: El problema, contiene el planteamiento del mismo, los objetivos, justificación e importancia. Capítulo II: Marco teórico: presenta los antecedentes de la investigación, bases teóricas y legales, operacionalización de variables y definición de términos. Capítulo III: Marco metodológico: estructurado en base a los aspectos referidos al tipo y diseño de la investigación, población, muestra y técnica de recolección de datos, así como el procedimiento en el que se describen las fases que se cumplieron en la recolección de datos. Capítulo IV: Presentación y análisis de los resultados, contiene el desarrollo de cada una de las variables presentadas en los objetivos específicos.

Finalmente, se presentan las conclusiones y recomendaciones; así como los anexos y referencias que sustentaron el estudio.

**CAPÍTULO I**  
**EL PROBLEMA.**  
**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

La administración de esteroides durante la inducción anestésica en la cirugía de cardiopatías congénitas, es una pauta terapéutica que ha sido utilizada durante años por muchos anestesiólogos a fin de modular la intensidad de la respuesta inflamatoria asociada al estrés quirúrgico y la circulación extracorpórea (CEC) (Bronisky y col., 2000; Lafley y col., 2002). En la actualidad, los textos especializados en anestesia cardiovascular pediátrica, recomiendan su administración pre-operatoria, aún cuando se menciona la controversia en cuanto a su uso (Gravlee, 2008; Andropoulos, 2005; Mossad, 2000; Paladino,2006). Esta controversia se origina en la disparidad de los resultados obtenidos en estudios clínicos que han evaluado la efectividad clínica y la seguridad de esta pauta terapéutica (Amanullah, 2004; Robertson y col., 2007). Se basa también en la falta de correlación que algunos autores han descrito entre la reducción de los marcadores inflamatorios y la evolución clínica del paciente pediátrico (Varan y col., 2002; Lindberg, 2003, Gessler y col., 2005). Se ha reportado que los esteroides previenen la respuesta inmunológica exagerada ante el estrés inducido por el trauma quirúrgico y la CEC (Bronisky, 2000). Esta respuesta de tipo neuroendocrino conocida como síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), favorece la producción hepática de proteínas de fase aguda (PFA), de citoquinas pro y anti-inflamatorias, permitiendo el posterior restablecimiento anatómico, funcional y psíquico del individuo (Sander y col., 2002; Munford, 2001).

El término SRIS se define como una serie de signos no específicos, relacionados entre sí, producto de la activación del sistema inmunológico y el estímulo de una reacción neuroendocrina de tipo compensatorio con activación del eje hipotálamo-hipofisiario-adreno-cortical (HPA), asociada a la liberación de vasopresina (AVP), catecolaminas y cortisol (Choleain, 2006). El SRIS se presenta en pacientes con patologías inflamatorias agudas como pancreatitis, isquemia, shock hemorrágico, anafilaxia, traumatismo generalizado o craneoencefálico, trauma quirúrgico mayor en la cirugía abdominal, ortopédica y cardiovascular (Bone y col., 1992). En la mayoría de los individuos, esta respuesta es generalmente autolimitada y no complicada, pero puede amplificarse, diseminarse y progresar hacia el SRIS severo con falla multiorgánica (FMO) o Sepsis, en caso de infección. Una de las complicaciones PO más temidas es la FMO, caracterizada por insuficiencia respiratoria, encefalopatía, depresión miocárdica, hemorragias, coagulopatías choque y daño renal (Bone y col., 1992; 1996). Existe una importante similitud entre el síndrome post-perfusión y las reacciones adversas relacionadas con la CEC, estas son el síndrome vasopléjico, síndrome de fuga capilar, edema tisular, insuficiencia respiratoria o renal (Kirklin, 1983) y el SRIS que se presenta luego de la cirugía cardiaca con apoyo de CEC, revelando en ambos casos una respuesta fisiológica después de una lesión, en este caso el trauma quirúrgico y la CEC (Wan y col., 1997).

En los pacientes pediátricos, se ha determinado que la CEC estimula, al igual que en los adultos, una respuesta neurohumoral de fase aguda (Asraf y col., 1997) cuya intensidad depende, entre otros factores de la edad del niño y del tipo de CC (Chew, 2002; Seghane y col., 1994; Kosik y col., 2006;

Hôvels y col., 2002). Mientras más joven es el paciente pediátrico, más tórpida es la respuesta inmunológica ante la cirugía cardiovascular, determinada por la cinética de secreción de mediadores inflamatorios (Duval y col., 1999), pero no se ha demostrado de forma convincente la correlación, entre la liberación de todos estos mediadores inmunológicos y la evolución clínica favorable o no en el período PO (Chew, 2002; Seghane y col., 1994; Kosik y col., 2006, Varan y col., 2002; Lindberg, 2003, Gessler y col., 2005). Si bien el SRIS, es un estado proinflamatorio temporal que puede generar FMO, es también una respuesta compensatoria normal del organismo ante la agresión del trauma quirúrgico y la CEC.

Los glucocorticoides se han utilizado de forma rutinaria durante décadas, para reducir la intensidad del SRIS y prevenir la FMO en pacientes PO. Sus efectos beneficiosos se atribuyen a su capacidad de atenuar la respuesta de fase aguda, reduciendo la liberación y los niveles séricos de mediadores inflamatorios (Gravlee, 2008; Andropoulos, 2005; Mossad, 2000; Paladino). Sin embargo, esta práctica ha sido cuestionada por quienes piensan que el organismo debe responder con todo su arsenal inmunológico ante el trauma quirúrgico (Choileain, 2006; Angele, 2002; Munford, 2001; Desborough, 2000; Mayers, 1998), motivo por el cual es prudente examinar de forma sistemática el efecto inmunomodulador de los esteroides, en el contexto actual de la cirugía de CC; tomando en cuenta los avances técnicos que han ocurrido en las últimas dos décadas. Otra de las razones para el uso de estos fármacos durante la inducción anestésica, es proteger al paciente ante una posible deficiencia de cortisol endógeno; no se encontraron datos concretos en la literatura sobre la incidencia de niños con CC que pudiesen

presentar una inadecuada secreción de cortisol ante el estrés quirúrgico o si lo antes mencionado tiene algún tipo de correlación con su tipo de cardiopatía de base. Es interesante destacar, que en la revisión realizada para la redacción de este trabajo, no se encontraron estudios en niños que demostrasen los cambios que la CEC induce en la farmacodinamia y farmacocinética de los esteroides. Esto es importante porque el metabolismo de un fármaco, es modificado por la hemodilución, la hipotermia, el desequilibrio ácido básico y la alteración de la perfusión tisular (Buylaert, 1989). En un capítulo dedicado a los cambios que la CEC induce sobre la concentración plasmática (Cp) de los fármacos utilizados durante la cirugía cardiovascular pediátrica (Gravlee y col., 2008) son citados dos estudios farmacocinéticos realizados en adultos; en el primero se administró hemisuccinato de metilprednisolona (MPS) 30 mg/kg IV antes de la inducción y por radioinmunoensayo se evidenció el declive rápido del 50% de la Cp del fármaco al iniciar la CEC, requiriéndose una segunda dosis luego del inicio de la cirugía. No se evidenció diferencia en cuanto a la evolución PO de los pacientes operados a pesar de que la Cp de la MPS a las 24h fue adecuada (Thompson y col., 1982). El segundo trabajo realizado en seis adultos sanos fue diseñado para evaluar el metabolismo del succinato de MPS ante la CEC y su conversión de prodroga en droga activa; por cromatografía líquida de alto rendimiento. Se observó un incremento de la Cp del fármaco a las 2 horas después de la dosis de carga (Kong y col., 1990).

Con base en lo expuesto anteriormente, se consideró pertinente evaluar la eficacia a doble ciego versus placebo, de la administración de MPS, el esteroide más utilizado durante la inducción anestésica (85%), en el

Hospital Cardiológico Infantil Dr. Gilberto Rodríguez Ochoa, en la prevención del SRIS en niños con CC, durante el período comprendido entre mayo 2010 y mayo 2011. Este Hospital es un centro de referencia nacional en Venezuela, en el cual durante sus primeros tres años de funcionamiento, fueron intervenidos con apoyo de CEC 1800 niños con CC de alta complejidad, lográndose una sobrevida del 92,4%. Es un hospital especializado de la Red de Barrio Adentro IV con 142 camas de hospitalización y 33 camas de cuidados intensivos, adscrito al Ministerio del Poder Popular para la Salud de la República Bolivariana de Venezuela y un centro docente, en donde se especializan cirujanos y anesthesiólogos cardiovasculares pediátricos, cardiólogos infantiles, especialistas en cuidados críticos PO pediátricos y técnicos en perfusión, entre otros profesionales. Adicionalmente se trabaja en consenso con 19 Centros Cardiovasculares Infantiles Regionales, manteniendo la constante actualización del personal.

En esta institución es una práctica usual, revisar y actualizar los protocolos terapéuticos utilizados para cada entidad clínica, en consenso con los especialistas de cada área, a fin de hacerles más eficaces, seguros y costo-efectivos; ante lo cual, luego de la revisión realizada acerca de la administración profiláctica pre-operatoria de esteroides, surge la interrogante sobre la efectividad de este esquema terapéutico, utilizado en varios centros quirúrgicos infantiles en el mundo y recomendado por los autores de los textos de anestesia cardiovascular pediátrica actuales, pero con dudas sobre su beneficio clínico. La autora de la presente investigación propone determinar la eficacia clínica de la administración de MPS a dosis de 30 mg/kg IV durante la inducción anestésica en comparación con un grupo

control; tomando en cuenta la variabilidad individual de cada paciente, su tipo de CC, grupo etario y las complicaciones asociadas a la cardiopatía de base. En vista de las controversias entre el beneficio que supone la reducción de marcadores inflamatorios (Broniscky, 2000, Schroeder, 2002) y el riesgo de efectos adversos asociados al uso de esteroides como la hiperglicemia, supresión del eje HPA, respuesta adrenal e inmunológica reducida ante el estrés quirúrgico, mayor susceptibilidad a infecciones, retraso en la cicatrización de la herida y sangrado gastrointestinal (Amanullah, 2004; Chaney y col.,2002), la autora introduce la siguiente interrogante principal: ¿la modulación inmunológica del SRIS, mediante el uso profiláctico con esteroides, se correlaciona o no con una mejor recuperación clínica PO del paciente pediátrico en el contexto de la cirugía de CC?. Asimismo se plantean las siguientes interrogantes secundarias: ¿Cuál es la incidencia del SRIS en la población a estudiar? ¿La administración de MPS 30 mg/kg IV durante la inducción anestésica se asocia con la disminución parámetros de inflamatorios relacionados con el SRIS? ¿Es eficaz en niños la administración profiláctica de esteroides en la prevención de las complicaciones PO relacionadas con el SRIS? ¿Se asocian los corticosteroides con efectos adversos en esta población?

No se encontró para el momento de la redacción de esta Tesis Doctoral, evidencias sobre la realización de algún estudio similar al que se plantea en población pediátrica, en la base de datos de MEDLINE, COCHRANE, ni en los buscadores de PUBMED, GOOGLE y SCIELO.

## **OBJETIVOS.**

**OBJETIVO GENERAL:** Evaluar la eficacia clínica de la profilaxia con esteroides, durante la inducción anestésica en niños con CC programados para cirugía con apoyo de CEC en el Hospital Cardiológico Infantil “Dr. Gilberto Rodríguez Ochoa”. Caracas, Venezuela, en el período comprendido de Mayo 2010 y Marzo 2011.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

1. Evaluar si la administración de metilprednisolona 30 mg/kg de peso IV, durante la inducción anestésica y antes de la entrada en CEC, en niños programados para corrección o paliación quirúrgica de CC, se correlaciona con una reducción del SRIS durante los primeros cinco días del PO.
2. Valorar si la administración del esteroide según el protocolo descrito, se asocia o no con la reducción de los parámetros clínicos y hemodinámicos asociados al SRIS, a las 24 h y a los cinco días del período PO.
3. Analizar la relación entre la administración del esteroide según el protocolo descrito y los parámetros paraclínicos inflamatorios: fórmula leucocitaria, interleuquina -6 (IL-6), proteína C reactiva (PCR); antes y después de la intervención en la población de estudio.
4. Establecer si la administración del esteroide según el protocolo descrito, se asocia con la incidencia de efectos adversos relacionados con el fármaco.

## **JUSTIFICACION E IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN.**

Las cardiopatías congénitas (CC) a nivel mundial ocupan el segundo lugar de causa de muerte, con una incidencia del 44.7% en los pacientes menores de un año. Se ha comprobado que con la corrección quirúrgica se reduce la mortalidad y se eleva la esperanza y calidad de vida de estos niños y adolescentes. En este ámbito clínico, los esteroides se han utilizado desde hace seis décadas, pero su eficacia continua siendo un tema controversial. La realización de este trabajo en el Hospital Cardiológico Infantil Dr. Gilberto Rodríguez Ochoa y el apoyo recibido por el equipo de anesthesiólogos, demuestra el interés de la institución y de estos profesionales especializados en la anestesia cardiovascular pediátrica, en revisar sus protocolos terapéuticos y en optimizar las dosis de medicamentos utilizados en niños con CC. Este trabajo permitió evaluar una práctica farmacoterapéutica actual, utilizada en muchos centros cardiovasculares en el mundo, sin evidencias concisas de su beneficio clínico; tomar decisiones en cuanto al uso de esteroides como parte del protocolo anestésico; establecer nuestra incidencia en niños que según su CC de base, pudiesen presentar una respuesta inadecuada de la secreción de cortisol al estrés quirúrgico; la incidencia del SBG y del SRIS en esta institución. Adicionalmente permitió utilizar los conocimientos, actitudes y destrezas obtenidas en la Clínica, la Epidemiología y la Farmacología básica, en el estudio de un tema vigente y muy controversial que abarca la modulación de la respuesta neuroendocrina normal del individuo, en el trauma quirúrgico y la CEC. En el presente estudio clínico, se conjugan la farmacología básica con la farmacoepidemiología en el

ámbito de la pediatría, la anestesia y la cirugía de CC, lo cual favorece dentro del marco bioético legal establecido, la aplicación de la investigación clínica en Venezuela, en aras de fortalecer el uso racional de los medicamentos como un derecho de la población infantil.

### **Viabilidad y limitaciones del estudio:**

#### **Viabilidad:**

1. Se contó con el apoyo de los especialistas en la realización de este trabajo. Sin la colaboración permanente de la Coordinación de Anestesia Cardiovascular Pediátrica, no se hubiera podido plantear esta investigación, especialmente porque se requiere la intención crítica de revisar y autoevaluar su protocolo de trabajo actual y el cumplimiento adecuado del protocolo anestésico y de perfusión.

2. Se recibió el apoyo incondicional del personal del Laboratorio Central del Hospital Cardiológico Infantil, quienes permitieron el uso de sus equipos, lo cual permitió de forma inmediata separar el plasma de los elementos formes y congelarlo de inmediato. Se tuvo a disposición todos los materiales y equipos necesarios para la realización de las pruebas propuestas, como la estufa, el lavador de placas y el lector de Elisa, así como diversos materiales de laboratorio. Otra ventaja fue que algunas pruebas paraclínicas son realizadas como parte del seguimiento rutinario del paciente post-operado, como ejemplo la hematología completa con cuenta leucocitaria, la glicemia venosa, los gases arteriales.

3) La disponibilidad de la elaboración de Unidosis en el área quirúrgica permitió que el estudio fuese realizado a doble ciego (ni el anesthesiólogo, ni la

investigadora tuvieron información sobre el fármaco administrado hasta el final del estudio).

4) La Unidad de Cuidados Críticos, posee los equipos de monitorización de la función cardiovascular requeridos; en este caso del Ecocardiógrafo marca Vivid 3, tensiómetros de mercurio, monitores etc y el recurso humano especializado que garantiza el cuidado constante del paciente. El personal de enfermería y los médicos en todo momento facilitaron la realización de este estudio.

5) La Fundación Hospital Cardiológico Infantil Latinoamericano Dr. Gilberto Rodríguez Ochoa, financió completamente este trabajo.

### **Limitaciones**

1) El estudio se prolongó, en vista de que a fin de mantener homogeneidad en la evaluación del cortisol; debido al ritmo circadiano que presenta esta hormona, solo se tomaron muestras de los niños programados para cirugía bajo CEC entre 7:00 a 9:00 am y solo en aquellos cuyos padres hubiesen firmado el consentimiento informado (algunos no firmaron, ver en resultados). Con la desventaja de que solo se incluyeron dos de los cuatro pacientes intervenidos por día.

2) Otra limitación del estudio es que un importante número de pacientes eran menores de seis meses de edad, lo cual garantiza una corrección temprana de su CC, pero en vista de que se ha reportado inmadurez inmunológica en este grupo, este fue un factor que redujo la inclusión de pacientes en el estudio.

3) En su mayoría los niños con CC e hipertensión pulmonar, requieren de la realización de cateterismo cardíaco con el uso de hidrocortisona IV, a fin de

prevenir las lesiones inducidas por el medio de contraste. Por lo tanto no se incluyeron los niños con estudios hemodinámicos realizados dos días previos a la intervención quirúrgica.

4) El tiempo de importación del kit de interleuquinas (más de tres meses) obligó a retrasar el tiempo de recolección, hasta tener el reactivo en el país; a fin de no mantener las muestras congeladas por tiempo indefinido.

5) No se pudo extraer en quirófano muestras de sangre de pacientes con niveles bajos de hemoglobina (Hb) y hematocrito (Ht) ( $Hb < 8\text{mg/dl}$  y  $Hct < 35\%$ ) con transfusión antes de la inducción anestésica o al momento de la extracción de la muestra a las 24h del PO en UCI.

6) El número necesario a tratar (NNT) fue calculado en base a la reducción del 20% de una incidencia de SBG de 37%; lo cual equivale a un RR 7,4%, para un NNT: 144 pacientes. Pero la incidencia de SBG del 37% se basó en un trabajo sobre pacientes con tetralogía de fallot (TOF) (DeLa Parte, 2002). La incidencia de SBG determinada por termodilución para todas las CC es del 25% (Wernovsky y col., 1995) y para una reducción del 20% (RR 5%) se requiere un NNT de 289 pacientes.

7) En el diseño del estudio, se estableció que el diagnóstico de SRIS, se basaría en los criterios para pediatría propuestos por Proulx y Despond (1996), posteriormente por sugerencia de los médicos especialistas en cuidados críticos postoperatorios pediátricos en cirugía cardiovascular del Hospital Cardiológico Infantil Latinoamericano Dr. Gilberto Rodríguez Ochoa, se cambió por los criterios de SRIS y FMO (Forero, 2004; Goldstein y col., 2005; Dellinger y col., 2008).

## **CAPÍTULO II MARCO TEÓRICO ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN**

Los antecedentes del tema se basan en diferentes trabajos experimentales y clínicos en población pediátrica y adulta, los cuales ofrecen datos importantes y pertinentes como objeto de estudio, por lo que pueden ser utilizados como marco en esta investigación. El uso profiláctico de esteroides en el ámbito de la cirugía cardiovascular bajo CEC, se basó inicialmente en la prevención de una posible falla adrenal aguda que no permitiese el suficiente aporte endógeno de cortisol para mitigar el estrés quirúrgico (Dietzman y col.,1970). Posteriormente, se reportó un efecto beneficioso en la prevención de falla respiratoria (Wilson y col., 1971) y a partir de la década de los 80 se reconoce su efecto anti-inflamatorio en la modulación de marcadores bioquímicos como factores de complemento (Andersen y col.,1989), TNF- $\alpha$  (Jansen y col.,1991), IL-6 e IL-8 (Kawamura y col., 1998), entre otros. En base a ello los esteroides se han utilizado en la anestesia cardiovascular de adultos durante años a pesar de las controversias que se relacionan con su efectividad clínica (Chaney y col., 2002).

En un modelo canino de sepsis, se determinó que la dosis endovenosa de MPS de 30 mg/kg fue efectiva en prevenir el síndrome vasopléxico desencadenado por el choque séptico mejorando la sobrevivencia de los perros de un 22 a un 65% (Dietzman y col., 1970). Posteriormente, el mismo autor demostró incremento de la resistencia vascular periférica (RVP) y del índice cardíaco, al utilizar esa misma dosis de 30 mg/kg de MPS, en combinación con isoproterenol en 19 pacientes, operados de reemplazo valvular, con una

sobrevida del 63% (Dietzman y col., 1975). Con base en estos resultados y que en pacientes con choque séptico los esteroides mejoran la supervivencia, se ha convertido en rutinaria la administración de 30 mg/kg de MPS a fin de prevenir las complicaciones asociadas con la cirugía cardiovascular con apoyo de CEC (Fenchel y col., 1978; Toledo-Pereyra, 1980; Thompson y col., 1980). En 51 adultos PO de derivación cardiovascular bajo CEC, fue descrito que la administración de 15 mg/kg de MPS previno el síndrome vasopléjico y redujo la incidencia de disfunción respiratoria, así como cambios patológicos en el tejido pulmonar evaluado en biopsias perioperatorias (Wilson y col., 1971). Los autores concluyeron que el uso de esteroides reduce la incidencia del daño respiratorio o "pulmón de bomba". Esta patología se caracteriza por la presencia de hipoxemia, atelectasias, infiltrados pulmonares bilaterales, incremento de las presiones pulmonares, edema y mayor duración de la ventilación asistida. Mientras que en un estudio posterior fue cuestionado el efecto protector pulmonar del esteroide, en vista que la administración de MPS a 50 pacientes adultos, antes de la cirugía cardiovascular se relacionó con un tiempo de ventilación más prolongado, incremento de falla cardíaca y una mortalidad más alta (Coffin y col., 1975). Enderbit (1979), opinó que su uso no se justifica y que su administración debe estudiarse de forma individualizada. Posteriormente fue descrito que el uso preoperatorio de esteroides mejora la estabilidad hemodinámica, reduce la permeabilidad capilar, la fuga capilar, el edema bronquial y permitía la extubación temprana del paciente PO (Yilmaz y col., 1999).

En un estudio destinado a evaluar el efecto del esteroide sobre el funcionalismo pulmonar, se reportó que con relación al grupo control, el

tratamiento esteroideo se asoció con mayor tiempo de ventilación asistida y menor el índice de oxigenación (PaO<sub>2</sub>/fracción inspirada de oxígeno) (Chaney y col., 2002). Posteriormente en una revisión sobre los estudios que para el año 2002, avalaban el uso de los esteroides en la cirugía cardiovascular en adultos, se observó que los mismos no podían ser comparables, porque se habían utilizado esteroides con diferentes características farmacológicas (potencia, acción corta, intermedia o prolongada, tasa de metabolismo, de excreción, actividad mineralocorticoide, etc.) como en el caso de la prednisona, la MPS, la hidrocortisona y la dexametasona (DEX) (Chaney y col., 2002-2). Sin mencionar, los diferentes protocolos utilizados en cuanto al manejo anestésico, las técnicas de perfusión (ultrafiltración modificada(UFM), ultrafiltración convencional (UFC), hipotermia, normotermia, uso de hemoderivados leucoreducidos, etc), los cambios en las técnicas quirúrgicas y sobre todo en la estratificación del riesgo de los pacientes.

En el caso de la anestesia cardiovascular pediátrica, el uso de esteroides se avaló a partir del estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego realizado por Bronicki y col. (2000). Estos autores evaluaron la eficacia de la DEX administrada a dosis única IV de 1mg/kg, 1 hora antes de la inducción anestésica, en 29 niños, con edad promedio de 28 meses, quienes sufrían de CC con diversos grados de complejidad; 15 recibieron el esteroide y 14 solución salina. En el grupo tratado con DEX con relación al placebo, los niveles de IL-6 y de TNF- $\alpha$ , fueron en 6 y 3 veces menores respectivamente; la temperatura rectal fue menor ( $37.2^{\circ} \pm 0.4^{\circ} \text{C}$  versus  $37.7 \pm 0,4^{\circ} \text{C}$ ;  $P = 0.007$ ). Se redujo el requerimiento de líquidos durante las primeras 48 horas ( $22 \pm 28 \text{ mL/kg}$  versus  $47 \pm 34 \text{ mL/kg}$ ), el gradiente de oxígeno alveolo-arterial

fue más bajo a las primeras 24 horas ( $144 \pm 108$  mmHg versus  $214 \pm 118$  mmHg), requiriendo menor tiempo de ventilación mecánica y de estancia en UCI. Con estos datos, este grupo clínico asevera que la utilización pre y perioperatoria de corticosteroides permite una recuperación PO más rápida, disminuyendo el tiempo de estadía en UCI, de ventilación mecánica, la estancia hospitalaria y reducen la incidencia de fiebre. En una crítica al estudio anterior, se observa que no tomó en cuenta que el grupo DEX, tuvo menores tiempos de CEC y pinzamiento aórtico en 21 y 14 minutos respectivamente, con relación al control (Amanullah, 2004). Lo cual interfiere con la interpretación de los resultados, ya que es conocido que los tiempos de CEC y de pinzamiento aórtico, se correlacionan de forma positiva con el tiempo de estancia en UCI, las horas de ventilación mecánica, el daño miocárdico y la disfunción pulmonar. Adicionalmente las CC del grupo control fueron más complejas y en su mayoría de tipo cianógenas. Y la temperatura de  $37.7 \pm 0,4^\circ$  C, no se considera fiebre.

En otro estudio realizado en 30 niños con CC, Varan y col. (2002) reportaron que tanto la dosis de 2 mg/kg administrada en bolo (n=15), como la de 30 mg/kg (n=15) administrada en infusión lenta en 30 minutos, fueron efectivas en reducir los niveles séricos de IL-6 e IL-8, la cuenta de neutrófilos y la PCR. Sin embargo, no se reportaron diferencias significativas en la evolución clínica PO (temperatura corporal, duración de la ventilación mecánica, tiempo de estancia en UCI e índices de oxigenación). El estudio no tuvo grupo control de comparación, pero dejó el precedente de que la dosis baja de 2mg/kg es suficiente para modular la respuesta inflamatoria y que no es necesaria una dosis tan alta como la de 30 mg/kg.

Schroeder y col. (2003), diseñaron un estudio clínico prospectivo en 29 niños con CC, a fin de comparar una dosis única durante la inducción anestésica de MPS 30mg/kg IV (n=15) con un protocolo de doble dosis de MPS 30mg/kg IV n=14 (4 horas antes y durante la inducción anestésica). Justificó la realización de ese estudio, alegando que el efecto pico de este esteroide ocurre de una a cuatro horas después de su administración, con una vida  $\frac{1}{2}$  de 12 a 24 horas y que según estudios farmacocinéticos el 50% de la CP declina al iniciar la CEC, siendo necesaria una segunda dosis. Luego de las 24h del PO, no hubo diferencias significativas en cuanto a la recuperación clínica de los dos grupos de estudio. La respuesta inflamatoria fue determinada por este autor como el incremento sérico de IL-6 e IL-10 y el aumento tisular miocárdico de RNAm de las proteínas E-selectina, IL-6, IL-10, Rantes, MCP-1 e ICAM. Entre las deficiencias del diseño de este estudio, se observa que no contó con grupo control o placebo de comparación, el tamaño de la muestra fue otra de sus limitaciones y no pudieron diferenciar los efectos de las técnicas de perfusión utilizadas o la complejidad quirúrgica de las diferentes cirugías practicadas. Gessler y col. (2005), en un estudio en 50 niños, no encontraron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento (control y esteroides), cuando el esteroide se administraba en la solución de cardioplegia, en este caso prednisolona a 30 mg/kg.

Checchia y Bronicki (2005), el mismo grupo que avaló el uso de esteroides en la anestesia cardiovascular pediátrica (Bronicki y col., 2000), realizó una encuesta en 36 centros de cirugía cardíaca infantil sobre la utilización de estos fármacos en la modulación del SRIS, encontrando que los criterios de administración (vías, dosis, tipo de esteroide) eran altamente

variables: 40% no selectiva (en todos los niños), 60% selectiva (34% solo en neonatos, 24% en cirugías de alta complejidad y 2% si el tiempo en bomba es mayor a dos horas), 32% vía endovenosa, 51% en la solución de cebado, 34% en dosis única (al momento de la inducción, 33% de 2 a 12 horas antes de la intervención) y 17% en múltiples dosis (33% durante la inducción y en la solución de cebado; 16% 12 horas antes de la intervención y en el cebado; 16% en el cebado, durante la inducción y seis horas antes; 16% en el cebado y la noche antes, 16% en el cebado, 2 y 8 horas después. Algunos utilizaron metilprednisolona (MPS) un corticosteroide de acción intermedia y vida media de 12 a 36 horas, dexametasona (DEX) un esteroide de acción prolongada con vida  $\frac{1}{2}$  de 36 a 54 horas o hidrocortisona (HIDR) un mineralocorticoide de acción corta y vida  $\frac{1}{2}$  de 6 a 12 horas. De lo cual se deduce claramente que no existe un protocolo consensuado, sobre el uso de estos fármacos en la modulación de la respuesta inmunológica en pediatría. En un estudio posterior, en varios centros cardiovasculares infantiles del Reino Unido e Irlanda, otro grupo reportó un resultado similar; sin embargo, es muy variado el tipo de estrategias anti-inflamatorias utilizadas en este ámbito (Allen y col., 2009).

Robertson y col. (2007), publicaron una revisión de todos los estudios clínicos desde 1966 al 2007, acerca del uso profiláctico de esteroides en la anestesia cardiovascular pediátrica. Los autores refieren que en los estudios incluidos, no se homogeneizaron factores importantes que influyen en la respuesta individual, ante los efectos deletéreos atribuidos a la CEC, por ejemplo la edad del niño, su peso, la complejidad de la malformación congénita, el tipo de CC (cianógena o no cianógena), las complicaciones

asociadas (ej. otros defectos congénitos o hipertensión pulmonar), el tiempo en que se realizó la intervención (cronicidad de la patología), así como la complejidad de la cirugía, el tiempo en bomba, la duración del pinzamiento aórtico, entre otros. Por lo cual los resultados de los estudios incluidos en el metanálisis no fueron concluyentes.

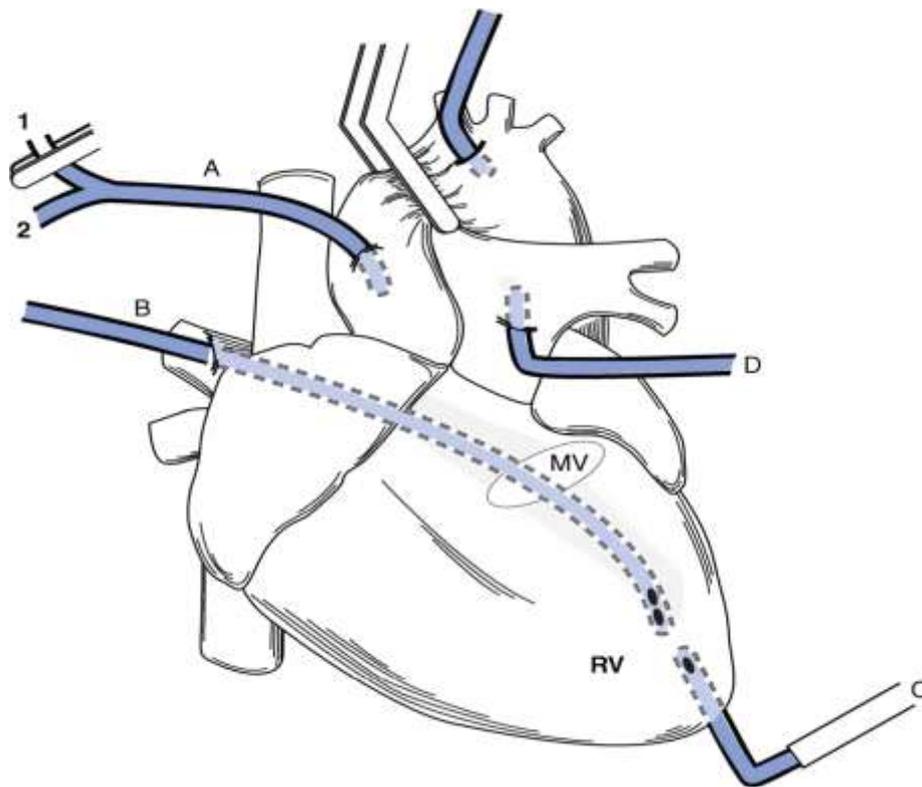
Whitlock y col. (2008), realizaron un meta-análisis de 44 estudios aleatorizados que avalan el beneficio clínico de la administración profiláctica de esteroides en el ámbito de la anestesia cardiovascular en adultos; en el cual reportaron que los esteroides reducen la incidencia de arritmias en el PO; pero ante los datos tan variables de los estudios incluidos en el meta-análisis, manifiestan que realizaran un estudio clínico controlado, con más de 14.000 pacientes a fin de poder demostrar el beneficio clínico. Actualmente este autor se encuentra reclutando pacientes mayores de 18 años, programados para cirugía cardiovascular bajo CEC, para el estudio *Steroids in cardiac surgery study (SRIS)* en el cual se evaluará la eficacia de la MPS un corticoesteroide de acción intermedia; mientras en otro estudio multicéntrico se revisará el protocolo de uso de la DEX, un corticosteroide de vida media prolongada (Dieleman, 2008).

## **BASES TEÓRICAS**

### **PRINCIPIOS DE LA CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA**

Las primeras cirugías de cardiopatías congénitas (CC) fueron, en su gran mayoría, de tipo paliativo y extracardíacas como en el caso de la conexión de la fístula de Blalock-Taussig. Pero con la introducción de la CEC, se logró realizar de forma exitosa la reparación de los defectos intracardíacos, mejorando considerablemente la supervivencia en estos pacientes (Buendía, 2003). El principio de la técnica de perfusión, se basa en la desviación de la sangre hacia la bomba de CEC, drenando por gravedad desde las venas centrales hacia el reservorio venoso de la máquina. Esto se realiza a través de un sistema de tubos de polivinilcloroetileno con filtros de baja porosidad, a fin de evitar la formación de microémbolos. Una bomba (generalmente de rodillo o centrífuga) impulsa la sangre a través de una membrana de intercambio gaseoso u oxigenador, conocido como pulmón artificial, el cual generalmente se encuentra recubierto de heparina, a fin de incrementar su biocompatibilidad (Zuazo, 2008, Zalaquett, 2003). La bomba de CEC produce presiones negativas que permiten la succión, lo cual facilita la circulación de la sangre a través del circuito. El flujo puede ser calibrado de tal manera que se conozca exactamente la cantidad de fluido administrado. Dependiendo el tipo de bomba, el impulso del flujo será continuo si se utiliza la bomba de rodillo o impulsado por energía cinética si se utiliza bomba centrífuga. Finalmente, la sangre es introducida de nuevo al paciente a través de una cánula arterial ubicada en la aorta ascendente. Una vez pinzada la aorta, a fin de inducir la parada cardíaca, se administra a través de una

cánula, una solución de cardioplegia conformada por metabolitos y electrolitos, con alta concentración de potasio, que permite cubrir la demanda energética y metabólica del tejido cardíaco en condición de reposo. El sistema es cebado con una solución de llenado, la cual varía de acuerdo a los requerimientos metabólicos del paciente (Hammon y col., 2008; Heredia y col., 2007).



**Figura 1: Canulación del corazón durante la Circulación Extracorpórea (CEC).** El corazón se detiene de forma momentánea gracias a una solución cardiopléctica rica en potasio; la aorta es pinzada y las cánulas permiten la circulación de la sangre venosa hacia los oxigenadores de membrana. De allí es impulsada hacia la circulación general y el miocardio. La circulación de la sangre a través de superficies no endotelizadas favorece la liberación de mediadores pro-inflamatorios (Fuente: Hammon y col., 2008).

Sin embargo, a pesar de los grandes beneficios, del uso de la bomba de CEC en la realización del acto quirúrgico, en un rango que oscila del 4 al 24% de los pacientes, durante el período PO, se han presentado complicaciones agudas, relacionadas con la respuesta inmunológica ante el sistema de perfusión (Laffey y col., 2002). Estas reacciones adversas se han relacionado con la CEC, en vista de que en principio el contacto de la sangre con las superficies no endotelizadas del circuito favorece la activación del sistema inmunológico, la producción de especies reactivas de oxígeno, el estrés oxidativo estimulado por el pinzamiento aórtico y la isquemia por reperusión; adicional a la hemólisis generada por las distintas fuerzas de roce y de cizallamiento de los rodillos de la bomba y la aspiración por cánulas, y finalmente la formación de microagregados que pudiesen pasar a la circulación y embolizar hacia la microcirculación tisular. Adicional al efecto mecánico, se suman los efectos bioquímicos de la anticoagulación con heparina, su posterior neutralización con protamina; la hemodilución por la administración de grandes cantidades de líquido y las transfusiones de hemoderivados (Wan y col., 1997; Paparella y col., 2002; Gott y col., 1998; Laffley y col., 2002). No obstante, se han realizado cambios en aras del perfeccionamiento del sistema de CEC a fin de reducir la incidencia de los efectos adversos que le son atribuidos; entre ellos destaca el desarrollo de oxigenadores de membrana que permiten lograr un intercambio gaseoso mucho más fisiológico, capaz de eliminar las consecuencias traumáticas producidas por los oxigenadores de disco, los cuales inducían hemólisis o los de burbujas asociados con el daño de los componentes de la sangre, la desnaturalización de las proteínas y microembolias (Edmund, 2004, Laffey y

col.,2002). El tratamiento de las superficies plásticas de las cánula del CEC, con sustancias como la heparina (Gu, 1993) y la fosforilcolina reducen significativamente la activación del sistema de complemento, así como la capacidad trombogénica del circuito, intentando imitar un componente “pseudoendotelial” que amortigua las reacciones hematológicas generadas por su contacto (Vasquez, 2008).

Se ha trabajado para mejorar la técnica con hipotermia controlada, la transfusión de hemoderivados leucoreducidos (Roth y col., 2000), el uso de flujo pulsátil, de filtros arteriales, protección miocárdica con soluciones de cardioplegia y avances en el diseño de los biomateriales, entre otros (Edmund, 2004, Laffey y col., 2002; Rubens, 2004). También durante los últimos treinta años, se ha avanzado en una serie de medidas dirigidas a minimizar el estrés quirúrgico mediante la estratificación y tratamiento de los pacientes según su riesgo individual (Lacourt Gayet y col., 2004), la corrección quirúrgica a una edad más precoz, el mejoramiento de técnicas quirúrgicas, la reducción de los tiempos de intervención, la cirugía fuera de bomba de CEC y el uso de productos leucodepletados (Roth y col., 2000). Han evolucionado las estrategias farmacológicas dirigidas a modular los efectos relacionados con el trauma quirúrgico y la CEC, en especial la respuesta neuroendocrina. Entre los agentes farmacológicos que han sido utilizados para modular la respuesta inmunológica, se encuentran los inhibidores de proteasas de serina, los antioxidantes, los inhibidores de fosfodiesterasas como la pentoxifilina y el uso profiláctico de corticoesteroides exógenos (Raja y col., 2004; Laffley y col., 2002; Wang, 1996; Bronisky y col., 2000).

## **CARACTERÍSTICAS DE LA TÉCNICA DE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS.**

Se ha descrito que los neonatos y lactantes menores son más susceptibles a los efectos deletéreos de la CEC, en comparación con los niños mayores y los adultos, entre varias razones por la inmadurez de su sistema inmunológico, mayor reactividad vascular pulmonar y menor capacidad de mantener la autorregulación renal y la homeostasis, por lo cual se incrementa el riesgo de desarrollar edema por síndrome de fuga capilar (SFC) y alteraciones microvasculares (Kozik y col., 2006; Costa y col., 2002). El SFC se caracteriza por el desarrollo de edema generalizado asociado a derrame pleural y pericárdico durante las primeras 48h posterior a la CEC (Bravo Pérez y col., 2006; Stiller y col., 2001). Su fisiopatología se basa en la lesión endotelial, incremento de la permeabilidad capilar e hipoperfusión tisular, asociada al incremento de factores de complemento y mediadores pro-inflamatorios (Bocsi y col., 2002; Tarnock y col., 2001).

El paciente pediátrico, es expuesto durante la CEC a extremos biológicos: hipotermia profunda, hemodilución y baja presión de perfusión con una amplia variación en el índice de flujo de bomba (Ashraf y col., 1997). El volumen requerido por el circuito de CEC es de 200% a 300% veces mayor que el volumen circulante del niño, por lo tanto aumenta la exposición de su sangre con las superficies no endotelizadas (Kozik y col., 2006). Este aumento de volumen favorece la hemodilución, uno de los principales factores que contribuyen a la FMO, luego de la CEC, ya que reduce la presión oncótica y favorece el edema tisular. Una hemodilución excesiva puede alterar el estado hemodinámico del paciente e incrementar el requerimiento

de agentes inotrópicos y hemoderivados (Fitzgerald y Cocere, 2002). La hemodilución, extravasación y el edema tisular se previenen gracias al uso de diferentes maniobras, entre ellas la hemofiltración que permite la extracción de líquido y sustancias de bajo peso molecular del plasma, mediante convección y ósmosis bajo un gradiente de presión hidrostática (Boga, 2000; Bando, 1998).

Otra de las técnicas utilizadas es la UFM, basada en colocar un hemoconcentrador entre la aorta y la aurícula derecha luego de finalizar la CEC, a fin de mantener un hematocrito adecuado, la concentración vascular de proteínas y optimizar la perfusión tisular (Naik y col., 1991). La ultrafiltración de alto volumen cero balance (Balance zero) de forma semejante a la diálisis, permite reemplazar el volumen de ultrafiltrado con solución cristaloides a fin de liberar solutos no deseados (Fitzgerald y Cocere, 2002). Con relación a las soluciones de protección miocárdica utilizadas para prevenir el edema tisular, el espectro varía desde el uso de cardioplegia cristaloides anterógrada intermitente, hemática fría a la cardioplegia hemática retrógrada continua caliente y varias combinaciones en el medio.

En general, los resultados son excelentes, sin importar la estrategia de protección miocárdica utilizada (McCann y col., 2006); aunque en pediatría se ha popularizado el uso de la minicardioplegia que desvía volúmenes bajos de sangre de la salida arterial del oxigenador y la suplementa con pequeños volúmenes de agentes inductores de paro (potasio y magnesio), lo cual ha permitido reducir el volumen de solución salina administrada y evitar la sobrecarga de volumen y la hemodilución (Menasché y col., 1993).

## **SINDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CARDIOPATIAS CONGÈNITAS.**

El que un individuo responda de forma adecuada ante el trauma quirúrgico, dependerá entre varios factores de la intensidad del estrés fisiológico, del grado de variabilidad individual, de su predisposición genética, de la presencia de concomitantes (ej. asma bronquial, diabetes mellitus) o de trastornos inflamatorios crónicos (Choileain, 2006). Depende también del tipo de cirugía, su duración, la extensión del trauma superficial y visceral, de las características de la zona en que se realiza el procedimiento y la cantidad de sangre perdida. Es conocido que a mayor estrés quirúrgico mayor es la intensidad de la respuesta neuroendocrina, determinada como la liberación de catecolaminas, de mediadores pro-inflamatorios y de cortisol (Chernow y col., 1997). La respuesta neuroendocrina juega un papel importante en la incidencia de complicaciones PO en el ámbito de la cirugía cardiovascular infantil, en conjunto con diferentes factores, entre los que destaca el riesgo quirúrgico, la complejidad de la cirugía, el tiempo de conexión a la bomba de CEC, la edad del niño al momento de la cirugía (cronicidad de la CC), el tipo de cardiopatía (cianógena, acianógena), la presencia de cirugías previas, la respuesta a la anestesia y a la reversión de la acción de la heparina con protamina, entre otros (Hôvels y col., 2002; Kozic, 2006; Seghane y col., 1994; Paladino y col., 2006; Cravero y col., 2006).

En los niños con CC la activación neurohumoral estimulada por la CEC, posee una connotación más severa, ya que el riesgo de hemorragias es mayor, como consecuencia de coagulopatías preexistentes, como en el caso de las CC cianógenas las cuales se encuentran asociadas en grado diverso a

trombocitopenia, disminución de los factores de coagulación y una acentuación de la fibrinólisis (Tempe y col., 2002). En estos niños es también mayor el riesgo de sufrir de infecciones nosocomiales en el PO debido a las patologías asociadas, como insuficiencia cardíaca congestiva, hipoxia y desnutrición crónica. Por citar un ejemplo, en un estudio de seguimiento en 311 niños PO de cirugía cardiovascular bajo CEC, la incidencia de neumonía nosocomial fue mayor en los niños con CC complejas: Transposición de grandes arterias (TGA), TOF, estenosis pulmonar severa, conexión anómala venosa pulmonar total (CAVP) en comparación con los niños con CC no complejas (defectos septales) en 43 versus 15,9% respectivamente (Tran y col., 2004).

Gracias a los avances y mejoras en las técnicas quirúrgicas, el manejo anestésico y en el sistema de CEC, la evolución PO de los niños a quienes se les realiza corrección quirúrgica de sus CC con apoyo de CEC es satisfactoria. Sin embargo, en un porcentaje del 24% se han reportado complicaciones relacionadas con la CEC y que pudiesen atribuirse al SRIS, aunque no existen datos precisos (Caritg, 2004; Jhonson y col., 1999). Esto se debe a la alta variabilidad de las complicaciones pre-existentes relacionadas con la CC, el tipo de cirugía realizada y otros factores, entre los que destaca el diseño del estudio clínico y los parámetros con los que se determinó la presencia del SRIS.

Generalmente, en niños con sepsis u hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) por diversas causas, la caracterización del SRIS, se realiza utilizando la escala de riesgo de mortalidad pediátrica conocida por sus siglas en inglés (PRISM SCORE: Pediatric Risk Score of Mortality)

(Wilkinson y col., 1986). A partir de este índice de predicción Wilkinson realizó una adaptación a la pediatría, de la clasificación de las fases del SRIS (Bone y col., 1992). Estos datos basados en los percentiles para la edad del paciente incluyen variables fisiológicas como la temperatura corporal, taquicardia o bradicardia, incremento de la frecuencia respiratoria, de la cuenta leucocitaria con la presencia de bandas inmaduras y la alteración de parámetros paraclínicos como el lactato y el calcio sérico, la glicemia, el perfil de coagulación, entre otras variables (Wilkinson y col., 1986; Pollack, 1996, Proulx, 1996). Otros criterios utilizados en la evaluación o diagnóstico del SRIS es el daño endotelial valorado por el incremento de la permeabilidad capilar, el edema tisular, así como el desarrollo de trastornos de coagulación, la pérdida del tono vascular y la alteración en la microcirculación, los cuales se encuentran asociados de forma importante al aumento de mediadores pro-inflamatorios (Álvarez, 2006; Levy, 2003; Nyström y col., 1998).

## MARCADORES BIOQUIMICOS Y MEDIADORES INFLAMATORIOS

Aún cuando existe una amplia variedad de pruebas disponibles para la evaluación de la función inmunológica, no se ha reportado un marcador bioquímico específico que permita de forma convincente predecir de forma precoz la severidad del SRIS, en los pacientes PO de cirugía cardiovascular con apoyo de CEC (Sablotsky y col., 2002). Se han identificado numerosos elementos y mediadores del SRIS (Paladino y col., 2006), entre los que cabe mencionar a los leucocitos polimorfonucleares (PMN), los cuales favorecen la liberación de enzimas proteolíticas (elastasas, mieloperoxidasas y lisozimas), de EROS, el desarrollo de estrés oxidativo y de FMO (Wan y col., 1996; Mayers y col., 1998). El diagnóstico bioquímico del SRIS, se ha realizado con base en el incremento sérico de proteínas de fase aguda como el fibrinógeno, la proteína C reactiva (PCR), de factores del complemento, de enzimas proteolíticas y de citoquinas (Wan y col., 1996)

Los reportes de diferentes estudios, indican que durante la CEC y en el PO inmediato, son estimulados en el organismo una serie de mecanismos celulares complejos, que implican principalmente la activación de macrófagos y leucocitos PMN los cuales segregan citoquinas, un grupo diverso de proteínas solubles y/o péptidos de bajo peso molecular que regulan la respuesta humoral (Mayers y col., 1998). Especialmente, se ha descrito que luego de la CEC, se elevan las IL-1, IL-6, IL-8, el TNF- $\alpha$  y las citoquinas menos conocidas IL-15, IL-18, IL-17. Su incremento sérico en el ámbito de la cirugía cardiovascular se ha relacionado con la complejidad de la cirugía, con la mayor duración del acto quirúrgico, de la conexión a la máquina de CEC,

de la isquemia durante el pinzamiento aórtico y la posterior reperfusión (Wan, 1997; Hövels y col., 2002; Hammon y col., 2008).

El TNF- $\alpha$  es un mediador involucrado en la patogénesis de la lesión por isquemia-reperfusión del miocárdio; asociado con la reducción de la contractilidad del músculo cardíaco y la fracción de eyección (Finkel y col., 1992; Jansen, 1991). Se ha utilizado como uno de los principales marcadores de inflamación en diferentes estudios clínicos; sin embargo su vida media breve y su reducida estabilidad *in vitro* dificultan su uso rutinario como marcador inflamatorio (Courdec y col., 2004). En un estudio realizado en lactantes con CC, se observó que el TNF- $\alpha$  puede removerse por hemofiltración, pero este hallazgo no se acompañó de beneficios adicionales, en cuanto a la recuperación clínica de estos pacientes (Millar y col., 1993).

Otro importante mediador de la fiebre e inflamación es la IL-1, una citoquina secretada principalmente por los leucocitos y que regula las funciones de las células B y T e induce la secreción de proteínas de fase aguda. La IL-1 en conjunto con el TNF- $\alpha$ , estimulan la síntesis de la IL-6 y de la IL-8 (el principal factor quimiotáctico de neutrófilos, EROS y moléculas de adhesión). Una de las citoquinas más utilizadas en el seguimiento de la evolución PO de la cirugía cardiovascular es la IL-6 (Sanders, 2006), la cual posee propiedades pro y anti-inflamatorias: inhibe la producción de TNF- $\alpha$ , IL-1 e incrementa la producción de interleuquina 10 (IL-10) (Steensberg y col., 2003). La IL-6 es producida por una amplia variedad de células del sistema inmunológico (PMN, linfocitos, microglia, etc) y por hepatocitos, osteoblastos, queratinocitos, célula muscular lisa, entre otras (Papanicolaou, 1998). Su incremento se asocia con un efecto inotrópico negativo *in vitro* (Finkel y col.,

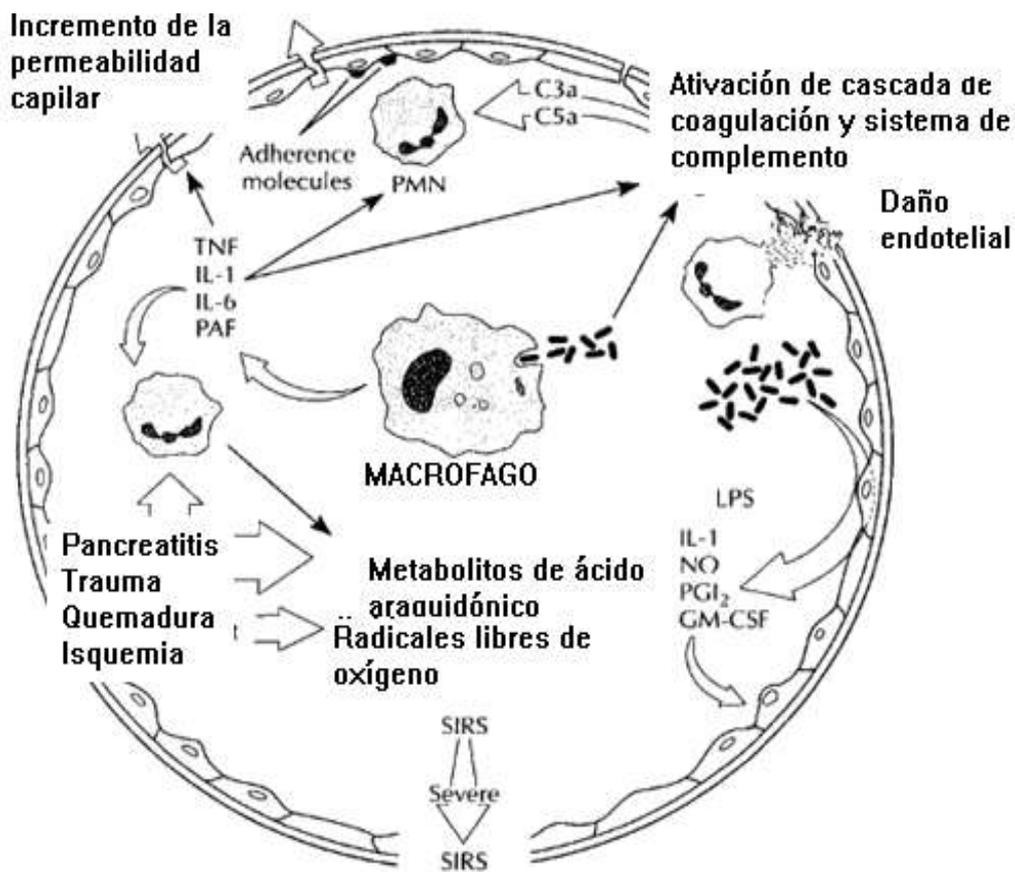
1992) y con mayor morbilidad cardiovascular (Kawamura, 1994; Hennein y col., 1994). Se ha tomado como un parámetro pro-inflamatorio, en estudios de evaluación de eficacia de nuevas estrategias o técnicas de perfusión, tipos de cardioplegia o en el desarrollo de nuevas moléculas anti-inflamatorias (Jensen y col., 2003; Elliot y col., 1993; Ashraf y col., 1997).

La IL-6 y la proteína de fase aguda PCR, han sido utilizadas en el seguimiento de la evolución de pacientes pediátricos post-operados de cirugía cardiovascular (Lesspron, 2006). La PCR es un pentámero de 118 kDa con una vida media de 19 horas (Volanakis y col., 2001) que debe su nombre al polisacárido C de la pared bacteriana del neumococo. Su síntesis hepática es inducida por la IL-6 y por fragmentos bacterianos o fúngicos. Su valor predictivo se incrementa con el tiempo, elevándose a niveles máximos a las 24h del inicio del proceso inflamatorio. En niños sus valores varían con la edad y con la naturaleza del proceso inflamatorio (Courdec y col., 2004).

La capacidad de organismo para contrarrestar la respuesta inflamatoria se ha determinado mediante la elevación sérica de los niveles de la IL-10 y del antagonista del receptor de IL-1 (IL-1RA) (Duval y col., 1997; Wan, 1996). La IL-10 es secretada por los macrófagos e inhibe la transcripción de varias IL pro-inflamatorias, lo cual se debe en parte a sus efectos sobre el factor nuclear KB (NF-kB) (Pfahl, 1993). El incremento de estos mediadores inflamatorios y de endotoxinas, productos bacterianos, factores del complemento (C3a y C5), leucotrienos, PAF, histamina, INF  $\gamma$ , favorecen la activación del neutrófilo, el principal efector de la fase primaria del SRIS. Una vez activos y en la circulación, los neutrófilos estimulan a las moléculas de adhesión e integrinas, logrando su adherencia a la superficie endotelial. El

endotelio adquiere características adherentes y procoagulantes, que promueven la activación de la cascada del complemento y del sistema de calicreínas-bradiquininas, favoreciendo la formación de agregados celulares, depósitos de fibrina y microtrómbos (Wan, 1996). La interacción de esta compleja red de mediadores inflamatorios amplifica la severidad del SRIS y aumenta el riesgo de desarrollar la FMO (Álvarez, 2006; Levy, 2003; Nyström, 1998) (Ver figura 2).

Mientras la liberación de esta cascada inflamatoria es bien tolerada por algunos pacientes, en otros, la respuesta tórpida se asocia con el desarrollo de complicaciones que pueden desencadenar FMO. El corazón es uno de los órganos más sensibles a los efectos deletéreos de la isquemia por reperfusión, el estrés oxidativo y la inflamación. La transformación gradual del miocardio ocurre durante el primer año y la maduración de este tejido después del segundo año de vida, lo cual significa que mientras más pequeño es el niño, más inmaduro es su miocardio y más sensible a la deficiencia de oxígeno. En los niños con CC la hipoxia crónica se asocia a cambios degenerativos miocárdicos y endoteliales que favorecen la fibrosis. Todos estos factores incrementan la vulnerabilidad de esta población y el riesgo a desarrollar síndrome de bajo gasto cardíaco (SBG) luego de la cirugía cardiovascular (Hasegawa y col., 2005; Taggart y col., 1997; Costa y col., 2002).



**Figura 2: Esquema de la activación de mediadores anti-inflamatorios en el SRIS.** El daño tisular generado por pancreatitis, traumas, quemadura, isquemia, endotoxina y/o lipopolisacáridos (LPS) de la pared bacteriana, promueve la producción de metabolitos del ácido araquidónico, radicales libres de oxígeno y la liberación de interleucinas (IL) IL-1, IL-6, factor de necrosis tumoral TNF que a su vez favorecen el incremento de la permeabilidad capilar, la activación de la vía del complemento y la cascada de coagulación. La interacción de estos mediadores favorece el desarrollo del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) (Fuente: Castillo, 2008).

## **SÍNDROME DE BAJO GASTO CARDÍACO EN EL POST-OPERATORIO DE CIRUGÍA PEDIÁTRICA DE CARDIOPATIAS CONGENITAS.**

El SBG es una de las complicaciones que se ha asociado a la respuesta inflamatoria tórpida y se presenta con más frecuencia (del 25 al 37%) en el PO de cirugía pediátrica de CC. Se caracteriza por una falla circulatoria, debido a un desbalance entre la bomba cardiaca y el control de los componentes periféricos y neurohumorales, con la llegada insuficiente de sangre oxigenada a los tejidos periféricos (Ruza y col., 2003; De la Parte, 2002; Hoffman, 2003; Parr y col., 1975). Su presentación clínica es hipotensión arterial, piel fría y marmórea en extremidades, con cianosis distal, incremento de la frecuencia cardiaca, aumento en los requerimientos de inotrópicos y oliguria (Hoffman y col., 2003).

Son múltiples las causas que en el período PO pudiesen estar asociadas a la incidencia del SBG, en vista de que las reservas energéticas del miocardio se encuentran reducidas; siendo el tejido menos tolerante a la hipoxia y a trastornos electrolíticos como la hipocalcemia. Una ventriculotomía amplia derecha puede generar aturdimiento cardiaco, alteraciones del ritmo y trastorno del llenado ventricular. La postcarga y el trabajo miocárdico puede incrementarse por hipertensión pulmonar (HTP), hipertensión arterial (HTA) por estenosis aórtica residual; disminución de la contractibilidad por acidosis o daño miocárdico secundario a hipoxia e inadecuada protección cardioplegica. La precarga suele estar disminuida por hipovolemia, hemorragia, aumento de la diuresis, insuficiente reposición de fluidos o taponamiento cardiaco. Otro factor que pudiese inducir el SBG es la posibilidad de que hayan quedado defectos residuales o creados por la reparación quirúrgica con persistencia de

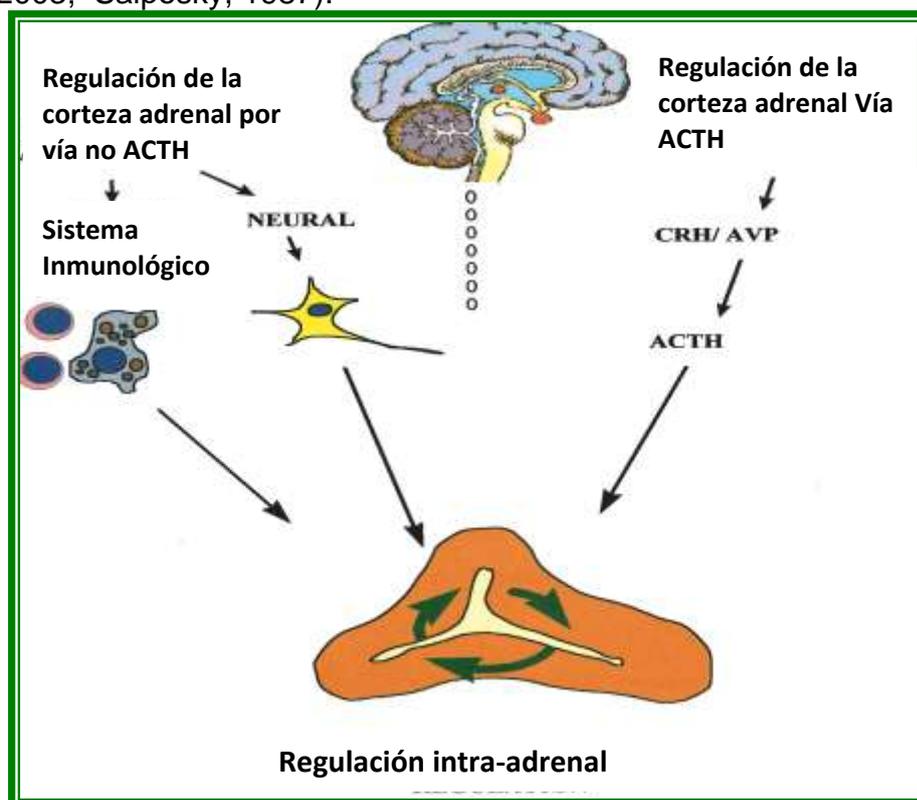
circuitos intracardiacos y defectos valvulares. (Rufa, 2003; Schroeder y col 2003; Hoffman y col 2002; De la Parte y col., 2002; Wernovsky y col., 1995; Torres y col., 2001; Carrillo y col., 2005). De forma independiente a la causa etiológica, el SBG en el PO de cirugía cardiovascular pediátrica, puede coexistir con el SRIS, asociado al incremento de mediadores pro-inflamatorios y de sustancias cardio-depresoras como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y la interleuquina 6 (IL-6) (Torres y col.,2001).

Los mediadores inflamatorios se han aislado en músculo miocárdico sometido a isquemia (Finkel y col., 1992; Kumar y col., 1996) y sus niveles son altos en el plasma de pacientes sépticos con depresión de la contractilidad cardíaca y vasodilatación (Maeder y col., 2006); también se ha relacionado con la respuesta inflamatoria aguda (Wan y col., 2007). Pero no son precisos los datos en la literatura que permitan describir la incidencia del SBG secundario al SRIS en el PO de cirugía cardiovascular pediátrica, descartando otras causas. Sin embargo, se ha postulado que existe asociación entre ambos síndromes cuando se presenta: SIRS con dos o más manifestaciones de hipoperfusión; SIRS con persistencia de al menos una manifestación de hipoperfusión a pesar del aporte de volumen y apoyo inotrópicos; SIRS más hipotensión (Castillo, 2008; Giorgini y Comignani, 2008).

## **RESPUESTA NEUROENDOCRINA E INFLAMATORIA AL ESTRÉS QUIRURGICO.**

La respuesta al estrés quirúrgico es un mecanismo de adaptación neuroinmunoendocrino con dos componentes bien descritos, uno se encuentra determinado por la liberación de mediadores proinflamatorios y el otro por el incremento de la síntesis de epinefrina, norepinefrina, tromboxano, cortisol y la hormona adenocorticotropica o corticotropina (ACTH) (Kapoor, 2004; Widmer y col., 2005). La liberación de estas hormonas en conjunto con la respuesta vasopresora ante el tipo de cirugía, ha permitido clasificar el estrés quirúrgico en mínimo, moderado y alto (Chernow y col., 1987). La relación entre el control neurológico de la respuesta inflamatoria aguda, es un reflejo de interconexiones neurohumorales directas. Desde que el grupo de investigación de Besedovsky (1983, 1986) señaló que la inflamación de tejidos periféricos estimulaba la respuesta hormonal en el hipotálamo, hasta los trabajos que han encontrado una base común de señales, las investigaciones han mostrado que las neuronas del SNC pueden sintetizar también IL-1 y TNF- $\alpha$  y que estas citocinas participan bidireccionalmente en la intercomunicación interneuronal y neuroendocrina, activando la liberación de ACTH, cortisol y catecolaminas, por el eje HPA (Ver figura 3). En años recientes, se ha evidenciado que los esteroides actúan en el del núcleo tracto solitario modulando el mecanismo baroreceptor de la presión arterial generando un efecto vasopresor. Este mecanismo es beneficioso en algunas situaciones de estrés como las hemorragias en las que contrarrestan la caída de la presión arterial generada por la hipovolemia (Scheuer, 2003), lo cual puede ocurrir también en el período PO. La activación del eje HPA, es

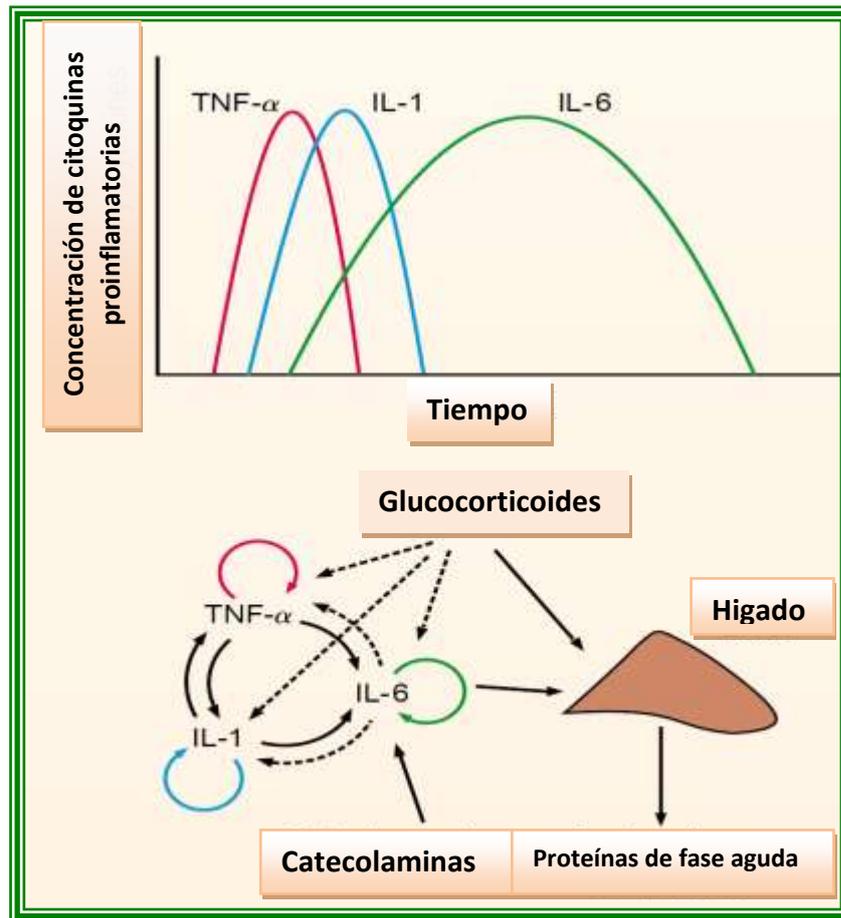
esencial para la supervivencia, ante situaciones estresantes como el trauma, la cirugía mayor y los estados críticos. El incremento del cortisol en 10 veces su secreción normal, permiten la adaptación y el mantenimiento de la homeostasis (Lamberts, 1997), mientras una respuesta inadecuada, del eje HPA ante el trauma quirúrgico, generaría un aporte de cortisol endógeno insuficiente para mitigar las demandas del estrés (Salem, 1994) lo cual pudiese desencadenar colapso cardiovascular y síndrome vasoplégico (Cornia, 2003; Salposky, 1987).



**Figura 3. Regulación de la secreción adrenal de hormonas como respuesta al estrés.** Existen tres puntos clásicos de regulación adrenal: 1) vía Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) el cual promueve la síntesis de mineralocorticoides; 2) periférico- vía plexo esplánico que modula la inervación, el flujo sanguíneo medular y la secreción de catecolaminas y 3) central en el núcleo paraventricular del hipotálamo y la hipófisis que regula la secreción de glucocorticoides vía corticotropina (ACTH). Sin embargo, la activación del sistema inmunológico permite la secreción adrenal de cortisol por estimulación vía no ACTH, es decir por estímulo neuronal y liberación de citoquinas proinflamatorias como la interleuquina 1 y 6 (IL-1 e IL-6). Neurotransmisores como la dopamina, norepinefrina y acetilcolina; neuropéptidos como la arginina-vasopresina (AVP) y la adrenomedulina, entre otros también regulan la secreción adrenal vía NO-ACTH (Fuente: Bornstein y Chrousos, 1999).

Una de las señales que favorecen la liberación de cortisol es la activación de mediadores pro-inflamatorios que a su vez, estimulan la respuesta hormonal en el hipotálamo. Entre estos mediadores la IL-6 es un punto medio en la regulación de la respuesta neurohumoral al estrés, ya que estimula la liberación adrenal y no adrenal de otras citoquinas, cortisol y catecolaminas (Deak, 2008; Sablotsky, 2000).

Su síntesis es inducida por diferentes estímulos: el TNF- $\alpha$ , la IL-1, las catecolaminas y el cortisol (Ver figura 3). A su vez, los glucocorticoides suprimen la síntesis de IL u otros mediadores inflamatorios y permiten la transcripción génica de las proteínas anti-inflamatorias (IL-10 e IL-1RA) (Deak, 2008; Salposky, 1987; Barnes, 1998). Estas IL se elevan con diferentes picos luego de la CEC: inicialmente se incrementa la concentración plasmática de TNF- $\alpha$ , posteriormente a las dos horas la IL-1 (Mitchell, 2007), a las 3-6 horas la IL-8, precediendo a la IL-6. (Chew 2001). Generalmente después de las 24-48h del PO, los valores séricos de estas citocinas retornan al nivel basal; pero su elevación persistente luego de este período, se ha asociado con una mayor morbilidad y mortalidad (Wan y col 1996) (Ver figura 4).



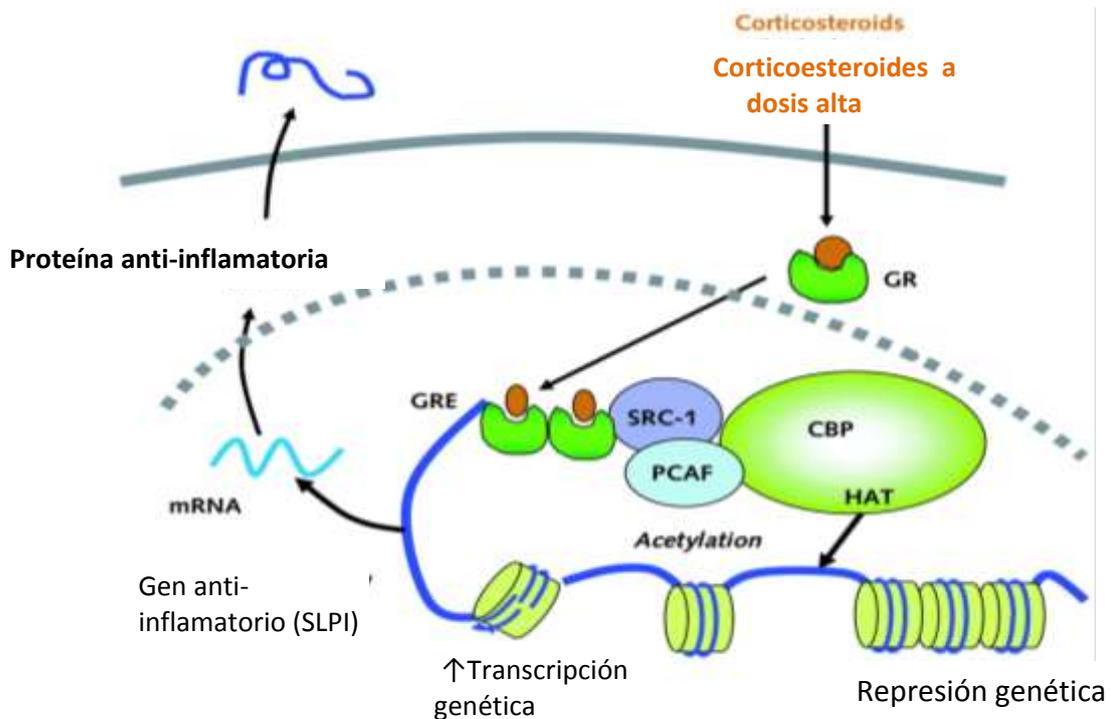
**Figura 4. Estrés generado por el trauma quirúrgico. Secreción de cortisol y de proteínas pro-inflamatorias:** El estrés generado por el trauma quirúrgico, estimula la secreción endógena de cortisol, catecolaminas circulantes y la producción hepática de proteínas pro-inflamatorias (proteínas de fase aguda) como la proteína C reactiva (PCR) y el fibrinógeno, entre otras. El estrés favorece también la secreción linfocitaria de citoquinas IL-1, IL-6 y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). A su vez la IL-6 estimula la producción hepática de proteínas de fase aguda. Como mecanismo compensatorio y regulador los glucocorticoides inhiben la síntesis de IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  y PCR (Fuente: Modificado de Angele y col., 2002).

## **MECANISMO DE ACCION DE LOS ESTEROIDES.**

El mecanismo de activación del eje HPA es dependiente de la formación de sustratos, es decir de esteroides. Ante un incremento de la demanda de cortisol, es favorecida la secreción hipotalámica de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la posterior liberación de hormona ACTH, la cual estimula la esteroidogénesis en la glandula suprarrenal. En la corteza suprarrenal se sintetizan glucocorticoides, mineralocorticoides y dehidroepiandrosterona (DHEA). Este proceso consta de dos fases uno rápido (agudo) que aumenta en minutos el aporte de sustratos de colesterol para las enzimas esteroidogénicas y una fase crónica (horas, días) que permite la transcripción de estas enzimas. La secreción de cortisol posee un ritmo circadiano dependiente de los centros neuronales de control del sueño-vigilia, con un pico máximo entre 8:00 y 9:00 am (Schimmer y Parker, 1996). El valor sérico del cortisol en adultos es de 16µg/dL a las 8:00am y 4 µg/dL a las 4:00 pm y su velocidad de secreción depende de las variaciones en la liberación de ACTH por los corticotropos hipofisarios. El aumento sérico de cortisol frena por retroalimentación negativa, la liberación de ACTH. Este mecanismo ocurre por reducción de la síntesis de corticotropina en el hipotálamo (Schimmer y Parker, 1996). Pero ante situaciones de estrés como la cirugía mayor se puede anular el mecanismo normal de retroalimentación negativa y el ritmo circadiano, lo cual genera niveles séricos elevados de cortisol sin freno hipofisario (Desborough, 2000). Esta respuesta ante el estrés quirúrgico está dirigida a mantener el tono vascular, la termorregulación y el aporte de energía derivada de la gluconeogenesis, proteolisis y lipólisis hacia los tejidos periféricos (Salem y col., 1994).

El aumento del tono vascular es un mecanismo rápido (no genómico), mientras que la modulación de la respuesta inmunitaria y de citoquinas inflamatorias es un proceso lento que requiere cambios génicos y la transcripción de proteínas (Lôsel, 2003).

**Efecto anti-inflamatorio (acción genómica):** Los receptores esteroideos de tipo nuclear, son miembros de una superfamilia de proteínas relacionadas en su estructura química; entre ellos la hormona tiroidea y la vitamina D. El receptor nuclear (RG) inactivo se encuentra unido en complejo con la proteína de choque térmico HSP90. El RG posee sitios de unión al zinc, específicas para la interacción del ligando con secuencias de DNA. Su activación por ligando promueve la acción del elemento de reacción a glucocorticoides (CRE) y puede modular de forma negativa o positiva la expresión de algunos genes y proteínas como el factor nuclear kB (NFkB) y la proteína activada AP-1, las cuales se unen a secuencias específicas del DNA interactuando con moléculas co-activadoras como el elemento de respuesta y unión a esteroides (CBP) y el elemento de respuesta al AMPc (CREB) (Ver figura 5). Este proceso es lento ya que se requieren horas para la transcripción génica y la síntesis de proteínas, en especial de tipo anti-inflamatorio y con acción inhibitoria de la cascada del ácido araquidónico como la lipocortina, anexina y la proteína inhibitoria del NFkB (iNFkB), entre otras (Deak, 2008; Salposky, 1987; Barnes, 1998). El cortisol inhibe por transrepresión la síntesis de citoquinas pro-inflamatorias, de ciclooxigenasa 2 (COX-2) y de la sintasa del óxido nítrico (Schimmer y col., 1996), este último mecanismo explica su efecto inhibitor del óxido nítrico favoreciendo la vasoconstricción.

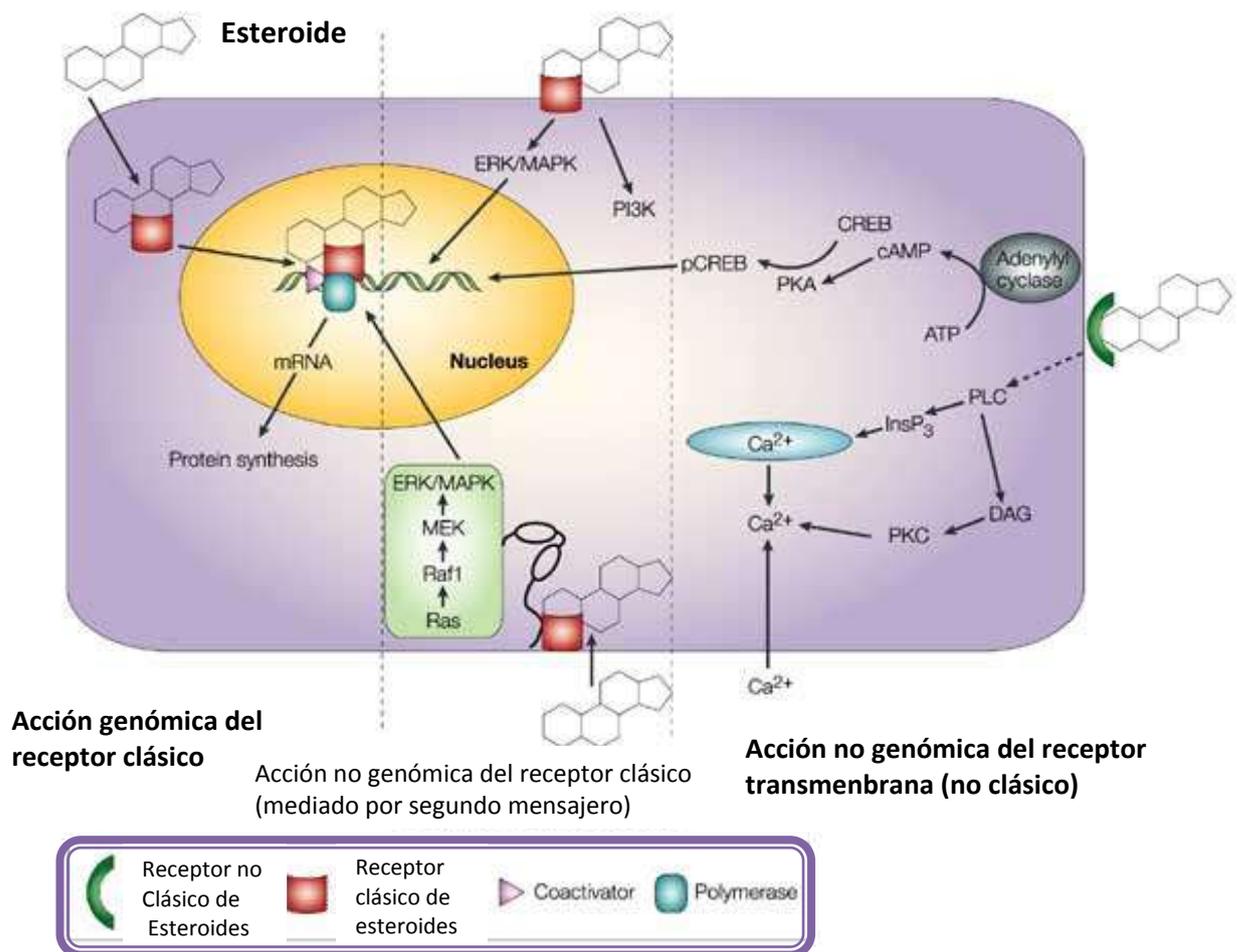


**Figura 5: Mecanismo de acción de tipo genómico de los corticosteroides: Acción genómica.** Interacción de la molécula de corticosteroides con su receptor nuclear, generando la trans-represión de la acción del factor nuclear kB (NF-kB) y el bloqueo de la síntesis de proteínas pro-inflamatorias. De forma contraria la acetilación de histonas permite la síntesis de proteínas anti-inflamatorias: lipocortina, annexina, IKB y de receptores beta-adrenérgicos, entre otras. GR (Receptor de glucocorticoide), CBP (proteína de unión a esteroides), GRE (elemento de respuesta a esteroides) (Fuente Barnes, 2006)

El efecto anti-inflamatorio es de tipo glucocorticoide y su duración depende de las características farmacológicas del esteroide exógeno administrado. Este mecanismo es complejo en vista de que no solo depende de su acción genómica sobre la síntesis de IL y citoquinas (figuras 4 y 5), sino del secuestro de neutrófilos y fagocitos (Schimmer y col., 1996). Adicionalmente los corticosteroides promueven la estabilización de las membranas de los lisosomas e impide la liberación de enzimas de los eosinófilos y de mastocitos, reduciendo la permeabilidad capilar y la secreción de aminas vasoactivas como la histamina (Pardo, 2004). La disminución de la

fagocitosis reduce la producción de anticuerpos, en un efecto inmunosupresor. También se ha descrito linfopenia, especialmente reducción de linfocitos T por incremento de la apoptosis de este grupo leucocitario y disminución de moléculas de adhesión. El secuestro de fagocitos y monocitos, la disminución de la síntesis de colágeno y de proteínas de la matriz extracelular, deprimen la regeneración del tejido conectivo, retrasando la cicatrización de heridas (Schimmer y col., 1996).

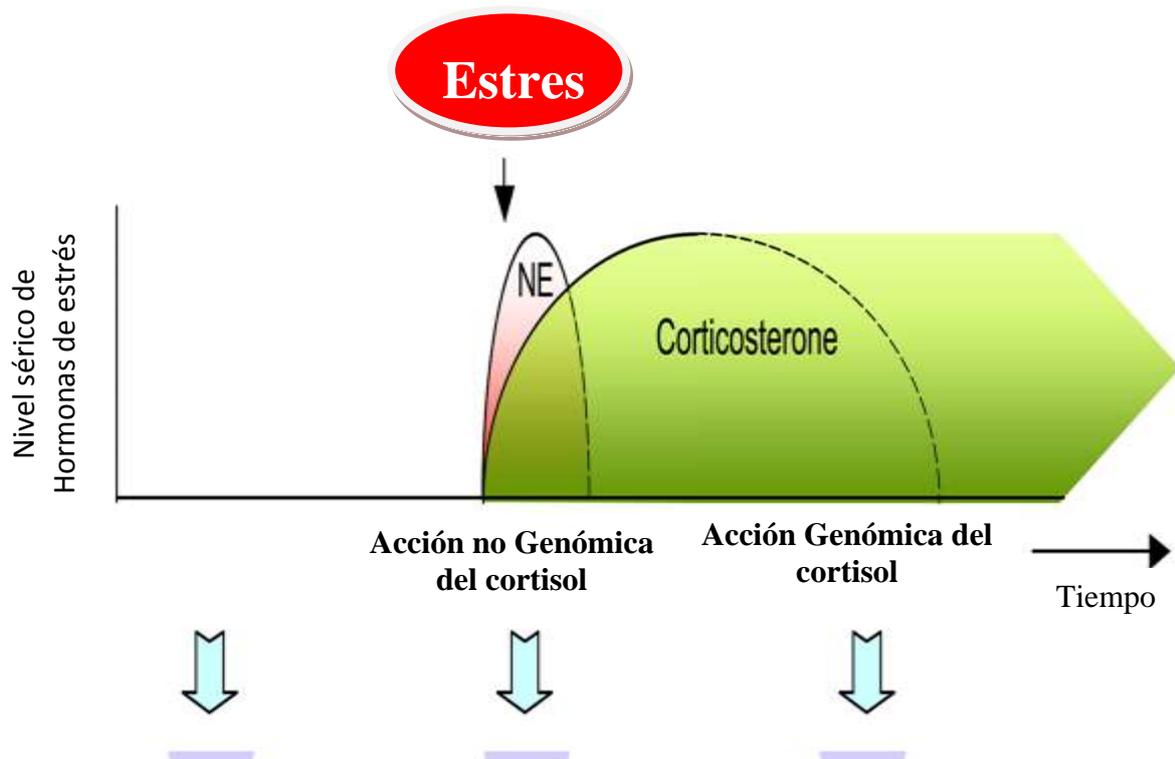
**Potenciación del efecto vasopresor:** El estrés favorece el aumento sérico de cortisol, de catecolaminas y de péptidos vasoactivos como la (angiotensina II) Ang II y la endotelina. En respuesta, a los pocos minutos se activa un mecanismo vasopresor clásico de tipo no genómico a través de la mediación del receptor transmembrana de mineralocorticoides (Lôsel, 2003) con la activación del intercambiador de sodio/H<sup>+</sup>, del inositol tri-fosfato (InsP<sub>3</sub>) y la movilización intracelular de calcio (Wehlin y col., 1995). Este mecanismo explica la rápida actividad vasopresora del mineralocorticoide hidrocortisona (HIDR). De forma adicional, la aldosterona favorece la retención de líquido intravascular, se activa el SRAA (sistema renina-angiotensina-aldosterona) y es favorecida la activación de las vías de señalización de las proteínas activadas por mitógenos MAP quinasas (MAPK) que potencian el efecto vasopresor de la Ang II (Falkestein, 2000; Lôsel, 2003). Se ha descrito que niveles elevados de corticoesteroides favorecen la interacción de estos esteroides con un receptor de membrana (no clásico) con efecto rápido, de tipo no genómico, relacionado con activación de la vía PI3K, AKT y con el incremento de calcio intracelular (Bottino, 2010; Lôsel, 2003) (Ver figura 6).



**Figura 6: Acción no genómica del receptor transmembrana (no clásico) de esteroides:** Interacción entre el efecto genómico y no genómico de los esteroides. Acción no genómica: Es mediada a través de un receptor clásico de membrana que favorece la activación de las vías de señalización de las proteínas activadas por mitógenos MAP quinasas (MAPK) que a su vez potencian el efecto vasopresor de la angiotensina II (Ang II) y la vía no clásica a través de la activación de la proteína quinasa C (PKC) y del inositol tri-fosfato (IP<sub>3</sub>) que facilita el incremento del calcio intracelular DAG: diacilglicerol; PLC: fosfolipasa C; ATP: adenosina-tri-fosfato, cAMP: AMP ciclico (Fuente: Lósell y col., 2003).

**Efecto de los corticoesteroides sobre el músculo vascular liso relacionadas con incremento del tono vascular.** Aún cuando el efecto vasoconstrictor es básicamente de tipo mineralocorticoide (acción no genómica), se ha descrito la importancia de los glucocorticoides en el mantenimiento del tono vascular, en vista de que favorecen la mayor presencia de receptores citosólicos de glucocorticoides, supersensibilización de receptores de Ang II en células del músculo vascular liso, potenciación del efecto vasoconstrictor de fármacos  $\alpha$ -adrenérgicos y de la Ang II (Ulliam, 1999).

A medida que transcurren las horas, luego de la exposición al factor generador de estrés (cirugía, quemadura, hemorragia o lesión) es favorecida la acción genómica y aumenta la síntesis de receptores adrenérgicos por trans-activación (Barnes, 2005). Este efecto vasopresor se atribuye a la capacidad del esteroide de regular de forma positiva la transcripción genética de los receptores adrenérgicos, incrementando su número sobre la superficie celular (Rhen, 2005). Los esteroides estimulan el acoplamiento de los receptores adrenérgicos tipo  $\beta$  con la proteína G y la activación de la adenilciclase; incrementando la contractibilidad miocárdica favoreciendo la relajación del músculo liso bronquial (Davies y col., 1983) (Ver figura 7).



**Figura 7: Respuesta al estrés (Acción genómica y no genómica).** El estrés favorece la liberación de hormonas vasopresoras y de cortisol. En pocos minutos se manifiesta la actividad no genómica de tipo mineralocorticoide, pero con el transcurso del tiempo (horas) se manifiesta su acción genómica y la síntesis de proteínas antiinflamatorias, anexina, receptores beta-adrenérgicos, entre otras. NE: norepinefrina (Fuente: Modificado de Hoogenraad y Krugers, 2009.)

**Esteroides sintéticos.** Los principales esteroides utilizados en la práctica clínica son la hidrocortisona (HIDR), la corticosterona y la cortisona (Schimmer y col., 1996). Los derivados sintéticos de la cortisona difieren entre sí por la duración de su acción, potencia glucocorticoide o mineralocorticoide. Comparten una estructura común de 21 átomos de carbono y las diferencias en cuanto a potencia, especificidad de acción, afinidad al receptor de esteroides, unión a proteínas plasmáticas, la velocidad de transformación metabólica y excreción son determinadas por las características de su estructura química. Para la actividad glucocorticoide, se requiere la unión del grupo 11 $\beta$ -hidroxilo en el anillo C, mientras que la presencia del grupo hidroxilo en el anillo D es esencial para la actividad mineralocorticoide (Schimmer y col., 1996).

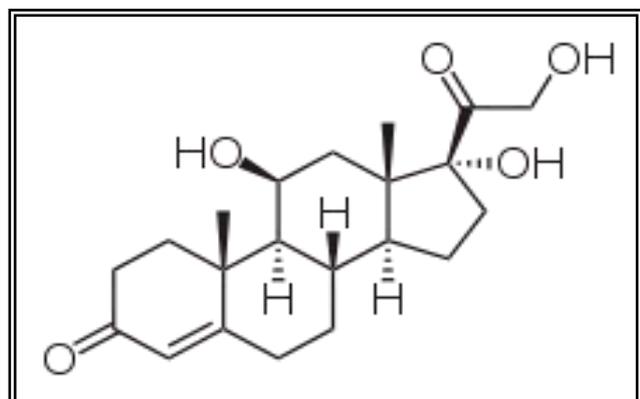
Los esteroides más utilizados a fin de modular la respuesta inflamatoria en el perioperatorio de cardiopatías congénitas son la HIDR, metilprednisona (MPS) y la dexametasona (DEX) (Bronisky, 2000; Schroeder y col., 2002).

La HIDR de forma similar al cortisol, es un mineralocorticoide con una vida media menor de 12 horas y sus efectos son rápidos, mediados por la vía no genómica (Fig 7)

Figura 7:

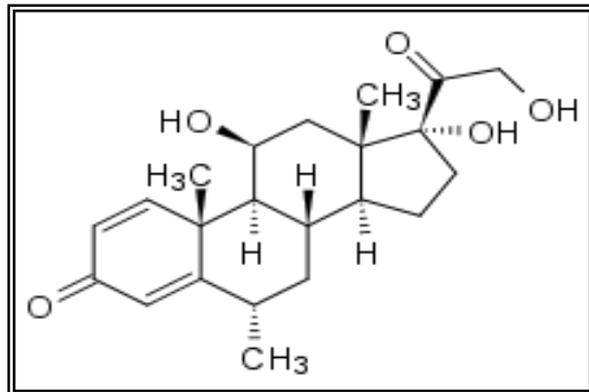
**Hidrocortisona.**

Estructura química



La MPS es un corticosteroide de acción intermedia (vida media tisular de 36h), la metilación en C6, en posición alfa incrementa sus propiedades antiinflamatorias y glucocorticoides (Ver figura 8), pero reduce su acción sobre el metabolismo hidrosalino por lo que posee poca actividad mineralocorticoide (Schimmer y col., 1996).

**Figura 8. Metilprednisolona**  
(6 $\alpha$ ,11 $\beta$ )-11,17,21-trihidroxi-6-metil-  
pregna-1,4-diene-3,20 -diona.  
Estructura química



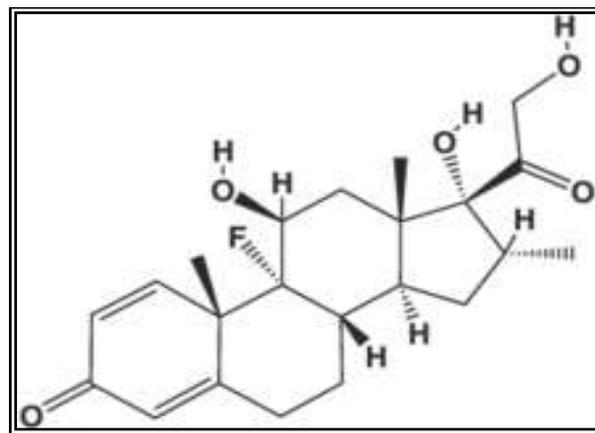
La farmacocinética de la MPS endovenosa es compleja, se ha descrito una elevación sérica rápida con una vida media de 3 horas. Un porcentaje del fármaco administrado en bolo I.V pasa al tracto gastrointestinal, otro porcentaje recircula vía venosa hacia la circulación esplácnica causando un segundo pico sérico. El fármaco es desmetilado en el hígado y transformado en prednisolona, la forma farmacológicamente activa (Schimmer y col., 1996). La dosis recomendada en adultos en condiciones de hipoperfusión o insuficiencia suprarrenal es de 30 mg/kg, administrado por vía I.V. en un periodo de por lo menos 30 minutos; la misma pauta se sugiere en la terapia de supresión post-transplante (Schimmer y col., 1996).

Los datos sobre la farmacocinética del hemisuccinato de MPS en pacientes pediátricos son controversiales, se ha reportado que la cinética es similar que en los adultos pero que existe mayor variabilidad inter-individual

de la vida media del fármaco (Ito, 1992). En un estudio farmacocinético en 11 niños a quienes se administró hemisuccinato de MPS 26mg/kg en infusión IV, se observó que el metabolismo fue rápido, la eliminación monoexponencial en 8 pacientes (72%) y bioexponencial en 3 (27,5%), la vida media de eliminación varió entre 3 y 2,5 h y el volumen de distribución de 1,3 a 0,5 litros (Ito, 1992). En un estudio más recientes en pacientes pediátricos con artritis juvenil, se reportó que en los adolescentes es diferente el volumen de distribución de la MPS, es más rápida la depuración renal y el metabolismo en comparación con niños menores, lo cual se atribuye a la mayor producción endógena de esteroides (Rouster,2008). La velocidad de la infusión también pareciera ser un factor importante en niños ya que la administración rápida de hemisuccinato MPS en bolo se ha asociado con cambios en el comportamiento (euforia), en pacientes con artritis reumatoide; incremento de la presión arterial en niños con lupus eritematoso sistémico (Adebajo,1998) e hipotensión moderada en niños normotensos (Klein-Gitelman,1998, Lucas,1993). Sin embargo, todos los autores concuerdan en que su administración genera una respuesta anti-inflamatoria transitoria de especial utilidad en el tratamiento post-trasplante, y enfermedades autoinmunes (Sinha y Bagga, 2008; Klein-Gitelman, 1998, Lucas,1993, Adebajo,1998). Este efecto inmunomodulador ha popularizado su uso en la cirugía cardiovascular; sin embargo, los cambios que el circuito de CEC induce sobre la farmacocinética de la MPS, se ha estudiado solo en adultos (Kong y col., 1990).

La DEX otro de los fármacos utilizados en la modulación del SRIS (Bronisky, 2000), posee una vida media prolongada (36 a 72 horas). Es un potente glucocorticoide con fluoración en posición 9 $\alpha$  en el anillo B, sin actividad mineralocorticoide (Ver figura 9). A diferencia de la MPS posee mayor potencia anti-inflamatoria (25 en comparación con 5), mayor afinidad por receptores de glucocorticoides y no requiere de metabolismo previo. Sin embargo, la MPS posee como ventaja que es más liposoluble y atraviesa de forma más rápida las membranas (Schimmer y col., 1996).

Figura 9: **Dexametasona**  
(9-fluoro-11 $\beta$ ,17,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -  
metilpregna-1,4-dieno-3,20-diona)  
Estructura química



En adultos se encuentra documentado que la administración preoperatoria de esteroides, modula diferentes mediadores inflamatorios relacionados con el SRIS, ya que previene luego de la CEC la activación de factores del complemento (Kirklin, 1983; Andersen y col.,1989), la liberación de TNF- $\alpha$  (Jansen y col.,1991), IL-6 e IL-8 (Kawamura y col.,1995) y de moléculas de adhesión endotelial. A pesar de que estos resultados avalan su eficacia en la modulación inmunológica, su importancia en la recuperación clínica PO del paciente cardiovascular es controversial (Whitlock y col.,2005; Sulzer y col.,2005; Chaney y col.,2002; Morariu y col.,2005; Bourbon y col.,2005).

## **SISTEMA DE VARIABLES**

### **Variable única:**

Estudio de la eficacia farmacológica del uso profiláctico de esteroides sobre una mejor evolución clínica en el post-operatorio inmediato de cirugía de cardiopatías congénitas con apoyo de circulación extracorpórea.

### **Definición conceptual:**

Los estudios de eficacia farmacológica, permiten evaluar el beneficio y la seguridad de los protocolos terapéuticos. En este caso el uso de la MPS un fármaco corticoesteroide de acción intermedia, el cual previene la liberación de mediadores pro-inflamatorios y modula la respuesta al estrés, en especial el quirúrgico.

### **Definición operacional:**

Estudio de la eficacia del uso de la MPS, en prevenir las complicaciones asociadas con una respuesta inmunológica y hormonal exagerada ante el estrés inducido por la CEC, en pacientes pediátricos operados de cirugía cardiovascular. Estudio comparativo con relación al control, sobre la evolución clínica en el período post-operatorio inmediato.

### **CAPITULO III**

#### **MARCO METODOLÓGICO**

#### **PACIENTES Y METODOS.**

**Diseño de la investigación:** Estudio prospectivo, aleatorio, a doble ciego versus placebo que se encuentra diseñado a fin de evaluar en comparación con un grupo control, la eficacia clínica del protocolo de administración de MPS 30mg/kg iv, durante la inducción anestésica, en la evolución PO de cirugía cardiovascular bajo circulación extracorpórea, en el Hospital Cardiológico Infantil Latinoamericano "Dr. Gilberto Rodríguez Ochoa".

**Tamaño de la muestra:** 144 pacientes operados (72 por grupo) (para detectar un nivel de confianza del 95%, una  $p < 0,05$ , con una reducción de la incidencia del síndrome de bajo gasto del 20 % con el uso de esteroides).

**Criterios de inclusión:** Todos los niños de 6 meses a 9 años, programados para corrección o paliación quirúrgica bajo CEC de su cardiopatía congénita, durante los meses de mayo 2010 a mayo 2011 y clasificados con nivel 1 al 3 de complejidad, según la escala de Aristóteles y ASA III y IV, con el Consentimiento informado autorizado por el representante legal. Periodo de Inducción anestésica de inicio entre las 7:00 y las 9:00 am.

**Criterios de exclusión:** 1) Tratamiento previo con esteroides o fármacos inmunosupresores (Ciclosporina, Azatioprina, etc). 2) Pacientes con asma bronquial, insuficiencia adrenal conocida, infecciones respiratorias altas al ingreso, endocarditis infecciosa. 3) Administración fuera del protocolo, del esteroide durante la cirugía o las primeras 48h del PO. 4) Intervención quirúrgica de Emergencia. 5) Pacientes provenientes de UCI. 6) Cateterismo cardíaco practicado uno o dos días previos a la cirugía con CEC.

## PROTOCOLO FARMACOLÓGICO

Los pacientes con las CC mencionadas, se incluyeron de forma aleatoria, mediante una tabla de números aleatorios de acuerdo al tratamiento que recibieron en los grupos Control y MPS:

**Grupo Control.** Recibió solución salina al 0,9%, en un volumen similar al usado para MPS durante la inducción anestésica.

**Grupo MPS.** Se administró 30 mg/kg de MPS por vía endovenosa durante la inducción anestésica.

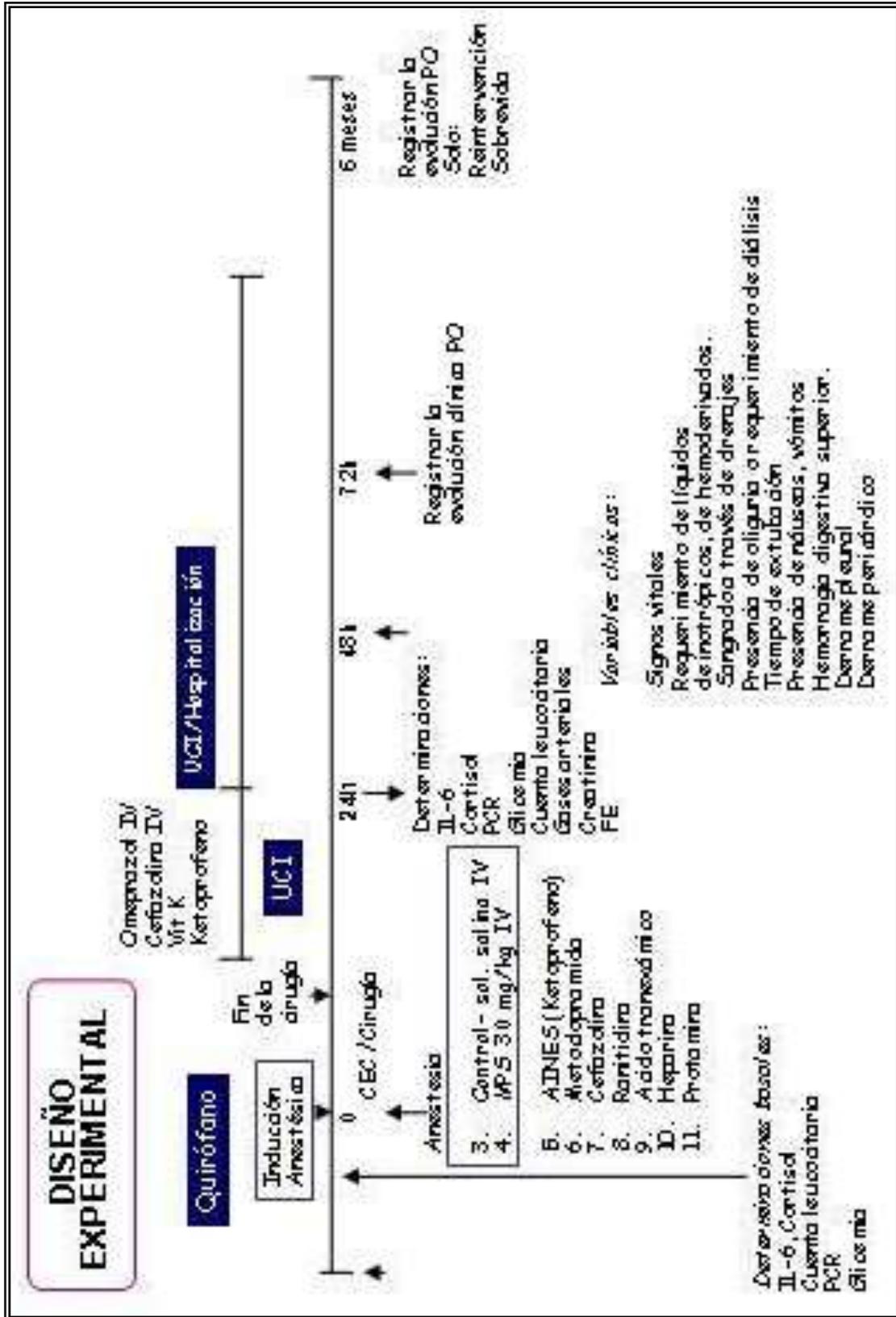
**Preparación de los fármacos.** La MPS y la solución salina control fueron preparados en el área de unidosis quirúrgica. Este personal mantuvo la información codificada y sin revelarla hasta el final del estudio.

**Enmascaramiento de los grupos:** El número correspondiente a cada paciente fue asignado por los farmacéuticos del área de unidosis, mediante una tabla de números aleatorios; esta información se entregó a la investigadora al final del estudio. En la tabla aleatoria se identificó como 0 el grupo control y 1 el grupo tratado con el esteroide. En caso de ser requerida por los médicos de la UCI, el personal del área de Unidosis suministró toda la información necesaria, abriendo el código de enmascaramiento. Se excluyeron los pacientes para quienes el código fue roto.

**Nota aclaratoria.** El estudio solamente se refiere a la administración de MPS durante la inducción anestésica, lo cual no interfiere con la decisión de los médicos tratantes de administrar esteroides en períodos posteriores del acto quirúrgico o en la UCI, de considerarse necesario. Lo cual se registró en la hoja de recolección de datos.

**FIGURA 10: RESUMEN DEL DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN:**

Figura 10: Diseño de la presente investigación:



**Protocolo anestésico:** Los pacientes recibieron, de acuerdo a su patología de base, una anestesia general balanceada, la cual incluyó los siguientes fármacos:

**I Premedicación:**

- Si tiene acceso venoso: midazolam 0,1 mg/kg y ketamina 0,5 mg/kg.

**II Fármacos que se administran posterior a la inducción pero antes del inicio de la cirugía (incisión en piel):**

- Ketoprofeno 2mg/kg IV en mayores de seis meses, Ranitidina 1 mg/kg IV, Omeprazol 1mg/kg IV; Metoclopramida 0,2 mg/kg IV.
- Profilaxis antibiótica: Cefazolina 500 mg/kg IV
- Acido tranexámico 30 mg/kg IV divididos en tres dosis de 10 mg/kg/VEV: al inicio de la cirugía, luego en el cebado y posteriormente al finalizar la CEC.

**Técnica anestésica:**

**Inducción:** Fentanilo 3 µg/kg/dosis IV; Ketamina 1-2 mg/kg/dosis IV; Propofol 2-4 mg/kg/dosis IV; Bromuro de Rocuronio 1mg/kg/dosis IV.

**Mantenimiento:** Fentanilo 0,025-0,25 µg/kg/min (infusión IV); Sevoflurano: entre CAM<sub>50</sub> y CAM<sub>90</sub> pediátricos; Rocuronio 25% de 1mg/kg cada 30 minutos; Midazolam 0,1-0,2 mg/kg IV.

**Ventilación mecánica:**

- Ciclado por presión
- A presión inspiratoria pico, volumen corriente (Vc), FR (frecuencia respiratoria); relación inspiración: espiración (I:E) de acuerdo a la edad.

**Hidratación:** Solución salina al 0,9% **Reposición del déficit por ayuno pre-operatorio:** 4mL/kg para los primeros 10 kg + 2mL/kg para los segundos 10kg + 1mL/kg de los 20 kg en adelante.

**Mantenimiento:** Se corrige el déficit por ayuno (indicado anteriormente) + 4 cc/kg (por manta térmica) + 6cc/kg por trauma quirúrgico. **Nota:** En caso de que se administrase otro fármaco fuera del protocolo, se incluirá en la hoja de recolección de datos y se explicará la razón, así como se estudiará su posible exclusión del paciente del estudio. También se informará la razón del porque no se administró alguno de los anteriores fármacos.

**Criterios de extubación:**

- Estabilidad hemodinámica (solo requiere de un inotrópico o dosis mínima o ninguno)
- Control de la hemostasia
- Analgesia adecuada (además de la descrita: infiltración de la herida quirúrgica con bupivacaína 2mg/kg + lidocaína 1% máximo 5 mL/kg y morfina IV 0,05-0,15 mg si se decide extubar al paciente antes de iniciar el cierre de la herida quirúrgica)
- Para propósitos de extubación (si se planifica hacerlo) se finaliza la infusión de fentanilo al salir de CEC)
- Normotermia
- Recuperación de los reflejos de defensa en la faringe y la laringe.
- Capacidad de contacto adecuada (apertura de ojos, reflejos presentes)

Se registró si hubo o no necesidad de reintubar al paciente o si se presentaron complicaciones relacionadas con la extubación: espasmo laríngeo, broncoespasmo, edema subglótico post-extubación. El protocolo PO inmediato en UCI incluyó la administración de vitamina K, ketoprofeno, se continuó con profilaxis antibiótica (Cefazolina), protección gástrica (Omeprazol) y antiemética (metoclopramida).

## ESTIMACION DEL RIESGO PREOPERATORIO

### Estratificación de los pacientes a incluirse en el estudio:

A fin de estratificar a los pacientes en grupos homogéneos y facilitar el análisis posterior, se registraran los siguientes datos los cuales se asocian con los riesgos peri-operatorios:

**Factores de riesgo pre-operatorios:** edad, peso, tipo de patología, riesgo quirúrgico de acuerdo al estado físico (American Society of Anesthesiology - ASA). Los pacientes pediátricos con CC programados para corrección o paliación quirúrgica, se encuentran generalmente en riesgo ASA II, III y IV.

Tabla 3.1

ASA	Características
<b>ASA I</b>	No hay trastorno orgánico, bioquímico o psiquiátrico. El proceso patológico por el cual se realiza la operación es localizado y no entraña compromiso sistémico.
<b>ASA II</b>	Enfermedad sistémica leve o moderada, causada ya sea por la situación que amerita la cirugía o por otro proceso patológico. Edad < 1 año o > 80 años.
<b>ASA III</b>	Trastorno sistémico severo o enfermedad de cualquier causa, aunque no sea posible definir el estado de incapacidad con fineza.
<b>ASA IV</b>	Paciente con trastorno sistémico grave, con peligro de muerte, no siempre corregible por la operación.
<b>ASA V</b>	Paciente moribundo, actus in extremis.
<b>ASA VI</b>	Paciente clínicamente con muerte cerebral, el cual es atendido con medidas de soporte, para la obtención de órganos para trasplante.
<b>E</b>	Intervención de emergencia.

Referencia: ASA Physical Status Classification System". American Society of Anesthesiologists. <http://www.asahq.org/clinical/physicalstatus.htm>. Consultado 2007-07-09

**Factores relacionados con la técnica de perfusión:** temperatura durante la CEC (normotermia-hipotermia), tipo de cardioplegia utilizada, técnica de hemofiltración empleada, utilización de productos sanguíneos leucoreducidos. Solo se utilizaron productos leucoreducidos.

**Factores de riesgo relacionados con la cirugía:** complejidad de la cirugía (Escala de Aristóteles), tiempo de CEC (en minutos), tiempo de pinzamiento aórtico, tiempo de paro circulatorio (si lo hubo).

**ESCALA DE ARISTOTELES:** La evaluación de la complejidad de Aristóteles consta de dos puntajes, el básico y el completo. El básico se aplica a cada uno de los 145 procedimientos quirúrgicos (anexo) con una escala que va de 1.5 a 15 puntos y que se agrupan en 4 niveles de riesgo: 1: 1.5-5.9 puntos; 2: 6.0-7.9 puntos; 3: 8.0-9.9 puntos y 4: 10.0-15.0 puntos. El puntaje completo tiene como fin un ajuste de la complejidad de acuerdo a las características de los pacientes y se dividen en dos: factores dependientes y factores independientes. En el primer grupo se consideran variantes anatómicas, procedimientos asociados y la edad. Los factores clínicos engloban aquellas variables presentes en un lapso máximo de 48 horas antes de la cirugía e incluyen la presencia de acidosis metabólica con  $\text{pH} \leq 7.2$  ó lactato  $\geq 4$  mmol/L (3 puntos); disfunción miocárdica fracción de eyección (FE)  $\leq 25\%$  (2 puntos); taquicardia ventricular (0.5 puntos); ventilación mecánica para manejo de falla cardíaca (2 puntos); hipertensión pulmonar  $\geq 6$  UW, por mencionar sólo algunas; factores extracardíacos como hidrocefalia (0.5 puntos); alteraciones cromosómicas o genéticas como el síndrome de Down (1 punto) o microdelección del cromosoma 22 (1 punto) y factores quirúrgicos como la reintervención (2 puntos); la esternotomía de mínima invasión (0.5

puntos), entre otros. En base a lo anterior, de un puntaje en el básico máximo de 15 puntos, en el puntaje completo se eleva en dos niveles más de complejidad comprendiendo el nivel 5 de 15.1 a 20 puntos y el nivel 6 de 20 a 25 puntos (Lacour Gayet y col., 2004) Ver tabla 3.2

Tabla 3.2 Niveles de complejidad básica. Escala de Aristóteles.		
<b>Riesgo</b>	<b>Puntos</b>	<b>Procedimiento</b>
1	1,5-5,9	CIA, Marcapasos, Drenajes pulmonares anómalos parciales (DAPP).
2	6.0 a 7,9	CIV, Coartaciones, Cerclaje de la a. pulmonar, Fístula sistémico pulmonar (Blalock), Cirugía de Fallot sin parche transanular por ventriculotomía, Reemplazo valvular, Cirugía de Glenn.
3	8.0 a 9.9	Canal AV, Switch auricular, Cirugías de Fallot, Bentall, Drenaje pulmonar anómalo total
4	10 a 15.0	Switch arterial, Rastelli, Doble salida del VD; Cirugía de Damus-Kaye-Stansel

Tabla 3.2: CIA conexión interauricular; CIV conexión interventricular; Canal AV (auriculo-ventricular), VD (ventrículo derecho) (Tabla traducida de Lacour Gayet y col., 2004).

Los pacientes a incluir en el estudio, presentan CC con un nivel de complejidad de 1 a 3 según la Escala de Aristóteles, con un riesgo total <10.

Los **indicadores primarios** a registrar fueron los siguientes:

**1a.-Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS):**

	Temperatura °C	Función pulmonar Frecuencia respiratoria (FR). Gases arteriales	Cuenta leucocitaria cm <sup>3</sup>
<b>SRIS</b>	Rectal >38; Oral 37,5 Axilar 37,2 o Rectal <36; Oral 35,8 Axilar 35,2	Taquipnea >2 DE para su edad. Hiperventilación: PaCO <sub>2</sub> < 32 mmHg	>12 x 10 <sup>9</sup> o <4 x 10 <sup>9</sup> o 10 % formas inmaduras.
<b>SEPSIS</b>	SRIS + infección demostrada (un cultivo positivo en UCI, más púrpura fulminante)		
<b>SEPSIS SEVERA</b>	SEPSIS con escala de Glasgow < 15 sin trastorno neurológico previo, Lactato sérico arterial > 1,6 mmol/L o venoso >2,2 mmol/L, TFG <1ml/kg/h en dos horas consecutivas en paciente con sonda urinaria de Foley		
<b>CHOQUE SEPTICO</b>	SEPSIS SEVERA+ /o hipotensión < 3 DE para el grupo etario, luego de la administración de 20 ml/kg de solución coloidal o cristaloidal más el requerimiento incrementado de inotrópicos. (deben haber por lo menos dos determinaciones de la presión arterial)		
<b>FMO</b>	La falla de dos o más sistemas. <u>Menores de 12 meses:</u> Sistema cardiovascular: PAS < 40mmHg; FC < 40 ppm o > 220 ppm. Sistema respiratorio: FR >90 rpm; PaCO <sub>2</sub> >65 mmHg y PaO <sub>2</sub> /FFIO <sub>2</sub> > 200 en ausencia de CC cianógena, ventilación mecánica > 24h; paro circulatorio, pH > 7,2 con PCO <sub>2</sub> normal. Neurológico: Glasgow < 5 o pupilas dilatadas. Renal: BUN >100 mg/dl; Creatinina sérica > 2 mg/dL en ausencia de falla renal previa. Hematológico: Hb < 5 g/dL; Leucocitos < 3 x 10 <sup>9</sup> cm <sup>3</sup> , plaquetas < 20.000 alteración de patrones de coagulación. Hepático: Bilirrubina total >3mg/dL; TGI: hemorragia digestiva superior, Hgb < 2 g/dL > 24h; hemotransfusiones. En <u>mayores de 12 meses</u> igual, pero PAS < 50mmHg, FC < 40 ppm o > 200 ppm; FR >70 rpm		

Tabla 3.3. **Criterios de Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS):** BUN: nitrógeno uréico; DE: desviación estándar; FC: Frecuencia respiratoria; FR: frecuencia respiratoria; Hb: Hemoglobina; PaO<sub>2</sub>: presión parcial de oxígeno; PAS: presión arterial sistólica; FFIO<sub>2</sub>: Fracción inspiratoria de oxígeno; TFG: tasa de filtración glomerular, TGI: Tracto gastrointestinal; FMO Falla multiorgánica (Tabla modificada de Proulx y col., 1996).

Se tomaron los siguientes valores de referencia, en relación a la frecuencia cardiaca, la presión arterial, la hemoglobina y la cuenta leucocitaria ajustados para la edad (Ver tabla 3.4):

Edad	Frecuencia cardiaca promedio (lpm)	Presión arterial sistólica promedio (mmHg)	Presión arterial diastólica promedio (mmHg)	PAM mmHg	Hb g/dl	Cuenta leucocitaria x 10 <sup>3</sup> cm <sup>3</sup>
1-11 meses	120	95	55	68	10,5-14	10 a 26
1 año	110	95	60	71	11-15	8 a 16
2 años	110	100	65	77	12,5-15	10 a 14
4-6 años	100	110	70	83	12,5-15	10-14
8-10 años	90	110	70	83	13-15	5,5 a 12

Tabla 3.4. Cuenta leucocitaria y parámetros hemodinámicos ajustados por edad: PAM Presión arterial media; ppm latidos por minuto; Hb Hemoglobina. Tabla modificada de Paladino y col., 2008.

### 2a.- Síndrome de Bajo Gasto Cardíaco (SBG)

Los parámetros clínicos que definen el SBG son los siguientes: taquicardia, hipotensión, oliguria (diuresis horaria menor a 1ml/kg/h), disminución en > 3 seg del llenado capilar, piel fría, reducción de la FE ventricular. Se identificará la hipoperfusión a nivel neurológico (si el paciente no está sedado) por signos de letargia y disminución de la reactividad.

A fin de contar con parámetros objetivos de alteración hemodinámica y bioquímica nos basamos en los criterios de FMO de Proux y col. (1996) Tabla 3.5.

<b>Tabla 3.5. Criterios de SBG basado en parámetros de FMO de Proux</b>					
<b>Edad</b>	<b>Bradicardia FC promedio: ppm</b>	<b>Taquicardia FC promedio: ppm</b>	<b>Hipotensión promedio: mmHg</b>	<b>Presión arterial sistólica promedio mmHg.</b>	<b>FR</b>
Menores de 12 meses	<40	2 DE por encima del límite para la edad	< 40	< 40	55
Mayores de 12 meses	<40	>200	< 50	< 50	60

Se promediaron tres mediciones. FC: frecuencia cardiaca; FR frecuencia respiratoria. DE: desviación estándar ppm pulsaciones por minuto.

**Nota: se realizaron cambios en el diseño experimental presentado en el proyecto de Tesis Doctoral:**

En vista de que los criterios de SRIS y FMO de Proux y col. (1996) (Tabla 3.3) no se ajustaron a los parámetros presentados por la población en estudio y la dificultad para proseguir con el estudio (Ver resultado 7), por sugerencia de los médicos pediatras especialistas en cuidados críticos en el post-operatorio de cirugía cardiovascular del Hospital Cardiológico Infantil, se estableció la presencia de respuesta inflamatoria sistémica (RIS), sepsis y disfunción orgánica en pediatría, en base a los criterios del Panel de expertos en SRIS y sepsis (Goldstein y col.,2005; Dellinger y col.,2008, Forero, 2007).

### 1b.-Respuesta inflamatoria sistémica (RIS):

Se define la RIS en pediatría como la presencia de dos o más de los siguientes criterios, uno de los cuales debe ser la alteración de la temperatura o la cuenta leucocitaria.

<b>Temperatura °C</b>	Rectal > 38 °C (oral 37,8°C) o Rectal < 35°C; (Oral 35,8)
<b>Frecuencia respiratoria (FR)</b>	<b>Taquipnea</b> FR>2 DE para su edad (p90) <b>Ventilación mecánica</b> no secundaria a enfermedad neuromuscular o un estado post-anestésico inmediato.
<b>Frecuencia cardíaca (FC)</b>	<b>Taquicardia:</b> FC 2 desviaciones estandar (2DE) por encima de lo normal en ausencia de estímulos externos o estímulo doloroso, o fiebre inexplicable por períodos de 1/2 a 4 horas. <b>Bradicardia:</b> FC por debajo del percentil 10 en ausencia de estímulo vagal, betabloqueadores, enfermedad cardíaca o depresión persistente >1 hora
<b>Cuenta leucocitaria cm<sup>3</sup></b>	>12 x 10 <sup>9</sup> o <4 x 10 <sup>9</sup> o > 10 % formas inmaduras.
<b>SEPSIS</b>	RIS + infección demostrada (un cultivo positivo en UCI, más púrpura fulminante)
<b>SEPSIS SEVERA</b>	SEPSIS + disfunción cardiovascular o respiratoria o >2 disfunciones orgánicas.
<b>SHOCK SEPTICO</b>	SEPSIS SEVERA+ Disfunción orgánica cardiovascular.

### Tabla 3.6. Criterios de respuesta inflamatoria sistémica (RIS)

Tabla modificada del Panel de expertos en SRIS y sepsis (Goldstein y col.,2005; Dellinger y col.,2008).

**2b.- Síndrome de Bajo Gasto Cardíaco (SBG):** Taquicardia FC >2DE del promedio por grupo etáreo a las 24h, hipotensión PAM <60mmHg (Tabla 3.8), oliguria (diuresis horaria menor a 1ml/kg/h), llenado capilar prolongado en >3 - 4seg, extremidades frías (hipotermia), paro cardiorespiratorio.

**3.- Disfunción ventricular severa:** Diagnóstico ecocardiográfico de disfunción ventricular severa realizado por cardiólogo infantil.

**4.- Criterios de falla multiorgánica** (Goldstein y col.,2005; Dellinger y col.,2008). Se define la FMO a la presencia de 2 o más sistemas orgánicos comprometidos. El paciente posee FMO si existe alguno de los siguientes criterios:

**Sistema cardiovascular:**

A pesar de la administración de 40ml/kg de líquidos isotónicos en bolo en una hora la presencia de:

- 1) Hipotensión por debajo de 2DE para la edad
- 2) Necesidad de medicamentos vasoactivos (dopamina, dobutamina, epinefrina o norepinefrina)
- 3) Paro cardíaco.
- 4) Dos de los siguientes:
  - Acidosis metabólica no explicada con  $BE > 5 \text{ meq/L}$
  - Lactato sérico  $> 2$  veces por encima de lo normal.
  - Gasto urinario  $< 0,5 \text{ ml/kg/h}$
  - Llenado capilar prolongado  $> 5$  segundos.
  - Diferencia entre la temperatura central y la periférica.

**Sistema respiratorio:**

- 1)  $\text{PaCO}_2 > 65 \text{ mmHg}$  o  $20 \text{ mmHg}$  por encima del basal.
- 2) Necesidad de  $\text{FIO}_2 > 50$  para mantener  $\text{SaO}_2 > 92$ .
- 3) Ventilación mecánica no electiva (invasiva o no invasiva) ( $> 24$  horas si es post-operatorio).
- 4) Relación  $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 200$  en ausencia de CC cianógena o enfermedad pulmonar pre-existentes.

**Sistema renal:** Creatinina sérica  $> 2$  valores por encima del normal. Requerimiento de diálisis.

**Sistema hematológico:** Trombocitopenia  $< 80.000$  plaquetas  $\text{mm}^3$ .  
Leucopenia  $< 3000$  cels  $\text{mm}^3$

**Sistema hepático:** Elevación de la transaminasa aminotransferasa de alanina (ALT) 2 valores por encima del promedio para la edad. Bilirrubina total  $> 4 \text{ mg/dL}$ . Tiempo de coagulación prolongado.

En base a lo expuesto, a fin de evaluar el impacto de la administración de esteroides durante la inducción anestésica, fue necesario: a) identificar los promedios de las variables hemodinámicas y paraclínicas que presentó la población en estudio a las 24h del PO con sus desviaciones estándar (Ver la tabla 3.7) y b) las variaciones por encima de 2DE del promedio por grupo etáreo (tabla 3.8).

**a) Parámetros hemodinámicos y paraclínicos obtenidos por grupo etáreo a las 24 horas del período PO de cirugía cardiovascular pediátrica.**

Variables/ Edad	06-11 meses n=22	1 año n=20	2-3 años n=13	4-6 años n=15	7-8 años n=9
Frecuencia cardiaca (ppm) ± DE	120 ± 12	112 ± 14	111,5 ± 7	111,2 ± 12	110 ± 7
Frecuencia respiratoria (rpm) ± DE	28 ± 4,6	28 ± 5,8	28,7 ± 6	27,4 ± 5	24,2 ± 3,5
PA sistólica (mmHg) ± EE	95,6 ± 3,7	105 ± 3	106 ± 3,5	104 ± 3	102 ± 3
PA diastólica (mmHg) ± EE	52,7 ± 2,3	59 ± 1,7	61 ± 2,3	57 ± 2,8	56 ± 3
PAM (mmHg) ± DE	67 ± 5	75 ± 2	76 ± 6	72 ± 9	71 ± 8
Cuenta leucocitaria X 10 <sup>9</sup> cm <sup>3</sup> basal	10,8 ± 3,4	12,0 ± 1,90	11,6 ± 2,8	11,9 ± 1,9	10,9 ± 5,5
Cuenta leucocitaria x 10 <sup>9</sup> cm <sup>3</sup> 24 <sub>±</sub> DE	14,6 ± 3,7	16,2 ± 3,4	17,5 ± 3	16,2 ± 3	11,6 ± 4,3

**Tabla 3.7:** Valores promedio y su desviación estándar obtenidos del monitoreo de los pacientes a las 24h en la UCI. PO: post-operatorio. Lpm latidos por minuto. rpm: respiraciones por minuto. Desviación estándar: DE; Error estándar EE. Se excluyen niños con cifras de FC, PAM y parámetros bioquímicos con 2 DE por encima o por debajo del promedio para su grupo etáreo (Fuente: Monitoreo de pacientes PO a las 24h en la UCI del Hospital Cadiológico Infantil Latinoamericano Dr. Gilberto Rodríguez Ochoa. Mayo a Diciembre 2010).

**b) Criterios de alteración hemodinámica y paraclínica por grupo etáreo en niños post-operados de cardiopatías congénitas.** Se consideraron alterados los valores de FC, PAM y leucocitosis con 2 DE por encima o por debajo del promedio para su grupo etáreo (Ver en tabla 3.8)

<b>Variables/ Edad</b>	<b>06-11 meses</b>	<b>1 año</b>	<b>2-3 años</b>	<b>4-6 años</b>	<b>7-8 años</b>
Taquicardia FC ppm	>145	>140	>125	>135	>125
Bradycardia FC ppm	<90	<90	<95	<80	<80
Bradipnea FR rpm	<18	<16	<16	<16	<18
Taquipnea FR rpm	>40	>40	>40	>35	>30
Hipertensión PAM mmHg	>78	>76	>80	>90	>90
Hipotensión PAM mmHg	<57	<65	<65	<60	<60
Leucocitosis Cls x 10 <sup>3</sup>	> 22.000	> 15.800	> 23.500	> 22.000	> 20.000

**Tabla 3.8:** Criterios de alteración de valores hemodinámicos y paraclínicos en la población con CC estudiada a las 24h del PO. Los valores reflejan 2DE (desviación estándar) por encima o por debajo del promedio de niños para cada grupo etáreo. FC: frecuencia cardiaca; ppm pulsaciones por minuto; PAM: presión arterial media; FR: frecuencia respiratoria; rpm: respiraciones por minuto; PO: post-operatorio (Fuente: Monitoreo de pacientes PO a las 24h en la UCI del Hospital Cadiológico Infantil Latinoamericano Dr. Gilberto Rodríguez Ochoa. Mayo a Diciembre 2010).

### **5. Otros criterios de morbilidad:**

**Morbilidad operatoria:** abarca las complicaciones que se presentan después de la cirugía (72 horas del post-operatorio)

**Mortalidad:** La mortalidad operatoria se define como la muerte que ocurre en los primeros treinta días (30) del post-operatorio.

**Estancia prolongada en la Unidad de Cuidados Intensivos:** se define como una estadía mayor a 72 horas (el promedio de estancia en la UCI del Hospital cardiológico infantil en pacientes con CC acianógenas no complicadas es de 24 horas).

**Hospitalización prolongada:** más de diez días, después del PO en CC no complejas (EA <7,5) y 13 días en CC complejas (EA >8).

**Sangrado post-operatorio:** La presencia del sangrado a través de drenajes torácico o mediastinal mayor a 10 ml/hora en las primeras 2 horas del PO y en más de 20 ml/hora en las dos horas posteriores.

**Transfusión de hemoderivados durante la CEC:** La cantidad de hemoderivados se calculó en base a la sangre transfundida durante la cirugía (no recuperada de la bomba, ni parte del cebado). Tampoco incluye cardioplegia, ni transfusión antes de la CEC.

**Derrame pericárdico:** (leve/moderado/ severo) evaluación de la historia clínica al egreso del paciente, en la cual se indican los registros ecocardiográficos realizados por el cardiólogo infantil.

**Derrame pleural:** (leve/moderado/ severo) evaluación de la historia clínica al egreso del paciente, en la cual se indican los registros radiológicos realizados por el medico radiólogo. Confirmación de Derrame Pleural o Pericárdico por radiografía de tórax postero anterior y lateral o Ecografía.

**Edema periférico:** presencia de tercer espacio. Leve: bipalpebral y acral. Moderado: edema con fovea en miembros inferiores y en tórax. Severo: anasarca, ascitis con requerimiento de cáteter de Tenkoff y diálisis peritoneal. Evaluación subjetiva confirmada por el registro en la historia médica realizada por el médico pediatra intensivista.

**Infección sospechada o probada** (por cultivo positivo o reacción cadena polimerasa) causada por cualquier patógeno o síndrome clínico asociado a alta probabilidad de infección. Evidencia de infección incluye hallazgos en el examen clínico, imagen o pruebas de laboratorio (como presencia de leucocitos en líquido normalmente estéril, perforación visceral, radiografía compatible con neumonía, exantema petequeial o purpúrico o púrpura fulminante)

**Criterios de infección:** El registro en la historia médica de alguno de los siguientes criterios, se tomará como infección:

**Complicaciones de la herida esternal** (Esternotomía media):

**Infección de herida superficial:** eritema indurado, con o sin secreción a través de los puntos de sutura quirúrgica, sin repercusión sistémica. La zona está adolorida y hay maceración de los tejidos. La presentación clínica generalmente tiene lugar al final de la primera semana del PO.

**Drenaje externo sero-sanguinolento con esternón estable:** fiebre, exudado purulento a través de la herida quirúrgica, de los drenajes torácicos o por orificios adyacentes al marcapaso.

**Deshicencia esternal sin mediastinitis:** PO tardío, semejante a la infección superficial.

**Infección de la toracotomía lateral** (Superficial y profunda)

El diagnóstico clínico debe acompañarse de los siguientes resultados paraclínicos: Leucocitosis con neutrofilia, aumento de la VSG y de otros RFA.

**Cultivo microbiológico positivo:** Cultivo de sangre, punta de catéter, secreción de la herida y otros drenajes torácicos, urocultivos, parches de cierre esternal. Se evaluará adicionalmente la solicitud interconsulta con el

Servicio de Infectología y el diagnóstico del infectólogo.

**Bacteriemia:** Presencia de bacterias viables en sangre. No se debe considerar sinónimo de sepsis porque la bacteriemia puede ser transitoria y asintomática.

**Infección urinaria definitiva:**

**Sintomática:** Uno de los siguientes síntomas: fiebre >38°C, urgencia y frecuencia miccional, dolor abdominal, disuria y sepsis no debida a infección en otra localización; más uno de los siguientes:

- Cultivo de orina con más de 100.000 colonias/mL y aislamiento de no más de dos especies bacterianas.
- Cultivo de orina con más de 50.000 colonias/mL y aislamiento de un solo uropatógeno de una muestra obtenida de la sonda y más de 10 leucocitos/mL de orina no centrifugada.

**Infección urinaria asintomática:** Ausencia de síntomas urinarios y cultivo de orina con aislamiento de más 100.000 colonias/mL y no más de 2 especies de microorganismos.

- **Infección urinaria probable:** Paciente sondeado con fiebre y piuria, bacteriuria aislada y cultivo de orina con 10.000 colonias/mL.
- **Infección urinaria posible:** Paciente sondeado con uno de los siguientes síntomas: fiebre, urgencia y frecuencia urinaria, disuria, dolor abdominal o sepsis; más uno de los siguientes:
  - Tira de orina positiva para esterasa leucocitaria o nitritos.
  - Más de 10 leucocitos/ml en orina no centrifugada.
  - Bacteriuria en tinción de Gram de orina no centrifugada.

### **Determinación de los Parámetros inflamatorios:**

**Interleuquina -6 (IL-6):** Se extrajo la sangre (basal antes de la intervención quirúrgica y posteriormente en la UCI a las 24h) en tubos sin anticoagulante e inmediatamente se centrifugó a 4°C durante 10 minutos a fin de separar los elementos formes del plasma y se congeló en tubos Eppendorf a -40 °C durante un período máximo de tres meses. Se utilizó un ensayo de determinación inmunológica de la IL-6, un método colorimétrico, basado en una reacción de formación del complejo antígeno-anticuerpo, utilizando un anticuerpo específico contra la IL-6 (ImmunoAssay Biosource). La Densidad Óptica se leyó a 450nm en un lector de placas de Elisa (Sunrise/remote/Touch Screen, Tecan, Austria GMBH, Grödig, Austria). Para el análisis se requirió 200 µL de plasma.

**Proteína C Reactiva (PCR):** La determinación cuantitativa de la PCR en suero se realizó por el ensayo turbidimétrico (Architect c System Abbott Diagnostic). El método de aglutinación se basa en la unión de partículas sintéticas recubiertas con anticuerpo policlonal contra la PCR (AbPCR) en presencia de la PCR presente en la muestra. La intensidad de la absorbancia a 512 nm es proporcional a la concentración de PCRh en la muestra, en un rango de 0,1-12 mg/dL. Las muestras se tomaron antes de la inducción anestésica y en el primer día del PO a las 7:00 am, siendo procesadas de inmediato. Los resultados se expresan en mg/dL. .

**Corrección por hematocrito:** Todos los valores hematológicos determinados a las 24 horas del PO: leucocitos, linfocitos, neutrófilos, plaquetas, glicemia, IL-6, PCR y cortisol, se corrigieron por hematocrito. VALOR CORREGIDO= VALOR BASAL (HCTO BASAL/HTO 24 HORAS) (Ashraf y col.,1997)

**Parámetros metabólicos:**

**Cortisol plasmático:** Los niveles séricos de cortisol, se midieron por el método de inmunoensayo de polarización por fluorescencia (FPIA) (AXSYM system de Lab. Abbot). Las muestras (basales y a las 24 h del PO) fueron tomadas en horas de la mañana (antes de las 9:00 am) y se congelaron a -40 °C, requiriendo 150µL para cada pruebas. Los resultados se expresan en µg/dL. El límite mínimo establecido para este método es de 4,2 µg/dL y el máximo de 38,4 µg/dL.

**Determinación de glucosa sérica:** Método enzimático, basado en la oxidación de la glucosa, por la glucosa oxidasa.

**Criterio de hiperglicemia:** Niveles séricos de glicemia en ayunas: sangre venosa >115 mg/dL. Todos los pacientes recibieron solución glucofisiológica al 0,45% en la UCI.

**Evaluación ecocardiográfica:** El ecocardiograma control fue realizado por los médicos cardiólogos infantiles, utilizando un equipo Vivid 3. El método ecocardiográfico utilizado en la evaluación del ventrículo derecho (VD) y del izquierdo (VI) y el momento en el PO para la realización del mismo, se basó en el criterio del operador. Se tomaron en cuenta los parámetros de FEVI por métodos de Simpson y Teicholz y la FEVD por métodos de TAPSE y Tei a fin de realizar la comparación estadística que permitiera homogeneizar variables relacionadas con la condición hemodinámica del paciente antes de la cirugía.

## **Recolección y Procesamiento de los datos.**

El estudio se realizó luego de la aprobación del Comité de Bioética del Hospital Cardiológico Infantil Latinoamericano Dr. Gilberto Rodríguez Ochoa.

La hoja del Consentimiento Informado (anexa) se presentó al representante legal del menor durante la evaluación pre-anestésica, el día anterior a la cirugía.

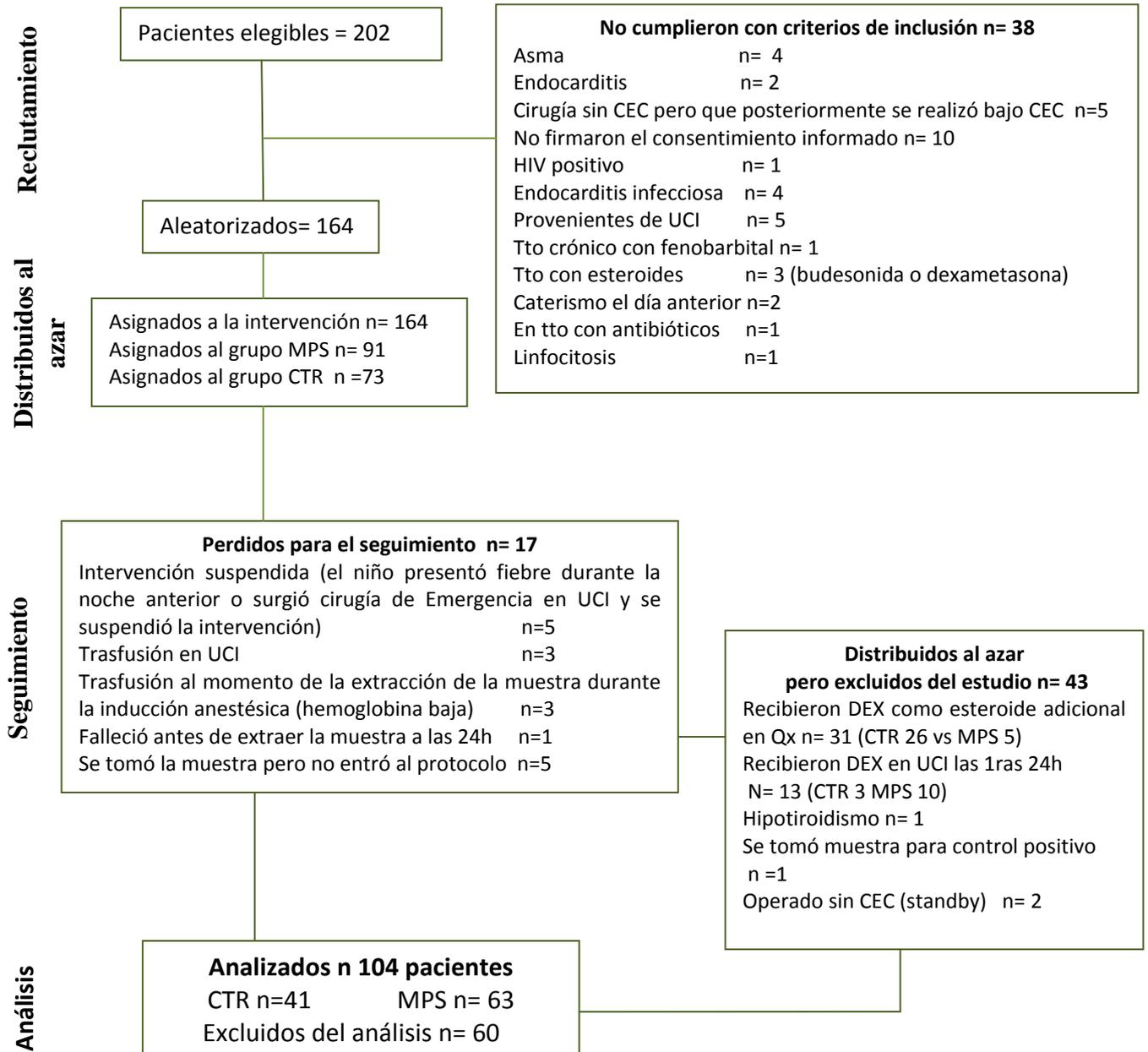
La técnica de recolección de datos se basó en la observación y los datos fueron recolectados en un formulario clínico individual para cada paciente diseñada para tal fin (anexa). Esto permitió realizar los registros pertinentes al paciente de acuerdo al problema y los objetivos planteados en el presente estudio. Todos estos parámetros registrados y codificados durante la intervención, a las 24h/48h y al quinto día de hospitalización se incluyeron en una base de datos. Cada instrumento de recolección de datos con el respectivo Consentimiento Informado, se guardó en un sobre identificado con el número aleatorio asignado al paciente. Los datos obtenidos en cada experimento (determinación de IL-6, cortisol) se registraron en un cuaderno de protocolo.

**Análisis de los datos:** El análisis estadístico descriptivo se realizó luego de organizar los datos en tablas de Excel. Se determinaron las medidas de tendencia central (promedio) y dispersión (desviación estándar y error estándar de la media) con apoyo del programa estadístico Statistik GraphPad Insta 3. La comparación de promedios de los dos grupos se evaluó por prueba de significación paramétrica “t de student” no apareada. Para la comparación de datos con desviaciones estándar muy diferentes, se utilizó la prueba no paramétrica de U de Mann Whitney. Los cambios en cuanto a

variables hemodinámicas y bioquímicas (de un mismo paciente, antes y luego de la cirugía) evaluaron mediante la prueba de t pareada. Con apoyo del programa estadístico GraphPad Prism software, se realizaron las pruebas no paramétricas (Prueba Exacta de Fisher, Prueba de Chi cuadrado) luego de realizar las respectivas tablas de contingencia. Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ . Adicionalmente se calculó el Riesgo relativo (RR) y absoluto (RA), con sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC<sub>95</sub>). Las asociaciones se analizaron con prueba de correlación. El análisis de Variancia se realizó con ANOVA de una vía con intervalo de confianza del 95% (IC<sub>95</sub>)

**CAPITULO IV.  
PRESENTACION Y ANALISIS DE LOS RESULTADOS.**

**Diagrama de flujo en la selección de pacientes incluidos en estudio.**



## RESULTADOS

### *Grupos Control (CTR) y metilprednisolona (MPS): patrones de homogeneidad de las variables demográficas y riesgo quirúrgico.*

Los grupos de tratamiento, Control y MPS fueron homogéneos y similares entre sí, lo cual se evidenció al comparar las variables demográficas (peso, IMC, edad, sexo), el riesgo quirúrgico e individual, la terapia farmacológica previa a la cirugía y las características de la técnica de CEC (resultados 1.1; 1.2; 1.3 ; 1.4 y 2, tabla 4.1). Todos se ubicaron en escala de riesgo anestésico ASA III.

**Tabla 4.1:**

<b>Variabes/ Grupo</b>	<b>Control</b>	<b>MPS</b>	<b>P</b>
N 104	41	63	
Edad (años)	2,70 ± 2 Mín 0,11 máx 7,3	2,52 ± 2,4 Mín 0,11 máx 8,9	0,6975
Proporción de niños <1 año	12 (12%)	22 (21%)	0,6697
Sexo (F/M)	18/23	27/35	0,266
Peso (kg)	11,6 ± 5,9	10 ± 5,7	0,2360
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	15,5 ± 2,2	15 ± 3,8	0,3367
EA	7,3 ± 1,5	7,6 ± 1,7	0,2645
Días hospitalizado previo a la qx	7,65 ± 6,6	8,14 ± 5,11	0,6756
Sd Down Incidencia	3 (7%)	12 (12%)	0,1522
HTP Incidencia	10 (10%)	24 (24%)	0,1995

**Valores obtenidos en pacientes incluidos en los grupos Control y MPS.** Promedios y desviación estándar (DE). CTR control; MPS: metilprednisolona. Sexo F: femenino; M masculino; IMC: índice de masa corporal; EA: escala de Aristóteles; MPS: metilprednisolona; ns: no significativo; qx: quirúrgico; Sd: síndrome, HTP: hipertensión pulmonar. (Prueba de t de student no apareada; \* prueba exacta de Fisher). Hospital Cardiológico Infantil Latinoamericano "Dr. Gilberto Rodríguez Ochoa". Caracas-Venezuela. Mayo 2010 a Mayo 2011.

**Tabla 4.2**

Procedimiento quirúrgico	Control	MPS	Total	E A
Angioplastia percutánea de Coartación aórtica	1	0	1	7
Atrioseptoplastia, ligadura PCA, ductus	2	5	7	7
Cierre CIA más ligadura, PCA y ampliación RDAP	0	1	1	9
Corrección DVAPP	0	1	1	9
Recambio de prótesis. Liberación de estenosis de la a. pulmonar	1	2	3	8
Recambio válvula mitral	0	1	1	7,5
Reparación cerclaje de la a pulmonar	1	0	1	9
Valvuloplastia aórtica y mitral	2	0	2	8
Valvuloplastia aórtica. Técnica de Ross	2	3	5	10,3
Valvuloplastia pulmonar	2	1	3	3
Ventriculoseptoplastia más ligadura de ductos	4	4	8	7
Ventriculoseptoplastia corrección CIV con parche	7	15	22	7,5
Total (sumatoria)/ EA (Promedio ± DE)	22	33	55	7,5± 1,6

**Cardiopatías congénitas acianógenas.** Procedimientos quirúrgicos realizados en los pacientes incluidos en estudio. Complejidad en la Escala de Aristóteles (EA). CTR: grupo control; MPS: grupo metilprednisolona. EA: Escala de Aristóteles (Complejidad quirúrgica). TOF: tetralogía de Fallot. DTGA: trasposición de grandes arterias; DTSV: doble tracto de salida del ventrículo derecho; DVPAT: Drenaje venoso anómalo pulmonar total. DVAPP: drenaje venoso anómalo pulmonar parcial; CIV: comunicación interventricular; Canal AV (AV atrioventricular) (Fuente: Historias clínicas Mayo 2010-Mayo 2011).

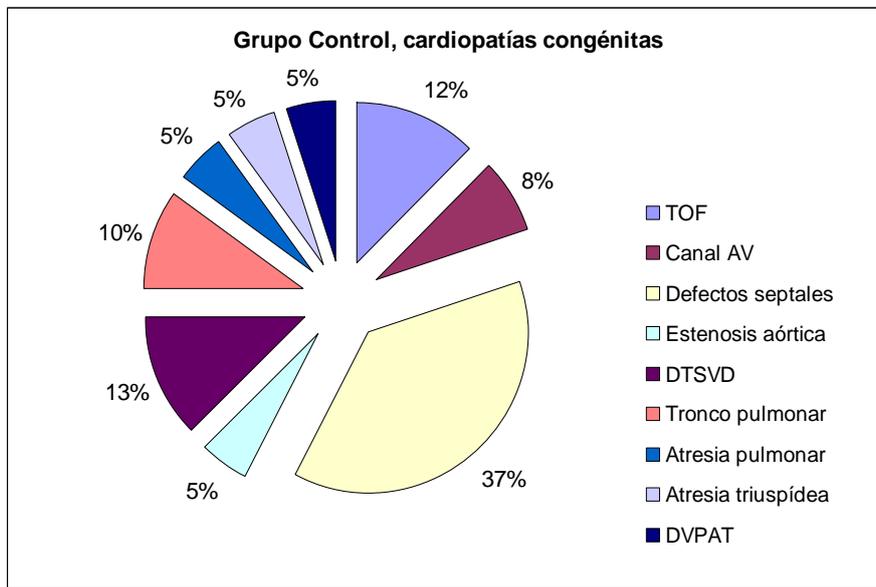
**Tabla 4.2.2**

<b>Procedimiento quirúrgico</b>	<b>Control</b>	<b>MPS</b>	<b>Total</b>	<b>E A</b>
Atrioseptomía + Blalock modificado. Fístula sistémico pulmonar (FSP)	2	1	3	6,5
Cirugía de Glenn. Fístula sistémico pulmonar*	1	0	1	8
Corrección biventricular TSVD	1	0	1	6,8
Corrección biventricular TSVD + atresia pulmonar	0	1	1	9
Corrección DTSVD	3	2	5	10
Corrección completo de TOF con ventriculotomía	6	7	13	9
Reparación TOF sin ventriculotomía	1	3	4	8
Corrección DVAPT, CIA, DAP PCA	1	0	1	8
Embolectomía pulmonar	0	1	1	9
Fontan extracardiaco no fenestrado	2	0	2	9
Fontan fenestrado	1	0	1	9
Reparación total de DVAPT con parche autólogo	1	4	5	9
Senning (DTGA)	1	1	2	8,5
Switch arterial	0	2	2	10,3
Embolectomía pulmonar	0	1	1	9
Corrección del defecto de canal AV. Rastelli	3	7	10	9
<b>Total (sumatoria)/ EA (Promedio ± DE)</b>	<b>23</b>	<b>30</b>	<b>53</b>	<b>8,6 ± 0,9</b>

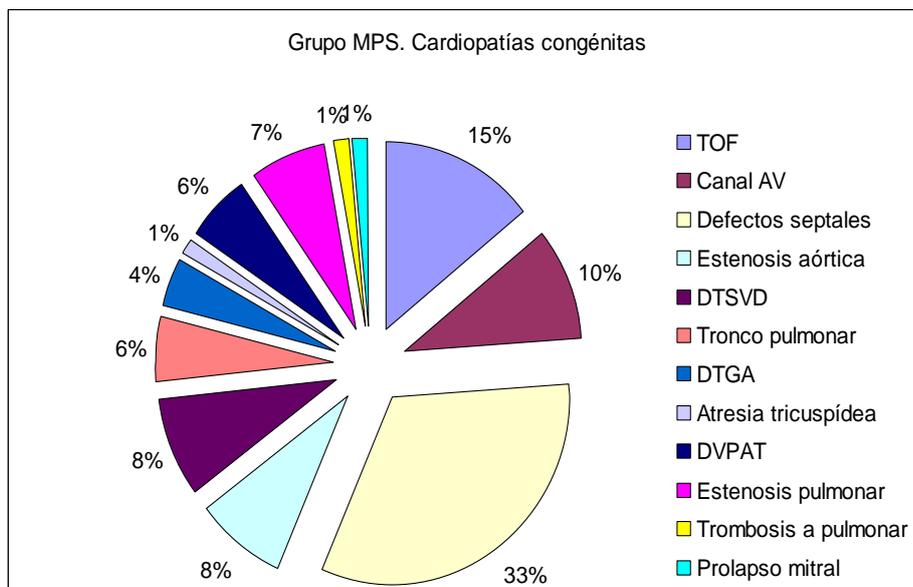
**Cardiopatías congénitas cianógenas. Procedimientos quirúrgicos realizados.** CTR: grupo control; MPS: grupo metilprednisolona. EA: Escala de Aristóteles (Complejidad quirúrgica). TOF: tetralogía de Fallot. DTGA: trasposición de grandes arterias; DTSV: doble tracto de salida del ventrículo derecho; DVPAT: Drenaje venoso anómalo pulmonar total. DVPP: drenaje venoso anómalo pulmonar parcial; CIV: conexión interventricular; Canal AV (AV atrioventricular). TSVD (Tracto de salida del ventrículo derecho) (Fuente: Historias clínicas Mayo 2010-Mayo 2011).\* Excluido.

**Diagnósticos de Cardiopatías congénitas en la población de estudio.**

La Cardiopatía congénita acianógena más común para ambos grupos fue el defecto septal (37% control vs 33% MPS) y las CC cianógenas para el grupo control el DTSVD (control 13% vs 8% MPS) y en el grupo MPS la TOF (12% control vs 15% MPS) (figuras 1a y 1b).



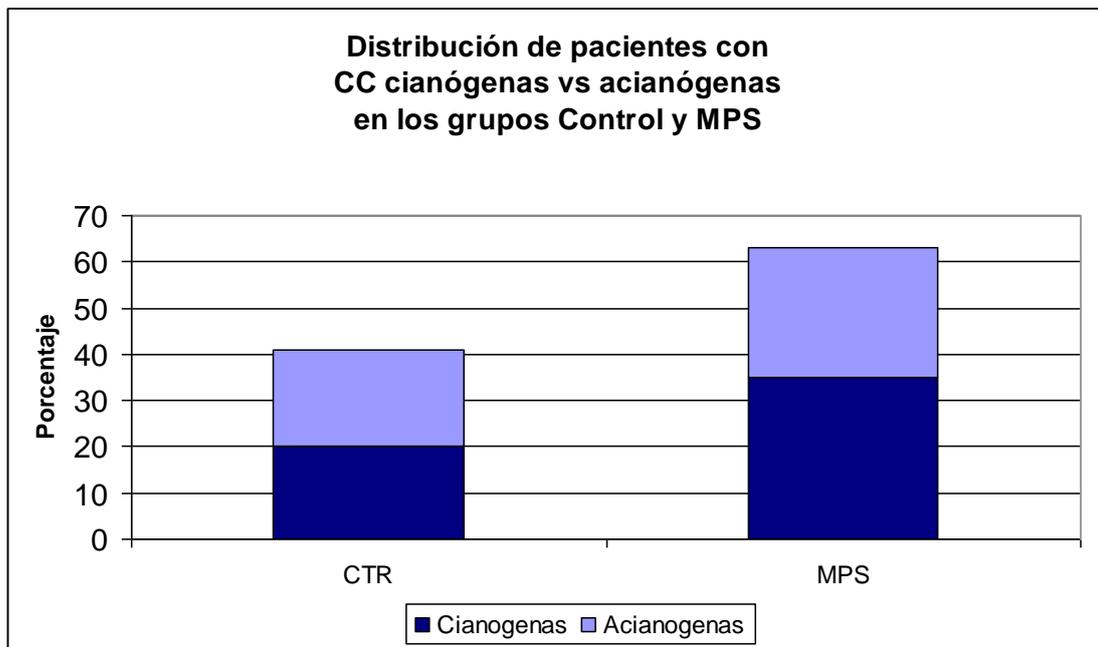
**Figura 1a** Distribución de pacientes del grupo Control según el diagnóstico de su Cardiopatía congénita (porcentaje) (Fuente: Historias clínicas Mayo 2010- Mayo 2011).



**Figura 1b** Distribución de pacientes del grupo metilprednisolona (MPS) según el diagnóstico de su Cardiopatía congénita (porcentaje)

## Homogeneidad de los grupos en estudio (control, MPS) en base al tipo de CC, cianógena o acianógena.

No hubo diferencia entre los grupos en cuanto a la distribución de niños portadores de CC congénitas acianógenas (46%) y cianógenas (54%) ( $p$  0,5499 ns). Estos datos confirman que los datos son homogéneos y comparables entre si.



**Figura 2:** Distribución porcentual de los grupos de tratamiento por tipo de cardiopatía congénita (Fuente: Historias clínicas Mayo 2010-Mayo 2011)

## Reporte ecocardiográfico al ingreso de los niños incluidos en el estudio.

Se registró como un parámetro de la función cardiovascular previa a la cirugía, la fracción de eyección ventricular derecha e izquierda reportada por los médicos cardiólogos infantiles al momento del ingreso. No se encontró diferencia entre los grupos de tratamiento. Tampoco se evidenciaron diferencias en cuanto al tipo de medicamentos utilizados previo a la hospitalización, lo cual confirma la homogeneidad entre los grupos Control y MPS (Ver tabla 4.3).

**Tabla 4.3**

Variables/ Grupo	Control	MPS	P
FEVD TAPSE % (n= control 34/ MPS 48)	53,6 ± 11	50,56 ± 13	0,2922
FEVD TEI % (n= control 25/ MPS 38)	47,2 ± 10	49,2 ± 9,7	0,4586
FEVI SIMPSON % (n=Control 28/ MPS 39)	65 ± 10	69,6 ± 10	0,06
FEVI TEICHOLZ % (n=control 31/ MPS 48)	69,5 ± 12,7	69,9 ± 9,7	0,8827
<b>Fármacos utilizados antes de su ingreso:</b>			
N 85 (81,73%)	35	50	
Diuréticos: Furosemida y/o Espironolactona o Hidroclorotiazida(68%)	23 (27%)	35 (41%)	0,8134
IECA: Captoprilo o enalaprilo (48%)	18 (21%)	23 (27%)	0,7549
Digoxina (20%)	6 (7%)	11 (13%)	0,7837
Propranolol (16%)	5 (6%)	9 (11%)	0,7706
Sildenafil (13%)	5 (6%)	6 (7%)	0,7549
Levotiroxina (4%)	0 (0%)	4 (4%)	0,2647
Otros fármacos: fenobarbital (1%); amlodipina (1%), loratadina (2%), enoxaparina (2%), atenolol (2%), ASA (1%)			

**Grupos Control y MPS. Reporte ecocardiográfico al ingreso y registro de la terapia farmacológica previa.** Valores obtenidos de la Historia clínica de niños con CC incluidos en estudio. Los datos expresan el promedio ± DE; número y porcentaje. FEVD: Fracción de eyección del VD; FEVI: Fracción de eyección del VI. ns: no significativo (El registro de medicamentos se realizó a partir de la hoja de evaluación de preanestesia y la nota de ingreso de cardiología (Hospital Cardiológico Infantil Latinoamericano “Dr. Gilberto Rodríguez Ochoa”. Caracas-Venezuela. Mayo 2010 a Mayo 2011).

**Grupos control (CTR) y metilprednisolona (MPS): características de la técnica de circulación extracorpórea (CEC).**

No se evidenció diferencia entre los grupos de tratamiento en cuanto al tipo de cardioplegia, temperatura, volúmenes, y uso de hemoconcentradores empleados (Ver tabla 4.4). Lo cual indica que la técnica de CEC fue homogénea en ambos grupos.

**Tabla 4.4**

Variables/ Grupo	Control	MPS	P
N 104	41	63	
Tiempo CEC (min)	96,6 ± 58	97,5 ± 47	0,9332
TPAo (min)	56 ± 52	61,8 ± 37	0,5187
Tipo de cardioplegia			
Hemática (91%)	35 (35%)	58 (56%)	0,5104
Enriquecida (3%)	2 (2%)	1 (1%)	0,5603
Minicardioplegia	0	2 (1%)	0,5177
Switch arterial (5%)	3 (3%)	2 (2%)	0,3803
Temperatura de perfusión y tipo de filtración:			
Temperatura De perfusión	35% normotérmica 65% hipotérmica	50% normotérmica 50% hipotérmica	
UFC (mL)	314 ± 167	429 ± 306	0,05
UFM (mL)	199 ± 133	171 ± 128	0,4917
BZ (mL)	503 ± 385	620 ± 606	0,7163
Porcentaje que requirió Balance zero (10%)	6 (6%)	4 (4%)	0,1869

Características de las técnicas de circulación extracorpórea (CEC) utilizadas en los pacientes incluidos en el estudio según el grupo de tratamiento, control, metilprednisolona (MPS). TPAo: tiempo de pinzamiento aórtico. min.: minutos. MCP: minicardioplegia. UFC: ultrafiltración convencional; UFM ultrafiltración modificada; BZ balance cero. Promedio ± DE (t student) o numero (porcentaje) (Prueba exacta de Fisher) ns: no significativo (Fuente: Historias clínicas, Planilla de Anestesia; Planilla de Perfusión. Mayo 2010-mayo 2011).

***Grupos control (CTR) y metilprednisolona (MPS) características por tipo de cardiopatías congénitas. Cianógenas vs acianógenas.***

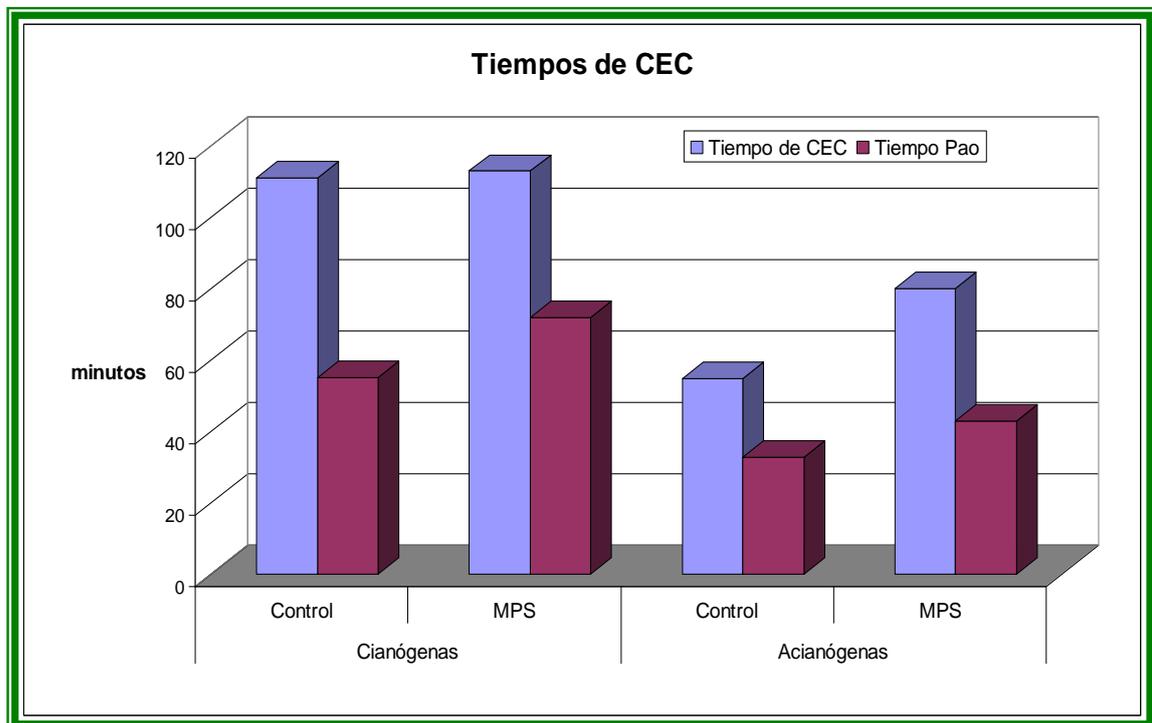
A fin de contar con un punto de comparación en el posterior análisis de los datos obtenidos, se evaluaron inicialmente las diferencias existentes en la población general por tipo de CC cianógenas o acianógenas. El 54% de la población incluida en estudio fue operada de CC cianógenas, ingresados con mayor anticipación antes de la cirugía, elevado riesgo quirúrgico por EA, mayor tiempo de circulación extracorpórea (TCEC) y de pinzamiento aórtico (TPAo), lo cual se relaciona con cirugías más prolongadas y complejas. Los niños con CC acianógenas presentaron mayor incidencia de hipertensión arterial pulmonar (HTP) al ingreso (Ver tabla 4.5).

**Tabla 4.5**

<b>Variables/ Grupo</b>	<b>Acianógenas</b>	<b>Cianógenas</b>	<b>P</b>
N 105	48 (46%)	55 (54%)	
Edad (años)	3,9 ± 2	2,06 ± 2,1	0,1909
Sexo F (46%)/ M (59%)	26/21	33/25	1.0
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	14,18 ± 1,9	15,26 ± 3	0,3903
Sd Down	9 (9%)	7 (7%)	0,4146
HTP	21 (20%)	14 (14%)	0,0398*
EA	6,26 ± 1,6	8,4 ± 1,3	0,0001 *
Días hospitalizados pre-qx	5,95 ± 4	9,63 ± 6	0,0008*
Tiempo CEC min	73,8 ± 29,5	110 ± 39	0,0015 *
Tiempo PAo min	41,6 ± 24,5	67,29 ± 33	0,0076 *

**Datos demográficos de la población general según tipo de Cardiopatía congénita (Cianógena y acianógena).** F: sexo femenino; M: sexo masculino. IMC: índice de masa corporal; EA: escala de Aristóteles; HTP: Hipertensión pulmonar. PAo: Pinzamiento aórtico. min: minutos. Sd: síndrome; qx: quirúrgico. Promedios y desviación estándar DE. \* Significancia estadística; no significativo (ns) (Hospital Cardiológico Infantil Latinoamericano “Dr. Gilberto Rodríguez Ochoa”. Caracas-Venezuela. Mayo 2010 a Mayo 2011).

**Diferencias según el tipo de CC en los tiempos de conexión a Circulación extracorpórea (CEC) y pinzamiento aórtico entre los grupos de Control vs MPS.** En vista de la alta complejidad de las cirugías de CC cianógenas, las cuales ameritan mayor tiempo de conexión al circuito de CEC, se estratificaron los grupos Control y MPS, por tipo de CC. Se comparó en ambos grupos, de acuerdo al tipo de CC acianógena o cianógena, las características de la técnica de CEC utilizada, en cuanto al tipo de cardioplegia, temperatura de perfusión y filtración (ver tablas 4.6 y 4.7), evidenciándose que la técnica de CEC fue homogénea, lo cual permite que los grupos sean comparables. Los tiempos de CEC y pinzamiento aórtico entre los grupos de tratamiento fueron similares (Ver gráfico 3).



**Figura 3:** Tiempos de conexión al CEC y de pinzamiento aórtico de los grupos de tratamiento (control vs MPS) de acuerdo al tipo de CC (Cianógenas vs cianógenas) Comparación entre los grupos Control y MPS del Tiempo (minutos) de CEC (circulación extracorpórea) y de pinzamiento aórtico (TPAo) por tipo de CC: Acianógenas: Tiempo de CEC: control vs MPS: p 0,7253 ns, (TPAo): Control vs MPS: p 0,9055 ns. CC Cianógenas: Control vs MPS: TCEC: 0,8884 ns TPAo: 0,3532 ns (Fuente: Historias clínicas Mayo 2010-mayo 2011).

**CC acianógenas: características de la técnica de circulación extracorpórea. Comparación entre grupos CTR y MPS.**

**Tabla 4.6**

Variables/ Grupo	Control	MPS	P
N (49 Total)	21 (40%)	28 (60%)	
Edad (años)	3 ± 2,21 Min 0,11 máx 6,8	2,65 ± 2,6 Min 0,11 máx 8,9	0,5124
Peso (kg)	12,5 ± 6,4 Min 4 máx 32	10 ± 5 Min 4,2 máx 27,3	0,1809
EA (puntaje)	6,65 ± 1,4	6,48 ± 1,3	0,6770
Tiempo CEC (min)	72,3 ± 47,2 Min 33 máx 263	74,8 ± 37,9 Min 27 máx 209	0,7633
Tiempo PAo (min)	50 ± 47 Min 18 máx 229	49 ± 24 Min 16 máx 106	0,9055
Volumen UFC (mL)	335± 187	412± 307	0,3094
Volumen de UFM (mL)	359 ± 155	370 ± 180	0,8349
Porcentaje que requirió UFC + UFM (90%)	17 (35%)	26 (54%)	1.0
Volumen de BZ (mL)	1500	550 ± 494	Pocos valores
Porcentaje que requirió BZ (6%)	1 (2%)	2 (4%)	1.0
Tipo de cardioplegia utilizada			
Hemática (94%)	18 (38%)	27 (55%)	1.0
Enriquecida (6%)	1 (2%)	2 (4%)	1.0

Características de las técnicas de CEC en niños con CC acianógenas, incluidos en el estudio según el grupo de tratamiento. TPAo: tiempo de pinzamiento aórtico. CEC: Circulación extracorpórea. min.: minutos. EA: Escala de Aristóteles. MCP: minicardioplegia. UFC: ultrafiltración convencional; UFM ultrafiltración modificada; BZ balance cero. Promedio ± DE (t student) o numero (porcentaje) (Prueba exacta de Fisher) ns: valor de p Control vs MPS no significativo (Fuente: Historias clínicas, Hoja de Anestesia; Planilla de Perfusión. Mayo 2010-mayo 2011).

No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en cuanto a la técnica de CEC, lo cual confirma que los grupos son homogéneos.

**CC cianógenas: características de la técnica de CEC. Comparación entre grupos Control y MPS.** En los pacientes con CC cianógena la técnica de CEC fue homogénea (Ver tabla 4.7).

**Tabla 4.7**

Variables/ Grupo	Control	MPS	P
N (55 Total)	20 (36%)	35 (54%)	0,5499
Edad (años)	2,34 ± 2,0 Min 0,6 máx 7,3	2,4 ± 2,3 Min 0,6 máx 8,8	0,9562
Peso (kg)	11,2 ± 4,7 Min 4,8 máx 21	10,35 ± 5,9 Min 4,3 máx 35,5	0,6894
EA (puntaje)	8,22 ± 1	8,66 ± 1,4	0,1796
Tiempo CEC (min)	122,5 ± 56,3 Min 40 máx 263	116 ± 47 Min 45 máx 263	0,8884
Tiempo PAo (min)	62,9 ± 59,3 Min 18 máx 229	73,8 ± 42 Min 0 máx 229	0,3532
UFC volumen (mL)	319 ± 180	411 ± 318	0,2389
UFM volumen (mL)	138 ± 32	94 ± 20	0,2260
Porcentaje que requirió UFC+UFM (42%)	15 (27%)	19 (35%)	0,1577
BZ (mL)	326 ± 107	424 ± 166	0,6933
Porcentaje que requirió Balance zero (15%)	3 (5%)	5 (9%)	1.0

**Características de las técnicas de CEC en pacientes con CC cianógenas incluidos en el estudio según el grupo de tratamiento.** TPAo: tiempo de pinzamiento aórtico. CEC: Circulación extracorpórea. EA: Escala de Aristóteles. min.: minutos. MCP: micardioplegia. UFC: ultrafiltración convencional; UFM ultrafiltración modificada; BZ balance cero. Promedio ± DE (t student) o numero (porcentaje) (Prueba exacta de Fisher) ns: valor de p Control vs MPS no significativo (Fuente: Historias clínicas, Planilla de Anestesia; Planilla de Perfusión. Mayo 2010-mayo 2011).

## Condición de los pacientes al finalizar la circulación extracorpórea.

### Grupos CTR y MPS.

Fue mayor el porcentaje de pacientes del grupo MPS que requirió con relación al grupo control, transfusión de hemoderivados (concentrado globular, plasma fresco congelado, crioprecipitados) durante la CEC. La cantidad de hemoderivados transfundida (mL o mL/kg de peso) fue similar entre ambos grupos. No hubo diferencias, en cuanto a la presencia de bloqueo AV, tendencia a la hipotensión, bradicardia, ni conexión a generador de marcapasos temporal. La incidencia de fibrilación con necesidad de cardioversión fue baja 5% (Tabla 4.8). La sobrevida a la salida de CEC fue del 100%.

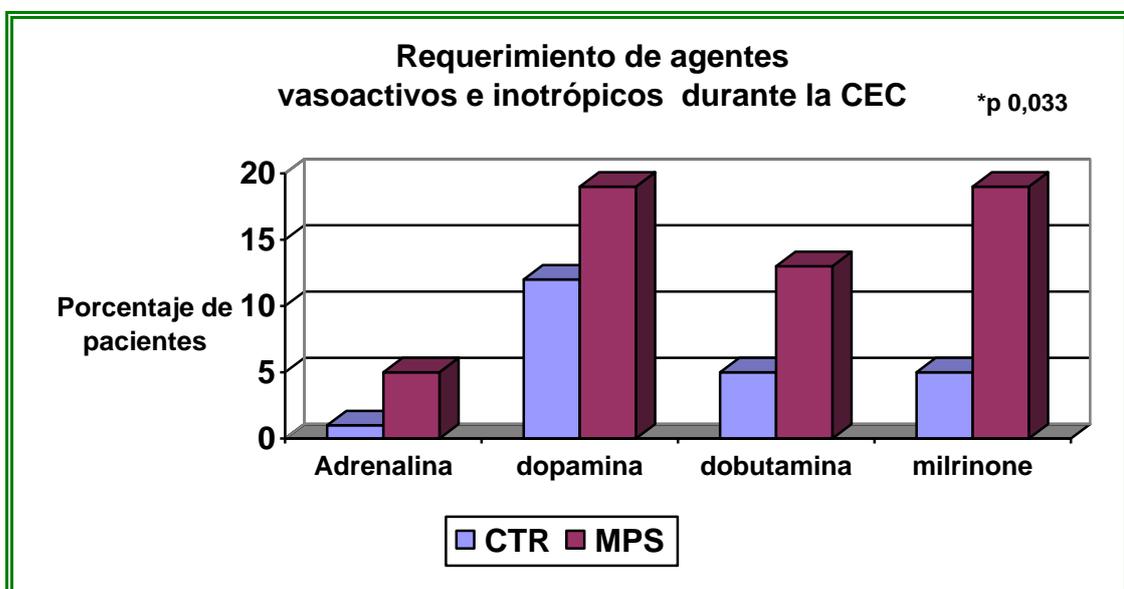
**Tabla 4.8:**

Variables/ Grupo	Control	MPS	P
N (104 total)	41	63	
Transfusión de hemoderivados (ml) durante la CEC	102,3 ± 99	133 ± 105	0,2633
Cantidad de hemoderivados cc/kg	15,42 ± 28	15 ± 12	0,1249
Pacientes que requirieron hemoderivados (%)	20 (19%)	45 (44%)	0,0238 *
Pacientes que requirieron hemoderivados >40 ml (%)	18 (17%)	39 (38%)	0,1063
Extubación en Qx o las 1ras 3h (33%)	17 (16%)	17 (16%)	0.1392
Pacientes con hipotensión severa y/o bradicardia (%)	8 (8%)	19 (18%)	0,2596
Bloqueo AV a la salida de CEC (%)	5 (5%)	8 (8%)	1.0
Marcapasos temporal (%)	12 (12%)	31 (30%)	0,06
Desfibrilación a la salida de CEC (%)	2 (2%)	3 (3%)	1.0

**Condición a la salida de CEC de los pacientes incluidos en el estudio según el grupo de tratamiento.** CEC: Circulación extracorpórea. min.: minutos. MCP: minicardioplegia. UFC: ultrafiltración convencional; UFM ultrafiltración modificada; BZ balance cero. Los valores reflejan el Promedio ± DE o numero (porcentaje). No incluye transfusión de hemoderivados previo a CEC. ns: valor de p Control vs MPS no significativo \* significativo (Fuente: Historias clínicas, Planilla de Anestesia; Planilla de Perfusión. Mayo 2010-mayo 2011).

### Requerimiento de agentes vasoactivos e inotrópicos, durante y a la salida de CEC. Comparación entre los grupos Control vs MPS.

El 56% de los niños operados requirió soporte vasoactivo e inotrópico durante la CEC, sin diferencia entre los grupos de tratamiento ( $p = 0,119$  no significativa). La dopamina fue el agente vasoactivo más utilizado (31%) sin diferencia entre los grupos, mientras que en el grupo MPS fue mayor el porcentaje que requirió milrinona, un agente inotrópico inhibidor de la fosfodiesterasa ( $p = 0,03$  significativa). También en el grupo MPS fue mayor el porcentaje de niños que posteriormente continuó con la terapia vasoactiva en la UCI (CTR 11% vs MPS 31%  $p = 0,0244$ ), sin diferencia en cuanto a la duración en horas del soporte (CTR  $58 \pm DE 30$  vs MPS  $60 \pm DE 52$  horas  $p = 0,8858$  no significativa) (ver figura 4).



**Figura 4:** Requerimiento de agentes vasoactivos e inotrópicos durante la CEC. Comparación entre los grupos de tratamiento Control y MPS. El 18% de los niños del grupo control y el 38% del grupo MPS requirió el apoyo de agentes vasoactivos e inotrópicos durante la CEC. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto al porcentaje que requirió adrenalina ( $p = 0,3991$  ns), dopamina ( $p = 0,8310$  ns) y dobutamina ( $p = 0,3020$ ). Fue mayor en el grupo MPS el requerimiento de milrinone ( $p = 0,033$  significativo) (Valores obtenidos de la Historia clínica de niños con CC incluidos en estudio. Los datos reflejan el porcentaje de niños que fue tratado con los fármacos mencionados. El registro de medicamentos se realizó a partir de la hoja de anestesia, verificando con la nota de evolución de enfermería en quirófano y la nota de ingreso a UCI) (Hospital Cardiológico Infantil Latinoamericano “Dr. Gilberto Rodríguez Ochoa”. Caracas-Venezuela. Mayo 2010 a Mayo 2011).

En vista de las diferencias entre los tipos de CC (cianógenas y acianógenas), fue pertinente subdividir los grupos por tipo de CC para el análisis de las variables en estudio. En los niños con CC cianógenas cuando se comparó con portadores de CC acianógenas fue mayor durante la CEC, el porcentaje que requirió soporte vasoactivo e inotrópicos (43% vs 15%  $p < 0,0001$ ) y la cantidad promedio de hemoderivados trasfundidos durante el procedimiento (acianógenas  $99 \pm DE 70$  ml vs cianógenas  $148 \pm DE 105$  ml  $p 0,04$ ).

### **CC acianógenas y cianógenas: condición a la salida de la circulación extracorpórea.**

No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento CTR vs MPS en pacientes con CC acianógenas, en cuanto al porcentaje de pacientes que requirió hemoderivados, vasopresores como dopamina (0,3756 ns) o que fue extubado en quirófano. Fue mayor el porcentaje de pacientes portadores de CC acianógenas del grupo MPS con relación al grupo CTR que requirió soporte inotrópico (adrenalina, dobutamina, adenalina) durante la CEC ( $p 0,0297$  significativo), aunque sin diferencia al evaluar cada fármaco por separado. Fue mayor en el grupo MPS el porcentaje de pacientes que mantuvo continuidad de la terapia vasoactiva e inotrópica en la UCI con una duración promedio de este soporte de 55 horas (Tabla 4.9).

En los niños del grupo MPS portadores de CC cianógenas con relación al control fue mayor el porcentaje que ameritó la administración de hemoderivados en volumen mayor a 40 mL ( $p 0,0023$ ) (tabla 4.10). También fue mayor el porcentaje que requirió soporte inotrópico durante la CEC ( $p 0,008$  significativa). En los 55 pacientes con CC cianógenas la cardiopatía más frecuente en los 26 niños (47%) del grupo MPS fue la TOF (27%), seguida de DVAPT (19%) y DTSVD (19%); mientras que en los ocho (15%) niños del grupo CTR las CC fueron heterogéneas: 2 (25%) pacientes con corazón univentricular y atresia tricuspídea operados de cirugía de Fontan, 1 (12,5%) TOF, 1 (12,5%) canal AV, 1 (12,5%) DVAPT, 1 DTSV, 1 Tronco arterioso y 1 TGA. No hubo diferencias en cuanto al tiempo de conexión al circuito de CEC entre los grupos CTR y MPS (tabla 4.10).

**Tabla 4.9**

Variables/ Grupo	Control	MPS	P
N 49	21 (40%)	28 (60%)	
Requirió hemoderivados >40 cc (%)	14 (20%)	12 (27%)	0,1488
Tiempo de CEC en los 26 pacientes que requirieron >40mL hemoderivados (min)	61 ± 14	77 ± 30	0,08
Tiempo de PAo en los 26 pacientes que requirieron >40mL hemoderivados (min)	40 ± 14	46 ± 19	0,3640
Hemoderivados transfundidos mL	110 ± 67	171 ± 90	0,08
Extubación en Qx o las 1ras 3h (%)	10 (17%)	10 (17%)	0.5579
Marcapasos temporal (%)	4 (8%)	14 (29%)	0,0372 *
Porcentaje de niños que requirió agentes inotrópicos durante o luego de la CEC (%)	1 (2%)	9 (18%)	0,0297*
Requirió Adrenalina (%)	0 (0%)	1 (1%)	1.0
Requirió Milrinona (%)	0 (0%)	3 (6%)	0,2500
Requirió Dopamina (%)	1 (2%)	4 (8%)	0,3756
Requirió Dobutamina (%)	1 (2%)	5 (10%)	0,2192
Continuidad de terapia con agentes vasoactivos o inotrópicos en la UCI (%)	0 (0%)	6 (12%)	0,0308 *

**Condición a la salida de circulación extracorpórea. Pacientes con CC Acianógenas.** Valores obtenidos de la Historia clínica de niños con CC incluidos en estudio. CEC: circulación extracorpórea. UCI: Unidad de cuidados intensivos. Qx quirófano. Agentes inotrópicos: adrenalina, milrinone y dobutamina. Agente vasopresor: Dopamina. (El registro de medicamentos se realizó a partir de la hoja de anestesia, verificando con la nota de evolución de enfermería en quirófano y reportes en la UCI). No incluye transfusión de hemoderivados previo a CEC. Número (porcentaje). Promedios ± DE. ns: valor de p Control vs MPS no significativo \* significativo (Hospital Cardiológico Infantil Latinoamericano “Dr. Gilberto Rodríguez Ochoa”. Caracas-Venezuela. Mayo 2010 a Mayo 2011).

**Tabla 4.10**

Variables/ Grupo	Control	MPS	P
(N Total 55)	20 (36%)	35 (54%)	
Porcentaje de pacientes que requirió hemoderivados durante la CEC	8 (15%)	29 (53%)	0,0023 *
Porcentaje de pacientes que requirió hemoderivados durante la CEC >40 mL	8 (15%)	26 (47%)	0,0202 *
Tiempo de CEC en pacientes que requirieron >40mL hemoderivados (min)	126 ± 33	112 ± 37	0,3435
Tiempo de PAo en pacientes que requirieron >40mL hemoderivados (min)	52 ± 37	68 ± 24	0,1546
Hemoderivados transfundido mL	110 ± 67	171 ± 90	0,08
Extubación en Qx o las primeras 3h (%)	5 (9%)	7 (13%)	0,7401
Marcapasos temporal (%)	8 (15%)	17 (31%)	0,5846
Porcentaje de niños que requirió inotrópicos durante o luego de CEC (%)	11 (20%)	31 (56%)	0,0080 *
Requerimiento de adrenalina (%)	1 (2%)	5 (9%)	0,3995
Requerimiento de milrinona (%)	5 (9%)	18 (33%)	0,087
Requerimiento de dobutamina (%)	5 (9%)	8 (15%)	1.0
Requerimiento de dopamina (%)	12 (22%)	18 (33%)	0,5846
Continuidad de la terapia con inotrópica Y con vasopresores en la UCI (%)	11 (20%)	27 (49%)	0,1298
Duración del aporte vasoactivo e inotrópico en horas	61 ± 29	63 ± 58	0,8833

**Condición a la salida de circulación extracorpórea CC Cianógenas.**

Valores obtenidos de la Historia clínica de niños con CC incluidos en estudio. CEC: circulación extracorpórea. UCI: Unidad de cuidados intensivos; Qx quirófano. (El registro de medicamentos se realizó a partir de la hoja de anestesia, verificando con la nota de evolución de enfermería en quirófano y reportes en la UCI). No incluye transfusión de hemoderivados previo a CEC. Número (porcentaje). Promedios ± DE. ns: valor de p Control vs MPS no significativo \* significativo (Hospital Cardiológico Infantil Latinoamericano. Mayo 2010 a Mayo 2011).

## **Evolución clínica de los grupos Control (CTR) Y Metilprednisolona (MPS) durante las primeras 24-48 horas del postoperatorio.**

**Grupos Control-MPS: Balance hídrico y condición hemodinámica.** No se evidenció diferencias entre los grupos de tratamiento con relación a la presencia de edema, aporte hídrico, presión arterial media (PAM), frecuencia cardíaca (FC), diuresis, requerimiento de hemoderivados y de líquidos. Sin embargo, en el grupo MPS fue mayor el gasto de drenaje (p 0,03 significativa) (Ver tabla 4.11).

**Tabla 4.11**

<b>Variables/ Grupo</b>	<b>Control</b>	<b>MPS</b>	<b>P</b>
(N total 104)	41	63	
Edema primeras 48h (%)	12 (12%)	16 (15%)	0.6594
Balance hídrico mL/24h	445 ± 92	502 ± 111	0.7105
Aporte de líquidos mL /kg peso	7,54 ± 10	7,3 ± 3,1	0.8847
PAM mmHg (24h)	70,6 ± 10 Min 48 máx 92	69,2 ± 9,7 Min 43 máx 90	0.5
FC ppm (24h)	118 ± 14	114,6 ± 22	0.3693
Diuresis mL/kg/24h	3,7 ± 2,2	4,3 ± 2,3	0.1890
Diuresis total mL/24h	973 ± 615	925 ± 581	0.7077
Gasto de drenaje mL/kg/24h	0,77 ± 0,62	1,14 ± 0,96	0.0310 *
Sangrado a través de drenajes, total mL/24h ± EE	240 ± 38	226 ± 25	0.750
Cantidad de Hemoderivados transfundidos mL/24h ± EE	183 ± 43	295 ± 93	0.3550
Porcentaje que requirió transfusión en UCI (%)	9 (9%)	19 (18%)	0.8258

**Evolución las primeras 24-48 horas del post-operatorio. Balance hídrico, condición hemodinámica.** UCI: Unidad de cuidados intensivos. Balance hídrico (ml), Frecuencia cardíaca (FC); ppm: pulsaciones por minuto; Presión arterial media (PAM); sangrado (mL) y gasto de drenaje (mL/kg/24h), hemoderivados transfundidos durante las primeras 24 horas (mL). Se muestra el promedio ± Desviación estándar (DE) y Error estándar (EE); ns p control vs MPS no significativa. \* Significativo. Mann Withney<sup>1</sup> (Fuente: Historias clínicas y evaluación de los pacientes las 1ras 48h del PO. Mayo 2010-Mayo 2011).

**Grupos Control-MPS: Evolución post-operatoria durante las primeras 24-48h. Función respiratoria.** El 33% de los pacientes fue extubado durante las 3 primeras horas del post-operatorio, sin diferencias entre los grupos (CTR 16% vs MPS 16% p 0.1392 ns), tampoco hubo diferencia en cuanto la duración del soporte ventilatorio invasivo (p 0,07 ns); por lo tanto tomando como parámetro el tiempo de ventilación mecánica (VM) la administración de MPS no se asoció con una mejor función ventilatoria. Fue similar en las primeras 48 horas del PO, en ambos grupos, la incidencia de derrame pleural y atelectasia. No hubo pacientes con infección respiratoria las primeras 48h (Ver tabla 4.12).

**Tabla 4.12**

Variables/ Grupo	Control	MPS	P
N total 104	41	63	
VM horas $\pm$ EE	21,14 $\pm$ 5 Min 0 max 120h	38,9 $\pm$ 8,6 Min 0 max 432h	0,07
Extubados antes de 48h (74%)	33 (32%)	44 (42%)	0,2596
> 48h de VM (24%)	8 (8%)	17 (16%)	0,4834
>72h de VM (19%)	6 (6%)	14 (13%)	0,4472
Reintubados (9%)	1 (1%)	8 (8%)	0,08
Crisis de HTP (2%)	1 (1%)	1 (1%)	1.0
Derrame pleural 1ras 48h (24 %)	9 (9%)	16 (15%)	0,8155
Atelectasia 1ras 48h (10%)	4 (4%)	6 (6%)	1.0
Neumotórax 1ras 48h (5%)	1 (1%)	4 (4%)	0,6459
Parálisis diafragmática (3%)	2 (2%)	1 (1%)	0,5603
Infección respiratoria	0 (0%)	0 (0%)	0

**Evolución las primeras 24-48 horas del post-operatorio: función respiratoria.** UCI: Unidad de cuidados intensivos. VM: ventilación mecánica. HTP: Hipertensión pulmonar. Se muestra el promedio  $\pm$  Desviación estándar (DE) y Error estándar (EE) ns p control vs MPS no significativa. \* Significativo. (Fuente: Historias clínicas y evaluación de los pacientes las 1ras 48h del PO. Mayo 2010-Mayo 2011).

**Grupos Control-MPS: Evolución post-operatoria durante las primeras 24-48h. Variables ecocardiográficas de los niños a quienes se les realizó registro las primeras 48h del post-operatorio.**

Un 36% de los pacientes post-operados requirió evaluación ecocardiográfica (eco) en las primeras 48 horas; el eco control del 64% restante se realizó luego de 72 horas. Se observó que con relación a sus valores pre-quirúrgicos la función ventricular derecha (FEVD) se encontraba reducida en ambos grupos de tratamiento (Pre-quirúrgico vs post-quirúrgico **Grupo Control:** FEVD TAPSE 53,6 ± 11 vs 38± 24 p 0,006; FEVD TEI 49,8 ± 10 vs 32 ±12 p< 0,001; **Grupo MPS:** FEVD TAPSE: 50,5 ± 13 vs 28 ±14 p <0,0001; FEVD TEI 49,8 ± 10 vs 38 ±9 p = 0,003). No hubo diferencias a las 24h entre los grupos de tratamiento en los parámetros de FEVD. Con relación a la función ventricular izquierda (FEVI) esta fue menor en el grupo MPS con relación al grupo Control determinada por el método de Simpson (Ver tabla 4.13)

**Tabla 4.13:**

Variables/ Grupo	Control	MPS	P
Reporte ecocardiográfico las primeras 48h (36%)	11 (11%)	26 (25%)	0,1481
FEVD TAPSE	38,6 ± 25	28 ± 15	0,2427
FEVD TEI	32 ± 12	37,8 ± 9	0,2029
FEVI SIMPSON	65,7 ± 8	54,33 ± 9	0,0075*
FEVI TEICHOLZ	64,2 ± 9	56 ± 15	0,2780

Valores obtenidos de la Historia clínica de niños con CC incluidos en estudio. Grupos Control y MPS. Reporte ecocardiográfico las primeras 48h. Los datos expresan el promedio ± DE; número y porcentaje. FEVD: Fracción de eyección del VD; FEVI: Fracción de eyección del VI (Hospital Cardiológico Infantil Latinoamericano "Dr. Gilberto Rodríguez Ochoa". Caracas-Venezuela. Mayo 2010 a Mayo 2011).

**Farmacoterapia en la Unidad de cuidados intensivos, durante las primeras horas del período PO. Uso de agentes vasoactivos, inotrópicos y esteroides vía parenteral.**

El porcentaje de pacientes que requirió inotrópicos en la UCI fue mayor en el grupo MPS ( $p < 0,0001$ ) con relación al grupo control; siendo los inotrópicos más utilizados la milrinona ( $p = 0,03$ ) y la digoxina ( $p = 0,04$ ). Al sumar el total de pacientes que requirió tanto agentes vasoactivos como inotrópicos, se observó que los pacientes del grupo MPS requirieron mayor cantidad de estos fármacos con relación al control ( $p = 0,01$ ) (Ver tabla 4.14).

**Tabla 4.14**

Variables/ Grupo	Control	MPS	P
N total 104	41	63	
Adrenalina (13%)	4 (4%)	10 (10%)	0,5579
Digoxina (13%)	2 (2%)	12 (12%)	0,0436 *
Dopamina (29%)	10 (10%)	20 (19%)	0,5087
Dobutamina (18%)	5 (5%)	14 (13%)	0,2990
Milrinona (38%)	10 (10%)	29 (28%)	0,0377*
Hidrocortisona (3%)	1 (1%) <sup>3</sup>	2 (2%)	1.0
Dexametasona (14%)	5	10	0,7769
Requirió tanto agentes vasoactivos e inotrópicos (%)	14 (13%)	37 (27%)	0,01*
Porcentaje que requirió agentes inotrópicos	17 (16%)	55 (53%)	<0,0001 *
Duración en horas del soporte inotrópico	57,6 ± 30	61,8 ± 53	0,7268

**Uso de agentes vasoactivos y esteroides en la UCI:** Los datos reflejan la cantidad y porcentaje de pacientes que ameritaron tratamiento inotrópico. Se muestra el promedio ± Desviación estándar (DE) y Error estándar (EE). UCI: Unidad de cuidados intensivos.<sup>2</sup>Solo incluye pacientes que recibieron dexametasona luego de 24 horas, después de la extracción de muestra para evaluación de cortisol <sup>3</sup> El paciente del grupo CTR que recibió hidroclortisona fue por sd. Alérgico (Fuente: Historias clínicas y evaluación de los pacientes las 1ras 48h del PO. Mayo 2010-Mayo 2011).

**Uso de otros fármacos durante las primeras 24-48h del período post-operatorio.** Uno de los fármacos más utilizados en el PO (adicional al protocolo establecido al ingreso: vitamina K, metoclopramida, omeprazol y cefazolina) son la furosemida y la espirolonactona (72%), seguido del captoprilo (40%), milrinona (38%), dopamina (29%) y fentanilo (24%). Fue baja la cantidad de niños que ameritó dosis adicional de metoclopramida por náuseas y/o vómitos; ninguno del grupo control (Ver la tabla 4.15).

**Tabla 4.15**

Variables/ Grupo	Control	MPS	p
N total 104	41	63	
Nitroprusiato (13%)	8 (8%)	6 (6%)	0,1562
Nitroglicerina (3%)	2 (2%)	1 (1%)	0,5603
Captoprilo (40%)	18 (17%)	24 (23%)	0,6821
Sildenafil (7%)	2 (2%)	5 (5%)	0,7011
Acido tranexámico (6%)	3 (3%)	3 (3%)	0,6781
Metoclopramida <sup>2</sup> (3%)	0 (0%)	3 (3%)	0,2766
Levotiroxina (2%)	1 (1%)	1 (1%)	1.0
Enoxaparina y/o Warfarina (8%)	4 (4%)	4 (4%)	0,7091
Diuréticos: Furosemida y/o espirolactona (72%)	30 (29%)	45 (43%)	1.0
Antibióticos diferentes a la cefazolina las primeras 48h (6%)	1 (1%)	5 (5%)	0,3991
Amikacina (3%)	1 (1%)	2 (2%)	1.0
Teicoplanina (1%)	0 (0%)	1 (1%)	1.0
Clindamicina (1%)	0 (0%)	1 (1%)	1.0
Meropenem y Tazopril (2%)	0 (0%)	2 (2%)	0,5177
Vancomicina (3%)	0 (0%)	3 (3%)	0,2766

**Fármacos administrados durante las primeras 24-48 horas en la Unidad de cuidados intensivos.** Los datos reflejan la cantidad y porcentaje. Dosis de metoclopramida, adicional a la administración al ingreso a UCI<sup>2</sup>. No incluye corrección de electrolitos, fentanilo y midazolam (sedación) y fisioterapia con budesonida luego de las primeras 24 horas del PO ns no significativo. (Fuente: Historias clínicas y evaluación de los pacientes las 1ras 48h del PO. Mayo 2010-Mayo 2011).

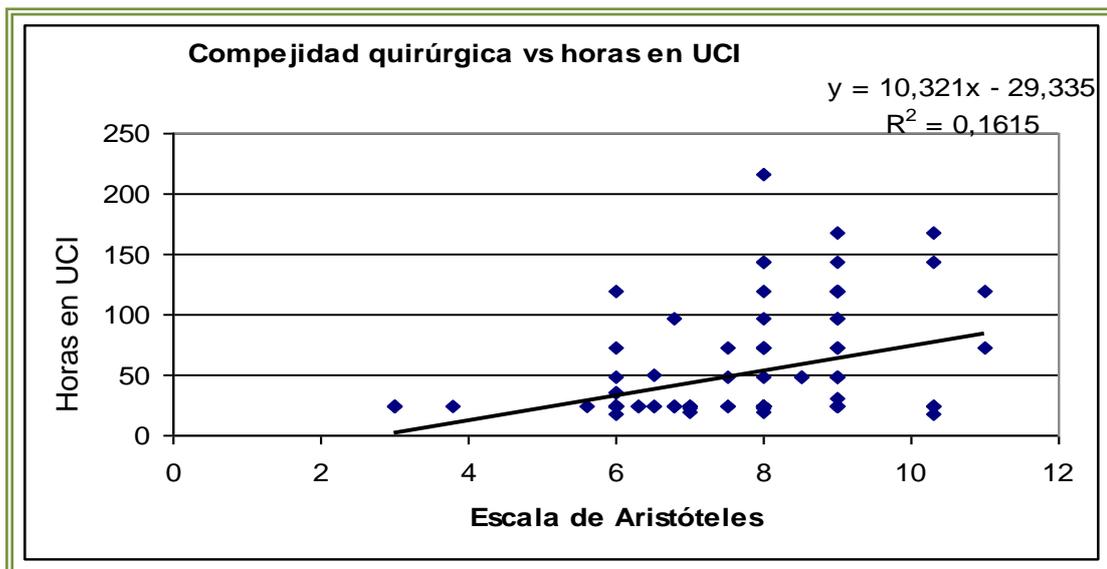
**Estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos.** La duración en horas de estancia en UCI fue similar, a pesar de la tendencia a un mayor tiempo de permanencia en el grupo MPS ( $p= 0,06$  ns). Fue mayor el porcentaje de pacientes del grupo MPS que permaneció en la UCI más de 120 horas en comparación con el control ( $p= 0,0436$ ). La sobrevida fue del 96%. (Ver tabla 4.16)

**Tabla 4.16**

Variables/ Grupo	Control	MPS	P
N total 104	41	63	
Horas de estancia en UCI $\pm$ DE	39,3 $\pm$ 33 horas 1,63 días	58 $\pm$ 68 horas 2,5 días	0,06
Estancia en UCI luego de 120h (13%)	2 (2%)	12 (12%)	0,0436*
Sobrevida (96%)	2 (4%)	2 (4%)	0,6459

Horas de estancia en UCI y sobrevida. Comparación ente grupos. Ns: no significativo. UCI: Unidad de cuidados intensivos.\* significativo  $p<0,05$ .

Con relación a la complejidad quirúrgica, esta se correlacionó con el tiempo de estancia en UCI ( $p <0,0001$  significativa;  $R^2$  0,16) (ver figura 5a), sin diferencia entre los grupos de tratamiento



**Figura 5a:** Correlación entre el Riesgo quirúrgico (Escala de Aristóteles) y la estancia en horas en la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovascular pediátrica (UCI). Los pacientes con mayor riesgo quirúrgico por Escala de Aristóteles, presentaron tendencia a permanecer en el post-operatorio mayor cantidad de horas en la Unidad de Cuidados Intensivos ( $p<0,0001$ ).

**Evolución clínica de los pacientes asignados a grupos CTR y MPS separados por tipo de Cardiopatía congénita (cianógenas vs acianógenas) durante las primeras 24-48 horas del postoperatorio.**

A fin de confirmar si el uso de esteroides se asoció con un mayor requerimiento de agentes inotrópicos, se evaluó el comportamiento clínico de los pacientes post-operados en las primeras 48h del PO, según el tipo de cardiopatía congénita.

**Evolución durante las primeras 48 horas en niños con cardiopatías congénitas acianógenas.** No se evidenció entre los grupos de tratamiento, diferencias significativas en cuanto al balance hídrico, la presencia de edema, diuresis, gasto de drenaje, horas de ventilación mecánica y estancia en UCI (Tabla 4.17).

**Tabla 4.17**

<b>Variabes/ Grupo</b>	<b>Control</b>	<b>MPS</b>	<b>P</b>
N total 49 (47%)	21 (20%)	28 (27%)	
Edema primeras 48 h (%)	2 (4%)	2 (4%)	1.0
Edema leve bipalpebral (6%)	1 (2%)	2 (4%)	1.0
Anasarca (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0
Edema en extremidades (2%)	1 (2%)	0 (0%)	0,4286
Aporte de líquidos x mL /kg/h	5,5 ± 2	6,6 ± 2,6	0,1151
Balance hídrico mL/ 24 h	226 ± 572	206 ± 421	0,8990
Diuresis ml/kg (24 h) ± DE	4,4 ± 2,2	4,9 ± 2,2	0,8846
Diuresis total mL en 24 h ± DE	1115 ± 645	1175 ± 675	0,7077
Gasto de drenaje ml/kg/ 24 h± DE	0,7 ± 0,5	0,92 ± 0,6	0,1850
Porcentaje que requirió hemoderivados en UCI (11 %)	6 (6%)	5 (5 %)	0,3354

Evolución postoperatoria las primeras 24-48 horas en pacientes Cardiopatías acianógenas: UCI: Unidad de cuidados intensivos. Balance hídrico (mL), sangrado (mL), gasto de drenaje (mL/kg/24h). Se muestra el promedio ± Desviación estándar (DE). p<0,05 significativo (Fuente: Historias clínicas y evaluación de los pacientes las 1ras 48h del PO. Mayo 2010-Mayo 2011).

**Uso de vasopresores en niños con CC acianógenas durante las primeras 48 horas.** El requerimiento de agentes inotrópicos fue mayor en el grupo MPS ( $p = 0,0031$ ). Al evaluar el uso de cada fármaco por separado, se registró mayor porcentaje de pacientes que fue tratado con digoxina en el grupo MPS ( $p = 0,0151$ ). La incidencia del síndrome de bajo gasto (SBG) en este subgrupo fue cero (0%), de paro cardiorrespiratorio cero (0%) y disfunción ventricular severa 2% (Ver la tabla 4.18).

**Tabla 4.18**

Variables/ Grupo	Control	MPS	P
N total 49 (47%)	21 (20%)	28 (27%)	
Adrenalina (2%)	0 (0%)	1 (2%)	1.0
Digoxina (14%)	0 (0%)	7 (14%)	0,0151 *
Dopamina (2%)	0 (0%)	1 (2%)	1.0
Dobutamina (6%)	0 (0%)	3 (6%)	0,2500
Milrinona (14%)	1 (6%)	2 (12%)	0,2145
Requerimiento de inotrópicos (27%)	1 (2%)	12 (24%)	0,0031 *
Control ecocardiográfico Primeras 48h (25%)	3 (6%)	9 (19%)	0,3118
Paro cardiorrespiratorio (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0
SBG (%)	0 (0%)	0 (0%)	0
Disfunción ventricular Severa (%)	0	1 (2%)	1.0

**Uso de agentes vasoactivos durante la estancia en UCI. En pacientes con Cardiopatías acianógenas:** UCI: Unidad de cuidados intensivos. SBG Síndrome de bajo gasto. Los datos reflejan el porcentaje de pacientes, evaluado por prueba exacta de Fisher. \* Significativo.  $P < 0,05$  (Fuente: Historias clínicas y evaluación de los pacientes las 1ras 48h del PO. Mayo 2010-Mayo 2011).

**Evolución las primeras 48 horas en niños con CC cianógenas. Comparación ente grupos de tratamiento CTR y MPS.** La evolución post-operatoria a las 48 horas fue similar en ambos grupos de tratamiento. No se evidenció diferencia significativa en cuanto a la presencia de edema, ascitis, anasarca, balance hídrico, aporte de líquidos, diuresis, gasto de drenaje, sangrado. Hubo tendencia a un mayor requerimiento de hemoderivados en el grupo MPS, pero esto no fue significativo (Tabla 4.19).

**Tabla 4.19**

Variables/ Grupo	Control	MPS	P
N total 55 (53%)	20 (40%)	35 (60%)	
Presencia de edema las primeras 48h (44%)	10 (18%)	14 (25%)	0,5753
Edema leve bipalpebral (11%)	2 (4%)	4 (7%)	1.0
Anasarca (20%)	5 (9%)	6 (11%)	1.0
Ascitis (7%)	1 (2%)	3 (5%)	1.0
Edema en extremidades (5%)	2 (4%)	1 (2%)	0,5464
Aporte de líquidos (mL/kg/24h)	6,6 ± 2,5	7,7 ± 3,3	0,1609
Balance hídrico (mL/24h)	679 ± 677	724 ± 931	0,8543
Diuresis mL/kg (24h)	3,03 ± 1,9	3,77 ± 2,2	0,2292
Diuresis total mL en 24h	781 ± 469	748 ± 465	0,8100
Gasto de drenaje (mL/kg/24h)	1,05 ± 0,6	1,3 ± 1,1	0,3880
Cantidad de hemoderivados (mL/24h)	244 ± 187	354 ± 465	0,6191
Porcentaje que requirió hemoderivados en UCI (35 %)	5 (9%)	14 (25 %)	0,3782

Evolución las primeras 24-48 horas del post-operatorio en niños con Cardiopatías cianógenas: UCI: Unidad de cuidados intensivos. Balance hídrico (ml), sangrado (ml), gasto de drenaje (mL/kg/24h). Se muestra el promedio ± Desviación estándar (DE) p<0,05 \* significativo (Fuente: Historias clínicas y evaluación de los pacientes las 1ras 48h del PO. Mayo 2010-Mayo 2011).

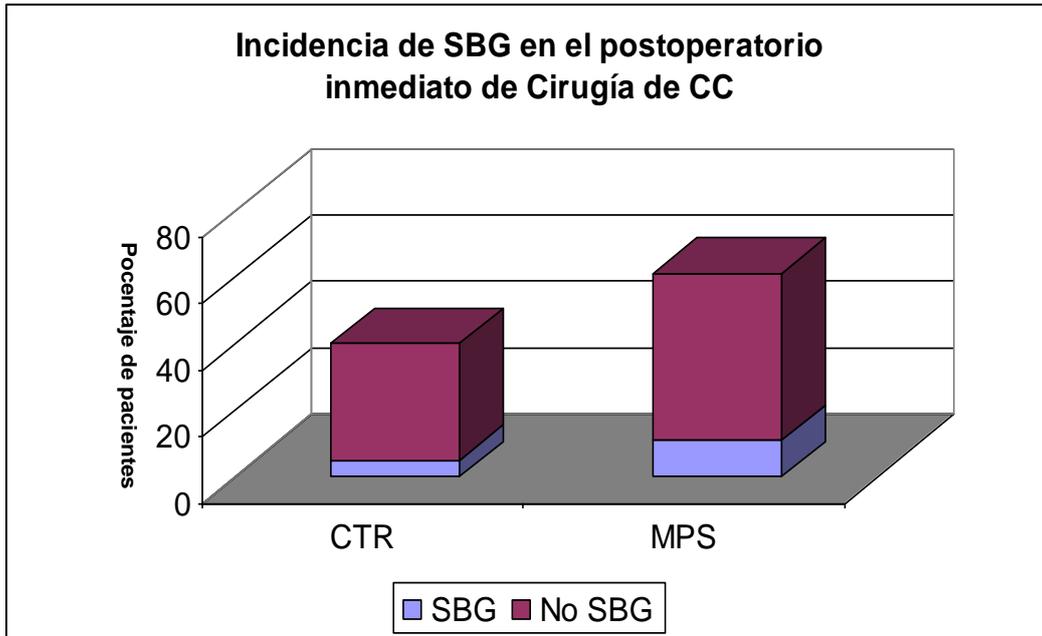
**Evolución hemodinámica y uso de fármacos vasoactivos e inotrópicos las primeras 24-48 horas del postoperatorio, en niños con CC cianógenas.** Fue mayor el aporte inotrópico en el grupo MPS (p 0,047); sin diferencias con el Control cuando se evaluó cada fármaco por separado ni en la duración del soporte inotrópico. La incidencia de disfunción ventricular moderada a severa en niños con CC cianógenas fue del 53% (28% de la población general) y del SBG del 24% (15% población general) sin diferencia entre los grupos de tratamiento (Tabla 4.20).

**Tabla 4.20**

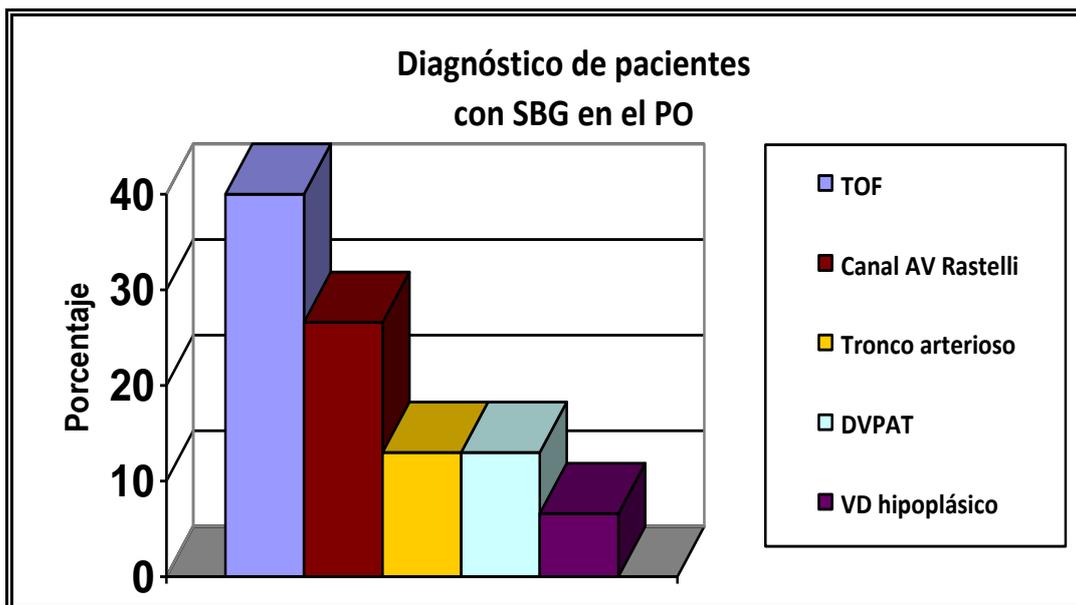
Variables/ Grupo	Control	MPS	P
N total 55 (53%)	20 (40%)	35 (60%)	
Adrenalina (24%)	4 (7%)	9 (16%)	0,7486
Digoxina (15%)	1 (2%)	7 (13%)	0,2344
Dopamina (51%)	10 (18%)	18 (33%)	1.0
Dobutamina (27%)	4 (7%)	11 (20%)	0,5308
Milrinona (60%)	9 (16%)	24 (44%)	0,09
Porcentaje que requirió inotrópicos (76%)	12 (22%)	30 (55%)	0,0477 *
Porcentaje que requirió >2 inotrópicos (60%)	10 (18%)	23 (42%)	0,2702
Duración en horas del aporte inotrópico ± DE	61 ± 29	63,5 ± 58	0,8883
PAM (mmHg) 24h ± EE	67,5 ± 1,9	67,8 ± 1,9	0,9236
FC (ppm) 24h± EE	120 ± 3	116 ± 3	0,4992
Paro cardiorespiratorio (5%)	1(2%)	2 (4%)	1.0
SBG (24%)	5 (9%)	11 (15%)	1.0
Disfunción ventricular moderada a severa (53%)	9 (16%)	20 (36%)	0,4148

Variables post-operatorias Cardiopatías cianógenas: UCI: Unidad de cuidados intensivos. Síndrome de bajo gasto (SBG). Presión arterial media (PAM); Frecuencia cardiaca (FC). Los datos reflejan el porcentaje de pacientes, evaluado por prueba exacta de Fisher o el promedio y error estándar (EE) o desviación estándar (DE). \*significativo p<0,05 (Fuente: Historias clínicas y evaluación de los pacientes las 1ras 48h del PO. Mayo 2010-Mayo 2011).

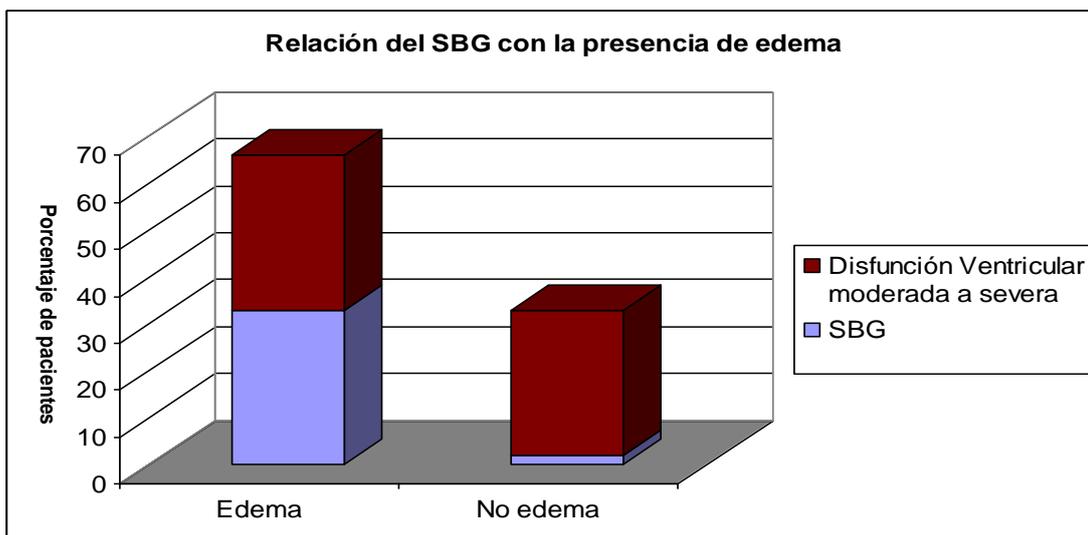
**Características de los niños que presentaron Síndrome de bajo gasto (SBG) en las primeras 48 horas del PO:** La incidencia del SBG en la población incluida en este estudio fue del 15% (figura 6), en pacientes menores de 2 años de edad ( $1,11 \pm DE 0,7$  años),  $<10$  kg de peso ( $6,47 \pm 2$  kg) y riesgo quirúrgico en EA  $8,73 \pm 1$ . El tiempo promedio de CEC fue de  $106 \pm 37$  minutos y de pinzamiento aórtico de  $66 \pm 33$  minutos. Todos los niños que presentaron SBG fueron portadores de CC cianógenas (figura 7) con valores ecocardiográficos sugestivos de disfunción ventricular derecha en el postoperatorio inmediato. La disfunción ventricular derecha fue evaluada como el menor porcentaje de FEVD medida por TAPSE a las 48h con relación al ingreso:  $46 \pm 10$  vs  $30,62 \pm 19\%$  ( $p = 0,02$ ). No hubo cambios en la FEVI medida por Simpson al ingreso  $65,8 \pm 11$  con relación a las 48 horas:  $64,5 \pm 7,7\%$  ( $p = 0,7597$ ). En niños del grupo MPS portadores de CC cianógenas fue más bajo el porcentaje de FEVD  $22 \pm 6\%$  con relación al Control FEVD  $64 \pm 22$  ( $p = 0,0007$ ) a las 48 horas. El 87% de los niños con SBG requirió el aporte de fármacos vasopresores e inotrópicos a la salida de CEC y en UCI durante  $101 \pm 57$  horas. Todos permanecieron conectados a ventilación mecánica en la UCI por más de 48 horas (tiempo promedio de  $114 \pm 96$  horas), hipotensos (PAM: CTR  $57,6 \pm 6$  mmHg, MPS  $56,1 \pm 8$  mmHg  $p = 0,5023$ ) taquicardicos (FC: CTR  $132 \pm 16$  lpm; MPS  $131 \pm 15$  lpm;  $p = 0,6938$ ), llenado capilar prolongado. Tres de ellos (19%) presentaron paro cardiorespiratorio, requiriendo reanimación cardiopulmonar. El 93,7% de los pacientes con SBG desarrolló edema (45% anasarca, 31% ascitis, el 13% requirió catéter de Tenckhoff) (figuras 7 y 8). El tiempo de estancia en UCI fue prolongado ( $135 \pm 95$  horas), así como la hospitalización post-quirúrgica ( $19 \pm 9$  días). La mortalidad en pacientes con SBG fue del 19% (que equivale al 0,4% en la población incluida en estudio). Con relación a los parámetros bioquímicos, en niños con SBG se observó el incremento del cortisol de  $10,14 \pm 7$   $\mu\text{g/dL}$  (basal) a  $24,72 \pm 30$   $\mu\text{g/dL}$  (a las 24h del postoperatorio) sin diferencia entre los grupos ( $p = 0,6694$ ); mientras que de forma similar se elevó la IL-6 de  $2,5 \pm 3$   $\text{pg/mL}$  a  $37,6 \pm 25$   $\text{pg/mL}$  sin diferencia entre los grupos ( $p = 0,9118$ ). (Nota: todos los datos indican promedio  $\pm$  desviación estándar en los 16 pacientes que desarrollaron SBG).



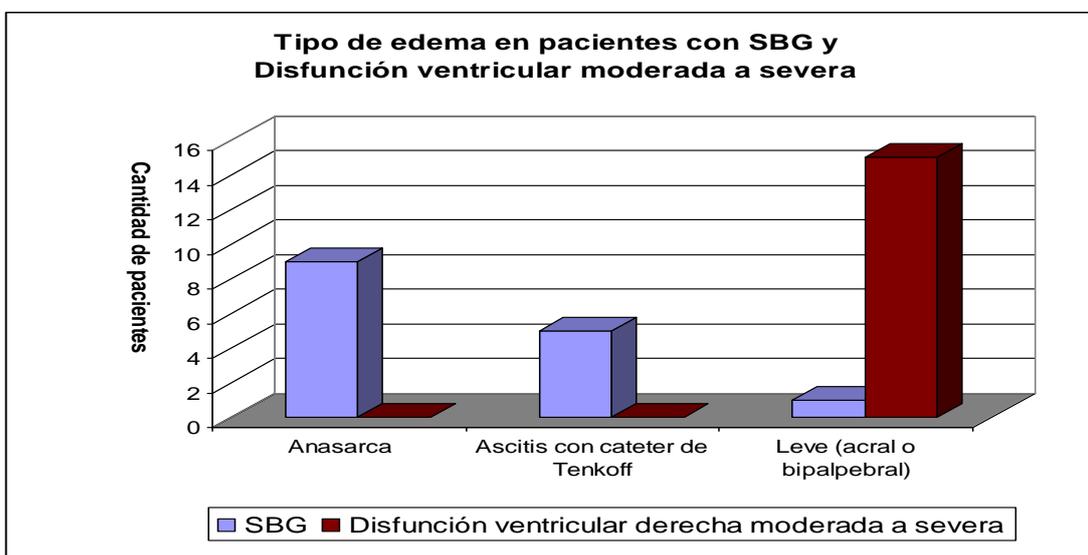
**Figura 6:** La incidencia del Síndrome de bajo gasto (SBG) las primeras 48h del post-operatorio de Cardiopatías congénitas fue del 16% (16/ 104 pacientes) 5% del grupos control (5/41) y 11% (11/63) en el grupo MPS, sin diferencia entre los grupos  $p > 0,5830$  ns.



**Figura 7:** Cardiopatías congénitas en niños con Síndrome de Bajo Gasto (SBG): TOF Tetralogía de Fallot; Canal Auriculoventricular AV. Drenaje venoso anómalo pulmonar total (DVPAT) Ventriculo derecho VD hipoplásico, corazón univentricular (Datos evaluación de pacientes las primeras 48h del post-operatorio y registro de historias medicas).



**Figura 8:** El edema como signo del incremento de la permeabilidad vascular, se presentó de forma significativa las primeras 48 horas en el 93,7% de los pacientes con síndrome de bajo gasto (SBG) y en el 51,72% de los pacientes con disfunción ventricular moderada a severa (p 0,006) (Fuente: Registro en historias clínicas y observación directa del paciente las primeras 48h del post-operatorio. Mayo 2010-mayo 2011).



**Figura 9:** El Síndrome de Bajo Gasto (SBG) se diagnosticó en 16 pacientes de los cuales 15 (93,75%) desarrollaron las primeras 24 horas del post-operatorio edema severo (anasarca y/o ascitis). El edema leve (acral y bpalpebral) se presentó en pacientes con diagnóstico de disfunción ventricular derecha moderada a severa durante las primeras 48 horas del post-operatorio. La incidencia de edema leve en pacientes sin disfunción ventricular o sin SBG fue del 3%, de anasaca o ascitis 0%.(Fuente: Registro en historias clínicas y observación directa del paciente las primeras 48h del post-operatorio. Mayo 2010-mayo 2011).

**Reporte ecocardiográfico de los pacientes con CC acianógenas y cianógenas.** En pacientes con CC acianógenas del grupo MPS la función sistólica FEVI determinada por el método de Simpson estuvo reducida con relación al control (p 0,0119) (Ver tablas 4.21). De forma contraria, en niños del grupo MPS con CC cianógenas fue más frecuente la disfunción ventricular derecha medida por método de TAPSE (p <0,0001) (Ver tabla 4.22)

**Tabla 4.21**

Variables/ Grupo	Control	MPS	P
Reporte ecocardiográfico primeras 48h (25%)	3 (6%)	9 (19%)	0,3118
FEVD TAPSE	21,6 ± 0,5	30,7 ± 13	0,7038
FEVD TEI	44,3 ± 1,1	32,5 ± 19	0,3323
FEVI SIMPSON	68,3 ± 3	51,6 ± 9	0,0119*
FEVI TEICHOLZ	57,6 ± 1	51 ± 11	0,3823

Valores obtenidos de la historia clínica de niños con cardiopatías congénitas acianógenas incluidos en estudio. Los datos expresan el promedio ± DE; número y porcentaje. FEVD: Fracción de eyección del VD; FEVI: Fracción de eyección del VI. \* Significativo p<0,05 (Hospital Cardiológico Infantil Latinoamericano “Dr. Gilberto Rodríguez Ochoa”. Caracas-Venezuela. Mayo 2010 a Mayo 2011).

**Tabla 4.21**

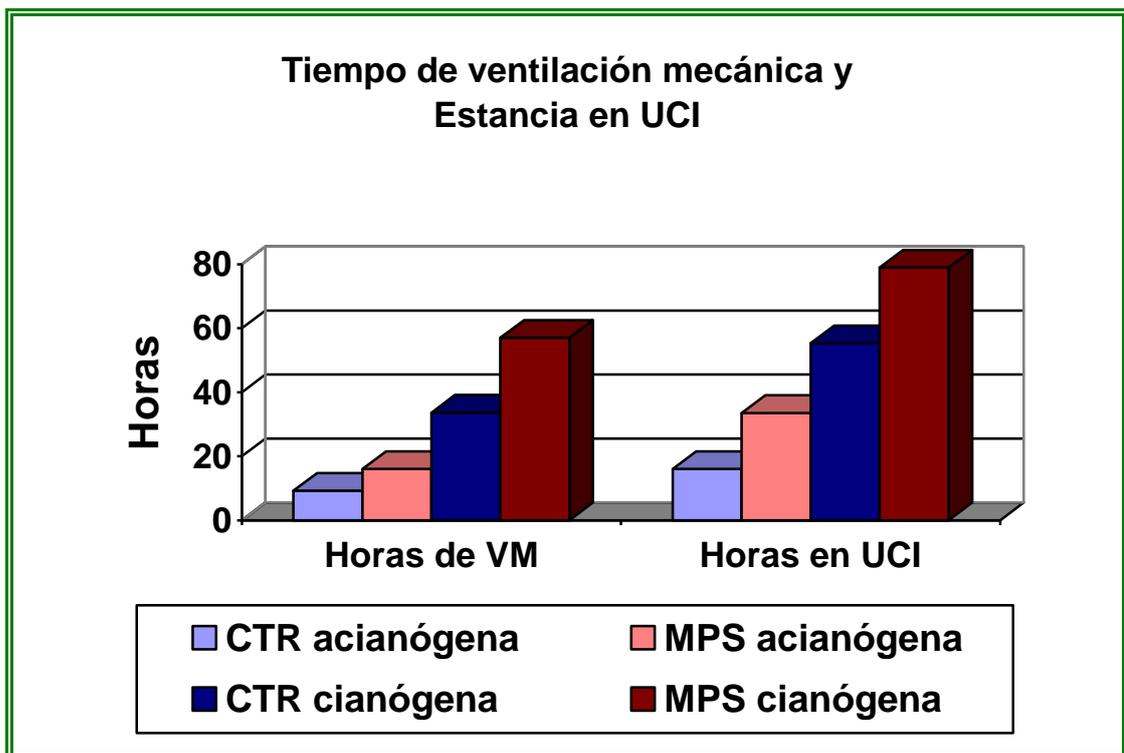
Variables/ Grupo	Control	MPS	P
Reporte ecocardiográfico primeras 48h (45%)	8 (15%)	17 (31%)	0,5846
FEVD TAPSE	64 ± 22	25,6 ± 15	<0,0001 *
FEVD TEI	25,2 ± 14	33 ± 7	0,1850
FEVI SIMPSON	64,5 ± 9,5	57,6 ± 9,8	0,6661
FEVI TEICHOLZ	66,4 ± 24	60 ± 16	0,8245

Valores obtenidos de la historia clínica de niños con CC incluidos en estudio. Los datos expresan el promedio ± DE; número y porcentaje. FEVD: Fracción de eyección del VD; FEVI: Fracción de eyección del VI. \* significativo p<0,05. (Hospital Cardiológico Infantil Latinoamericano “Dr. Gilberto Rodríguez Ochoa”. Caracas-Venezuela. Mayo 2010 a Mayo 2011).

**Nota:** solo se registró los datos de estudios ecocardiográficos realizados durante las primeras 48h del PO.

**Evolución post-operatoria en niños con CC acianógenas y cianógenas. Tiempo de ventilación mecánica y estancia en la UCI:** El tiempo de ventilación mecánica es mayor en niños con CC cianógenas con relación a las CC acianógenas ( $48,74 \pm 71$  vs  $13,22 \pm 22$  horas  $p= 0,0012$  significativa), igualmente difiere el tiempo de estancia en UCI ( $70,3 \pm 72$  vs  $29,5 \pm 17$  horas,  $p <0,0001$  significativa). Al separar los grupos de tratamiento (Control-MPS) por tipo de CC no se evidenció diferencia en la duración del apoyo ventilatorio invasivo ni en el tiempo de estancia en UCI (Ver figura 10).

**Figura 10:**



**Tiempo de ventilación mecánica y estancia en UCI en pacientes post-operados de cirugía de cardiopatías congénita.** Tiempo (horas) de ventilación mecánica (VM) y estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en pacientes del grupo control (CTR) y metilprednisona (MPS) por tipo de CC. **CC Acianógenas:** n=48. Tiempo de VM: control vs MPS:  $p 0,2852$  ns. Horas en UCI: Control vs MPS:  $p 0,06$  ns. **CC Cianógenas:** n=55. Tiempo de VM: Control vs MPS ( $p 0,2386$  ns); Horas en UCI Control vs MPS ( $p 0,2511$  ns) (Fuente: Monitoreo de pacientes en UCI e Historias clínicas del Hospital Cardiológico Infantil Lationamericano “Dr. Gilberto Rodríguez Ochoa”. Mayo 2010-Mayo 2011).

## **Cortisol sérico como indicador de la respuesta al estrés quirúrgico sobre la evolución clínica y bioquímica post-operatoria.**

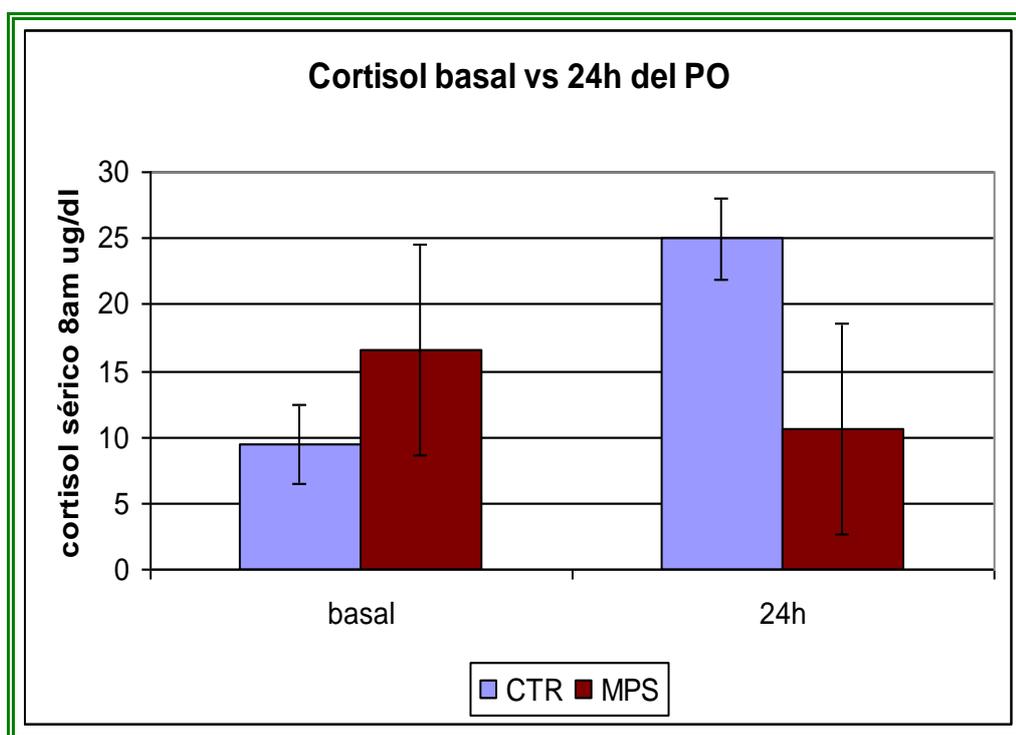
Se registró un mayor requerimiento de agentes inotrópicos en pacientes del grupo MPS (figura 4, 4.14), lo cual fue confirmado al subdividir los grupos de tratamiento en CC cianógenas y acianógenas (tablas 4.9, 4.10, 4.18, 4.20). También se evidenció un mayor porcentaje de niños del grupo MPS con disfunción ventricular derecha (CC cianógenas) e izquierda (acianógenas). Se evaluó la posible relación entre el nivel sérico de cortisol (basal, a las 24 horas del post-operatorio) y el mayor requerimiento de terapia inotrópica.

Con base en lo planteado se observó que un porcentaje importante de niños del grupo MPS (38%) respondió de forma diferente al resto de los pacientes tratados con MPS (63%) durante la inducción anestésica; esta diferencia se relacionó con la falta de inhibición del cortisol sérico a las 24 horas, por lo que se les denominó MPS-NO RESPONDEDORES (figura 12). Este subgrupo de pacientes pareciera comportarse como el grupo Control; sin embargo, su evolución fue diferente, con tendencia a presentar mayor inestabilidad hemodinámica, requerir mayor soporte de inotrópicos y ventilación mecánica en la UCI (tablas 4.23 y 4.24; figuras 13, 14,15).

El esteroide exógeno administrado durante la inducción anestésica no se asoció durante las primeras 24-48h del post-operatorio con mayor hiperglicemia (efecto metabólico corticoesteroide), ni con una reducción de las variables inmunológicas: cuenta y fórmula leucocitaria; tampoco se relacionó con mayor neutrofilia, ni linfopenia con relación al control (figuras 16<sup>a</sup>, 16b,17, 18 ). Sin embargo, hubo una reducción significativa de la PCR (figura 24) y tendencia a niveles séricos más bajos de IL-6 (figura 26). A pesar de la marcada diferencia en el comportamiento hemodinámico y clínico, fue variable la respuesta metabólica e inflamatoria entre los subgrupos MPS RESPONDEDORES y MPS-NO RESPONDEDORES.

**Respuesta al estrés quirúrgico. Cortisol basal y a las 24h del post-operatorio. Comparación entre los grupos CTR y MPS.** En el grupo Control, el estrés quirúrgico se reflejó como el incremento significativo del promedio del cortisol sérico a las 8 am ( $p < 0,0001$ ). Esta respuesta al estrés fue inhibida de forma significativa en los pacientes tratados con el esteroide exógeno MPS a dosis de 30mg/kg/IV durante la inducción anestésica ( $p = 0,0003$ ). No hubo diferencia en el grupo MPS entre el nivel basal de cortisol y a las 24 horas ( $p = 0,1074$ ) (Ver figura 11).

**Figura 11**

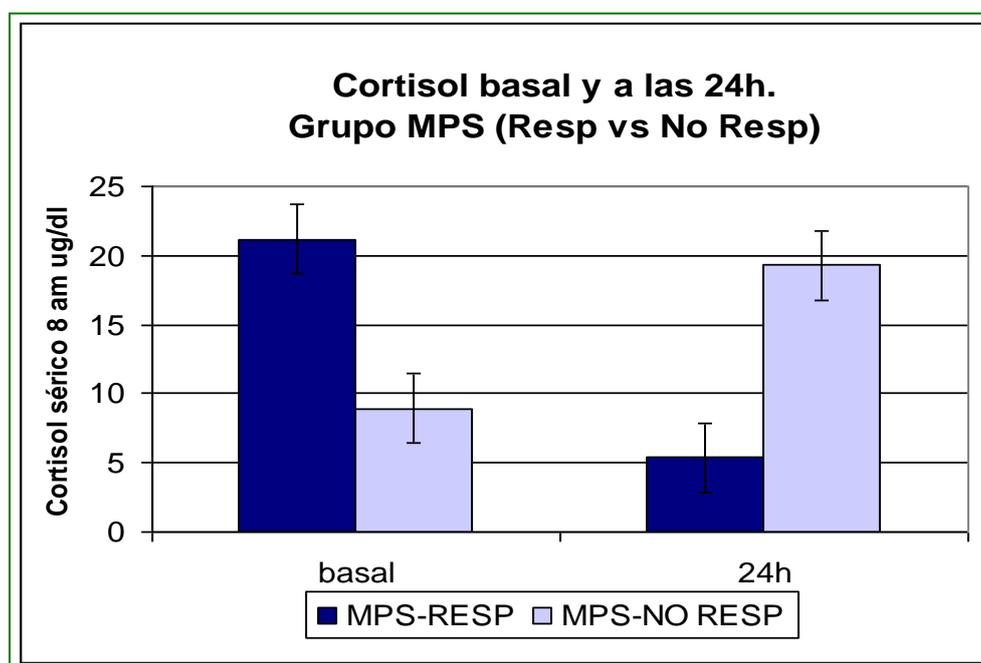


A las 24 horas del post-operatorio, con relación al valor basal hay un incremento significativo del cortisol sérico en grupo control ( $p < 0,0001$ ); mientras en el grupo MPS no hay diferencia entre el nivel de cortisol basal y a las 24h ( $p = 0,1074$  ns). Comparación entre cortisol sérico a las 24h grupo control vs MPS ( $p = 0,0003$ ). Los resultados reflejan el promedio y la desviación estándar (n control 41; n MPS 63). CTR azul claro; MPS púrpura.

### Comparación entre los subgrupos MPS-RESP y MPS-NO RESP Respuesta al estrés quirúrgico. Cortisol basal y a las 24h del PO.

Se observó que 35 pacientes del grupo MPS (63%) respondieron ante la administración de MPS durante la inducción anestésica con reducción significativa del cortisol sérico a las 24 horas del post-operatorio en relación al nivel basal ( $p < 0,0001$ ); fenómeno de supresión de respuesta hipofisiaria. Este subgrupo se denominó respondedores (MPS-RESP). Mientras en 21 pacientes del grupo MPS (38%) no hubo diferencia entre el promedio del cortisol sérico basal y a las 24h ( $p = 0,09$ ) por lo contrario hubo tendencia al incremento. Este subgrupo se denominó MPS-NO RESP. (Ver figura 12). Al comparar el valor promedio de cortisol sérico basal, se observa que este fue significativamente menor en el subgrupo MPS-NO RESP con relación al subgrupo MPS-RESP (Cortisol 8 am: MPS-RESP  $21 \pm EE 4 \mu\text{g/dL}$  vs MPS-NO RESP  $8,9 \pm EE 1,3 \mu\text{g/dL}$   $p = 0,026$ ).

Figura 12:



A las 24 horas del post-operatorio con relación al valor basal se reduce de forma significativa el cortisol sérico en los pacientes del subgrupo MPS respondedores (MPS-RESP) ( $t$  apareada = 0,0004, Willcoxon  $p < 0,0001$ ); mientras en el subgrupo MPS no respondedores (MPS-NO RESP) no se evidenció esta respuesta inhibitoria ( $t$  apareada  $p = 0,09$  ns; Willcoxon =  $p 0,5$  no significativa) ( $n$  MPS-RESP 35; MPS NO RESP 21). Azul oscuro MPS-RESP; azul claro MPS-NORESP.

### Comparación de la evolución post-operatoria entre los subgrupos MPS-RESP y MPS-NO RESP.

Se evidenció que en quienes no respondieron de forma adecuada al esteroide exógeno (MPS-NO RESP) fue mayor la incidencia de SBG ( $p=0,003$ ), más prolongada la duración del aporte vasoactivo ( $p<0,001$ ), el tiempo de VM ( $p=0,003$ ) y la estancia en UCI ( $p=0,008$ ) (Ver tabla 4.23).

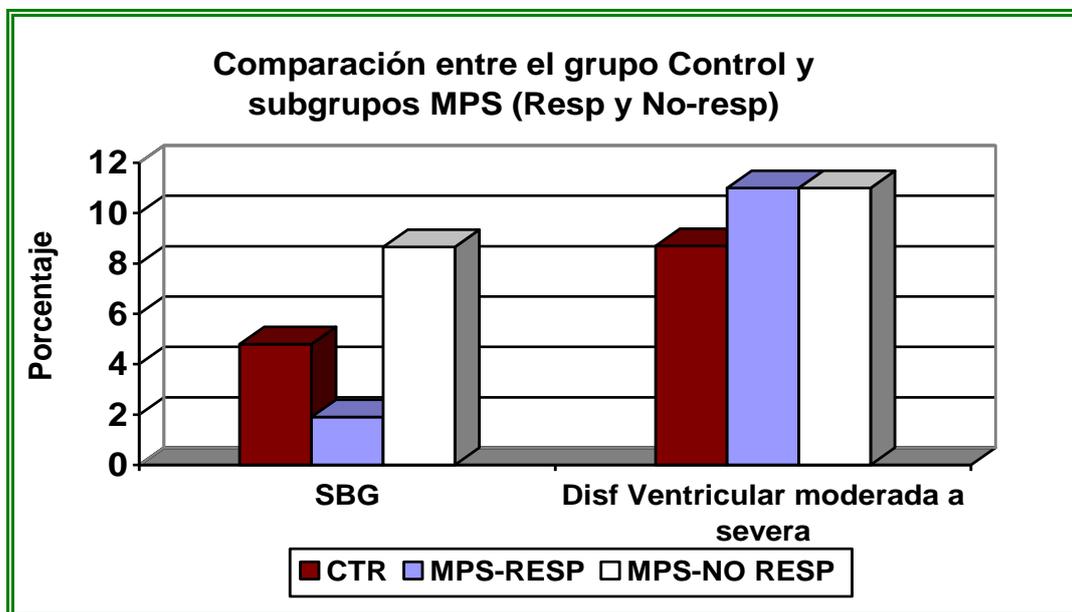
**Tabla 4.23**

Variables/ Grupo	MPS-RESP	MPS-NO RESP	P
(N total 56)	35 (63%)	21 (38%)	
Edad promedio $\pm$ DE (años)	2,10 $\pm$ 2,2 Min 0,6 máx 8,0	3,12 $\pm$ 2,6 Min 0,6 máx 8,9	0,1287
Tiempo de CEC $\pm$ DE (minutos)	91,14 $\pm$ 48 Min 36 máx 263	114 $\pm$ 45 Min 39 máx 209	0,0838
Tiempo de PAo (minutos)	58 $\pm$ 40 Min 0 máx 229	74 $\pm$ 31 Min 0 máx 119	0,1264
Vasopresores e inotrópicos durante la CEC (%)	22 (39%)	14 (25%)	1.0
Continuidad de la Terapia vasoactiva e inotrópica en UCI (%)	16 (29%)	13 (23%)	0,2795
Hemoderivados a salida de CEC (%)	26 (46%)	14 (25%)	0,5570
Líquidos administrados mL/kg/24h	7,05 $\pm$ 3,12	7,83 $\pm$ 3,3	0,3838
Requirió vasopresores en la UCI (%)	19 (34%)	16 (29%)	0,1544
Horas de aporte vasopresor $\pm$ DE	37 $\pm$ 22	81 $\pm$ 47	0,001 *
Disfunción ventricular moderada A severa (%)	11 (20%)	11 (20%)	0,1607
Paro cardiorespiratorio (%)	0 (0%)	2 (4%)	0,1364
Incidencia de SBG (%)	2 (4%)	9 (16%)	0,003*
PAM (mmHg) 24h $\pm$ DE	68,5 $\pm$ 9	70 $\pm$ 11	0,5628
Estancia en UCI (horas) X $\pm$ DE	40,5 $\pm$ 34	94,95 $\pm$ 99	0,008*
Tiempo de VM (horas) X $\pm$ DE	18,8 $\pm$ 24	77 $\pm$ 100	0,003*

Variables post-operatorias en niños del grupo MPS (Respondedores RESP y no respondedores No RESP): CEC Circulación extracorpórea, Pao: pinzamiento aórtico; UCI: Unidad de cuidados intensivos. SBG Síndrome de bajo gasto. PAM: Presión arterial media; FC: Frecuencia cardiaca; VM: Ventilación mecánica. Los datos reflejan el porcentaje de pacientes o el promedio y desviación estándar (DE)  $p^*$  significativa  $<0,05$  (Fuente: Historias clínicas y evaluación de los pacientes las primeras 48h del PO. Mayo 2010-Mayo 2011).

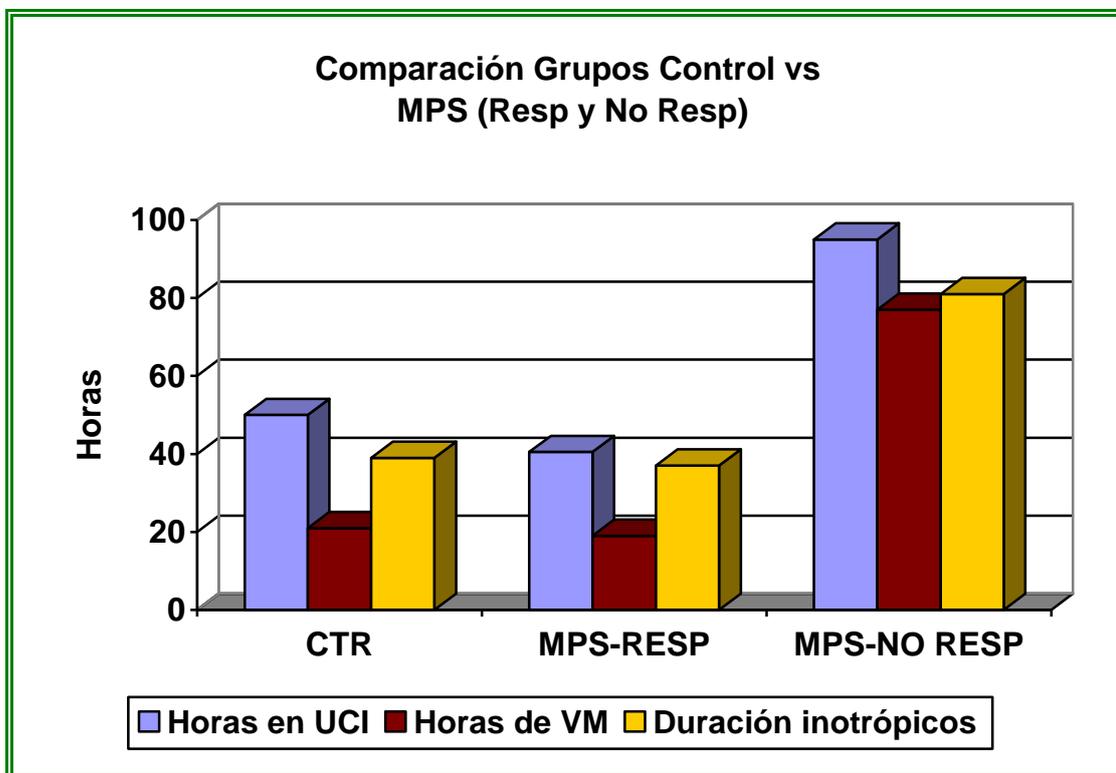
**Comparación entre el grupo Control y los subgrupos MPS-RESP; MPS NO- RESP.** El promedio de cortisol sérico basal fue similar entre el grupo CTR  $10,16 \pm 6,8$  y el subgrupo MPS-NO RESP  $7,8 \pm 6,84$   $\mu\text{g/dL}$  ( $p > 0,05$ ). En ambos grupos se observó a las 24 h del PO como respuesta al estrés quirúrgico un incremento del cortisol Control  $25 \pm 17$  vs MPS-NO RESP  $19,32 \pm 27$   $\mu\text{g/dL}$  ( $p 0,3417$ ). Sin embargo, la evolución PO fue diferente. En comparación con el Control (n 41), en el subgrupo MPS-NO RESP (n 21) fue mayor la incidencia de SBG 8% vs 15% ( $p 0,01$ ) y de disfunción ventricular moderada a severa 15% vs 18% ( $p < 0,01$ ) (Ver figura 13). También fue más prolongada en el grupo MPS-NO RESP con relación al Control la estadía en UCI en horas, el tiempo de ventilación mecánica y la duración del soporte inotrópico. No hubo diferencia en cuanto al tiempo en UCI y de VM entre el subgrupo MPS-RESP y el Control ( $p > 0,05$  ns) (Ver figura 14).

**Figura 13:**



La incidencia del Síndrome de Bajo gasto (SBG) fue del 15,4% en la población incluida en estudio (104 pacientes), sin diferencia entre los grupo Control y MPS ( $p 0,5830$ ). Al subdividir el grupo MPS en respondedores (MPS RESP) y no respondedores (MPS-NO RESP), se evidenció una diferencia significativa entre el grupo Control y MPS-NO RESP ( $p < 0,01$ ). La incidencia de disfunción ventricular moderada a severa las primeras 48 horas del PO fue del 32% sin diferencia entre los grupos Control 8,65% vs MPS 23% ( $p= 0,08$ ); sin embargo fue mayor en el grupo MPS-NO RESP con relación al control ( $p < 0,01$ ) (n MPS-RESP 11/35; MPS NO RESP 11/21; Control 9/41). CTR púrpura; MPS-RESP azul; MPS-NO RESP blanco.

Figura 14:



Comparación entre los subgrupos MPS-RESP y MPS-NO RESP y el Control en las variables: Tiempo de ventilación mecánica, estancia en la UCI y duración del aporte inotrópico. En los pacientes del sub-grupo MPS-No respondedores (MPS NO RESP) fue más prolongada la estancia en UCI ( $p < 0,0001$  ANOVA), la duración del soporte ventilatorio ( $p < 0,0001$ ) e inotrópico (incluye agentes inotrópicos y vasoactivos) ( $p < 0,0001$ ) con relación a los grupos control y MPS respondedores (MPS-RESP). No hubo diferencia en estas variables entre el grupo control y MPS-RESP ( $p > 0,05$  no significativa ANOVA).

**Comparación entre el grupo Control y los subgrupos MPS-RESP; MPS NO- RESP (Cardiopatías cianógenas)** En vista de que en niños con CC cianógenas fue mayor la incidencia de SBG y disfunción ventricular moderada y severa, fue pertinente comparar la presencia de estas complicaciones en pacientes con este tipo de CC. Se descartó la presencia de un mayor porcentaje de niños con CC cianógenas en el grupo MPS- NO RESP 13 (23%) con relación al MPS-RESP 18 (32%) ( $p= 0,5804$ ). Se evaluaron los tiempos de conexión al circuito de CEC a fin de verificar si esta variable tenía impacto en los resultados, pero no hubo diferencia entre los subgrupos MPS-NO RESP, MPS-RESP y el control en cuanto a los tiempos de CEC (ANOVA  $p = 0,7902$ ) y pinzamiento aórtico ( $p= 0,2208$ ) ( Ver tabla 4.24). Fue mayor el requerimiento de hemoderivados en los pacientes de subgrupo MPS-RESP ( $p= 0,02$ ), no así entre el CTR y el subgrupo MPS-NO RESP.

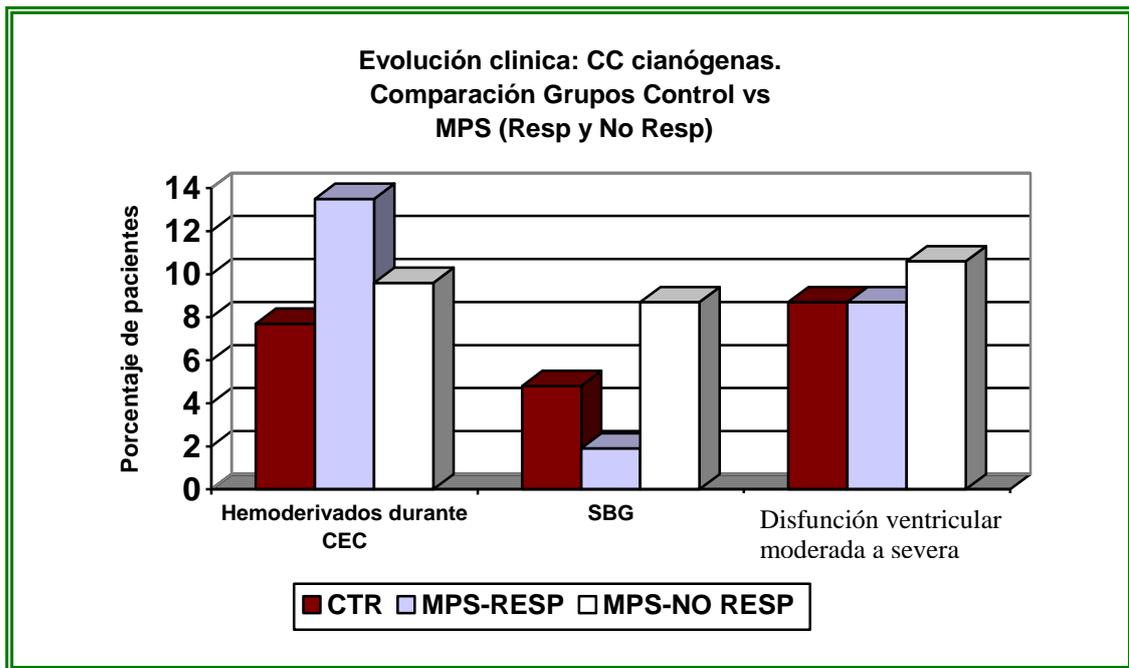
Los pacientes del subgrupo MPS-NO-RESP presentaron a las 24h del PO taquicardia ( $FC >130\text{ppm}$ ) (ANOVA 0,005), y en ellos fue mayor la incidencia de SBG ( $p= 0,0286$ ), de disfunción ventricular moderada a severa ( $p= 0,03$ ) (Ver figura 15); la tendencia a requerir mayor aporte vasopresor e inotrópico (ANOVA  $p 0,004$ ), así como la duración del mismo (ANOVA  $p 0,004$ ), y la estancia en la UCI ( $p= 0,0041$ ) (Ver tabla 4.24).

**Tabla 4.24:**

Variables/ Grupo	CTR	MPS-RESP	MPS-NO RESP	P
n total 51	20	18	13	
Edad (años)	2,49± 2,0 Min 0,6 máx 7,3	2,49 ± 2,5 Min 0,6 máx 8,8	2,48± 2 Min 0,6 máx 6	0,9076
Tiempo de CEC (minutos)	116±59 Min 40 máx 263	113±56 Min 85 máx 141	127±47 Min 77 máx 209	0,7902
Tiempo de PAo (minutos)	62,9±50,3 Min 18 máx 229	73±49 Min 0 máx 229	89±18 Min 63 máx 119	0,1797
Duración en horas del aporte vasoactivo e inotrópico ± DE	43 ± 37	32,6± 23	88,6 ± 46	0,004 *
PAM (mmHg) 24h ± EE	68,6 ± 9	69,2 ± 9,7	67 ± 13	0,7938
FC (ppm) 24h± DE	120 ± 14	109 ± 20	130± 14	0,0053 *
% FEVD TAPSE	38,6 ± 25	32,2 ± 19	21,6 ± 4,8	0,009*
% FEVI SIMPSON	65,7 ± 8	54,3 ± 8	53 ± 14	<0,0001*
Diuresis mL/kg/24h	3,03± 1,9	3,85± 1,6	3,31± 2,83	0,7293
Balance hídrico mL/24h	679 ± 677	562 ± 518	682 ± 594	0,8639
Paro cardiorespiratorio (5%)	1(2%)	0 (0%)	2 (4%)	1.0
Horas de estancia en UCI	53 ± 43 Min 20 máx 168	50 ± 44 Min 24 máx 144	129 ± 12 Min 24 máx 456	0,0041*
Tiempo de VM (horas)	33,15 ± 38	25,4 ± 29	111 ± 114	0,003*

Pacientes con CC cianógenas. Diferencias entre el grupo Control y subgrupos MPS-RESP y MPS-NO RESP a las 24-48 horas del post-operatorio..CEC: circulación extraorpórea; PAO: pinzamiento aórtico; PAM: presión arterial media; FC: frecuencia cardíaca; SBG Síndrome de bajo gasto; Frecuencia cardíaca (FC.) Ventilación mecánica (VM). Los datos reflejan el promedio ± desviación estándar (Análisis de varianza ANOVA) y número (porcentaje). Estadística CTR vs MPS p<0,05 \* significativo.

Figura 15:



**Pacientes con CC cianógenas. Variables** requerimiento de hemoderivados durante la CEC, incidencia de SBG y disfunción ventricular moderada a severa. Comparación entre pacientes con CC cianógenas del grupo Control (CTR) (n =20), MPS-Respondedores (MPS-RESP) (n=18), MPS-NO Respondedores (MPS NO-RESP) (n=13). En el gráfico se muestra el porcentaje de las variables obtenidas en 104 pacientes. El análisis estadístico, se realizó en base a la cantidad de pacientes con CC cianógenas (n 51) mediante prueba exacta de Fisher. Porcentaje que requirió de Hemoderivados >50 mL durante la circulación extracorpórea (CEC): CTR vs MPS p 0,009 significativo; CTR vs MPS NO-RESP p 0,07 ns; CTR vs MPS-RESP (p 0,0250 significativo). Incidencia del síndrome de bajo gasto (SBG): CTR vs MPS NO-RESP (p 0,0286 significativo); CTR vs MPS-RESP (p 0,4103 ns), MPS-RESP vs NO RESP (p 0,0017 significativo). Disfunción ventricular moderada a severa: CTR vs MPS NO-RESP (p 0,03 significativo); CTR vs MPS-RESP (p 1.0 ns) MPS-RESP vs NO RESP (p 0,06 ns). Estadística CTR vs MPS ns: no significativo; \* significativo p<0,05. (Fuente: análisis de datos provenientes de historias clínicas, hoja de anestesia, evolución en la UCI).

**Evolución clínica de pacientes con cortisol basal menor a 4,2 µg/dL.** La incidencia de pacientes con cortisol basal menor a 4,2 µg/dL fue del 13%, sin diferencia entre los grupos control vs MPS (p 0,1562 ns). En ambos grupos se incrementó el cortisol sérico como respuesta al estrés a las 24h del PO (p 0,4211). Sin embargo, los niños del grupo MPS con cortisol basal <4,2 µg/dL (todos del subgrupo MPS-NO RESPONDEDORES) presentaron una evolución clínica más tórpida, con mayor requerimiento de soporte inotrópico, hídrico, ventilatorio y una estancia más prolongada en UCI (Ver Tabla 4. 25).

**Tabla 4.25**

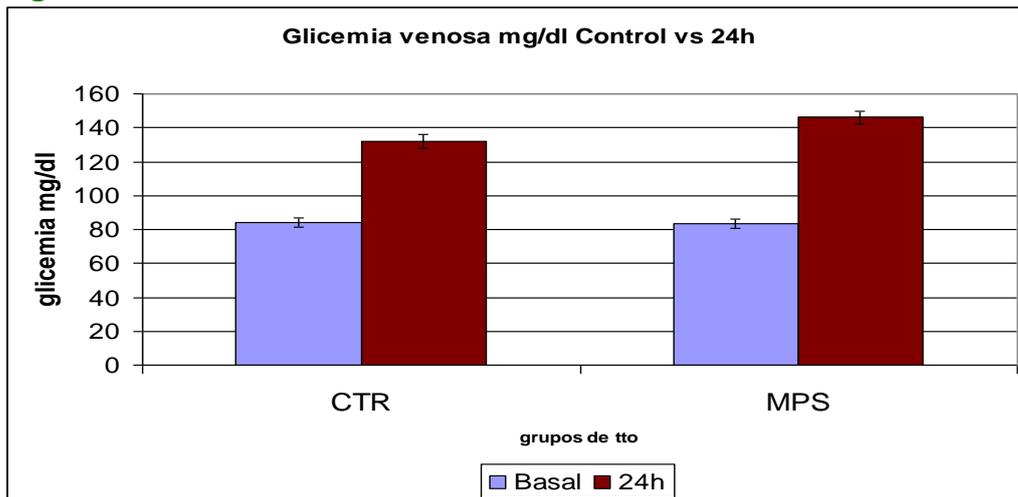
Variables/ Grupo	Control	MPS	P
N 14 (13%)	8 (8%)	6 (6%)	0,1562
EA (puntaje)	7 ± 1,7	8 ± 1,5	0,2689
Caterismo (días previos a la cirugía)	5,8 ± 3,5	7 ± 8,8	0,7742
CC cianógenas (%)	4 (29%)	4 (29%)	0,6270
Cortisol sérico basal (µg/dL)	2,66 ± 1,5	3 ± 1,2	0,6700
Cortisol sérico a las 24 h (µg/dL)	18,53 ± 16	11,6 ± 14	0,4211
IL-6 a las 24h (pg/mL)	20 ± 12	21 ± 6	0,8863
Diuresis mL/kg/24h	3,96 ± 1,4	3,4 ± 1,75	0,5372
Líquidos administrados mL/kg/24h	5,58 ± 1,5	8,45 ± 2,9	0,0340 *
Anasarca (%)	0 (0%)	3 (21%)	0,05
FC a las 24h (ppm)	109 ± 15	137 ± 30	0,0434 *
PAM a las 24h (mmHg)	69 ± 12	73 ± 12	0,5790
Requirieron inotrópicos (%)	1 (7%)	6 (43%)	0,0047 *
Horas en VM	12 ± 16	74 ± 40	0,0019*
Horas en UCI	33 ± 17,8	92 ± 38	0,0023*
Días en hospitalización	14 ± 10	17 ± 10	0,6133

Diferencias entre los grupos Control y MPS-RESP en niños con cortisol basal menor al límite inferior (4,2µg/dL). EA escala de Aristóteles; CC cardiopatías congénitas; IL-6 interleuquina 6; PAM: presión arterial media; FC: frecuencia cardíaca; ppm pulsaciones por minuto; UCI unidad de cuidados intensivos; Ventilación mecánica (VM). Los datos reflejan el promedio ± desviación estándar (Análisis de varianza ANOVA) y número (porcentaje). ns: no significativo; \* significativo p <0,05.

### Variables bioquímicas relacionadas con el cortisol sérico.

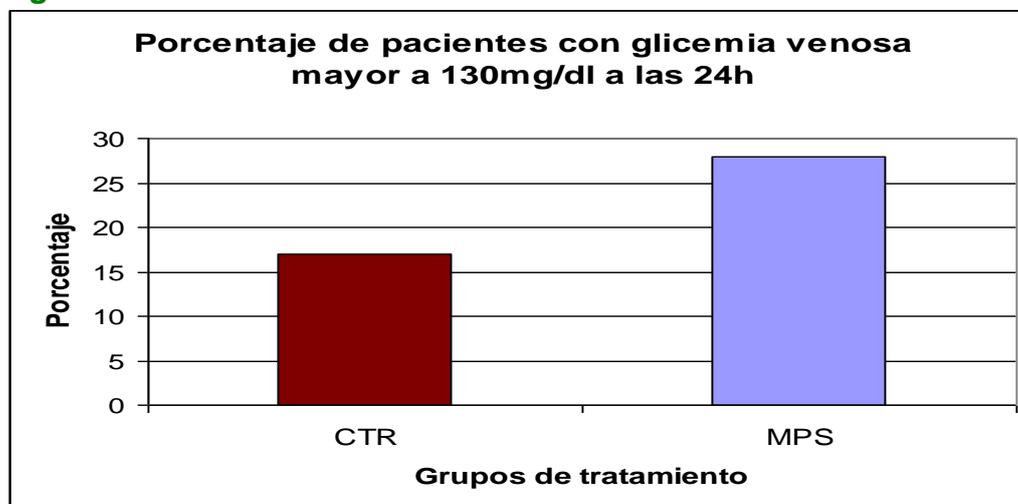
**Respuesta metabólica:** El incremento de la glicemia sérica es uno de los indicadores del estrés quirúrgico. A las 24 horas del PO en ambos grupos se incrementó la glicemia venosa ( $p < 0,0001$ ) sin diferencia entre los grupos CTR vs MPS ( $p = 0,5232$ ) (Ver figura 16a). Tampoco fue diferente entre los grupos CTR vs MPS el porcentaje de pacientes con glicemia sérica a las 24h mayor a 130mg/dL (mínimo 134 mg/dL máximo 273mg/dL) ( $p = 0,8416$ ) (Ver figura 16b).

**Figura 16a**



Glicemia a las 24 horas del PO. Comparación entre grupos de tratamiento Control CTR vs metilprednisona MPS ( $p = 0,5232$ ) basal (azul), 24h (púrpura). Los datos reflejan el promedio  $\pm$  DE.

**Figura 16b:**

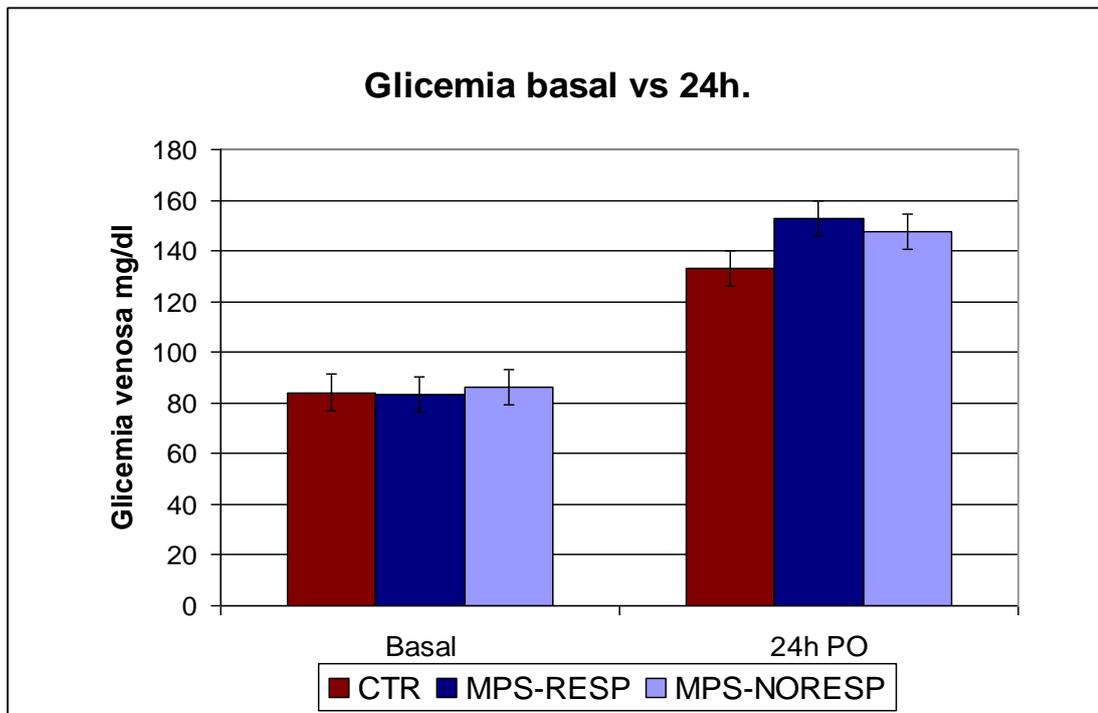


Porcentaje de pacientes con glicemia mayor a 130mg/dl a las 24horas del Post-operatorio. Comparación entre los grupos Control CTR (púrpura) y metilprednisona (azul) ( $p = 0,8416$ ).

### Hiperglicemia transitoria como respuesta al estrés. Grupos Control MPS-RESP y MPS-NO RESP.

No hubo diferencia entre los niveles de glicemia a las 24h del post-operatorio entre pacientes del grupo control, MPS-RESP y en los pacientes del subgrupo MPS-NO RESP (Ver figura 17). La MPS no se asoció con mayor hiperglicemia a las 24h del post-operatorio.

Figura 17



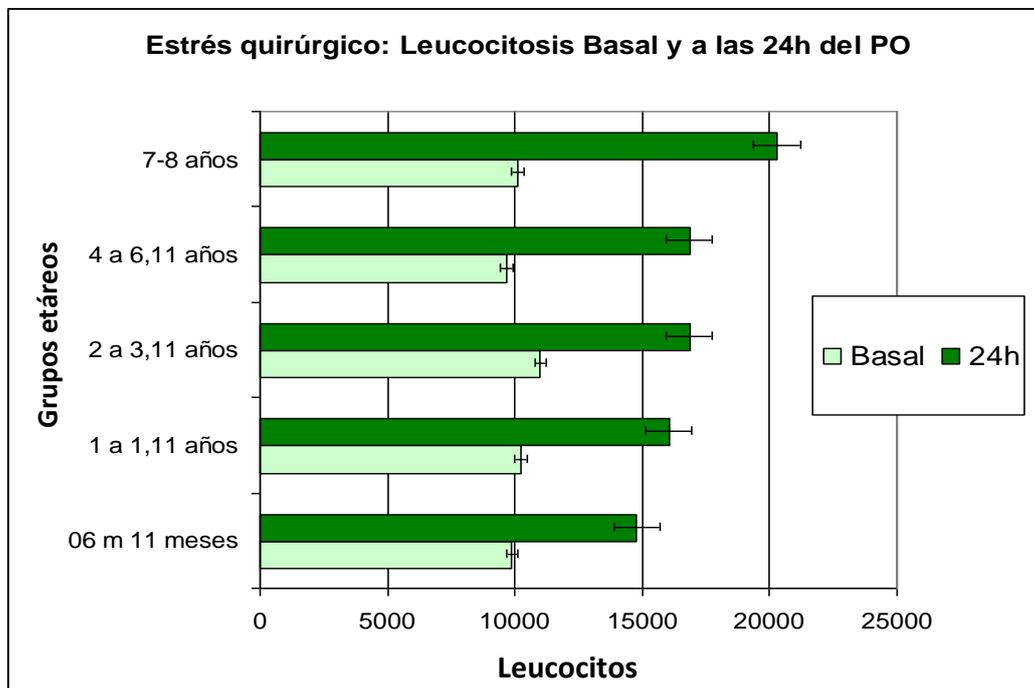
**Comparación de valores de Glicemia sérica en grupos CTR, MPS-RESP, MPS-NO RESP.** Se evaluó una posible diferencia en cuanto a la presencia de hiperglicemia a las 24h del período PO (glicemia mayor a 130mg/dL) y no se evidenció diferencia entre los grupos control (CTR) (púrpura), MPS-RESP (azul oscuro) y MPS-NO RESP (azul claro) (ANOVA p 0,623). Los datos reflejan el promedio  $\pm$  DE

**Respuesta inmunológica. Efecto por grupo etario de la MPS sobre las variables inmunológicas relacionadas con el estrés quirúrgico, leucocitosis, PCR e IL-6.**

A fin de evaluar el efecto de la MPS sobre los parámetros inflamatorios, sin el sesgo relacionado con la edad, se registró el resultado obtenido por grupo etario. Registrando inicialmente el cambio que el estrés quirúrgico induce sobre el valor sérico basal de los leucocitos, neutrófilos, linfocitos, PCR e IL-6.

**Respuesta leucocitaria.** Como indicador de la respuesta celular ante el estrés quirúrgico, en cada uno de los grupos etarios se observó a las 24 horas del PO el incremento de glóbulos blancos (GB) en >150% ( $p < 0,0001$ ) (Ver figura 18).

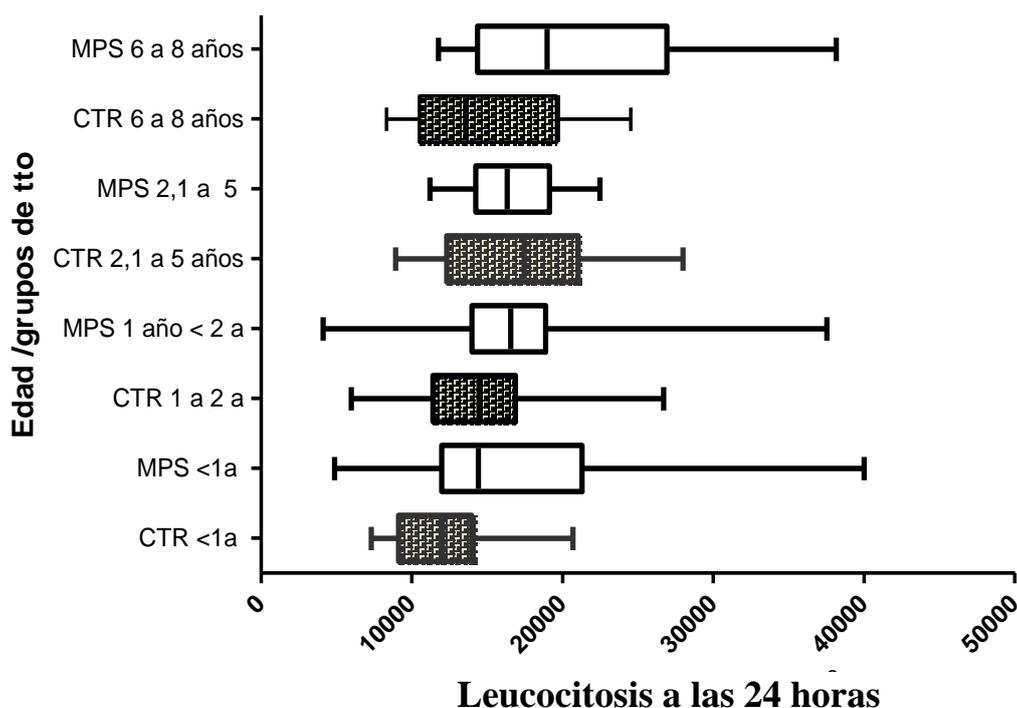
**Figura 18**



A las 24 h del post-operatorio (PO) en cada grupos etáreo hay una respuesta celular ante el estrés quirúrgico, caracterizada por el incremento significativo de los glóbulos blancos ( $p < 0,00001$ ). No hubo diferencia entre grupos etáreos con relación a la leucocitosis basal ( $p = 0,469$  ANOVA). A las 24h en niños menores de un año ( $n = 34$ ) esta respuesta al estrés es menos intensa cuando se compara con escolares de 7 a 8 años ( $n = 8$ ) ( $p < 0,05$ ), pero no hay diferencia con niños de 1 año ( $n = 25$ ) ( $p = 0,4729$  ns); 2 a 3 años ( $n = 16$ ) ( $p = 0,2617$ ); preescolares de 4 a 6,11 años ( $n = 20$ ) ( $p = 0,2412$ ). La edad se expresa en años; los resultados indican promedio  $\pm$  EE (Basal verde claro; 24h verde oscuro).

**Respuesta leucocitaria al estrés quirúrgico.** No se halló diferencia entre los grupos de tratamiento al evaluar la leucocitosis por grupo etáreo como respuesta al estrés quirúrgico a las 24h (figura 19). La MPS administrada a dosis de 30mg/kg IV durante la inducción anestésica no se asoció con una menor o mayor leucocitosis a las 24h del PO en comparación con el grupos control ( $p>0,05$ ) (figura 20).

**Figura 19:**

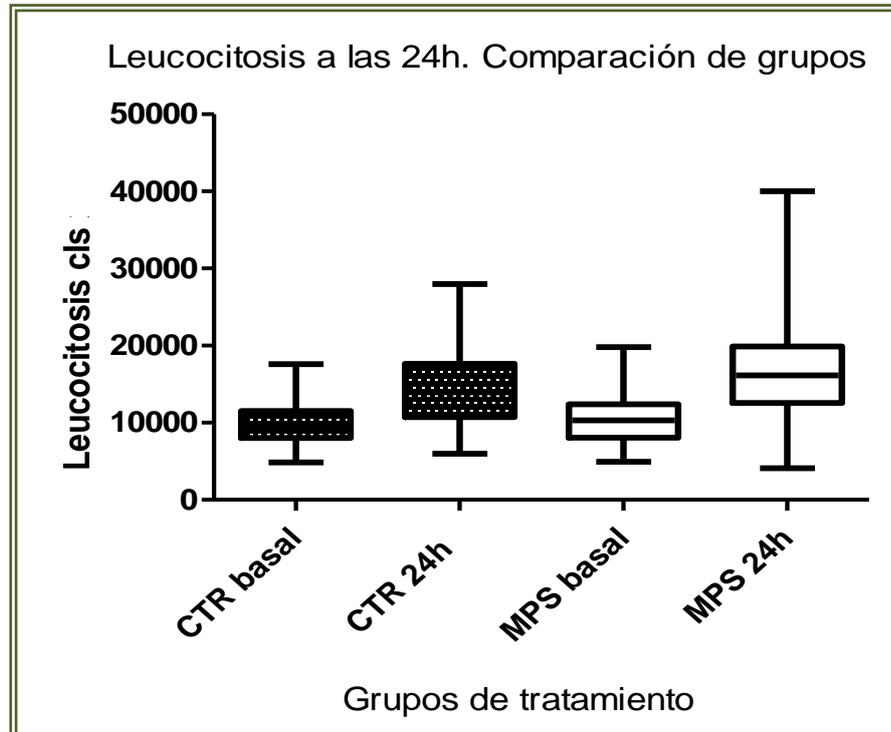


Leucocitosis a las 24 horas del PO por grupo etáreo en grupos control (CTR) y metilprednisolona (MPS): ANOVA p 0,09. Prueba t de student: 06 meses < 1 año 34 niños: CTR n 12 vs MPS n 22 ( $p 0,09$ ); 1 a 1,11 año n 26 niños: CTR n 8 vs MPS n 18 ( $p 0,6761$ ); 2 a 5 años: 16 niños: CTR n 11 vs MPS n 15 ( $p 0,6298$ ); 6 a 8 años: 19 niños: CTR n 10 vs MPS n 9 ( $p= 0,0608$ ) Promedio  $\pm$  DE (CTR negro; MPS blanco). La línea vertical en el medio, representa el promedio.

Al comparar los subgrupos de tratamiento MPS-RESP y NO-RESP y el Control en los diferentes grupos etáreos, no se observó diferencias significativas en cuanto a la leucocitosis a las 24h del PO: edad 06 meses < 1 año n 31 niños (CTR n=11 vs MPS-RESP n=12, MPSNO RESP n= 8) (ANOVA 0,066); 1 a 1,11 años n 25 niños (CTR n=8 vs MPS-RESP n=16;

MPS-NO RESP n=4) (ANOVA 0,8661); 2 a 3 años: 16 niños (CTR n=8 vs MPS-RESP n=6 vs MPSNO RESP n=2 )(ANOVA 0,8032); >4 a 8 años: 10 niños (CTR n=12; MPS-NORESP n= 5; MPS-RESP n=8) (ANOVA 0,5423).

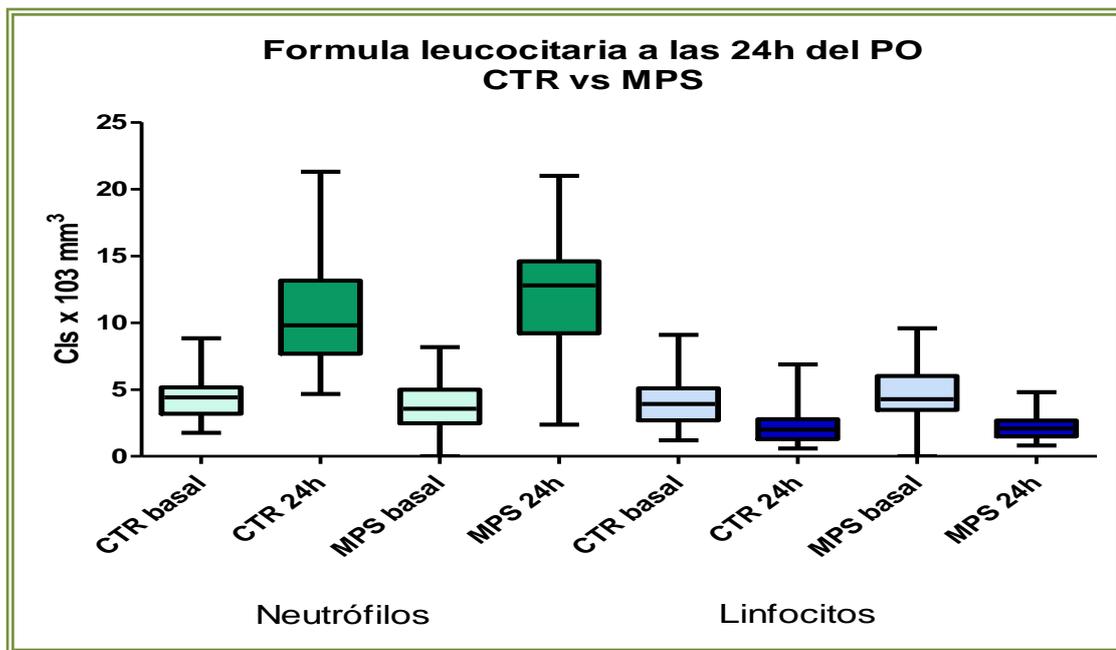
Figura 20:



Leucocitosis a las 24 horas del PO grupos control (CTR) y metilprednisolona (MPS). En ambos grupos se incrementó la leucocitosis a las 24 horas con relación al valor basal ( $p < 0,0001$  significativo). No se observa diferencia entre los grupos CTR vs MPS en la modulación de la leucocitosis como respuesta celular al estrés quirúrgico ( $p > 0,05$ ). Promedio  $\pm$  DE. CTR (negro), MPS (blanco).

**Respuesta inmunológica.** Al evaluar la fórmula leucocitaria se observa el incremento de la cuenta total de neutrófilos (neutrofilia) con relación al valor basal ( $p < 0,0001$ ). No hubo diferencia entre los grupos CTR y MPS con relación al promedio basal ( $p = 0,2793$ ), ni al promedio a las 24 horas ( $p = 0,2798$ ). Con relación a la cuenta linfocitaria, el valor promedio se reduce de forma significativa a las 24h con relación al valor basal ( $p < 0,0001$ ); sin diferencia entre los grupos a las 24h ( $p = 0,4486$ ) (Figura 21)

**Figura 21:**

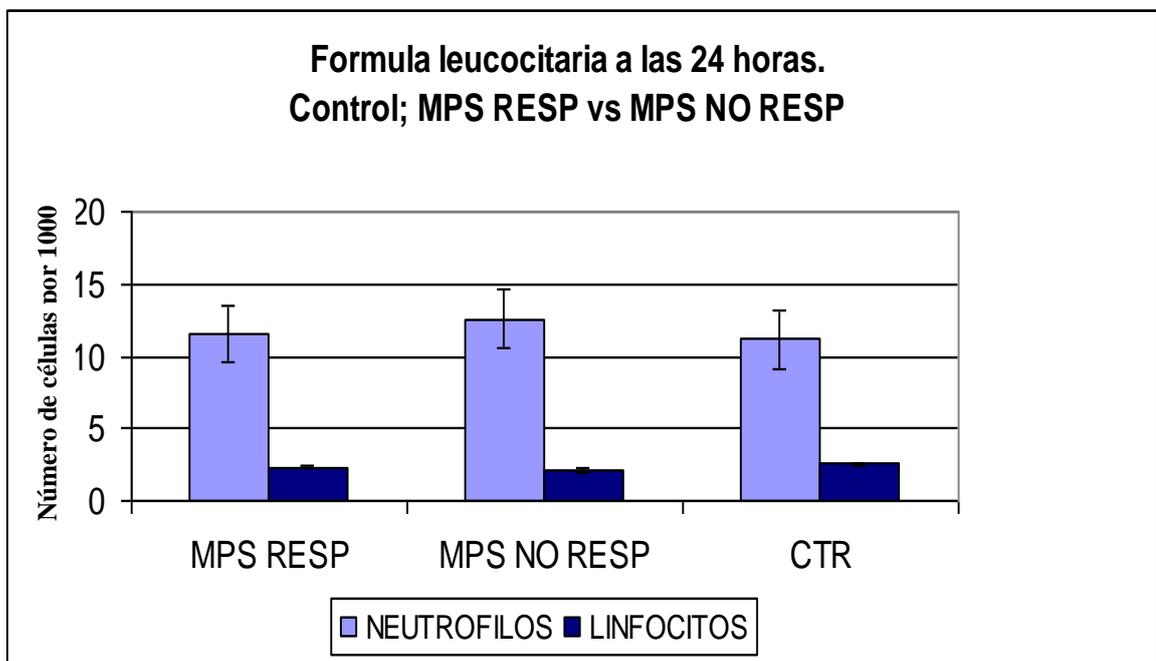


Los resultados indican el promedio y la desviación estándar de neutrófilos y linfocitos ( $\text{células} \times 10^3$ ) basal y a las 24 horas del PO. No hubo diferencia entre los grupos en cuanto al número total de células basal (ANOVA 0,6406 ns); sin embargo ante el estrés quirúrgico hay neutrofilia ( $p < 0,0001$ ) y linfopenia ( $p < 0,0001$ ). Sin diferencia entre los grupos de tratamiento en cuanto a la neutrofilia CTR y MPS ( $p = 0,1509$ ) ni linfopenia: CTR vs MPS ( $p = 0,4486$ ) (valor basal neutrófilos verde claro; linfocitos basal azul claro; valor a las 24h del PO neutrófilos verde oscuro; linfocitos azul oscuro). Promedio  $\pm$  EE.

## Respuesta inmunológica.

La administración de MPS no tuvo impacto en la modulación de la cuenta y la fórmula leucocitaria, lo cual se deduce al observar que tampoco hubo diferencia entre los grupos CTR vs MPS tanto en subgrupos MPS-RESP y MPS-NO RESP, en cuanto al incremento de neutrófilos (ANOVA 0,4204) y la reducción de linfocitos (linfopenia) a las 24h (ANOVA 0,6316). Tampoco hubo diferencia con el Control (Ver figura 22).

**Figura 22:**

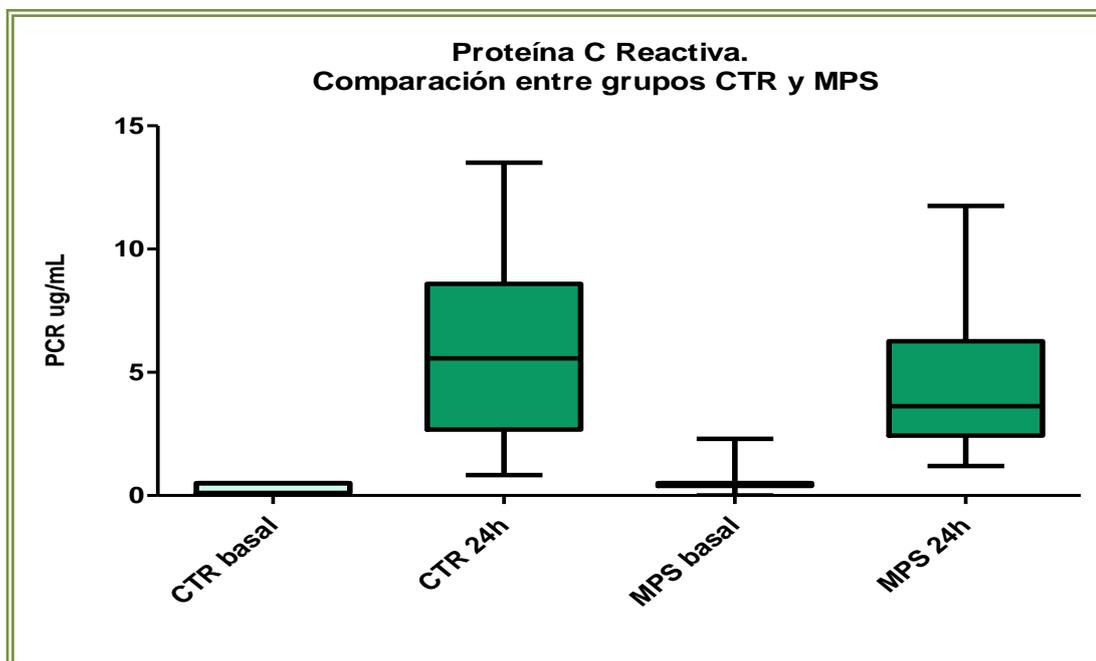


Fórmula leucocitaria a las 24 horas del postoperatorio comparación entre subgrupos metilprednisolona (MPS): MPS-RESP y MPS-NO RESP y el Control ( $p > 0,05$ ). No hubo diferencia entre los grupos en cuanto a la cuenta de neutrófilos (ANOVA  $p = 0,4204$ ), ni linfocitaria (ANOVA  $p = 0,6316$ ). Neutrófilos azul claro, Linfocitos azul oscuro. Promedio  $\pm$  DE.

**Niveles séricos de Proteína C Reactiva (PCR) basal y a las 24 horas del PO como respuesta al estrés quirúrgico. Comparación entre los grupos de tratamiento (Control y MPS).**

No se observó diferencia en cuanto al valor basal de PCR entre los grupos de tratamiento CTR  $0,35 \pm DE 0,2$  y MPS  $0,65 \pm DE 0,5$  mg/dL ( $p=0.5850$ ). Sin embargo, en ambos grupos como respuesta al estrés quirúrgico hubo un incremento significativo a las 24 horas del PO ( $p<0,0001$ ). En el grupo CTR fue mayor el incremento de la PCR a las 24 horas con relación al grupo MPS ( $p =0,0051$ ). Lo cual sugiere un efecto modulador de la respuesta inmunológica por el esteroide (Ver figura 23).

**Figura 23:**

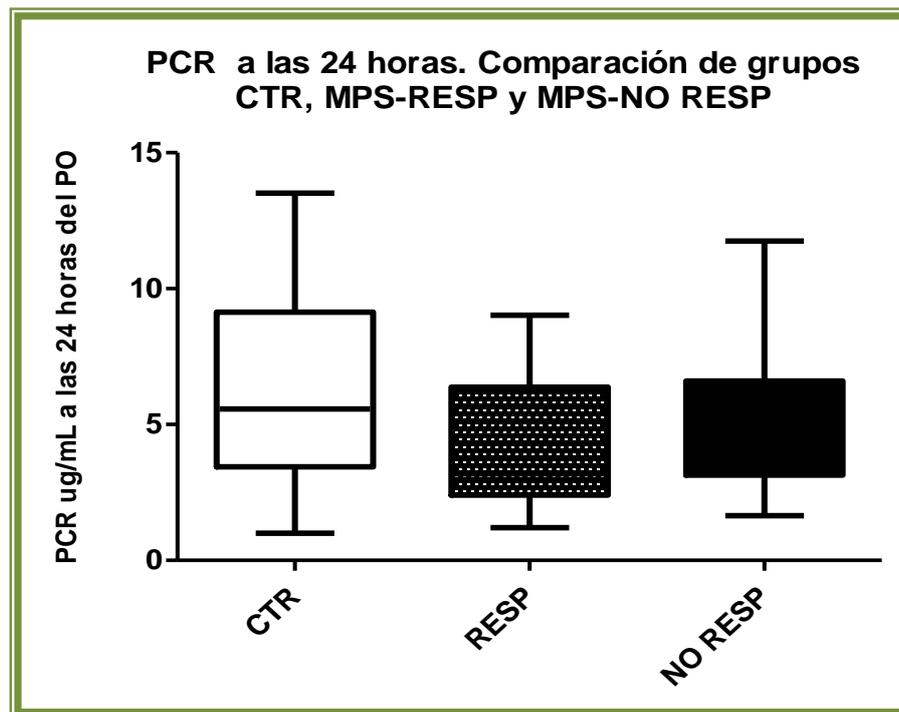


Proteína C Reactiva (PCR) en el primer día del post-operatorio. Comparación entre los grupos de tratamiento Control vs metilprednisolona (MPS). No hubo diferencia en cuanto al valor basal CTR vs MPS ( $p= 0,5850$ ); sin embargo a las 24h el incremento fue más intenso en el grupo CTR con relación al grupo MPS ( $p= 0,0051$ ). Basal (verde claro), 24h del PO (verde oscuro). Promedio  $\pm$  DE.

## Proteína C Reactiva (PCR). Comparación del grupo CTR, MPS-RESP y MPS-NO RESP.

El efecto inhibitorio del esteroide sobre la PCR con relación al grupo control, también se observó al subdividir el grupo MPS en los subgrupos RESP y NO-RESP (ANOVA  $<0,01$ ) (figura 24). No hubo diferencia entre el CTR y el subgrupo MPS NO RESP ( $p>0,05$ ).

Figura 24



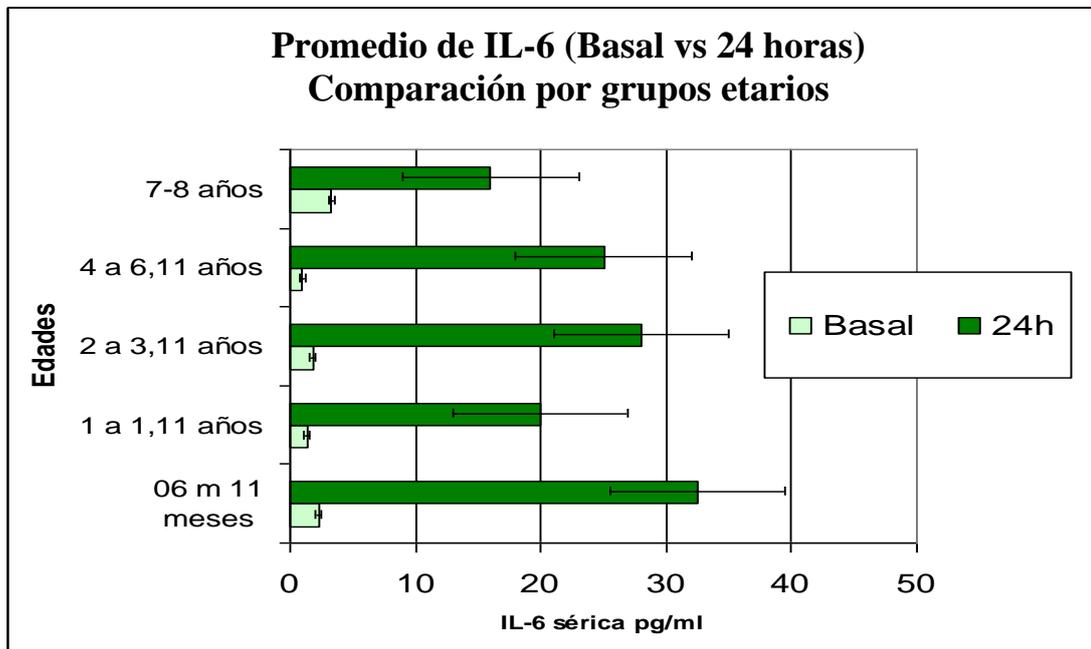
Comparación de niveles séricos de PCR a las 24h. Grupos CTR y los subgrupos MPS-RESP y MPS-NO RESP Gráfico 24: A las 24h del PO se observa el efecto inhibitorio de la MPS sobre la PCR, con reducción de sus niveles séricos en relación al control ( $p<0,01$ ); sin diferencia entre los subgrupos MPS-RESP y MPS-NO RESP ( $p 0,1018$ ), ni entre el CTR y MPS-NO RESP ( $p>0,05$ ). Promedio  $\pm$  EE. Control (CTR) blanco; metilprednisolona (MPS) respondedores (MPS-RESP) (negro moteado); no respondedores (MPS-NO RESP) (negro). La línea horizontal en el centro de la barra representa el promedio.

### Niveles séricos de la IL-6 basal y a las 24 horas del PO, estratificado por grupo etáreo.

El valor basal promedio de interleucina-6 (IL-6) fue de  $1,6 \pm \text{DE } 1,3$  pg/mL (mínimo: 0.008 - máximo 13,38 pg/mL) (n=100). En respuesta al estrés quirúrgico a las 24 horas estos niveles se incrementan de forma considerable en más de 900 veces del basal, en cada uno de los grupos etáreos (ANOVA  $p < 0,0001$  significativo). Con un promedio de IL-6  $23,58 \pm \text{DE } 18$  pg/mL (ANOVA  $p = 0,0001$ ) (valor mínimo: 0,08; máximo: 101pg/ml).

**Interleuquina 6 (IL-6) Nivel sérico a las 24h del PO. Comparación por grupos etáreos entre los grupos CTR y MPS** Este incremento fue mayor en los niños menores 1 año (6 a 11 meses de edad) (n=34) con un promedio de IL-6 a las 24h de  $32,5 \pm 25$  pg/ml (min 9 máx 101 pg/ml) (Ver figura 25).

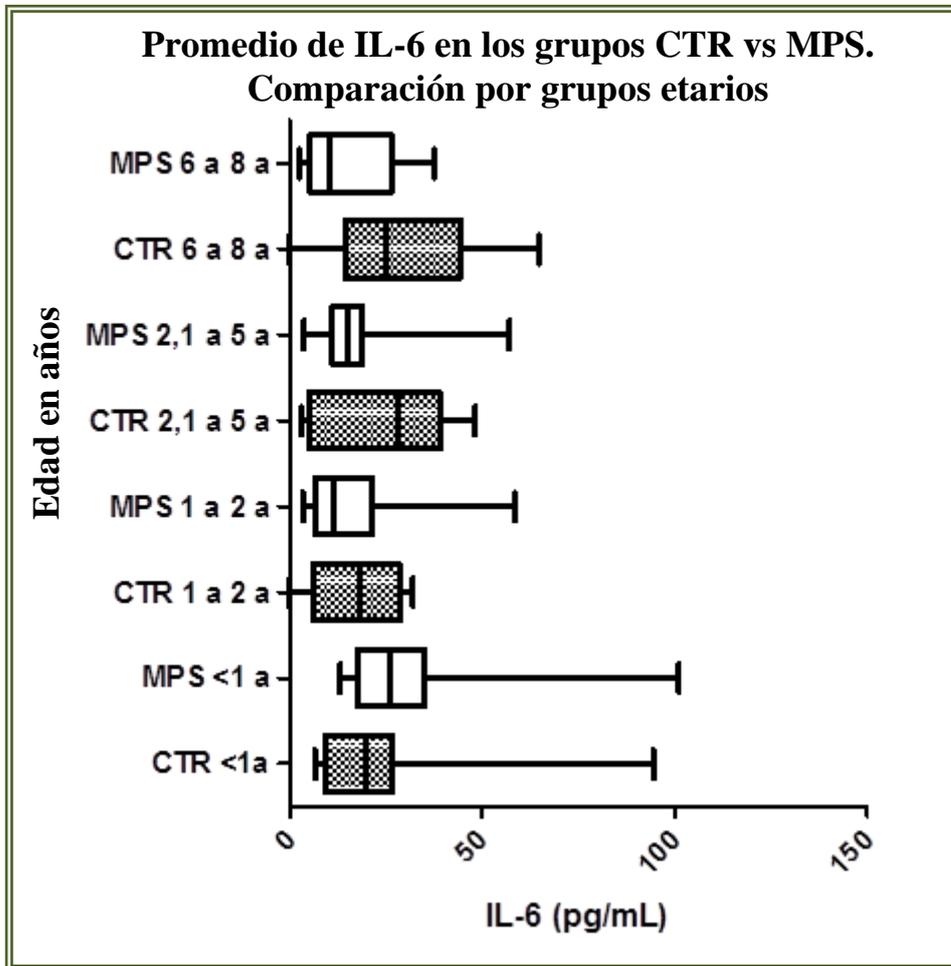
**Figura 25:**



Valor promedio y DE de interleuquina 6 (IL-6), comparación del valor basal y a las 24 horas. No hubo diferencia en el valor basal entre grupos etáreos ANOVA  $p = 0,06$ . A las 24h del PO se observa un incremento significativo con relación al basal ( $p < 0,0001$ ), sin diferencia entre los grupos etáreos (ANOVA  $p = 0,2558$ ), solo en niños menores de un año ( $p < 0,05$ ). Promedio  $\pm$  DE. Basal (verde claro; 24h verde oscuro).

**Nivel sérico de IL-6 a las 24 horas del PO. Comparación por edad entre los grupos CTR y MPS.** A las 24h se registró una tendencia a un nivel de IL-6 más bajo en el grupo MPS, en cada uno de los grupos etáreos; sin diferencia significativa con el control (Figura 26 a).

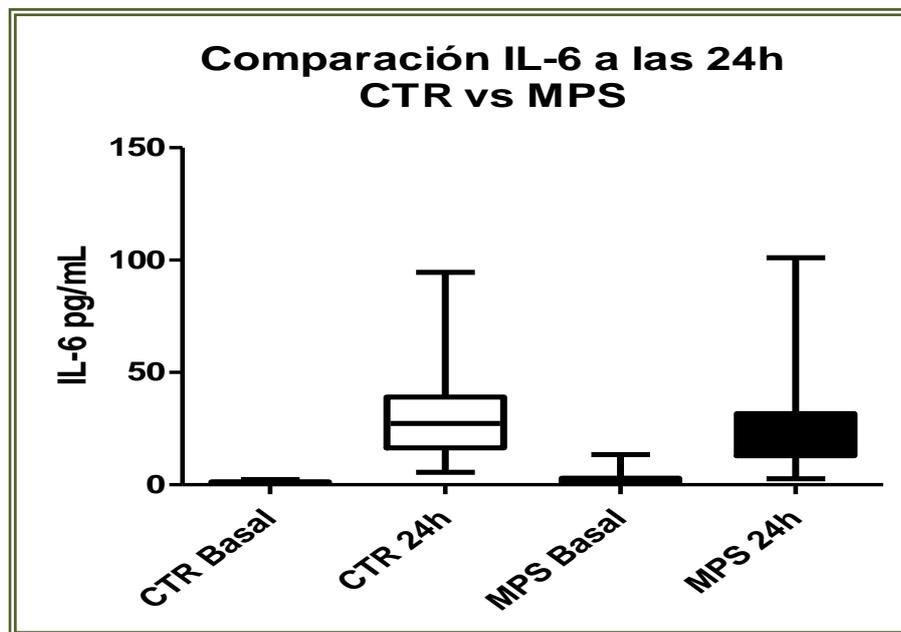
**Figura 26a**



**IL-6 Comparación entre los grupos CTR y MPS.** Diferencia entre el valor de IL-6 a las 24 horas del post-operatorio (división por grupo etáreo) en grupos control (CTR) vs metilpredisolona (MPS) : 06 meses < 1 año: CTR n= 12, MPS n=22 (p 0,7077 ns); 1 a 2 años n= 26 niños CTR n=8, MPS n=18 (p 0,8385); 2,1 a 5 años: 26 niños CTR n=11, MPS n= 15 (p= 0,1904); 6 a 8 años: n= 19 niños CTR n=10, MPSn= 9 (P = 0.08). La edad se muestra en años. (Anova =0,09). Promedio ± EE. Control: negro punteado; MPS: blanco.

**Nivel sérico de IL-6 a las 24 horas del PO. Comparación entre los grupos CTR y MPS.** Al agrupar los datos de 100 pacientes, no se evidenció diferencia en cuanto al valor basal en los grupos de tratamiento: Control (n=41) IL-6  $1,9 \pm DE 0,9$  pg/mL y MPS (n=56)  $2,15 \pm DE 2,3$ pg/mL ( $p=0,4574$ ). A las 24h del post-operatorio no se observó diferencia entre el grupo CTR y MPS ( $p 0,1538$ ). En las presentes condiciones, la MPS administrada a 30 mg/kg IV durante la inducción anestésica, no reduce el nivel sérico promedio de IL-6 a las 24 horas del PO (respuesta inmunológica de tipo humoral) (Figura 26 b).

**Figura 26 b**

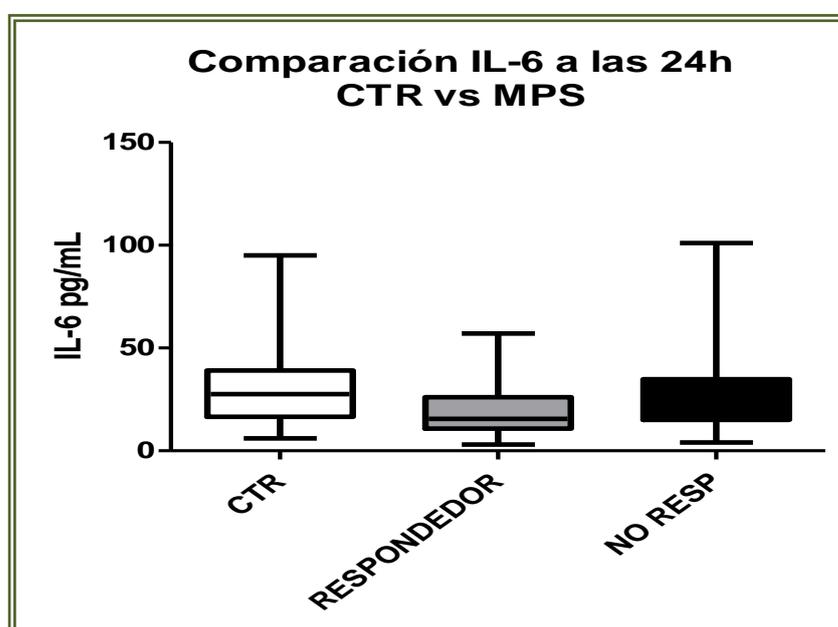


Promedio sérico de IL-6 a las 24 horas del post.operatorio. Comparación entre grupos de tratamiento Control y MPS. En ambos grupos hubo un incremento significativo de la IL-6 a las 24 horas con relación a su valor basal ( $p<0,0001$ ). Pero a las 24h del post-operatorio, no hubo diferencia en cuanto al valor promedio de IL-6 a en los grupos Control y MPS ( $p 0,1538$ ). Promedio  $\pm$  EE.  $p<0,05$  significativo; ns no significativo. CTR (blanco); MPS (negro).

### Nivel sérico de IL-6 a las 24 horas del PO. Comparación de grupos Control y MPS RESPONDEDORES y no RESPONDEDORES.

Al subdividir el grupo MPS en los subgrupos MPS-NO-RESP y MPS-RESP y evaluar las diferencias en cuanto al valor de IL-6, se confirmó en el subgrupo MPS-RESP con relación al Control reducción importante de esta citoquina ( $p$  0,0155) (ver figura 27), lo cual no se observó en la figura 26b. No hubo diferencia en esta variable entre los subgrupos MPS-RESP vs MPS-NO-RESP ( $p$  0,1231), ni entre el control y el subgrupo MPS-NO RESP ( $p$  0,6704). Se puede inferir que la administración del esteroide exógeno reduce los niveles de IL-6 solo en pacientes que responden a la acción supresora del fármaco.

Gráfico 27



**Variables inmunológicas y metabólicas. Grupos CTR vs MPS Respondedores (MPS-RESP) y no respondedores (MPS-NO RESP).** Comparación del valor de interleuquina 6 (IL-6) pg/mL, a las 24h del PO; entre los grupos control (CTR blanco;  $n$  =27) y metilprednisolona MPS RESPONDEDORES (MPS-RESP gris;  $n$ =22) y MPS-NO RESPONDEDORES (MPS-NOESP negro;  $n$ =18). **IL-6:** CTR vs MPS-RESP ( $p$  0,01 significativo); MPS RESP vs NO RESP ( $p$  0,1231 no significativo). CTR vs MPS-NO RESP ( $p$  0,6704 ns). Todos los datos indican promedio  $\pm$  EE.  $p$ <0,05 significativo;  $p$ >0,05 ns no significativo (Fuente: Análisis de IL-6 a las 24h del PO. Mayo 2010 a mayo 2011).

## **Impacto de la administración de metilprednisolona sobre la incidencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) las primeras 48 horas del postoperatorio de acuerdo a Criterios de Prouxl (1996).**

### ***Diagnóstico del SRIS de acuerdo a los criterios de Prouxl (1996).***

A fin de diagnosticar la presencia del Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y evaluar si la administración de la MPS se asocia con la reducción de su incidencia, se registró de acuerdo a los criterios de Prouxl y Despond (1996), el porcentaje de niños por grupo de tratamiento (Control y MPS) que presentaron  $PCO_2 < 32\text{mmHg}$  y temperatura rectal  $> 38,5^\circ\text{C}$  o  $< 36^\circ\text{C}$  (promedio de tres determinaciones) durante las primeras 24 horas del período PO. Adicionalmente se identificaron los parámetros de falla multiorgánica de tipo cardiovascular y respiratoria propuestas por este autor; sin embargo, ningún niño presentó durante las primeras 24h del PO: frecuencia cardíaca (FC)  $< 40$  ppm; ni frecuencia respiratoria  $> 55$  respiraciones por minuto (rpm), ni Presión arterial sistólica PAS  $< 40\text{mmHg}$ .

**Variable:  $PCO_2 < 32\text{mmHg}$ :** 20 (20%) pacientes presentaron presión arterial de  $CO_2$  ( $PCO_2$ )  $< 32\text{mmHg}$  en gases arteriales a las 24h; sin diferencias en cuanto al porcentaje de niños del grupo Control 9% (9/41) y MPS (11/63) ( $p=0,6161$ ). La presencia de  $PCO_2 < 32\text{mmHg}$  no se asoció a falla respiratoria, ni a disfunción orgánica. No se halló correlación entre la reducción del  $PCO_2 < 32\text{mmHg}$  y una mayor cantidad de horas de apoyo ventilatorio ( $r=0,2004$   $p=0,3262$ ). El tiempo promedio de extubación de los niños con  $PCO_2 < 32\text{mmHg}$  (18%) fue de  $24,9 \pm 29$  horas de ellos 5 fueron extubados en quirófano, mientras en niños con  $PCO_2 > 32\text{mmHg}$  el tiempo de extubación fue de  $36,1 \pm 60$  horas, sin diferencias entre ambos ( $p=0,3918$ ).

**Variable alteración de temperatura (Fiebre o Hipotermia):** Se observó que el 5% de la población en estudio (5/104) presentó temperatura rectal  $> 38,5^\circ\text{C}$  (promedio  $38,5 \pm 0,2$ ) a las 24h; de ellos cuatro pertenecían al grupo control (4%) y uno al grupo MPS (1%) ( $p=0,07$ ). Mientras el 6% (6/104) desarrolló hipotermia después de las primeras 15 horas del PO (temperatura rectal  $< 36^\circ\text{C}$ ) con un promedio:  $35,5 \pm 0,2^\circ\text{C}$  dos del grupo control (2%) y cuatro del grupo MPS (4%) ( $p=1,0$ ).

**Variable: Leucocitosis  $>12.000 \text{ cls/mm}^3$ :** No hubo diferencia entre los grupos de tratamiento ( $p = 0,3718$ ) (Ver figura 20).

**Variable: Leucopenia  $<4.000 \text{ cls/mm}^3$ :** Dos niños del grupo MPS (2%) presentaron leucopenia a las 24h del PO, ninguno del grupo control (0% vs 2%  $p = 0,5177$ ). La leucopenia se asoció a hipotermia y disfunción biventricular severa.

De acuerdo a los resultados de estas variables, se pudiese inferir que la MPS no protege del desarrollo del SRIS durante las primeras 24h del período PO, en vista de que no hubo diferencias con los pacientes del grupo Control en cuanto a la presencia de fiebre ( $p = 0,07$ ), hipotermia ( $p = 1,0$ ), Leucocitosis  $>12.000 \text{ cls/mm}^3$  o Leucopenia  $<4.000 \text{ cls/mm}^3$  ( $p = 1,0$ ). Los valores de FC 120 ppm, FR 30 rpm, leucocitosis basal de GB  $12.000 \times 10^3 \text{ mm}$  son valores normales en niños menores de un año (34% de la población incluida).

En el presente estudio la escala utilizada por Proulx y Despond (1996) no facilitó el diagnóstico de SRIS en el período PO de cirugía de CC en población pediátrica, en vista de que algunas variables como la reducción de la  $\text{PCO}_2$  en  $<32 \text{ mmHg}$  no se asoció con disfunción respiratoria. En cuanto a las variables de falla cardiovascular se observó que ninguno de los niños presentó taquicardia  $> 200\text{-}220 \text{ lpm}$ . Tres niños (3%) fueron reanimados en la UCI por paro cardiorrespiratorio, dos del grupo MPS y uno del grupo Control, sin diferencia entre los grupos ( $p = 1,0$ ). Con base en lo expuesto, a fin de evaluar el impacto de la administración de esteroides durante la inducción anestésica se registró el promedio  $\pm$  DE que presentaron los pacientes durante las primeras 24 horas del período post-operatorio (Ver Capítulo 3; Pacientes y Métodos tabla 3.7), se identificaron los parámetros por encima de 2 desviaciones estándar (2DE) del promedio por grupo etario (Ver tabla 3.8) y se utilizó en el Criterio diagnóstico de respuesta inflamatoria sistémica (RIS), sepsis y shock séptico en pediatría (Goldstein y col.,2005; Dellinger y col.,2008), sugerido por los médicos pediatras intensivistas del Hospital Cardiológico Infantil Latinoamericano Dr. Gilberto Rodríguez Ochoa.

**Impacto de la administración de MPS sobre la incidencia del SRIS y FMO las primeras 48 horas del postoperatorio de acuerdo a criterios del consenso del panel de expertos (Goldstein y col., 2005; Dellinger y col., 2008).**

**Incidencia del SRIS.** La incidencia de SRIS en la población en estudio fue del 34% a las 24h del PO. Estos niños a diferencia de los niños sin SRIS presentaron leucocitosis ( $p < 0,0001$ ); fiebre en el 5% ( $p = 0,0018$ ) e hipotermia en el 6% ( $p = 0,0005$ ) y tendencia a incremento de la PCR ( $p = 0,05$ ). Fue similar la evolución de los niños con SRIS en comparación con los niños sin SRIS en cuanto a las variables hemodinámicas (FC, PAM), diuresis, la presencia de SBG y los tiempos de extubación, permanencia en UCI y en hospitalización (ver tablas 26 y 27).

**Tabla 4.26**

Criterios de SRIS	Niños sin SRIS	Niños con SRIS-CEC	p
N total 104	70 (70%)	34 (34%)	
Edad	2,5 ± 2,2 Min 0,11 máx 8,89	2,8 ± 2,5 Min 0,11 máx 8,9	0,4741
Porcentaje con Leucocitosis 2DE x encima del promedio para la edad (%)	0 (0%)	26 (25%)	<0,0001*
Leucopenia < 4.000 cls x mm <sup>3</sup> (%)	0 (0%)	2 (2%)	0,08
Leucocitosis promedio (cls x mm <sup>3</sup> )	14.000 ± 3291	22.161 ± 7501	<0,0001*
Temperatura rectal > 38,5 °C (%)	0 (0%)	5 (5%)	0,0018*
Temperatura rectal < 36 °C (%)	0 (0%)	6 (6%)	0,0005*
Taquicardia >2DE del promedio para edad (%)	10 (10%)	19 (18%)	0,6332
Porcentaje con VM > 48-72h (%)	6 (6%)	14 (13%)	1.0

Criterios de SRIS en población pediátrica en el post-operatorio de Cirugía de cardiopatías congénitas. Comparación en niños sin SRIS. VM ventilación mecánica; Los datos reflejan promedio ±DE Deviación estándar. \*significativo  $p < 0,05$ . (Hospital Cardiológico Infantil Dr. Gilberto Rodríguez Ochoa. Mayo 2010-Mayo 2011).

**Tabla 4.27**

Criterios de SRIS	Niños sin SRIS	Niños con SRIS-CEC	p
N total 104	70 (70%)	34 (34%)	
FC ppm $\pm$ EE	116 $\pm$ 2	117 $\pm$ 4	0,7653
PAM mmHg $\pm$ EE	69 $\pm$ 1,2	70 $\pm$ 2,3	0,7332
FR rpm $\pm$ EE	28 $\pm$ 0,6	29 $\pm$ 0,8	0,3240
Diuresis cc/kg/24h $\pm$ EE	4,09 $\pm$ 2,3	4,24 $\pm$ 2,2	0,7802
Horas de VM $\pm$ EE	28,22 $\pm$ 4,9	38 $\pm$ 13	0,3929
Incidencia de SBG (15%)	6 (5%)	9 (10%)	0.0024*
Horas en UCI $\pm$ EE	47,32 $\pm$ 5,0	56,7 $\pm$ 13	0,4360
PCR sérica 24h $\mu$ g/dl $\pm$ DE	5,81 $\pm$ 2,9	4,7 $\pm$ 2,7	0,05
IL-6 24h pg/mL $\pm$ DE	25,29 $\pm$ 14	22,41 $\pm$ 19	0,4527
Días hospitalizados	13,43 $\pm$ 8,45	13,45 $\pm$ 10,3	0,9916

Variables hemodinámicas y paraclínicas en población pediátrica con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) en comparación con niños sin SRIS en el post-operatorio de Cirugía de cardiopatías congénitas. Circulación extracorpórea (CEC); FC frecuencia cardiaca (pulsaciones por minuto ppm); FR frecuencia respiratoria; rpm respiraciones por minuto; VM ventilación mecánica; PCR proteína C reactiva. DE Desviación estándar; EE Error estándar (Hospital Cardiológico Infantil Dr. Gilberto Rodríguez Ochoa. Mayo 2010-Mayo 2011)

### **Impacto de la administración de metilprednisolona (MPS) en la incidencia del SRIS a las 24 horas del PO.**

La MPS administrada a dosis de 30mg/kg iv durante la inducción anestésica no previno el SRIS, en las primeras 24h del post-operatorio de cirugía de CC, en vista de que no hubo diferencia entre la proporción de pacientes en los grupos de tratamiento, Control (12%) y MPS (21%) con criterios diagnósticos de SRIS ( $p$  0,6697 ns).

**Variable Fiebre.** Cinco pacientes de 34 (15%) presentaron ganchos febriles durante las primeras 48 horas del post-operatorio (12% control vs 3% MPS  $p$  0,4749), lo cual se asoció al incremento de IL-6 (promedio  $35,98 \pm$  DE 17pg/mL) y PCR (promedio  $6,81 \pm$  DE 2,32  $\mu$ g/dL); tres de ellos fueron extubados en quirófano, el 80% (4/5) egresó sin eventualidad a las 24 horas de la UCI. Un solo paciente con fiebre del grupo MPS (1/5) permaneció 120 horas en UCI con apoyo inotrópico y fue reintervenido por mediastinitis. Dos de los cinco pacientes con ganchos febriles presentaron cultivos positivos luego de 72 horas, dos derrame pleural y uno parálisis diafragmática. Todos (100%) egresaron de alta con un tiempo promedio de estancia post-quirúrgica de  $9,8 \pm 4,8$  días.

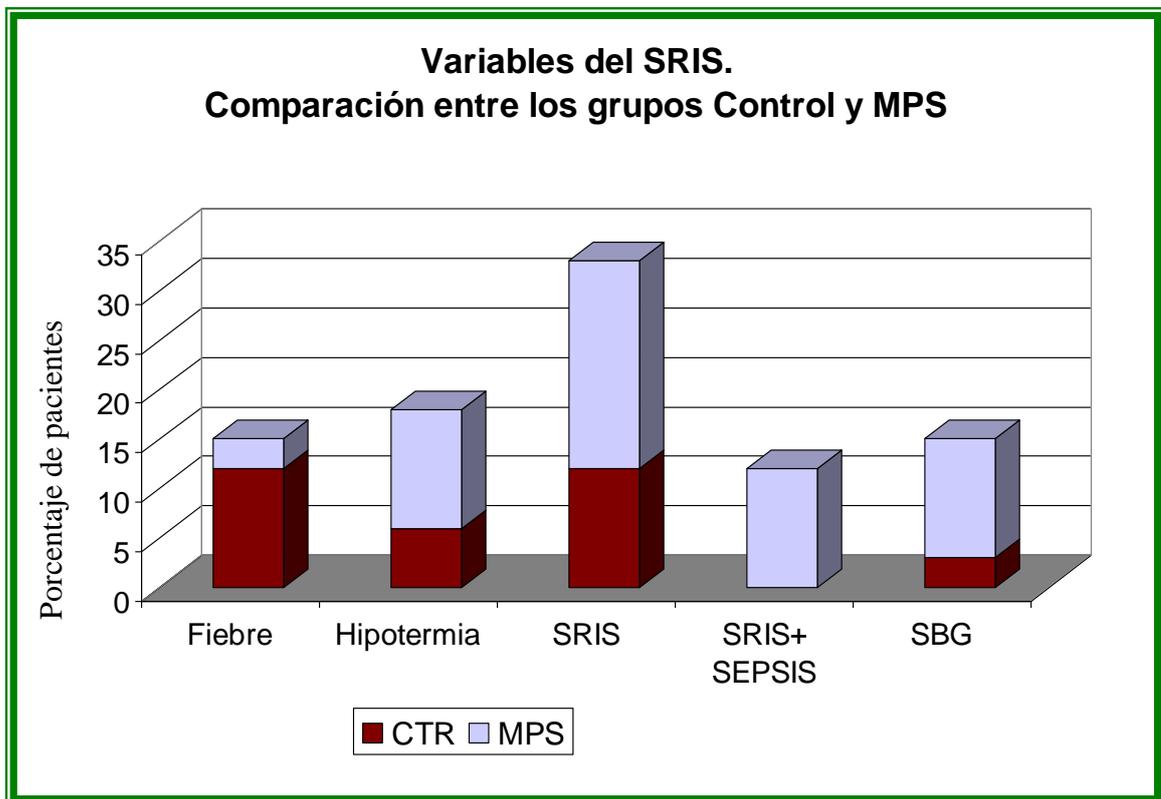
**Variable Hipotermia.** El 18% (6/34) presentó episodios de hipotermia a las 24h (6% Control vs 12% MPS  $p$  1.0), de ellos el 50% desarrolló trombocitopenia  $< 80.000$  plaquetas y leucopenia con relación al valor basal. La hipotermia a diferencia de la hipertermia se asoció con peor evolución en vista de que el 66% de estos seis pacientes desarrollaron SBG las primeras 48h del PO, con tiempo de soporte vasopresor mayor a 72 horas ( $88 \pm$ DE 54 horas), ventilatorio ( $130 \pm 148$  horas) y se prolongó la estancia en UCI ( $160 \pm$  DE 149 horas) y en hospitalización post-quirúrgica ( $23,4 \pm$  DE 12 días). Un paciente (16,6%) con hipotermia falleció por disociación electromecánica, disfunción ventricular severa y crisis de hipertensión pulmonar severa

**Variable leucocitosis 2DE por encima del valor promedio para el grupo etáreo.** Esta variable, aunque es determinante en el diagnóstico del SRIS, a diferencia de la hipotermia no se asoció con un pronóstico desfavorable, en vista de que el 80% de los pacientes con leucocitosis egresó de la UCI las primeras 24h del PO ( $24 \pm$ DE 5 horas) con tiempo de VM  $9,4 \pm$ EE

9 horas y en hospitalización de  $9 \pm$  EE 5,7 días. Sin embargo, el 12% (cuatro de los 26 pacientes con leucocitosis, todos del grupo MPS) se complicó con estancia en UCI prolongada ( $204 \pm$  EE 84 horas), tres presentaron disfunción ventricular severa y los cuatro desarrollaron SRIS con cultivo positivo (sepsis) e hipertermia luego de 72 horas. El tiempo de egreso post-quirúrgico de estos pacientes fue de  $25,5 \pm$ EE 6 días.

**Variable SBG asociado al SRIS.** La incidencia del SBG en niños con SRIS ( $n=34$ ) fue del 15%, sin diferencia entre los grupos de tratamiento (CTR 3% vs MPS 12%  $p$  0,6347) (figura 28). Este porcentaje equivale al 5% en el total de pacientes ( $n=104$ ).

**Figura 28:**



La incidencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) durante las primeras 48h del PO fue del 34%, sin diferencia entre los grupos CTR y MPS 12 vs 21% ( $p$  0,6697); tampoco hubo diferencia entre los grupos con relación a las siguientes variables: fiebre primeras 48h 12% control vs 3% MPS ( $p$  0,4749), hipotermia 12% control vs 3% MPS ( $p$  0,4749), SRIS+ SEPSIS control 0 vs MPS 12% ( $p$  0,2728), Síndrome de bajo gasto (SBG) CTR 3% MPS 12% ( $p$  0,6347).

## Criterios de falla multiorganica en el post-operatorio de cirugía de cardiopatías congénitas.

### DISFUNCION DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR:

La incidencia de falla cardiovascular fue del 26% de acuerdo a los criterios de Panel de expertos en FMO (Goldstein y col., 2005; Dellinger y col.,2008) (tablas 4.28 y 4.29), sin diferencia entre los grupos de tratamiento Control y MPS (p 0,2596) (figura 29). Fue similar la complejidad de las CC de los pacientes con Disfunción cardiovascular (p 0,7379), siendo la corrección de Canal AV Rastelli y la corrección de TOF por ventriculotomía las cirugías más frecuentes (Tabla 4.30)

**Tabla 4.28**

Criterios	Niños con FO cardiovascular	Niños sin criterios de FO cardiovascular	p
N total104	27 (26%)	77 (74%)	
Edad (años)	1,23 ± 1,0	3,0 ± 2,4	0,0004*
FC promedio ± DE	125 ± 23	110 ± 20	0,0046*
Taquicardia >2DE (%)	12 (13%)	5 (5%)	<0,0001*
PAM promedio ± EE	63,64 ± 10	72,61 ± 9,8	0,002*
Hipotensión PAM <60mmHg (%)	15 (16%)	8 (9%)	<0,0001*
Hidrocortisona IV (%)	2 (2%)	1 (1%)	0,1973
Gasto urinario en 24h	3,44 ± 2,15	4,14 ± 2,14	0,1919
Gasto urinario <0,5/ml/kg/h (%)	2 (2%)	1 (1%)	0,1973
Llenado capilar prolongado (%)	12 (12%)	1 (1%) <sup>a</sup>	<0,0001*
SBG (%)	15 (16%)	0 (0%)	<0,0001*
Paro cardiorespiratorio (%)	3 (3%)	0 (0%)	0,02*

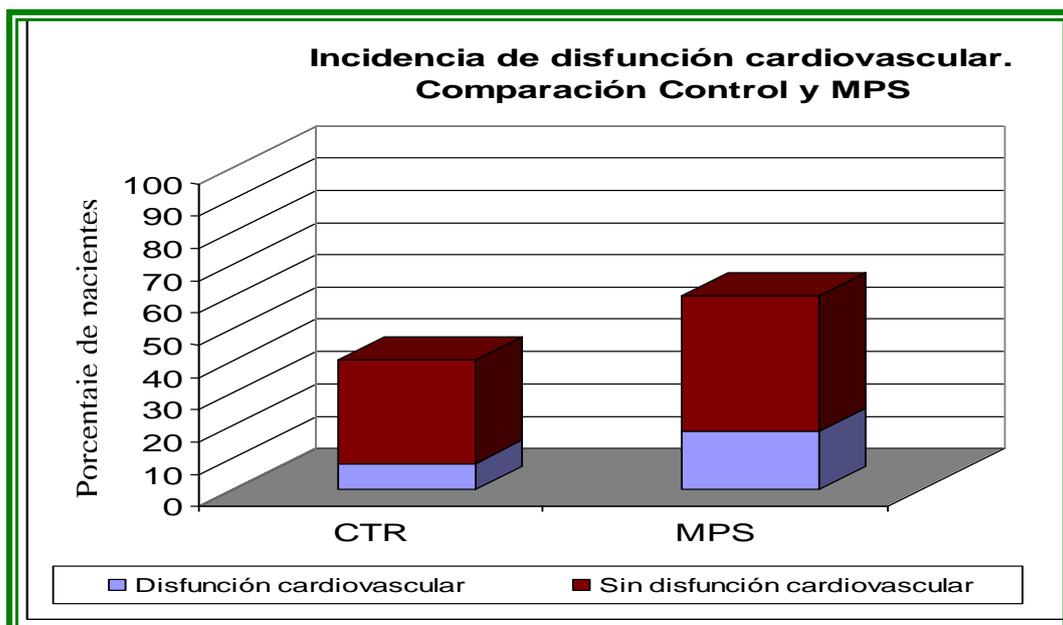
**Variables de Falla orgánica cardiovascular en la población en estudio:** FC frecuencia cardíaca; Presión arterial media (PAM); Síndrome de bajo gasto (SBG). Los datos reflejan el promedio y su desviación estándar (DE) de tres determinaciones a las 24h en UCI. <sup>a</sup>Nota: 1 niño (1%) del grupo MPS, sin falla cardiovascular presentó choque hipovolémico por sangrado (llenado capilar prolongado, palidez, taquicardia, hipotensión, oliguria). CTR vs MPS p<0,05 \* significativo; (Hospital Cardiológico Infantil; Mayo 2010-Mayo 2011).

**Tabla 4.29:**

Crterios	Niños con FO cardiovascular	Niños sin criterios de FO cardiovascular	p
N total 104	27 (26%)	77 (74%)	
Líquidos administrados cc/kg/h	9,04 ± 3	6,0 ± 2,15	<0,0001*
Requerimiento de drogas vasoactivas e inotrópicos (%)	27 (26%)	25 (24%)	<0,0001*
Duración en horas del apoyo inotrópico	78,66 ± 31,9	30 ± 28	<0,0001*
Adrenalina (15%)	12 (13%)	2 (2%)	<0,0001*
Dopamina (32%)	22 (23%)	8 (9%)	<0,0001*
Dobutamina (20%)	11 (12%)	8 (9%)	0,0035*
Milrinone (40%)	21 (22%)	17 (18%)	<0,0001*
Digoxina (14%)	9 (10%)	4 (4%)	0,0013*

Variables de Falla orgánica cardiovascular en la población en estudio: Los datos reflejan el total y porcentaje y el promedio ± DE. CTR vs MPS p<0,05 \* significativo; ns no significativo (Hospital Cardiológico Infantil; Mayo 2010-Mayo 2011).

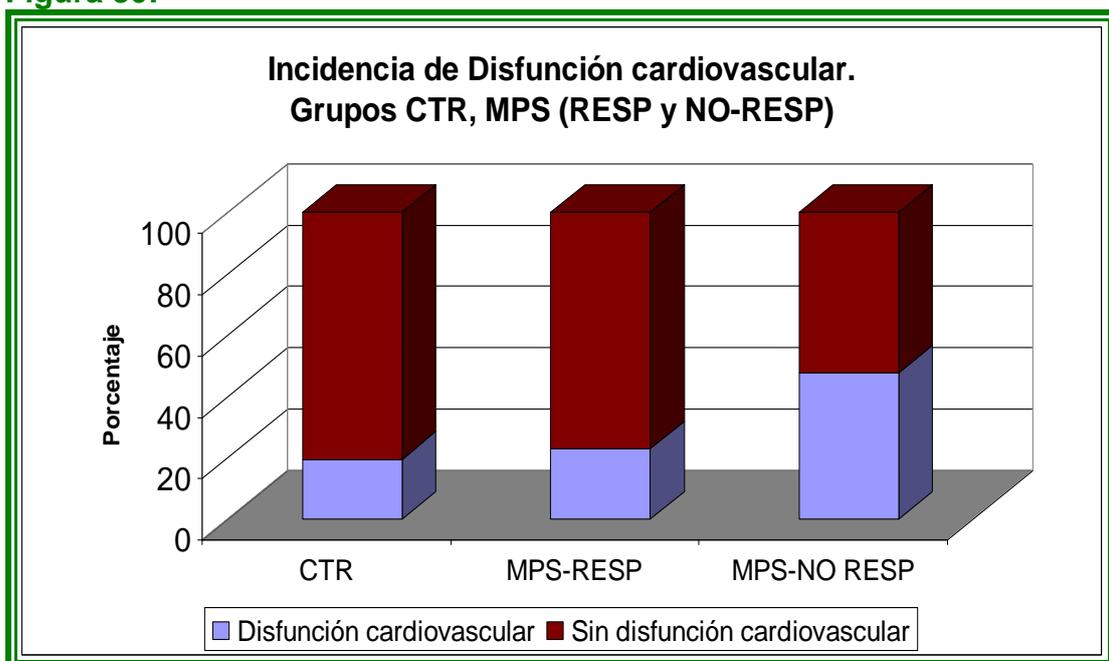
**Figura 29:**



Incidencia de Disfunción cardiovascular. Comparación entre los grupos Control y MPS fue del 26% Control 8/27 y metilprednisolona (MPS) 19/27, sin diferencia entre los grupos (p 0,2596) (p<0,05 significativo; ns no significativo).

**Incidencia de Disfunción cardíaca en pacientes con respuesta adrenal reducida.** Al separar el grupos MPS según la respuesta al cortisol exógeno en respondedores (MPS-RESP) y no respondedores (NO-RESP) (basada en la diferencia del cortisol sérico a las 24h: Control:  $28,07 \pm 14 \mu\text{g/dL}$ ; MPS-NO RESP  $23,25 \pm 24 \mu\text{g/dL}$ ; MPS-RESP  $6,08 \pm 3 \mu\text{g/dL}$ ), se observó en el subgrupo MPS-NO RESP mayor incidencia de disfunción cardiovascular con relación al control ( $p= 0,03$ ) (figura 30). La MPS no protege de la incidencia de disfunción cardiovascular durante las primeras 24h del post-operatorio.

**Figura 30:**



Fue mayor el porcentaje de pacientes con disfunción cardiovascular en el subgrupo MPS-NO RESPONDADORES ( $n=12/21$ ) con relación al Control ( $n=8/41$ ) ( $p= 0,03$ ). No hubo diferencia en cuanto al porcentaje de pacientes del subgrupo MPS-RESPONDADORES (MPS-RESP  $n=7/27$ ) y MPS NO RESP ( $n=12/27$ ) que requirió soporte inotrópicos y vasoactivos en UCI ( $p 0,07$  ns) pero si en la duración del mismo, el cual fue más prolongado en quienes no mostraron respuesta adrenal al esteroide exógeno (MPS-NO RESP  $96 \pm 40$  horas vs MPS RESP  $48 \pm 19$   $p= 0,01$ ). La FEVD medida por método de TAPSE fue menor en el grupo MPS (MPS-RESP  $28,14 \pm 9\%$ ; MPS-NO RESP  $26,5 \pm 12$   $p < 0,05$  entre este subgrupo) con relación al control FEVD  $64 \pm 22\%$  ANOVA  $p = 0,005$ . No hubo diferencia en la FEVD medida por método de TEI, ni FEVI por Simpson, ni Teicholz. Hubo tendencia en el subgrupo de pacientes MPS-NO RESP a un mayor tiempo de ventilación mecánica ( $129 \pm 32$  horas) vs MPS-RESP ( $46 \pm 26$  horas) y el control ( $70 \pm 35$  horas) pero sin diferencia entre los grupos ANOVA  $p > 0,05$ .

**CRITERIOS DE FALLA HEMATOLÓGICA.** Diecisiete pacientes (16%) presentaron criterios de trombocitopenia (promedio de  $72.390 \pm 10.626 \text{ mm}^3$ ), sin diferencia entre los grupos Control y MPS ( $p= 1.0 \text{ ns}$ ). De estos pacientes tres presentaron SRIS (17,64%); dos hipotermia (11,76%), uno hipertermia (5,8%), tres SBG (17,64%), diez edema (58,8%), seis edema severo (anasarca y ascitis) (35%). El valor promedio de PCR a las 24h fue de  $4,32 \pm 2,2 \text{ } \mu\text{g/dL}$  y de IL-6  $34,2 \pm 28 \text{ pg/mL}$ . El 64,7% de los pacientes con falla hematológica (11/17) recibió antibióticoterapia (adicional a la pauta profiláctica con cefazolina): (7) amikacina, (4) cefepime, (2) vancomicina, (1) meropenem, (1) cefoperazona sulbactam, (1) tazopril, (1) anfotericina B y (2) fluconazol. De ellos solo cuatro (23,52%) presentaron hemocultivos positivos (los cuatro del grupo MPS). El tiempo de asistencia ventilatoria fue de  $44,7 \pm 46$  horas y de estancia en UCI  $67,88 \pm 46$  horas. La hospitalización post-quirúrgica fue de  $12 \pm 5$  días. Ningún paciente presentó leucopenia  $< 3.000 \times 10^9 \text{ mm}^3$  (ver tabla 4.30).

**Tabla 4.30**

Falla del sistema hematológico	Control	MPS	p
N total 17 (16%)	10 (10%)	7 (7%)	1.0
Trombocitopenia $< 80.000 \times \text{mm}^3$ (%)	$71.625 \pm 9193$	$73.483 \pm 13114$	0,7350
Leucopenia $< 3000 \text{ cls mm}^3$	0%	0 %	0
Hemoderivados durante la CEC mL	$151 \pm 50$	$50 \pm 20$	0,1558
Porcentaje que requirió hemoderivados durante la CEC (%)	9 (9%)	5 (5%)	1.0
Porcentaje que requirió hemoderivados en la UCI (%)	5 (5%)	3 (3%)	1.0
Gasto de drenaje cc/kg/24h	$0,9 \pm 0,6$	$1,27 \pm 0,7$	0,3240
Horas de Ventilación mecánica	$45,6 \pm 49$	$42,2 \pm 48$	0,8965
Horas de estancia en UCI	$77,14 \pm 57$	$61,4 \pm 38$	0,5090
Días de hospitalización	$13,8 \pm 7,7$	$11 \pm 4$	0,3479

No hubo diferencia en la evolución post-operatoria las primeras 48h entre los niños del grupo Control y MPS con trombocitopenia. CEC circulación extracorpórea; UCI Unidad cuidados intensivos. Los datos reflejan el promedio  $\pm$  desviación estándar y porcentaje CTR vs MPS \* significativo  $p < 0,05$  (Hospital Cardiológico Infantil; Mayo 2010-Mayo 2011).

**CRITERIOS DE FALLA RESPIRATORIA.** La duración del soporte ventilatorio invasivo por más de 72 horas se presentó en 21 pacientes (20%) con un tiempo promedio de VM de 116 ±80 horas, sin diferencia entre los grupos de tratamiento CTR y MPS (p 0,4472) (Ver tabla 4.31). Todos los pacientes fueron menores de 2 años, con CC cianógenas (90,5%) y dos (9,52%) con CC acianógenas (CIV tipo II perimembranosa e HTP severa). El 76% presentó SBG (16/21), el 66,6% edema severo (anasarca o ascitis), el 24% hipotermia. El 58% presentó PCO<sub>2</sub> normal en gases arteriales a las 24h, el 14% PCO<sub>2</sub>< 32mmHg, el 24% PCO<sub>2</sub>>45mmHg; ninguno PCO<sub>2</sub> >65mmHg. Cuatro niños (19%) presentaron acidosis respiratoria con pH <7,29. Hubo mayor tendencia (p=0,05) a presentar falla respiratoria en los niños del subgrupo MPS-NO RESP (16%) con relación al subgrupo MPS-RESP (11%).

**Tabla 4.31:**

Variables/ Grupo	Control	MPS	P
N total 21 (20%)	6 (6%)	15 (14%)	0,3216
Edad (años)	0,62 ± 0,3	1,2 ± 1,2	0,2216
VM horas ± EE	92 ± 18 Min 72 max 120h	125,7 ± 94 Min 60 max 432h	0,4009
Frecuencia respiratoria (rpm)	28,4 ± 2	28,6 ± 1	1.0
Reintubados (38%)	1 (5%)	7 (33%)	0,3359
Cortisol sérico µg/dL A las 24h± EE	28,58±4	23,05±8	0,6976
Crisis de HTP (10%)	1 (5%)	1 (5%)	0.5
Derrame pleural 48h (%)	2 (9%)	7 (32%)	0,6478
Atelectasia 48h (%)	1 (5%)	3 (14%)	1.0
Neumotórax 48h (%)	0 (0%)	3 (14%)	0,5263
Plicatura diafragmática (5%)	(0%)	1 (5%)	0,5603
Infección respiratoria	0 %	0%	0

Características de pacientes con criterios de Falla respiratoria. Comparación grupos CTR y MPS. UCI: Unidad de cuidados intensivos. VM: ventilación mecánica. HTP: Hipertensión pulmonar. Se muestra el promedio ± Desviación estándar (DE) y Error estándar (EE). Todos estuvieron con soporte ventilatorio y sedados con fentanilo las primeras 48h.

**CRITERIOS DE FALLA HEPATICA, RENAL Y TIROIDEA.** Una sola niña de 104 pacientes (1%), presentó insuficiencia renal aguda, de tipo prerenal, asociada a anasarca, requiriendo diálisis temporal. Ningún otro paciente de los 104 incluidos tuvo incremento de la creatinina sérica por encima de 1,5 mg/dL (Ver tabla 4.32)

**Tabla 4.32.**

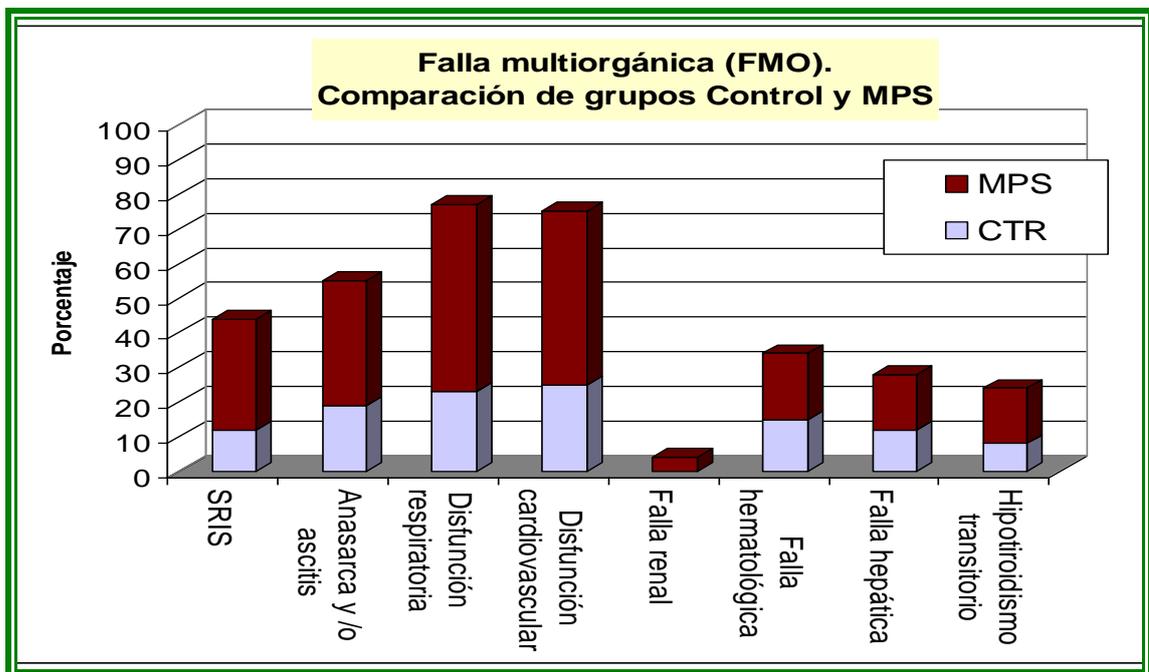
<b>Sistema Hepático (13%)</b>	<b>Control 41</b>	<b>MPS 63</b>	<b>P &lt;0,05</b>
Incremento de Transaminasas séricas AST >60 (%)	5 (5%)	8 (8%)	0.1 ns
<b>Sistema renal 1%</b>	<b>Control 41</b>	<b>MPS 63</b>	<b>P</b>
Creatinina >2 mg/dl (1%)	0 (0%)	1 (1%)	1.0 ns
Requerimiento de diálisis (1%)	0 (0%)	1 (1%)	1.0 ns
<b>Disfunción tiroidea (n=8)</b>	<b>Control n 4</b>	<b>MPS n 4</b>	<b>P</b>
Hipotiroidismo transitorio (7%)	4 (4%)	4 (4%)	0,4554
TSH (VN 0,47 a 4,64)	0,72± 0,6	0,32± 0,2	0,374
T3 (1,45 a 3,48)	1,12± 0,2	0,4± 0,2	0,09
T4 (0,71 a 1,85)	1,0± 0,2	0,8± 0,1	0,6124
Apoyo inotrópico en pacientes con hipotiroidismo transitorio (%)	1 (13%)	4 (50%)	0,1429
Cortisol sérico a las 24h (µg/dL)	29.7± 10	48± 26	0,5523
Horas de VM ± EE	32± 21	132± 31	0,0399*
Horas en UCI ± EE	35 ± 24	156± 41	0,0024*
Días hospitalizado PO± DE	10,5 ± 5,0	18,7± 7,5	0,1181

**Criterios de falla hepática, renal y tiroidea** UCI: Unidad de cuidados intensivos. VM: ventilación mecánica. HTP: Hipertensión pulmonar. Se muestra el promedio ± Error estándar (EE). Se indican solo los valores de transaminasas hepáticas y hormona tiroidea, de los pacientes a quienes se les indicaron estas pruebas y estuvieron alteradas. Estos dos valores transaminasas y niveles de hormona tiroidea, no poseen significancia estadística para el presente estudio, en vista de que no se le realizó el examen a todos los pacientes.\* significativo; ns no significativo (Evaluación de historias clínicas. Hospital Cardiológico Infantil; mayo 2010-mayo 2011).

## CRITERIOS DE FALLA MULTIORGANICA.

La incidencia de FMO fue 26%, sin diferencia entre los grupos Control 9% y MPS 17% (p 0,4999). Se presentó en niños menores de 2 años con peso promedio de  $7,37 \pm DE 1,9$  kg; portadores en un 78% de CC cianógenas y 22% CC acianógenas (CIV perimembranosa tipo II), complejidad quirúrgica EA  $8,33 \pm DE 1,25$ . El 77% presentó disfunción respiratoria, el 75% disfunción cardiovascular, el 56% edema severo, el 44% SRIS (5 pacientes (20%) con leucocitosis 2DE por encima del promedio para la edad, 1 (4%) con leucopenia GB  $<4.000 \times 10^3/mm^3$ ), el 33% trombocitopenia  $<85.000$  plaquetas  $mm^3$ ), el 28% incremento de transaminasas hepáticas y el 24% hipotiroidismo transitorio (Figura 31). Permanecieron en UCI con una estancia promedio de  $115 \pm 83$  horas y egresaron del hospital a los  $17,38 \pm 9$  días con una sobrevivida del 88% (Ver tabla 4.33).

Figura 31



Incidencia de Falla multiorgánica (FMO) las primeras 48h del post-operatorio. Comparación entre los grupos control (CTR) y metilprednisolona (MPS). No hubo diferencia entre los grupos de tratamiento en cuanto a la incidencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica SRIS (p= 1.0), edema severo (p 0,4065), disfunción respiratoria (p= 1.0), cardiovascular (p 0,6744), falla renal (p= 1.0), hematológica (p 0,4228), hepática (p= 0,3554) y tiroidea (p =1.0). Estos datos reflejan las variables presentes en niños con FMO (27/104).

**Tabla 4.33.**

Variables/ Grupo	Control	MPS	P
N 27 (26%)	9 (9%)	18 (17%)	0,4999
Edad (años)	1,22 ± 1,15	0,82 ± 0,49	0,3235
Peso (kg)	7,45 ± 1	7,34 ± 2,1	0,9023
TCEC (minutos)	112 ± 46 Min 39 max 209h	108 ± 35 Min 61 max 163h	0,8102
TPAo (minutos)	73,5 ± 37 Min 8 max 127 h	75,35 ± 31 Min 0 max 119 h	0,8752
VM horas ± DE	67,5 ± 41 Min 0 max 120h	107 ± 96 Min 14 max 432h	0,2538
Horas en UCI	85 ± 48	130 ± 93	0,1883
Horas de aporte inotrópico	62 ± 37	96 ± 57	0,1245
Porcentaje que requirió inotrópicos (%)	7 (27%)	18 (65%)	0,1108
Reintubados (%)	1 (5%)	7 (33%)	0,3359
Leucocitosis a las 24h	12.536±4.638	15.166 ± 8.307	03905
Cortisol sérico µg/dL 24h± DE	26,76 ± 14	18,57 ± 31	0,6976
IL-6 pg/dL a las 24h	21,52 ± 26	26,30 ± 17	0,5304
Días de hospitalización	14±7	19 ± 10	0,2019

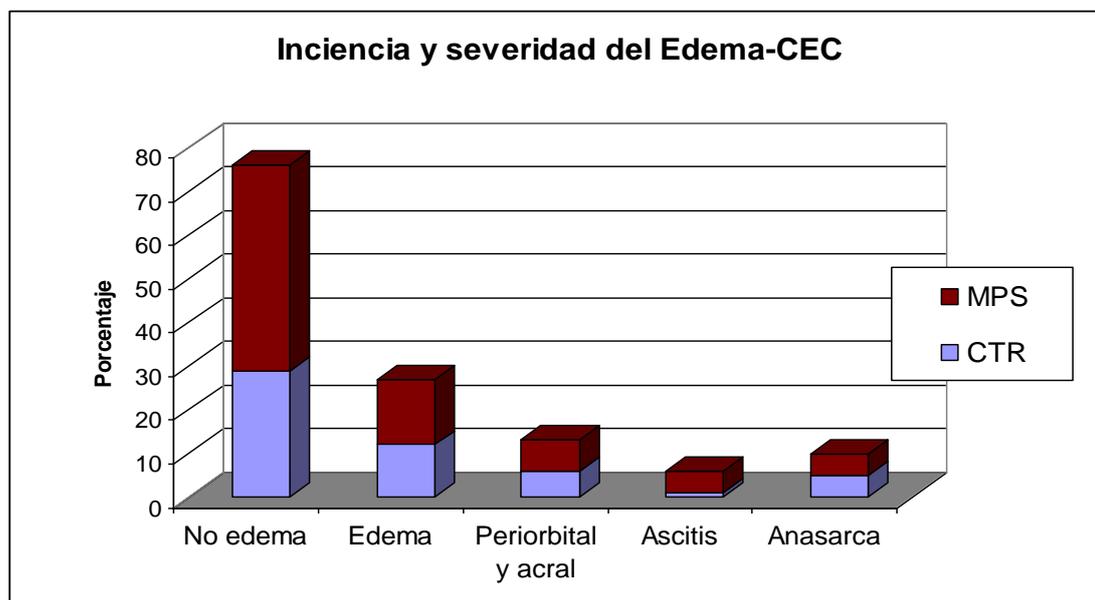
Características de pacientes con criterios de Falla multiorgánica Comparación grupos CTR y MPS. Diferencias entre los grupo Control y MPS en pacientes con falla multiorgánica (FMO) en variables demográficas, tiempos de conexión en CEC (TCEC), uso de inotrópicos, agentes vasoactivos y variables bioquímicas a las 24-48h del post-operatorio. CEC: circulación extraorpórea; TPAo: pinzamiento aórtico; Min (mínimo) Máx (máximo); Ventilación mecánica (VM). Los datos reflejan el promedio ± desviación estándar (Análisis de varianza ANOVA) y número (porcentaje). ns no significativo; \* Significativo.

## Impacto de la metilprednisolona en la prevención del edema y del síndrome de fuga capilar (SFC), las primeras 24-48 horas del postoperatorio de cirugía de cardiopatías congénitas.

Uno de los parámetros de disfunción orgánica asociados con la CEC es la extravasación capilar, en especial en lactantes. En este trabajo se observó que el 93,7% de los pacientes con SBG presentó edema severo (45% anasarca, 31% ascitis) (figuras 8 y 9) por lo que se consideró pertinente evaluar las primeras 48h del PO el impacto de la administración de MPS sobre la incidencia de edema asociado a CEC (Edema-CEC) y síndrome de fuga capilar (SFC) (anasarca, ascitis, derrame pleural y pericárdico).

**Incidencia y severidad del edema-CEC:** La incidencia de edema-CEC fue del 27% sin diferencia entre los grupos de tratamiento CTR y MPS ( $p = 0,6594$  ns) (figura 32). La severidad del edema fue: 14% edema leve acral y periorbital; 9,6% anasarca y en el 3,85% ascitis.

**Figura 32**



Incidencia de Edema durante las 1ras 48h del post-operatorio y severidad del mismo. Comparación entre los grupos control (CTR) y metilprednisolona (MPS). No hubo diferencia entre los grupos de tratamiento en cuanto a la incidencia de edema asociado a la CEC ( $p = 0,6594$ ). Al evaluar la población con edema no hubo diferencia significativa entre los grupos CTR y MPS en el porcentaje que presentó anasarca ( $p = 0,6979$ ), ascitis ( $p = 0,6132$ ) y edema leve (periorbital y acral) ( $p = 1,0$ ). CTR: azul claro; MPS: rojo.

**Características de los pacientes que desarrollaron Edema-CEC y evolución las primeras 48 horas del post-operatorio:** Al comparar con pacientes sin edema, se observó que este signo clínico se presentó en lactantes con edad menor a dos años ( $p= 0,0003$ ), peso menor a 10kg ( $p= 0,0038$ ), alta complejidad quirúrgica ( $EA>8$ ) ( $p=0,0128$ ) y un valor sérico de IL-6 más elevado durante las primeras 24h del PO (Ver Tablas 4.34).

En nuestras condiciones, algunas variables relacionadas con las técnicas de perfusión (TCEC, TPAo, tipo de cardioplegia, volumen de UFC o UFM) no representaron un papel preponderante en la incidencia del Edema-CEC. En comparación con la población sin edema, en los pacientes que desarrollaron Edema-CEC hubo mayor tendencia las primeras 48 horas del post-operatorio a presentar taquicardia e hipotensión arterial y a requerir en un mayor porcentaje agentes vasoactivos e inotrópicos; fue mayor la incidencia de SBG, disfunción cardíaca y más prolongados los tiempos de estancia en UCI y de apoyo ventilatorio (Ver tabla 4.35).

**Tabla 4.34**

Población total n=104	NO Edema (76) 73%	Edema-CEC (28) 27%	P
Edad (años)	3,28 ± 2,44	1,26 ± 1	0,0003*
Peso (kg)	12 ± 6,2	8,27 ± 2,8	0,0038*
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	15 ± 0,3	14,6 ± 0,8	0,5445
EA (puntaje)	7,3± 1,7	8,21 ± 1,2	0,0128*
Días hospitalizado Pre-quirúrgico	7,6 ± 5,6	9,2± 5,8	0,1997
TCEC minutos	97,80± 57	101 ± 28	0,7900
TPAo minutos	58 ± 48	64,7 ± 31	0,4652

Características demográficas y peri-operatorias en pacientes con Edema-CEC las primeras 24-48 h del PO con relación a la población sin edema. IMC: índice de masa corporal; Escala de Aristóteles: EA; TCEC: tiempo de circulación extracorpórea, TPAo: tiempo de pinzamiento aórtico, Todos los datos indican promedio ±DE desviación estándar, menos la edad (Error estándar EE) \* Significativo; ns no significativo (Fuente: Historias clínicas; mayo 2010 a mayo 2011).

**Tabla 4.35**

Total n=104	NO Edema (76) 73%	Edema-CEC (28) 27%	P
FC ppm (DE)	113 ± 17	122 ± 13	0,0292*
PAM ppm (DE)	72 ± 9,38	63 ± 9	<0,0001*
SBG (%)	4 (4%)	11 (11%)	<0,0001*
Disfunción cardiaca (%)	10 (10%)	18 (17%)	<0,0001*
Horas de VM (DE)	17 ± 28	62,51 ± 53	<0,0001*
Horas en UCI (DE)	40 ± 55	81 ± 55	0,001 *
Leucocitosis basal	10299 ± 3034	9515 ± 3184	0,2516
Leucocitosis 24h	16235 ± 5513	15913 ± 7280	0,8321
Cortisol basal (µg/dL)	12,2 ± 1,2	15,8± 8,1	0,3536
Cortisol a las 24h (µg/dL)	14,5 ± 1,6	23,32± 6,2	0,06
IL-6 basal (pg/mL)	1,66 ± 1,89	1,5± 1	0,6608
IL-6 a las 24h (pg/mL)	20,4 ± 15,3	30 ± 21,7	0,0254*
PCR basal (mg/dL)	< 0,5	< 0,5	1.0
PCR a las 24h (mg/dL)	5,2 ± 2,9	4,4 ± 2,5	0,1947

Evolución de los pacientes con edema en UCI (comparación con niños sin edema y sin diferenciar por grupos de tratamiento). FC: frecuencia cardiaca; PAM: presión arterial media; FR: frecuencia respiratoria; IL-6: interleuquina 6; Proteína C reactiva: PCR; SBG: síndrome bajo gasto cardíaco. VM: ventilación mecánica; UCI: unidad de cuidados intensivos; Fcos: fármacos. \* Significativo p<0,05. DE desviación estándar (Fuente: Historias clínicas y evaluación de pacientes 1ras 48h del PO, mayo 2010 a mayo 2011).

### **Evolución post-operatoria en niños sin edema. Grupos Control y MPS.**

Se evaluó la diferencia entre los grupos CTR y MPS en cuanto a la evolución clínica en niños sin edema. Los resultados indican que se mantiene la tendencia en pacientes del grupo MPS a mayor uso de fármacos vasoactivos e inotrópicos durante la CEC ( $p = 0,05$ ) y en la UCI ( $p < 0,01$ ) con relación al grupo control (tabla 4.36).

**Tabla 4.36**

Variables PO (24h) (n 76)	Control N 29	MPS N 47	P
Porcentaje que requirió >60ml de hemoderivados durante la CEC	9 (12%)	24 (34%)	0.1474
Porcentaje con terapia vasoactiva e inotrópica durante la CEC (%)	9 (12%)	26 (35%)	0.05
Continuidad vasopresores e inotrópicos en UCI	4 (5%)	19 (26%)	0.0210*
Horas de apoyo vasoactivo e inotrópico	42 ± 27	48 ± 44	0.7812
FC (lpm)	116 ± 14	112 ± 23	0.4584
PAM (mmHg)	72,8 ± 10	71,7 ± 8	0.6365
Porcentaje que requirió inotrópicos y vasopresores en UCI (%)	5 (7%)	23 (32%)	0.0120*
SBG (%)	1 (1%)	2 (3%)	1.0
Disfunción cardiaca (%)	2 (3%)	8 (11%)	0.3053
FEVD TAPSE 24-48h (%)	22 ± 0,5	30 ± 18	0.4783
FEVI SIMPSON 24-48h (%)	68,3 ± 3,5	53,6 ± 11,8	0.06
Horas de VM	11 ± 20	28 ± 67	0.1397
Horas en UCI	28,4 ± 13	47 ± 68	0.1677
Días de hospitalización	13 ± 10	11 ± 7	0.4207

**Pacientes sin edema; comparación de grupos CTR y MPS.** CEC circulación extracorpórea; SBG: Síndrome de bajo gasto; VM ventilación mecánica; UCI Unidad de cuidados intensivos. PAM presión arterial media; FC frecuencia cardiaca. Lpm latidos por minuto. Variables Ecocardiográficas a las 24h: CTR n=3/ MPS n= 11 pacientes. FEVD: función del ventrículo derecho por método de TAPSE y del ventrículo izquierdo por método de Simpson. Todos los datos indican promedio ±DE (desviación estándar) \*significativo (Fuente: Historias clínicas. Mayo 2010 a mayo 2011).

**Grupos Control y MPS. Diferencias en variables paraclínicas a las 24h del PO en niños sin edema.**

En pacientes que recibieron MPS fue menor el valor sérico de IL-6 y PCR con relación al grupo CTR, lo cual evidencia que la MPS modula la respuesta inmunológica a las 24 horas del PO. Es importante destacar que esta diferencia en cuanto a variables inmunológicas, entre los grupos CTR y MPS se observa al excluir a los pacientes con edema (leve-moderado y severo) (Ver tabla 4.37).

**Tabla 4.37**

n=76	Control N 29	MPS N 47	P
Glicemia sérica a las 24h (mg/dL) ± DE	121 ± 26	132 ± 28	0, 1192
Cortisol a las 24h (µg/dL) ± DE	23,5 ± 15	8,26± 8	<0,0001
Porcentaje de pacientes con leucocitosis 2DE x encima del promedio para edad (31%)	7 (9%)	16 (21%)	0,4502
Promedio de leucocitosis CIs/mm <sup>3</sup> ± EE	18.783 ± 1.927	16.578 ± 1.293	0,4781
Porcentaje con IL-6 >30 pg/ml (24%)	7 (9%)	7 (9%)	0,3658
Promedio de PCR (mg/dL) ± EE	6,38 ± 3,3	4,85 ± 2,4	0,0093*
Promedio de IL-6 (pg/mL) ± EE	26 ± 20	17,6 ± 11,5	0,0338*

**Variables bioquímicas a las 24h del post-operatorio en pacientes sin edema.** IL-6: interleuquina 6; Proteína C reactiva: PCR; Todos los datos indican promedio ±DE (desviación estándar) o EE (error estándar). Control vs metilprednisolona (MPS) p<0,05 \* significativo (Fuente: Historias clínicas. Mayo 2010 a mayo 2011).

**Grupos Control y MPS. Evolución post-operatoria en niños con edema asociado a CEC (Edema-CEC).** La incidencia de edema fue del 27%, sin diferencia entre grupos ( $p= 0,6594$ ). Se estratificaron los pacientes según la presencia del signo de edema (severo, moderado y leve: acral y periorbitario) (Figura 32). A diferencia del resultado anterior (tabla 4.37) en los niños con Edema-CEC la evolución clínica en el PO y las variables bioquímicas, inmunológicas y metabólicas fueron similares entre los grupos CTR y MPS; excepto el valor del cortisol sérico, más bajo en el grupo MPS (tablas 4.38 y 4.39).

**Tabla 4.38**

Variables PO n 28	Control n= 12	MPS n= 16	P
Porcentaje que requirió >60ml de hemoderivados durante CEC (%)	4 (14%)	8 (29%)	0,4589
Porcentaje con terapia vasoactiva durante CEC (%)	10 (36%)	13 (46%)	1.0
Continuidad terapia vasoactiva e inotrópica en UCI (%)	7 (25%)	13 (46%)	0,2309
Horas de apoyo Vasoactivo e inotrópico $\pm$ DE	74 $\pm$ 26	84 $\pm$ 61	0,6764
FC (ppm) $\pm$ DE	122 $\pm$ 14	122 $\pm$ 15	0,4584
PAM (mmHg) $\pm$ DE	65 $\pm$ 9	61 $\pm$ 9	0,9514
Porcentaje que requirió inotrópicos en UCI (%)	8 (29%)	15 (54%)	0,1331
SBG (%)	4 (14%)	7 (25%)	0,7047
Disfunción cardiaca (%)	5 (18%)	12 (43%)	0,1212
FEVD TAPSE 24-48h (%)	36,4 $\pm$ 8	26 $\pm$ 9	0,07
FEVI SIMPSON 24-48h (%)	64,5 $\pm$ 9	56 $\pm$ 5	0,07
Horas en VM $\pm$ DE	43,8 $\pm$ 45 Min 20 máx 120	69,9 $\pm$ 61 Min 2 máx 216	0,2301
Horas en UCI $\pm$ DE	66 $\pm$ 51	92 $\pm$ 57	0,2218
Días de hospitalización $\pm$ DE	12,5 $\pm$ 7	16 $\pm$ 8	0,2271

**Pacientes con edema-CEC; comparación de grupos CTR y MPS.** SBG: Síndrome de bajo gasto; VM ventilación mecánica; UCI Unidad de cuidados intensivos. Todos los datos indican promedio  $\pm$ DE (desviación estándar). PAM presión arterial media; FC frecuencia cardiaca.FEVI Fracción de eyección del ventrículo izquierdo y ventrículo derecho FEVD. Variables Ecocardiográficas a las 24h: CTR n=6/ MPS n=6 pacientes.\*significativo; (Fuente: Historias clínicas. Mayo 2010 a mayo 2011).

**Tabla 4.39**

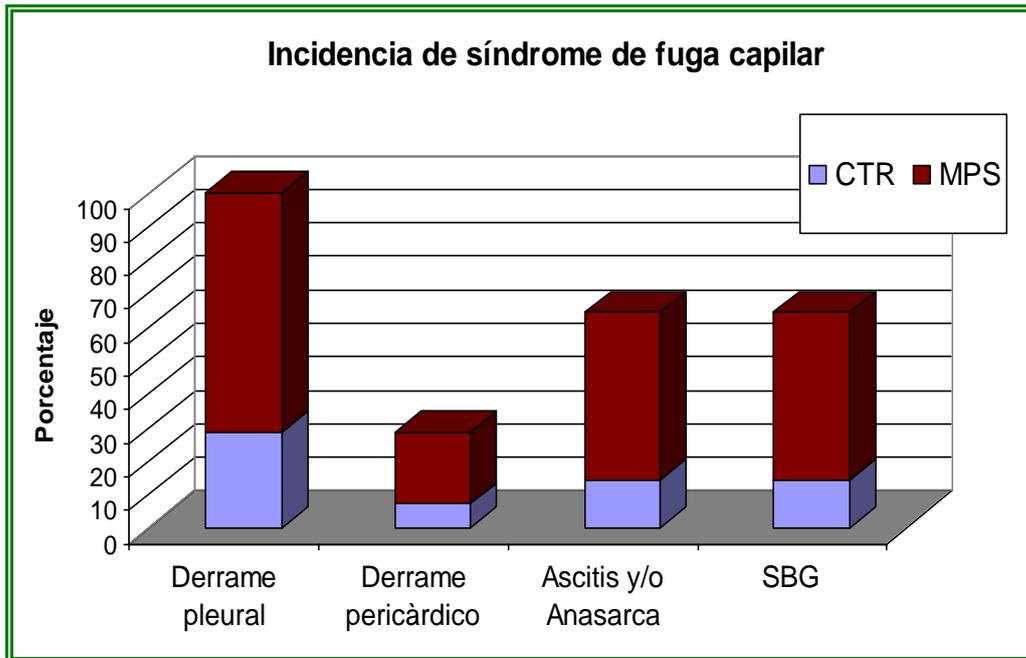
n=28	Control N 12	MPS N 16	P
Glicemia sérica a las 24h (mg/dL)	118 ± 27	142 ± 37	0,08
Cortisol a las 24h (µg/dL)	30,27 ± 23	10,62± 17	0,0305*
Porcentaje de pacientes con leucocitosis 2DE x encima del promedio para edad (31%)	4 (5%)	5 (21%)	0,7199
Promedio de leucocitosis CIs/ mm <sup>3</sup> ± EE	14359 ± 6560	17078 ± 7775	0,3375
Porcentaje con IL-6 >30 (pg/mL)	4 (14%)	7 (25%)	0,7048
Promedio de PCR (µg/dL) ± EE	5,1 ± 3	4 ± 1,9	0,2378
Promedio de IL-6 (pg/mL) ± EE	29 ± 19	29 ± 24	0,9467

**Pacientes con edema.** Grupos CONTROL VS MPS. Variables bioquímicas primeras 24h. IL-6: interleuquina 6; Proteína C reactiva: PCR; Todos los datos indican promedio ± DE o error estándar (EE). Control vs metilprednisolona (MPS) p<0,05 \* significativo; ns no significativo (Fuente: Historias clínicas. Mayo 2010 a mayo 2011).

### **Incidencia del Síndrome de fuga capilar (SFC).**

La incidencia del SFC fue del 14%, sin diferencia significativa entre los grupos de tratamiento (CTR 4%-MPS 10% p 0,5579). La variable principal fue la presencia de edema (leve, moderado y severo) asociado en un 100% a derrame pleural las primeras 24-48 horas del PO, el 65% presentó edema severo (ascitis y anasarca) y el 29% derrame pericárdico (gráfico 33); se evaluó la presencia de SBG en estos pacientes. El 93% de los pacientes con SFC fue operado de CC cianógenas (64% TOF, 29% Canal AV tipo Rastelli B, 7% DVPAT, 7% Embolectomía en arteria pulmonar) y un niño (7%) de CC acianógena (corrección de CIV perimembranosa conoventricular). El tiempo de CEC fue menor de 100 minutos, promedio 95±23 minutos (mínimo 58 máx 156) y TPAo 73±24 min (min 37 máx 122).

**Figura 33:**



**Incidencia de síndrome de fuga capilar (SFC)** y variables relacionadas, durante las primeras 48h del post-operatorio. Comparación entre los grupos control (CTR) y metilprednisona (MPS). No hubo diferencia entre los grupos en cuanto a la incidencia de derrame pleural ( $p= 0,5579$ ), pericárdico ( $p= 1.0$ ), anasarca y/o ascitis ( $p= 0,4773$ ) y SBG ( $p= 0,4773$ ).

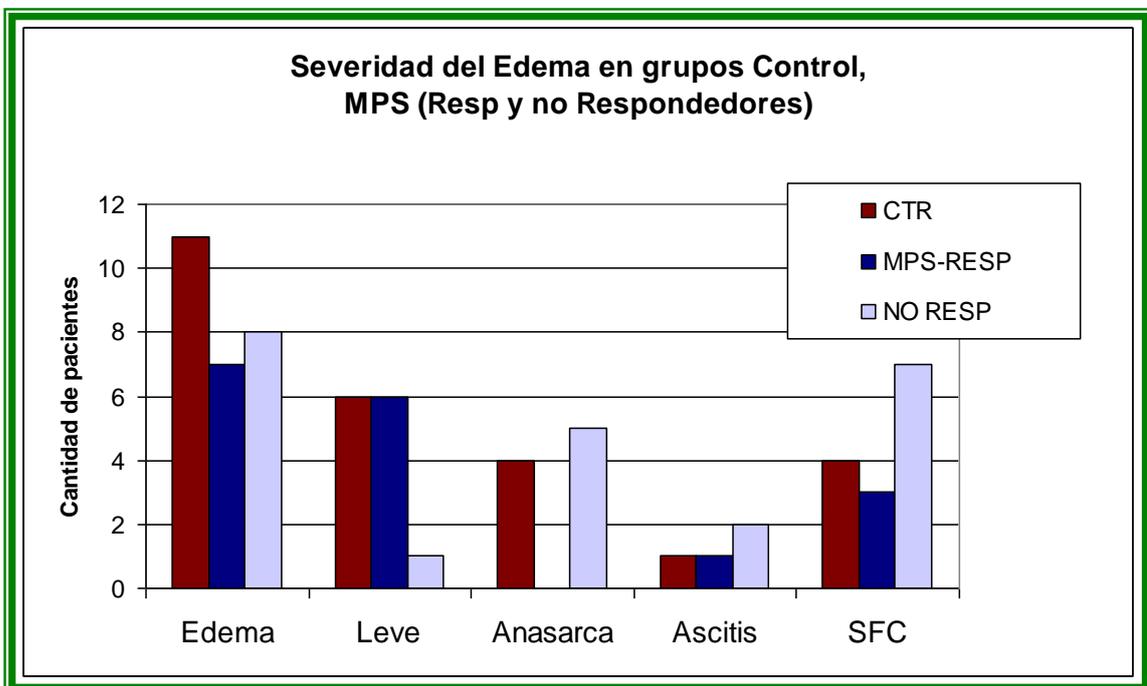
En pacientes con SFC se prolongó la VM ( $78\pm 61$  horas), la duración del apoyo vasopresor  $79\pm 31$  horas, la estancia en UCI  $100\pm 61$  horas. El 80% egresó de alta en un tiempo promedio de  $17,4\pm 8$  días, un paciente (7%) fue reintervenido por plicatura diafragmática (egresa de alta a los 25 días) y dos (14%) fallecieron, uno de ellos con diagnóstico de DVPAT asociada a otras patologías; el segundo paciente con diagnóstico de Canal AV completo asociado a patologías graves.

**Severidad del edema, comparación entre el grupo Control y los subgrupos metilprednisolona (MPS)- Respondedores (MPS-RESP) y no respondedores (MPS-NO RESP).**

Al evaluar las características de los pacientes del grupo MPS con edema severo y SFC se observó que siete de 10 pacientes con SFC fueron del subgrupo MPS-NO RESPONDADORES 3/35 MPS-RESP 3% - 7/21 MPS NO RESP 7% ( $p= 0,0302$ ). El valor promedio de cortisol a las 24h del PO en los niños del grupo MPS con edema severo fue de  $30\pm 43$  mg/mL y con edema leve de  $3,5\pm 3$  mg/mL ( $p= 0,2061$ ). Fue mayor el porcentaje de pacientes del subgrupo MPS-RESP con edema leve y de forma contraria fue mayor el porcentaje de pacientes con MPS-NO RESP con edema severo.

No hubo pacientes del subgrupo MPS-RESP con anasarca pero si con ascitis y edema leve, derrame pleural y pericarditis (Ver figura 34).

**Figura 34:**

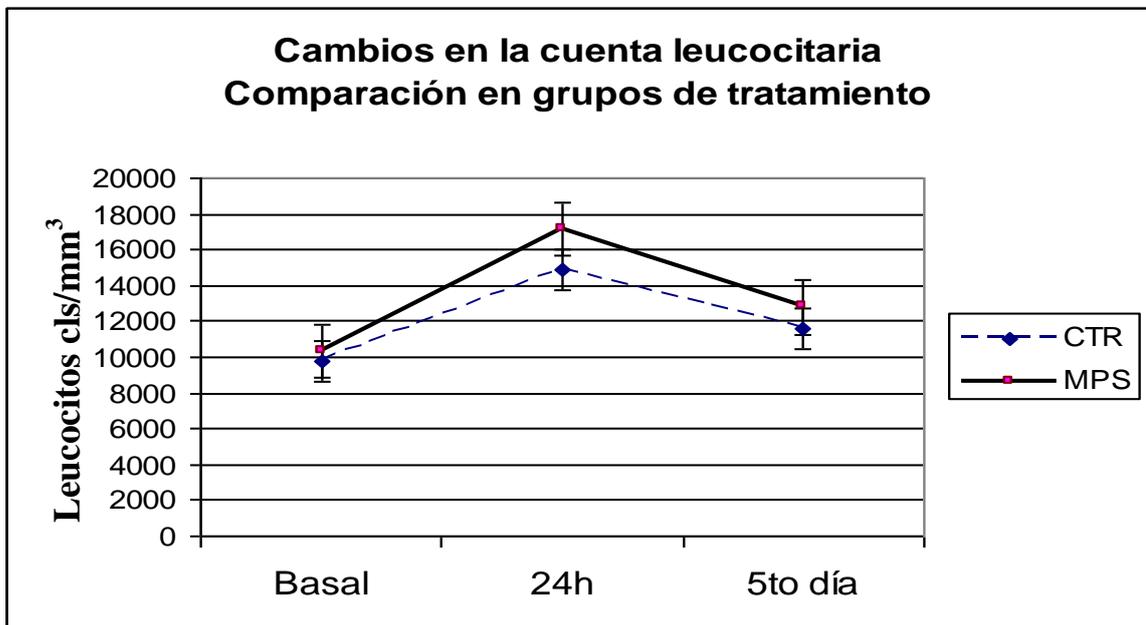


Severidad del Edema y presencia de síndrome de fuga capilar (SFC) en pacientes del grupo CTR, MPS-RESP y MPS-NO RESP. De 27 pacientes con edema 12 fueron del grupo CTR y 15 del grupo MPS (MPS-RESP 7 y 8 MPS-NORESP  $p= 1.0$ ). No hubo diferencia entre el grupo control y los subgrupos MPS-RESP y NO-RESP. En el subgrupo MPS-NORESP con relación al subgrupo MPS-RESP se observó mayor incidencia de ANASARCA ( $p= 0,005$ ) y SFC ( $p= 0,03$ ). No hubo diferencia con relación a la presencia de edema leve ( $p= 0,2326$ ) y ascitis ( $p= 0,5492$ ).

## Grupos Control-MPS: Datos relacionados con la evolución bioquímica y clínica luego de las 72-120 horas del post-operatorio, hasta el egreso.

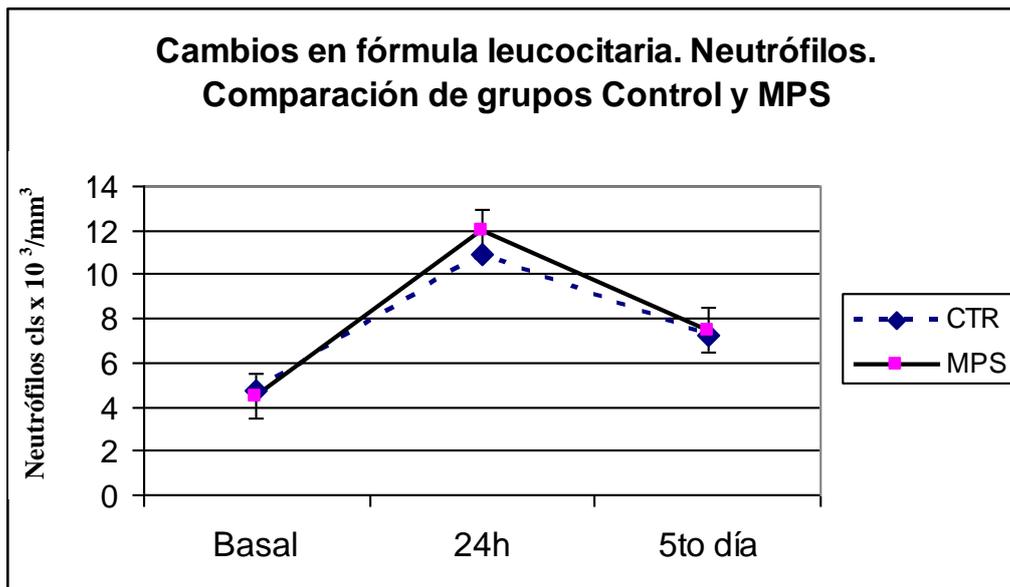
En el grupo Control, al quinto día del post-operatorio, en concordancia con lo planteado en la literatura, las variables bioquímicas retornan casi al nivel basal (pre-quirúrgico) lo cual se observó en la cuenta leucocitaria y en la cantidad de linfocitos. No fue significativa al 5to día del post-operatorio, la diferencia entre los grupos de tratamiento Control y MPS en cuanto al promedio de cuenta leucocitaria ( $p= 0,3181$ ), neutrófilos ( $p= 0,5712$ ) y linfocitos ( $p= 0,2678$ ). Sin embargo, en el grupo MPS con relación a su valor basal la cuenta leucocitaria al 5to día permanece elevada ( $p= 0,02$ ) y los linfocitos disminuidos ( $p= 0,0004$ ) (Ver figuras 35, 36 y 37).

**Figura 35.**



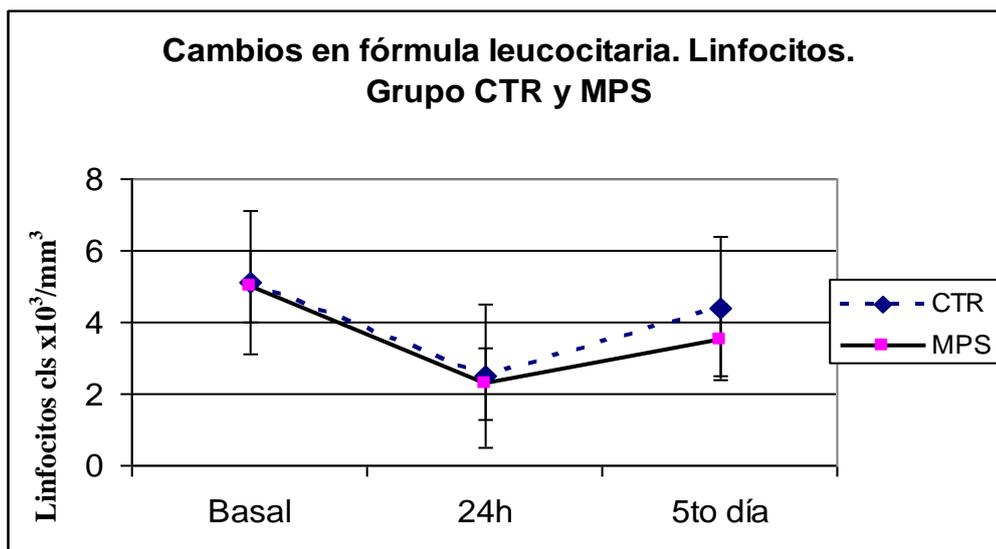
Cambios en la cuenta leucocitaria. Comparación entre los grupos Control y MPS. Cambios en la cuenta leucocitaria: A las 24h se observó una leucocitosis significativa con relación al valor basal ( $p<0,0001$ ) sin diferencia entre los grupos CTR y MPS ( $p>0,05$  ns). Al 5to día la cuenta leucocitaria retorna al valor basal en el grupo control ( $p <0,05$ ). Permanece elevada en el grupo MPS con relación a su valor basal ( $p= 0,0211$ ). No hay diferencia entre los grupos CTR y MPS al 5to día del post-operatorio ( $p= 0,3181$ ). Los datos expresan el promedio  $\pm$  desviación estándar  $p <0,05$  significativo.

Figura 36.



Fórmula leucocitaria, neutrofilia. Comparación entre los grupos Control y MPS. No hubo diferencia al 5to día del post-operatorio entre los grupos de tratamiento en cuanto a los valores de neutrófilos ( $p = 0,8608$ ). Sin embargo, con relación a su valor basal los neutrófilos permanecen elevados en ambos grupos (MPS basal vs 5to día  $<0,0001$ ) y (Control: Basal vs 5to día  $p = 0,0215$ ). Los datos expresan el promedio  $\pm$  desviación estándar.

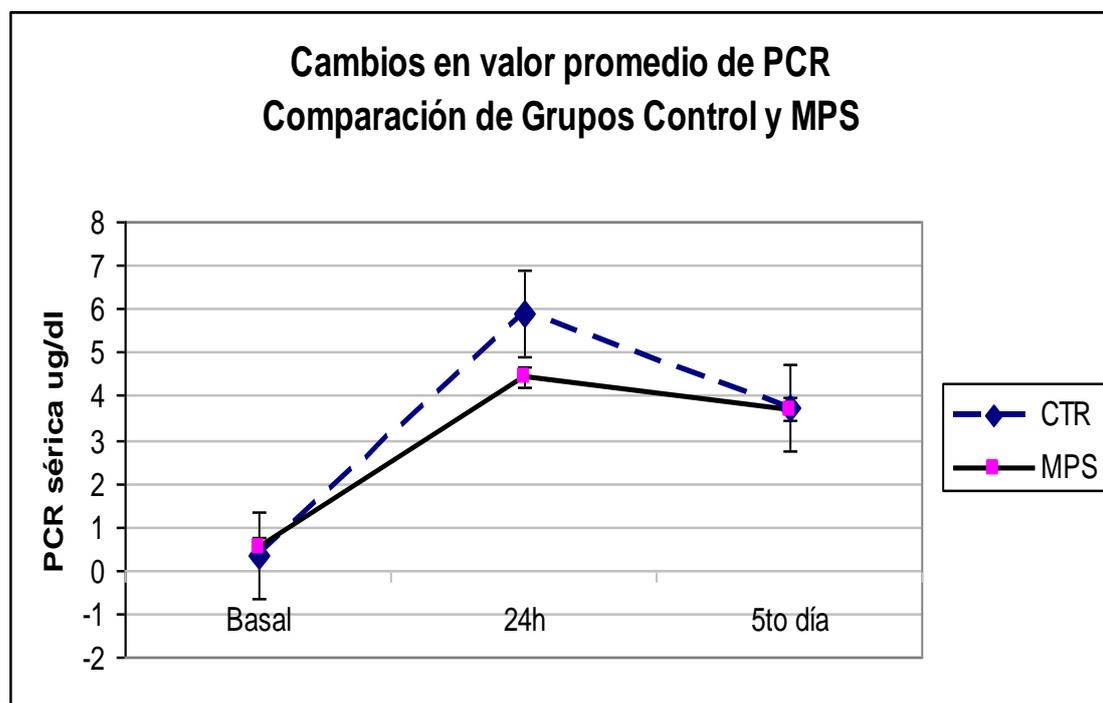
Figura 37.



Fórmula leucocitaria. Linfocitos. Comparación entre los grupos Control y MPS. No hubo diferencia al 5to día del post-operatorio entre los grupos de tratamiento control (CTR) y metilprednisona (MPS) en cuanto a los valores de linfocitos ( $p = 0,2678$ ). Al 5to día del post-operatorio los linfocitos retornan a su valor basal en el grupo control ( $p = 0,5288$ ) pero no en el grupo MPS en el cual su promedio es más bajo con relación al basal ( $p = 0,0004$ ); es decir la linfopenia es más prolongada. Los datos expresan el promedio  $\pm$  desviación estándar.

**Proteína C Reactiva.** Comparación de su cinética en ambos grupos de tratamiento. Al 5to día del PO permaneció elevado el promedio de la PCR sérica con relación a su valor basal ( $p < 0,0001$  muy significativo). A las 24h de acuerdo a lo expresado en figura 23, se se observó una reducción significativa de la PCR a las 24 horas en el grupo MPS con relación al control ( $p = 0,0051$ ), lo cual sugiere modulación de la respuesta inflamatoria estimulada por el estrés quirúrgico; sin embargo a las 120 horas se igualan los valores de esta proteína de fase aguda en los dos grupos de tratamiento (Ver figura 38).

**Figura 38:**



Proteína C Reactiva (PCR). Comparación entre los grupos control (CTR) y metilprednisolona (MPS). No hubo diferencia al 5to día del post-operatorio entre los grupos de tratamiento en cuanto a los valores de PCR ( $p = 0,9352$ ), pero sí a las 24h del PO ( $p = 0,0084$ ). PCR basal vs 5to día del PO: Ctr 0,34 vs 3,75  $\mu\text{g/dL}$   $p < 0,0001$ ; MPS 0,49 vs 3,82  $\mu\text{g/dL}$   $p < 0,0001$  (Fuente Historias clínicas; resultados de laboratorio basal, a las 24h del PO y al 5to día).

**Presencia de fiebre (>1 episodio febril) después de las primeras 72h del postoperatorio (Importancia de variables inmunológicas).** El 32% de los pacientes evaluados presentó al menos un gancho febril mayor a 38,5°C en el período PO; el 5% las primeras 48 horas y el 27% luego de 72 horas. El proceso febril a las 72 horas se presentó en niños menores de 2 años asociado con la elevación de la PCR en >2 mg/dL al 5to día (p= 0,04). Al comparar con pacientes sin fiebre no hubo diferencias en cuanto al tiempo de CEC, la estancia en UCI, ni hospitalaria post-quirúrgica (p=0,1210). La sobrevida de los niños con fiebre fue del 100% (Tabla 4.40).

**Tabla 4.40**

Población total n=104	Fiebre N 28 (27%)	No fiebre N 76 (73%)	P
Edad (años)	1,7 ± 1,8	2,9 ± 2,45	0,0200*
Riesgo quirúrgico (puntaje)	7,64 ± 1,7	7,42± 1,6	0,5062
CC cianógenas (59%)	22 (21%)	39 (38%)	0,0141 *
Tiempo de CEC (min)	90 ± 40	100,8± 57	0,2842
IL-6 a las 24h (pg/mL)	24,7 ± 18,4	21± 17	0,3177
Promedio de leucocitosis 5to día Cls x 10 <sup>3</sup> mm	12430 ± 6491 Min 4870 máx 43500	12140 ± 3486 Min 5230 máx 21900	0,7876
Neutrófilos Cls x 10 <sup>3</sup> mm (5to día)	7,6 ± 6	7,2 ± 5,2	0,7249
Linfocitosis Cls x 10 <sup>3</sup> mm (5to día)	3,11 ± 1,4	4,3 ± 4,7	0,1915
Porcentaje con PCRh >2 µg/dL al 5to día	27 (26%)	30 (29%)	<0,001*
Promedio de PCR (µg/dL) al 5to día	4,81 ± 4,8	4,14 ± 3,2	0,4136
Porcentaje con cultivos positivos luego de 72h (%)	15 (14%)	5 (5%)	<0,0001*
Uso de antibióticos >7 días (%)	27 (26%)	23 (22%)	<0,0001*
Estancia en UCI por más de 72h (%)	9 (9%)	14 (13%)	0,1822
Conexión a VM por más de 72h (%)	9 (9%)	11 (11%)	0,3036
Días de hospitalización post-qx	15 ± 8,7	12 ± 8,7	0,1210
Sobrevida y egreso de alta (97%)	36 (35%)	65 (63%)	0,5497

Pacientes con fiebre, variables clínicas y bioquímicas luego de 72h. Características de los pacientes. UCI: Unidad de cuidados intensivos; VM ventilación mecánica; PCR Proteína C reactiva; IL-6 (Interleuquina 6), CEC circulación extracorpórea. Promedio±DE (Leucocitosis, PCR, neutrofilos, linfocitos al 5to día). Los datos expresan el promedio ± desviación estándar p <0,05 significativo; ns no significativo.

**Características químicas y bioquímicas en los pacientes de los grupos Control (CTR) y metilprednisona (MPS) que presentaron fiebre luego del 5to día.**

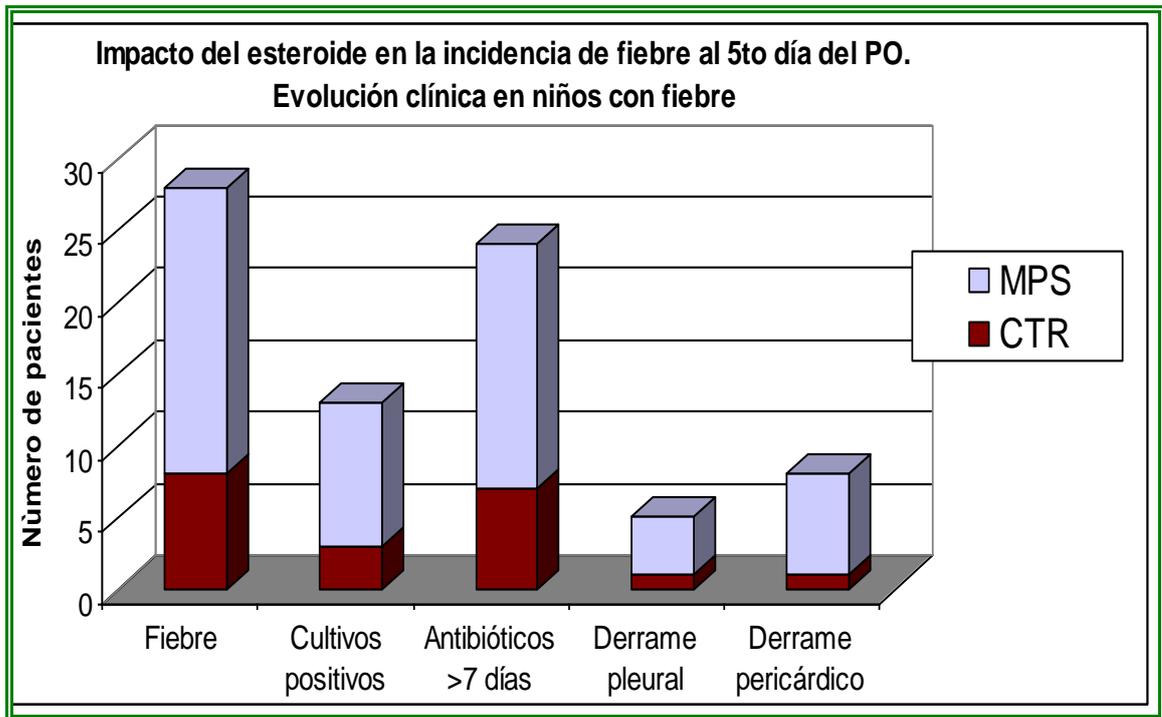
No hubo diferencia entre los grupos de tratamiento en pacientes con fiebre (temp >38,5°C), luego de 72 horas; ni en cuanto a variables bioquímicas al 5to día; ni con relación a la evolución postoperatoria. Sin embargo, fue mayor la estancia hospitalaria post-quirúrgica en niños del grupo MPS con relación al control (p 0,04 significativa) (Ver tabla 4.41).

**Tabla 4.41**

<b>N total 28</b>	<b>CTR</b>	<b>MPS</b>	<b>P</b>
N 28 (27%)	<b>N= 8 (8%)</b>	<b>N= 20 (19%)</b>	0,1843
CC cianógenas (62%)	5 (18%)	16 (57%)	0,3715
Promedio de leucocitosis Cls x 10 <sup>3</sup> mm ± EE	11283 ± 2529 Min 6820 máx 13228	13391 ± 8331 Min 6100 máx 20800	0,4674
Neutrófilos Cls x 10 <sup>3</sup> mm ± EE	6 ± 1,48	8,79 ± 7,8	0,2906
Linfocitosis Cls x 10 <sup>3</sup> mm ± EE	3,20 ± 1,5	3.0 ± 1,5	0,5893
Porcentaje con PCR > 2µg/dL	7 (25%)	13 (46%)	0,3715
Promedio de PCR(µg/dL ) ± EE	5,77 ± 5,4	5,26 ± 5,2	0,8111
Dexametasona en UCI x bloqueo AV (14%)	0 (0%)	4 (14%)	0,2947
Cultivos positivos luego 72h (%)	3 (11%)	10 (36%)	0,6860
Estancia en UCI >72h (%)	1 (4%)	9 (32%)	0,1937
Conexión a VM >72h (%)	2 (7%)	8 (29%)	0,6692
IRB luego de 72h (%)	0 (0%)	3 (8%)	0,2748
Días de hospitalización post-qx	11,7 ± 4,7	18,75 ± 9,54	0,0486*
Reintervención por mediastinitis y plicatura diafragmática (%)	1 (3%)	2 (5%)	1.0

Pacientes con fiebre, variables clínicas y bioquímicas a las 72-120h del post-operatorio. Evolución luego de 72 horas. PCR Proteína C Reactiva; IRB: infección respiratoria baja; VM: ventilación mecánica; Bloqueo AV atrioventricular; UCI Unidad de cuidados intensivos. Nota: la dexametasona se administró luego de la toma de la muestra para evaluación del cortisol. Los niños que recibieron dexametasona antes de este período se excluyeron. Los datos expresan el promedio ± desviación estándar (DE) o error estándar EE. p <0,05 significativo.

Figura 39.



Evolución en pacientes de los grupos control (CTR) y metilprednisolona (MPS) que presentaron fiebre luego de 72 horas del PO. El 27% de los pacientes evaluados presentó al menos un gancho febril en el período mencionado. De ellos el 12,5% (13/104) presentó cultivos positivos (hemocultivo, cultivo de secreción, urocultivo, cultivo de punta de catéter), sin diferencia entre los grupos CTR 3 (11%) – MPS 10 (36%) ( $p=0,6860$  ns), el 23% (23/104) recibió antibióticos de alto espectro por más de 7 días CTR 7 (25%) - MPS 16 (57%) ( $p=1,0$ ), el 4,81 % desarrolló derrame pleural CTR 1% MPS 4% ( $p=0,3895$ ), el 97% con citología sugestiva de transudado y el 7,7% (8/104) derrame pericárdico CTR 1 (4%) MPS 9 (32%) ( $p=0,1937$ ).

**Evolución clínica durante todo el período PO (desde las primeras 12 horas hasta el egreso). Grupos CTR vs MPS.**

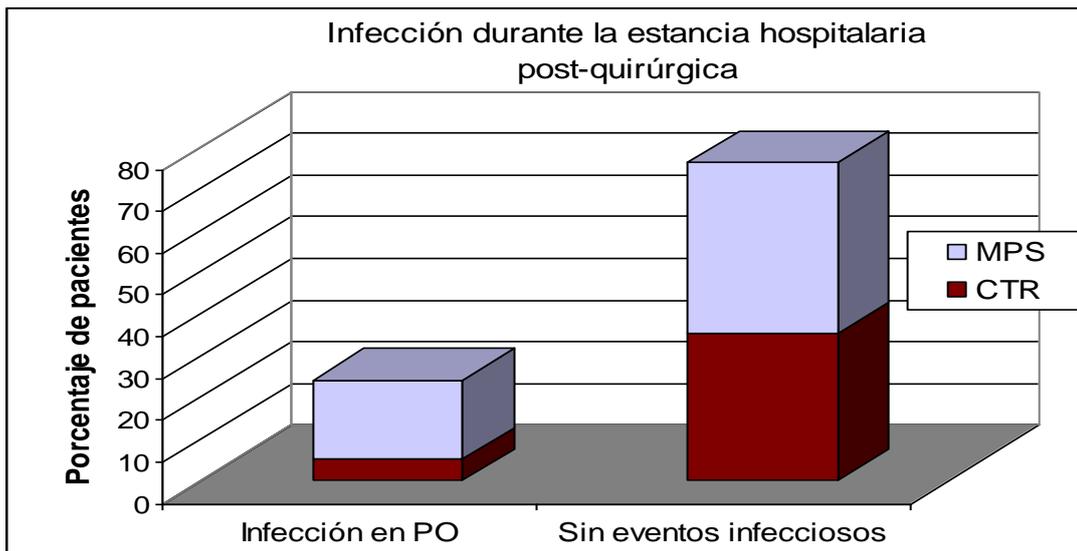
Con relación al grupo CTR en el grupo MPS fue mayor la permanencia en UCI superior a 72 horas y la estancia hospitalaria post-quirúrgica por más de 120 horas (Ver tabla 4.43). También fue mayor la incidencia de complicaciones de tipo infeccioso ( $p=0,01$ ) (figura 40); en especial en pacientes del subgrupo MPS-NO RESP ( $p=0,01$ ) (figura 41). No hubo diferencias, en cuanto al uso de antibióticos por más de 72 horas ( $p<0,05$  ns) excepto en el caso de la piperaciclina tazobactam MPS ( $p= 0,01$ ) (figura 42).

**Tabla 4.42.**

Variables/ Grupo	Control	MPS	P
N total 104	41	63	
Conectado a VM más de 72 horas (%)	6 (6%)	14 (13%)	0,4472
Derrame pleural (%)	10 (10%)	21 (10%)	0,3849
Derrame pericárdico (%)	6 (4%)	22 (8%)	0,06
Atelectasia (%)	4 (4%)	6 (6%)	1.0
Hemotórax (%)	0 (0%)	1 (1%)	1.0
Neumotórax (%)	0 (0%)	4 (4%)	0,1516
IRB (%)	1 (1%)	3 (3%)	1.0
Cultivos bacterianos positivos (%)	5 (5%)	13 (12%)	0,3020
Al menos 1 gancho febril Temp >38,5°C (%)	13 (13%)	23 (22%)	0,6766
Tendencia a Hipotermia Temp. <35,5°C (%)	3 (3%)	6 (6%)	1.0
Vómitos en el PO (%)	1 (1%)	4 (4%)	0,6459
Estancia en UCI más de 120 horas (%)	2 (2%)	12 (12%)	0,0436*
Egreso de alta al 7º día	20 (19%)	26 (25%)	0,5453
Estancia hospitalaria >15 días (%)	8 (8%)	28 (27%)	0,0113*

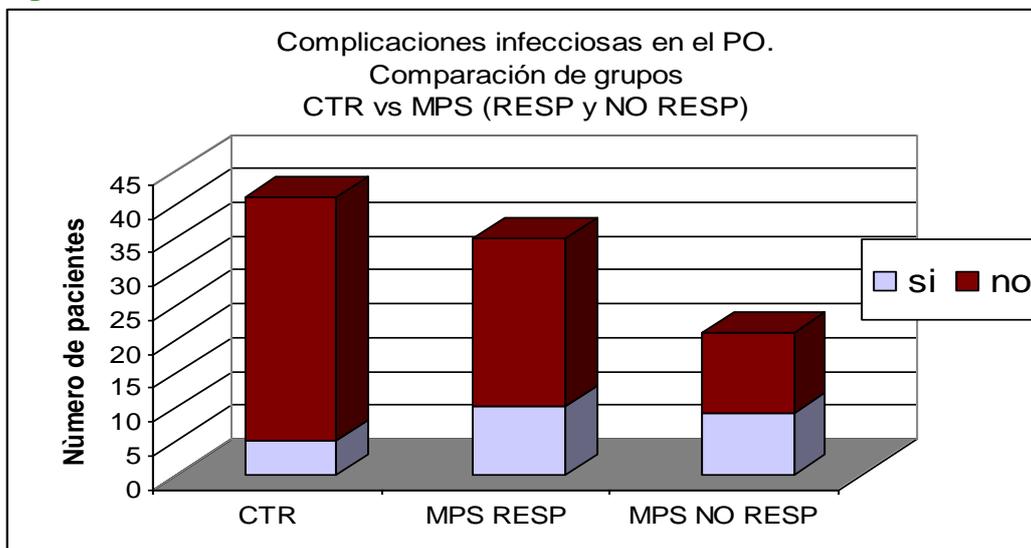
**Variables post-operatorias:** UCI: Unidad de cuidados intensivos. VM: ventilación mecánica. IRB Infección respiratoria baja; PO post-operatorio. Se muestra el promedio  $\pm$  Desviación estándar (DE) (Fuente: Historias clínicas y evaluación de la historia clínica luego de 120 horas del PO. Mayo 2010-Mayo 2011).

**Figura 40.**



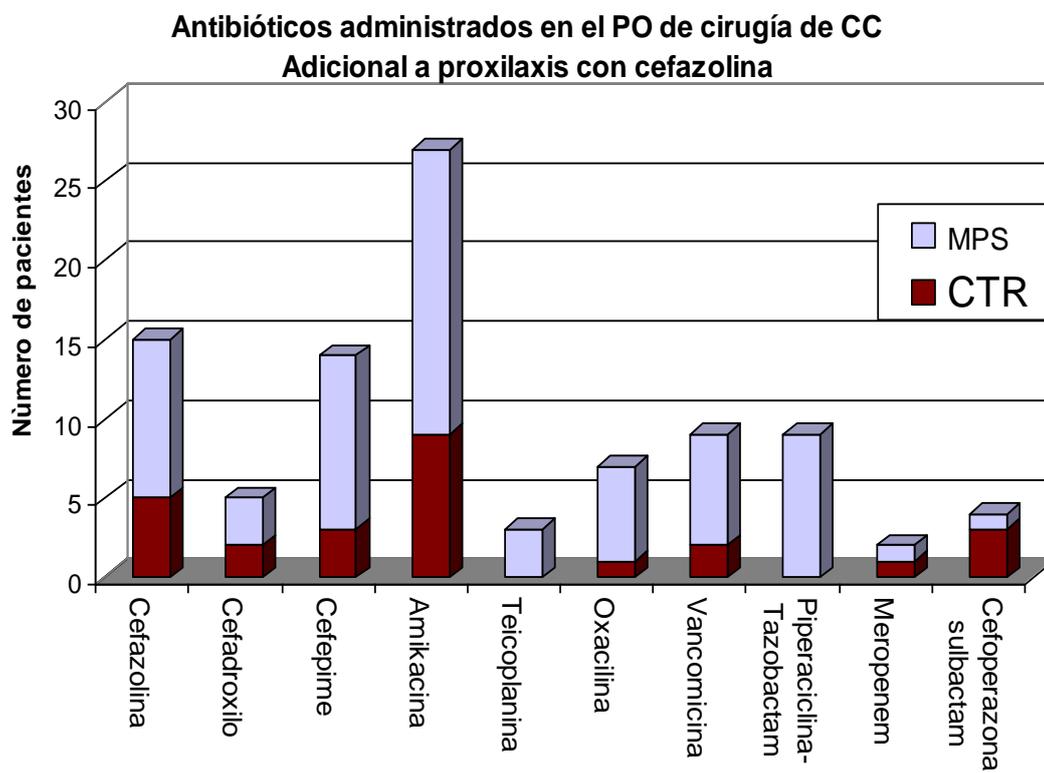
Fue mayor incidencia de complicaciones infecciosas en pacientes del grupo MPS con relación al control: CTR 5% vs MPS 19% ( $p < 0,01$ ). Los datos reflejan el porcentaje.

**Figura 41.**



Comparación del grupo CTR vs MPS (subgrupos MPS-RESP y MPS-NO RESP) en cuanto a la incidencia de infecciones en el post-operatorio. No hubo diferencias en la incidencia de infecciones en el post-operatorio entre el grupo control (CTR) y el subgrupo MPS-RESP (respondedor) ( $p=0,089$ ). Mientras que si se observó diferencia significativa entre el grupo CTR y el subgrupo MPS-NO RESP (no respondedor) ( $p < 0,01$ ). La falta de respuesta al esteroide exógeno pareciera relacionarse con mayor inmunosupresión y tendencia a infecciones. (SI-presentaron infecciones; color azul claro; No: sin eventos infecciosos-color púrpura).

Figura 42:

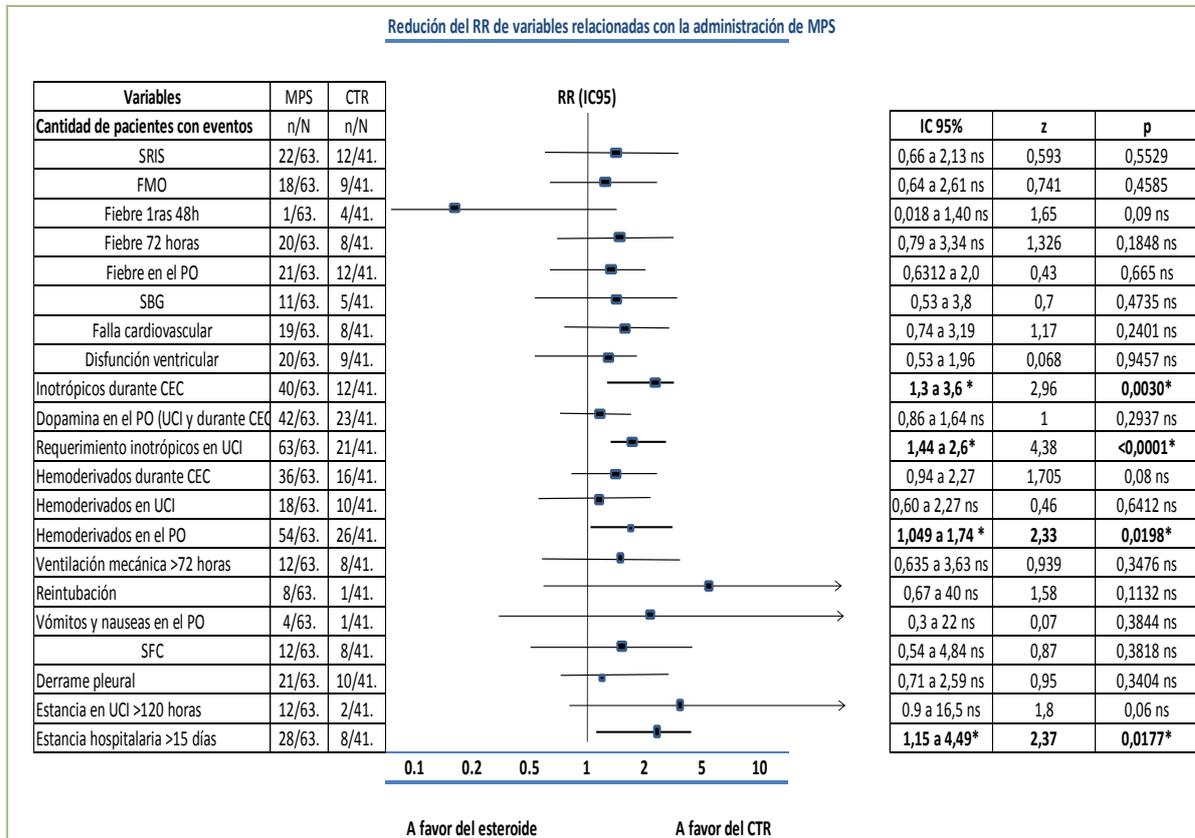


**Uso de antibióticos por más de 72 horas. Comparación entre los grupos Control y MPS.** La pauta antibiótica profiláctica se realiza con cefazolina 250mg/kg IV durante las primeras 48 horas del post-operatorio. El 46% (48/104) de los pacientes recibió adicional a la pauta profiláctica con cefazolina, antibióticos por más de 72 horas, sin diferencia entre los grupos control (CTR) y metilprednisolona (MPS): CTR 15% vs MPS 31% ( $p= 0,3146$ ). La cefazolina indicada en el gráfico indica la administración de este fármaco por más de 72 horas. En el grupo MPS fue mayor el uso de piperaciclina tazobactam ( $p< 0,01$ ) sin diferencia entre los grupos con relación a otros antibióticos ( $p>0,05$ ).

## Evaluación de los efectos beneficiosos y adversos relacionados con el uso profiláctico de metilprednisolona durante la inducción anestésica.

La administración de MPS no redujo en el período PO la incidencia de SRIS, falla multiorgánica, fiebre, SBG, falla cardiovascular, disfunción ventricular, síndrome de fuga capilar, derrame pleural, vómitos o náuseas; ni se asoció a un tiempo más prolongado de VM o estancia en UCI. Sin embargo, fue mayor el RR en el grupo MPS para requerir hemoderivados luego de la CEC y mayor el porcentaje que ameritó aporte inotrópico en UCI. Los pacientes tratados con MPS tuvieron una estancia hospitalaria más prolongada (Ver figura 43).

**Figura 43:**



Riesgo relativo de variables relacionadas con el SRIS. Comparación entre los grupos Control y MPS. RR: riesgo relativo; SRIS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica; FMO: falla multiorgánica; SBG: síndrome de bajo gasto; UCI: Unidad de cuidados intensivos; CEC: circulación extracorpórea; SFC: síndrome de fuga capilar. PO: post-operatorio. CTR: control; MPS metilprednisolona. ns no significativo; \* significativo. Interpretación: RR significativo si el intervalo de confianza IC<sub>95</sub> no cruza el 1.

### Efecto de la MPS en la prevención del SRIS y FMO en el post-operatorio:

La incidencia del SRIS en la población estudiada fue 33% y de FMO del 26%. La administración de MPS no tuvo impacto en la incidencia del SRIS (p 0,6697) ni previno la FMO (p 0,4999) (Ver tabla 4.43)

Tabla 4.43

N total 104	SRIS primeras 48h (33%)	FMO primeras 48 h (26%)
Control	12 (12%)	9 (9%)
MPS	22 (21%)	18 (17%)
p	0,6697	0,4999
Riesgo ocurrencia MPS/CTR	0,01/0,09	0,31/0,19
RR IC <sub>95</sub>	1,19 0,665 a 2,138	1,3 0,645 a 2,613
RA (%) IC <sub>95</sub>	5,65 % -12,58% to 23,89%	6,62% -10,26 a 23,50%
NNT o NND	18 NND	16 NND

Impacto de la administración de MPS 30mg/kg bolo IV, en la incidencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica SRIS y falla multiorgánica FMO las primeras 48h del post-operatorio PO. MPS metilprednisolona; RR: riesgo relativo; RRR: reducción relativa del riesgo; RA riesgo absoluto; IC<sub>95</sub> (intervalo de confianza del 95%); NNT: número necesario a tratar a fin de obtener el efecto beneficioso de la MPS en un paciente; NND: número necesario para observar el efecto adverso (daño) de la MPS en un paciente. ns no significativo. Interpretación: RR significativo si el intervalo de confianza IC<sub>95</sub> no cruza el 1; RA significativo si el intervalo de confianza IC<sub>95</sub> no cambia el signo.

### Efecto de la MPS en la prevención de fiebre en el post-operatorio:

La incidencia de fiebre en todo el período PO fue del 32%; las primeras 48 horas 5% y luego de 72 horas 27%. La administración de MPS no previno de forma significativa la incidencia de fiebre las primeras 48 horas ( $p=0,07$ ), ni en todo el período PO ( $p= 0,8780$ ). Con el tratamiento anti-inflamatorio, no se redujo el RA de presentar fiebre en el PO (tabla 4.44).

Tabla 4.44

N total 104	Fiebre primeras 48h n 5 (5%)	Fiebre luego de 72h n 28 (27%)	Fiebre en el PO N 41 (39%)
Control	4 (4%)	8 (8%)	12 (12%)
MPS	1 (1%)	20 (19%)	21 (20%)
p	0,07 ns	0,1843 ns	0,8296 ns
Riesgo ocurrencia MPS/CTR	0,01/0,09	0,31/0,19	0,33/0,29
RR IC <sub>95</sub>	0,1627 0,018 a 1,40	1,62 0,79 a 3,34	1,138 0,6312 a 2,0
RA (%) IC <sub>95</sub>	8,17 -1,42 a 17,76%	12,23 -4,48 a 28,95%	4,07 -14.09 a 22.22%
NNT o NND	13 NNT	9 NND	25 NND

**Impacto de la administración de MPS en la incidencia de fiebre en el post-operatorio.** MPS metilprednisolona; RR: riesgo relativo; RA riesgo absoluto; IC<sub>95</sub> intervalo de confianza del 95%; NNT: número necesario a tratar a fin de obtener el efecto beneficioso de la MPS en un paciente; NND: número necesario para observar el efecto adverso (daño) de la MPS en un paciente. ns no significativo. Interpretación: RR significativo si el intervalo de confianza IC<sub>95</sub> no cruza el 1; RA significativo si el intervalo de confianza IC<sub>95</sub> no cambia el signo.

**Efecto de la MPS en la prevención del Síndrome de bajo gasto cardíaco (SBG), Disfunción ventricular moderada a severa y Falla cardíaca.**

La administración de MPS no previno de forma significativa la incidencia del SBG, falla cardiovascular, ni de disfunción ventricular moderada y severa. De forma contraria, incrementa el RA pero no de forma significativa (Ver tabla 4.45).

**Tabla 4.45**

<b>N total 104</b>	<b>SBG 48h n 16 (15%)</b>	<b>Falla cardiovascular * n 27 (26%)</b>	<b>Disfunción ventricular moderada y severa n 29 (28%)</b>
<b>Control</b>	5 (5%)	8 (8%)	9 (20%)
<b>MPS</b>	11 (11%)	19 (18%)	20 (19%)
<b>p</b>	0,5830 ns	0,2596 ns	0,3715 ns
<b>Riesgo ocurrencia MPS/CTR</b>	0,17/0,12	0,30/0,19	0,31/0,21
<b>RR IC<sub>95</sub></b>	1,43 0,53 a 3,8	1,54 0,74 a 3,19	1,02 0,53 a 1,96
<b>RA% IC<sub>95</sub></b>	5,27 -8.45 a 18.98%	10,65 -5,95 a 27,25	9,79 -7.31 a 26.90%
<b>NNT o NND</b>	19 NND	10 NND	11 NND

Impacto de la administración de MPS en la incidencia de disfunción cardíaca en el post-operatorio. MPS metilprednisolona; RR: riesgo relativo; RA riesgo absoluto; IC<sub>95</sub> (intervalo de confianza del 95%); NNT: número necesario a tratar a fin de obtener el efecto beneficioso de la MPS en un paciente; NND: número necesario para observar el efecto adverso (daño) de la MPS en un paciente. ns no significativo. Interpretación: RR significativo si el intervalo de confianza IC<sub>95</sub> no cruza el 1; RA significativo si el intervalo de confianza IC<sub>95</sub> no cambia el signo. \***Nota:** El diagnóstico de falla cardiovascular se realizó en base a Criterios del Panel de Expertos en SRIS y falla orgánica de tipo cardiovascular (Goldstein y col.,2005; Dellinger y col.,2008); mientras que el diagnóstico de disfunción ventricular se basó en el informe o nota realizada en la historia clínica por los cardiólogos infantiles que realizaron el ecocardiograma control las primeras 48h del post-operatorio.

## Efecto de la MPS en reducir el requerimiento de agentes inotrópicos y vasopresores.

La administración de MPS no previno el requerimiento de agentes inotrópicos (adrenalina, dobutamina, milrinone y digoxina) ni de fármacos vasoactivos (dopamina) durante el PO (Ver tabla 4.46), de forma contraria, se incrementa el uso de estos fármacos durante la CEC (p 0,001) con aumento significativo del RA. Fue elevado el uso de inotrópicos en UCI, en pacientes tratados con MPS (p<0,0001).

**Tabla 4.46**

N total 104	Farmacos inotrópicos durante CEC (50%)	Uso de Dopamina en CEC y UCI (63%)	Inotrópicos en UCI (81%)
Control	12 (12%)	23 (22%)	21 (20%)
MPS	40 (38%)	42 (40%)	63 (61%)
p	0,0012*	0,3054	<0,0001
Riesgo ocurrencia MPS/CTR	0,63/0,29	0,66/0,56	1.0 /0,51
RR IC <sub>95</sub>	2.16 1,3 a 3,6	1,18 0,86 a 1,64	1,94 1,44 a 2,6
RA% IC <sub>95</sub>	34,22 15,91 a 52,54%	10,53 -8.57 a 29.71%	48,78 33.48 a 64.08%
NNT o NND IC <sub>95</sub>	3 NND 1.9 a 6.3	10 NND	3 NND 1.6 a 3

Impacto de la administración de MPS en cuanto a la reducción del uso de fármacos inotrópicos y vasoactivos durante las primeras 72h del post-operatorio (PO). MPS metilprednisolona; RR: riesgo relativo; RA riesgo absoluto; IC<sub>95</sub> (intervalo de confianza del 95%); NNT: número necesario a tratar a fin de obtener el efecto beneficioso de la MPS en un paciente; NND: número necesario para observar el efecto adverso (daño) de la MPS en un paciente. ns no significativo. Interpretación: RR significativo si el intervalo de confianza IC<sub>95</sub> no cruza el 1; NNT o NND significativo si el intervalo de confianza IC<sub>95</sub> no cambia el signo del %. RA significativo si el intervalo de confianza IC<sub>95</sub> no cambia el signo. \* Significativo; ns no significativo (Registro hoja de anestesia y planilla de Enfermería en UCI. Hospital Cardiológico Infantil Mayo 2010 a Mayo 2011).

### Efecto de la MPS en reducir el requerimiento de hemoderivados.

La administración de MPS no previno de forma significativa el requerimiento de hemoderivados durante la CEC, ni en el transcurso de la estancia en UCI. Fue mayor el porcentaje de pacientes del grupo MPS con relación al control que fue transfundido con hemoderivados en el PO (p 0,01) con un incremento significativo del RR en 1,35 y del RA en 22,30% (Ver tabla 4.47).

**Tabla 4.47**

N total 104	Requirió hemoderivados durante CEC (50%)	Requirió hemoderivados en la UCI (27%)	Requerimiento hemoderivados PO (77%)
<b>Control</b>	16 (15%)	10 (10%)	26 (25%)
<b>MPS</b>	36 (35%)	18 (17%)	54 (52%)
<b>p</b>	0,1079	0,8214	0,0160*
<b>Riesgo ocurrencia MPS/CTR</b>	0,57/0,4	0,28/0,24	0,85/0,63
<b>RR IC<sub>95</sub></b>	1,46 0,94 a 2,27	1,17 0,60 a 2,27	1,35 1,049 a 1,74
<b>RRA% IC<sub>95</sub></b>	18,12 -1.18 a 37.41%	4,18 -13.06 a 21.42%	22,30 5.21 a 39.39%
<b>NNT o NND IC<sub>95</sub></b>	6 NND	24 NND	5 NND 2,5 a 19,2%

Impacto de la administración de MPS metilprednisolona en la reducción del requerimiento de hemoderivados en >50mL el post-operatorio. No incluye transfusión antes de la circulación extracorpórea (CEC). RR: riesgo relativo; RA riesgo absoluto; IC95 (intervalo de confianza del 95%); NNT: número necesario a tratar a fin de obtener el efecto beneficioso de la MPS en un paciente; NND: número necesario para observar el efecto adverso (daño) de la MPS en un paciente. ns no significativo. Interpretación: RR significativo si el intervalo de confianza IC<sub>95</sub> no cruza el 1; RRA significativo si el intervalo de confianza IC<sub>95</sub> no cambia el signo. ns no significativo (Registro hoja de anestesia y planilla de Enfermería en UCI. Hospital Cardiológico Infantil Mayo 2010 a Mayo 2011)

**Efecto de la MPS sobre la necesidad de soporte ventilatorio, la extubación temprana y la reintubación.**

La administración de MPS no previno el requerimiento de ventilación mecánica por más de 72 horas ( $p=0,4472$ ), ni se asoció con la extubación de los pacientes durante las primeras 48 horas del PO ( $p= 0,2596$ ). El riesgo absoluto (RA) a reintubar al paciente, se incrementó de forma significativa en pacientes del grupo MPS; sin embargo no hubo diferencia en el RR (Ver tabla 4.48).

**Tabla 4.48**

N total 104	Extubación primeras 48 horas del PO (74%)	Ventilación mecánica más de 72 horas (19%)	Reintubación (9%)
<b>Control</b>	33 (32%)	6 (6%)	1 (1%)
<b>MPS</b>	44 (42%)	14 (13%)	8 (8%)
<b>p</b>	0,2596	0,4472	0,0847
<b>Riesgo ocurrencia MPS/CTR</b>	0,7/0,8	0,22/0,14	0.12/0,02
<b>RR IC<sub>95</sub></b>	0,86 0,69 to 1,8	1,51 0,63 a 3,63	5,20 0,67 a 40
<b>RA% IC<sub>95</sub></b>	10,65 -5,95 a 27,25	7,59 -7.33 a 22.50	10,26 0.78 a 19.74
<b>NNT o NND IC<sub>95</sub></b>	10 NNT	14 NND	10 NND 5.1 a 128.5

Impacto de la administración de la metilprednisolona MPS en la prevención de la ventilación mecánica por tiempo prolongado (más de 72 horas). RR: riesgo relativo; RA: riesgo absoluto; IC<sub>95</sub> (intervalo de confianza del 95%); NNT: número necesario a tratar a fin de obtener el efecto beneficioso de la MPS en un paciente; NND: número necesario para observar el efecto adverso (daño) de la MPS en un paciente. ns no significativo. Interpretación: RR significativo si el intervalo de confianza IC<sub>95</sub> no cruza el 1; RA significativo si el intervalo de confianza IC<sub>95</sub> no cambia el signo.

**Efecto de la MPS en la prevención de náuseas y vómitos en el período post-operatorio y en la incidencia de derrame pericárdico y pleural.**

La administración de MPS no previno la incidencia de náuseas y vómitos las primeras 48h del período PO ( $p= 0,6459$ ). Tampoco previno la incidencia de derrame pleural, ni el SFC (ver tabla 4.49).

**Tabla 4.49**

<b>N total 104</b>	<b>Vómitos, náuseas en el PO (%)</b>	<b>SFC (%)</b>	<b>Derrame pleural (%)</b>
<b>Control</b>	1 (1%)	4 (4%)	10 (10%)
<b>MPS</b>	4 (4%)	10 (10%)	21 (23%)
<b>p</b>	0.6459	0,5579	0,3849
<b>Riesgo ocurrencia MPS/CTR</b>	0,06/0,02	0,15/0,09	0,33/0,24
<b>RR IC<sub>95</sub></b>	2,6 0,3 a 22	1,62 0,54 a 4,84	1,36 0,71 a 2,59
<b>RA% IC<sub>95</sub></b>	8,17 -1.42 a 17.76	6,12 -6.69 a 18.92	8,94 -8.62 a 26.50
<b>NNT o NND</b>	25 NND	17 NND	12 NND

Impacto de la administración de MPS metilprednisolona en la incidencia de vómitos, náuseas, SFC en el post-operatorio; RR: riesgo relativo; RA riesgo absoluto; IC<sub>95</sub> (intervalo de confianza del 95%); NNT: número necesario a tratar a fin de obtener el efecto beneficioso de la MPS en un paciente. NND: número necesario para observar el efecto adverso (daño) de la MPS en un paciente. ns no significativo. Interpretación: RR significativo si el intervalo de confianza IC<sub>95</sub> no cruza el 1; RA significativo si el intervalo de confianza IC<sub>95</sub> no cambia el signo.

**Efecto de la MPS sobre el tiempo de estancia en UCI y en hospitalización.**

Fue mayor el porcentaje de pacientes del grupo MPS que permaneció en UCI más de 120 horas (p 0,0436 significativo) y en hospitalización por más de 15 días (p 0,0113 significativo) con un incremento del RA significativo para ambas variables. En el grupo tratado con esteroide, fue significativo el RR a una estancia hospitalaria más prolongada pero no a mayor permanencia en UCI (Ver tabla 4.50).

**Tabla 4.50**

<b>N total 104</b>	<b>Estancia en UCI &gt;120 horas (%)</b>	<b>Estancia hospitalaria &gt;15 días (%)</b>
<b>Control</b>	2 (2%)	8 (8%)
<b>MPS</b>	12 (12%)	28 (27%)
<b>p</b>	0,0436	0,0113
<b>Riesgo ocurrencia MPS/CTR</b>	0,19/0,04	0,44/0,19
<b>RR IC<sub>95</sub></b>	3,9 0,9 a 16,5	2,27 1,15 a 4,49
<b>RA% IC<sub>95</sub></b>	14,17 2,44 a 25,90	24,93 7,68 a 42,19
<b>NNT o NND</b>	8 NND 3,9 a 40,9	5 NND 2,4 a 13

**Impacto de la administración de MPS en la incidencia estancia hospitalaria en el post-operatorio de cirugía de cardiopatías congénitas.** MPS metilprednisolona; RR: riesgo relativo; RA riesgo absoluto; IC95 (intervalo de confianza del 95%); NNT: número necesario a tratar a fin de obtener el efecto beneficioso de la MPS en un paciente NND: número necesario para observar el efecto adverso (daño) de la MPS en un paciente. ns no significativo. Interpretación: RR significativo si el intervalo de confianza IC<sub>95</sub> no cruza el 1; RA significativo si el intervalo de confianza IC<sub>95</sub> no cambia el signo.

## **IMPACTO DE LA METILPREDNISOLONA EN LA EVOLUCION CLINICA Y BIOQUIMICA DE PACIENTES CON TETRALOGIA DE FALLOT (TOF) Y COMUNICACIÓN INTERVENTRICULAR (CIV) TIPO II Y CIV PERIMEMBRANOSA.**

En nuestras condiciones no se observó el efecto beneficioso de la administración de MPS, ni en la modulación de la respuesta inflamatoria, ni en la evolución clínica PO. Sin embargo, se consideró pertinente evaluar el impacto de la administración de la MPS en comparación con el control, en un solo tipo de CC cianógena y un tipo de CC acianógena. Se escogió la TOF la CC cianógena que con mayor frecuencia se presentó en la población incluida y la CIV tipo II y CIV perimembranosa, el defecto septal más frecuente.

### **Evolución en pacientes post-operados de TOF. Grupos CTR vs MPS.**

En 16 niños PO de TOF, no se observaron diferencias entre los grupos CTR y MPS en cuanto a variables pre-quirúrgicas (edad, riesgo quirúrgico), ni en cuanto a los tiempos de CEC y pinzamiento aórtico (Tabla 4.52). El 75% fue operado de corrección total de TOF por técnica de ventriculotomía, CTR 5 (37%) MPS 7 (44%) ( $p = 1.0$ ). Se mantiene la tendencia en el grupo MPS a un mayor requerimiento de hemoderivados durante la CEC ( $p = 0,08$  no significativa). Al sumar la cantidad de niños que recibió hemoderivados durante la CEC y en su estancia en UCI, se observó que a pesar del pequeño número de pacientes, fue significativo el porcentaje que requirió transfusión de hemoderivados (más de 60mL) en el post-operatorio MPS 10/10 (63%) vs CTR 2/6 (13%) ( $p = 0,01$ ; RR 0,33 IC<sub>95</sub> 0,1075 a 1,034). No hubo diferencias, en cuanto al tiempo de ventilación mecánica, ni en la proporción de pacientes que requirió ventilación invasiva por tiempo prolongado; ni en cuanto al requerimiento de inotrópicos. Fue significativo en el grupo MPS, el porcentaje de pacientes PO de TOF que permaneció hospitalizado por más de 15 días. En pacientes con TOF la MPS no previno la incidencia de SRIS, ni se observó reducción de parámetros proinflamatorios IL-6, PCR, ni leucocitosis a las 24h. No hubo diferencia en cuanto al valor de cortisol sérico a las 24h del PO entre los grupos de tratamiento ( $p = 0,3698$ ) (Ver tablas 4.53 y 4.54).

**Tabla 4.53**

<b>n=16</b>	<b>CTR</b>	<b>MPS</b>	<b>P</b>
15%	6 (6%)	10 (10%)	1.0
Edad (años)	2,23 ± 1,6	1,9 ± 1,0	0,6509
Peso (kg)	10,9 ± 2,6	10 ± 1,9	0,4485
EA Riesgo quirúrgico (puntaje)	8 ± 0	7,98± 1,17	DE 0
Tiempo de CEC (min)	130 ± 74	109 ± 59	0,5569
Tiempo de pinzamiento aórtico (min)	108 ± 68	84± 56	0,4551
Requirió hemoderivados >50mL durante CEC (%)	1 (7%)	8 (53%)	0,08
Gasto drenaje UCI (mL/kg/24h)	0,89 ± 0,7	1,7± 1,2	0,1451
Porcentaje que ameritó inotrópicos durante CEC	5 (28%)	8 (44%)	0,6148
Inotrópicos en UCI (%)	4 (25%)	10 (63%)	0,1250
Horas de apoyo Vasoactivo e inotrópico ± DE	54 ± 36	53 ± 44	0,9721
FC (lpm) ± DE	128 ± 9	126 ± 14	0,7262
PAM (mmHg) ± DE	64 ± 8,4	67 ± 10	0,5652
SBG (38%)	2 (13%)	4 (25%)	0,5879
Disfunción cardíaca (%)	3 (19%)	7 (44%)	0,6066
FEVD TAPSE 24-48h (%)	40,6 ± 16	27,35 ± 11	0,1483
FEVI SIMPSON 24-48h (%)	70,3 ± 6,9	57,7± 6,9	0,057
SRIS (25%)	0 (0%)	4 (25%)	0,2325
Horas en VM ± DE	29,6 ± 37	66± 80	0,3160
Conexión a VM más de 72h (%)	1 (6%)	4 (25%)	0,5879
Horas en UCI ± DE	44,3 ± 51	81± 76	0,2782
Estancia en UCI más de 120h (%)	0 (0%)	4 (25%)	0,2335
Días de hospitalización post-qx	9 ± 3,4	15 ± 9	0,1619
Hospitalizados más 15 días (%)	0 (0%)	5 (33%)	0,044 *
Sobrevida y egreso de alta (%)	6 (38%)	9 (56%)	0,5497

Variables pre-operatorias y evolución en pacientes operados de TOF MPS metilprednisolona; VM ventilación mecánica, pulsaciones por minuto; síndrome de bajo gasto (SBG), frecuencia cardíaca (FC), presión arterial media (PAM), SRIS síndrome de respuesta inflamatoria, Función ventrículo izquierdo (FEVI), derecho (FEVD).

**Tabla 4.54**

n=16	Control n 6	MPS n 10	P
Glicemia sérica a las 24h (mg/dL) ± DE	130 ± 36	163 ± 39	0,1261
Cortisol a las 24h (µg/dL) ± DE	43,59 ± 25	25,15± 17	0,3698
Porcentaje de pacientes con leucocitosis 2DE x encima del promedio para edad (%)	3 (20%)	5 (33%)	1.0
Promedio de leucocitosis Cls/mm <sup>3</sup> ± EE	15319 ± 2347	16169 ± 1724	0,7715
Promedio de PCR (mg/dL) ± EE	4,7 ± 1,48	4,46 ± 0,67	0,8716
Promedio de IL-6 (pg/mL) ± EE	43 ± 6	34 ± 11	0,5395

Pacientes postoperados de TOF. Grupos CONTROL VS MPS. Variables bioquímicas primeras 24h. IL-6: interleuquina 6; Proteína C reactiva: PCR; Todos los datos indican promedio ± desviación estándar (DE) o error estándar (EE).Control vs metilprednisolona (MPS)  $p < 0,05^*$  significativo (Fuente: Historias clínicas. Mayo 2010 a mayo 2011).

**Evolución en pacientes post-operados de CIV por técnica de ventriculotomía. Grupos CTR vs MPS.** En 26 niños con CIV tipo II y CIV perimembranosa, tampoco se observó diferencias entre los grupos CTR y MPS, en cuanto a variables demográficas, riesgo quirúrgico, tiempo de conexión al circuito de CEC Un solo paciente del grupo CTR (4%) requirió inotrópicos durante la CEC y se le realizó estudio ecocardiográfico las primeras 48h del PO, por lo que no se pudo comparar con el grupo MPS (15%). Ningún paciente del grupo CTR ameritó inotrópicos durante su estancia en UCI (Ver tabla 4.55). Al igual que en niños con TOF, en pacientes pediátricos con CIV tipo II y CIV perimembranosa, la administración de MPS durante la inducción anestésica no previno la incidencia del SRIS. Sin embargo, a diferencia de los pacientes con TOF, en los pacientes operados de CIV si se observó el efecto inhibitorio de la MPS sobre el cortisol sérico a las 24h del PO ( $p 0,0185$  significativo) (Ver tabla 4.56)

**Tabla 4.55**

n=26	CTR	MPS	P
25%	12 (12%)	14 (13%)	1.0
Edad (años)	2,47 ± 2	1,99 ± 1,88	0,5358
Peso (kg)	10,46 ± 4,3	8,56 ± 3,6	0,2396
EA Riesgo quirúrgico (puntaje)	6,6 ± 0,8	6,25± 0,5	0,2065
Tiempo de CEC (min)	62,5 ± 18	77 ± 45	0,2971
Tiempo de PAo (min)	43 ± 16	46,8± 26	0,6835
Requirió hemoderivados >50mL durante CEC (%)	6 (23%)	10 (38%)	0,4216
Gasto drenaje UCI (mL/kg/24h)	0,74 ± 0,6	1,17± 0,7	0,1842
Porcentaje que ameritó inotrópicos durante CEC	1 (4%)	4 (15%)	0,3304
Inotrópicos en UCI (%)	0 (0%)	4 (15%)	0,1001
Horas de apoyo Inotrópico en UCI ± EE	0	66 ± 11	Un valor es 0
FC (ppm) ± DE	120 ± 11	127,6 ± 26	0,8062
PAM (mmHg)± DE	75 ± 11	72,9 ± 6	0,4259
SBG (%)	0 (0%)	0 (0%)	0
Disfunción cardíaca (%)	1 (4%)	4 (5%)	0,3304
FEVD TAPSE 24-48h (%)	22%	27,2 ± 4,6 %	Pocos datos
FEVI SIMPSON 24-48h (%)	68%	54,45± 2,9	Pocos datos
SRIS (%)	0 (0%)	2 (13%)	0,05
Horas en VM ± EE	13,16± 7,8	18,6± 7,75	0,6267
Horas en UCI ± DE	24,8 ± 3,5	36,8± 27,6	0,1486
Estancia en UCI > 48h (%)	0 (0%)	4 (15%)	0,1001
Días de hospitalización post-qx	11,36 ± 2	13 ± 3,5	0,7001
Hospitalizados más 15 días (%)	2 (8%)	4 (15%)	0,6522

Variables pre-operatorias y evolución en pacientes operados de Comunicación interventricular tipo II y CIV perimembranosa. MPS metilprednisolona; VM ventilación mecánica, pulsaciones por minuto; síndrome de bajo gasto (SBG), frecuencia cardíaca (FC), presión arterial media (PAM), SRIS síndrome de respuesta inflamatoria, Función ventrículo izquierdo (FEVI), derecho (FEVD).CIV: comunicación interventricular.

**Tabla 4.56**

n=26	Control n 12	MPS n 14	P
Glicemia sérica a las 24h (mg/dL)	130 ± 36	163 ± 39	0,1261
Cortisol a las 24h (µg/dL)	20,29 ± 4,2	7,9 ± 2,7	0,0185 *
Porcentaje de pacientes con leucocitosis 2DE x encima del promedio para edad (%)	0 (0%)	4 (15%)	0.1001
Promedio de leucocitosis CIs /mm <sup>3</sup> ± EE	14.198 ± 1.194	17.523 ± 1226	0,0645
Promedio de PCR (mg/dL) ± EE	7,22 ± 0,9	5,38 ± 0,8	0,1561
Promedio de IL-6 (pg/mL) ± EE	30,45 ± 27	17,8 ± 11	0,2247

Pacientes postoperados de CIV tipo II y Perimembranosa. Grupos CONTROL VS MPS. Variables bioquímicas primeras 24h. CIV: comunicación interventricular. IL-6: interleuquina 6; Proteína C reactiva: PCR; Todos los datos indican promedio ±DE o error estándar (EE).Control vs metilprednisolona (MPS) p<0,05 \* significativo; ns no significativo (Fuente: Historias clínicas. Mayo 2010 a mayo 2011).

## **DISCUSION**

### **ANALISIS CUALITATIVO DE LOS RESULTADOS.**

El objetivo principal de los estudios de eficacia de medicamentos es evaluar el uso racional y la seguridad de los fármacos, garantizando la ausencia de sesgos, con la intención de mejorar la calidad de la farmacoterapia (Laporte, 2001). El presente estudio clínico controlado, se realizó en el Hospital Cardiológico Infantil Latinoamericano Dr. Gilberto Rodríguez Ochoa, con el fin de evaluar la eficacia del uso profiláctico de esteroides durante la inducción anestésica en la cirugía pediátrica de cardiopatías congénitas. Esta pauta terapéutica utilizada por muchos anesthesiólogos cardiovasculares en el mundo, ha sido controversial en cuanto a su beneficio clínico, a pesar de la modulación inmunológica descrita por diferentes autores (Bronicky y col., 2000; Schroeder, 2003). La hipótesis nula en el presente estudio, fue que no existía diferencia en cuanto a la evolución clínica PO de cirugía de cardiopatías congénitas, al administrar o no esteroides durante la inducción anestésica. La hipótesis alternativa, se basó en que la MPS administrada a dosis de 30mg/kg IV es eficaz en reducir la respuesta inflamatoria (modulación de la leucocitosis, PCR e IL-6) lo cual se traduce en menor liberación de mediadores proinflamatorios, EROS, elastasa del neutrófilo y con ello, reducción de la permeabilidad capilar, mejor oxigenación tisular, extubación más temprana y desde el punto de vista hemodinámico menor requerimiento de agentes vasoactivos e inotrópicos, un egreso precoz de la UCI y menor tiempo de hospitalización (Wan y col.,1999). Esto equivale en terminos de eficacia a una evolución clínica más favorable con relación al grupo control. Estas variables dependen de la complejidad de

la cardiopatía congénita y del procedimiento quirúrgico (Wheeler y col., 2009), por lo que se consideró para el análisis de los resultados obtenidos, estratificar las diferencias en la evolución PO que presentaron los niños portadores de CC cianógenas, en quienes la evolución es más tórpida, con relación a los pacientes con CC acianógenas. También se tomó en cuenta la variabilidad individual de cada paciente, su grupo etario, el tratamiento farmacológico previo al ingreso y las complicaciones asociadas a la cardiopatía de base (ej presencia de ICC, disfunción ventricular severa, HTP, etc). Es conocido que la vida media plasmática de la MPS es de 4 horas y su vida media tisular de 36 horas (Schimmer y col., 1996). Por lo tanto a las 48h de ser administrada la MPS ya ha ocurrido su eliminación plasmática total (más de 4 vidas medias de la MPS). Sin embargo, se registró el impacto de su administración durante la inducción anestésica en la prevención de complicaciones asociadas con una respuesta inflamatoria tórpida y la evolución en períodos posteriores. Se evaluaron las condiciones clínicas y bioquímicas en diferentes momentos: condición basal antes de la cirugía, b) a la salida de CEC, c) las primeras 24-48 horas y d) al 5to día del post-operatorio (120 horas) hasta el egreso del paciente. Se muestra un resumen de las variables beneficiosas y adversas relacionadas con el uso de MPS durante la inducción anestésica. Finalizando con la comparación del uso de este fármaco en un tipo de CC acianógena (CIV tipo II) y cianógena TOF.

### **Condición del paciente antes de la cirugía .**

Es conocido que factores como la edad neonatal o menor de un año, el peso corporal menor de 7kg, el uso de agentes inotrópicos, ventilación mecánica y la presencia de complicaciones infecciosas previas a la cirugía inciden en el riesgo de una estancia más prolongada en UCI y mayor tiempo de conexión a VM en el PO de CC (Wheeler y col., 2009; López Herce y col., 2008). Tomando en cuenta lo antes mencionado y a fin de homogeneizar las variables se incluyeron en el estudio solo niños programados para cirugía electiva y no a los menores de 6 meses, provenientes de la UCI o con infecciones previas. Nuestros resultados demuestran que el riesgo quirúrgico, la edad y el peso fueron similares entre los grupos CTR y MPS; con 34% de lactantes menores de un año del distribuidos de forma uniforme entre los dos grupos de tratamiento (tabla 4.1). Tampoco fue diferente entre los grupos el porcentaje de niños portadores de CC cianógenas (54%); síndrome de Down (15%), HTP (34%), falla cardiaca (20%); cada uno de estos factores relacionados en estudios anteriores con una evolución PO tórpida (Wheeler y col., 2009; Mittnacht y col., 2008; Hôvels y col., 2002). En uno de los principales estudios que avalan el uso profiláctico de esteroides (Bronicky y col., 2000), se observó que la edad mínima de los 14 niños del grupo control fue de dos meses en comparación con nueve meses en los 15 pacientes tratado con esteroides. Este es un sesgo importante por los factores antes mencionados. Se han descrito diferencias en el comportamiento inmunológico entre pacientes pediátricos de diferentes grupos etéreos (Seghane y col., 2002; Kozik, 2006; Sun y col., 2009), por lo cual se sugiere estratificar los mismos por edades al realizar estudios de este tipo.

## **Características de la técnica de CEC y anestesia multimodal**

En el análisis de estos resultados, se colocó el énfasis en identificar las posibles diferencias en la técnica de CEC que pudiesen tener impacto en la evolución PO de los pacientes. El tiempo promedio de CEC, pinzamiento aórtico, el tipo de oxigenadores de membrana, filtración y solución de cardioplegia utilizados, así como la temperatura del procedimiento son similares entre los grupos de tratamiento (tabla 4.4). A fin de homogeneizar las variables se evaluó por separado, en cada grupo (CTR y MPS) a los pacientes con CC cianógenas, en vista de que al comparar el procedimiento en CC acianógenas, se observó que poseen mayor riesgo quirúrgico y es más prolongado el tiempo de conexión al circuito de CEC (tabla 4.5 y figura 3). La complejidad quirúrgica se asoció con mayor tiempo de conexión al CEC y estancia en UCI (figuras 5a y 5b). El tiempo de pinzamiento aórtico y CEC que reportamos en este trabajo en 55 niños con CC cianógenas, es similar al reportado en 29 niños por Schroeder (2003), uno de los estudios que avalan el uso de esteroides más citados por los textos de anestesia cardiovascular pediátrica (Gravlee, 2008; Androupoulos, 2005; Paladino, 2008). Sin embargo, ese estudio no incluyó un grupo control, por lo que es imposible comparar los resultados relacionados con la administración de MPS (Schroeder, 2003). A diferencia de otros estudios (Buttler y col., 1996; Chew y col., 2001; Jensen y col., 2003), en el presente trabajo, no se observó correlación entre el tiempo de conexión al circuito de CEC y el aumento de cortisol sérico, IL-6 e hiperglicemia a las 24 horas (anexo 5), lo cual pareciese sugerir que las técnicas de anestesia multimodal y de perfusión utilizadas en

el Hospital Cardiológico Infantil Latinoamericano Dr. Gilberto Rodríguez Ochoa, modulan de forma efectiva el estrés inducido por la CEC. En este centro hospitalario se utilizan de forma conjunta diferentes modalidades antiinflamatorias, como el uso de hemoderivados leucodepletados, oxigenadores de membrana, hemofiltración y los circuitos de la bomba de CEC se encuentran recubiertos de heparina; cada uno de estos factores se ha asociado a un menor riesgo relacionado con la CEC (Gott y col., 1998; Shen y col., 2003; Paladino y col., 2006; Brix-Christensen y col., 1998). La técnica anestésica general balanceada fue homogénea en cuanto al tipo de fármacos utilizados (ver protocolo anestésico; pp 62-64); cada uno de estos medicamentos evita por varias vías el desarrollo tórpido de la respuesta inmunológica ante la CEC y la cirugía (Laffley, 2002, Souleiman, 2008). Los mecanismos que promueven el efecto inmunológico de los fármacos anestésicos aún se encuentran en estudio (Paladino, 2006) y se sugiere pudiese estar relacionado con la modulación de las vías del dolor, la menor producción de cortisol o probablemente con otros factores, incluyendo la inhibición del estrés oxidativo (Corcoran, 2006). Por citar un ejemplo en el ámbito de la anestesia cardiovascular infantil, se ha demostrado que al añadir ketamina al coctel anestésico (midazolam, fentanilo y pancuronio) los niveles séricos de IL-6 se redujeron de forma significativa, durante los primeros siete días del PO lo cual fue interpretado como una menor respuesta al estrés (Duncan, 2000; Royblatt y col., 1998). Sin embargo, se reconoce que es difícil aislar el papel del trauma quirúrgico y de cada agente anestésico por separado, por lo que se recomienda que cada protocolo anestésico se adapte

a una patología en particular, tomando en cuenta los riesgos que presenta el paciente (Mayers y col., 1998).

Se utilizó heparina como anticoagulante y protamina a fin de revertir su efecto, así como ácido tranexámico en la prevención del sangrado PO (ver protocolo anestésico). No forman parte del protocolo anestésico en este centro, la aprotinina, ni el etomidato, fármacos cuyo uso en el ámbito de la anestesia cardiovascular bajo CEC, ha sido controversial (Henry y col.,2009; Schneeweiss y col.,2008). Dos niños de ocho años del grupo MPS (2%), recibieron anestesia raquídea adicional a la pauta anestésica multimodal, lo cual no se asoció con una respuesta clínica, ni bioquímica diferente por lo cual estos niños no se excluyeron del estudio.

Durante la inducción anestésica todos los niños recibieron protectores gástricos como ranitidina u omeprazol, ketoprofeno como antiinflamatorio, metoclopramida como antiemético y cefazolina como pauta antibiótica profiláctica; se continuó con la administración de estos fármacos en la UCI. La incidencia de sangrado gastrointestinal fue cero, el 4% presentó vómitos en el PO y el 5% fiebre. Estos parámetros son bajos al comparar con los estudios realizados en otros centros donde se reporta una incidencia de fiebre del 13,1% a las 24 horas (Villasís, 2002; Ruza y col., 2003; Baño y col., 2000); lo cual indica que el protocolo terapéutico utilizado en la modulación de la respuesta clínica al estrés es adecuado.

### **Condición de los pacientes durante el procedimiento de CEC**

La sobrevida durante la cirugía de CC con apoyo de CEC fue 100%; el porcentaje de extubación en quirófano 33%, de bloqueo AV 13%, el requerimiento de marcapasos temporal 42% y de fibrilación con necesidad de cardioversión 5%, sin diferencia entre los grupos CTR y MPS (resultado 4; tabla 4.7). Al evaluar en conjunto (CC cianógenas y acianógenas) la administración de MPS no previno el requerimiento de hemoderivados durante la CEC; sin embargo, el porcentaje que requirió transfusión de hemoderivados en volumen mayor de 50mL durante el PO, tanto en quirófano como durante la estancia en UCI, fue mas elevado en el grupo MPS (p 0,016) con incremento del RR y el RA (resultado 12.6, tabla 4.47). Es conocido que factores como la edad, el peso menor de 10kg, la presencia de CC cianógenas y las cirugías previas, predisponen a un mayor riesgo de sangrado en el PO (Williams y col., 1999; Székely y col., 2009). No hubo diferencias en cuanto al requerimiento de hemoderivados durante la CEC en pacientes con CC acianógenas (tabla 4.9); mientras que en los niños con CC cianógenas tratados con MPS este requerimiento fue mayor con relación al control (tabla 4.10), lo cual pareciera indicar de forma indirecta que hubo mayor sangrado. No se observó diferencia en cuanto a la cantidad promedio del sangrado durante la cirugía: CTR  $52 \pm 28$  mL vs MPS  $60 \pm 48$  mL (p 0,7576). Fue mayor en pacientes del grupo MPS (p 0,0310) el gasto de drenaje torácico las primeras 24 horas (resultado 5.1, tabla 4.11). En todos los pacientes se observó reducción de la cantidad de plaquetas con relación al valor basal: CTR basal  $312.744 \pm 88.153$  vs 24 horas  $175.103 \pm 62.976$  plaquetas x mm<sup>3</sup> (p<0,0001); MPS basal  $320.085 \pm 53.286$  vs MPS 24 horas

156.049±63.033 plaquetas x mm<sup>3</sup> (p <0,0001); con tendencia en el grupo MPS a presentar menor cantidad de plaquetas a las 24 horas con relación al CTR (p 0,05). La trombocitopenia es común en el PO de la cirugía bajo CEC y puede generarse por agregación plaquetaria como respuesta inflamatoria o a la acción de la heparina (Baño y col., 2000); sin embargo su reducción en menos de 80.000 plaquetas x mm<sup>3</sup> asociada a sangrado es un criterio de falla hematológica. Fue similar el porcentaje de pacientes del grupo CTR 10% vs MPS 7% que presentó trombocitopenia en menos de 80.000 plaquetas x mm<sup>3</sup> en el PO (tabla 4.30).

Es difícil establecer una relación directa causa-efecto, entre el incremento o reducción del sangrado y el uso de fármacos como la MPS en vista de los múltiples factores relacionados con esta variable en la población en estudio. Los trastornos de coagulación se presentan en el 71% de niños con CC cianógenas, en especial en aquellos con hematocrito mayor al 50%, tiempos de coagulación prolongados, valores reducidos de fibrinógeno, factor V, VII, von Willebrand, proteínas S y C, plasminógeno, disfunción plaquetaria y trombocitopenia (Heying y col., 2006; Williams y col., 1999). Entre otros factores de riesgo que predisponen al sangrado durante la cirugía cardiovascular pediátrica, se destacan la hipoxemia e hiperviscosidad de la sangre en pacientes con patologías crónicas como ICC y disfunción hepática con alteración de la síntesis de factores de coagulación. Se ha descrito mayor sangrado en pacientes reintervenidos, sensibilizados con transfusiones previas, lo cual es el caso de niños programados para cirugía paliativa de sus CC (Williams y col., 1999).

El 42% de los pacientes PO ameritó la colocación de marcapasos temporal; sin diferencia entre los grupos de tratamiento (tabla 4.7). En niños con CC acianógenas tratados con MPS, fue elevado el porcentaje que ameritó colocación de marcapasos temporal; sin embargo no hubo diferencia entre los grupos con relación a la incidencia de bloqueo AV temporal, bradicardia sinusal, ni requerimiento de desfibrilación a la salida de CEC (tabla 4.9). Fue similar el número de pacientes que ameritó tratamiento antiarrítmico, dos pacientes recibieron amiodarona IV (CTR 1 y MPS 1) y un paciente del grupo CTR recibió lidocaína, magnesio y calcio por fibrilación ventricular. Tres pacientes del grupo MPS recibieron betabloqueantes en el PO inmediato, atenolol, propanolol y carvedilol. Quince pacientes (CTR 5 y MPS 10, p 0,7769) fueron tratados con dexametasona en dosis de 2mg/kg IV en UCI y fueron excluidos del estudio. Este corticoesteroide se utiliza en pacientes que presentan bloqueo AV en el PO y mejora el pronóstico clínico, sin embargo, se encontraron solo reportes de uso perinatal (Bocaz, 2006). Los diagnósticos de CC en pacientes con arritmia en el PO inmediato fueron variados y solo dos niños fueron reintervenidos para colocación de marcapaso definitivo.

La incidencia de arritmias en el PO de cirugía de CC es un evento común y se presenta de forma predominante en pacientes con defecto septal y cierre de PCA. Se han reportado las primeras 24 horas en el 59% de neonatos y en el 79% de niños mayores. A las 72 horas revierten de forma espontánea en el 52% (Grosse-Wortmann y col., 2006). La génesis de arritmias en pacientes con CC congénitas es multifactorial y como en el caso del requerimiento de hemoderivados, depende de diversos factores,

relacionados con la CC de base y las condiciones del paciente. En adultos se ha sugerido que el aumento de mediadores pro inflamatorios relacionados con la isquemia post-reperfusión favorece el desarrollo de arritmias, lo cual es atenuado por el uso pre-operatorio de esteroides en especial cuando se utiliza hidrocortisona en dosis bajas (Ho y col., 2010).

En pacientes pediátricos, el uso de esteroides continúa siendo controversial. Es interesante mencionar que la administración de MPS en “pulso” (o pulsoterapia) se ha asociado al incremento de la frecuencia de arritmias (Raj y col., 2008). La pulsoterapia de MPS en niños con enfermedades autoinmunes, reumáticas o colágenosis, se refiere a la administración de una megadosis de 30 mg/kg/IV en bolo simple, varios bolos en tres días o pautas programadas en 12 días (Miller, 2006). Los eventos arrítmicos descritos en pacientes pediátricos son poco frecuentes y heterogéneos; se ha descrito taquiarritmia, fibrilación y flutter auricular, taquicardia ventricular (Ueda, 1998) y bradicardia sinusal con intervalo QT prolongado con recuperación espontánea del ritmo luego de 72 horas (Akikusa y col.,2006). La arritmia puede surgir de forma inmediata o varias horas después de la administración de la pulsoterapia de MPS en un rango de 24 a 60 horas (Akikusa y col.,2006).

En adultos ha sido más frecuente la incidencia de arritmias relacionadas con la administración de MPS. La arritmia fatal, se ha asociado a la administración rápida (menos de 10 minutos) de dosis mayores de 500 mg/IV en pacientes con trastornos autonómicos, en especial si se administra de forma concomitante con digoxina (Raj y col., 2008; van der Hoff y col.,2006).

Se debe mencionar que es complejo y no se esta completamente dilucidado el efecto farmacológico de los esteroides sobre el cardiomiocito, especialmente en el ámbito de la isquemia por reperfusión en miocardios inmaduros. En estudios experimentales, el efecto cardiovascular de la dosis alta de MPS se asocia con el aumento de la sensibilidad del cardiomiocito a las catecolaminas circulantes (Hall y col.,1983), reducción del umbral de la respuesta celular al potasio y aumento del intervalo QT. En modelos animales de isquemia por reperfusión, se ha descrito que la dexametasona incrementa en el cardiomiocito la corriente del canal de calcio tipo L (Wang y col., 1999). Otros investigadores reportaron que la MPS administrada a 30 mg/kg/IM antes de la esternotomía, previene la degradación de troponina I por calpaína, en el ventrículo de un modelo neonatal de isquemia por reperfusión, lo cual se asoció a mejor función contráctil en el órgano aislado (Swartz y col., 2003). Recientemente se reportó en un modelo de ablación atrial que la administración de esteroides no redujo la incidencia de arritmias (Nascimento y col., 2011). Lo cierto es que es difícil comparar los modelos experimentales con las características que presenta el miocardio de los pacientes pediátricos con CC congénita, el cual ha sido sometido de forma crónica a la isquemia, fibrosis, a la acción de mediadores proinflamatorios, estrés oxidativo y aumento de catecolaminas circulantes (Paladino, 2006). En nuestras condiciones, no hubo diferencia entre el grupo que recibió MPS con el CTR en la prevención de arritmias en el PO. Es importante destacar que en algunas instituciones, se ha sugerido monitorizar los niveles séricos de potasio, calcio, magnesio y albúmina, en pacientes programados para pulsoterapia con MPS (Akikusa y col.,2008).

## **Evolución clínica post-operatoria**

En nuestras condiciones la pauta de administración profiláctica de la MPS no demostró en términos de eficacia farmacológica una recuperación postoperatoria más rápida, como lo indican varios parámetros evaluados. En primer lugar no se redujo la estancia hospitalaria luego de la cirugía y por el contrario, fue más prolongado el tiempo de hospitalización (resultados 5 y 12). A pesar de que el cálculo de horas totales de permanencia en UCI no fue significativo (CTR  $39,3\pm 33$  vs MPS  $58\pm 68$  horas;  $p$  0,06), si lo fue el porcentaje de pacientes del grupo MPS que permaneció más de 120 horas en UCI. Igualmente fue mayor en el grupo MPS el porcentaje de pacientes que permaneció hospitalizado por más de 15 días ( $p$  0,01) con incremento significativo del RR y del RA (resultado 12, tabla 4.50).

El uso de MPS tampoco se asoció con la extubación precoz, ni con mayor o menor duración del tiempo de ventilación mecánica (tabla 4.12); por el contrario, hubo una mayor tendencia en los niños del grupo MPS a ser reintubados con relación al grupo CTR (tabla 4.48). No fue diferente entre los grupos de tratamiento la incidencia durante el PO de falla respiratoria, derrame pleural; atelectasias, hemotórax, neumotórax, IRB (resultados 11 y 12.7; tablas 4.31 y 4.42); por lo cual la autora del presente trabajo, presume que la mayor tendencia a reintubación en el grupo MPS en UCI podría deberse a que no se cumplió con los criterios establecidos de extubación en quirófano y no a un efecto deletéreo de la MPS. Entre los dos grupos fue similar la incidencia de náuseas y vómitos en el PO (tabla 4.49), por lo que no se relaciona la administración de MPS con un efecto antiemético, una de los motivos que tradicionalmente justifican su uso.

De forma no esperada, para la acción farmacológica del corticoesteroide, se observó que fue mayor el porcentaje de pacientes del grupo MPS que recibió agentes inotrópicos durante la CEC ( $p < 0,001$ ) y en la UCI ( $p < 0,0001$ ) con incremento del riesgo (RR y RA) en ambos casos (resultado 12.5; tabla 4.46). Es muy común el uso de agentes inotrópicos en el PO de cirugía de CC; entre los más utilizados se encuentran las aminas simpaticomiméticas dopamina, dobutamina y noradrenalina, cuyo mecanismo de acción se basa en el estímulo de receptores beta-adrenérgicos de la fibra muscular miocárdica; incrementando el adenilato cíclico y el monofosfato de adenosina (AMPc), lo cual favorece la apertura de canales de calcio, su salida del retículo sarcoplasmático y la contracción (Carrillo y Sánchez, 2005).

En el presente estudio no se observó diferencia entre los grupos, en cuanto al uso de dopamina durante la CEC y en la UCI. Pero al sumar el número de pacientes que recibió dobutamina, adrenalina, digoxina y milrinona, el porcentaje fue mayor en el grupo MPS ( $p < 0,0001$ ) (tablas 4.14 y 4.46). También fue mayor en el grupo MPS la administración de digoxina, un glicósido digital con acción inotrópica positiva, utilizada en pacientes con falla cardíaca ( $p = 0,0438$ ) y de milrinona ( $p = 0,0377$ ) un agente no-glicósido, derivado de la biperidina e inhibidor de la fosfodiesterasa tipo III (PD3), cuyo impacto favorable en la prevención del SBG en el PO de la cirugía cardiovascular pediátrica, se demostró en el estudio PRIMACORP con una reducción del 58% RR de SBG en comparación con el control (Hoffman y col., 2003).

La mayor tendencia en el grupo MPS al uso de inotrópicos, se mantuvo al separar los grupos por tipo de CC acianógenas y cianógenas (tablas 4.18 y

4.20). Pero esta variable pareciera no tener importancia clínica, en el sentido de que no hubo diferencias entre los grupos Control y MPS en cuanto a la incidencia postoperatoria de SBG ( $p= 0,6985$ ), falla cardiovascular ( $p= 0,2596$ ) y disfunción ventricular moderada a severa ( $p= 0,3715$ ), este último parámetro reportado en base al estudio ecocardiográfico realizado por los médicos cardiólogos infantiles durante las primeras 48 horas en el 36% de los pacientes incluidos (tabla 4.45). Fue menor la FEVI medida por método de Simpson en 26 pacientes del grupo MPS con relación a 11 pacientes del grupo Control ( $p= 0,0075$ ), no así la FEVI determinada por método de Teicholz ( $p= 0,2780$ ) (tabla 4.13). Esta tendencia se mantuvo al separar los grupos por tipo de CC; sin embargo, fue variable el resultado obtenido entre los diferentes métodos de evaluación ecocardiográfica de la función ventricular derecha e izquierda (tablas 4.21 y 4.22), con la desventaja de que el ecocardiograma no fue realizado por el mismo operador, ni se usó el mismo método, lo cual es un factor que introduce la variabilidad a tomar en cuenta en futuros estudios.

La incidencia del SBG reportada en el presente estudio en pacientes con CC cianógenas fue del 25%, similar al porcentaje reportado por otros investigadores (Scroeder y col., 2003; De la Parte, 2002). Mientras que se reportó una incidencia del 16% para todas las CC. Fueron similares los porcentajes de 26% y 28% de disfunción cardiovascular moderada a severa reportado por estudio ecocardiográfico y el diagnosticado por el criterio de falla cardiovascular del Consenso de expertos en SRIS y FMO (tabla 4.45).

La farmacoterapia empleada en la prevención del SBG en el Hospital Cardiológico Infantil Latinoamericano Dr. Gilberto Rodríguez Ochoa, coincide con la utilizada en diferentes centros cardiovasculares en el mundo. Según una encuesta publicada recientemente la MPS a dosis de 25 mg/kg en bolo IV se administra con una frecuencia del 5,3% a fin de prevenir el SBG (Vogt y Laer, 2011). Sin embargo, en el presente estudio la administración de MPS durante la inducción anestésica no redujo la incidencia de SBG (figura 6). Se debe tomar en cuenta en los estudios relacionados con la respuesta cardiovascular a fármacos inotrópicos en población pediátrica, que en niños con falla cardíaca crónica se encuentra reducido el número y la sensibilidad de receptores cardíacos de tipo beta-adrenérgicos y su RNAm; un factor relacionado con la falta de respuesta a catecolaminas circulantes (Paladino, 2006). La edad del niño también es un factor a tomar en cuenta en la respuesta a los fármacos, porque a menor edad, mayor volumen de distribución e inmadurez orgánica, en especial hepática y miocárdica (Paladino, 2006). A fin de reducir el sesgo relacionado con estos factores, en el presente estudio se evaluó la homogeneidad de los datos demográficos y las patologías concomitantes (tabla 4.1), se registró los valores del ecocardiograma y la farmacoterapia previa a la cirugía. Observamos que no hubo diferencia entre los grupos CTR y MPS con relación a la FEVD y FEVI, ni con relación al tratamiento con diuréticos, digoxina e IECAS (tabla 4.3). La hemodilución excesiva también es un factor que interfiere con la respuesta farmacocinética de los medicamentos; pero no se observó diferencia al evaluar los volúmenes de líquido utilizados durante la CEC.

## **Relacion del cortisol sérico con la evolución post-operatoria**

Con base en lo planteado anteriormente y que el hallazgo de un mayor uso de hemoderivados y agentes inotrópicos en el grupo MPS que no se ajusta al mecanismo de acción de los glucocorticoides, fármacos que por el contrario, se asocian a una mejor respuesta a los inotrópicos y favorecen la vasoconstricción (Chrousos, 2004; Lôsell, 2003; Ullian,1999), se evaluó la existencia de una posible relación entre el nivel sérico del cortisol a las 24 horas del PO como respuesta hormonal al estrés quirúrgico y al requerimiento de hemoderivados y terapia inotrópica y vasoactiva. En el grupo CTR se incrementó el cortisol sérico a las 24 horas del PO con relación a su valor basal ( $p < 0,0001$ ); mientras que en el grupo MPS no hubo cambios entre el cortisol basal y a las 24 horas ( $p = 0,1074$ ) (gráfico 11); lo cual indica un efecto supresor de la respuesta hipofisiaria al estrés en el grupo tratado con MPS, mostrando una diferencia importante respecto del control ( $p = 0,0003$ ).

Es lógico observar una respuesta supresora del cortisol con la MPS a dosis de 30mg/kg de MPS, la cual equivale según potencia a 5,6 mg/kg de DEX (Cornia y Anawalt, 2003). Una dosis única de 1mg/IV de DEX se utiliza en la prueba supresora del eje HAP en adultos (inhibición normal); la dosis de 2mg/IV de DEX se utiliza en la inhibición débil mientras la dosis de 8mg/IV en la inhibición fuerte (Batista y col., 2006). La dosis de DEX recomendada en niños durante la inducción anestésica de cirugía cardiovascular a fin de modular la respuesta inflamatoria es de 1mg/kg IV (Broniscky, 2000); es decir un niño de 10kg recibiría 10 mg/IV de DEX; si se administran 30mg/kg de MPS en un niño de 10 kg, estos equivalen a 300mg/IV lo cual corresponde

según potencia a 56 mg de DEX o 1500 mg de hidrocortisona. Nuestro hallazgo es el primer reporte de que la dosis de 30mg/kg/IV de MPS reduce la respuesta hipofisiaria en niños con CC en las primeras 24 horas del PO; mientras que en adultos ya se había demostrado que la dosis única de 1g de MPS suprime la respuesta al estrés quirúrgico en por lo menos 18 horas (Weiss y col., 2006).

En adultos, se ha reportado que existe un porcentaje de pacientes que reponde de forma diferente al estrés quirúrgico y a la estimulación del eje HPA con ACTH exógeno. En 45 pacientes mayores de 50 años programados para derivación aorto-coronaria, se describió que el 25%, presentó una respuesta inadecuada a la administración de ACTH con relación al 75% de los pacientes respondedores. Las variables hemodinámicas en el PO fueron similares, pero en los pacientes con respuesta adrenocortical normal hubo menor sangrado y el pico de elevación del cortisol sérico fue más rápido, ocurrió a las 24 horas en comparación con 48 horas en los pacientes con respuesta inadecuada. El protocolo de administración fue 1 µg de ACTH IV antes de la cirugía y en varios momentos en el período PO (Henzen y col., 2003).

Llama la atención que a pesar del amplio uso de esteroides en el ámbito de la anestesia cardiovascular infantil, la respuesta del eje HPA en la población pediátrica operada bajo CEC ha sido poco estudiada, aún cuando se conoce que la respuesta inmunológica determinada como la liberación de citoquinas proinflamatorias y la secreción de cortisol ante el estrés quirúrgico varía con la edad (Nakamura y col., 2003; Boix y Ochoa, 1987).

En el presente estudio se observó que de 56 niños que recibieron MPS (con prueba de cortisol sérico matutino, basal y a las 24 horas), el 38% respondió de forma diferente; es decir, no presentaron el efecto supresor de la respuesta hipofisaria ante el estrés quirúrgico con relación al grupo CTR (figura 12). Estos pacientes a quienes se les denominó MPS-NO RESPONDEDORES (o sin supresión del eje HPA), mostraron a las 24h del PO un valor de cortisol sérico semejante al control, pero su evolución clínica fue tórpida, a diferencia de lo observado en el grupo Control y en el subgrupo MPS-RESPONDEDOR (o supresor del eje HPA). En el grupo MPS-NO RESPONDEDOR fue mayor el tiempo de VM, la estancia en UCI y hospitalización, la incidencia de SBG y de disfunción ventricular moderada a severa (figuras 13, 14 y 15; tabla 4.24).

Un resultado parecido fue reportado recientemente en 58 niños programados para cirugía de CC bajo CEC, en los cuales se evidenció que el 85% de los niños mayores de un año (lactantes mayores e infantes), presentó una respuesta del eje HPA adecuada a la estimulación con ACTH exógena (secreción de cortisol en más de 20 µg/dL). Pero el 15% tuvo una respuesta inadecuada al ACTH (secreción de cortisol en menos de 9 µg/dL) y requirieron mayor soporte vasopresor e inotrópico (Gajarski y col., 2010).

Existen diferentes pruebas para evaluar la integridad del eje HPA en pediatría, entre las más comunes se encuentra el test de tolerancia a la insulina, no recomendado en niños con cardiopatía o epilepsia por la estimulación adrenérgica y neuroglicopénica que produce; el test de metirapona evalúa la función adrenal, ya que inhibe la enzima esteroidea 11-β hidroxilasa con aumento sérico del 11-deoxicortisol. La administración

exógena de ACTH (corticotropina) permite evaluar el eje HPA, pero las dosis recomendadas son variables: 145  $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{IV}$  o IM en niños con choque séptico, 125 $\mu\text{g}$  en niños con peso menor a 10 kg y 250  $\mu\text{g}$  en aquellos con peso mayor a 10kg. Algunos investigadores prefieren las dosis de 0,5 a 2 $\mu\text{g}$ . El criterio de insuficiencia adrenal relativa varía desde un aumento del cortisol sérico menor a 7, <18 y <20  $\mu\text{g}/\text{dL}$  después de la estimulación con ACTH (Casartelli y col., 2003).

En nuestro estudio no se utilizó la prueba de estimulación previa con ACTH exógena, ya que el objetivo era observar la eficacia de la MPS en prevenir las complicaciones asociadas con una respuesta inflamatoria tórpida. El único cambio que se realizó al protocolo anestésico habitual fue la omisión de MPS durante la inducción. Sin embargo, se registró la respuesta al estrés quirúrgico evaluando el impacto que la dosis de 30mg/kg IV ejercía sobre la glicemia sérica en ayunas y el cortisol matutino (antes de las 9 am) valores que se mantienen incrementados a las 24 horas del PO en los pacientes del grupo Control. Catorce niños (13%) presentaron un cortisol basal menor que 4,2  $\mu\text{g}/\text{dL}$  (el valor mínimo indicado por la prueba de cortisol por RIA AXSYM); de ellos el 8% fue asignado al grupo control y el 6% al grupo MPS. Los niños del grupo MPS fueron todos del subgrupo MPS-NO RESPONDEDORES (o no supresores del eje HPA) y su evolución fue más tórpida con relación al grupo control porque requirieron mayor cantidad de líquidos y agentes inotrópicos en el PO y estuvieron más horas en la UCI, conectados a VM (tabla 4.25).

Es interesante destacar que en algunos centros quirúrgicos cardiovasculares, se utiliza etomidato en el protocolo anestésico, un

anestésico de acción corta e inhibidor de la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, asociado a la insuficiencia adrenal relativa en el PO y mayor requerimiento de fármacos inotrópicos (Irribaren y col., 2010). En el presente estudio no se utilizaron fármacos como el ketoconazol, el etomidato, ni el megestrol, la rifampicina, el fenobarbital, la carbamazepina que pudiesen interferir con la síntesis del cortisol, aumentar su depuración, reducir la biodisponibilidad del esteroide exógeno por inducción de la enzima CYP-450 o inhibición de la 11 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa. Es por ello que las causas de esta respuesta no supresora, en el 38% de los pacientes del grupo MPS pudiese estar relacionada con una condición conocida como “resistencia a la terapia con esteroides exógenos” (RGE). La RGE fue descrita inicialmente en pacientes asmáticos que no respondían con mejoría clínica (reversión del broncoespasmo), ni espirométrica al tratamiento esteroideo (Schwartz y col.,1968; Barnes y Adock, 2009); posteriormente, se describió también en pacientes con enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, enfermedad pulmonar bronco-obstructiva crónica (EPOC), nefritis autoinmune, en el 10 a 20% de niños con síndrome nefrótico primario (Mendoza y col.,1990),en el 7% de pacientes pediátricos con glomerulonefritis proliferativa y de cambios mínimos (Hodson y Craig, 2008; Bhimma y Adhikari, 2006), en pacientes trasplantados y en enfermos de colon irritable (Chamandari,2008). La RGE puede ser secundaria al tratamiento prolongado con esteroides por desensibilización de receptores o primaria, la cual se debe, entre varias causas, a factores genéticos (Chamandari, 2008). Generalmente los pacientes con RGE se encuentran asintomáticos y solo presentan alteraciones bioquímicas: niveles elevados de cortisol sérico e

incremento de la fracción urinaria de cortisol libre en ausencia clínica de hipercortisolismo; la concentración sérica de ACTH puede estar normal o elevada, se preserva el ritmo circadiano de la secreción de cortisol y ACTH. Sin embargo, existe resistencia a la prueba de supresión del eje HPA con dexametasona (Chamandari, 2008). En nuestro caso, los pacientes NO-RESPONDEDORES, presentaron alto nivel de cortisol sérico 24 horas después de la administración de la dosis supresora de MPS; lo cual coincide con algunas de las características de los pacientes con RGE. La edad de nuestros pacientes fue menor de 8 años promedio  $2,5 \pm DE 2,19$  años. Este factor se estableció previamente en el diseño del estudio para no confundir con la producción de esteroides presente en la pubertad. Por ello no se puede aceptar, ni descartar la presencia en algunos pacientes de resistencia familiar a los glucocorticoides (RFG), un síndrome genético peculiar, con alteración del receptor de esteroides, presente en el 2,3% de la población general y que cursa con hiperandrogenismo (Lamberts y col., 1996).

Otra característica del presente estudio, es que no incluyó niños con asma o uso crónico de esteroides, así como pacientes en quienes por lo menos con tres días de anticipación se les hubiere realizado cateterismo cardíaco; en vista de que durante este procedimiento se utiliza HIDR IV (fármaco mineralocorticoide con vida media de 6 horas) para prevenir la reacción al medio de contraste. Se descarta con esta precaución la respuesta diferente a la MPS por desensibilización de receptores esteroideos. Sin embargo, se evaluó la posibilidad de que la administración de HIDR durante el cateterismo diagnóstico tuviese relación con la falta de respuesta a la MPS. Al 41% de los pacientes tratados con MPS se les realizó cateterismo cardíaco previo a la

cirugía y fueron tratados con HIDR. No hubo diferencia entre la proporción de niños que posteriormente presentaron respuesta baja o normal al cortisol MPS-RESPONDEDOR 15 (27%) vs 8 (14%) MPS-NO RESP ( $p=0,7847$  ns) con un tiempo promedio  $\pm$ EE de administración de HIDR  $6,2 \pm 1,3$  días antes de la cirugía, sin diferencia entre los subgrupos  $6,6 \pm 1,6$  vs  $6,5 \pm 2,6$  días ( $p=0,7481$ ). No fue diferente el valor de cortisol basal de los niños del subgrupo MPS-RESP a quienes se les realizó cateterismo diagnóstico previo a la cirugía comparado con los que no fueron objeto del procedimiento. Cateterismo ( $n=15$ )  $20 \pm 17 \mu\text{g/dL}$  vs No cateterismo ( $n=20$ )  $22 \pm 29 \mu\text{g/dL}$  ( $p=0,8118$ ). Fue similar el cortisol sérico basal en quienes se les realizó cateterismo del subgrupo MPS-NO RESP Cateterismo ( $n=8$ )  $6,53 \pm 5,1 \mu\text{g/dL}$  vs No cateterismo ( $n=13$ )  $10,38 \pm 10,9 \mu\text{g/dL}$  ( $p=0,1933$ ). De estos resultados se infiere que la administración de HIDR antes del acto quirúrgico no se relaciona con un cortisol basal bajo o con falta de respuesta a la MPS. Otra condición que afecta la respuesta esteroidea, es la reducción de la proteína de unión a esteroides (CBG) lo cual se observa en pacientes con hipoprotenemia e hipoalbuminemia, malabsorción intestinal, hepatopatía crónica y en niños con desnutrición crónica, lo cual es muy frecuente en pacientes con CC, por lo cual el déficit proteico pudo haber sido la causa de la respuesta diferente en los pacientes que recibieron MPS.

La presencia de falla cardiovascular en el PO, se observó en niños con CC cianógenas, menores de dos años ( $p=0,0004$ ), sin diferencia entre los grupos CTR y MPS ( $p=0,2596$ ) (tabla 4.28 y figura 29). Al comparar los grupos CTR y MPS con relación a la respuesta al cortisol exógeno, se observó mayor incidencia de falla cardíaca, SBG y disfunción ventricular en

pacientes del grupo MPS-NO RESPONDEDORES, no así entre el CTR y el grupo MPS-RESPONDEDORES (figuras 13 y 30). Al evaluar la presencia de falla cardíaca solo en niños con CC cianógena, se observó un resultado similar, fue mayor en el grupo MPS-NO RESPONDEDORES la incidencia de SBG y disfunción ventricular (figura 15). Estos resultados indican que la MPS administrada a dosis de 30 mg/kg IV en bolo, durante la inducción anestésica no previene de la incidencia de falla cardíaca en el PO. Pero es controversial que la administración del corticoesteroide y la falta de respuesta hipofisaria al mismo pudiesen asociarse a mayor uso de inotrópicos y falla cardíaca. En los pacientes quirúrgicos, el riesgo y la complejidad de la cirugía se relacionan con niveles séricos elevados de cortisol en el PO (Widmer y col., 2005). Apenas inicia el acto quirúrgico se elevan los niveles de ACTH y la secreción adrenal de cortisol, con alteración del mecanismo de retroalimentación negativa en las cirugías prolongadas y complejas (Desborough, 2000). También se ha descrito que la respuesta adrenal varía según la magnitud del estímulo estresante, la edad y las condiciones físicas del individuo (Boix Ochoa, 1987; Menon y Clarson, 2002).

Al evaluar los resultados del estudio Corticus, se observó en adultos que la respuesta al cortisol difiere al comparar pacientes post-quirúrgicos con quienes ingresan a la UCI con patologías no quirúrgicas (Mason y col., 2009). En adultos con sepsis severa no sobrevivientes, se reportó cortisol sérico basal alto al ingreso en UCI y reducción de la respuesta a la ACTH exógena con relación a los sobrevivientes (Annane y col., 2000). Mientras que en adultos postoperados con insuficiencia adrenal relativa, el valor de cortisol al ingreso en la UCI fue más elevado en quienes requirieron terapia vasopresora

prolongada en comparación con aquellos en quienes se omitió de forma precoz (Rivers y col., 2001). Los datos relacionados con el valor de cortisol al ingreso a UCI en población pediátrica y su relación con la mortalidad o el pronóstico, han sido variables, en vista de que en algunos estudios se utilizó etomidato como sedante e hipnótico (Joosten y col., 2005), mientras que otro autor reportó mayor mortalidad en los niños septicos con cortisol basal >20 µg/dL al ingreso a la UCI pero con respuesta al ACTH <9µg/dL (Pizarro y col., 2005). En el presente estudio se observó una respuesta al corticoesteroide exógeno variable, con peor evolución en aquellos pacientes tratados con MPS y que presentaron valores de cortisol sérico elevado las primeras 24 horas del PO en UCI (tabla 4.23). Ninguno de los pacientes incluidos en estudio ingresó con Sepsis a la UCI, ni con púrpura fulminante o cultivos microbiológicos positivos las primeras 48 horas del PO ya que la infección previa fue motivo de no inclusión; tampoco se programan para cirugía electiva en esta institución pacientes infectados. La presencia de SRIS asociada a Sepsis, se estableció de acuerdo criterios de Prouxl (1996) y el consenso de expertos en SRIS (Goldstein y col.,2005). Cuatro pacientes (12%) de los 34 con SRIS presentaron un cultivo microbiológico positivo luego de 72 horas (gráfico 28). Sin embargo, los criterios de sepsis establecidos por la CDC indican que deben haber por lo menos tres cultivos microbiológicos positivos, lo cual no fue el caso en este estudio (CDC 1999; Centritto.2003; Levy y col.,2003). La incidencia de infecciones en el PO (IRB, infección urinaria, supuración y eritema de herida quirúrgica) fue mayor con relación al CTR en pacientes tratados con MPS; especialmente en aquellos del subgrupo MPS-NO RESPONDEDORES (figuras 40 y 41).

### **Impacto de la metilprednisolona en la modulación del SRIS**

Un objetivo importante del presente estudio fue evaluar el impacto de la administración de MPS en reducir la incidencia del SRIS asociado a la CEC. Para ello, durante el diseño del estudio se identificaron las variables con que fue definido el SRIS por los autores que respaldan o no el uso de esteroides en el ámbito de la anestesia cardiovascular infantil. La mayoría relacionó la respuesta inflamatoria con el incremento de los mediadores inflamatorios TNF- $\alpha$ , IL (IL-1, 6, 8, 10, 17,18), proteínas de fase aguda (fibrinógeno, PCR), factores del complemento y reportaron que a pesar de la modulación de los mediadores inflamatorios, en los pacientes tratados con esteroides, no hubo diferencia en la evolución clínica en el PO (Bronicky y col, 2000; Schroeder y col., 2003; Pasnik y col., 2007; Butler y col., 2007; Andropoulos, 2005; Gravlee, 2008).

Con base en ese razonamiento, se escogieron dos de los mediadores pro-inflamatorios más utilizados, la IL-6 y la PCR (Madhok y col.,2006; Holmes y col.,2002), a fin de evaluar si su modulación en conjunto con los parámetros paraclínicos habituales en la clínica diaria (formula y cuenta leucocitaria), se asociaban o no con una mejor respuesta clínica. Adicionalmente, la cuantificación de la IL-6 y la PCR permitiría tener un punto de comparación con estudios previos. Nuestro valor basal promedio de IL-6 en 100 pacientes fue de 1,6 pg/mL DE $\pm$  1,3 pg/mL; lo cual coincide con reportes de otros investigadores: 2,5 $\pm$ 0,5 pg/mL (Jensen y col., 2003), menos de 12pg/mL (Bronicki y col., 2000), 10,7 $\pm$ 5,1 pg/mL (Pasnik y col., 2007). En nuestro estudio, a las 24h del PO la IL-6 se incrementó 900 veces con relación al valor basal (p=0,0001), con un promedio de 23,58  $\pm$  DE 18 pg/mL.

Al comparar con otros estudios pediátricos, se observó que sus promedios de IL-6 en el PO fueron altamente variables, en vista de que algunos determinaron esta IL a las 2 y 4 horas luego de la CEC, otros a las 12h. A las 24 horas del PO se reportan valores promedio de IL-6 de 100 pg/mL (Duval y col., 1999; Schroeder y col., 2003);  $271 \pm 68$  pg/mL (Madhok y col., 2006),  $146 \pm 28$  pg/mL (Jensen y col., 2003); 94 (min 75 máx 154) (Buttler y col., 1996) y más de 500pg/mL (Bronisky y col., 2000). En el presente estudio la IL-6 elevada en  $>50$  pg/mL se asoció con valores altos de cortisol a las 24 horas con mayor duración del soporte ventilatorio y con la estancia más prolongada en UCI (anexo 5). Al evaluar los dos grupos de tratamiento, se observó que la MPS no redujo los niveles séricos de IL-6 como mediador pro-inflamatorio con relación al grupo control. Sin embargo al estratificar los pacientes del grupo MPS en MPS-RESP y MPS-NO RESPONDEDORES, se observó que en los pacientes con supresión del eje HPA (MPS-RESP), si se redujo la IL-6 con relación al control y al subgrupo MPS-NO RESPONDEDOR lo cual pareciera indicar que la administración del esteroide exógeno modula la IL-6 solo en quienes responden a la acción supresora del corticoesteroide.

En respuesta al estrés quirúrgico, en todos los pacientes se elevó a las 24 horas el valor sérico de la PCR en más de 2 mg/dL (promedio  $5,02 \pm DE$  2,0 mg/dL); sin embargo este incremento no se asoció con mayor duración de la ventilación mecánica o estancia en UCI (anexo 6). No hubo diferencia en cuanto al valor de PCR entre los pacientes con SRIS y quienes no presentaron criterios de SRIS (tabla 4.27), tampoco fue más elevada en los pacientes con fiebre e hipotermia ( $p= 0,998$ ). Sin embargo, la MPS demostró su efecto anti-inflamatorio al reducir los niveles de PCR con relación al control

a las 24 horas (figura 23). Esta reducción de la PCR fue más intensa en el grupo MPS-RESPONDEDORES (figura 24) lo cual confirma que el efecto anti-inflamatorio depende de la respuesta al esteroide exógeno. El valor de la PCR a las 24 horas del PO pareciera no tener mayor importancia clínica, sin embargo su incremento por encima de  $7\mu\text{g/mL}$  en conjunto con el incremento de la IL-6 por encima de  $50\text{pg/mL}$  se asoció con peor evolución clínica (anexo 6). La PCR elevada luego de 72 horas se correlacionó con una mayor estancia hospitalaria.

En un trabajo realizado recientemente en España (Crespo y col., 2010) en 59 niños postoperados de cirugía bajo CEC, se reportó que no hubo correlación entre las complicaciones post-operatorias (infecciones, derrame pleural, pericárdico, sangrado) y el aumento de la PCR; tampoco de la procalcitonina. Los niveles séricos de PCR reportados en este estudio coinciden con los nuestros: basal  $0,6\text{ mg/dL}$ ; a las 24 horas, en UCI  $6,9\text{ mg/dL}$  y  $4,2\text{ mg/dL}$  a las 72 horas del PO (figura 38). Debe tomarse en cuenta que en estudios realizados en adultos postoperados de derivación cardiopulmonar, la PCR elevada en más de  $2\text{ mg/dL}$  si pareciera tener valor pronóstico a las 24 horas, en especial en pacientes fumadores, con aterosclerosis y que desarrollaron SRIS, FMO y arritmias (Waldman y col.,2010).

Nuestros resultados indican que al igual que la PCR y la IL-6 los leucocitos se incrementaron de forma significativa a las 24 horas del PO y la intensidad de la respuesta varió según la edad (figura 18). No hubo diferencia entre los grupos CTR y MPS en cuanto a la leucocitosis a las 24 horas, ni al separar por grupo etéreo, ni entre MPS-RESPONDEDORES y MPS- NO

RESPONDEDORES (figuras 19 y 20). Se observó el incremento de los neutrófilos a las 24 horas (neutrofilia) y reducción de los linfocitos (linfopenia); sin diferencia entre los grupos de tratamiento (figura 21).

En estudios relacionados en población pediátrica, tampoco se reportan diferencias en cuanto a la leucocitosis y recuento de globulos blancos entre los pacientes que recibieron esteroides y el CTR (Bronisky y col., 2000; Buttler, 1996). Otros autores no reportaron la fórmula leucocitaria en vista de que sus estudios se enfocaron en la evaluación de diversas citoquinas pro-inflamatorias, es decir en la respuesta inmunológica de tipo soluble (Scroeder y col., 2002; Pasnik y col., 2007; Stocker, 2005). Es conocido que posterior al trauma quirúrgico se activa de inmediato la respuesta celular y la liberación de moléculas solubles, la producción de proteínas de fase aguda y la migración de los fagocitos circulantes hacia el sitio de la lesión. La activación del factor estimulador de colonias (G-CSF) induce la proliferación de leucocitos, en especial de neutrófilos, lo cual explica su incremento en sangre periférica (Lopez y col., 2000). La anestesia en conjunto con la CEC y el trauma quirúrgico, inducen un estado de inmunosupresión variable, reflejada como la reducción de linfocitos y alteración de la subpoblación de linfocitos T CD4 y CD8 (Desborough, 2000). Por lo que el período PO inmediato, se define como una etapa de defensa deficiente y aumento de la susceptibilidad a infecciones (Choileain y Redmond, 2006). En el PO de cirugía mayor, se ha descrito en adultos aumento del proceso de apoptosis en las subpoblaciones linfocitarias CD4 y CD8 en comparación con el valor pre-quirúrgico; con mayor porcentaje de linfocitos apoptóticos en aquellos pacientes que posteriormente presentaron infecciones intrahospitalarias (Delogu y col.,

2000). En niños se ha demostrado que la cirugía cardiovascular se asocia con la apoptosis de linfocitos en sangre periférica, evaluada como el incremento de la expresión de la proteína Fas (CD95) por citometría de flujo (Shi y col., 2009), lo cual explica la linfopenia observada a las 24 horas en el presente estudio. Al igual que el trauma quirúrgico, el tratamiento con glucocorticoides se ha asociado con el descenso en sangre periférica de linfocitos T helper CD4, con la depleción de monocitos CD14 y CD16 y con la disminución de citoquinas autodestructivas como el TNF- $\alpha$  y la IL- 1 (Dayyani y col., 2003). Un efecto inmunosupresor sinérgico entre el trauma quirúrgico y administración preoperatoria de esteroides ha sido descrita en adultos postoperados de cirugía cardiovascular con incremento del riesgo a infecciones postoperatorias y del aumento del tiempo de administración de antibióticos (Volk y col., 2001; Mayumi y col., 1997; Sano,2003).

En el presente trabajo no se encontró diferencias a las 24 horas entre los grupos CTR y MPS en cuanto a la linfopenia observada durante este período en los pacientes PO (figura 21), pero si se evidenció luego de 72 horas, una recuperación más baja de la cantidad de linfocitos en los pacientes del grupo MPS (figura 37). Adicionalmente, la MPS redujo con relación al CTR los valores séricos de IL-6 y PCR a las 24 horas, lo cual sugiere menor producción de opsoninas y de moléculas de adhesión; un factor que evita una respuesta inflamatoria tórpida pero también asociada a inmunosupresión.

Fue mayor la incidencia de infecciones en el PO en los pacientes tratados con MPS cuando se comparó con el grupo CTR (p 0,01) (figura 40). También fue más elevado el porcentaje de pacientes del grupo MPS que ameritó la administración de antibióticos como piperaciclina tazobactam (p

0,01) (figura 41) sin diferencias en cuanto al uso de otros antibióticos, ni con relación al porcentaje de pacientes con cultivos bacterianos positivos (tabla 4.42). Observamos que al quinto día del PO los valores de leucocitos y neutrófilos retornaron a su valor basal en ambos grupos de tratamiento (figuras 35 y 36). En pacientes del grupo MPS los linfocitos permanecieron bajos con relación a su valor basal (figura 37), lo cual indica una recuperación más lenta de la inmunosupresión generada por la cirugía.

## **Eficacia de la Metilprednisolona en la modulación del SRIS. Criterios clínicos y bioquímicos.**

Una de las dificultades encontradas en la realización del presente estudio clínico, fue que los criterios que definen la presencia de SRIS en pacientes pediátricos (Prouxl y col., 1996), utilizada en el diseño no se ajustó a las características presentadas por la población en estudio en el período PO. Diferentes autores han basado su criterio diagnóstico en los criterios de Prouxl y col.(1996) de SRIS y FMO, pero sus estudios no se relacionaron con modulación de mediadores inflamatorios (Tantaleán y col., 2003; Carcillo y col., 2002; Laue y col.,2002; Hoffman y col.,2003; Pavare, 2009). Con relación a las variables que definen el SRIS, se observó que la leucocitosis mayor a  $12.000 \text{ GB} \times \text{mm}^3$ , la frecuencia cardíaca  $>120 \text{ ppm}$  y respiratoria  $>30 \text{ rpm}$  son valores normales en niños menores de un año, el 34% de la población en este estudio; la  $\text{PCO}_2$  en  $<32 \text{ mmHg}$  es un valor común en niños con CC cianógenas; por lo que estas variables no se asociaron a una peor evolución clínica; ningún niño presentó taquicardia en más de 220ppm. Con base en lo planteado, se trabajó con los criterios de SRIS y FMO establecidos en el último Panel de expertos en SRIS y sepsis (Forero, 2004; Goldstein y col.,2005; Dellinger y col.,2008). La variable leucocitosis mayor en 2DE por encima del promedio para la edad, no se asoció con evolución clínica tórpida (tabla 4.26 y 4,27); la incidencia de temperatura rectal mayor a  $38,5^\circ\text{C}$  fue del 5% de los pacientes las primeras 48h del PO. No hubo relación entre la fiebre las primeras 48h con la presencia de otras complicaciones o con la estancia hospitalaria prolongada. Luego de 72 horas del PO el 27% de los pacientes,

presentó al menos un episodio febril; lo cual se observó con más frecuencia en niños menores de 2 años. No hubo diferencias clínicas ni bioquímicas entre los pacientes con fiebre de los grupos CTR y MPS, aunque la estancia hospitalaria fue más prolongada en aquellos tratados con MPS (tabla 4.40). La hipotermia, otra de las variables del SRIS, se asoció a falla cardíaca, SBG, trombocitopenia y leucopenia. No hubo diferencia entre los grupos CTR y MPS con relación a las variables mencionadas.

La incidencia del SRIS a las 24h del postoperatorio de cirugía cardiovascular en la población incluida en estudio fue del 34%, asociado en el 15% a fiebre, hipotermia, SBG y en el 12% a infecciones luego de 72 horas. La administración de MPS no redujo la incidencia del SRIS, FMO (figura 28; tabla 4.43), ni del edema posterior a la CEC. La Dra. Seghane (1993) reportó una incidencia del SRIS-CEC del 27,5% pero aseveró que los criterios diagnósticos del SRIS asociado a CEC carecen de especificidad, en vista de que el estrés quirúrgico posee una notable influencia sobre los mismos las primeras 48 horas del PO. Otros autores incluyeron el edema como variable importante, debido al incremento de la permeabilidad vascular que ocurre las primeras horas del PO de cirugía cardiovascular bajo CEC (Costa Soares y col., 2010; Tarnok y Emmrich, 2010; Hilermann y Larson, 2008; Seghane y col., 1993).

En un estudio clínico realizado recientemente en Brasil en niños operados bajo CEC, se registró una incidencia del SRIS-CEC del 21,9% (Costa Soares y col., 2010). El autor propone la presencia de edema severo y derrame pleural como variables principales y describe que este síndrome se presenta con mayor frecuencia en lactantes menores de tres años, peso

menor a 6 kg, asociado en el 28,7% a edema, 22,9% falla renal (aumento de creatinina más del 20%), 22,8% falla pulmonar (relación  $PaO_2/FiO_2 < 300$ ), 15,8% disfunción hemodinámica (mayor uso de inotrópicos) y 12,9% fiebre. Al comparar con pacientes sin CEC, estos niños estuvieron más horas conectados a VM, con mayor estadía en UCI y hospitalización. Ese trabajo propone criterios objetivos para identificar el SRIS-CEC en las condiciones actuales de la cirugía pediátrica de cardiopatías congénitas (Costa Soares y col., 2010)

Nuestros resultados reportan una incidencia de edema en los pacientes evaluados del 27%; de ellos el 14% desarrolló edema leve; el 9,6% anasarca y el 3,85% ascitis (figura 32). El edema se presentó en lactantes menores de dos años, con peso menor a 10 kg y con CC complejas. El 14% presentó síndrome de fuga capilar (SFC) una entidad caracterizada por la presencia de edema severo, derrame pleural y pericárdico. El SFC se asoció a taquicardia, hipotensión, disfunción ventricular y mayor incidencia de SBG con duración más prolongada de la VM y estancia en UCI (tabla 4.34). No hubo diferencia entre los grupos CTR y MPS con relación a la incidencia de edema (figura 32); pero al separar a los pacientes tratados con MPS en MPS-RESP y NO-RESP se observó que en los NO-RESP con cortisol sérico elevado a las 24h fue más elevada la incidencia de SFC (figura 34). Lo cual confirma la relación entre la respuesta al cortisol exógeno en pacientes tratados con MPS y la evolución clínica en el PO.

Nuestra incidencia de SFC del 14% coincide con el 18% reportado en un estudio realizado en el Hospital Pediátrico William Soler (Bravo Perez y col., 2006). En su análisis multivariado estos autores reportaron correlación

entre el SFC con la edad menor a 2 años, tiempo de CEC y de pinzamiento aórtico mayor a 158 y 85 minutos respectivamente y un mayor volumen de hemofiltración (>100 mL/kg). En nuestro caso el mayor tiempo de CEC y pinzamiento aórtico, no se asoció a SFC, ni a edema severo.

En el resultado 13, registramos la evolución de 16 pacientes operados de TOF; se escogió esta cardiopatía en vista de que es una de las CC cianógenas que se presentan con mayor frecuencia. Confirmamos que la administración de MPS no se asoció con una respuesta clínica diferente con relación al CTR; sin embargo a pesar del reducido número de pacientes fue significativo el porcentaje tratado con MPS que requirió transfusión de hemoderivados y permaneció más de 15 días hospitalizado (tabla 4.44). En 26 niños PO de defecto septal (CIV tipo II), la evolución entre los dos grupos de tratamiento fue similar (tabla 4.45).

Recientemente fue publicado un análisis retrospectivo del sistema de Database de Información de salud pediátrica que incluyó a 46.430 niños operados en 38 centros cardiovasculares de los EEUA durante el período 2003 al 2008 y se estableció que no existe beneficio del protocolo de administración preoperatorio de esteroides en el 54% de los niños incluidos, en comparación con los niños no tratados (Pasqualli y col., 2010). Reportaron mayor mortalidad en el grupo tratado con esteroides (4,2 vs 2,2%  $p < 0,001$  OR 1,3  $p 0,07$ ), en especial en pacientes con bajo riesgo quirúrgico (OR 9,87  $p < 0,0001$ ). En vista de ello y que nuestros resultados demostraron en los pacientes tratados con esteroides un tiempo de hospitalización más prolongado, asociado a mayor uso de inotrópicos, hemoderivados y mayor riesgo de infección en el PO, decidimos recolectar las muestras controles

hasta obtener grupos homogéneos y analizar todos nuestros resultados. Este fue el motivo principal por el que se recolectaron 63 muestras en pacientes tratados con MPS y no las 72 muestras calculadas en el diseño experimental.

El estudio de Pasqualli y col., (2010) posee como ventaja la cantidad de pacientes incluidos, pero entre sus limitaciones cabe destacar el que no se estandarizó el criterio de administración del esteroide, el cual fue extremadamente variable en cuanto al tipo, dosis, momento y vía de administración. Otra limitación es que no determinaron parámetros bioquímicos y la hiperglicemia fue inferida con base a la administración de insulina, lo cual puede ser parte del protocolo usual de cada centro quirúrgico. No fueron homogéneos los factores que determinaron la presencia de infección PO y el tiempo de estancia en UCI puede depender de varios factores, entre ellos la política de la institución.

En el Hospital Cardiológico Infantil Latinoamericano Dr. Gilberto Rodríguez Ochoa, no se utiliza insulina en el protocolo perioperatorio, la restitución hídrica en UCI se realizó con solución parenteral cloruro de sodio al 0,45% y el tiempo mínimo de estancia establecido para pacientes PO de cirugías menos complejas es de 24 horas. Aún cuando el niño se haya destetado de forma precoz de la VM y se encuentre hemodinámicamente estable, se prefiere el monitoreo intensivo durante ese tiempo y se traslada a hospitalización al omitirse el apoyo con agentes inotrópicos. Otro de los factores a tomar en cuenta en el análisis de los estudios clínicos relacionados con la modulación de la respuesta inmunológica, es el tipo de esteroide utilizado, la dosis y el tiempo de administración, ya que estos factores influyen de forma notable sobre la evolución del paciente post-operado.

Por citar un ejemplo, se reportó en neonatos que la dosis de 10mg/kg IV de MPS administrada ocho horas antes de la cirugía y luego durante la inducción anestésica, fue efectiva en modular el nivel de citoquinas pro-inflamatorias y se ha asociado a una evolución clínica más favorable (Aouf y col., 2005). En adultos recientemente, se ha sugerido el efecto beneficioso de una sola dosis de 8 mg IV antes de la cirugía (Murphy y col., 2011). En nuestro caso, registramos la evolución de 26 pacientes de los 31 que fueron tratados con dexametasona en dosis que varió de 0,2 a 1mg/kg/IV y que fueron excluidos del estudio (anexo 7). La administración de DEX no se asoció a una evolución clínica PO diferente con relación al grupo CTR; sin embargo, ningún niño del grupo DEX presentó vómitos, ni requirió tratamiento adicional con metoclopramida en el PO. No fue diferente el valor de cortisol basal en los pacientes tratados con DEX. A las 24 horas del PO al comparar con pacientes del grupo CTR se observó el efecto supresor hipofisiario de la DEX ( $p < 0,007$ ). Los pacientes tratados con DEX mostraron leucocitosis elevada a las 24 horas pero al igual que en pacientes tratados con MPS la linfopenia fue más prolongada. No fue mayor la hiperglicemia a las 24h del PO en pacientes tratados con esteroides, ya sea MPS o DEX.

Recientemente se publicó un estudio retrospectivo en 147 pacientes que recibieron hidrocortisona IV durante la cirugía, en dosis variables y se reportó que el uso de este esteroide de acción corta se asoció a menor tiempo de soporte vasopresor y reducción del riesgo de sufrir fibrilación auricular (Ensor y col., 2011). A pesar de las debilidades en el diseño del estudio citado (retrospectivo y dosis variables) su razonamiento pareciera ser lógico, en vista de que la hidrocortisona es un mineralocorticoide de acción

rápida con potente efecto vasopresor. El uso de la hidrocortisona en dosis bajas se ha asociado a una mejor respuesta a inotrópicos en pacientes con choque cardiogénico y séptico (Ulliam,1999; Anejo y Carcillo, 2007, Keh y Sprung, 2009). En neonatos postoperados bajo CEC y tratados con MPS 30mg/kg IV durante la inducción anestésica, se reportó mejor respuesta vasopresora e incremento del cortisol sérico a las 24 horas en aquellos que a su ingreso en UCI recibieron hidrocortisona en dosis baja, en comparación con quienes no recibieron hidrocortisona (Ando, 2005).

Es importante mencionar que las investigaciones en la farmacología de los esteroides se mantienen en un avance permanente, así como la respuesta del individuo ante el trauma quirúrgico y su modulación (Yaeger y Pioli, 2011; Munford, 2001, Sapolsky y col.,2001). En las últimas dos décadas se ha estudiado la respuesta bifásica del sistema inmunológico ante la acción del cortisol como indicador de la respuesta ante el estrés. Esta respuesta puede ser de tipo supresora o estimuladora y depende entre varios factores de la concentración de cortisol, ACTH, de la cantidad y tipo de receptores de glucocorticoides en los tejidos, de los niveles séricos de albúmina y de la proteína de unión a cortisol. Se ha demostrado que las concentraciones matutinas de cortisol favorecen una respuesta permisiva del sistema inmunitario, mientras que el estrés intenso genera un efecto inmunosupresor (Yaeger y Pioli, 2011). Y se ha descrito que el cortisol exógeno no es tan eficiente como el cortisol producido de forma endógena por lo que debe manejarse con precaución los datos obtenidos cuando se trabaja con esteroides sintéticos, en vista de que su cinética y afinidad a los receptores de glucocorticoides y mineralocorticoides difiere del cortisol natural (Sapolsky

y col., 2000). Esto demuestra que es amplia la gama de factores que pueden mediar en la respuesta del individuo ante el estrés quirúrgico. En pacientes pediátricos el estado nutricional influye en la liberación de mediadores solubles de la inflamación y de proteínas de fase aguda (Briassoulis y col.,2010) un factor más a tomar en cuenta al estudiar la respuesta orgánica ante la administración de fármacos inmunomoduladores.

En nuestras condiciones la dosis de 30mg/kg IV mostró una respuesta inmunosupresora, reflejada en una linfopenia más prolongada y en mayor susceptibilidad de los pacientes tratados con MPS a sufrir infecciones en el PO. Se necesitarían estudios de evaluación de la función linfocitaria en modelos experimentales pediátricos de trauma quirúrgico para caracterizar mejor esta respuesta.

En vista de que en las condiciones actuales de la anestesia cardiovascular pediátrica, la respuesta hormonal de los pacientes incluidos en el presente estudio, ante la administración del cortisol exógeno fue variable, sin impacto en la reducción de riesgos asociados con la evolución clínica PO y que la no administración del fármaco no representó ningún riesgo para el paciente, se sugiere discontinuar el uso de MPS a dosis de 30mg/kg IV durante la inducción anestésica.

## **CAPITULO V**

### **CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.**

La historia de los esteroides sintéticos en diferentes entidades clínicas ha sido descrita como la oscilación de un péndulo con criterios a favor y en contra de su uso (Loza y León, 2008). Desde que el compuesto E fue sintetizado en 1935 y utilizado por primera vez en un paciente con fiebre reumática en 1948, no se ha dudado de su excelente beneficio como inmunomodulador. En pacientes con insuficiencia adrenal los esteroides sintéticos han permitido salvar cientos de vidas (Zimmemmar,2007).

Con relación a la dosis y el tipo de esteroide administrado, es controversial el uso de altas dosis de corticoesteroides en pacientes con sepsis y choque séptico, lo cual se refleja en artículos como *Corticus fin del amor incondicional por el uso de esteroides* (Mason y col.,2009), mientras que se ha demostrado que las dosis bajas de mineralocorticoides favorecen la respuesta vasopresora en estos pacientes (Keh,2004). En el ámbito de la anestesia cardiovascular infantil, ha sido un tema debatido y también muy controversial el uso de corticoesteroides en la modulación inmunológica de pacientes pediátricos.

La realización del presente trabajo en el Hospital Cardiológico Infantil Latinoamericano Dr. Gilberto Rodríguez Ochoa, permitió evaluar la eficacia clínica del uso profiláctico de MPS y concluir que su administración a dosis de 30mg/kg IV durante la inducción anestésica en niños mayores de seis meses, intervenidos de corrección o paliación de su CC bajo CEC, no redujo el riesgo de complicaciones en el período postoperatorio, al ser comparado con el grupo control. No se asoció a menor incidencia postoperatoria del SRIS, SBG,

disfunción ventricular; tampoco con la prevención de náuseas y vómitos. La respuesta hormonal al estrés quirúrgico se reflejó a las 24 horas en niveles séricos elevados de cortisol, hiperglicemia y en algunos pacientes hipotiroidismo transitorio, mientras la respuesta inmunológica se tradujo en leucocitosis, neutrofilia y linfopenia transitoria, con incremento de la PCR y de la IL-6. La administración de MPS se asoció con la supresión del eje HPA, reflejado en un valor más bajo de cortisol sérico con relación al grupo control, sin cambios a las 24 horas en la respuesta leucocitaria. Sin embargo, fue menor en pacientes tratados con MPS el valor sérico de IL-6 y PCR a las 24 horas, la linfopenia fue más prolongada; lo cual se traduce en modulación de la respuesta inmunológica. Estos cambios hormonales e inmunológicos derivados del uso de MPS, no se tradujeron en mejor evolución clínica, ya que no hubo diferencias con relación al control en variables como tiempo de ventilación mecánica, estancia en UCI y en hospitalización postquirúrgica. Lo contrario, los pacientes tratados con MPS presentaron tendencia a estar hospitalizados por más tiempo, con mayor riesgo a presentar infecciones en el PO. La administración de MPS durante la inducción no se asoció con mayor hiperglicemia, no hubo pacientes con sangrado gastrointestinal, ni con daño renal. Con relación a la respuesta al cortisol exógeno, se observó que 35% de los pacientes tratados con MPS presentó cortisol sérico elevado a las 24 horas del PO y peor evolución clínica con relación a los pacientes que también recibieron MPS pero con cortisol sérico bajo. Esto demuestra una respuesta diferente a la administración de MPS, lo cual es difícil de predecir en la evaluación preoperatoria de los pacientes. La evolución clínica de los pacientes del grupo control, no se asoció con mayor riesgo a sufrir de

complicaciones el PO, el tiempo de ventilación mecánica fue similar entre los dos grupos de tratamiento. En el grupo tratado con MPS fue menor el RR a presentar fiebre las primeras 48h del PO RR 0,1627 pero el límite de confianza IC<sub>95</sub> 0,018 a 1,40 no fue significativo.

El presente trabajo permitió reunir los conocimientos, actitudes y destrezas obtenidas en la Clínica, la Epidemiología y la Farmacología básica, en el estudio de un tema muy controversial que abarca la modulación de la respuesta neuroendocrina normal del individuo, ante el trauma quirúrgico y la CEC. También se demostró el interés de la institución y de los profesionales especializados en anestesia cardiovascular pediátrica, en revisar sus protocolos terapéuticos y optimizar el uso de medicamentos en niños con cardiopatías congénitas. El propósito es que a través de la investigación clínica, se descubran hechos que permitan evaluar el uso racional de los esquemas terapéuticos utilizados y proponer acciones para mejorar el uso de medicamentos, mas eficaces, seguros y costo-efectivos; manteniendo una clara disposición hacia la actualización permanente del personal de salud, la educación continua y la autoevaluación constante de la actividad clínica.

Finalizo con unas hermosas palabras de una de mis profesoras del Postgrado de Farmacología “los esteroides sintéticos son joyas que han permitido salvar vidas desde su descubrimiento y síntesis; sin embargo, los médicos deben saber identificar el momento, la dosis y el tipo de esteroide que se administrará en cada situación clínica en particular”.

### **Recomendaciones:**

- Considerar no administrar dosis altas de corticoesteroides durante la inducción anestésica.
- En vista de que el uso de dosis bajas de mineralocorticoides, no supresoras del eje HPA, se ha relacionado con buena respuesta vasopresora en adultos (Ensor y col., 2011) y en neonatos (Aoufí y col., 2005), se sugiere estudiar el uso de esteroides de acción corta, en este ámbito.
- El monitoreo de cortisol sérico preoperatorio permite identificar a los niños con cortisol basal menor a 4,2µg/dL y que pudiese no responder a la dosis de MPS 30 mg/kg/IV
- Elaborar trabajos sobre el uso postoperatorio de la dexametasona en pacientes con bloqueo AV temporal, ya que pareciera tener buenos resultados porque el requerimiento de marcapasos definitivo fue bajo (2%).
- Muy pocos pacientes mostraron incremento de la PCR en el preoperatorio y su valor elevado a las 24 horas, no se asoció con peor evolución clínica, pero su valor en más de 4mg/dL luego del 5to día del PO permitió predecir la eficacia de la antibióticoterapia. Por lo que se sugiere considerar retrasar el alta en pacientes con PCR elevada.

## **ANEXO Nº 1**

### **PARAMETROS CLINICOS Y PARACLINICOS ASOCIADOS AL SRIS:**

Los parámetros clínicos PO relacionados con el SRIS, con la FMO y cuyo control y modulación se han asociado al uso de esteroides con respecto al grupo control, son los siguientes:

- Síndrome de bajo gasto cardíaco (Ver tabla 5)
- Menor requerimiento de inotrópicos y de fármacos vasopresores.
- Reducción del sangrado durante la cirugía, en el período PO y el requerimiento de hemoderivados.
- Reducción de la incidencia de falla respiratoria y de la necesidad de soporte ventilatorio, para lo cual se registrará el tiempo transcurrido para la extubación, la necesidad y causa de reintubación, la duración de la asistencia ventilatoria mecánica, las complicaciones relacionadas con la intubación y gases arteriales a las 48h del PO.
- El menor requerimiento de soluciones de restitución hídrica.
- El daño renal asociado a la reducción de la TFG, al incremento de la creatinina sérica y al requerimiento de diálisis renal.
- La reducción de la incidencia de náuseas y vómitos en el período PO.
- Menor tiempo de estancia en UCI y en hospitalización.
- Disminución de la incidencia de derrame pericárdico y pleural.

Los parámetros clínicos y bioquímicos que se asocian al efecto adverso inducido por los esteroides son los siguientes:

- Hiperglicemia (Se registrará la glicemia en ayunas basal y a las 48h del PO) y el uso de soluciones de dextrosa que pudiesen estar relacionadas con la hiperglicemia)
- Sangrado gastrointestinal.
- Mayor susceptibilidad a infecciones (Ver criterios de infección)
- Supresión del eje HPA, para lo cual se determinará el cortisol sérico (en horas de la mañana) basal y a las 48h del período PO.

## ANEXO 2

### TABLA DE VARIABLES REGISTRADAS

**Tabla de variables a evaluar y tipos de valores**

Dimensiones	Indicadores	medidas	Continúa	Discretas
<b>Datos antropométricos del paciente</b>	Edad del paciente	meses	x	
	Peso	kg	x	
	Talla	cm	x	
<b>Tiempo</b>	Tiempo de CEC	minutos	x	
	Tiempo de pinzamiento aórtico	minutos	x	
	Tiempo de ventilación mecánica	minutos	x	
	Estancia en UCI	horas	x	
	Estancia hospitalaria PO	días	x	
<b>Volumen</b>	Uso de hemoderivados (cantidad de uds transfundidas)	1,2,3 etc		x
	Requerimiento de liq.	ml	x	
	Diuresis en 24 h ml	ml	x	
	Sangrado por drenajes	ml	x	
<b>Marcadores bioquímicos</b>	IL-6	pg/ml	x	
	Cortisol sérico total	µg/dl		
	Proteína C Reactiva		x	
	Glicemia sanguínea	mg/dl	x	
	PO2		x	
	pCO2		x	
<b>Variables hemodinámicas</b>	Fracción de eyección	%	x	
	Requerimiento de inotrópicos > 2, > 3, > 4		x	
	Frecuencia cardíaca (tabla p/ edad)	lpm	x	
	Presión arterial (tabla por edad)	mmHg	x	
	Cuenta leucocitaria	mm3	x	
	Porcentaje de PMN y MNC			
<b>Variables dicotómicas (categóricas)</b>	Presencia de fiebre, temp rectal > 38°C SI/NO	porcentaje		x
	Infección de herida quirúrgica SI/NO	porcentaje		x
	Cultivo positivo o no	porcentaje		x
	Sondas o instrumentos invasivos luego de las 48 h SI/NO	porcentaje		x
	Derrame pericárdico (dx. ecocardiográfico) SI/No	porcentaje		x
	Derrame pleural (dx. radiológico) SI/No	porcentaje		x
	Nausea, vómitos SI/NO	porcentaje		x
	Gástritis, hemorragia digestiva superior SI/NO	porcentaje		x
Requerimiento de diálisis SI/NO	porcentaje		x	
<b>Estado general del paciente. Escalas cualitativas (categóricas)</b>	Escala de Aristóteles 1 al 4	porcentaje		x
	Escala Anestésica ASA I al III	porcentaje		x

## **ANEXO 3 HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

## **ANEXO 4 HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

## **ANEXO 5 BASES ETICAS Y LEGALES.**

La realización de un Estudio en Farmacología Clínica en la República Bolivariana de Venezuela debe basarse en las normativas legales de la Constitución de la República Bolivariana de Venezuela, la Ley del Ejercicio de la Medicina, el Código de Deontología Médica, la Ley del Medicamento, la Declaración de Helsinki y las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en seres humanos (CIOMS - OMS). En poblaciones vulnerables como niños y adolescentes, el estudio debe ajustarse a la Ley Orgánica para el Niño y el Adolescente (LOPNA 1998).

**Constitución de la República Bolivariana de Venezuela (1999).** Establece el requisito del consentimiento informado de los pacientes participantes en un estudio clínico. Se entiende que en el caso de niños, se requiere el consentimiento informado de los padres o representantes.

### **Ley Orgánica para el Niño y el Adolescente LOPNA (1998)**

Artículo 41: Se refiere al derecho a la salud, los servicios de salud y su gratuidad. Todos los niños y adolescentes tienen derecho a disfrutar del nivel más alto posible de salud física y mental. Asimismo, tienen derecho a servicios de salud, de carácter gratuito y de la más alta calidad, especialmente para la prevención, tratamiento y rehabilitación de las afecciones a su salud. En su párrafo primero, se establece que el Estado debe garantizar a todos los niños y adolescentes el acceso universal e igualitario a planes, programas y servicios de prevención, promoción, protección, tratamiento y rehabilitación de la salud. Asimismo, debe asegurarles posibilidades de acceso a servicios médicos y odontológicos

periódicos, gratuitos y de la más alta calidad. Parágrafo segundo: El Estado debe asegurar a los niños y adolescentes que carezcan de medios económicos, el suministro gratuito y oportuno de medicinas, prótesis y otros recursos necesarios para su tratamiento médico o rehabilitación.

El estudio del uso racional de medicamentos, en este caso del esteroide como parte del protocolo anestésico puede garantizar el acceso a medicamentos seguros y eficaces como parte esencial del derecho a la salud

### **Ley del Ejercicio de la Medicina (1982).**

Capítulo IV. Artículo 25: Explica que el médico debe respetar la voluntad del paciente o de su representante manifestada por escrito.

Título III. Capítulo II: Trata sobre la investigación en seres humanos, en su artículo 103, se establece que las investigaciones clínicas deben inspirarse en los más elevados principios tanto éticos como científicos y apoyarse sobre bases teóricas y un nivel de evidencia aceptables de trabajos previos o experimentos previos en animales. En su artículo 109, menciona que cuando el procedimiento experimental se aplica con la finalidad de adquirir nuevos conocimientos médicos, sólo puede justificarse cuando involucra un claro valor terapéutico o preventivo para el paciente.

### **Código de Deontología Médica (1985)**

Artículo 1: Menciona los deberes generales de los médicos, se refiere al respeto a la vida y la integridad, fomento y preservación de la salud como componentes del bienestar social.

Artículo 199: Dedicado a los niños, refiere que no deben ser sometidos a investigación que pueda igualmente ser realizada en adultos, sin embargo,

pueden realizarse si su participación es indispensable para la investigación debido a sus condiciones fisiológicas o en niños particularmente susceptibles.

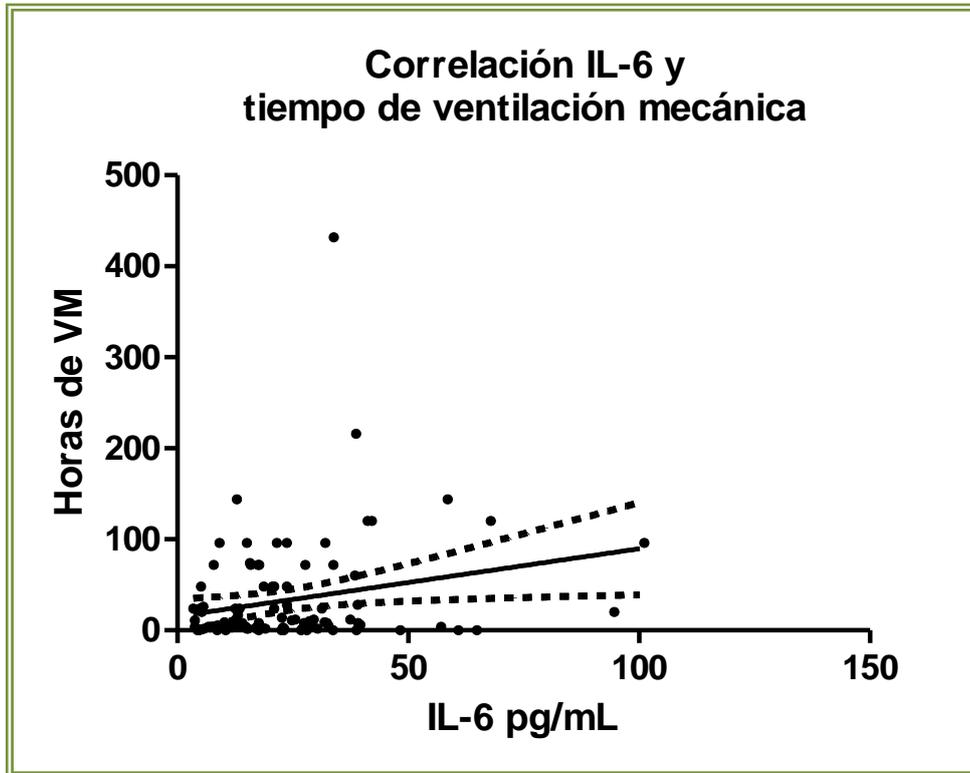
Este es el caso de los pacientes pediátricos con CC; en vista de que es una población especial con características fisiológicas específicas que pudiesen alterar la farmacocinética del fármaco conocida en el adulto. En pediatría las dosis de los medicamentos deben de ser ajustadas a la edad, peso, patología y requerimientos individuales, por lo que la terapéutica farmacológica efectiva, segura y racional requiere del conocimiento de las diferencias relacionadas con el crecimiento y con los cambios fisiopatológicos de la enfermedad por ej. la hemodilución, hipoxia crónica, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardiaca o alteraciones del endoteliales, entre otros cambios.

**La Declaración de Helsinki** (1964) establece los principios de la investigación en seres humanos, lo cual incluye la evaluación de la calidad científica de los protocolos de investigación biomédicos, su ponderación en términos de riesgos y beneficios, determinación de su valor potencial para el paciente en caso de experimentos diagnósticos o terapéuticos o para la ciencia y la sociedad y la obtención del consentimiento informado de forma oral y escrita, que en caso de incapacidad debe otorgarse por un representante legal. Este consentimiento informado firmado, se considera parte imprescindible del trabajo de investigación. Se debe explicar con claridad los principios de los objetivos, los riesgos y molestias que pudiesen generar y posteriormente se solicitará el consentimiento por escrito.

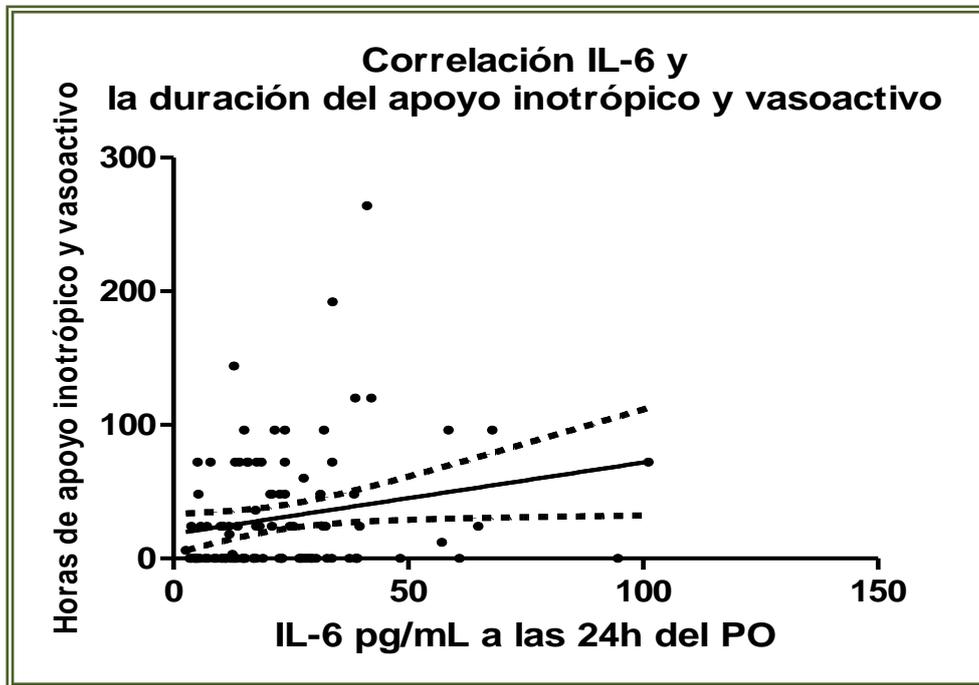
**Comité de Bioética:** Todo estudio clínico en seres humanos debe ser evaluado y aprobado por el Comité de Bioética de la institución de acuerdo a su política de investigación y desarrollo. La evaluación del protocolo incluye el análisis crítico de los objetivos, del diseño y la metodología. Se debe garantizar que el investigador cumpla con los siguientes requisitos: Consentimiento informado de los padres o representantes y mantener la privacidad de los datos del menor de edad incluido en el estudio.

## ANEXO 6: IL-6 CORRELACIONES

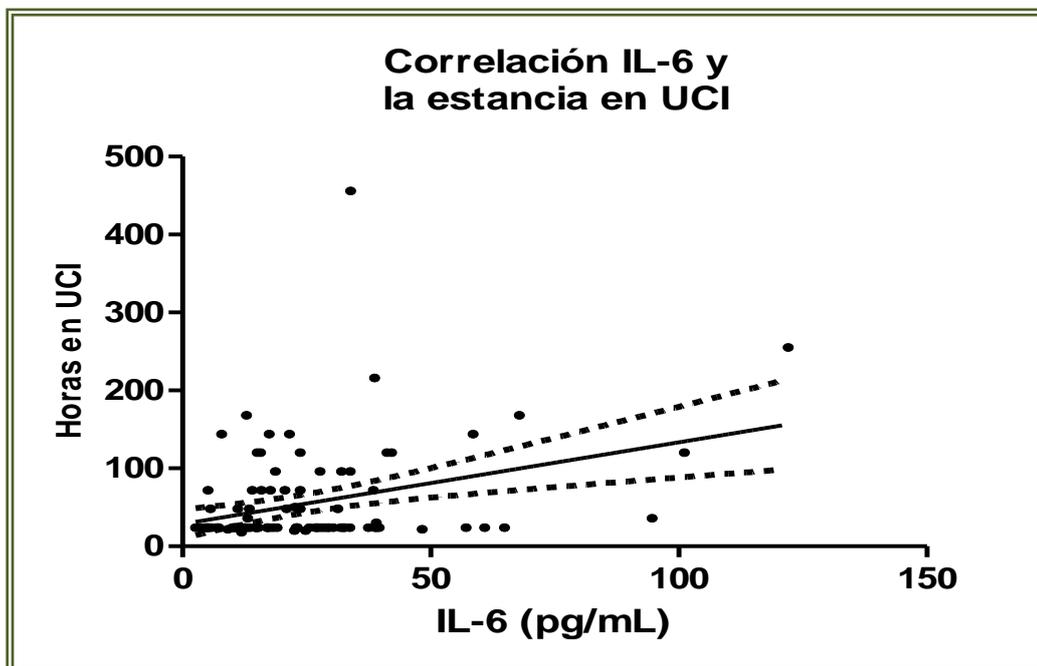
A fin de establecer si los parámetros bioquímicos a las 24 horas presentaron algún valor pronóstico en la evolución post-operatoria de la cirugía de CC bajo CEC, se evaluó las correlaciones de la IL-6 con algunas variables PO, sin encontrar valor de r mayor a 0,5 o 1.



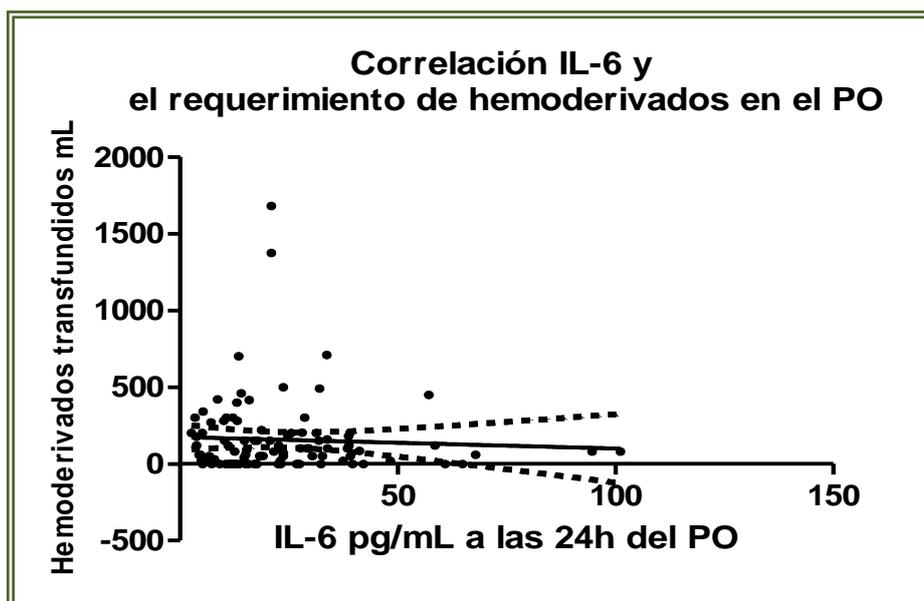
**Figura 1:** Correlación entre la Interleuquina 6 (IL-6) y las horas en UCI. n=100 valores de IL-6. Correlación de Pearson 0,2322 IC<sub>95</sub>: 0,0363 a 0,4108; p 0,0208 significativa. R<sup>2</sup> 0,05390.



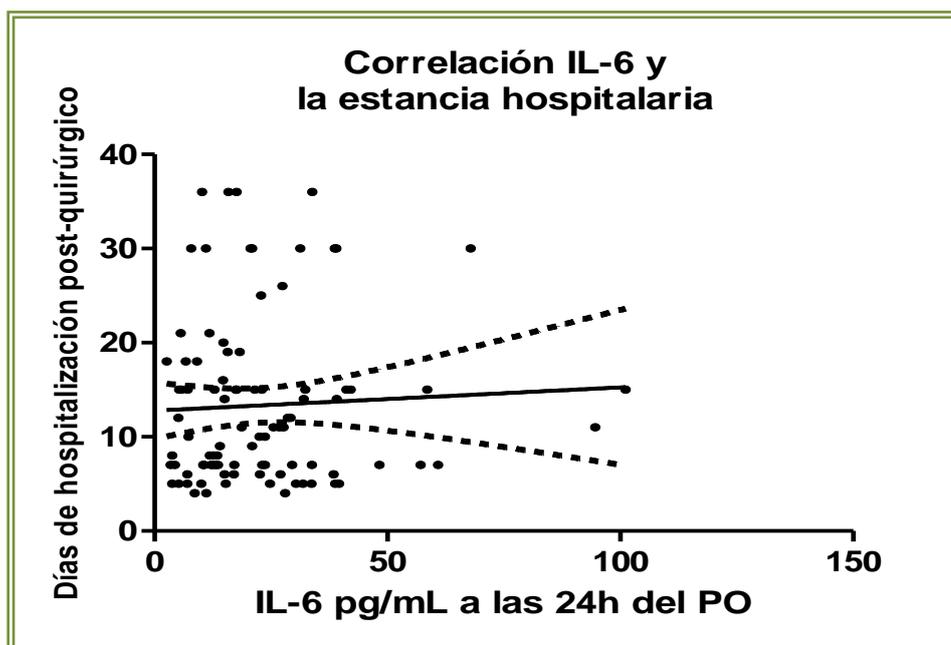
**Figura 2:** Correlación entre el valor sérico de IL-6 y la duración del apoyo inotrópico y vasoactivo. n=100 valores de IL-6. Correlación de Pearson 0,2084 IC<sub>95</sub>: 0,01146 a 0,3899; p 0,0384 significativa. R<sup>2</sup> 0,04345



**Figura 3:** Correlación entre la Interleuquina 6 (IL-6) y las horas en UCI. n=100 valores de IL-6. Correlación de Pearson 0,2400 IC<sub>95</sub>: 0,04872 a 0,4144; p 0,0146 significativa.



**Figura 4:** Correlación entre el valor sérico de IL-6 a las 24 horas y el requerimiento total de hemoderivados durante las primeras 24h del PO. n=100 valores de IL-6. Correlación de Pearson -0,5284 IC<sub>95</sub>: -0,2477 to 0,1461; R<sup>2</sup> 0,002792 p 0,6034 no significativa.

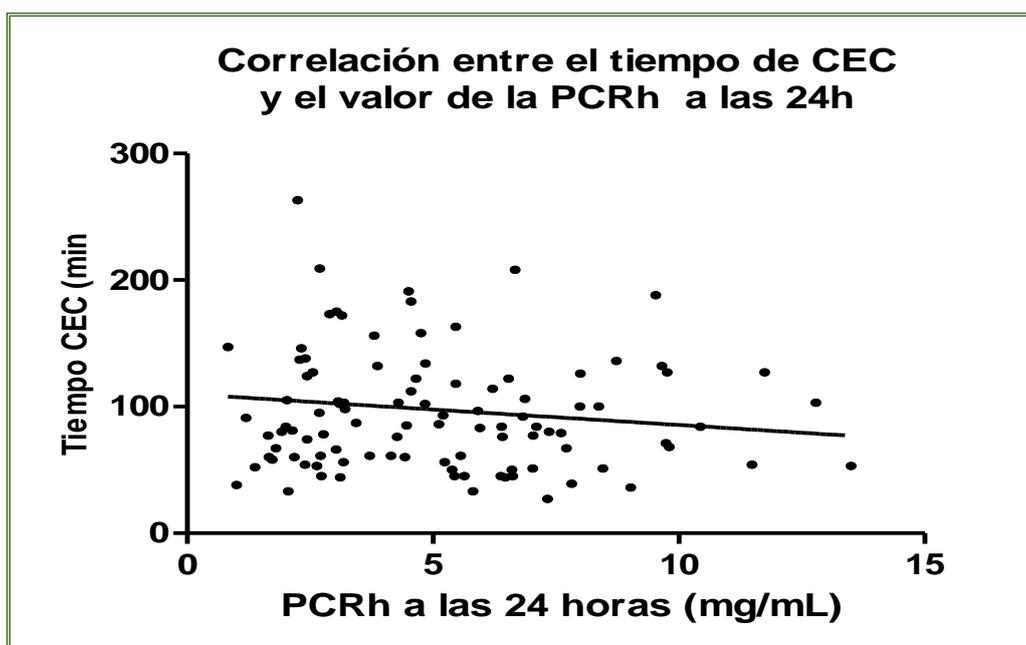


**Figura 5:** Días de estancia hospitalaria post-quirúrgica y valor sérico de IL-6 a las 24 horas. Interleuquina 6 (IL-6) n=100 valores de IL-6. Correlación de Pearson 0,04985 IC<sub>95</sub>: -0,1566 a 0,2521; p 0,6370 no significativa. R<sup>2</sup> 0,002485

## ANEXO 7 PCR CORRELACIONES

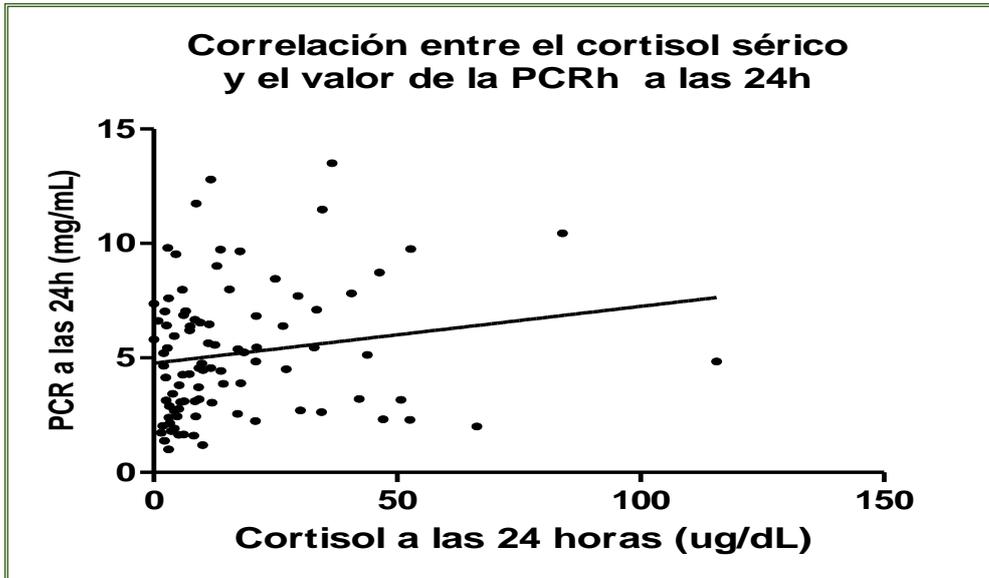
### PCR a las 24 horas en la respuesta al estrés quirúrgico.

La PCR no se asoció con mayor tiempo de CEC, ni con el estrés quirúrgico (aumento de cortisol sérico y de IL-6). Su valor a las 24h no se correlacionó con mayor tiempo de CEC (figura 1) la estancia en UCI (figura 2) pero al 5to día si se observó correlación positiva con la estancia hospitalaria (figura 3)

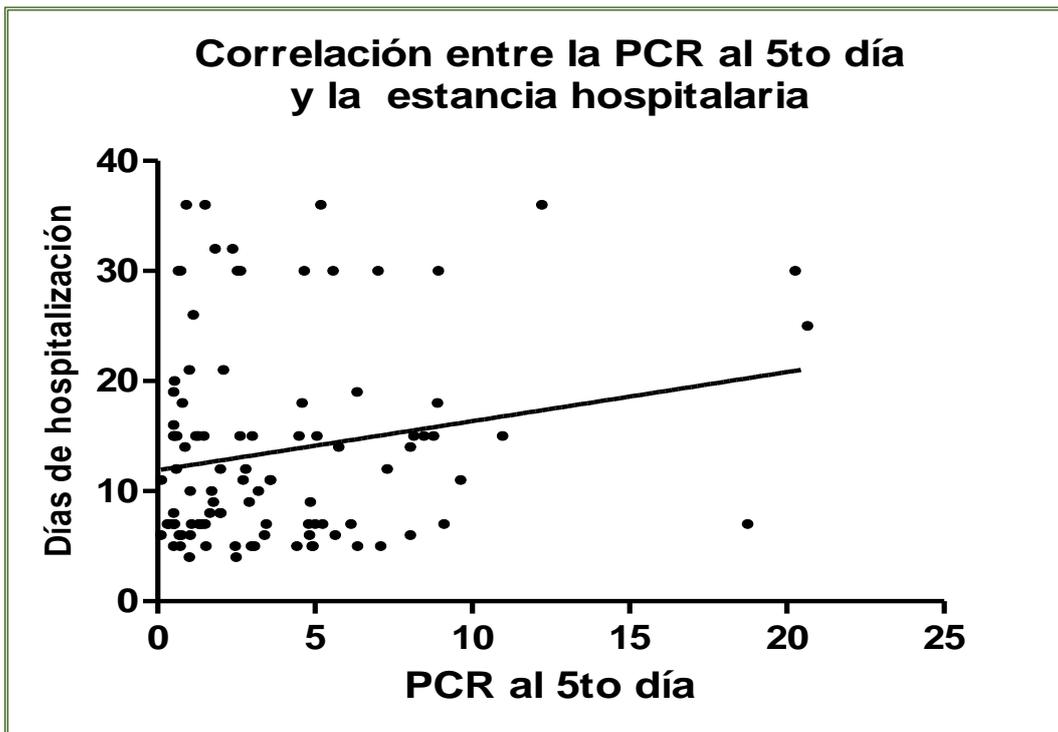


**Figura 1:** Correlación entre el valor sérico Proteína C reactiva (PCRh) a las 24 horas y la duración de la circulación extracorpórea (CEC) en minutos. N =104. Correlación de Pearson -0,1351 IC95: -0,3203 a 0,06009; p 0,1738 no significativa.  $r^2$ : 0,01824.

**Figura 2:** Correlación entre el valor sérico de Proteína C reactiva (PCR) a las 24 horas y el valor de cortisol sérico a las 24h del PO. N =92. Correlación de Pearson 0,1693 IC95: -0,0368 a 0,3617; p 0,1066 no significativa.  $r^2$ : 0,02868.



**Figura 3:** Correlación entre el valor sérico Proteína C reactiva (PCR) al 5to día y la estancia hospitalaria en horas. N =104. Correlación de Pearson 0,5691 IC<sub>95</sub>: 0,003594 a 0,3746; p 0,0460 significativa.  $r^2$ : 0,03845



## ANEXO 8 EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES QUE RECIBIERON DEXAMETASONA COMO ESTEROIDE ADICIONAL

Fueron excluidos del estudio 31 pacientes; 5 del grupo MPS por recibir DEX como esteroide adicional, en dosis que varió de 0,2 mg/kg a 1 mg/kg IV, y 26 pacientes asignados por tabla aleatoria al grupo CTR. No se observó diferencias entre los grupos CTR, MPS y DEX al evaluar las variables prequirúrgicas (edad, peso, riesgo quirúrgico) y los tiempos de CEC y pinzamiento aórtico (Tabla anexo 1). Tampoco hubo diferencia en el tiempo de ventilación mecánica, ni en la proporción de pacientes que requirió ventilación invasiva por tiempo prolongado. En comparación con el CTR, se mantuvo la tendencia en los pacientes del grupo MPS a requerir en mayor porcentaje inotrópicos en UCI: MPS 37 (36%) vs CTR 14 (13%) ( $p$  0,0169 significativo). No así entre los grupos CTR 21% vs DEX 15% ( $p$  0,7963 ns); tampoco entre los grupos DEX 11% vs MPS 42% ( $p$  0,1039 ns). Igualmente, se mantuvo en el grupo MPS con relación al CTR, la tendencia a una menor FEVI por método de SIMPSON ( $p < 0,05$  significativo); lo cual no se observó entre el CTR y el grupo DEX o MPS vs DEX (Ver tabla anexo 2). Fue mayor en el grupo MPS la estancia hospitalaria por más de 15 días con relación al CTR ( $p$  0,0113 significativo) pero no con el grupo DEX ( $p$  0,6446 ns). Ningún niño del grupo DEX presentó vómitos en el PO, ni recibió dosis adicional de metoclopramida. La administración de MPS se asoció con la reducción del cortisol sérico a las 24h ( $p < 0,0001$  significativo); no así la DEX (CTR vs DEX  $p > 0,05$  ns). No hubo mayor hiperglicemia en el grupo que recibió DEX ( $p > 0,05$  ns) (Tabla anexo 2). El comportamiento inmunológico de la MPS y la DEX fue diferente: hubo mayor leucocitosis a las 24h en el grupo DEX con relación al CTR ( $p < 0,01$  significativo) pero no entre MPS y CTR ( $p > 0,05$  ns). No hubo diferencia en la cuenta linfocitaria entre los grupos CTR, DEX, MPS a las 24 horas del PO ( $p$  0,05 ns); ni al 5to día ( $p$  0,2905 ns); sin embargo tanto en los grupos DEX como MPS al 5to día del PO hay linfopenia con relación a su valor basal ( $p < 0,0001$  significativo) (Ver gráficos anexo 1 y 2). A diferencia de la MPS la DEX no reduce la PCRh a las 24 horas del PO (Ver gráfico 3).

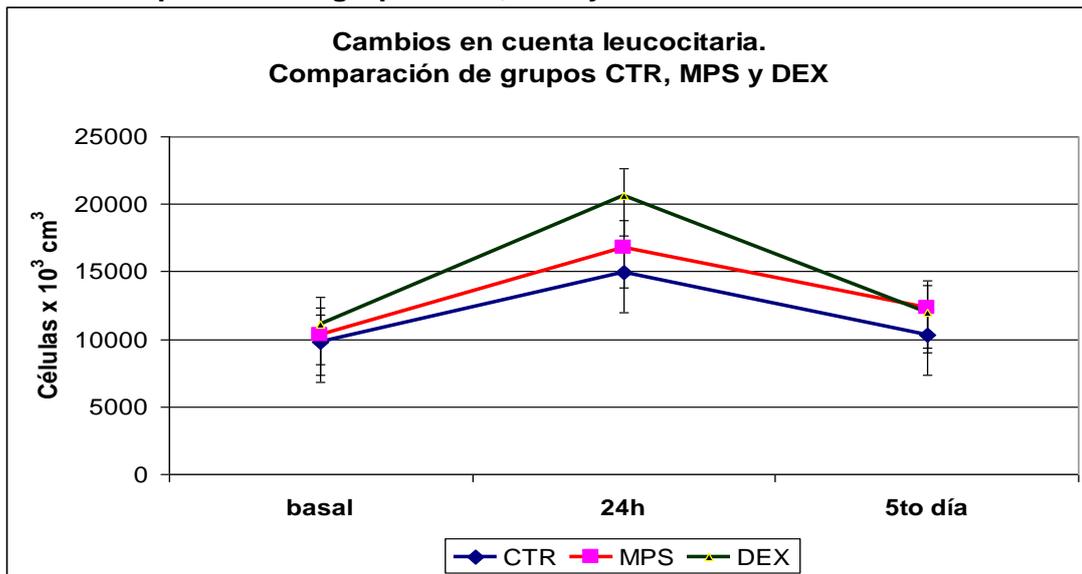
<b>Tabla anexo 1 Grupos CONTROL, DEXAMETASONA y MPS Comparación de la evolución post-operatoria.</b>				
<b>Variables/ Grupo</b>	<b>CTR</b>	<b>MPS</b>	<b>DEX</b>	<b>P</b>
n total 130	41	63	26	
Edad (años)	2,70 ± 2,0 Min 0,11 máx 7,3	2,54 ± 2,48 Min 0,11 máx 8,9	2,39 ± 1,9 Min 0,11 máx 7	0,8967 ns
Peso (kg)	11,96 ± 5,7	10,31 ± 5,8	10,9 ± 4,3	0,3541 ns
Tiempo de CEC (minutos)	96,62 ± 58 Min 40 máx 263	97,54 ± 48 Min 27 máx 263	70 ± 29 Min 32 máx 112	0,2216 ns
Tiempo de PAo (minutos)	56 ± 52 Min 18 máx 229	61,8 ± 37 Min 0 máx 229	47,75 ± 22,9 Min 16 máx 90	0,5300 ns
Duración en horas del aporte vasoactivo e inotrópico ± DE	57,6 ± 30	60,86 ± 52	62,4 ± 25	0,9662 ns
PAM (mmHg) 24h ± EE	70,6 ± 10	69,2 ± 9,7	71,3 ± 10	0,5791 ns
FC (ppm) 24h ± DE	118 ± 14	115 ± 22	119 ± 14	0,5115 ns
% FEVD TAPSE ± EE	38,6 ± 11,5 n=5	28,6 ± 3,5 n=18	29,6 ± 4,2 n=6	0,4942 ns
% FEVI SIMPSON ± EE	65,2 ± 2,4 n=10	54,21 ± 2,6 n=14	62 ± 2,4 n=4	0,0161*
Diuresis mL/kg/24h	3,7 ± 2,2	4,23 ± 2,3	4,12 ± 2	0,4765 ns
Balance hídrico mL/24h	445 ± 92	502 ± 111	415 ± 129	0,8722 ns
Horas de VM ± EE	21,14 ± 5	38,9 ± 8,6	23 ± 6,4	0,1897 ns
Horas en UCI ± DE	39,3 ± 33	58 ± 68	48 ± 36	0,2319 ns
Días de hospitalización ± DE	11,29 ± 7,36	13,54 ± 9,2	14,46 ± 10	0,2988 ns

Tabla anexo 1: Diferencias entre los grupo Control, MPS (metilprednisolona) y DEX (dexametasona) a las 24-48h del post-operatorio. CEC: circulación extraorpórea; PAO: pinzamiento aórtico; PAM: presión arterial media; FC: frecuencia cardíaca; Frecuencia cardíaca (FC.) Ventilación mecánica (VM). Función del ventriculo izquierdo por método de SIMPSON CTR vs MPS p <0,01\* significativo; CTR vs DEX p >0,05 ns; DEX vs MPS p >0,05 ns. Los datos reflejan el promedio ± desviación estándar (DE) o error estándar (EE) (Análisis de varianza ANOVA). Estadística CTR vs MPS p <0,05 \* significativo; ns: no significativo.

<b>Tabla anexo 2</b> Comparación de Grupos CONTROL, MPS y DEX. Variables bioquímicas primeras 24h.				
<b>N total 130</b>	<b>Control</b>	<b>MPS</b>	<b>DEX</b>	<b>P</b>
<b>Variables</b>	<b>N 41</b>	<b>N 63</b>	<b>N 26</b>	<b>ANOVA</b>
Glicemia sérica a las 24h (mg/dL) ± DE	120 ± 28	133 ± 52	135 ± 33	0,1048 ns
Cortisol basal (µg/dL) ± DE	9,37± 6,6	16,3 ± 20	11,8± 10,2	0,1177 ns
Cortisol a las 24h (µg/dL) ± DE	24,6 ± 18	10,5 ± 17	11,6± 8,8	0,0007*
Promedio de leucocitosis Cls x 10 <sup>3</sup> mm ± EE	14.832 ± 866	17.184 ± 871	19.968 ± 737	0,003*
Promedio de PCR (mg/dL) 24h ± EE	5,9 ± 0,52	4,42 ± 0,29	5 ± 0,37	0,020*
Promedio de IL-6 (pg/mL) basal ± EE	1,09 ± 0,1	1,92 ± 0,25	1,12 ± 0,20	> 0,05 ns
Promedio de IL-6 24h (pg/mL) ± EE	25 ± 3,1	21 ± 2	29 ± 5,2	0,2247 ns

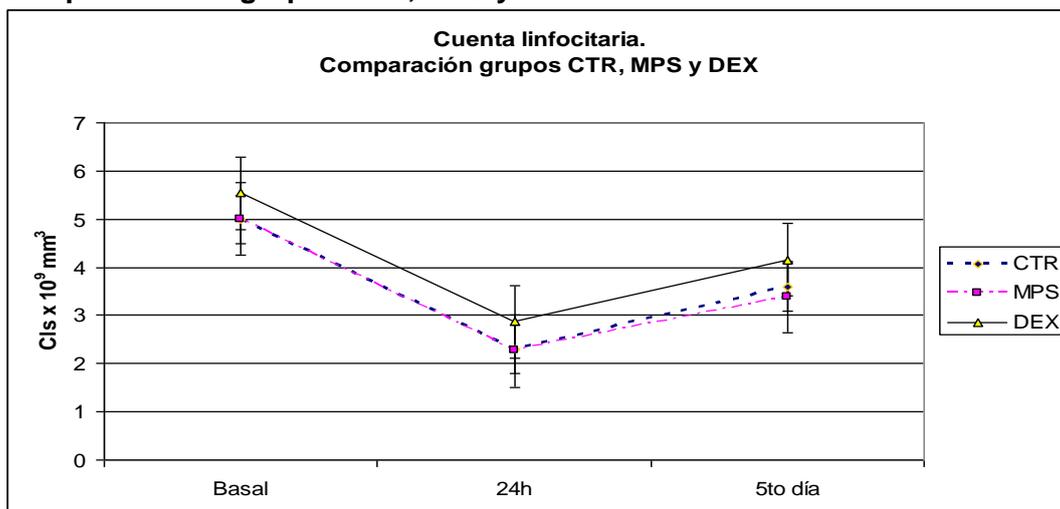
**Tabla anexo 2 Comparación de grupos CTR, MPS y DEX.** IL-6: interleuquina 6; Proteína C reactiva altamente sensible: PCRh; Todos los datos indican promedio ± desviación estándar (DE) o error estándar (EE). ANOVA Control vs metilprednisolona (MPS)  $p < 0,05$  \* significativo; ns no significativo  $p > 0,5$ . Cortisol a las 24h CTR vs MPS  $p < 0,0001^{***}$ ; CTR vs DEX  $p > 0,05$  ns; MPS vs DEX  $p > 0,05$  ns. Leucocitosis a las 24h CTR vs MPS  $p > 0,05$  ns; CTR vs DEX  $p < 0,01^{**}$  significativo; MPS vs DEX  $p > 0,05$  ns. PCR a las 24h: CTR vs MPS  $p < 0,05$  \*\* significativo; CTR vs DEX  $p > 0,05$  ns; MPS vs DEX  $p > 0,05$  ns (Fuente: Historias clínicas. Mayo 2010 a mayo 2011).

**Gráfico anexo 1: Cambios en la cuenta leucocitaria con relación a su valor basal. Comparación de grupos CTR, MPS y DEX.**



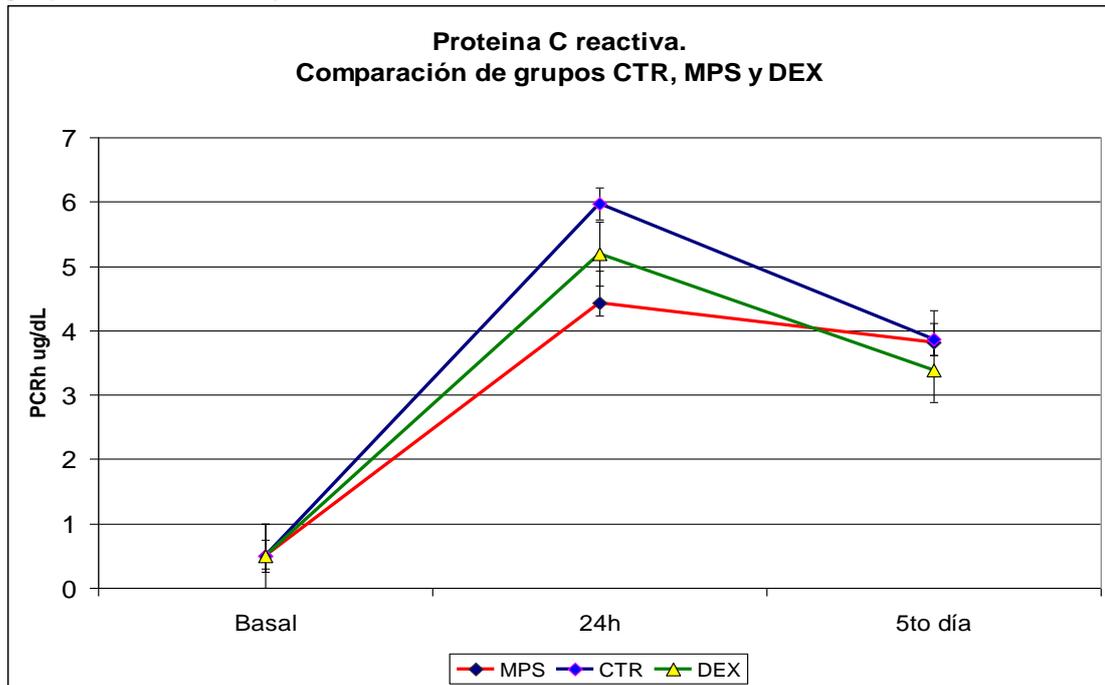
**Gráfico anexo 1:** Cuenta leucocitaria comparación entre los grupos control CTR (n=41), dexametasona DEX (n=26) y metilprednisolona MPS (n=63); antes de la cirugía basal, a las 24 horas y al 5to día del PO. Los datos expresan el promedio y el DE: DEX: basal vs 24h  $p < 0,001$ ; basal vs 5to día  $p < 0,05$  ns; 24h vs 5to día  $p < 0,001$ . DEX vs CTR a las 24h  $p < 0,01$  significativo; CTR vs MPS a las 24h  $p > 0,05$  ns. (Fuente Historias clínicas; resultados de laboratorio basal, a las 24h y al 5to día del PO).

**Gráfico anexo 2: Cambios en la cuenta linfocitaria con relación a su valor basal. Comparación de grupos CTR, MPS y DEX.**



**Gráfico anexo 2:** Cuenta linfocitaria; comparación entre grupos control CTR (n=41), dexametasona DEX (n=26) y metilprednisolona MPS (n=63); basal, a las 24 horas y al 5to día del PO. DEX: basal vs 24h  $p < 0,001$ ; basal vs 5to día  $p < 0,05$  significativo; 24h vs 5to día  $p < 0,05$  significativo. CTR: Basal vs 24h  $p < 0,0001$ ; 24h vs 5to día  $p > 0,05$  ns; basal vs 5to día  $p > 0,05$  ns. MPS: Basal vs 24h  $p < 0,001^{***}$ ; 24h vs 5to día  $p > 0,01^{**}$  significativa; basal vs 5to día  $p < 0,0001^{****}$  (Fuente Historias clínicas; resultados de laboratorio basal, a las 24h y al 5to día del PO).

**Gráfico anexo 3:** Cinética de la PCR en el post-operatorio de cirugía de cardiopatías congénitas con relación a su valor basal. Comparación de grupos CTR, MPS y DEX.



**Gráfico anexo 3.** Proteína C Reactiva con alta sensibilidad (PCRh). Comparación entre los grupos control (CTR) n=41; metilprednisolona (MPS) n=63 y dexametasona (DEX) n=26. Los datos expresan el promedio  $\pm$ DE. Análisis de Varianza ANOVA: significativo  $p < 0,05$ ; no significativo  $p > 0,05$  ns. En todos los grupos se incrementó el valor de la PCR a las 24h con relación al valor basal  $p < 0,0001^{***}$  y permanece elevada al 5to día del PO ( $p < 0,001^{***}$ ). A las 24 horas en el grupo MPS es menor la PCR con relación al grupo CTR ( $p 0,0084$ ); es decir hay inhibición de esta proteína de fase aguda; no así entre los grupos CTR y DEX ( $p > 0,05$  ns). Al 5to día del PO no hay diferencia entre los tres grupos ANOVA  $p > 0,05$  ns (Fuente Historias clínicas; resultados de laboratorio basal, a las 24h del PO y al 5to día).

## 6.-REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- AGEMED 2007 [http:// www.agemed.es /actividad /alertas /usoHumano / seguridad/aprotinina-nov07.htm](http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/aprotinina-nov07.htm)
- Akikusa,J; Feldman,B; Gross,G; Silverman,E; Schneider,R. Sinus Bradycardia After Intravenous Pulse Methylprednisolone. *Pediatrics* 2007, 119:e778 -e782
- Alford, W; Meador, C; Mihalevich, J et all. Acute adrenal insufficiency following cardiac surgical procedures. *J Thoracc Cardiovasc Surgery* 1979; 78:489-493.
- Allan, C. Newburger, J; McGrath,E; Elder,E; Psoinos,C; Laussen, P; Nido,P; Wypij, D;McGowan, F. The Relationship Between Inflammatory Activation and Clinical Outcome After Infant Cardiopulmonary Bypass *Anesth Analg* 2010 111:1244-1251
- Allen M, Sundararajan S, Pathan N, Burmester M, Macrae D. Anti-inflammatory modalities: their current use in pediatric cardiac surgery in the United Kingdom and Ireland. *Pediatr Crit Care Med.* 2009; 10:341-5.
- Alvarez, C Reacción Inflamatoria en Cirugía Cardíaca. *Rev Latinoam de Circulación Extracorpórea.* 2006; 13 (2):17-24
- Amanullah, M; Hasan,A; Dunning,J. Is prophylactic administration of steroids of Benefit to children undergoing cardiac surgery? *Inter Cardiovasc and Thorac Surg* 2004 499:502-505
- Andersen, L; Baek,L; Thomsen, Rasmussen,J. Effect of methylprednisolone on endotoxemia and complement activation during cardiac surgery. *J Cardiothoracic Anesthesia;* 1989; 3: 544-549
- Ando, Steroids for neonatal open heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2008;80:1672-1678.
- Androupoulos, D; Stayer, S; Russell, I; Mossad, E. Anaesthesia for congenital heart disease. Ed. John Wiley and Sons, 2010 pp:131-132
- Androupoulos, D; Stayer, S; Russell, I; Mossad, E. Anaesthesia for congenital heart disease. Ed. Maldem MA : Blackwell Futura Publishing. Markowitz,S; Greeley,W. *Cardiopulmonary Bypass.*pp 64-78.
- Aneja, R; Carcillo,J. What is the rationale for hydrocortisone treatment in children with infection-related adrenal insufficiency and septic shock? *Arch Dis Child* 2007;92:165–169
- Angele, M; Faist, E. Clinical review: immunodepression in the surgical patient and increased susceptibility to infection. *Crit Care* 2002;6(4):298-305
- Annane D, Sebille V, Troche G, et al: A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *JAMA* 2000; 283:1038-1045
- Ascione R, Lloyd C, Underwood M et all. Inflammatory response after coronary revascularisation with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:1198–1204
- Ashraf S, Tian Y, Zacharias S, Cowan D, Martin P, Watterson K. Effects of cardiopulmonary bypass on neonatal and paediatric inflammatory profiles. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997; 12:862–8.
- Bajcetic, M Jelisavcic, M Mitrovic, J Divac, S Simeunovic, R Samardzic,R. Off label and unlicensed drugs use in paediatric cardiology in European.*Journal of Clinical Pharmacology* 2005 61, 10: 775-779
- Balk,R. Steroids for septic shock. Back from the dead? *Chest* 2003;123:490-499
- Baño,A; Domínguez P, Fernández L ;Gómez,A. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en el postoperado de cardiopatía congénita .*Rev Esp Cardiol.* 2000;53:1496-526.
- Barbosa Santos, Clavenna,A; Bonati, M; Lutescia,H; Coelho,L. Off-label and unlicensed drug utilization in hospitalized children in Fortaleza, Brazil. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2008; 64 11:1111-1118

- Barnes, P How corticosteroids control inflammation: Quantile prize lecture 2005. *British J Pharmac* 2006; 148:245-254.
- Batista, Jehan Riari, Meg Keil and Constantine A. Stratakis Diagnostic Tests for Children Who Are Referred for the Investigation of Cushing Syndrome *Pediatrics* 2007;120:e575.
- Beiling, B 2007 Low-dose ketamine affects immune responses in humans during the early postoperative period *British Journal of Anaesthesia* 99 (4): 522–7 (2007)
- Besedovsky, H; Del Rey,A; Sorkin,E; Da Prada,M; Burri,R; Honninger,C. The immune response evokes changes in brain noradrenergic neurons. *Science* 1983; 221: 564-566.
- Besedovsky, H; Del Rey,A; Sorkin,E; Dinarello,C. Immunoregulatory feedback between IL-1 and glucocorticoid hormone. *Science* 1986; 233: 652-654.
- Boardley,J; Carey,R; Harvey,A. Preliminary observations on the effects of adrenocorticotrophic hormone in allergic diseases. *Bull Johns Hopkins Hosp.*, 1949;85 :396-340.
- Bocaz,F; Rodríguez,J; Enriquez,G Liepins,J González;D. Bloqueo atrioventricular: Manejo perinatal y seguimiento. *Rev Chil Ultrasonog* 2006; 9: 4-9.
- Bocsi,J; Hamsch,J; Osmancik,P; Schneider,P; Valet ,G; Tárnok,A.Preoperative prediction of pediatric patients with effusions and edema following cardiopulmonary bypass surgery by serological and routine laboratory data. *Critical Care* 2002, 6:226-233
- Boix-Ochoa, J; Martinez ,I; Potau, N; Lloret,J. Cortisol response to surgical stress in neonates. *Pediatr Surg Int* (1987) 2:267-270
- Bone M, Diver M, Selby A, et al: Assessment of adrenal function in the initial phase of meningococcal disease. *Pediatrics* 2002; 110:563-569
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. ACCP/SCCM Consensus Conference. *Chest* 1992; 101:1644–55
- Bornstein SR, Chrousos GP 1999 Clinical review 104: Adrenocorticotropin (ACTH)- and non-ACTH-mediated regulation of the adrenal cortex: neural and immune inputs. *J Clin Endocrinol Metab* 84:1729–1736
- Bouachour G, Tirot P, Gouello J, et al: Adrenocortical function during septic shock. *Intensive Care Med* 1995; 21:57-62
- Bourbon,A; Vionnet,M; Leprince,P et all. The effect of MPS treatment on the CPB-induced SRIS. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:932-938.
- Brasil, L; Gomes,W; Salomão,R; Buffolo,E. Inflammatory response after myocardial revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:56-59
- Bravo Perez,L; Miranda,Y; Perez,M; Lamberts,J; Machado,O; Ozores,J. Síndrome de fuga capilar después de desviación cardiopulmonar en niños. *Rev Cub Pediatr* 2006;78:1-
- Briassoulis,G; Shekhar,V; Thompson,A. Cytokines and Metabolic Patterns in Pediatric Patients with Critical Illness. *Clinical and Developmental Immunology* 2010 ID 354047, 11
- Briegel,J; Forst,H; Kellermann,W; Haller,M; Petre,K. Haemodynamic improvement in refractory septic shock with cortisol replacement therapy. *Intensive care med* 1992;18:318-326.
- Brix-Christensen V, Tonnensen E, Sorensen IJ, et al. Effects of anaesthesia based on high versus low doses of opioids on cytokine and acute-phase protein responses in patients undergoing cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:63–70.
- Bronicki,R; Backer,C; Baden,H; Mavroudis,C; Crawford,S; Green,T. Dexamethasone reduces the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Ann Thorac Surg.* 2000; 69:1490-1495.
-

- Brown,H; Storey,G; George,W. Beclomethasone dipropionate: a new steroids aerosol for the treatment of allergic asthma. 1972. British Med J; 1:585-590.
- Buendías,A; Gloss,G. Manejo de las cardiopatías congénitas. Estado del Arte. Arch Cardiol de Mexico.2003; 73 (Supl 1): S21-S25
- Buttler,J; Pathi,V; Paton,R; Logan,R; MacArthur,K; Morgan,P; Jamieson,F; Pollock,J. Acte phase responses to cardiopulmonary bypass in children weighing less 10 kg, Ann Thorac Surg 1996;62:538-542.
- Buylaert W, Herregods L, Mortier E, Bogaert M Cardiopulmonary bypass and the pharmacokinetics of drugs. An update. Clin Pharmacokinet. 1989; 17(1):10-26.
- Calvin, S; Wan,S; Arifi,Y. Pulmonary Dysfunction After Cardiac Surgery. Chest 2002;121;1269-1277
- Carcillo JA, Fields AI. American College of Critical Care Medicine Task Force Committee Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. Crit Care Med 2002;30:1365-78.
- Caritg, J. El niño intervenido de cardiopatías congénitas en la UCI: el corazón va bien, pero no todo lo demás. Anales de Cirugía cardíaca y vascular 2004; 10(4):244-2.
- Carrillo,R; Sánchez,M. Actualidades en inotrópicos. Rev Mex Anest 2005;28:208-216.
- Carvalho PR, Feldens L, Seitz EE, Rocha TS, Soledade MA, Trotta EA. Prevalence of systemic inflammatory syndromes at a tertiary pediatric intensive care unit. J Pediatr (Rio J). 2005 Mar-Apr;81(2):143-8.
- Carvalho,P; Feldens,L; Seitz,E; Rocha,T; Soledade, E;Trotta Prevalence of systemic inflammatory syndromes at a tertiary pediatric intensive care unit .J Pediatr (Rio J) 2005;81(2):143-8
- Casartelli,C; Ramos,G; Piva,P; García, B. Adrenal insufficiency in children with septic shock. J Pediatr 2003;79 Suppl 2:S169-S76
- Cassalet,G; Patarroyo,M. Disfunción miocárdica y schok en pediatría. Manual de cuidados intensivos pediátricos. Ed. Ditribuna.2006; Capítulo 19. pag 1-61. 205-443.
- Castillo,M. Shock cardiogénico y síndrome de bajo gasto. [http://www.intensivo.sochipe.cl/subidos/catalogo3/SHOCK\\_CARDIOGeNICO](http://www.intensivo.sochipe.cl/subidos/catalogo3/SHOCK_CARDIOGeNICO).
- Centers for Disease Control. Current trends increase in hospital discharge survey rates for septicaemia: United States, 1979-1987.MMWR. 1990; 39: 31-34.
- Centritto,C. ¿Que es sepsis en pediatría? Arch Venez Puericultura Pediatría 2003;66 (4):16-26
- Chaney M, Nikolov MP, Blakeman B, Bakhos M, Slogoff S. Pulmonary effects of methylprednisolone in patients undergoing coronary artery bypass grafting and early tracheal extubation. Anesth Analg 1998; 87: 27-/33.
- Chaney,M. Corticosteroids and cardiopulmonary bypass. Chest 2002; 121:921-931.
- Chaney,M; Durazo,R; Nikolov, M; Blakeman,B; Bakhos, M. Methylprednisolone does not benefit patients undergoing coronary artery bypass grafting and early tracheal extubation J Thorac Cardiovasc Surg 2001;121:561-569
- Charmandari. Generalized glucocorticoid resistance. J Clin Endoc metabol 2008; 93(5):1563-1572.
- Checchia P, Bronicki R, Costello J, Nelson D. Steroid use before pediatric cardiac operations using cardiopulmonary bypass: an international survey of 36 centers. Pediatr Crit Care Med. 2005; 6(4):495-496.
- Chenoweth, D; Cooper,S; Hugli,T et all. Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylotoxins. N Engl J Med 1981; 304:497-503.
- Chernow, B; Smallridge, R; Thompson, W; Cook, B; Fink,M; Lake,C; Fletcher,J; Hormonal responses to graded surgical stress. Arch Intern Med 1987; 147:1273-1278.
- Chew, M.; Brandslund,I; Brix-Christensen, V; Hanne B; Ravn,H; Vibeke E; Hjortdal, V; Pedersen, J; Hjortholm,K; Hansen,O; Tønnesen, E. Tissue Injury and the Inflammatory Response to Pediatric Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass. A Descriptive Study. Anesthesiology 2001; 94:745–53

- Choileain, N; Redmond,P. Cell response to surgery. Arch Surg 2006; 141:1132-1140.
- Chrousos, G; Chamandari,E. Glucocorticoid action networks an introduction to systems biology. J Clin Endoc metabolism 2004;89 (2):563-564
- Chrousos, G; Detera,W; Karl,M. Syndromes of glucocorticoid resistance. Ann Intern Med 1993;119:1113-1124.
- Clarizia, N, Manlhiot, C, Steven M. Schwartz,S, Sivarajan, B, Maratta, R, Holtby,H,Gruenwald,C, Caldarone,C; Van Arsdell,S; Mc Crindle, B Improved Outcomes Associated With Intraoperative Steroid Use in High-Risk Pediatric Cardiac Surgery Ann Thorac Surg 2011;91:1222-1227.
- Codd J; Wiens,R; Barner,H; Kaiser,G; Willman, V. Steroids and myocardial preservation. J Thorac Cardiovasc Surg 1977; 74:418-422
- Coffin,L; Shinozaki,T; DeMueles,J; Ineffectiveness of methylprednisolone in the treatment of pulmonary dysfunction after cardiopulmonary bypass. Am J Surg 1975; 130:555-559.
- Corcoran, T The effects of propofol on neutrophil function, lipid peroxidation and inflammatory response during elective coronary artery bypass grafting in patients with impaired ventricular function. British J Anaesthesia ,2006; 97 (6): 825–31 (2006)
- Cornia,P; Anawalt,B. Rational use of perioperative corticosteroids supplementation in patients at risk for acute adrenal insufficiency. Hospital Physician 2003; 39:44
- Costa Soares,L; Ribas,D; Spring,R; Ferreira,M; Itiro,N. Perfil clínico de la respuestainflamatoria sistémica tras cirugía cardíaca pediátrica con CEC. Arq Bras Cardiol 2010;94(1):120-126.
- Costa, J; Costa,A; Coppola,S; Monteiro,D. Pediatric Cardiac Postoperative care. Ver Hosp Clin Fac Med S Paulo 2002;57(3):115-123.
- Courdec, R 2004. Marcadores de inflamación en pediatría. Acta Bioquím Clín Latinoam 2004; 38 (4): 513-7.
- Crespo-M; Galan,R;López-Herce-C;, Concha,T; Perez Solís,D., Cinética de la proteína C reactiva y la procalcitonina en el postoperatorio de cirugía cardíaca en niños An Pediatr(Barc).2010;73(4):162–168.
- Dayyani,F; Uwe,K;Frankenberger,M; Marck,M; Berki,T; Ziegler,L. Mechanism of glucocorticoid-induced depletion of human CD14 CD16 monocytes. J Leukocyte Biol 2003;74:33-39
- De Kleijn ED, Joosten KF, Van Rijn B, et al: Low serum cortisol in combination with high adrenocorticotrophic hormone concentrations is associated with poor outcome in children with severe meningococcal disease. Pediatr Infect Dis J 2002; 21:330-336
- De la Parte L. Historia de la anestesia en las cardiopatías congénitas. [http://bvs.sld.cu/revistas/ped/vol76\\_4\\_04/ped10404.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ped/vol76_4_04/ped10404.htm)
- De la Parte,L. Síndrome de bajo gasto cardíaco en la tetralogía de fallot. Rev Cub Pediatr 2002;74(2):132-137.
- Deak,T. Immune cells and cytokine circuits: Toward a working model for understanding direct immune-to-adrenal communication pathways. Endocrinology 2008;149(4):1433-1435.
- Delaney JW, Moltedo JM, Dziura JD, Kopf GS, Snyder CS: Early postoperative arrhythmias after pediatric cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 2006, 131:1296-1300.
- Dellinger R, Levy M. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock Crit Care Med 2008; 36:1394-1396.
- Delogu,G; Moretti,S; Antonucci,A; Marcellini,S et all. Apoptosis and surgical trauma. Dysregulated expression of dead and survival factors on peripheral lymphocytes. Arch Surg 2000; 135:1141-1147.
- den Brinker M, Joosten KF, Liem O, et al: Adrenal insufficiency in meningococcal sepsis: Bioavailable cortisol levels and impact of interleukin-6 levels and intubation with etomidate on adrenal function and mortality. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90:5110-5117

- Deng M, Dasch B, Erren M, Mollhoff T, Scheld HH: Impact of left ventricular dysfunction on cytokines, hemodynamics, and outcome in bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1996; 62:184–90
- Dernek S, Tünerir B, Sevin B, Aslan R, Uyguç O, Kural T. The effects of methylprednisolone on complement, immunoglobulins and pulmonary neutrophil sequestration during cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Surg.* 1999 ;7(4):414-8.
- Desborough,J. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000;85:109-117.
- Dieleman,J 2008 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00293592>.
- Dietzman, R; Castaneda A; Ersek,L; Lillehei, R. Corticosteroids as Effective Vasodilators in the Treatment of Low Output Syndrome. *Chest.* 1970 ;57:440-453.
- Dietzman, RH Lunseth, JB Goott B Berger EC. The use of methylprednisolone during cardiopulmonary bypass. A review of 427 cases. *J Thorac Card Surg*, 1975: 69, 870-873.
- Duncan,P; Cullen,B. Reducing stress dose in the prebypass phase of open heart surgery in infants and young children: a comparison of different fentanyl dose. *Br J Anaesth* 2000;84(5)556-564
- Duval E, Kavelaars A, Veenhuizen L, Vught AJ, Wal HJ, Heijnen CJ. Pro- and anti-inflammatory cytokine patterns during and after cardiac surgery in young children. *Eur J Pediatrics* 1999;158:387-93.
- Edmunds, H. Cardiopulmonary Bypass after 50 Years. *NEJM* 2004; 14:1603-1606.
- Eggi, M Selecting a vasopressor drug for vasoplegic shock after adult cardiac surgery: a systematic literature review. *Ann Thorac Surg* 2007;83:715-723.
- Elliot, M. Ultrafiltration and modified ultrafiltration in pediatric open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1993;56:1518-1522.
- Ensor,C; Sabo,R; Voils,S. Impact of Early Postoperative Hydrocortisone Administration in Cardiac Surgical Patients After Cardiopulmonary Bypass. *Ann Pharmacother* February 2011, 45:189-194
- Farstad, M; Heltnet,J; Rinning,S; Ornanheim, H et al. Can the use of methylprednisolone, vitamin C, or -trinositol prevent cold-induced fluid extravasation during cardiopulmonary bypass in piglets? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:525-34
- Fecht, D; Magovern, G, Park, S, et al Beneficial effects of methylprednisolone in patients on cardiopulmonary bypass. *Circ Shock* 1978;5,415-422.
- Fernandez,H. Controversias del uso de esteroides en niños operados bajo circulación extracorpórea. *Informed* 2010;6(12):17-24
- Fillinger,M. Glucocorticoid effects on the inflammatory and clinical responses to cardiac surgery. *J Cardiothor Vasc Anesth* 2002; 16(2) 163 – 169
- Finkel,M; Oddis, C; Jacob, T; Watkins, S; Hattler, B; Simmons,R. Negative Inotropic Effects of Cytokines on Heart Mediated by Nitric Oxide. *Science* 1992; 257:387-389
- FizGerald, D; Cocere, G. Hemofiltración y mediadores inflamatorios. *Perfusion* 2002; 17: 23-28.
- Flier,M; Rittirsch, D; Huber-Lang,M; Sarma,V; Ward,P. Catecholamines Crafty Weapons in the Inflammatory Arsenal of Immune/Inflammatory Cells or Opening Pandora's Box? *Mol Med* 2008; 14(3-4)195-204.
- Forero,J; Alarcon,J; Cassalet,G. Cuidados intensivos pediátrico y neonatal. Bogota. Ed Distribuna 2007;pp587-600.
- Forero,J. Síndrome de disfunción orgánica múltiple en pediatría. *MedUNAB*2004;7:21-28
- Galley, H; Dubbels,A; Webster,N. The Effect of Midazolam and Propofol on Interleukin-8 from Human Polymorphonuclear Leukocytes. *Anaesth Analg* 1998;86:1289-1293
- García J. Modulación de la respuesta inflamatoria en anestesia. Respuesta Inflamatoria a trauma quirúrgico y anestesia. *Revista mexicana de Anestesiología* 2007; 30 (Supl 1):167-170.

- Gessler P, Hohl V, Carrel T, Pfenninger J, Schmid ER, Baenziger O, Prêtre R. Administration of steroids in pediatric cardiac surgery: impact on clinical outcome and systemic inflammatory response. *Pediatr Cardiol.* 2005; 26(5):595-600.
- Gilliland,H; Armstrong,M; Carabine,U; McMurray,T. The Choice of Anesthetic Maintenance Technique Influences the Antiinflammatory Cytokine Response to Abdominal Surgery. *Anaesth Analg* 1997; 85:1394-1398.
- Giorgini,J; Commignani,P. Síndrome de bajo minute en el postoperatorio de cirugía cardiovascular.2008. Conarec suplemento 20081118. <http://www.pdfio.com/k-444300.html#>
- Goldstein B; Giroir B; Randolph A; Members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International Pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 2-8.
- Gornikiewicz, A; Sautner, T; Brostjan, C; Schmierer, B; Fugger, R; Roth, E; Muhlbacher, F; Bergmaann, M. Catecholamines up-regulate lipopolysaccharide-induced IL-6 production in human microvascular endothelial cells.man microvascular endothelial cells. *FASEB J.* 2000. 14,1093–1100.
- Gott, J; Cooper, W; Schmidt; Brown,M; Wright, E; Merlino,J; Fortenberry, W. Clark,S; Guyton,R. Modifying risk for extracorporeal circulation: trial of four anti-inflammatory strategies. *Ann Thorac Surg* 1998;66:747-754
- Gravlee,G. Cardiopulmonary bypass: principles and practice Lippincott Williams & Wilkins, 2008 Glenn. Effect of CPB on the pharmacokinetic of drugs.
- Grosse-Wortmann L, Kreitz S, Grabitz RG, Vazquez-Jimenez JF, Messmer BJ, von Bernuth G, Seghaye MC. Impact of Early Postoperative Hydrocortisone Administration in Cardiac Surgical Patients After Cardiopulmonary Bypass *The Annals of Pharmacotherapy.* 2011;45:189-194,
- Grossman A, Gaillard RC, McCartney P, Rees LH, Besser GM: Opiate modulation of the pituitary-adrenal axis: effects of stress and circadian rhythm. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1982, 17: 279-286.
- Gu Y, van Oeveren W, Akkerman C, et all. Heparin-coated circuits reduce the inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993;55:917–922.
- Hadoke PW, Iqbal J, Walker BR. Therapeutic manipulation of glucocorticoid metabolism in cardiovascular disease. *Br J Pharmacol.* 2009 Mar;156(5):689-712. Epub 2009 Feb 23.
- Hall E, Plaster M, Braughler J. Acute cardiovascular response to a single large intravenous dose of methylprednisolone and its effects on the responses to norepinephrine and isoproterenol. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1983 Jul;173(3):338-43.
- Hall GM, Lacoumenta S, Hart GR, Burrin JM: Site of action of fentanyl in inhibiting the pituitary-adrenal response to surgery in man. *Br J Anaesth* 1990, 65:251-253.
- Halonen,J;Halonen,P; Jarvinen,O; Hartikainen,J; Hakala,T. Corticosteroids for the prevention of atrial prevention after cardiac surgery. *JAMA* 2007;297:1562-1567.
- Halvorsen P, Ræder, J; White, P; Almdahl, S; Nordstrand ,K; Saatvedt, K; Veel,T. The Effect of Dexamethasone on Side Effects after Coronary Revascularization Procedures. *Anesth Analg* 2003; 96:1578–83.
- Hammon J Extracorporeal Circulation: Perfusion System. Cohn Lh, ed. *Cardiac Surgery in the Adult.* New York: McGraw-Hill, 2008:350-370
- Hammon J Extracorporeal Circulation: The Response of Humoral and Cellular Elements of Blood to Extracorporeal Circulation. Cohn Lh, ed. *Cardiac Surgery in the Adult.* New York: McGraw-Hill, 2008:370-38
- Harig,F; Feyrer,R; Mahmoud,F; Blum,O. Redicng the post-pump syndrome by use heparin coated circuits steroids or aprotinine. *Thoracc Cardiovasc Surg* 1999;47:111-118.
-

- Hasegawa,T; Yamaguchi,M; Yoshimura,N; Okita,Y. The dependence of myocardial damage on age and ischemic time in pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;129:192-198.
- Hassantash, S; Omrani,G; Givtaj,N; Afrakhteh,M. Pharmacological prevention of the deleterious effects of CPB. *Asian Card and Thoracc annals* 2007; 15:218-224.
- Hennein H, Ebba H, Rodriguez J, Merrick S, Keith F, Bronstein M, Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;108:626-35.
- Henry,D; Carless,M; Fergusson,D Laupacis,A. The safety of aprotinin and lysine-derived antifibrinolytic drugs in cardiac surgery: a meta-analysis. *CMAJ* January 20, 2009 vol. 180 no. 2 183-193
- Henzen,C; Kobza,R; Schwaller,B; Stulz,P; Briner,V. Adrenal function during coronary artery bypass grafting. *Eur J Endocrinol* 2003(148)663-668.
- Heredia, M. Ventrículo Único: Cirugía de Glenn y Fontan. *Rev Lat Circ Extracorpórea.* 2007; XIV (2) 4-25.
- Heying,R, Oeveren,W; Wilhelm,S; Schumacher,K; Grabitz,R; Messmer,B; Seghane,C. Children undergoing cardiac surgery for complex cardiac defects show imbalance between pro and anti-thrombotic activity. *Critical care* 2006;10:R165-R176.
- Hirleman,E; Larson,D. Cardiopulmonary bypass and edema physiology and pathophysiology. *Perfusion* 2008;23:311-322
- Ho,K; Tan,J. Benefits and risks of corticosteroids prophylaxis in adult cardiac surgery. A dose response meta- analysis. *Circulation* 2009;119:1853-1866.
- Hoda,R; Habib,El A; Schmitz,E; Scheffold,T;Vetter,H; De Simone,R. Systemic stress hormone response in patients undergoing open heart surgery with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2006;82:2179-2186
- Hodson,E; Craig,J. Therapies for steroids resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1391-1394
- Hoffman,T; Wernovsky,G; Azt,A; Thomas,K; Nelson,D; Chang,A; Bailey,J; Akbary,A; Kocsis,J; Kaczmarek,R; Spray,T; Wessel,D. Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infant and children after corrective surgery for congenital heart disease. *Circulation* 2003; 107:996-1002.
- Holley,F; Ponganis,K; Stanki,D. Effect of cardiopulmonary bypass on the pharmacokinetics o drugs. *Clin Pharmakokinet* 1982;7:234-251.
- Hoogenraad, C, Krugers,H. Hormonal regulation of AMPA receptor trafficking and memory formation. *Frontiers in synaptic neuroscience* 2009 (1)2:1-8 [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org)
- Hora,T CDC surveinllance definition of healt-care associated infection and criteria for specific types of infection in the acute care setting. *Center of disease control and prevention. Am J Infect Control* 2008;36:309-312
- Hôvels,G; Schumacher K, Vazquez-Jimenez J, Qing M, Huffmeier U, Buding B, et all. Cytokine balance in infants undergoing cardiac operation. *Ann Thorac Surg.* 2002;73: 601-609.
- Hsien,L; Breddemann, Anne-Kristina Frobel, Andreas Heusch, Klaus G. Schmidt and Stephanie Läer. Off-label drug use among hospitalised children: identifying areas with the highest need for research. *Pharmacy World & Science* 2008; 30 (5): 497-502.
- Irribarren,J; Jimenez,J; Hernández,D; Lorenzo,L; Brouard,M; Milena,A; Mora,M; Martinez,J. Relative adrenal insufficiency and hemodinamic status in cardiopulmonary bypass surgery patients. A prospective cohort study. *J Cardiol surgery* 2010; 5:1-7
- Ito, S; Kusunoki, Y;Oka, T;Okuno, A; Yoshioka,H. Pharmacokinetics of high-dose methylprednisolone in children. *Dev Pharmacol Ther.* 1992;19(2-3):99-105.
- Jensen, E Svenerik A; Bengtsson A Berggren H et all. Changes in Hemostasis During Pediatric Heart Surgery: Impact of a Biocompatible Heparin-Coated Perfusion System. *Ann Thorac Surg* 2004;77:962-7
-

- Joosten KF, de Kleijn ED, Westerterp M, de Hoog M, Eijck FC, Hop WCJ, Voort EV, Hazelzet JA, Hokken-Koelega AC. Endocrine and metabolic responses in children with meningococcal sepsis: striking differences between survivors and nonsurvivors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Oct;85(10):3746-53.
- Jung C, Inder WJ. Management of adrenal insufficiency during the stress of medical illness and surgery. *Med J Aust* 2008; 188: 409-413.
- Kadowitz,P; Yard,A. Influence of hydrocortisone on cardiovascular responses to epinephrine. *Eur J Pharmacol* 1971;13:281-286.
- Kawamura,T; Inada, K; Okada,H et all. MPS inhibits increase of IL-8 and 6 during open heart surgery. *Can J Anaesth* 1995; 42:399-403. 1995/1994
- Kearns,G; -Rahman,A; Alander,S; Blowey, D., Leeder,M; Pharm.D., Kauffman,R. *Developmental Pharmacology — Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children.* *N Engl J Med* 2003; 349:1157-1167.
- Kehlet, H; Binder, C Alterations in distribution volumen and biological half-life of cortisol during major surgery. *J Endoc Metab* 1973; 36:330-333.
- Keh, D; Sprung,C. Use of corticosteroid therapy in patients with sepsis and septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; S32:S527–S533
- Kenneth,L; Howrie,D; Phebus,C. Cardiorespiratory decompensation following methylprednisolone administration. *Pediatric Hemato-Oncology* 1993, Vol. 10, No. 3 , Pages 249-255
- Kern SE. Challenges in conducting clinical trials in children: approaches for improving performance. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2009 ;2(6):609-617.
- Kimmel, M; Sekeres, J; Berlin, L; Goldberg; Strom,B. Adverse events after protamine administration in patients undergoing cardiopulmonary bypass: risks and predictors of under-reporting, *J Clin Epidemiol* 1998; 51 pp. 1–10
- Kirklin, J, Westaby, E; Blackstone, J; Kirklin, D. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac. Card Surg.* 1983; 86: 845-857,
- Kong, A, Jungbluth G, Pasko M, Beam T, Jusko W. Pharmacokinetics of methylprednisolone sodium succinate and methylprednisolone in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Pharmacotherapy.* 1990; 10(1):29-34.
- Kozik D, Tweddell J. Characterizing the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Ann Thorac Surg.* 2006 Jun;81(6):S2347-54.
- Krongrad E: Postoperative arrhythmias in patients with congenital heart disease. *Chest* 1984, 85:107-113.
- Lacour-Gayet, F; Clarke, D; Jacobs, J. Comas, S. Daebritz, W. Daenen, W. Gaynor, L.Hamilton, M. Jacobs, B. Maruszewski, M. Pozzi, T. Spray, G. Stellin, C. Tchervenkov, C. Mavroudis and The Aristotle Committee. The Aristotle score: a complexity-adjusted method to evaluate surgical results *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:911-924
- Laffey, J; Boylan,J; Cheng,D. The systemic inflammatory response to cardiac surgery. *Anesthesiology* 2002; 97:215-252.
- Laguna del Estal,P. Bases del tratamiento con glucocorticoides. *Emergencias* 2001; 13.S2-S9.
- Lambert,S Bruining,H; de Jong F. Corticosteroid therapy in severe illnest. *NEJM* 1997; 337:1285-1292
- Lamberts,S; Huizega,A; Lange,P; Jhong,F; Koper,J. Clinical aspect of glucocortioid sensitivity. *Steroids*,1996;61:157-160.
- Landis C, Arrowsmith E, Baker A, Somer F, Dobkowski B, Fisher G, Jonas A, Likosky S, Murkin M, Poullis M, Stump A, Verrier D. Consensus statement: Defining minimal criteria for reporting the systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Heart Surg Forum.* 2008; 11(5):E316-22.
- Laporte,J. *Principios básicos de investigación clínica.* 2da edic. Barcelona. Aztrazeneca. 2001; pp 80-85

- le Roux CW, Chapman GA, Kong WM, Dhillo WS, Jones J, Alaghband-Zadeh J 2003 Free cortisol index is better than serum total cortisol in determining hypothalamic-pituitary-adrenal status in patients undergoing surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 88:2045–2048
- Levin, R; Degrange, M . Síndrome vasopléjico en el PO de cirugía cardíaca. 78-81
- Levy J , Tanaka K, Bailey J . *Cardiac Surgical Pharmacology*. Cohn Lh, ed. *Cardiac Surgery in the Adult*. New York: McGraw-Hill, 2008:77-110
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003 Apr;31(4):1250-6
- Levy, J; Tanaka, K. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:715-720.
- Ley del Ejercicio de la Medicina. 1982. *Gaceta Oficial* 3002 (Agosto 23-1982).
- Ley Orgánica para el Niños y el adolescente 1998. *Gaceta oficial N° 5266* (Octubre 2, 1998).
- Limperopoulos C, Majnemer A, Shevell MI, Rosenblatt B, Rohlicek C, Tchervenkov C. 2001 Neurodevelopmental status of newborns and infants with congenital heart defects before and after open heart surgery. *J Pediatr*. 2000 Nov;137(5):638-45.
- Lindberg, L; Forsell, C; Jogi, P; Olsson, A. Effects of dexamethasone on clinical course, C-reactive protein, S100B protein and von Willebrand factor antigen after paediatric cardiac surgery. *Br. J. Anaesth*. 2003; 90(6): 728 – 732
- Lipiner-Friedman D, Sprung CL, Laterre PF, Weiss Y, Goodman SV, Vogeser M, Briegel J, Keh D, Singer M, Moreno R, Bellissant E, Annane D; Corticus Study Group. Adrenal function in sepsis: the retrospective Corticus cohort study. *Crit Care Med*. 2007 Apr;35(4):1012-8.
- Lodge, A. MPS reduces the antiinflammatory response to CPB in neonatal piglets; timing of dose is important. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:515-522
- López-Andrade J. Almazán A. Ruiz, J; Samaniego, F; Muñoz, M; Campo I. Respuesta inmune en el paciente quirúrgico: influencia de la anestesia y la transfusión sanguínea. [http://www.sedar.es/restringido/2000/febrero/respuesta\\_inmune.htm](http://www.sedar.es/restringido/2000/febrero/respuesta_inmune.htm)
- López-Herce, J; Leyton, P; Urbano, J; Cidoncha, E; del Castillo, P; Carrillo, A; Bellón, J. Factores de riesgo de ventilación mecánica prolongada de niños con cirugía cardíaca. *Med Intensiva* 2008;32 (8):369-377
- Loza, A; León, C. Uso de los glucocorticoides en el tratamiento del paciente con sepsis grave: ¿Otro ejemplo de la ley del péndulo? - *Emergencias* 2008; 20: 226-228
- Madhok, A; Ojamaa, K; Haridas, V. Cytokine response in children undergoing surgery for congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2006;24:408-413.
- Maeder M, Fehr T, Rickli H, Ammann P. Sepsis-associated myocardial dysfunction: diagnostic and prognostic impact of cardiac troponins and natriuretic peptides. *Chest*. 2006 May;129(5):1349-66.
- Mangano, D; Tudor, I; Dietzel, C The Risk Associated with Aprotinin in Cardiac Surgery (Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation) *N Engl J Med* 2006;354:353-65.
- Mason, P; Khafaj, A; Milbrandt, E; Suffoletto, B; Huang, D. CORTICUS: The end of unconditional love for steroid use?. *Critical care* 2009;13:309-3011.
- Mayers, I; Johnson, D. The nonspecific inflammatory response to injury. *Can J anaesth* 1998;45(9):871-879.
- Mayumi, H; Zhang, Q; Nakashima, A; Masuda, M; Kohno, H; Kawachi, Y; Yasui, H. Synergistic Immunosuppression Caused by High-Dose Methylprednisolone and Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg* 1997;63:129-137.
- McBridge, W; Armstrong, M; Crockard, T; McMurray, T; Rea, J. Cytokine balance and immunosuppressive changes at cardiac surgery: contrasting response between patients and isolated CPB circuits. *Br J Anaesth*. 1995; 75:724-733.

- McCann ,U;Lutz, C; Picone,A; Searles, B; Gatto, L; Dilip,K; La Cardioplegia con Sangre Total (Minicardioplegia) disminuye el Edema Miocardico despues de Lesión Isquémica y Derivación Cardiopulmonar. Rev Latinoamer Tecnol Extracorp 2007
- Menasche, P Peynet, J; Lariviere,J et all. Does normothermia during cardiopulmonary bypass increase neutrophil-endothelium interactions. Circulation 1994, 90: II275-279.
- Menon K, Clarson C: Adrenal function in pediatric critical illness. *Pediatr Crit Care Med* 2002; 3:112-116
- Millar,A; Amstrong,L; van der Linden, Moat,N et all. Cytokine production and haemofiltration in children undergoing CPB. *Ann Thoracc Surg* 1993;56:1499-1502.
- Miller J. The “Big Shot” Revisited: 25 Years of Methylprednisolone Pulses. *Ped Rheumatol Online J* 2003;1:28 45.
- Miller,J The “Big Shot” Revisited: 25 Years of Methylprednisolone Pulses. <http://www.pedrheumonlinejournal.org/issues1/bigshotold.html>
- Mitchell,J 2007 Mitchell IM, Brady L, Black J, Jamieson MP, Pollock JC, Logan RW. The acute phase response to cardiopulmonary bypass in children. *Perfusion* 1996;11:103-12
- Miura M, Ohki H, Yoshiba S, et al. Adverse effects of methylprednisolone pulse therapy in refractory Kawasaki disease. *Arch Dis Child.*2005;90 :1096– 1097
- Morariu, A. M. Loef, B. G Aarts, L. P. H. J. Rietman, G. W. Rakhorst, G. van Oeveren, W. and Epema A. H. Dexamethasone: Benefit and Prejudice for Patients Undergoing On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting: A Study on Myocardial, Pulmonary, Renal, Intestinal, and Hepatic Injury. *Chest* 2005; 128(4): 2677 - 2687.
- Moretti, R. (2000) Recurrent atrial fibrillation associated with pulse administration of high doses of methylprednysolone: a possible prophylactic treatment. *European Journal of Neurology* 7(1
- Mossad, E; Appachi, E. The inflammatory response and its modification. *Anaesthesia for congenital heart disease.* Andropoulos, Stayer/Russel.2d Ed. John Wiley and Sons, 2005. Cap. 5 pp:82-95.
- Mott,A; Fraser,C; Kusnoor,A; Giesecke,M; Reul,G; Drescher,K; Watrin,C; Smith,O; Feltes,T. The effect of short term prophylactic methylprednisolone on the incidence and severity of pericardiotomy syndrome in children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Am College Cardiol* 2001;37:1700-1706.
- Munford,R; Pugin,J. Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive. *Am J resp crit care med* 2001; 163: 316-321.
- Murphy, G, Sherwani, S; Szokol,J, Avram, M; Greenberg, A,Patel, K; Gray;J. Small-Dose Dexamethasone Improves Quality of Recovery Scores After Elective Cardiac Surgery: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia in Press.*
- Naik S, Knight A, Elliott M. A successful modification of ultrafiltration for cardiopulmonary bypass in children. *Perfusion* 1991; 6:41–50.
- Nakamura,M; Suita,S; Yamanouchi,T; Masumoto,K; Ogita,K; Taguchi,S; Uesugui,T. Cortisol and cytokine responses after surgery in diffrent age groups of pediatrics patients. *Pediatr Surg Inte* 2003;19:194-199
- Nascimento,T; dos Santos,F; Mota,L; Araujo,S; Okada,M; Franco,M; de Paola,M; Fenelon,G. Impact of prophylactic corticosteroids on systemic inflammation after extensive atrial ablation in pigs. *Europace.* 2011;0:eur259v1-eur259,
- Nishimura H, Yoshikawa T, Kobayashi N, Anzai T, Nagami K, Handa S, Ogawa S. Effects of methylprednisolone on hemodynamics and beta-adrenergic receptor signaling in rabbits with acute left ventricular failure. *Heart Vessels.* 1997;12(2):84-91.
- Nyström, P. The systemic inflammatory response syndrome: definitions and aetiology. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1998; 41, Suppl. A, 1–
- Odegerath,K; Dinardo, J; Kussman, B; Shukkla, A et all. The Frequency of Anesthesia-Related Cardiac Arrests in Patients with Congenital Heart Disease Undergoing Cardiac Surgery. *Anesth Analg* 2007;105:335–43

- Ohata T, Sawa Y, Kadoba K, Masai T, Ichikawa H, Matsuda H: Effect of cardiopulmonary bypass under tepid temperature on inflammatory reactions. *Ann Thorac Surg* 1997; 64:124
- Okubo,N; Hatori, N, Masami O; Tanaka, S. Comparison of m-RNA Expression for Inflammatory Mediators in Leukocytes between On-pump and Off-pump Coronary Artery Bypass Grafting *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 1(9):43-49.
- Oliver,W; Nuttall,G; Orszulak,T; Bamlet,W; Abel,M; Ereth,M; Hartzell,S. Hemofiltration but not steroids results in earlier tracheal extubation following cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 2004;101:327-329.
- Paladino,M. Diferencias farmacológicas del niño. *Anestesia en México* 2006 (Suppl 1):3-14.
- Paladino,M. Fisiopatología del fallo multiorgánico. Paladino,M; Cavallieri,S; Conceicao,M. *Anestesia Pediátrica*. Ed Corpus Rosario Argentina, Cap 43; pp 425-338.
- Papanicolaou,E; Wilder,R; Chrousos,G. Modulatory effect of glucocorticoids and catecholamines on human IL-12 and IL-10 production: clinical implications. *Proc Assoc Am Phys*1996:108(5)374-381
- Paparella, D; Yau,T; Young,E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur. J Card Thorac Surg* 2002 (21):232-244.
- Pardo,R. Insuficiencia adrenal aguda en niños críticamente enfermosl, en Cassalet,G; Patarroyo,M. *Manual de cuidados intensivos pediátricos*. Ed. Ditribuna.2006; Capítulo 33. pp 421-426.
- Pasnik,J; Moll,J; Zemman,K. Proteolytic and cytokine balance abnormalities in children with congenital heart disease undergoing cardiac surgery with congenital heart disease undergoing cardiac surgery with cardiopulmonare bypass. *Kardiol Pol* 2007;65:1208-1214.
- Pasquali, S; Hall,M; Li, J; Peterson,E;Jaggers, J. Lodge, A; BradleyM;Goodman, D; Shah,S. Corticosteroids and Outcome in Children Undergoing Congenital Heart Surgery.Analysis of the Pediatric Health Information Systems Database. *Circulation*. 2010;122:2123-2130
- Pavare J, Grope I, Gardovska D.Prevalence of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) in hospitalized children: a point prevalence study. *BMC Pediatr*. 2009 Apr 3;9:25.
- Pearl, J; Schwartz, S; Nelson,D; Wagner, C; Jefferson M; Lyons, Steven M. Bauer and Jodie Y. Duffy. Preoperative glucocorticoids decrease pulmonary hypertension in piglets after cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 994-1000.
- Pearl, Jeffrey M. Glucocorticoids Improve Calcium Cycling in Cardiac Myocytes After Cardiopulmonary Bypass. *Journal of Surgical Research* 201: 167(2)
- Pfahl, M Nuclear receptor/AP-1-interaction. *Endoc Rev* 1993; 14:651-658.
- Pizarro CF, Troster EJ, Damiani D, et al: Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. *Crit Care Med* 2005; 33:855-859
- Pollack M, Ruttimann U, Getson P. Pediatric Risk of Mortality (PRISM) score. *Crit Care Med*. 1988; 16:1110-6.
- Proulx F, Fayon M, Farrel C, et al: Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. *Chest* 1996; 109: 1033-1037
- Proulx F, Gauthier M, Nadeau D, et al: Timing and predictors of death in pediatric patients with multiple organ system failure. *Crit Care Med* 1994; 22: 1025-1031
- Proulx,F; Fayon,M; Farrel,C. Epidemiology of sepsis and MODS in children. *Chest* 1996; 109:1033-1037.
- Raj,S; Stein,M; Saavedra,P; Roden,D. Cardiovascular Effects of Non-Cardiovascular Drugs. *Circulation*. 2009; 120: 1123–1132.
-

- Replogle, RL, Gazzaniga, AB, Gross, RE Use of corticosteroids during cardiopulmonary bypass: possible lysosome stabilization. *Circulation* 1966;(Suppl I),I86-I91
- Rhen,T; Cidlowski,D. Antiinflammatory Action of Glucocorticoids — New Mechanisms for Old Drugs. *NEJM* 2005. 353:1711-1723
- Rivers E, Gaspari M, Saad G, Mlynarek M, Fath J, Horst HM, Wortsman J 2001 Adrenal insufficiency in high-risk surgical ICU patients. *Chest* 119:889–896
- Robertson-Malt,S; Afrane,B; Barbary,M. Prophylactic steroids for pediatric open heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2007. 17 (4)
- Rouster-Stevens, Gursahaney, A, Ka-Leung N, Daru,J, Pachman,L. Pharmacokinetic Study of Oral Prednisolone Compared With Intravenous Methylprednisolone in Patients With Juvenile Dermatomyositis Arthritis Rheum. 2008; 59(2): 222–226
- Royblatt,L; Talmor, D; Rachisnky,M; Greemberg,L; Pekar,A et all. Ketamine Attenuates the Interleukin-6 Response After Cardiopulmonary Bypass. *Anesth Analg* 1998;87:266-271.
- Rubens,F; Messana,T. Respuesta inflamatoria al by-pass cardiopulmonar: una revisión terapéutica. *Rev Latinoam Tecnol Extracorp* 2005; 12,2 (Traducción de *Perfusion* 2004; 19: S5-S12).
- Ruza F. Breymann T. Kirchner G. Blanz U. Cherlet E. Knobl H. Meyer H. Korfer R. Thies. *Tratado Cuidados Intensivos Pediátricos* 2003 3a edi. - Página 446
- Rylance,G. Prescribing for infants and childrens. *British medical journal*. 1988;296:984-986
- Sablotsky,A; Friedrich, I; Mûhling,J; Czeslik,E y col . The SRIS following cardiac surgery: different expression of proinflammatory cytokine and procalcitonin in patients with and without MODS. *Perfusion* 2002; 17:103-109.
- Salem,M Tainsh,R; Bromberg,J; Loriaux,L; Chernow,B. Perioperative glucocorticoid coverage. A reassessment 42 years after emergence of a problems. *Annals of surg* 1994;219(4): 416-425
- Sanders ,M; von Heymann,C; Dossow, V; Spaethe,C; Konertz, W; Jain,U; Spies,J. Increased interleukin-6 after cardiac surgery predicts infection. *Anesth. Analg.* 2006; 102(6): 1623 - 1629.
- Sano,T; Morita,S; Masuda,M; Yasui,H. Minor infectio encouraged by steroid administration during cardiac surgery. *Asian Cardio Thorac Ann* 2006;14:505-510.
- Sapolsky,R; Romero,M; Munck,A. How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory and preparative action. *Endoc rev* 2000; 21 (1):55-89
- Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. En: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, editores. *Goodman & Gilman's the Farmacological basis of Therapeutics*. 9ª ed. Nueva York: Mc- Graw-Hill; 1996:1459-85.
- Schneeweiss S, Seeger JD, Landon J, Walker AM.et al. Aprotinin during coronary-artery bypass grafting and risk of death. *N Engl J Med* 2008;358:771-83.
- Schumacher, K, Vazquez-Jimenez,J; von Bernuth,G; Duchateau,J; Seghaye,M. Does cardiac surgery in newborn infants compromise blood cell reactivity to endotoxin? *Critical Care* 2005, 9:R549-R555.
- Schwartz,S; Duffi,J; Pearl,J; Goins,S; Wagner,C; Nelson,D. Glucocorticoids preserve calpastatin and troponin I during cardiopulmonary bypass in immature pigs. *Pediatric research* 2003;54:91-97
- Schroeder,V; Pearl,J; Schwartz,S; Shanley, T; Manning, P; Nelson, D. Combined steroids treatment for congenital heart surgery improves oxygen delivery and reduces post-bypass inflammatory mediator expression. *Circulation* 2003; 107:2823-2828.
- Seghaye M, Duchateau J, Bruniaux J, Demontoux S, Bosson C, Serraf A, et al. Interleukin-10 release related to cardiopulmonary bypass in infants undergoing cardiac

- operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:545-53
- Seghaye M, Duchateau J, Grabitz RG, Nitsch G, Marcus C, Messmer BJ, et al. Complement, leukocytes, and leukocyte elastase in full-term neonates undergoing cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;108:29-36.
  - Seghaye,M; Engelhardt,W; Grabitz, R; Faymonville,M; Hörnchen,M Messmer,M; von Bernuth,G. Multiple System Organ Failure after Open Heart Surgery in Infants and Children. *Thorac cardiovasc Surg* 1993; 41: 49-53
  - Shi,S; Shi,C; Zhao,Z; Shu,Q. Effect of open heart surgery with cardiopulmonary bypass on peripheral blood lymphocyte apoptosis in children. *Pediatr Cardiol* 2009; 30:153-159.
  - Shi,S; Zhao,Z; Liu,X; Shu,Q; Fang,X. Perioperative risk factors for prolonged ventilation following cardiac surgery in neonates and young infants. *Chest* 2008;134:768-774.
  - SINGH, HARINDER R. (2009) Unusual Cause of Recurrent Syncope in a Child. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 32(3)
  - Sobieski MA, Graham JD, Pappas PS, Tatoes AJ, Slaughter MS. Reducing the effects of the systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: can single dose steroids blunt systemic inflammatory response syndrome? *ASAIO J.* 2008; 54(2):203-6.
  - Souleiman,M; Zacharowski,K; Angelin,G. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics. *British J Pharmacol* 2008; 153: 21-33.
  - Spath JA Jr, Lane DL, Lefer AM. Protective action of methylprednisolone on the myocardium during experimental myocardial ischemia in the cat. *Circ Res.* 1974 Jul;35(1):44-51.
  - Steensberg, A; Dyhr,A; Schjerling,P; Halkjaer,J; Pedersen,B. Plasma interleukin-6 during strenuous exercise:role of epinephrine. *J Physiol Cell Physiol* 2001 281: C1001–C1004.
  - Stiller,B; Sontag,J;Dähnert,I;Alexi-Meskishvili,V;Hetzer,R; Fischer,T. Lange,P.Capillary leak syndrome in children who undergo cardiopulmonary bypass: clinical outcome in comparison with complement activation and C1 inhibitor. *Intensive Care Med.*2001,27:193-200.
  - Stocker,C; Shekerdemian,L; Visvathan,K; Skinner,N; Brizard,C; Carlin,J; Astat,S; Horton,S; Penny,D: Cardiopulmonary bypass elicits a prominent innate immune response in children with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1523-1525.
  - Sun,Y; Yi,D; Wang,Y; Zheng,R; Sun,G; Wang,J; Liu,Y; Ren,J, Wang,Y; Zhang,S; Pei,J. Age-dependent mobilization of circulating endothelial progenitor cells in infants and young children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Cytokine* 2009;47:206-213.
  - Suominen,P; Palo, R; Sairanen, H; Olkkola,K; Räsänen,J. Perioperative determinants and outcome of cardiopulmonary arrest in children after heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19:127-134.
  - Székely A, Cserép Z, Sápi E, et al. Risks and predictors of blood transfusion in pediatric patients undergoing open heart operations. *Ann Thorac Surg* 2009;87:187–97.
  - Taggart,D; Hadjinokolas,L; Hooper,J; Albert,J; Kemp,M; Hue,D. Effects of age and ischemic times on biochemical evidence in myocardial injury after pediatric cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113:728-735.
  - Tan,L; Sun, X; Zhu,Z; Zhang,Z; Li,J; Shu,Q. Epidemiology of Nosocomial Pneumonia in Infants After Cardiac Surgery. *Chest* 2004;125:410-417
  - Tantaleán, J, Rosa J; Santos,A; Sánchez, E. Multiple organ dysfunction syndrome in children. *Pediatric Critical Care Medicine:* 2003; 4:181-185.
  -

- Tárnok,A; Emmrich,F. Immune consequences of pediatric and adult cardiovascular surgery: report 7th Leipzig workshop. *Cytometry Part B* 2003 (Clinical cytometry):54B:54-57
- Tárnok,A; Hamsch,J; Schneider,P. Cardiopulmonary bypass–induced increase of serum interleukin-10 levels in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:475-47
- Tempe, D; Virmani,S. Coagulation abnormalities in patient with cyanotic congenital heart disease. *J Card vascular anaesth* 2002; 6 (16): 752-765.
- Thompson M, Broadbent M, English J. Plasma levels of methylprednisolone following administration during cardiac surgery. *Anaesthesia*. 1982; 37(4):405-7.
- Thompson M, Broadbent M. Methylprednisolone prior to cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia*. 1980; 35(4):345-53
- Toledo-Pereyra LH, Lin CY, Kundler H et al. Steroids and heart surgery: a clinical double-blind and randomized study. *Am Surg* 1980; 46: 155-160.
- Tönz,M; Mihaljevic,T; von Segesser,L; Fehr,S; Schmid,E; Turina,M. Acute Lung Injury During Cardiopulmonary Bypass. *Chest* 1995;108;1551-1556.
- Ueda N, Yoshikawa T, Chihara M, et al. Atrial fibrillation following methylprednisolone pulse therapy. *Pediatr Nephrol*.1988;2 :29– 31
- Ueda,N; Yoshikawa,T; Chihara,M; Kawaguchi,S; Niinomi,Y; Yasaki,T. Atrial fibrillation following methylprednisolone pulse therapy. *Pediatric Nephrology* 1998; 2 ( 1): 29-31,
- Ullian,M. The role of corticosteroids in the regulation of vascular tone. *Cardiovasc Res* 1999;41:55-64.
- US Food and Drug Administration. Scope of unlabeled use a rationale for pediatric study. Available at: [http://www.fda.gov/fdac/features/2003/103\\_drugs.html](http://www.fda.gov/fdac/features/2003/103_drugs.html).
- Van der Hoff,C; Heeringa, J; Brusselle, G; Hofman, A; Witteman,J; Kingma,H; Sturkenboom,M; Stricker,B.Corticosteroids and the Risk of Atrial Fibrillation. *Arch Intern Med*. 2006;165:1016-1020
- Varan, B; Tokel,K; Mercan, S; Dönmez, A; Aslamanci, S. Systemic inflammatory response related to cardiopulmonary bypass and it modification by metlprednisolone: high dose vs low dose. *Pediatr Cardiol*. 2002. 23 (4) 437-441.
- Vicent y col 2000 Steroids in sepsis: another swing of the pendulum in our clinical trials.*Critical Care* 2008, 12:141-
- Villasís, J. Frecuencia y factores de riesgo asociados con el desarrollo de fiebre postoperatoria en niños con cardiopatía congénita sometidos a cirugía cardiovascular *Rev Esp Cardiol* 2002;55(10):1063-9
- Vogt,W; Láer,S. Drug use patterns for the prevention of paediatric low cardiac output syndrome in Europe, *Intensive care Med* 2011;37:1390-1391.
- Volk T, Schmutzler M, Engelhardt L, et al. Influence of aminosteroid and glucocorticoid treatment on inflammation and immune function during cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med*. 2001;29(11):2137–2142.
- Wan S, Izzat MB, Lee TW, Wan IY, Tang NL, Yim AP: Avoiding cardiopulmonary bypass in multivessel CABG reduces cytokine response and myocardial injury. *Ann Thorac Surg* 1999; 68:52–6
- Wan S, Yim A, Arifi A, Lee T, DeSmet J, LeClerc J, Vincent J: Can cardioplegia management influence cytokine responses during clinical cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 5:81–5
- Wan, S, LeClerc, JL, Huynh, CH, et al Does steroid pretreatment increase endotoxin release during clinical cardiopulmonary bypass? *Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117,1004-1008
- Wan, S; LeClerc, J; Vincent,J. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997; 112: 676-692.
- Wan,S; DeSmet,J; Goldman,M; LeClerc,J; Vicent, J. Steroids administration in heart and heart-lung transplantation: is the timing adequate? *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 61:674-678.
- Wang M, Chiu I, Hsu C, Wang C, Lin P, Chang C, Huang C, Chu S: Efficacy of

- ultrafiltration in removing inflammatory mediators during pediatric cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996; 61:651–6
- Wang W, Huand H, Zhu D, Chen H, Su Z, Ding W: Modified ultrafiltration in pediatric cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 1998; 13:304–10 38
  - Wernovsky,G; Wypij,D; Jonas,R. Postoperative course and haemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infant: a comparison of low flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Circulation* 1995;92:2226-2235.
  - Whang,L; Feng,Z; Duff,H. Glucocorticoids regulation of cardiac K currents L type Ca<sup>2+</sup> current in neonatal mice. *Cir Res* 1999;85: 168-173
  - Wheeler y col., Factors associated with poor outcome following arterial switch operation. *Cardiol Young* 2009;
  - Wheeler,D; Denta,C; Manning,P; Nelson,D. Factors prolonging length of stay in the cardiac intensive care unit following the arterial switch operation. *Cardiology in the Young* 2008, 18: 41-50
  - Whitlock,R; Chan, S; Devereaux,P; Sun, J; Rubens, F; Thorlund, K; Teoh,K. Clinical benefit of steroids use in patients undergoing cardiopulmonary bypass: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2008; 14:1-9
  - Whitlock,R; Rubens,F; Young, E; Teoh,K. Pro: Steroids should be used for cardiopulmonary bypass. *J Cardiot Vasc Anaesth* 2005; 19(2):250-254.
  - Widmer,I ; Puder,J ; Konig,C ; Pargger,H ; Reinhard,H ; Girard,J ; Muller,B. Cortisol response in relation to the severity of stress and illness. *J Clin Endocr Metabol* 2005 ;90(8) :4579-4586.
  - Wilkinson J, Pollack M, Glass N, et al: Mortality associated with multiple organ system failure and sepsis in pediatric intensive care unit. *J Pediatr* 1987; 111: 324-328
  - Wilkinson,J; Pollack,M ; Ruttiman, U et all. Outcome in paediatric patients with multiple organ system failure. *Crit Care Med*. 1986;14:271-274.,
  - Williams GD, Bratton SL, Ramamoorthy C. Factors associated with blood loss and blood product transfusions: a multivariate analysis in children after open-heart surgery. *Anesth Analg* 1999;89:57–64.
  - Williams,G; Bratton,S; Ramamoorthy,C. Factors Associated with Blood Loss and Blood Product Transfusions: A Multivariate Analysis in Children After Open-Heart Surgery *Anesth Analg* 1999;89:57–64)
  - Wilson, J; Young, W, Miller, B. Pulmonary cellular changes prevented or altered by methylprednisolone sodium succinate *Fed Proc* 1971;30,686.
  - Yared J, Star N, Torres F et al. Effects of single dose, postinduction dexamethasone on recovery after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:1420-1424.
  - Zalaquett, R Cincuentenario de la máquina corazón-pulmón. Un relato acerca de los pioneros y héroes y de las circunstancias que llevaron al gran invento que permitió el tratamiento y la cura de las enfermedades del corazón. *Rev Méd Chile* 2003; 131: 1337-44.
  - Zhang, S; Wang,S; Li,Q; Yao,S; Zeng,B; Ziegelstein,R; Hu,Q. Capillary leak syndrome in children with C4A-deficiency undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a double-blind, randomised controlled study . *Lancet*,2005 (19) 366, 9485: 556-562
  - Zimmerman,J. A history of adjunctive glucocorticoid treatment for pediatric sepsis: Moving beyond steroid pulp fiction toward evidence-based medicine. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8:530 –539
  - Zuazo, M J Los 50 años de la circulación extracorpórea en España. *Cirugía Cardiovascular*, 2008; 15 (3) 233-235.

## **GLOSARIO DE TÉRMINOS:**

**Anomalía de Ebstein:** Defecto congénito de la válvula tricuspídea con displasia de la valvas septal y posterior. La AD es muy grande con relación al VD el cual es funcionalmente hipoplásico.

**Atresia pulmonar con CIV:** Ausencia de comunicación entre el VD y el tronco de la a.pulmonar asociado a defecto interventricular amplio. Se caracteriza por hipoplasia de la a.pulmonar, la corrección es generalmente por cateterismo y quirúrgico, dependiendo el calibre de la arteria pulmonar.

**Atresia pulmonar con septum intacto:** se asocia a hipoplasia del VD con conexiones AV discordantes.

**Atresia tricuspídea:** Ausencia de la válvula tricuspídea, la sangre no fluye de la AD al VD y de allí al sistema pulmonar.

**Canal AV:** son malformaciones caracterizadas por alteraciones del septum y de las válvulas AV, debido a defectos embriológicos de los cojinetes endocárdicos. Se clasifica en canal parcial (defecto tipo ostium primum asociado con CIA; estenosis pulmonar, atresia o estenosis tricuspídea, coartación aortica, ductus arterioso, CIV o corazón izquierdo hipoplásico) o canal completo (anillo valvular mitral y tricuspídeo común, con defecto septal amplio, asociado a TOF, ausencia del septum interauricular, estenosis pulmonar o coartación aórtica).

**Cardiopatías congénitas (CC):** lesiones anatómicas de una o varias cámaras cardíacas, de los tabiques que las separan o de las válvulas o tractos de salida.

**Cardiopatías congénitas cianógenas:** Son un grupo de defectos cardíacos en los cuales el defecto anatómico, no permite el flujo de la sangre hacia los pulmones o de estos a la circulación sistémica, por lo que se altera la oxigenación tisular. Puede ser causada por cortocircuito de derecha a izquierda o trasposición de grandes arterias.

**CC con aumento del flujo pulmonar:** CIV amplia, canal AV, DTSVD, truncus arterioso.

**CC con reducción del flujo pulmonar:** TOF, estenosis pulmonar severa, atresia pulmonar.

**Cerclaje de la arteria pulmonar:** consiste en aumentar la resistencia al flujo de sangre a través de la arteria pulmonar, por constricción con una cinta alrededor del tronco de la a. pulmonar de forma que aumenta el flujo sistémico. Indicaciones: CIV múltiple en RN, para revertir enfermedad pulmonar vascular, mientras se espera la corrección definitiva; atresia tricuspídea con CIV amplia y aumento del flujo pulmonar y para la reparación del VI en pacientes con TGA no operada en período neonatal.

**Choque:** Estado de disfunción circulatoria con alteraciones en la macro y microcirculación que resulta en una falla en proporcionar suficiente oxígeno y otros nutrientes para cumplir las demandas metabólicas de los tejidos, resultando en hipoxia tisular. Estado agudo de hipoperfusión tisular.

**Choque hipovolémico:** Se caracteriza por reducción de la precarga debido a reducción del volumen circulante, debido a hemorragias, deshidratación, quemaduras, etc.

**Choque distributivo:** Se caracteriza por reducción de la resistencia arterial periférica (RVP). Puede presentarse por aumento de la presión venosa, disminución del tono vascular y secuestro de líquido en algunos lechos vasculares. En algunos casos cursa con bajo gasto cardíaco; en otros con bajo gasto cardíaco pero con incremento de la RVP y de la PA o con gasto cardíaco alto y RVP baja.

**Choque cardiogénico o Síndrome de bajo gasto:** Incapacidad del corazón de suplir las demandas tisulares de oxígeno, a pesar del volumen intravascular adecuado. Falla la función de bomba.

**Choque refractario:** no responde a la administración de catecolaminas exógenas ni al aporte de líquidos.

**Cirugía de Fontan:** Unión de la vena cava inferior o superior con la arteria pulmonar (conexión cavo-pulmonar), en casos de corazón univentricular o ventrículo hipoplásico.

**Cirugía de Glenn:** Derivación cavo-pulmonar.

**Cirugía de Glenn bidireccional:** Anastomosis termino-lateral entre la cava superior a la arteria pulmonar.

**Crisis de hipertensión pulmonar:** incremento agudo de la presión en la arteria pulmonar por elevación de la postcarga del VD, con desviación del

septum hacia la izquierda y reducción del volumen del VI. Puede generar reducción del gasto cardíaco e hipoperfusión.

**Cirugías paliativas:** en las cardiopatías cianóticas con disminución del flujo pulmonar: fístula sistémico pulmonar (ej. Blalock-Taussing), derivación cavo-pulmonar parcial (fístula de Glenn); cardiopatías cianógenas con aumento del flujo pulmonar: cerclaje (banding) de la arteria pulmonar.

**Coartación de la aorta:** Estrechamiento congénito en la aorta, ubicado en la zona del cayado, en la unión del arco aórtico con la aorta descendente o en la aorta abdominal. Representa el 5 al 7% de las CC.

**Defectos septales:** CC acianógenas con cortocircuito de las cámaras izquierdas hacia las derechas, permitiendo la oxigenación de la sangre.

**Defectos del septum (comunicación) interauricular:** Soluciones de continuidad localizada entre el tabique que separa las dos aurículas permitiendo el flujo sanguíneo entre ellas. El defecto puede ubicarse en el ostium secundum (en la zona del foramen oval); seno venoso (en la desembocadura de las cavas), seno coronario, ostium primus (parte inferior del tabique AV) y aurícula única (ausencia completa del septum auricular, asociado a asplenia).

**Defectos del septo interventricular (comunicación):** permite la comunicación de los VD y VI, con flujo anormal de sangre entre las dos cavidades. Según su localización anatómica pueden ser CIV perimembranosas (debajo de la válvula tricuspídea en la zona membranosa del septum); musculares en el tracto de salida o de entrada del VD y fenestradas o con múltiples defectos.

**Derivación cavo-pulmonar total:** Conexión entre la cava inferior a la AD por medio de un tunel intraauricular.

**Disfunción ventricular izquierda:** falla de la función de bomba del VI, se manifiesta por hipoerfusión tisular periférica, frialdad de las extremidades, acidosis metabólica.

**Disfunción ventricular derecha:** Falla de la eyección de sangre del VD hacia el sistema pulmonar; puede generarse por hipertrofia ventricular e hipoperfusión miocárdica, secundaria a ventriculotomía, obstrucción del tracto de salida del VD o HTP severa. Su manifestación clínica más frecuente es la

hepatomegalia con congestión venosa.

**Doble tracto de salida del VD:** CC cianógena, caracterizada en que los grandes vasos se originan en el VD; se puede presentar como una CIV, TOF o TGA. Puede presentarse con estenosis pulmonar.

**Ductus arterioso:** Persistencia anormal de la comunicación entre la rama pulmonar y la aorta descendente. Representa el 10% de las CC y se caracteriza por dificultad respiratoria e insuficiencia cardíaca.

**Estenosis valvular aórtica:** Obstrucción de salida del VI, de origen valvular, subvalvular o supravalvular. Genera hipertrofia del VI por obstrucción al flujo y reducción del GC e hipoperfusión miocárdica. El tratamiento quirúrgico depende del grado de estenosis y varía desde valvulotomía, valvuloplastia, reemplazo valvular aórtico, aorto-ventriculoplastia (cirugía de konno) o colocación de un autoinjerto pulmonar (cirugía de Ross).

**Estenosis valvular pulmonar:** CC cianógena debida a obstrucción del tracto de salida del VD, con incremento del flujo anterógrado hacia la arteria pulmonar. El tratamiento quirúrgico, se basa en resección de la valvula o ampliación del anillo valvular.

**Farmacoepidemiología:** La aplicación de los conocimientos, métodos y razonamiento de la epidemiología al estudio de los efectos—positivos y negativos— y usos de los fármacos en grupos de poblaciones.

**Fístula de Blalock-Taussig:** fistula sistémico-pulmonar; conexión entre la arteria subclavia y la arteria pulmonar ipsilateral, a fin de garantizar un flujo pulmonar adecuado. Indicado en obstrucciones del tracto de salida del VD como TOF.

**Fístula central:** conexión entre el tronco de la arteria pulmonar con la aorta ascendente.

**Hipertensión pulmonar:** Aumento sostenido de la presión pulmonar por encima de los valores normales para el grupo etáreo; en general se toman como referencia valores >a 20mmHg. Se genera por incremento de la presión pulmonar, o de la presión de salida del VD o por sobrecarga de volumen en el lecho vascular pulmonar. Se caracteriza por disnea con el ejercicio o síncope o signos de sobrecarga derecha (hepatomegalia, ascitis, edema).

**Inotrópicos:** agentes que favorecen el aumento intracelular de calcio, permitiendo su interacción con el complejo troponina, aumentando la fuerza de contracción. También poseen efecto inodilatador, es decir favorecen la vasodilatación del músculo liso vascular. Entre estos agentes los más utilizados son las aminas simpaticomiméticas dopamina, dobutamina y norepinefrina, las cuales estimulan los receptores beta-adrenérgicos, de la fibra muscular miocárdica; incrementan el adenilato cíclico y el monofosfato de adenosina (AMPc), favoreciendo la apertura de canales de calcio y la salida de este electrolito del retículo sarcoplasmático.

**Inhibidores de fosfodiesterasa III:** Medicamentos que inhiben la degradación del AMPc intracelular, favoreciendo el incremento del calcio intracelular y su interacción con las proteínas contractiles. Poseen efecto lusitrópico e inotrópico positivo. Ej. Milinona.

**Interleucinas:** mediadores pro-inflamatorios liberados por varios elementos celulares, entre ellos los polimorfonucleares.

**Interleucina 1 (IL-1):** importante mediador de la fiebre y de la inflamación, es secretada principalmente por los leucocitos, regula las funciones de las células B y T e induce la secreción de RFA. En conjunto con el TNF-  $\alpha$ , estimulan la síntesis de la IL-6 (citoquina de la cual depende la síntesis hepática de otros RFA como la PCR) y de la IL-8 (el principal factor quimiotáctico de neutrófilos, de ROS y de moléculas de adhesión).

**Interleuquina 10 (IL-10):** citoquina secretada por los macrófagos que inhibe la transcripción de varias IL pro-inflamatorias, lo cual se debe en parte por su efectos sobre el factor nuclear KB (NF-kB). La IL-10 reduce la expresión de antígenos de clase II en macrófagos, inhibe su adherencia, la producción de citocinas y de EROS.

**Lusiotrópico:** farmacos que acortan la velocidad de contracción y aumentan el tiempo de relajación, mejorando la función diastólica.

**Minicardioplegia:** técnica que permite el desvío de volúmenes bajos de sangre de la salida arterial del oxigenador y la suplementa con pequeños volúmenes de potasio y magnesio.

**Ritmo sinusal:** Impulso eléctrico originado en el nodo sinusal, el complejo QRS va precedido de una onda P.

**Ritmo nodal:** Se origina en el nodo atrioventricular (AV), se caracteriza por ausencia de onda P antes del complejo QRS.

**Sangrado post-operatorio:** Se considera sangrado excesivo a la presencia de más de 500 ml (8ml/kg) en la 1ra hora , más de 400 ml (7ml/kg) en la 2da hora, más de 1000 ml en las primeras 4 horas, más de 5ml/kg en cualquier hora posterior.

**Síndrome de fuga capilar:** Desarrollo de edema generalizado, ascitis, efusión pleural y pericárdica, aumento de peso mayor al 10% en el período PO, relacionado con incremento de la permeabilidad capilar y disfunción endotelial. Con una incidencia del 17,89% en el PO de cirugía cardiovascular pediátrica.

**Síndrome post-perfusión:** Complejo de complicaciones asociadas a la circulación extracorpórea: síndrome vasopléjico, síndrome de fuga capilar, edema tisular, insuficiencia respiratoria y/o renal, con una relación significativa con la duración del tiempo de conexión a la bomba de CEC y con el incremento de los factores del complemento (C3 y C5).

**Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS):** respuesta inespecífica de tipo neuroendocrino, ante la lesión tisular; favorece la producción hepática de proteínas o reactantes de fase aguda.

**Síndrome vasopléjico:** se caracteriza por hipotensión arterial severa, con una reducción de la RVP y del volumen de llenado cardiaco, es una de las complicaciones asociadas al SRIS que se presentan con mayor frecuencia en el PO de la cirugía cardiovascular de adultos.

**Situs:** Relación espacial entre los diferentes órganos y estructuras. En el caso del corazón y grandes vasos, se refiere a Situs solitus la ubicación a la derecha; Situs inverso a la izquierda.

**Solución de cardioplegia:** solución rica en potasio para detener la actividad eléctrica y mecánica del corazón, en diástole, durante el procedimiento quirúrgico, causando el menos daño isquémico posible sobre el corazón.

**Tetralogía de Fallot:** CC de tipo cianógeno caracterizada por defecto del septo interventricular, estenosis infundibular pulmonar, acabalgamiento de la aorta e hipertrofia del VD (con congestión venosa), si se asocia a CIA, se le conoce como pentalogía de Fallot.

**TOF; Corrección completa:** resección de la banda septal y parietal del tracto de salida del VD a fin de ampliar el tracto y cierre de la CIV con parche de dacrón o segmento pericárdico.

**Transposición de grandes arterias (TGA):** Discordancia en la conexión de grandes arterias; el VD da origen a la aorta y el VI a la pulmonar. La cirugía de corrección está indicada de urgencia cuando el septum está intacto, pero puede esperar cuando la TGA está asociada a CIV con o sin obstrucción al tracto de salida del VI.

**Ultrafiltración modificada (UFM):** técnica de ultrafiltración que consiste en la colocación de un hemoconcentrador entre la aorta y la aurícula derecha al terminar la CEC a fin de reducir la hemodilución y normalizar los valores de hematocrito.

**Factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ):** citoquina pro-inflamatoria con efecto inotrópico negativo in Vitro (Finkel y col., 1992), relacionado con inestabilidad hemodinámica (hipotensión por disminución de la resistencia vascular sistémica y dilatación biventricular).