

2005

11237



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO**  
**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE**

**"COMPORTAMIENTO DE LAS INMUNOGLOBULINAS Y EL COMPLEMENTO  
EN LOS NIÑOS POSTOPERADOS DE CORAZÓN  
SOMETIDOS A BOMBA DE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA"**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO**  
**ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MÉDICA**

**PRESENTA**

**DRA MARÍA ISABEL VILLEGAS MOTA**

**ASESOR: DRA MIRNA SUÁREZ CÁRDENAS**

**MEXICO D.F.**

**2000 -2006**



VILLEGAS MOTA, MARIA ISABEL

m. 346171

2005



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN  
FACULTAD DE MEDICINA

**“COMPORTAMIENTO DE LAS INMUNOGLOBULINAS Y EL COMPLEMENTO  
EN NIÑOS POSTOPERADOS DE CORAZÓN  
SOMETIDOS A BOMBA DE CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA”**

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

NOMBRE: Dr. Isabel  
Villegas Mota  
FECHA: 12 Mayo  
FIRMA: [Firma]

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA  
DRA MARÍA ISABEL VILLEGAS MOTA

---

**DRA MIRNA SUÁREZ CÁRDENAS**

**ASESORA DE TESIS**

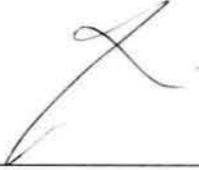
  
\_\_\_\_\_  
**DR MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ**  
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
CENTRO MÉDICO NACIONAL " 20 DE NOVIEMBRE " ISSSTE



  
\_\_\_\_\_  
**DR MIGUEL ANGEL PEZZOTTI Y RENTERIA**  
PROFESOR TITULAR  
CURSO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA

  
\_\_\_\_\_  
**DRA MIRNA SUÁREZ CÁRDENAS**  
ASESORA DE TESIS



  
\_\_\_\_\_  
**DRA MARÍA ISABEL VILLEGAS MOTA**  
RESIDENTE DE TERCER AÑO  
PEDIATRIA MÉDICA

## ÍNDICE

	PÁGINA
RESUMEN	1
SUMMARY	2
INTRODUCCIÓN	3
MATERIAL Y MÉTODOS	7
DISEÑO DEL ESTUDIO	7
MUESTRA	7
MÉTODOS	7
TÉCNICA	8
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	8
RESULTADOS	9
DISCUSIÓN	10
CONCLUSIONES	12
BIBLIOGRAFÍA	13
TABLAS	
GRÁFICAS	

## RESUMEN

**Objetivo:** Observar el comportamiento cuantitativo de las fracciones C3 y C4 del complemento y de las inmunoglobulinas IgA, IgG e IgM secundario a la utilización de bomba de circulación extracorpórea a las 8, 24 y 72 horas del evento quirúrgico.

**Diseño:** Estudio prospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo realizado en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE .

**Material y Métodos:** Se incluyeron 17 pacientes en edades de entre 3 meses y 14 años 6 meses con cardiopatías congénitas de cualquier tipo sometidos a cirugía cardíaca con utilización de bomba de circulación extracorpórea entre los meses de mayo – agosto de 2002 en quienes se realizó determinación de inmunoglobulinas (IgA, IgG e IgM) y complemento (fracciones C3 y C4) previo al evento quirúrgico y a las 8, 24 y 72 horas del postoperatorio.

**Resultados:** Se observó una disminución estadísticamente significativa de C3, C4, IgG e IgM, siendo más acentuada a las 8 horas para C3, C4 e IgM y a las 24 horas para IgG. C3 y C4 alcanzan valores inferiores a los considerados como normales para la edad pero no en todos los pacientes lo cual no sucede con las inmunoglobulinas que persisten dentro de rangos normales.

**Conclusión:** En este estudio encontramos cambios en la inmunidad humoral reflejados en la disminución significativa de C3, C4, IgG e IgM cuya trascendencia clínica habrá que correlacionar con la evolución postoperatoria y presencia de infecciones bacterianas.

## SUMMARY

**Objective:** To observed the quantitative behavior of the fractions C3 and C4 of the complement and of the immunoglobulins IgA, IgG and IgM secondary to the cardiopulmonary bypass (CPB) utilization at 8, 24 and 72 hours of the event.

**Design:** A prospective, longitudinal, observational and descriptive study carried out in the National Medical Center 20 of November in México City.

**Material and Methods:** Were included 17 patient in ages from among 3 months and 14 years 6 months with congenital disease of heart of any type submitted to surgery cardiac with BPC among the months of May – August of 2002 in who was carried out determination of inmunoglobulins (IgA, IgG and IgM) and complement (fractions C3 and C4) prior to the event and at 8, 24 and 72 hours.

**Results:** A statistically significant decrease of C3 was observed, C4, IgG and IgM, being more accentuated at 8 hours for C3, C4 and IgM and at 24 hours for IgG. C3 and C4 reach lower values to them you considered as normal for the age but not in all patient which does not happen with the inmunoglobulins that persist inside normal ranks.

**Conclusion:** In this study we find changes in the humoral immunity reflected in the significant decrease of C3, C4, IgG and IgM whose clinical transcendence there will be that to correlate with evolution and presence of bacterial Infections.

## INTRODUCCIÓN

Las malformaciones cardíacas congénitas son una de las principales causas de muerte en los niños; estas anomalías ocurren en uno de cada cien recién nacidos vivos y son la forma más común de malformaciones congénitas.

De treinta mil recién nacidos con un defecto cardíaco congénito aproximadamente veinticinco mil requerirán cirugía cardíaca para la corrección de estos defectos, con lo cual su sobrevivencia se incrementará pudiendo algunos incluso llegar a la edad adulta (1).

Antes de los avances tecnológicos actuales las intervenciones quirúrgicas para corregir cardiopatías se realizaban hasta que el paciente presentaba un franco deterioro clínico por lo que el resultado de dichas intervenciones no era satisfactorio debido a las complicaciones secundarias a la evolución natural de la enfermedad.

Durante la pasada década las correcciones quirúrgicas definitivas se posponían realizándose solamente procedimientos paliativos en los primeros meses de vida, sin embargo se ha denotado que la corrección quirúrgica temprana puede en muchos casos prevenir las complicaciones fisiológicas de la enfermedad cardíaca congénita (2).

Una modalidad relativamente reciente en las técnicas quirúrgicas para la corrección de estas cardiopatías es la utilización de bomba de circulación extracorpórea o "bypass cardiopulmonar" (BCP) durante los procedimientos.

Los aspectos históricos del BCP no están completamente definidos, las referencias se remontan a los últimos años del siglo XIX, sin embargo la consideración seria de su uso acompaña el advenimiento de las modernas técnicas de anestesia y cirugía así como al desarrollo científico que involucra la creación de nuevos materiales como los plásticos, utilización de sustancias como la heparina, etc. Así que las primeras series de pacientes se describen aproximadamente a partir de 1950 y para los niños aún después. (3-4)

El soporte transquirúrgico de la vida del paciente con bomba de circulación y oxigenación de membrana se caracteriza por el uso de circuitos mecánicos para el mantenimiento temporal de la función del corazón y el pulmón. El circuito mecánico consiste de una bomba sanguínea que realiza la función del corazón, un oxigenador de membrana que lleva a cabo la función del pulmón y, un modulo de control. Es conceptualmente simple: toda la sangre sistémica del sujeto la cual normalmente retorna a la aurícula derecha es desviada hacia un dispositivo en el cual se suministra oxígeno a la sangre y se remueve bióxido de carbono; la nueva sangre arterializada es bombeada desde éste dispositivo hacia la aorta del paciente. La complejidad incluye el hecho de que la sangre no está acostumbrada a viajar a través de canales no endotelizados recibiendo émbolos gaseosos y particulados y experimentando un estrés no fisiológico.

El compartimento para el intercambio de gas: el oxigenador, no sólo regula la tensión de los gases sino que es el área más larga de superficie extraña con la cual la sangre permanece en contacto y de ahí que sea el componente en el que probablemente ocurra el mayor daño. (5)

Para las correcciones quirúrgicas intracardiacas es necesaria la visualización y manipulación directa del corazón, lo cual es posible gracias a la máquina corazón pulmón o BCP: existen varios tipos de máquinas corazón pulmón: las que no tienen válvulas, con oxigenador de burbuja, con oxigenador de discos rotatorios o con oxigenador de membrana. El intercambio de gases ocurre directamente a través de la interfase sangre-gas en los oxigenadores de burbujas, en los de discos rotatorios y en los cilíndricos. En los llamados de membrana, esto ocurre a través de una multitud de delgados poros de fibras de polipropileno y otros materiales en los cuales sigue habiendo interfases gas-sangre pero éste último no tiene partes móviles y por lo tanto presenta poca tendencia a formar espuma, con lo cual el trauma sobre los elementos formes de la sangre está reducido al mínimo. (6-7)

También la interfase sangre-gas ocasiona denaturalización de proteínas (por lo tanto ésta es menor en los de membranas); la denaturalización de la albúmina no tiene un efecto específico pero la de las inmunoglobulinas conlleva productos de degradación que activan la cascada del complemento. (8)

El paso de la sangre a través de canales no endotelizados de las bombas y el oxigenador parece estimular al organismo a reconocer el sistema extracorpóreo como "no propio"; así el potencial está presente para que los sistemas de respuesta específica (inmune) y no específica (inflamatoria) sean activados.

La respuesta inicial es probablemente una respuesta humoral apareciendo con la activación de proteínas especializadas del plasma (desarrolladas y preparadas a través de siglos de vida en este planeta para reconocer y repeler invasores transcutáneos) (9). Entre éstas, de la familia de glicoproteínas: las gamma globulinas llamadas anticuerpos o inmunoglobulinas (refiriéndose a la inmunidad conferida por la porción gamma); el complemento que no es una sola proteína sino un grupo de glicoproteínas circulantes que interactúan entre ellas de una manera altamente regulada para proveer muchas de las funciones efectoras de la inmunidad humoral y la inflamación. (10)

Se presenta una reacción inflamatoria difusa que involucra la activación de los sistemas de defensa plasmáticos: complemento, coagulación, calicreína – cinina y sistema fibrinolítico así como sistemas de defensa celulares: macrófagos, monocitos, linfocitos, neutrófilos y células endoteliales. Los mediadores inflamatorios liberados por elementos celulares incluyen citoquinas (factor de necrosis tumoral, Interleucina 1, Interleucina 8, etc.) metabolitos lipídicos (leucotrienos, prostaglandinas, factor activador de plaquetas), productos tóxicos del oxígeno, proteínas de adhesión y complemento. Durante el uso de la bomba

de circulación extracorpórea los polimorfonucleares son activados por la fracción C5a del complemento, calicreina, factor activador de plaquetas, leucotrieno B4 y por contacto directo con el circuito sintético de la perfusión (6, 11).

Los productos de la activación de estas cascadas tienen poderosos efectos fisiológicos, por acción directa o por activación de otros sistemas y células. La activación del complemento ocurre a través de cualquiera de las dos vías; la clásica o la alterna: La vía clásica es la secuencia disparada por las inmunoglobulinas que se han unido a antígenos específicos formando complejos antígeno-anticuerpo siendo de esta forma los mayores efectores de la respuesta inmune humoral específica; la vía alterna es la que se activa en ausencia de anticuerpos. La cascada del complemento una vez activada resulta en la producción de poderosas anafilotoxinas (llamadas C3a y C5a). (8,10).

Durante la cirugía cardíaca y para el uso de bomba de circulación extracorpórea se somete a los pacientes a hipotermia, lo cual produce también activación de la respuesta inflamatoria, al igual que sucede con el contacto directo de la sangre con el circuito sintético de la perfusión. Entre los 26 y 27 grados centígrados se ha reportado incremento de la expresión de la fracción C3a del complemento, incremento de neutrófilos, linfocitos y granulocitos (12).

En la evaluación del comportamiento del sistema inmunológico se ha utilizado la cuantificación de inmunoglobulinas y complemento describiéndose disminución de los niveles plasmáticos de IgG, IgM e IgA en diferentes tiempos de la BCP. Se ha encontrada disminuída la respuesta proliferativa de IgG e IgM y también se describen cambios en las concentraciones de inmunoglobulinas cuando hay reexposición a antígenos durante la cirugía cardíaca ya sea por medicamentos previamente empleados o por reacciones cruzadas con antígenos de los circuitos de la bomba de circulación extracorpórea. (6, 9, 13-14).

El consumo del complemento durante la BCP ha sido mostrada en múltiples estudios (13, 15, 16), así como la producción continua de C3a (por la degradación del complemento). Durante la BCP la activación es a través de la vía alterna. La activación de la vía clásica ocurre al final de la cirugía después de la administración de protamina (utilizada para revertir el efecto de heparina). La magnitud de la activación del complemento es influenciada por muchos factores, pero se ha concluído que el sistema inmune se encuentra afectado (11, 13, 16).

Además del estudio de la afección al sistema inmune, varias publicaciones en la última década han listado múltiples factores predisponentes para infecciones nosocomiales en niños postoperados de cirugía cardíaca como el tiempo de bomba, terapia con productos sanguíneos, presencia de defectos residuales cardíacos, disfunción renal, uso de aparatos invasivos y catéteres, etc., asociándose además a muerte postoperatoria. Existen evidencias de la asociación de infección adquirida en algún momento durante el tiempo de bomba (17-18).

En el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE se realiza un número importante de cirugía cardíaca en niños, reportándose tan sólo en el último año una cifra de 147 casos sometidos a cirugía de corazón con diferentes diagnósticos, de los cuales un 86% se intervino con bomba de circulación

extracorpórea y el 24% restante sin ésta (19). Éstos pacientes requieren en su mayoría de cuidados intensivos debido a la severidad de sus patologías y a la descompensación multiorgánica esperada secundaria al uso de la bomba. A la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del CMN 20 de Noviembre ingresa una población muy importante de niños postoperados de corazón y sometidos a bomba de circulación extracorpórea (todos aquellos mayores de un mes de edad y menores de 14 años 6 meses) correspondiendo aproximadamente a un 80 - 90% del total de ingresos de esta unidad. La incidencia de infecciones nosocomiales en esta terapia intensiva es de 30 a 45 por 100 egresos (20) y se reporta en la literatura un rango de supervivencia de sólo el 5 a 25 % de los pacientes infectados postoperados de cirugía cardíaca (17) por lo que se decide iniciar el estudio del comportamiento inmunológico de ésta población en nuestro medio contribuyendo con éste trabajo al entendimiento del comportamiento de la inmunidad humoral de acuerdo a los recursos con los que contamos (medición de las fracciones C3 y C4 del complemento y medición de la concentración de inmunoglobulinas séricas IgA, IgG, IgM) con lo que se podrá correlacionar posteriormente en qué momento se produce mayor susceptibilidad a la adquisición de infecciones e identificar aquellos factores sobre los que se pudiera tener incidencia incluso con el establecimiento de tratamientos inmunoprolifácticos con la finalidad de reducir la morbi-mortalidad en estos niños previniendo la infección con el consecuente acortamiento del tiempo de estancia intrahospitalaria y reducción del uso de recursos materiales, humanos y costos para el Hospital.

## MATERIAL Y METODOS

### Diseño del estudio

Se trata de un estudio prospectivo, observacional y longitudinal realizado en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE

### Muestra

De todos los pacientes entre un mes de edad y 14 años 6 meses con cardiopatías congénitas de cualquier tipo programados para cirugía cardiaca entre los meses de mayo, junio, julio y agosto del 2002 se reunió a aquellos que cumplieran criterios de inclusión, es decir, quienes fueran sometidos a intervención quirúrgica con la utilización de bomba de circulación extracorpórea (BCP), valorados por el servicio de Infectología del Hospital descartando proceso infeccioso y en quienes no se utilizó tratamiento antibiótico, inmunoprolifáctico y/o inmunomodulador además de que debían contar con niveles basales de inmunoglobulinas y complemento de 12 a 72 horas previos a la intervención dentro de parámetros normales para su edad. (Tablas I-II) (22).

### Métodos

Al ingreso de los pacientes programados para cirugía de corrección por cardiopatía congénita se tomaron muestras sanguíneas, 12 a 72 horas previas al evento a las cuales nos referimos como basales, solicitándose determinación de inmunoglobulinas IgA, IgG e IgM y fracciones del complemento C3 y C4. En las siguientes 8, 24 y 72 horas posteriores al evento tomando como punto de referencia la hora de ingreso al servicio de Terapia Intensiva se recolectaron las muestras subsecuentes.

Se utilizó una hoja de recolección de datos para cada paciente que incluía nombre, edad, sexo, fecha de cirugía, tipo de cardiopatía, tipo de cirugía realizada, tiempo de anestesia\*, tiempo de cirugía\*, tiempo de bomba\*, tiempo de pinzamiento aórtico\*, grado de hipotermia\*, tiempo de hipotermia\*, transfusiones transoperatorias, cantidad y tipo de hemoderivado, valores de inmunoglobulinas y complemento basales y, a las 8, 24 y 72h del postoperatorio. Además de anexarse observaciones individuales del postoperatorio de cada paciente hasta las primeras 72 horas incluyendo presencia o no de infección.

#### Técnica

Se recolectaron las muestras en dos tubos (vacutainers) secos de 0.5ml. Las muestras fueron enviadas al laboratorio central del Hospital en donde fueron centrifugadas a 3000rpm durante 5 minutos, analizadas mediante inmunolectroforesis con un nefelómetro de cinética y punto final BN II (de marca comercial Bhering) y reportadas sus cifras en miligramos por decilitro.

#### Análisis estadístico

Mediante el programa de cómputo EPIINFO para la evaluación de los registros se utilizó estadística descriptiva, aplicándose medidas de tendencia central, de dispersión y tablas de frecuencia. Se aplicaron análisis estadísticos no paramétricos : ANOVA de Friedman y rho de Spearman (para correlacionar las variables transoperatorias (\*) con los marcadores medidos -lg's y complemento-).

## RESULTADOS

De un total de 46 pacientes postoperados en el periodo de estudio se incluyeron 17 con una edad mínima de 3 meses y máxima de 11 años (132 meses) con una media de 54.6 meses (4.5 años) y una desviación estándar de 41.9, mediana de 48 y moda de 36, siendo el grupo de edad de 1 a 4 años el de mayor porcentaje (gráfica 1), perteneciendo 47% al sexo femenino y 53% al sexo masculino con una relación 1:1. Sin predominio de alguna patología, se clasificaron en 8 cardiopatías acianógenas y 9 cianógenas, se presentan en la tabla III los principales diagnósticos y en la tabla IV los datos estadísticos de las variables que se consignaron (\*).

Se observaron disminuciones estadísticamente significativas de C3 con una  $p < 0.00006$  (gráfica 2), de C4 con una  $p < 0.013$  (gráfica 3), IgG  $p < 0.00041$  (gráfica 4) e IgM  $p < 0.023$  (gráfica 5). IgA presentó una disminución progresiva a las 8, 24 y 72 h sin que ésta resultara estadísticamente significativa  $p < 0.14$  (gráfica 6); comportándose de la siguiente manera respecto al tiempo:

A las 8 horas se presenta disminución de los valores de C3, C4, IgG e IgM siendo mayor la disminución por hora de C3, C4 e IgM. En este tiempo de medición, C4 presenta su valor mínimo, además de observarse en 52.9% de los pacientes valores de ésta fracción por debajo del rango normal para su edad. C3 se encuentra por debajo de los valores normales en 35.2% e IgG en 5.8% (Tabla V)

A las 24 horas IgG presenta la mayor disminución por hora y alcanza su mínimo valor siendo éste solamente en un 5.8% de los pacientes inferior a los niveles normales para la edad. También esta medición fue la más baja para IgM. Al igual que las anteriores, C3 continúa disminuyendo mientras que en C4 se observa discreta recuperación; ambos en rangos inferiores para la edad en 41.1% y 47% de los pacientes respectivamente (tabla V).

En nuestra última medición a las 72 horas C3 continúa una disminución progresiva para presentar su valor más bajo y persistiendo en 41.1% de los pacientes inferior a los límites normales; C4 persiste elevado sin que alcance el nivel basal y persiste en el mismo 47% de los pacientes por debajo de rangos para edad (Tabla V). IgG e IgM inician recuperación.

En los resultados adicionales que obtuvimos, no incluidos en el objetivo de este trabajo se observó una correlación moderada entre C3 y el grado de hipotermia a las 8 h ( $p 0.024$ )  $r -0.54$ , a las 24 h ( $p 0.042$ )  $r -0.49$  y a las 72 h ( $p 0.024$ )  $r -0.54$ . C4 se correlaciona con el grado de hipotermia a las 24 h ( $p 0.019$ )  $r -0.56$  así como con el tiempo de pinzado aórtico a las 72 h ( $p 0.020$ )  $r -0.55$ . IgG se observó correlacionada con el grado de hipotermia a las 24 h ( $p 0.042$ )  $r -0.49$  y a las 72 h ( $p 0.028$ )  $r -0.53$ .

ESTA TESIS NO SALI  
DE LA BIBLIOTECA

## DISCUSIÓN

Existen muchas reacciones y efectos secundarios a la cirugía cardíaca que contribuyen a la morbilidad postoperatoria. En los procedimientos a corazón abierto, es decir, aquellos que requieren del uso de bomba de circulación extracorpórea definitivamente la respuesta inflamatoria es más acentuada por lo que es de esperarse también mayor el consumo de complemento, sin embargo se reportan muy diversos resultados en estudios similares al nuestro, con número de pacientes también similar (13 a 31 pacientes) todos en población pediátrica.

Para medir el comportamiento del complemento se han cuantificado sus fracciones y/o los fragmentos que se desprenden de ellas. Dérnek (14) reportó la disminución de C3 y C4 al inicio del evento quirúrgico y hasta 30 minutos posteriores al final de la cirugía. Hauser (13) encontró disminución de C3 y C4 a las 2 y 24 h del postoperatorio en cirugía a corazón abierto, no así en cirugía cerrada, a diferencia de Tárnok (16) quien observó que la depleción de C3 y C4 ocurre durante el evento quirúrgico tanto en procedimientos en que no se usa BCEC como en los que se utiliza BCEC siendo más acentuada en éstos. Ashraff (5) determinó el complejo terminal del complemento C5b-9 observando retorno a los niveles basales a las 24 horas. Chew (7) en un amplio estudio de la respuesta inflamatoria no encontró diferencia al cuantificar C3d y C4d a las 3, 6, 12, 24 y 48 horas del postoperatorio con respecto a los niveles previos a la cirugía sin embargo en sus pacientes se utilizó metilprednisolona y el procedimiento de ultrafiltración modificada.

Nuestros resultados coinciden con la disminución de C3 y C4 posterior al evento quirúrgico sin embargo se observa que permanecen disminuidos incluso a las 72 h además de que ésta disminución se presenta en un porcentaje de los pacientes, por debajo de los valores considerados como normales para su edad.

En su estudio comparativo, Dérnek (14) reportó disminución de las inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM) con y sin la administración de dosis altas de metilprednisolona y de mayor valor estadístico la depleción de IgG. El porcentaje de IgG e IgM postquirúrgico en el estudio de Hauser (13) disminuye, no así el porcentaje de IgA. Sasaki reporta recuperación de los niveles de inmunoglobulinas entre los días 7 a 14 del postoperatorio. (9)

Son muchas y muy variadas las combinaciones de factores que influyen en las diferencias de comportamiento del complemento e inmunoglobulinas, combinación de efectos de la anestesia, intensidad del trauma quirúrgico, grado de lesión endotelial, etc., pero con este estudio y basados en mediciones cuantitativas, al encontrar disminución del complemento y las inmunoglobulinas, principales efectores de la respuesta inmune humoral podría reflejarse el estado de la misma en el postoperatorio que permanece afectado incluso hasta las 72 horas, tiempo

de nuestro estudio, ya que a las 8 horas encontramos todos los marcadores disminuidos lo mismo hacia las 24 h y es hasta las 72 h en que se nota incremento de IgG, IgM y C4, sin embargo en el análisis individual sólo en un porcentaje de pacientes éstas disminuciones corresponden a niveles inferiores a los normales para la edad por lo que serán necesarios estudios posteriores para avanzar en nuestro entendimiento de la interacción entre estos marcadores de la respuesta inmune y la presencia y severidad de morbi-mortalidad secundaria a infecciones (nosocomiales o no).

La mayoría de los pacientes sobreviven a la operación y a la BCP y convalecen de una manera razonable, sin embargo, cada niño conserva por un tiempo algún estigma demostrable del procedimiento y algunos mueren por su respuesta al mismo. La prevalencia de los efectos no deseados en un grupo de pacientes está en parte determinado por la prevalencia de factores de riesgo identificados, pero los determinantes de la severidad para un niño en forma individual no han sido completamente descritos.

Al margen del objetivo de este trabajo se realizó la correlación de resultados – cifras de inmunoglobulinas y complemento- con las variables transquirúrgicas (\*), sin embargo en el análisis estadístico se encuentran índices de dispersión muy amplios para cada variable, no así para el grado de hipotermia con lo cual un hallazgo extra de nuestro estudio fue la correlación del grado de hipotermia con la disminución de inmunoglobulina (IgG) y complemento (C3 y C4) incluso hasta las 72 horas por lo que probablemente el grado de hipotermia sea importante en cuanto a la persistencia cuantitativamente baja de inmunoglobulinas y complemento. Se han descrito las alteraciones del complemento y las inmunoglobulinas relacionadas a la hipotermia, aludiendo al decremento in vitro de la activación del complemento debida a hipotermia (12). La hipotermia retrasa algunas de las respuestas inflamatorias pero no está claro qué tan significativo es su efecto en la magnitud de la respuesta y el efecto clínico, ya que también se han reportado niveles de C3a in vitro sin diferencia relacionada con el grado de temperatura (21) requiriéndose por lo tanto de investigaciones más extensas también con la finalidad de determinar la influencia de las variables tranquirúrgicas en el comportamiento cualitativo de las inmunoglobulinas y el complemento.

## CONCLUSIONES

Se observó la disminución de C3, C4, IgG e IgM en el período postquirúrgico de los niños sometidos a bomba de circulación extracorpórea y que ésta permanece incluso a las 72 horas, lo cual refleja alteraciones en la inmunidad humoral específica cuya trascendencia clínica habrá que correlacionar con la evolución postoperatoria y presencia de infecciones principalmente de etiología bacteriana, contribuyendo a sentar las bases para la búsqueda de las causas que pudieran ser modificables para disminuir la morbilidad de éstos pacientes debida a causas infecciosas, observándose que se requiere de continuar con estudios para la determinación de los factores individuales que contribuyen a la morbi mortalidad de estos niños.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Davies L: Cardiopulmonary bypass in infants and children: How is different?. *J. Cardiothoracic and Vascular Anesth*, 1999;13(3)
2. Zimmerman Jerry J: Congenital heart disease, cardiopulmonary bypass, systemic inflammatory response syndrome, compensatory anti-inflammatory response syndrome, and outcome: Evolving understanding of critical care inflammation immunology. *Critical Care Medicine*. May 2002; 30(5)1140-41
3. Tarnok A., Schneider P.: Pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass, pathways contributing to transient systemic immune suppression . *Shock* 2001; 16 (Suppl 1): 24–32
4. Kirklin J W, Barratt-Boyes B G. *Cardiac Surgery*. Wiley Medical Ed. 1986; 62-97
5. Ashraf SS, Tian Y, et al: Proinflammatory cytokine release during pediatric cardiopulmonary bypass: influence of centrifugal roller pumps. *J. of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 1997 Oct; 11(6):718-22
6. Butler J: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass .*Ann Thorac Surg*. Feb 1993; 55(2): 552-9
7. Chew MC, Brandslund I, Brix-Christensen V, et al: Tissue injury and the inflammatory response to pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass . *Anesthesiology* 2001 ; 94 : 745–753
8. Maeo Y: Improvement of extracorporeal circulation on the basis of anaphylotoxin levels, with special reference to oxygenation mechanisms and plasma denaturation by oxygen bobbling. *Journal of the Japanese Association for Thoracic Surgery*. Oct, 1989; 37 (10): 2166-74
9. Sasaki T: The immune response following open-heart surgery. *Journal of the Japanese Association for Thoracic Surgery*. Oct, 1989; 37 (7): 1297-305
10. Roitt Ivan M: *Essential Immunology*. Panamericana. 9th edition; 31-50, 294-312

11. McBride WT, Armstrong MA , Crockard AD et al: Cytokine balance and immunosuppressive changes at cardiac surgery : Contrasting response between patients and isolated CPB circuits . *Br J Anaesth.* 1995 ; 75 : 724–733
12. Cook David J MD: Changing temperature management for cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 1999; 88:1254-71
13. Hauser GJ: Immune dysfunction in children after corrective surgery for congenital heart disease. *Crit Care Med.* 1991; 19(7): 874-81
14. Dérnek S: The effects of methylprednisolone on complement, immunoglobulins and pulmonary neutrophil sequestration during cardiopulmonary bypass. *Cardiovascular Surgery.* 1999 Jun; 7(4):414-8
15. Oda K: In vitro and clinical study of complement activation during cardiopulmonary bypass with reference to types of oxygenator, primed autologous blood and patient's factor. *Journal of the Japanese Association for Thoracic Surgery.* Sep 1991; 39 (9): 1703-11
16. Tárnok A: Complement activation, cytokines and adhesion molecules in children undergoing cardiac surgery with or without cardiopulmonary bypass. *Pediatric Cardiology,* 1999 Mar-Apr; 20(2):113-25
17. Rebollo M. Henar et al: Nosocomial infections in patients having cardiovascular operations: A multivariate analysis of risk factors. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* October 1996; 908-913
18. Ovadia, Dagan, Peter N, Lee Ford-Jones, Ponsonby RN, Desmond J: Nosocomial infection following cardiovascular surgery: Comparison of two periods, 1987 vs 1992. *Critical Care Medicine.* January 1999; 27 (1)
19. Registro Estadístico Mensual, Ene. - Dic. 2002. Unidad de Terapia Intensiva Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.
20. Registro Estadístico de Infecciones Nosocomiales, Ene – Dic 2002. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.
21. Quiroga MM, Miyagishima R, Haedeschen LC et al: The effect of body temperature on leukocyte kinetics during cardiopulmonary bypass: *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1985; 90:91-6
22. Johns Hopkins: *The Harriet Lane Handbook: A manual for Pediatric House Officers,* 16<sup>th</sup> ed. Mosby Inc. 2002; 312

TABLA I : NIVELES SÉRICOS DE IgG, IgM, IgA, IgE

Edad	IgG (mg/dL)	IgM (mg/dL)	IgA (mg/dL)	IgE (mg/dL)
Sangre de cordón(término)	1121 (636-1606)	13 (6.3-25)	2.3 (1.4-3.6)	0.22 (0.04-1.28)
1 semana	503 (251-906)	45 (20-87)	13 (1.3-53)	
6 semanas				0.69 (0.08-6.12)
2 meses	365 (206-601)	46 (17-105)	15 (2.8-47)	
3 meses	334 (176-581)	49 (24-89)	17 (4.6-46)	0.82 (0.18-3.76)
4 meses	343 (196-558)	55 (27-101)	23 (4.4-73)	
5 meses	403 (172-814)	62 (33-108)	31 (8.1-84)	
6 meses	407 (215-704)	62 (35-102)	25 (8.1-68)	2.68 (0.44-16.3)
7-9 meses	475 (217-904)	80 (34-126)	36 (11-90)	2.36 (0.76-7.31)
10-12 meses	594 (294-1069)	82 (41-149)	40 (16-84)	
1 año	679 (345-1213)	93 (43-173)	44 (14-106)	3.49 (0.80-15.2)
2 años	685 (424-1051)	95 (48-168)	47 (14-123)	3.03 (0.31-29.5)
3 años	728 (441-1135)	104 (47-200)	66 (22-159)	1.80 (0.19-16.9)
4-5 años	780 (463-1236)	99 (43-196)	68 (25-154)	8.58 (1.07-68.9) <sup>†</sup>
6-8 años	915 (633-1280)	107 (48-207)	90 (33-202)	12.89 (1.03-161.3) <sup>‡</sup>
9-10 años	1007 (608-1572)	121 (52-242)	113 (45-236)	23.6 (0.98-570.6) <sup>§</sup>
14 años				20.07 (2.06-195.2)
Adulto	994 (639-1349)	156 (56-352)	171 (70-312)	13.2 (1.53-114)

De: Kjellman NM, Johansson SG, Roth A. *Clin Allergy* 1976; 6:51-59; Jolliff CR et al. *Clin Chem* 1982; 28:126-128; and Zetterström O, Johansson SG. *Allergy* 1981; 36(8):537-547.

- Los números en paréntesis tienen 95% de intervalo de confianza (CIs). %

TABLA II: NIVELES SÉRICOS DE COMPLEMENTO

Edad	C3 (mg/dL)	C4 (mg/dL)
Sangre de cordón (término)	83 (57-116)	13 (6.6-23)
1 semana	83 (53-124)	14 (7.0-25)
2 semanas	96 (59-149)	15 (7.4-28)
3 semanas	94 (64-131)	16 (8.7-27)
4 semanas	107 (62-175)	19 (8.3-38)
5 semanas	107 (64-167)	18 (7.1-36)
6 semanas	115 (74-171)	21 (8.6-42)
7-9 semanas	113 (75-166)	20 (9.5-37)
10-12 semanas	126 (73-180)	22 (12-39)
1 año	129 (84-174)	23 (12-40)
2 años	120 (81-170)	19 (9.2-34)
3 años	117 (77-171)	20 (9.7-36)
4-5 años	121 (86-166)	21 (13-32)
6-8 años	118 (88-155)	20 (12-32)
9-10 años	134 (89-195)	22 (10-40)
Adulto	125 (83-177)	28 (15-45)

*Modificado de Jolliff CR et al. Clin Chem 1982; 28:126-128.*

\* Los números en paréntesis tienen 95% de intervalo de confianza (CIs). %

TABLA III: PRINCIPALES DIAGNOSTICOS

DIAGNÓSTICO	NÚMERO DE CASOS
Drenaje venoso pulmonar anómalo total	2
Tetralogía de Fallot	3
Doble vía de salida de ventrículo derecho	3
Comunicación interventricular	3
Comunicación interauricular	3
Otras	3

TABLA IV: VARIABLES TRANSQUIRÚRGICAS

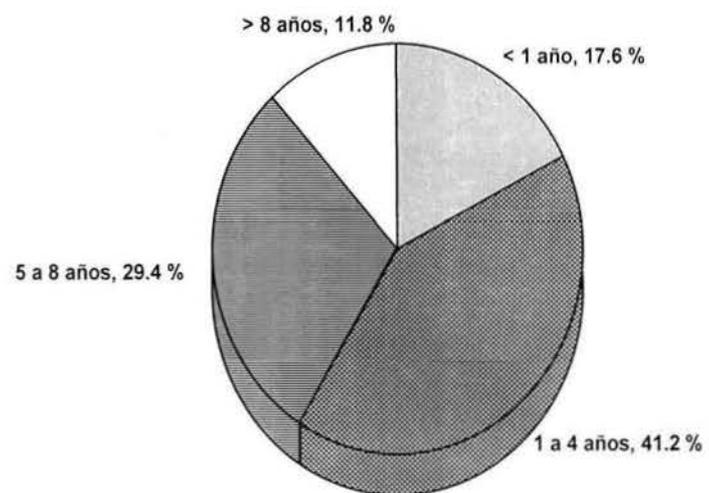
VARIABLE	MÍNIMA	MEDIANA	MÁXIMA	MODA
Tiempo de anestesia	120.000	240.000	480.000	180.000
Tiempo de cirugía	85.000	165.000	420.000	240.000
Tiempo de pinzado aórtico	0.000	45.000	139.000	0.000
Tiempo de bomba	20.000	86.000	300.000	20.000
Grado de hipotermia	25.000	29.000	33.000	28.000
Tiempo de hipotermia	22.000	65.000	270.000	65.000

TABLA V: PORCENTAJE DE PACIENTES QUE PRESENTARON VALORES INFERIORES DE INMUNOGLOBULINAS Y COMPLEMENTO PARA SU EDAD

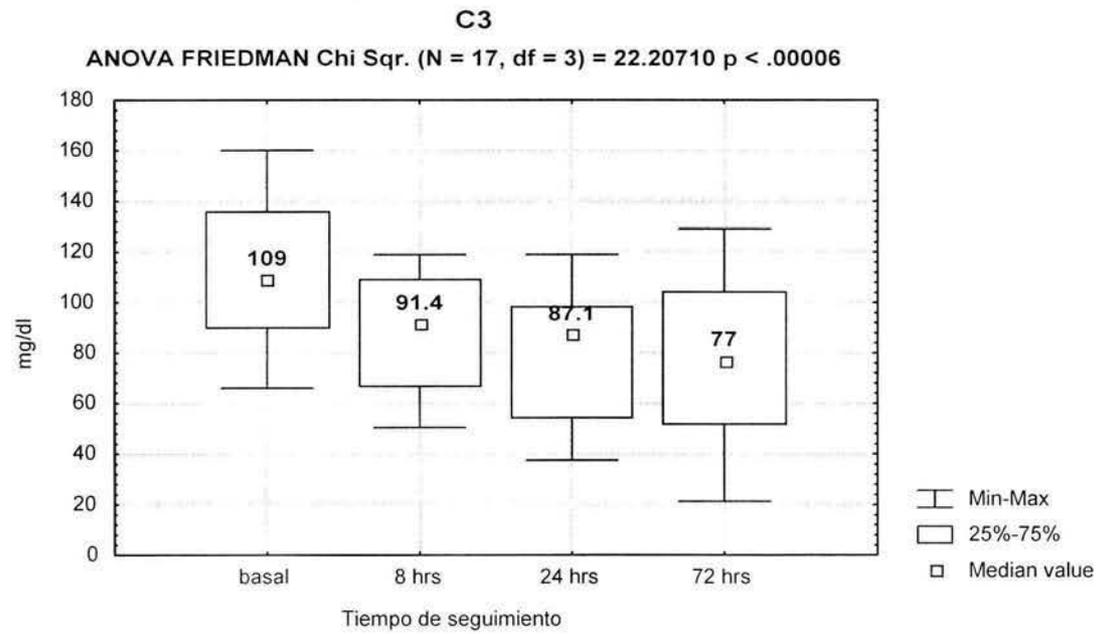
	8 HORAS	24 HORAS	72 HORAS
C3	35.2%	41.1%	41.1%
C4	52.9%	47%	47%
IgG	5.8%	5.8%	5.8%

## GRÁFICA 1

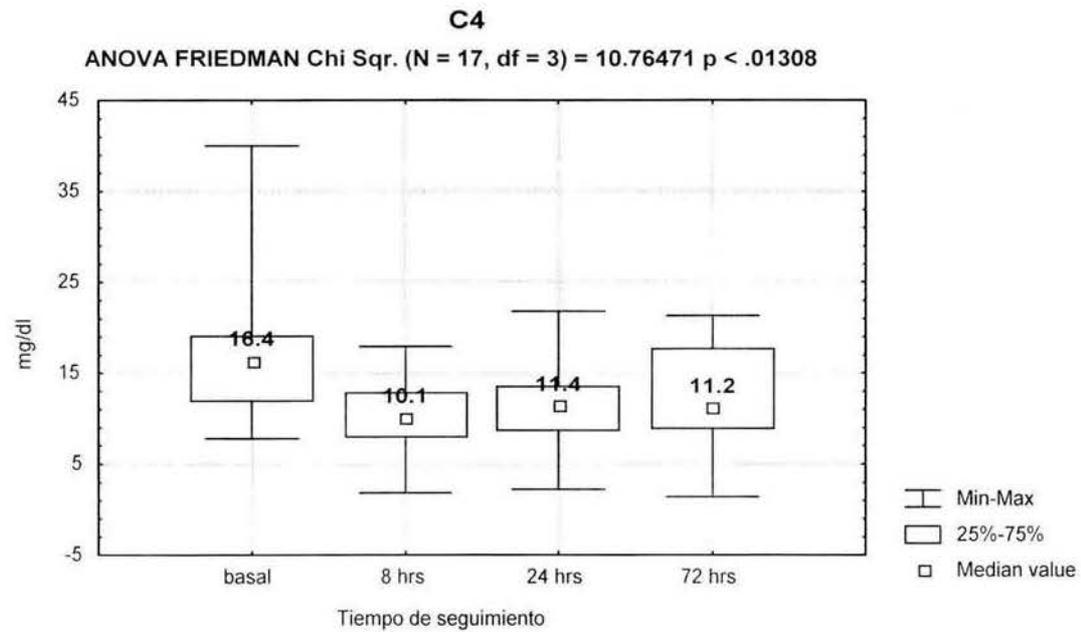
Distribución por grupos etareos



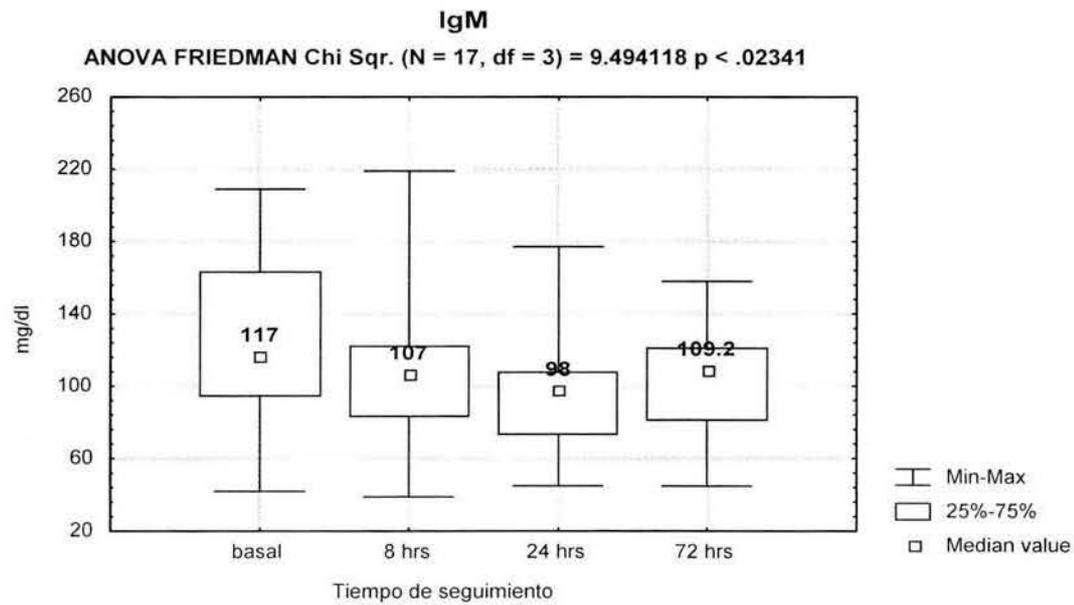
GRÁFICA 2: COMPORTAMIENTO DE LA FRACCIÓN C3 DEL COMPLEMENTO A LAS 8, 24 Y 72 HORAS DEL PERIODO POSTQUIRÚRGICO



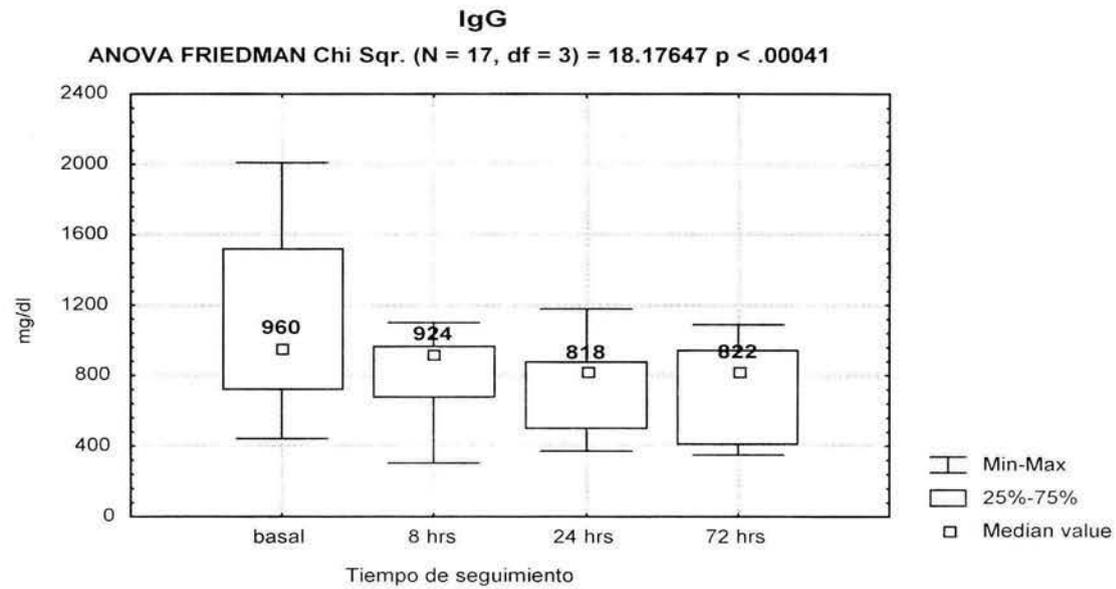
GRÁFICA 3: COMPORTAMIENTO DE LA FRACCIÓN C4 DEL COMPLEMENTO A LAS 8, 24 Y 72 HORAS DEL PERIODO POSTQUIRÚRGICO



GRÁFICA 5: COMPORTAMIENTO DE IgM A LAS 8, 24 Y 72 HORAS DEL PERIODO POSTQUIRÚRGICO



GRÁFICA 4: COMPORTAMIENTO DE IgG A LAS 8, 24 Y 72 HORAS DEL PERIODO POSTQUIRÚRGICO



GRÁFICA 6: COMPORTAMIENTO DE IgA A LAS 8, 24 Y 72 HORAS DEL PERIODO POSTQUIRÚRGICO

