

**INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE
BAJA CALIFORNIA**

DIRECCION DE ENSEÑANZA Y VINCULACIÓN

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**



Título de la investigación

“Correlación entre la elevación de péptido natriuretico, lactato sérico y estrés oxidativo como indicadores predictivos de complicaciones postoperatorias de pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardiaca con circulación extra corpórea”

Trabajo Terminal para obtener el Diploma de Especialidad en

ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:

DR. HUGO ALFREDO NUÑEZ ÁLVAREZ

Mexicali, B.C., Febrero de 2019

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BAJA CALIFORNIA

FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI

COORDINACIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



Título de la investigación

“Correlación entre la elevación de péptido natriuretico, lactato sérico y estrés oxidativo como indicadores predictivos de complicaciones postoperatorias de pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardiaca con circulación extra corpórea”

Trabajo Terminal para obtener el Diploma de Especialidad en

ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:

DR. Hugo Alfredo Núñez Álvarez

Mexicali, B.C., Febrero de 2019

**INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE
BAJA CALIFORNIA**

DIRECCION DE ENSEÑANZA Y VINCULACIÓN

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI
DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**



Título de la investigación

“Correlación entre la elevación de péptido natriuretico, lactato sérico y estrés oxidativo como indicadores predictivos de complicaciones postoperatorias de pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardiaca con circulación extra corpórea”

Trabajo Terminal para obtener el Diploma de Especialidad en

ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:

DR. HUGO ALFREDO NUÑEZ ÁLVAREZ

Mexicali, B.C., Febrero de 2019

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BAJA CALIFORNIA

FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI

COORDINACIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



Título de la investigación

“Correlación entre la elevación de péptido natriuretico, lactato sérico y estrés oxidativo como indicadores predictivos de complicaciones postoperatorias de pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardiaca con circulación extra corpórea”

Trabajo Terminal para obtener el Diploma de Especialidad en

ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:

DR. HUGO ALFREDO NÚÑEZ ÁLVAREZ

Mexicali, B.C., Febrero de 2019

DR. CALEB CIENFUEGOS RASCÓN
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI

DR EDUARDO VERTIZ CORDERO
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DR. HUGO MARTÍNEZ ESPINOZA
JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA
DIRECTOR DE TESIS

DRA. BETZABÉ TERÁN RIVERA
PROFESOR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGÍA
ASESOR DE INVESTIGACIÓN

DR. JONATHAN ISAAC ARAUZ CABRERA
CO ASESOR DE INVESTIGACIÓN
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA UABC

DR. HUGO ALFREDO NUÑEZ ÁLVAREZ
SUSTENTANTE DEL EXAMEN PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD
EN ANESTESIOLOGÍA

AGRADECIMIENTO

Agradezco principalmente a Dios que me permitió sacar a flote esta maravillosa especialidad, a mis maestros que siempre estuvieron a mi lado permitiéndome adquirir conocimiento y experiencias que me servirán en mi futuro profesional, muy importante para mí mencionar al Dr. Moraila que fue una piedra angular en mi desarrollo y la primera persona que creyó en mí y jamás me permitió tirar la toalla, al Dr. Hugo Martínez quien me permitió formar parte de su grupo de residentes aun sin saber el nivel de preparación que tenía antes de llegar a su servicio y a la Dra. Terán quien también me mostro a lo largo de mi especialidad un apoyo incondicional en todos los aspectos, importante también mencionar a la Dra. Sol Ángel Báez profesora del curso en el Hospital General de Ensenada y adscritos que fueron, son y serán siempre personas con que sé que puedo contar; Dr. Alfredo López, Dr. Alejandro Lima, Dr. Esqueda, Dr. Sánchez, Dr. Jáuregui, Dr. Vázquez, solo por mencionar algunos. A mis padres porque sin su apoyo esto no se hubiera logrado, a mis hijos que son el motivo de mi desarrollo profesional, y no menos importante a mis amigos con los cuales compartí lágrimas, alegrías y momentos amargos siendo cada uno de estos importantes también en mi desarrollo, importante mencionar a Mónica Pacheco, Nena Buenrostro, Paulina Quintero, Mónica Aguilar, Mariana Velázquez, Mariana García, Martin Mattar y Rigo Isarraraz y a mis asesores de investigación y al servicio de enseñanza e investigación Dr. Arauz, Dr. Vertiz, Dr. Cañez que sin ellos no hubiese sido posible concluir esta difícil pero grata experiencia.

GRACIAS.

“Lo único imposible es aquello que no intentas.”

Autor: desconocido

*“Lo que hoy parece un huracán en tu vida, mañana comprenderás que solo era el viento,
abriéndote un nuevo camino”.*

Autor: desconocido

Contenido

Resumen.....	1
Introducción.....	2
Marco Teórico.....	4
Antecedentes.....	10
Planteamiento del Problema.....	12
Pregunta de Investigación.....	12
Justificación.....	13
Hipótesis.....	14
Objetivo General.....	15
Objetivos Específicos.....	15
Metodología.....	16
Procedimiento.....	17
Consideraciones Bioéticas.....	18
Registro de Variables.....	19
Operacionalización de las variables.....	20
Análisis Estadístico.....	21
Resultados.....	21
Discusión.....	31
Conclusión.....	35
Referencias bibliográficas.....	36
Anexos.....	38-52

RESUMEN

TÍTULO: Correlación entre la elevación de péptido natriuretico, lactato sérico y estrés oxidativo como indicadores predictivos de complicaciones postoperatorias de pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca con circulación extra corpórea.

INTRODUCCIÓN: Una cardiopatía congénita se define como una anomalía en la estructura cardiocirculatoria o en la función que abarca el corazón y los grandes vasos, y que está presente en el nacimiento. Las cardiopatías congénitas son una causa importante de muerte infantil; en los portadores de las mismas la mortalidad puede ser alta y variable. Para la corrección de algunas cardiopatías es necesario realizar una intervención quirúrgica a corazón abierto, aunado al uso de circulación extracorpórea es una técnica que permite derivar la sangre del corazón a una máquina que ejerce la función del mismo. La identificación de los predictores de morbilidad y mortalidad es un tema importante para el manejo óptimo de los pacientes con patologías cardíacas.

OBJETIVOS: Correlacionar los niveles elevados de péptido natriurético, lactato sérico y estrés oxidativo con la presencia de complicaciones en los pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.

MATERIAL Y METODOS: Estudio prospectivo, analítico, observacional. Pacientes pediátricos que requieran cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, peso mayor o igual de 2 kg, edad menor de 15 años, ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital General de Mexicali, que los padres firmen el consentimiento informado. Se medirán lactato sérico, péptido natriurético tipo B, y biomarcadores de estrés oxidativo (glutatión reducido y malondialdehído) prebomba, 1 hr postbomba y 24 hrs postbomba.

RESULTADOS: Se incluyeron 17 pacientes de los cuales 7 (41.2%) fueron femeninos y 10 (58.8%) masculinos, con una edad de 4.7 ± 3.9 años, la edad mínima fue de 0.5 años y un máximo de 12 años. La elevación del lactato postoperatorio, su elevación sostenida en 24 horas y la elevación del glutatión postoperatorio pueden predecir la mortalidad ($R^2 = 94.04\%$, [coef. 0.04 $p = 0.054$, coef 0.20 $p = 0.000$, coef. 0.06 $p = 0.004$, respectivamente], Muerte = $-0.517 + 0.0324 \text{ LS post} + 0.08785 \text{ LS 24h} + 0.3145 \text{ GSH post}$) y los niveles óptimos para evitarla, de acuerdo con el modelo de regresión son Lactato postoperatorio $< 1.5 \text{ mmol/mL}$, Lactato 24 h $< 4.95 \text{ mmol/mL}$ y GSH postoperatorio $< 0.5 \text{ ng/mL}$. El análisis de regresión múltiple para arritmias muestra correlación con los niveles de Lactato sérico postoperatorio, BNP preoperatorio y a las 24 horas como predictores ($R^2 = 71.94\%$, [coef 0.05 $p = 0.007$, coef -0.28 $p = 0.041$, coef 0.28 $p = 0.001$, respectivamente], arritmias = $2.524 + 0.22 \text{ LS post} - 0.0002 \text{ BNP} + 0.00002 \text{ BNP 24h}$; niveles óptimos LS post $< 3.4 \text{ mmol/mL}$, BNP pre $< 8.13 \text{ pg/mL}$, BNP 24 h $< 634 \text{ pg/mL}$). El uso de aminos postoperatorias correlaciona con el tiempo de pinzamiento aórtico $> 69 \text{ min}$ ($R^2 = 40.13\%$ $p = 0.006$). El tiempo de uso de aminos correlaciona con el tiempo de CEC $< 55 \text{ min}$. No se obtuvo significación estadística para la correlación con las variables y el tiempo de estancia en UCIP ni tiempo de estancia hospitalaria.

CONCLUSIONES: El número de pacientes estudiados en nuestro trabajo pudiera limitar el análisis e interpretación de los resultados.

- Se concluye que la lactatemia perioperatoria constituye un indicador temprano de supervivencia en este tipo de pacientes.
- En nuestro estudio hemos obtenido una relación significativa entre los valores postquirúrgicos de BNP y uno de los principales marcadores de gravedad como lo es el lactato sérico.
- no existe una correlación entre los 4 parámetros estudiados, sin embargo todos nos pueden ayudar a predecir complicaciones y optimizar el manejo de manera más oportuna.
- El uso de aminos postoperatorias correlaciona con el tiempo de pinzamiento aórtico $> 69 \text{ min}$.

INTRODUCCIÓN

Una cardiopatía congénita se define como una anomalía en la estructura cardiocirculatoria o en la función que abarca el corazón y los grandes vasos, y que está presente en el nacimiento, aunque se descubra posteriormente, en el transcurso de la vida del portador de la malformación.(1) La etiología es variable, aunque se han identificado factores genéticos, ambientales y maternos, la gran mayoría son de causa multifactorial.(2)

Hacia la década de 1980 y antes, la prevalencia encontrada era de un máximo de 4 por 1,000 nacidos vivos; actualmente se acepta una incidencia variable del 0.8-1.4%, lo cual quiere decir que dicha prevalencia va en aumento, probablemente por la mayor precisión diagnóstica actual. Esto indica que, de cada 1,000 nacidos vivos, 8-14 tendrán una cardiopatía congénita, pero se debe tomar en cuenta que cuanto más prematuro sea el RN, más probabilidad tendrá de padecer una cardiopatía congénita.(3)

La prevalencia reportada a nivel mundial va de 2.1 a 12.3 por 1000 recién nacidos.

Se desconoce la prevalencia real de las cardiopatías congénitas en nuestro país; la información de la que se dispone acerca de la importancia y repercusión de las malformaciones congénitas cardíacas se basa en las tasas de mortalidad se constituye como la segunda causa de mortalidad a partir de 2005. En lo que corresponde a los niños entre uno y cuatro años, es la tercera causa de muerte y se mantuvo en ese lugar desde 2005. Una atención oportuna y adecuada, se incide de manera evidente en la disminución de la mortalidad y morbilidad en los pacientes con cardiopatías congénitas. Las cardiopatías congénitas son una causa importante de muerte infantil; en los portadores de las mismas la mortalidad puede ser alta y variable.(4)

En México no existen programas para detección de cardiopatías fetales. En la última década se ha utilizado eco-cardiografía fetal, a partir de la semana 16 de gestación, para examinar las cuatro cámaras cardíacas.(5)

Para la corrección de algunas cardiopatías es necesario realizar una intervención quirúrgica a corazón abierto, aunado al uso de circulación extracorpórea es una técnica que permite derivar la sangre venosa antes de su llegada a la aurícula derecha que la hace pasar por un aparato donde se oxigena y se reinyecta posteriormente en la aorta mediante un sistema de bombeo, para ser distribuida nuevamente en el organismo.

Por ser un proceso no fisiológico, la CEC puede específicamente activar la respuesta inflamatoria vía respuesta a tres mecanismos distintos. Un mecanismo que involucra directamente “activación de contacto” del sistema inmune seguido a la exposición de la sangre a superficies extrañas de los circuitos de la CEC.

Un segundo mecanismo involucra el daño isquemia-reperfusión al cerebro, corazón, pulmones, riñones e hígado como resultado del pinzamiento aórtico. La restauración de la perfusión al liberar el pinzamiento aórtico es asociado con la activación de los índices de la respuesta inflamatoria.(6)

Así también la producción de oxidantes y ROS (especies reactivas de oxígeno) en el corazón postisquémico se eleva considerablemente por diversos mecanismos que interactúan entre las células cardíacas y las endoteliales, donde los radicales libres de oxígeno y la sobrecarga intracelular de calcio son los mecanismos principales implicados en la lesión miocárdica.

La endotoxemia puede indirectamente activar la cascada inflamatoria. La hipoperfusión esplácnica, un hallazgo común durante y después de la CEC, puede dañar la barrera mucosa, llevando a translocación de endotoxinas intestinales. Aunque en realidad, las endotoxinas pueden ser un contaminante de los líquidos.

Los pacientes sometidos a CEC pueden cursar con complicaciones cardíacas, pulmonares, renales, circulatorias, neurológicas y gastrointestinales, así como trastornos electrolíticos e infecciones en los cuales se evidencian los efectos más importantes de la circulación extracorpórea. Los glóbulos rojos están sujetos a daño por el paso de los rodillos de la máquina lo cual causa hemólisis; la activación de las plaquetas causa agregación y microembolismos que reducen la cantidad y funcionabilidad, produciendo anemia y trombocitopenia.

La hemodilución asociada al CEC provoca un consumo de plaquetas y factores de la coagulación (reducción del recuento plaquetaria en torno al 30- 50% y de factores en torno a 50%); fibrinólisis y disfunción plaquetaria, que se correlacionan con la duración de la CEC y el grado de hipotermia.

La mayoría de los pacientes que se someten a cirugía cardíaca presentan cierto grado de alteración en la función pulmonar. Los estudios recomiendan, en la medida de lo posible, la extubación temprana en las primeras 6-12 horas postoperatorias.

Las arritmias cardiacas son muy frecuentes en el postoperatorio de cirugía cardiaca; la etiología es muy variada: descarga simpática debida a la cirugía, agresión quirúrgica directa sobre las vías de conducción, fármacos arritmogénicos (como los B agonistas), alteraciones hidroelectrolíticas.

MARCO TEORICO

Como se ha descrito el daño por isquemia-reperfusión (IR) miocárdica representa un problema importante en la clínica asociado a procesos en los que se reestablece el flujo coronario tras un periodo de isquemia, los efectos del restablecimiento de la circulación normal tras la circulación extracorpórea consistentes en una disfunción contráctil y en la aparición de arritmias ventriculares. El daño por perfusión miocárdica se puede definir pues como las alteraciones tanto estructurales como funcionales de los miocitos como consecuencia directa de la perfusión.(21)

De este modo, podríamos describir cuatro tipos básicos de daño por perfusión:

- el daño celular letal o muerte celular inmediata;
- el daño microvascular, generalmente como consecuencia del fenómeno inflamatorio;
- el aturdimiento miocárdico, y
- las arritmias de perfusión.

La mejoría progresiva en los métodos de protección miocárdica, la aparición de nuevas técnicas quirúrgicas, así como en los cuidados perioperatorios, mejoraron el pronóstico de la mayoría de las cardiopatías congénitas en las últimas décadas.

El término biomarcador (marcador biológico) fue definido en 1989 como «aquel parámetro biológico medible y cuantificable que sirve como índice de salud y fisiológicamente relacionado con la evaluación, riesgo y diagnóstico de enfermedad». En 2001, se estandariza la definición como «una característica que es objetivamente

medible y evaluada como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patológicos, o de respuesta farmacológica a la intervención terapéutica».(7)

Un biomarcador puede ser útil como:

- 1) Indicador de enfermedad (marcador de riesgo o factor de riesgo).
- 2) Estadificar la enfermedad (preclínico o clínico).
- 3) Pronóstico de enfermedad (progresión).(7)

El péptido natriurético (BNP) es una neurohormona (péptido) constituido por 32 aminoácidos, el cual inicialmente se aisló en el tejido cerebral; es sintetizado especialmente en los ventrículos cardiacos y liberado por la distensión del miocito.(8) Debido a sus efectos biológicos (natriuresis, diuresis, vasodilatación e inhibición del sistema renina- angiotensina-aldosterona) posee una amplia variedad de acciones sobre el sistema cardiovascular, por lo cual es una herramienta con funciones regulatorias que puede ser utilizada en el ámbito de la cirugía cardíaca como predictor de complicaciones hemodinámicas.

BNP posee los siguientes usos clínicos:

- a) Evaluación de la disnea aguda.
- b) Diagnóstico de disfunción ventrículo izquierdo.
- c) Diagnóstico disfunción sistólica ventrículo izquierdo después de IAM.
- d) Diagnóstico de disfunción ventricular derecha.
- e) Evaluación pronóstica en situaciones no agudas: insuficiencia cardiaca, disfunción ventrículo izquierdo.
- f) Indicador pronóstico y de mortalidad, desarrollo de insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular en sujetos de bajo riesgo sin historia de insuficiencia cardiaca.

La concentración plasmática de BNP muestra un rápido y marcado incremento después del nacimiento, disminuyendo el valor a niveles del adulto alrededor de los tres meses de edad. Este incremento después del nacimiento puede ser causado por incremento de la presión y del volumen ventricular izquierdo.(9)

La identificación de los predictores de morbilidad y mortalidad es un tema importante para el manejo óptimo de los pacientes con patologías cardíacas.

El lactato es el producto del metabolismo anaerobio en el cual el piruvato, proveniente de la glucólisis, no ingresa al ciclo de krebs como normalmente ocurre en condiciones aeróbicas, sino que en su lugar pasa a convertirse en ácido láctico a través de la enzima lactato deshidrogenasa, por estímulo del Factor Inducible por Hipoxia tipo 1 (HIF-1) que a su vez inhibe la enzima piruvato deshidrogenasa. Durante la gluconeogénesis el lactato es convertido nuevamente a piruvato por la reversión de esta reacción química para después convertirse en glucosa.(10) (11)

Piruvato + NADH \rightarrow lactato + NAD⁺

Este es el mecanismo por el cual se produce energía en condiciones carentes de oxígeno ya que durante este proceso se generan 2 moléculas de ATP, de modo que la formación del lactato por medio de la enzima lactato deshidrogenasa es una fuente de energía y es la única vía conocida por la que es posible la producción de lactato. Por ello, monitorizar el lactato es una forma de evaluar el metabolismo anaerobio. El lactato arterial normal es de aproximadamente 0.620 mmol/L mientras que el lactato venoso es ligeramente superior, 0.997 mmol/L. En general se acepta que la concentración plasmática normal varía en un rango de 0.3-1.3 mmol/L y en general son menores a 2 mmol/L en condiciones fisiológicas.(11)

Las concentraciones de lactato en sangre arterial constituyen un parámetro certero para evaluar el estado hemodinámico en pacientes que serán intervenidos quirúrgicamente por cirugía cardíaca. En general, el llamado Síndrome de bajo gasto cardíaco conduce a un deterioro importante de la circulación periférica y a altas concentraciones de lactato. Después de una cirugía cardíaca, para corregir cardiopatías congénitas, estas elevadas concentraciones de lactato se asocian con morbilidad elevadas.(12)

Los cambios metabólicos que ocurren en el perioperatorio de la cirugía cardíaca resultan de una compleja interacción, debido a respuestas inflamatorias al trauma quirúrgico, uso de hipotermia, respuestas neuroendocrinas, uso de vasopresores y productos sanguíneos; por lo que un mejor control de los desequilibrios metabólicos mejoraría el resultado de los pacientes, de tal manera, las cuantificaciones de lactato sérico son ampliamente usados para enjuiciar si la perfusión hística es adecuada.(13)

Los radicales libres contienen electrones desapareados en átomos que confieren un grado considerable de reactividad a otras moléculas como proteínas, lípidos y ADN. El

oxígeno molecular tiene una estructura electrónica única que puede aceptar un total de cuatro electrones y evoluciona con frecuencia hacia la formación de radicales libres. Las ROS pueden actuar positiva o negativamente sobre el funcionamiento celular dependiendo de la intensidad y la duración del estrés oxidativo producido en la célula. Una cantidad excesiva de ROS (especies reactivas de oxígeno) o RNS (especies reactivas de nitrógeno) es altamente tóxica para las células y por esto ocasionar daños a órganos y tejidos. El radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$), el radical hidroxilo (OH^{\bullet}) y el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) son las principales formas de ROS, El radical hidroxilo (que posee un potencial redox de 2.8 voltios) es un oxidante extremadamente fuerte capaz de oxidar varias moléculas.(14)

Los antioxidantes son sustancias que en bajas concentraciones, retrasan o inhiben la oxidación y pueden disminuir la concentración de oxidantes, evitar el inicio de la reacción en cadena, unir iones metálicos para evitar la formación de especies reactivas, transformar peróxidos en productos menos reactivos o detener la formación y propagación de radicales libres. El estrés oxidativo, que es el resultado de un exceso de ROS sobre las defensas antioxidantes del organismo, y los radicales libres atacan los lípidos, las proteínas y el ADN. Estas reacciones se producen principalmente a través de la abstracción del átomo de hidrógeno de las moléculas diana que resulta con frecuencia en el inicio de los procesos de cadena. El control del nivel de estado estacionario ROS se proporciona no solo a través de su producción, sino también a través de la eliminación. Los organismos poseen un sistema antioxidante útil para inactivar ROS, o para eliminarlos, minimizando o previniendo sus efectos negativos. Se desarrollaron estrategias moleculares eficientes en las células que permiten mantener el nivel de ROS intracelular bajo control y mantener el equilibrio entre las moléculas oxidantes y antioxidantes. Los efectos de ROS / RNS son contrarrestados por mecanismos antioxidantes enzimáticos y no enzimáticos. Las moléculas antioxidantes eliminan los radicales libres del cuerpo. Existen dos tipos de antioxidantes:

-Compuestos de bajo peso molecular (LMW) como ácido ascórbico (vitamina C), α -tocoferol (vitamina E), glutatión (GSH), carotenoides, flavonoides y otros antioxidantes.

-Enzimas con actividad antioxidante , como la superóxido dismutasa (SOD), la glutatión peroxidasa (GPx) y la catalasa (CAT).(14)

El glutatión, tripéptido γ -glutamilcisteinilglicina o GSH es la principal regulación no enzimática de la homeostasis redox intracelular, presente en todas las células, es muy abundante en citosol, en núcleos y en mitocondrias, y se considera el antioxidante soluble más abundante en estos compartimentos. El tripéptido que contiene cisteína existe en forma reducida (GSH) u oxidada (GSSG) y participa en reacciones redox mediante la oxidación reversible de su tiol activo. Los principales papeles protectores del glutatión contra el estrés oxidativo son:

-El glutatión es un cofactor de varias enzimas desintoxicantes contra el estrés oxidativo.

-GSH participa en el transporte de aminoácidos a través de la membrana plasmática.

-El GSH elimina el radical hidroxilo ($\text{HO}\cdot$) o ONOO-

-El glutatión es capaz de regenerar los antioxidantes más importantes, las vitaminas C y E, de vuelta a sus formas activas; el glutatión puede reducir el radical tocoferol de la vitamina E directamente, o indirectamente, a través de la reducción del semidehidroascorbato al ascorbato.(14)

El creciente interés de Científicos y Médicos en la fisiopatología de los radicales libres en las enfermedades humanas ha llevado a intentos generalizados de desarrollar técnicas adecuadas para medir los radicales libres y sus reacciones in vivo. La localización y los efectos del estrés oxidativo, así como la información sobre la etiología de la naturaleza de ROS / RNS, pueden revelarse a partir del análisis de biomarcadores discretos de estrés / daño oxidativo / estrés nitrosativo en tejido aislado y fluidos biológicos. Los biomarcadores son indicadores cuali-cuantitativo del proceso biológico normal o patológico.(15)

El primer gran problema que se enfrenta es la rápida reactividad de la reacción de radicales libres cerca de su fuente bioquímica. Por otro lado, el estado redox a nivel celular, tisular y del organismo es complejo, que no puede medirse o definirse por un solo parámetro aislado. No existe un método estandarizado para medir el estado oxidativo en humanos, y ninguno de los llamados biomarcadores del estrés oxidativo permite evaluar

y definir con precisión el estrés oxidativo, que se puede aplicar directamente a la enfermedad humana.(16)

ANTECEDENTES

(Costello JM et al 2005) En este estudio se buscó determinar el efecto del bypass cardiopulmonar y la intervención quirúrgica sobre el sistema de hormonas natriuréticas en niños y evaluar si dichos cambios están asociados con la morbilidad. En 6 puntos de tiempo perioperatorio en 25 pacientes, se midieron los niveles plasmáticos de péptido natriurético auricular, péptido natriurético cerebral y guanosina 3 '5'-monofosfato, y se cuantificó la actividad biológica del sistema de hormona natriurética. Se buscaron relaciones entre los cambios en los niveles del péptido natriurético cerebral, la actividad biológica y varios indicadores de morbilidad. Los niveles de BNP ($P = .001$) en los primeros 4 puntos de tiempo en el estudio. En comparación con los valores de referencia, los niveles de péptido natriurético cerebral aumentaron 12 horas después de la intervención quirúrgica y el día 1 postoperatorio. El aumento en los niveles de péptido natriurético cerebral desde el inicio hasta 12 horas después de la intervención quirúrgica se asoció con el tiempo de bypass cardiopulmonar ($r(s) = 0.4, P = .047$). El aumento de los niveles del péptido natriurético cerebral postoperatorio se asocia con tiempos de bypass más largos.. Los estudios más amplios deben investigar el péptido natriurético cerebral como un predictor de la morbilidad postoperatoria.(17)

(Gil-Gómez 2016) El objetivo de este estudio fue analizar la evolución de parámetros de estrés oxidativo en el posoperatorio de cirugía cardiovascular pediátrica y correlacionarlos con diferentes indicadores clínicos pronósticos. Treinta niños, de entre un mes y 14 años, peso > 5 kg, sometidos a circulación extracorpórea. Se obtuvieron muestras preoperatoria, posoperatoria inmediata y tras 18-20 h. Se analizó la capacidad de peroxidación lipídica de las membranas celulares mediante la cuantificación de productos de reacción con el ácido tiobarbitúrico, cuyo principal representante es el malondialdehído; se cuantificó el contenido celular de glutatión total, oxidado y reducido (representantes de la respuesta antioxidante). Se analizaron las variables clínicas que permitieran establecer una puntuación para el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica asociado a circulación extracorpórea. Treinta pacientes con una mediana de edad de 4,1 años (rango intercuartílico [RIC]: 2,7; 8,0); el 62,1% eran niñas; mediana de desviaciones estándar de peso $-0,39$ (RIC: $-0,76; 0,24$), de talla $-0,22$ (RIC: $-0,74; 0,27$) y de IMC $-0,43$ (RIC: $-1; 0,45$). Mediana de tiempo quirúrgico 79 min (RIC: 52,5; 125,5),

mediana de pinzamiento 38,5 min (RIC: 22; 59). Aumentó el malondialdehído y disminuyó el glutatión en ambos momentos posoperatorios, con clara correlación directa, estadísticamente significativa, del tiempo de circulación extracorpórea con el porcentaje de descenso de glutatión total entre preoperatorio y posoperatorio inmediato y entre el preoperatorio y el posoperatorio tardío. Hubo una correlación estadística entre los niveles de glutatión total tras 18-20 h posoperatorias y el tiempo de duración de la ventilación mecánica y la pertenencia al grupo de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.(18)

(Ayse Baysal 2014) El ojetivo del estudio fue Identificar los factores de riesgo de mortalidad postoperatoria para establecer indicaciones de oxigenación con membrana extracorpórea en ninos cardiópatas. Entre abril del 2007 y junio del 2009 fueron intervenidos 186 ninos con circulación extracorpórea. Se determinaron en sangre arterial y venosa, al ingreso en UCIP y a las 22 horas, el pH, la pCO₂, la SatO₂ y el exceso base, y el CO₂ en aire espirado. El lactato se midió en quirófano, al ingreso en UCIP y durante el postoperatorio, para determinar el tiempo en que se mantuvo elevado, su pico máximo, y la velocidad de variación. Se calculó además, la diferencia arteriovenosa de la saturación de oxígeno, su extracción tisular, la fracción de espacio muerto y el shunt intrapulmonar. Como resultado se obtuvo que la mortalidad hospitalaria fue del 13,4%. Las variables que mostraron mayor valor predictivo de mortalidad fueron el tiempo de circulación extracorpórea, el lactato al ingreso y su pico máximo. En el análisis multivariante se detectaron como variables independientes de mortalidad, un pico de lactato de 6,3 mmol/l y un tiempo hiperlactacidemia de 24 h. La elevación máxima del lactato posee una alta capacidad predictiva de mortalidad y nos permitirá iniciar precozmente la oxigenación con membrana extracorpórea.(19)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En lo que corresponde a los niños entre uno y cuatro años, es la tercera causa de muerte y se mantuvo en ese lugar desde 2005. Una atención oportuna y adecuada, se incide de manera evidente en la disminución de la mortalidad y morbilidad en los pacientes con cardiopatías congénitas.

Las cardiopatías congénitas son una causa importante de muerte infantil.

Sin cirugía correctiva, muchos de estos pacientes mueren prematuramente o quedan permanentemente discapacitados.

Las principales complicaciones del postoperatorio inmediato del paciente sometido a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea: sangrado mediastínico, disfunción pulmonar aguda, síndrome de bajo gasto cardíaco, arritmias, falla renal aguda.

Pregunta de investigación

¿La elevación del péptido natriurético, lactato sérico y estrés oxidativo pueden ser factores predictores de las complicaciones en pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea?

JUSTIFICACIÓN

De acuerdo con los datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), la cardiopatía congénita es una de las principales causas de defunción en menores de un año en el 2013 cuando el 12.93% de los fallecimientos obedecieron a este padecimiento: 3598 defunciones de un total de 27,807.

En lo que corresponde a los niños entre uno y cuatro años, es la tercera causa de muerte y se mantuvo en ese lugar desde 2005. Una atención oportuna y adecuada, se incide de manera evidente en la disminución de la mortalidad y morbilidad en los pacientes con cardiopatías congénitas.

Las cardiopatías congénitas son una causa importante de muerte infantil.

Sin cirugía correctiva, muchos de estos pacientes mueren prematuramente o quedan permanentemente discapacitados.

Las principales complicaciones del postoperatorio inmediato del paciente sometido a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea: sangrado mediastínico, disfunción pulmonar aguda, síndrome de bajo gasto cardíaco, arritmias, falla renal aguda.

Motivo por el cual es importante contar con biomarcadores que nos predigan la evolución del paciente cardiópata sometido a circulación extracorpórea y de esta manera dar un manejo oportuno y mejorar así las complicaciones que en este tipo de procedimientos se presentan.

HIPÓTESIS

Hipótesis alterna:

La elevación del péptido natriurético, lactato sérico y estrés oxidativo predice las complicaciones en pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.

Hipótesis nula:

La elevación del péptido natriurético, lactato sérico y estrés oxidativo no predice las complicaciones en pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.

OBJETIVOS

Objetivo general

Correlacionar los niveles elevados de péptido natriurético, lactato sérico y estrés oxidativo con la presencia de complicaciones en los pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardiaca con circulación extracorpórea.

Objetivos secundarios

1. Cuantificar el PNC y determinar si su elevación aislada correlaciona con la presencia de complicaciones.
2. Cuantificar el lactato sérico y determinar si su elevación aislada correlaciona con la presencia de complicaciones.
3. Cuantificar el estrés oxidativo en función del glutatión reducido y malonaldehído y determinar correlación con la presencia de complicaciones.

METODOLOGÍA

Diseño de estudio

Prospectivo, analítico, observacional.

Fuentes para la obtención de pacientes

Población de 0 a 14 años de Mexicali, B.C. atendida en el HGM.

Población de Referencia

Población pediátrica de 0 a 14 años procedente de la consulta de cardiología pediátrica.

Población de Estudio

Todo paciente pediátrico de 0 a 14 años que requiera cirugía cardiaca con circulación extracorpórea.

Criterios de inclusión

1. Pacientes pediátricos.
2. Peso mayor o igual de 2 kg.
3. Edad menor de 15 años.
4. Intervención quirúrgica de cardiopatía congénita mediante circulación extracorpórea.
5. Ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital General de Mexicali.
6. Que los padres firmen el consentimiento informado.

Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con cualquier situación clínica que pudiese enmascarar el estado de estrés oxidativo o inflamatorio:

1. Pacientes con enfermedad autoinmune.
2. Pacientes intervenidos de forma emergente o urgente.
3. Pacientes cursando una sepsis.
4. Con peso >2 kg pero cifra de hemoglobina basal preoperatoria <10 g/dL.
5. Cuyos padres o tutores legales no firmaron el consentimiento informado.
6. Con ausencia o mal procesamiento de la primera muestra de sangre (basal).
7. necesidad de soporte inotrópico antes de la operación.

Extracción de muestras de sangre

Las muestras de sangre se obtuvieron a partir de un catéter arterial (radial o femoral) antes de la cirugía correctora, a la 1ra hora y 24 horas tras la CEC. La cuantificación de lactato se cuantificaron en el departamento de análisis clínicos del hospital, el BNP se cuantifico en laboratorio privado, GSH y MDA en el laboratorio del Departamento de Farmacología en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Baja California.

Las muestras de sangre para las determinaciones BNP, MDA se centrifugaron a 2.500 g durante 10 min. Se separó el suero y se mantuvieron en refrigeración a de 2 a 4°C hasta su análisis, en un tiempo no mayor de 24 hrs. el GSH se mantuvo en un tubo con EDTA bajo los mismos grados de refrigeración. El procesamiento del lactato se realizó inmediatamente después de extraída la muestra en una jeringa con heparina.

El BNP se determinó mediante la técnica de inmunoanálisis con el equipo VITROS® ECiQ Immunodiagnostic System, el lactato se determinó por conductancia eléctrica transmembrana con el equipo Instrumental Laboratory® GEM Premier 3500, el MDA y GSH se determinó mediante la técnica de espectrofotometría con espectrofotómetro THERMO SCIENTIFIC® Genesys 10S UV-Vis.

Conducta anestésica

La monitorización anestésica estándar incluye: electrocardiograma (5 derivaciones), pulsioximetría, dióxido de carbono espirado, catéter arterial en arteria radial o femoral para monitorización de TA, monitorización no invasiva de la oxigenación cerebral (NIRS). Durante la cirugía, la anestesia general se indujo con propofol 2-3mg/Kg, fentanilo 10mcg/Kg y rocuronio 1 mg/kg, mantenimiento con O2/Aire a FiO2 50% mas sevoflurano a CAM de 1-1.5. y fentanilo 5mcg/Kg/Hr.

Consideraciones bioéticas.

Se obtuvieron los datos de la historia clínica de cada uno de los niños participantes tras la firma del consentimiento informado por los padres o los tutores legales de los pacientes. El estudio fue aprobado por el comité de ética biomédica del hospital y se siguieron las normas éticas establecidas en la Declaración de Helsinki de 1964.(20)

Tipos de variables

Variables dependientes:

- Complicaciones postoperatorias
- Tiempo de intubación
- Tiempo de estancia en terapia intensiva
- Tiempo total de hospitalización
- Arritmias
- Muerte

variables independientes:

- Lactato sérico
- Péptido natriuretico
- Malondialdehido (MDA)
- Glutación reducido (GSH)

covariables:

- Tiempo de bomba
- Tiempo de pinzamiento
- Uso de aminas vasoactivas e inotropicos

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

objetivo	Definición	Escala de medición y dimensiones	Indicador de rango normal	Plan de análisis
Lactato sérico	Hipoxia tisular Marcador de gravedad	Cuantitativa continua	inferior a 2 mmol/L	Pre-bomba 1hr Post-bomba 24 hrs post-bomba
Péptido natriuretico	hormonas liberadas principalmente por las células miocárdicas de los atrios y ventrículos en respuesta a una sobrecarga de volumen o al aumento de las presiones intracavitarias	Cuantitativa continua	0 a 125 pg/mL	Pre-bomba 1hr Post-bomba 24 hrs post-bomba
malondialdehido	forma por la peroxidación lipídica de ácidos grasos insaturados y es un marcador de la degradación oxidativa de la membrana celular.	Cuantitativa continua		Pre-bomba 1hr Post-bomba 24 hrs post-bomba
Glutación reducido	molécula antioxidante, producida naturalmente por el hígado, que protege a las células de toxinas como los radicales libres	Cuantitativa continua		Pre-bomba 1hr Post-bomba 24 hrs post-bomba

Uso aminas vasoactivas e inotrópicos postoperatorios/ tiempo de uso	aumentan la presión arterial media, lo que aumenta la presión de perfusión orgánica y preserva la distribución del volumen minuto cardíaco a los distintos órganos.	Nominal dicotómica. Cuantitativa discreta		Si / No DIAS
Tiempo de intubación	Periodo de tiempo en que el paciente presenta un tubo endotraqueal que se usa para el control definitivo de la vía aérea	Cuantitativa discreta	----	DIAS
Tiempo de estancia en terapia intensiva	Periodo de tiempo de estancia en una Instalación hospitalaria donde se proporcionan Cuidados intensivos a pacientes que se encuentra en grave estado de salud el cual necesita monitoreo continuo.	Cuantitativa discreta	----	DIAS
Tiempo de hospitalización	Periodo de tiempo que una persona enferma o herida pasa en un hospital hasta obtener el alta médica.	Cuantitativa discreta	----	DIAS
arritmias	Una variación de la frecuencia o el ritmo cardíaco que no se justifica por razones fisiológicas.	Nominal dicotómica	----	Si / No
muerte	Es un efecto terminal que resulta de la extinción del proceso homeostático en un ser vivo; y con ello el fin de la vida.	Nominal dicotómica	----	Si / No

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis de regresión multivariado incluyendo las mediciones de lactato sérico, péptido natriurético B, malondialdehído y glutatión reducido (GSH) prebomba, postbomba y 24 hrs postbomba para predecir las respuestas de muerte, arritmias, uso de aminos postoperatorias, tiempo de uso de aminos postoperatorias, tiempo en UCI y tiempo de Estancia hospitalaria con el software Minitab®18.

RESULTADOS

Se incluyeron 17 pacientes de los cuales 7 (41.2%) fueron femeninos y 10 (58.8%) masculinos, con una edad de 4.7 ± 3.9 años, la edad mínima fue de 0.5 años y un máximo de 12 años. Los diagnósticos de los pacientes por sexo se encuentran en la tabla 1.

TABLA 1

Sexo	Diagnóstico							Total
	Canal AV	CIA	CIV	CIV, Canal AV	CIV, Est Ao, Est	Doble Lesión Ao	T de Fallot	
Masculino	1	1	3	1	1	1	2	10
Femenino	0	1	4	0	0	0	2	7
Total	1	2	7	1	1	1	4	17

Análisis de regresión: Muerte vs. LS pre, LS post, LS post, LS 24h, BNP pre, BNP Post, BNP 24h, MDA pre, MDA post, MDA 24h, GSH pre, GSH post, GSH 24h, T. CEC (MIN), T. Pinz. Ao (MIN).

Método

Codificación de predictores categóricos (1, 0)

Estandarización de predictores continuos

Restar la media, luego dividir entre la desviación estándar

Predictor	Media	Desv.Est.
LS pre	1.2	0.3
LS post	3.3	1.2
LS 24h	2.0	2.3
BNP pre	664.7	1232.5
BNP Post	542.2	925.8
BNP 24h	10856.8	16593.3
MDA pre	0.1	0.1
MDA post	0.2	0.0
MDA 24h	0.2	0.1
GSH pre	1.0	0.2
GSH post	0.9	0.2
GSH 24h	1.0	0.2
T. CEC (MIN)	82.6	29.5
T. Pinz. Ao (MIN)	54.2	22.2

Selección de términos escalonada

α a entrar = 0.15, α a retirar = 0.15

Análisis de Varianza

Fuente	GL	SC Sec.	Contribución	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Regresión	3	0.88506	94.04%	0.88506	0.295019	68.34	0.000
LS post	1	0.12781	13.58%	0.01940	0.019399	4.49	0.054
LS 24h	1	0.70333	74.73%	0.56414	0.564144	130.68	0.000
GSH post	1	0.05391	5.73%	0.05391	0.053915	12.49	0.004
Error	13	0.05612	5.96%	0.05612	0.004317		
Total	16	0.94118	100.00%				

Resumen del modelo

S	R-cuad.	R-cuad. (ajustado)	PRESS	R-cuad. (pred)
0.0657032	94.04%	92.66%	1.15431	0.00%

Coeficientes codificados

Término	Coef	EE del coef.	IC de 95%	Valor T	Valor p	FIV
Constante	0.0588	0.0159	(0.0244, 0.0932)	3.69	0.003	
LS post	0.0380	0.0179	(-0.0007, 0.0767)	2.12	0.054	1.19
LS 24h	0.2043	0.0179	(0.1657, 0.2429)	11.43	0.000	1.18
GSH post	0.0612	0.0173	(0.0238, 0.0986)	3.53	0.004	1.11

Ecuación de regresión en unidades no codificadas

$$\text{Muerte} = -0.517 + 0.0324 \text{ LS post} + 0.08785 \text{ LS 24h} + 0.3145 \text{ GSH post}$$

Ajustes y diagnósticos para todas las observaciones

Obs	Muerte	Ajuste	EE de ajuste	IC de 95%	Resid	Resid est.
1	1.0000	0.9439	0.0638	(0.8060, 1.0818)	0.0561	3.61
2	0.0000	0.0337	0.0172	(-0.0035, 0.0710)	-0.0337	-0.53
3	0.0000	0.0171	0.0312	(-0.0502, 0.0844)	-0.0171	-0.30
4	0.0000	-0.1591	0.0297	(-0.2233, -0.0950)	0.1591	2.72
5	0.0000	0.1160	0.0517	(0.0043, 0.2276)	-0.1160	-2.86
6	0.0000	-0.0256	0.0175	(-0.0633, 0.0121)	0.0256	0.40
7	0.0000	-0.0237	0.0284	(-0.0852, 0.0378)	0.0237	0.40
8	0.0000	-0.0466	0.0362	(-0.1249, 0.0316)	0.0466	0.85
9	0.0000	-0.0320	0.0176	(-0.0699, 0.0059)	0.0320	0.51
10	0.0000	0.0260	0.0376	(-0.0552, 0.1071)	-0.0260	-0.48
11	0.0000	0.0429	0.0362	(-0.0354, 0.1211)	-0.0429	-0.78
12	0.0000	0.0245	0.0215	(-0.0220, 0.0710)	-0.0245	-0.39
13	0.0000	-0.0350	0.0173	(-0.0724, 0.0025)	0.0350	0.55
14	0.0000	0.0326	0.0170	(-0.0042, 0.0694)	-0.0326	-0.51
15	0.0000	0.0345	0.0311	(-0.0326, 0.1016)	-0.0345	-0.60
16	0.0000	0.0407	0.0194	(-0.0012, 0.0826)	-0.0407	-0.65
17	0.0000	0.0102	0.0228	(-0.0391, 0.0595)	-0.0102	-0.17

Análisis de regresión: Arritmias vs. LS pre, LS post, LS post, LS 24h, BNP pre, BNP Post, BNP 24h, MDA pre, MDA post, MDA 24h, GSH pre, GSH post, GSH 24h, T. CEC (MIN), T. Pinz. Ao (MIN), Diagnostico.

Método

Codificación de predictores categóricos (1, 0)

Selección de términos escalonada

α a entrar = 0.15, α a retirar = 0.15

Análisis de Varianza

Fuente	GL	SC Sec.	Contribución	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Regresión	12	3.86155	99.46%	3.86155	0.321796	61.88	0.001
LS post	1	0.71268	18.36%	0.13186	0.131856	25.35	0.007
BNP pre	1	1.72585	44.45%	0.04568	0.045677	8.78	0.041
BNP 24h	1	0.35449	9.13%	0.36592	0.365917	70.36	0.001
MDA pre	1	0.00654	0.17%	0.08304	0.083041	15.97	0.016
T. Pinz. Ao (MIN)	1	0.08495	2.19%	0.07806	0.078058	15.01	0.018
Sexo	1	0.01278	0.33%	0.17299	0.172992	33.26	0.004
Diagnostico	6	0.96426	24.84%	0.96426	0.160710	30.90	0.003
Error	4	0.02080	0.54%	0.02080	0.005201		
Total	16	3.88235	100.00%				

Resumen del modelo

S	R-cuad.	R-cuad. (ajustado)	PRESS	R-cuad. (pred)
0.0721147	99.46%	97.86%	*	*

Coefficientes codificados

Término	Coef	EE del coef.	IC de 95%	Valor T	Valor p	FIV
Constante	2.475	0.322	(1.582, 3.369)	7.69	0.002	
LS post	0.2531	0.0503	(0.1136, 0.3927)	5.04	0.007	7.78
BNP pre	-0.2815	0.0950	(-0.5453, -0.0178)	-2.96	0.041	27.77
BNP 24h	0.2862	0.0341	(0.1915, 0.3810)	8.39	0.001	3.58
MDA pre	-0.1054	0.0264	(-0.1786, -0.0322)	-4.00	0.016	2.14
T. Pinz. Ao (MIN)	-0.2422	0.0625	(-0.4158, -0.0686)	-3.87	0.018	12.03
Sexo Femenino	-0.3961	0.0687	(-0.5867, -0.2054)	-5.77	0.004	3.73
Diagnostico						
Canal AV	0.000000	0.000000	(0.000000, 0.000000)	*	*	*
CIA	-2.602	0.372	(-3.635, -1.569)	-6.99	0.002	46.97
CIV	-1.881	0.320	(-2.771, -0.992)	-5.87	0.004	81.24
CIV, Canal AV	-2.225	0.364	(-3.235, -1.216)	-6.12	0.004	23.92

Término	Coef	EE del coef.	IC de 95%	Valor T	Valor p	FIV
CIV, Est Ao, Est P	-3.010	0.360	(-4.008, -2.012)	-8.37	0.001	23.39
Doble Lesion Ao	-2.083	0.392	(-3.170, -0.996)	-5.32	0.006	27.75
T de Fallot	-1.903	0.310	(-2.763, -1.043)	-6.15	0.004	56.39

Ecuación de regresión en unidades no codificadas

$$\text{Arritmias} = 2.524 + 0.2159 \text{ LS post} - 0.000228 \text{ BNP pre} + 0.000017 \text{ BNP 24h} - 1.668 \text{ MDA pre} - 0.01090 \text{ T. Pinz. Ao (MIN)} + 0.0 \text{ Sexo}_0 - 0.3961 \text{ Sexo}_1 + 0.0 \text{ Diagnostico_Canal AV} - 2.602 \text{ Diagnostico_CIA} - 1.881$$

Diagnostico_CIV - 2.225 Diagnostico_CIV, Canal AV - 3.010
 Diagnostico_CIV, Est Ao, Est P - 2.083 Diagnostico_Doble Lesion Ao
 - 1.903 Diagnostico_T de Fallot

Ajustes y diagnósticos para todas las observaciones

Obs	Arritmias	Ajuste	EE de ajuste	IC de 95%	Resid	Resid est.
1	1.0000	1.0317	0.0564	(0.8753, 1.1882)	-0.0317	-0.71
2	0.0000	-0.0361	0.0683	(-0.2259, 0.1536)	0.0361	1.57
3	0.0000	-0.0374	0.0593	(-0.2020, 0.1273)	0.0374	0.91
4	0.0000	0.0552	0.0629	(-0.1193, 0.2297)	-0.0552	-1.56
5	0.0000	0.0361	0.0683	(-0.1536, 0.2259)	-0.0361	-1.57
6	1.0000	0.9767	0.0643	(0.7982, 1.1551)	0.0233	0.71
7	0.0000	-0.0153	0.0703	(-0.2104, 0.1798)	0.0153	0.95
8	1.0000	1.0000	0.0721	(0.7998, 1.2002)	0.0000	*
9	0.0000	0.0533	0.0524	(-0.0922, 0.1989)	-0.0533	-1.08
10	1.0000	0.9753	0.0626	(0.8014, 1.1492)	0.0247	0.69
11	0.0000	0.0000	0.0721	(-0.2002, 0.2002)	-0.0000	*
12	1.0000	0.9955	0.0560	(0.8400, 1.1510)	0.0045	0.10
13	0.0000	-0.0000	0.0721	(-0.2002, 0.2002)	0.0000	*
14	0.0000	-0.0697	0.0474	(-0.2014, 0.0619)	0.0697	1.28
15	1.0000	1.0000	0.0721	(0.7998, 1.2002)	0.0000	*
16	0.0000	0.0562	0.0450	(-0.0686, 0.1810)	-0.0562	-1.00
17	0.0000	-0.0215	0.0606	(-0.1897, 0.1467)	0.0215	0.55

Análisis de regresión: Uso aminas posoperatorias vs. LS pre, LS post, LS post, LS 24h, BNP pre, BNP Post, BNP 24h, MDA pre, MDA post, MDA 24h, GSH pre, GSH post, GSH 24h, T. CEC (MIN), T. Pinz. Ao (MIN), Diagnostico.

Método

Codificación de predictores categóricos (1, 0)

Selección de términos escalonada

α a entrar = 0.15, α a retirar = 0.15

Análisis de Varianza

Fuente	GL	SC Sec.	Contribución	SC Ajust.	MC Ajust.	Valor F	Valor p
Regresión	9	2.30774	93.41%	2.3077	0.25642	11.02	0.002
MDA post	1	0.00312	0.13%	0.5123	0.51228	22.02	0.002
MDA 24h	1	0.09936	4.02%	0.5653	0.56530	24.30	0.002
T. Pinz. Ao (MIN)	1	1.57676	63.82%	0.6840	0.68398	29.40	0.001
Diagnostico	6	0.62850	25.44%	0.6285	0.10475	4.50	0.035
Error	7	0.16285	6.59%	0.1628	0.02326		
Total	16	2.47059	100.00%				

Resumen del modelo

S R-cuad. R-cuad. PRESS R-cuad.
(ajustado)(pred)

0.152525 93.41% 84.93% * *

Coefficientes codificados

Término	Coef	EE del coef.	IC de 95%	Valor T	Valor p	FIV
Constante	0.639	0.167	(0.244, 1.034)	3.83	0.006	
MDA post	0.589	0.125	(0.292, 0.885)	4.69	0.002	10.82
MDA 24h	-0.710	0.144	(-1.051, -0.370)	-4.93	0.002	14.28
T. Pinz. Ao (MIN)	0.698	0.129	(0.394, 1.002)	5.42	0.001	11.40
Diagnostico						
Canal AV	0.000000	0.000000	(0.000000, 0.000000)	*	*	*
CIA	0.779	0.376	(-0.109, 1.668)	2.07	0.077	10.70
CIV	0.001	0.166	(-0.391, 0.393)	0.01	0.993	4.86
CIV, Canal AV	-0.651	0.247	(-1.235, -0.066)	-2.63	0.034	2.47
CIV, Est Ao, Est P	0.606	0.255	(0.003, 1.210)	2.38	0.049	2.63
Doble Lesion Ao	0.879	0.274	(0.232, 1.527)	3.21	0.015	3.03
T de Fallot	0.183	0.180	(-0.243, 0.608)	1.02	0.344	4.25

Ecuación de regresión en unidades no codificadas

Uso aminas posoperatorias = -1.217 + 12.79 MDA post - 11.53 MDA 24h
+ 0.03140 T. Pinz. Ao (MIN) + 0.0 Diagnostico_Canal AV
+ 0.779 Diagnostico_CIA + 0.001 Diagnostico_CIV
- 0.651 Diagnostico_CIV, Canal AV + 0.606
Diagnostico_CIV, Est Ao, Est P + 0.879
Diagnostico_Doble Lesion Ao
+ 0.183 Diagnostico_T de Fallot

Ajustes y diagnósticos para todas las observaciones

Obs	Uso aminas posoperatorias	Ajuste	EE de ajuste	IC de 95%	Resid	Resid est.
1	1.000	1.092	0.099	(0.857, 1.327)	-0.092	-0.80
2	0.000	0.014	0.114	(-0.257, 0.284)	-0.014	-0.13
3	0.000	0.163	0.140	(-0.167, 0.493)	-0.163	-2.65
4	1.000	0.940	0.108	(0.683, 1.196)	0.060	0.56
5	0.000	-0.014	0.114	(-0.284, 0.257)	0.014	0.13
6	1.000	1.136	0.091	(0.920, 1.352)	-0.136	-1.11
7	1.000	1.036	0.098	(0.805, 1.267)	-0.036	-0.31
8	1.000	1.000	0.153	(0.639, 1.361)	0.000	*
9	1.000	1.019	0.117	(0.742, 1.295)	-0.019	-0.19
10	1.000	1.135	0.104	(0.890, 1.381)	-0.135	-1.21
11	1.000	1.000	0.153	(0.639, 1.361)	-0.000	*
12	1.000	0.784	0.083	(0.587, 0.982)	0.216	1.69
13	1.000	1.000	0.153	(0.639, 1.361)	-0.000	*
14	1.000	0.853	0.091	(0.638, 1.068)	0.147	1.20
15	1.000	1.000	0.153	(0.639, 1.361)	0.000	*
16	1.000	0.970	0.063	(0.820, 1.119)	0.030	0.22
17	1.000	0.872	0.103	(0.627, 1.116)	0.128	1.14

Análisis de regresión: T. Estancia en UCIP (DIAS) vs. LS pre, LS post, LS post, LS 24h, BNP pre, BNP Post, BNP 24h, MDA pre, MDA post, MDA 24h, GSH pre, GSH post, GSH 24h, T. CEC (MIN), T. Pinz. Ao (MIN).

* Subconjunto de pacientes vivos (Se eliminó del análisis de regresión el paciente 1 por muerte temprana)

Método

Codificación de predictores categóricos (1, 0)

Estandarización de predictores continuos

Restar la media, luego dividir entre la desviación estándar

Selección de términos escalonada

α a entrar = 0.15, α a retirar = 0.15

Análisis de Varianza

Fuente	GL	SC Sec.	Contribución	SC Ajust.	MC sec.	Valor F	Valor p
Regresión	2	19.594	36.29%	19.594	9.797	3.70	0.053
LS post	1	12.642	23.41%	11.178	12.642	4.78	0.048
BNP 24h	1	6.953	12.88%	6.953	6.953	2.63	0.129
Error	13	34.406	63.71%	34.406	2.647		
Total	15	54.000	100.00%				

Las pruebas utilizan las sumas secuenciales de los cuadrados

Resumen del modelo

S R-cuad. R-cuad. PRESS R-cuad.
(ajustado)(pred)

1.62683 36.29% 26.48% 57.9276 0.00%

Coefficientes codificados

Término	Coef	EE del coef.	IC de 95%	Valor T	Valor p	FIV
Constante	4.000	0.407	(3.121, 4.879)	9.84	0.000	
LS post	-0.866	0.421	(-1.776, 0.044)	-2.06	0.061	1.01
BNP 24h	0.683	0.421	(-0.227, 1.593)	1.62	0.129	1.01

Ecuación de regresión en unidades no codificadas

T. Estancia en UCIP (DIAS) = 6.07 - 0.769 LS post + 0.000044 BNP 24h

Ajustes y diagnósticos para todas las observaciones

Obs	T. Estancia en UCIP (DIAS)	Ajuste	EE de ajuste	IC de 95%	Resid	Resid est.
1	3.000	3.671	0.459	(2.680, 4.662)	-0.671	-0.43
2	9.000	4.968	0.805	(3.228, 6.708)	4.032	2.85
3	3.000	4.328	0.550	(3.139, 5.517)	-1.328	-0.87
4	3.000	3.875	0.455	(2.892, 4.858)	-0.875	-0.56
5	6.000	6.349	1.496	(3.117, 9.580)	-0.349	-0.55
6	3.000	4.987	0.676	(3.527, 6.447)	-1.987	-1.34
7	3.000	2.255	0.800	(0.528, 3.983)	0.745	0.53
8	4.000	3.879	0.454	(2.899, 4.860)	0.121	0.08
9	2.000	1.911	0.954	(-0.150, 3.972)	0.089	0.07
10	2.000	2.713	0.664	(1.278, 4.147)	-0.713	-0.48
11	7.000	4.590	0.614	(3.263, 5.916)	2.410	1.60
12	4.000	3.955	0.418	(3.051, 4.859)	0.045	0.03
13	5.000	4.024	0.426	(3.105, 4.944)	0.976	0.62
14	4.000	5.124	0.668	(3.681, 6.567)	-1.124	-0.76
15	3.000	4.409	0.434	(3.472, 5.345)	-1.409	-0.90
16	3.000	2.962	0.559	(1.755, 4.170)	0.038	0.02

Análisis de regresión: T. de uso de aminas (días) vs. LS pre, LS post, LS post, LS 24h, BNP pre, BNP Post, BNP 24h, MDA pre, MDA post, MDA 24h, GSH pre, GSH post, GSH 24h, T. CEC (MIN), T. Pinz. Ao (MIN), diagnostico.

Análisis de Varianza

Fuente	GL	SC Sec.	Contribución	SC Ajust.	MC sec.	Valor F	Valor p
Regresión	2	19.751	59.96%	19.751	9.875	9.74	0.003
BNP Post	1	9.472	28.76%	4.180	9.472	9.34	0.009
T. CEC (MIN)	1	10.278	31.21%	10.278	10.278	10.13	0.007
Error	13	13.187	40.04%	13.187	1.014		
Total	15	32.937	100.00%				

Las pruebas utilizan las sumas secuenciales de los cuadrados

Resumen del modelo

S	R-cuad.	R-cuad. (ajustado)	PRESS (pred)	R-cuad.
1.00716	59.96%	53.80%	19.0450	42.18%

Coefficientes codificados

Término	Coef	EE del coef.	IC de 95%	Valor T	Valor p	FIV
Constante	2.063	0.252	(1.519, 2.606)	8.19	0.000	
BNP Post	0.550	0.271	(-0.035, 1.136)	2.03	0.063	1.09
T. CEC (MIN)	0.863	0.271	(0.277, 1.449)	3.18	0.007	1.09

Ecuación de regresión en unidades no codificadas

$$\text{T. de uso de aminas (días)} = -0.817 + 0.000576 \text{ BNP Post} + 0.0325 \text{ T. CEC (MIN)}$$

Ajustes y diagnósticos para todas las observaciones

Obs	T. de uso de aminos (días)	Ajuste	EE de ajuste	IC de 95%	Resid	Resid est.
1	0.000	-0.041	0.614	(-1.368, 1.286)	0.041	0.05
2	0.000	1.269	0.311	(0.598, 1.940)	-1.269	-1.32
3	1.000	0.812	0.403	(-0.057, 1.682)	0.188	0.20
4	0.000	1.046	0.348	(0.295, 1.798)	-1.046	-1.11
5	5.000	3.911	0.493	(2.847, 4.976)	1.089	1.24
6	3.000	2.977	0.366	(2.185, 3.768)	0.023	0.02
7	3.000	0.697	0.413	(-0.195, 1.589)	2.303	2.51
8	3.000	2.215	0.316	(1.533, 2.897)	0.785	0.82
9	2.000	2.322	0.358	(1.549, 3.094)	-0.322	-0.34
10	1.000	1.894	0.289	(1.271, 2.518)	-0.894	-0.93
11	1.000	2.109	0.266	(1.534, 2.683)	-1.109	-1.14
12	3.000	2.851	0.440	(1.900, 3.801)	0.149	0.16
13	3.000	2.244	0.335	(1.519, 2.968)	0.756	0.80
14	4.000	4.230	0.887	(2.314, 6.145)	-0.230	-0.48
15	2.000	1.756	0.262	(1.189, 2.323)	0.244	0.25
16	2.000	2.708	0.443	(1.752, 3.664)	-0.708	-0.78

La elevación del lactato postoperatorio, su elevación sostenida en 24 horas y la elevación del glutatión postoperatorio pueden predecir la mortalidad ($R^2 = 94.04\%$, [coef. 0.04 $p = 0.054$, coef 0.20 $p = 0.000$, coef. 0.06 $p = 0.004$, respectivamente], Muerte = $-0.517 + 0.0324 \text{ LS post} + 0.08785 \text{ LS 24h} + 0.3145 \text{ GSH post}$) y los niveles óptimos para evitarla, de acuerdo con el modelo de regresión son Lactato postoperatorio $< 1.5 \text{ mmol/mL}$, Lactato 24 h $< 4.95 \text{ mmol/mL}$ y GSH postoperatorio $< 0.5 \text{ ng/mL}$.

El análisis de regresión múltiple para arritmias muestra correlación con los niveles de Lactato sérico postoperatorio, BNP preoperatorio y a las 24 horas como predictores ($R^2 = 71.94\%$, [coef 0.05 $p = 0.007$, coef -0.28 $p = 0.041$, coef 0.28 $p = 0.001$, respectivamente], arritmias = $2.524 + 0.22 \text{ LS post} - 0.0002 \text{ BNP} + 0.00002 \text{ BNP 24h}$; niveles óptimos LS post $< 3.4 \text{ mmol/mL}$, BNP pre $< 8.13 \text{ pg/mL}$, BNP 24 h $< 634 \text{ pg/mL}$)

El uso de aminos postoperatorias correlaciona con el tiempo de pinzamiento aórtico $> 69 \text{ min}$ ($R^2 = 40.13\%$ $p = 0.006$).

El tiempo de uso de aminos correlaciona con el tiempo de CEC < 55 min ($R^2 = 47.27\%$ $p = 0.003$).

No se obtuvo significación estadística para la correlación con las variables y el tiempo de estancia en UCIP ni tiempo de estancia hospitalaria.

DISCUSIÓN

Numerosos índices y *scores* de riesgo han sido propuestos para intentar predecir la evolución de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca electiva, a pesar de lo cual en la actualidad, la efectividad de los mismos sigue siendo cuestionada y no existe un *gold-standard*.

El presente trabajo constituye el primer estudio que se realizó en nuestro medio sobre cuantificación de lactato serico, péptido natriuretico y biomarcadores de estrés oxidativo en pacientes pediátricos, intervenidos quirúrgicamente. En el mismo nos propusimos demostrar la importancia de su cuantificación en sangre durante este tipo de cirugía.

El conocimiento sobre estrés oxidativo y cirugía cardíaca aún se encuentra en pleno desarrollo. No conocemos las concentraciones fisiológicas en niños de los productos de oxidación ni de los radicales libres.

La cirugía cardíaca constituye un escenario ideal para el estudio del daño inducido por isquemia-reperfusión, al ser procesos reproducibles, con una isquemia larga y una perfusión controlada tras el pinzamiento aórtico.(23)

La vía del glutatión es uno de los principales mecanismos de defensa endógenos anti-oxidantes. Las especies reactivas de oxígeno, al oxidar el glutatión que es liberado activamente en forma extracelular, son inactivadas. Por otro lado, cuando el ataque oxidativo continúa o se intensifica, se produce peroxidación de los lípidos de membrana, que induce disfunción de las organelas, la cual puede culminar en daño ultra estructural.

Las concentraciones de lactato en sangre arterial constituyen un parámetro certero para evaluar el estado hemodinámico en pacientes que serán intervenidos quirúrgicamente por cirugía cardíaca.

Los cambios metabólicos que ocurren en el perioperatorio de la cirugía cardíaca resultan de una compleja interacción, debido a respuestas inflamatorias al trauma quirúrgico, uso de hipotermia, respuestas neuroendocrinas, uso de vasopresores y productos sanguíneos; por lo que un mejor control de los desequilibrios metabólicos mejoraría el resultado de los pacientes, de tal manera, las cuantificaciones de lactato sérico son ampliamente usados para enjuiciar si la perfusión hística es adecuada.(22)

Munoz y Laussen en el año 2000, se propusieron establecer los niveles de lactato en sangre, durante el intraoperatorio, como indicador temprano de morbilidad y mortalidad. Estudiaron los niveles séricos de lactato en 174 pacientes con CEC en el hospital para niños de Boston, Massachussets. Los mayores incrementos de lactato los obtuvieron durante la CEC, para disminuir luego en el período posterior a la misma y a la llegada a la UCI. Los pacientes que tuvieron parada circulatoria exhibieron los niveles más altos, de lactato, en todos los momentos. Concluyeron que la hiperlactatemia que ocurre durante la CEC en pacientes con cardiopatías congénitas podría ser un indicador temprano de morbimortalidad, Un cambio en el nivel de lactato de más de 3 mmol / L durante la circulación extracorpórea tuvo la sensibilidad óptima (82%) y la especificidad (80%) para la mortalidad, aunque el valor predictivo positivo fue bajo. (24) En nuestra serie de 17 pacientes, ninguno fue sometido a parada circulatoria, mas sin embargo se observó que un nivel de lactato mayor a 4.95 después de 24 hrs puede predecir mortalidad.

Demers y Elkouri en el año 2000, en el instituto del corazón, en Montreal, Canadá, realizaron un estudio similar en pacientes tratados por cirugía cardíaca y concluyeron que concentraciones sanguíneas de lactato de 4.0 mmol/L o mayores durante la CEC, identificaban un subgrupo de pacientes con riesgo incrementado de morbilidad y mortalidad postoperatoria. (25) lo cual se asimila a nuestro estudio.

En un estudio reciente, Shih et al. relataron que los niveles del péptido natriurético tipo B en 12 horas fueron asociados con la duración de la ventilación mecánica y con la presencia de SBGC después de la intervención quirúrgica. En ese estudio, el valor de

corte del nivel de péptido natriurético tipo B en 12 h superior a 540 pg/mL⁻¹ previno la ventilación mecánica durante más de 48 h, con una sensibilidad del 88,9% y una especificidad del 82,5%.(26) En nuestra población de pacientes no descubrimos una buena correlación entre el nivel plasmático de BNP en el preoperatorio y el tiempo de ventilación mecánica. Creemos que el estudio necesita ser llevado a cabo con un grupo mayor de pacientes para demostrar la importancia de los valores plasmáticos de BNP en pacientes sometidos a cirugías de cardiopatías congénitas.

(Costello JM et al 2005) (17) En este estudio se buscó determinar el efecto del bypass cardiopulmonar y la intervención quirúrgica sobre el sistema de hormonas natriuréticas en niños y evaluar si dichos cambios están asociados con la morbilidad. En 6 puntos de tiempo perioperatorio en 25 pacientes, se midieron los niveles plasmáticos de péptido natriurético auricular, péptido natriurético cerebral y guanosina 3 '5'-monofosfato, y se cuantificó la actividad biológica del sistema de hormona natriurética. Se buscaron relaciones entre los cambios en los niveles del péptido natriurético cerebral, la actividad biológica y varios indicadores de morbilidad. Los niveles de BNP (P = .001) en los primeros 4 puntos de tiempo en el estudio. En comparación con los valores de referencia, los niveles de péptido natriurético cerebral aumentaron 12 horas después de la intervención quirúrgica y el día 1 postoperatorio. El aumento en los niveles de péptido natriurético cerebral desde el inicio hasta 12 horas después de la intervención quirúrgica se asoció con el tiempo de bypass cardiopulmonar ($r(s) = 0.4, P = .047$). El aumento de los niveles del péptido natriurético cerebral postoperatorio se asocia con tiempos de bypass más largos. En nuestro estudio la elevación del péptido natriurético tipo B se correlaciono de manera significativa si este se encontraba por arriba de 634 pg/mL con mayor riesgo de presentar arritmias posoperatorias y se coincide con el estudio de castello sobre su elevación en el posoperatorio inmediato además de no recuperar sus valores normales 24 hrs después del procedimiento quirúrgico

(Gil-Gómez 2016) (18) El objetivo de este estudio fue analizar la evolución de parámetros de estrés oxidativo en el posoperatorio de cirugía cardiovascular pediátrica y correlacionarlos con diferentes indicadores clínicos pronósticos. Treinta niños, de entre un mes y 14 años, peso > 5 kg, sometidos a circulación extracorpórea. Se obtuvieron muestras preoperatoria, posoperatoria inmediata y tras 18-20 h. Se analizó la capacidad

de peroxidación lipídica de las membranas celulares mediante la cuantificación de productos de reacción con el ácido tiobarbitúrico, cuyo principal representante es el malondialdehído; se cuantificó el contenido celular de glutatión total, oxidado y reducido (representantes de la respuesta antioxidante). Se analizaron las variables clínicas que permitieran establecer una puntuación para el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica asociado a circulación extracorpórea. Treinta pacientes con una mediana de edad de 4,1 años (rango intercuartílico [RIC]:2,7; 8,0); el 62,1% eran niñas; mediana de desviaciones estándar de peso $-0,39$ (RIC: $-0,76;0,24$), de talla $-0,22$ (RIC: $-0,74; 0,27$) y de IMC $-0,43$ (RIC: $-1; 0,45$). Mediana de tiempo quirúrgico 79 min (RIC: 52,5; 125,5), mediana de pinzamiento 38,5 min (RIC: 22; 59). Aumentó el malondialdehído y disminuyó el glutatión en ambos momentos posoperatorios, con clara correlación directa, estadísticamente significativa, del tiempo de circulación extracorpórea con el porcentaje de descenso de glutatión total entre preoperatorio y posoperatorio inmediato y entre el preoperatorio y el posoperatorio tardío. Hubo una correlación estadística entre los niveles de glutatión total tras 18-20 h posoperatorias y el tiempo de duración de la ventilación mecánica y la pertenencia al grupo de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. En nuestro estudio no se encontró una correlación significativa pero cabe mencionar que en ambos tiempos postoperatorios existió una elevación tanto de malondialdehído como de glutatión reducido haciendo notar la actividad del sistema antioxidante. En el modelo de CEC infantil de nuestro trabajo, se aprecia que se favorece la génesis de estrés oxidativo y se genera peroxidación lipídica, siendo todo ello máximo tras el pinzamiento aórtico y mejorando tras las primeras 24 h (aumento de la actividad oxidativa y disminución de la antioxidante), pero se puede apreciar que no llega a valores normales en el tiempo 3, tras 24 hrs,

(Ayse Baysal 2014) (19) El objetivo del estudio fue Identificar los factores de riesgo de mortalidad postoperatoria para establecer indicaciones de oxigenación con membrana extracorpórea en niños cardiopatas. Entre abril del 2007 y junio del 2009 fueron intervenidos 186 niños con circulación extracorpórea. Se determinaron en sangre arterial y venosa, al ingreso en UCIP y a las 22 horas, el pH, la pCO₂, la SatO₂ y el exceso base, y el CO₂ en aire espirado. El lactato se midió en quirófano, al ingreso en UCIP y durante el postoperatorio, para determinar el tiempo en que se mantuvo elevado, su pico máximo,

y la velocidad de variación. Se calculó además, la diferencia arteriovenosa de la saturación de oxígeno, su extracción tisular, la fracción de espacio muerto y el shunt intrapulmonar. Como resultado se obtuvo que la mortalidad hospitalaria fue del 13,4%. Las variables que mostraron mayor valor predictivo de mortalidad fueron el tiempo de circulación extracorpórea, el lactato al ingreso y su pico máximo. En el análisis multivariante se detectaron como variables independientes de mortalidad, un pico de lactato de 6,3 mmol/l y un tiempo hiperlactacidemia de 24 h. La elevación máxima del lactato posee una alta capacidad predictiva de mortalidad y nos permitirá iniciar precozmente la oxigenación con membrana extracorpórea. El cual concuerda con nuestro estudio con una aproximación muy similar en cuanto al valor del lactato se refiere.

CONCLUSIÓN

- El número de pacientes estudiados en nuestro trabajo pudiera limitar el análisis e interpretación de los resultados.
- Se concluye que la lactatemia perioperatoria constituye un indicador temprano de supervivencia en este tipo de pacientes.
- En nuestro estudio hemos obtenido una relación significativa entre los valores postquirúrgicos de BNP y uno de los principales marcadores de gravedad como lo es el lactato sérico.
- no existe una correlación entre los 4 parámetros estudiados, sin embargo todos nos pueden ayudar a predecir complicaciones y optimizar el manejo de manera más oportuna.
- El uso de amins postoperatorias correlaciona con el tiempo de pinzamiento aórtico > 69 min.

BIBLIOGRAFÍA

1. Webb GD, Smallhorn JF, Therrien J, Redington AN. Congenital Heart Disease. En: Libby P, Bonoe R, Mann DI, Zipes DP, eds. Braunwald's Heart disease a textbook of cardiovascular medicine. Filadelfia: Saunders Elsevier; 2008. p. 1561-624.
2. Sánchez R., Galaviz H., Sierra R, et.al, Trascendencia de los factores ambientales en cardiopatías congénitas. *Perinatol Reprod Hum.* 2006;20:39-47.
3. Mendieta G., Santiago E., Mendieta H., Incidencia de las cardiopatías congénitas y los factores asociados a la letalidad en niños nacidos en dos hospitales del Estado de México. *Gaceta Médica de México.* 2013;149:617-23.
4. Juan Calderón-Colmenero, Jorge Luís Cervantes-Salazar, Pedro José Curi-Curi, Samuel Ramírez-Marroquín. Problemática de las cardiopatías congénitas en México. Propuesta de regionalización *Arch Cardiol Mex* 2010;80(2):133-140.
5. MSc. Dr. Mauri Leovigildo González Trujillo, MSc. Dra. Alina Margarita Torres Clúa, et.al. Factores de riesgo asociados a las cardiopatías congénitas. *Medicentro* 2011;15.
6. Bosner RS, Dave J, Gademsetty M, Carter P, Davies E, Taylor P, Gaya H, Lennox SC, Vergani D. Complement activation before, during and after cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothoracic Surg* 1990;4:291-296.
7. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease. Molecular basis and practical considerations. *Circulation* 2006; 113: 2335-2362.
8. Krüger S, Graf J, Kunz D, Stickel T, Hanrath P, Janssens U. Brain natriuretic peptide levels predict functional capacity in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40 (4): 718-722.
9. Cowie MR, Méndez GF. BNP and congestive heart failure. *Curr Probl Cardiol* 2003: 264-311.
10. Carmelo Dueñas Castell, Ray Mendoza Franco, Manuel Álvarez Gaviria, Guillermo Ortiz Ruiz. Perfusión tisular en el paciente crítico. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo* 2012; 12: (2): 111- 27.
11. Bruno Levi. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care* 2006; 12: 315-21.
12. Duke T, Butt W. Early markers of mayor adverse events in children after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 114 (6): 1042-52.
13. Haw MP, Elliott M. Filtration in pediatric cardiac surgery. In Jonas RA, Elliott MJ (eds). *Cardiopulmonary bypass in neonates, Infant and young children.* London, Butterworth-Heinemann, 1994. pp.154.
14. Arauz J, Ramos-Tovar E, Muriel P. Redox state and methods to evaluate oxidative stress in liver damage: From bench to bedside. *Annals of hepatology* 2016; 15 (2): 160-173

15. Ogino K, Wang DH. Biomarkers of oxidative/nitrosativ stress: an approach to disease prevention. *Acta Med Okayama* 2007; 61: 181-9.
16. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *ClinChem* 2006; 52: 601-23.
17. Costello JM, Backer CL, Checchia PA, Mavroudis C, Seipelt RG, Goodman DM. Effect of cardiopulmonary bypass and surgical intervention on the natriuretic hormone system in children. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005 Sep;130(3):822-9.
18. Gil-Gómez, J. Blasco-Alonso y cols, Indicadores pronósticos clínicos en el posoperatoriode cirugía cardiovascular pediátrica y su relación conla cinética del estrés oxidativo. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* Vol. 63, Nº. 1, 2016, págs. 3-12.
19. Ayse Baysal, Ahmet S,as,mazel y cols El valor predictivo del plasma en niveles de péptido natriurético tipo B, y los resultados en niños con hipertensión pulmonar en proceso de cirugía de cardiopatía congénita, *Rev Bras Anesthesiol.* 2014;64(5):326-334.
20. Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. World Medical Association.
21. Dhalla NS, Elmoselhi AB, Hata T, Makino N. Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* 2000;47:446-56.
22. Haw MP, Elliott M. Filtration in pediatric cardiac surgery. In Jonas RA, Elliott MJ (eds). *Cardiopulmonary bypass in neonates, Infant and young children.* London, Butterworth-Heinemann, 1994. pp.154.
23. Van Boven WJ, Gerritsen WB, Driessen AH, Morshuis WJ, Waan-ders FG, Haas FJ, et al. Myocardial oxidative stress, and cell injury comparing three different techniques for coro-nary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;34:969---75.16
24. Munoz R, Laussen PC, Palacio G. Changes in whole blood lactate levels during cardiopulmonary bypass for surgery for congenital cardiac disease: an early indicator of morbidity and mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119 (1): 155-62.
25. Demers P, Elkouris AI. Outcome with high blood lactate levels during cardiopulmonary bypass in adult cardiac operation. *Ann Thorac Surg.* 2000; 70 (6): 2082-6.
26. Shih CY, Sapru A, Oishi P, et al. Alterations in plasma Btype natriuretic peptide levels after repair of congenital heart defects: a potential perioperative marker. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131:632---8.

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

“Correlación entre la elevación de péptido natriurético, lactato sérico y estrés oxidativo como indicadores predictivos de complicaciones postoperatorias de pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardiaca con circulación extracorpórea contemplado en el periodo de febrero del 2018 a febrero 2019”

Nombre _____ # de paciente _____
 Fecha _____ # de expediente _____ Edad _____ Peso _____
 Diagnostico _____
 Procedimiento quirúrgico _____

TIEMPO DE BOMBA: _____

TIEMPO DE PINZAMIENTO: _____

TIEMPO DE INTUBACIÓN: _____

TIEMPO DE ESTANCIA EN TERAPIA INTENSIVA: _____

TIEMPO DE ESTANCIA HOSPITALARIA: _____

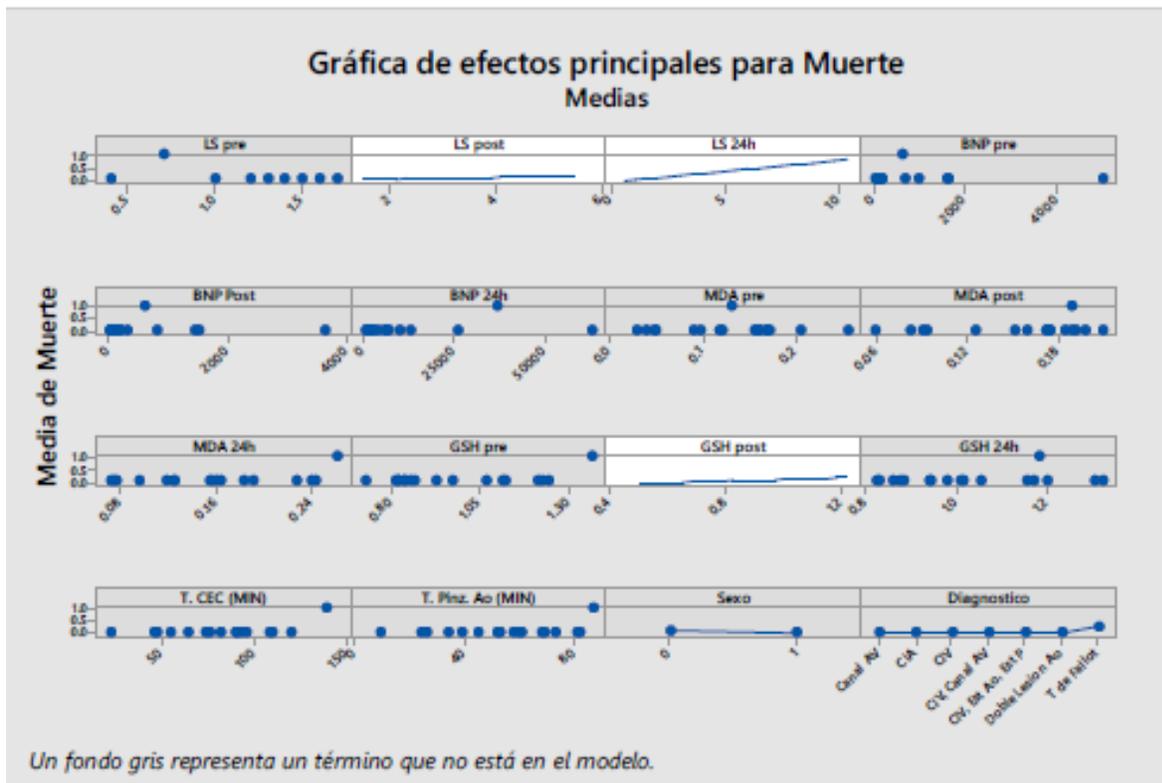
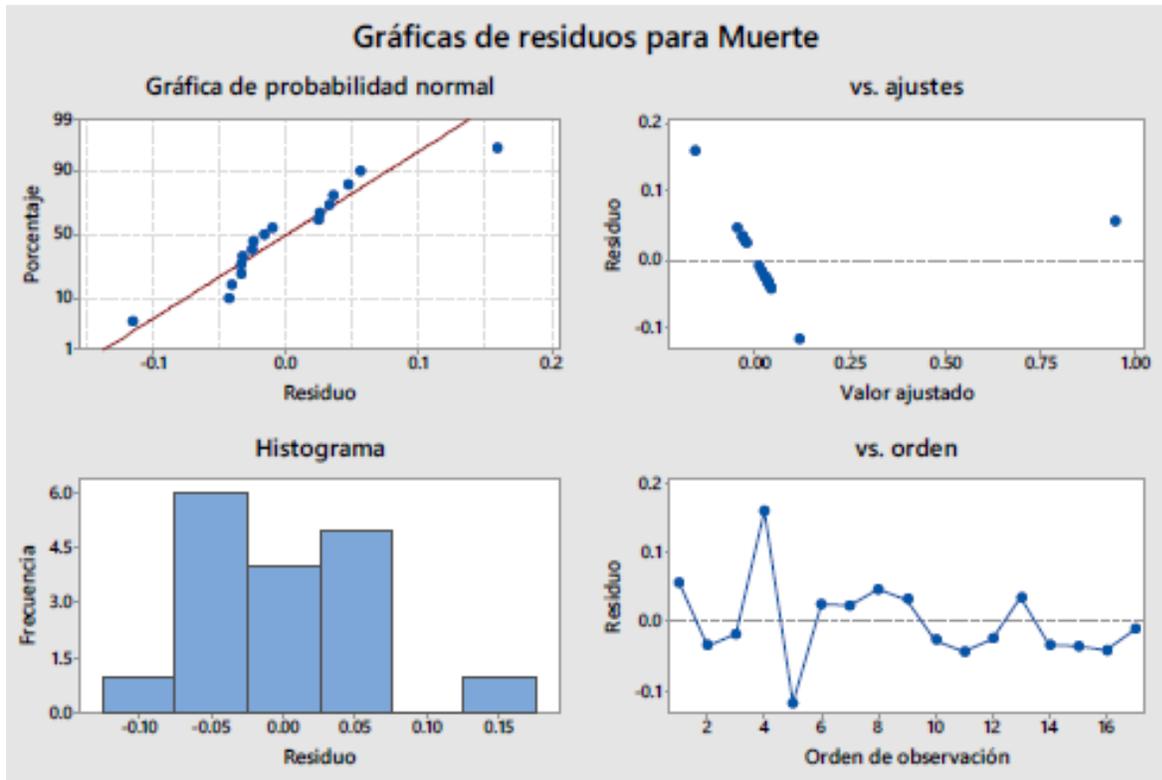
USO DE AMINAS POSTPERATORIAS _____ TIEMPOS DE USO DE AMINAS _____

ARRITMIAS: SI _____ NO _____

MUERTE: SI _____ NO _____

BIOMARCADOR	PREBOMBA	POSTBOMBA	20 HRS POSTBOMBA
LACTATO SERICO			
PEPTIDO NATRIURETICO			
MALONILHALDEIDO			
GLUTATION REDUCIDO			

ANEXOS



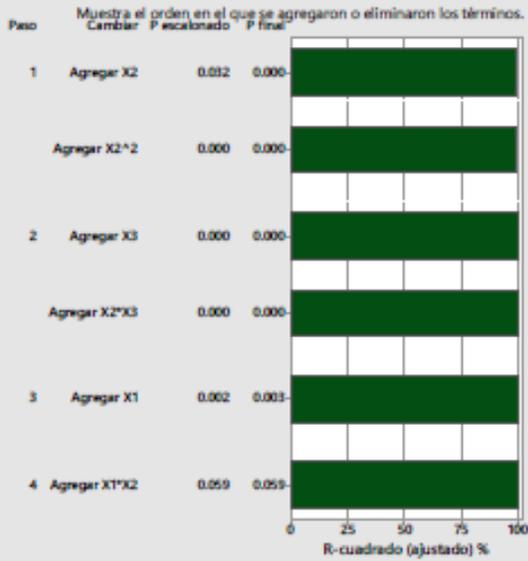
Regresión múltiple para Muerte Informe de construcción del modelo

X1: LS post X2: LS 24h X3: GSH post

Ecuación final del modelo

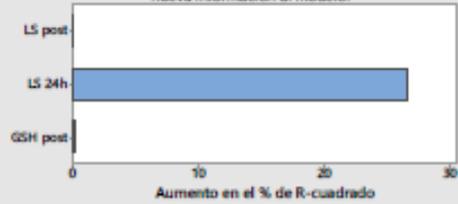
$$\text{Muerte} = 0.06086 - 0.00171 X1 - 0.08614 X2 - 0.04762 X3 + 0.009151 X2^2 + 0.00377 X1^*X2 + 0.05628 X2^*X3$$

Secuencia de construcción del modelo



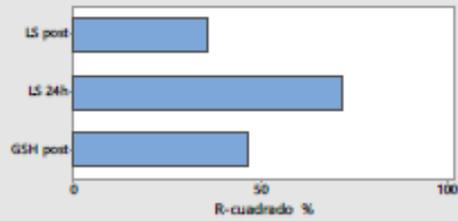
Efecto incremental de las variables X

Las barras largas representan las X que más aportan nueva información al modelo.



Regresión de cada X sobre todos los demás términos

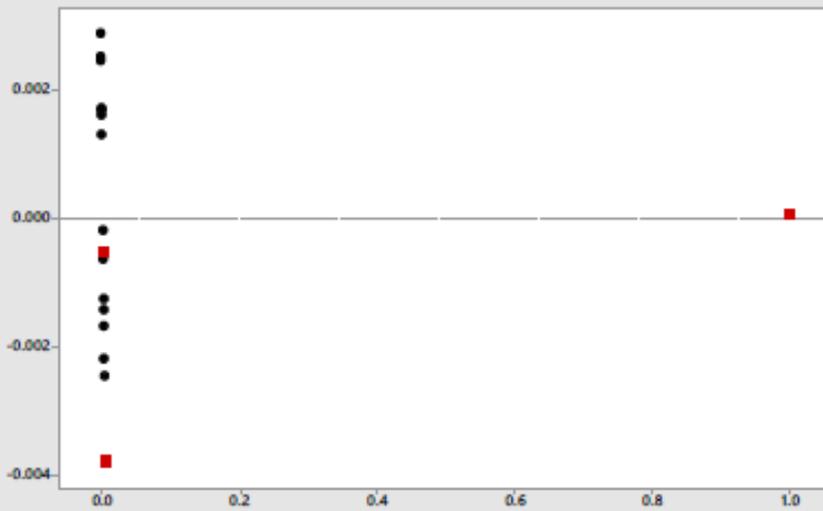
Las barras grises representan las X que no ayudan a explicar la variación adicional en Y.



Una barra gris representa una variable X que no está en el modelo.

Regresión múltiple para Muerte Informe de diagnóstico

Residuos versus valores ajustados



Busque patrones, tales como una curvatura fuerte o conglomerados, que pueden indicar problemas con el modelo de regresión. Lo ideal es que los puntos se ubiquen aleatoriamente a ambos lados del cero. Identifique cualquier residuo grande que pueda tener una fuerte influencia sobre el modelo.

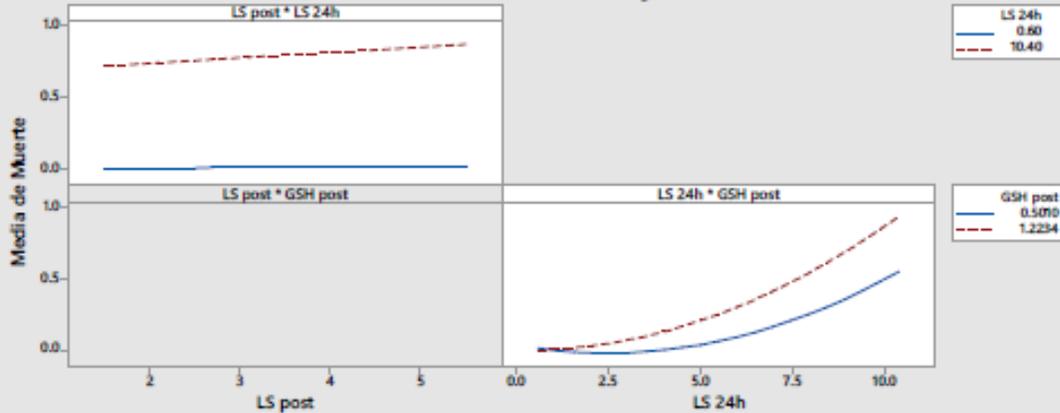
Buscar estos patrones:



Regresión múltiple para Muerte Informe de efectos

Gráficas de interacción para Muerte

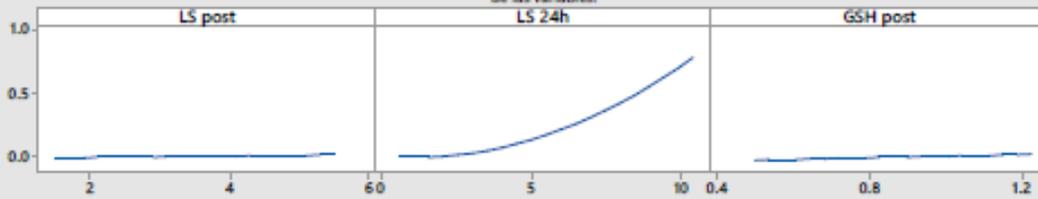
Describe cómo cambia Muerte si usted cambia la configuración de dos variables X.



Gráficas de efectos principales para Muerte

Describe cómo cambia Muerte si usted cambia la configuración de una variable X.

Si existe una interacción entre las variables X, utilice las gráficas de interacción para determinar la mejor configuración de las variables.



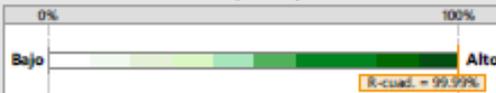
Regresión múltiple para Muerte Informe de resumen

¿Existe una relación entre Y y las variables X?



La relación entre Y y las variables X del modelo es estadísticamente significativa ($p < 0.10$).

% de variación explicado por el modelo



El modelo de regresión puede explicar 99.999% de la variación en Y.

Comentarios

Los siguientes términos están en la ecuación ajustada que modela la relación entre Y y las variables X:

X1: LS post
X2: LS 24h
X3: GSH post
X2^2, X1*X2, X2*X3

Si el modelo se ajusta adecuadamente a los datos, esta ecuación se puede utilizar para predecir Muerte para valores específicos de las variables X, o para encontrar la configuración de las variables X que corresponda a un valor o rango de valores deseado para Muerte.

Muerte vs. las variables X



Un fondo gris representa una variable X que no está en el modelo.

Regresión optimizada para minimizar la respuesta

Regresión múltiple para Muerte Informe de predicción y optimización

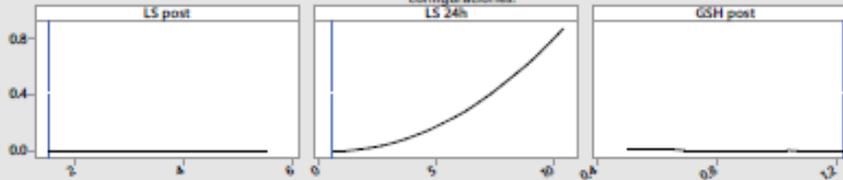
Meta: minimizar Muerte

Solución: configuración óptima

Y pronosticada	-3.65E-03	X1: LS post	1.5
IP de 95%	(-1.3E-02, 5.90E-03)	X2: LS 24h	0.6
		X3: GSH post	1.2234

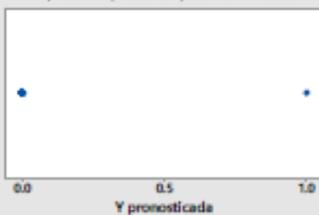
Configuración y sensibilidad para la solución óptima

Las líneas azules muestran la configuración óptima. Las líneas negras muestran el valor pronosticado de Y con diferentes configuraciones.



Y pronosticada para todos los puntos de la muestra

Utilice el destacado para ver los valores de X para cualquier valor pronosticado de Y.

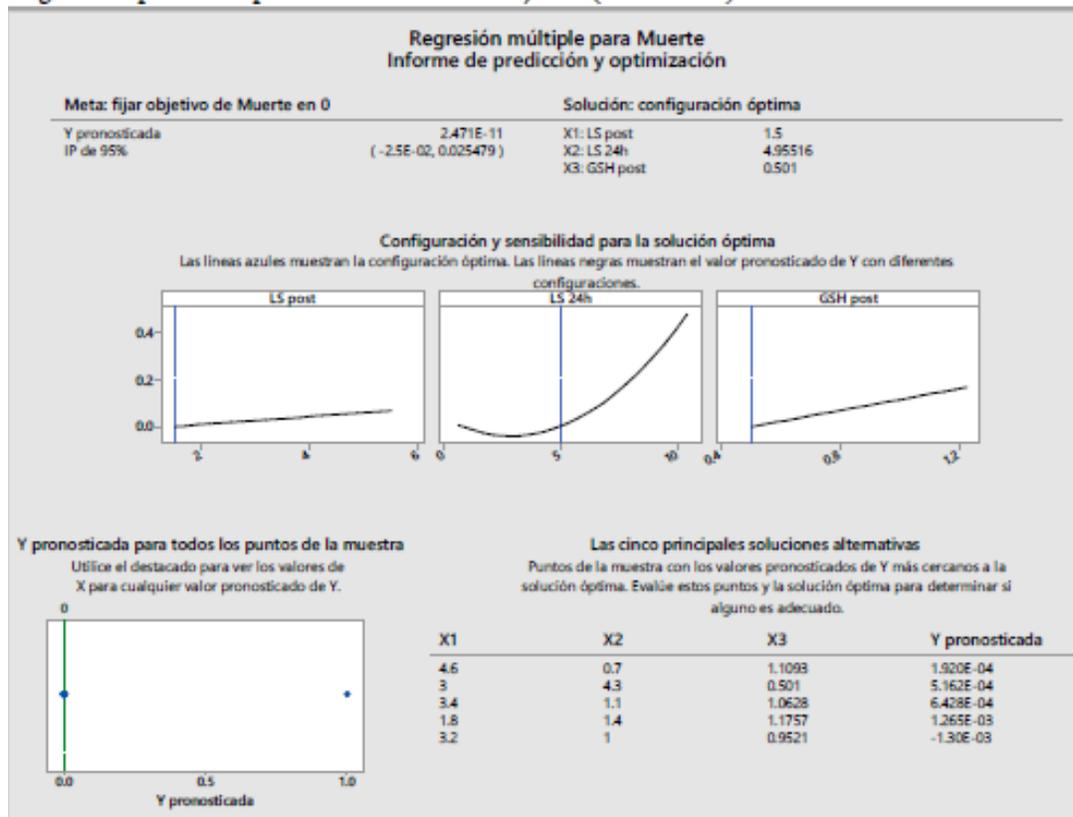


Las cinco principales soluciones alternativas

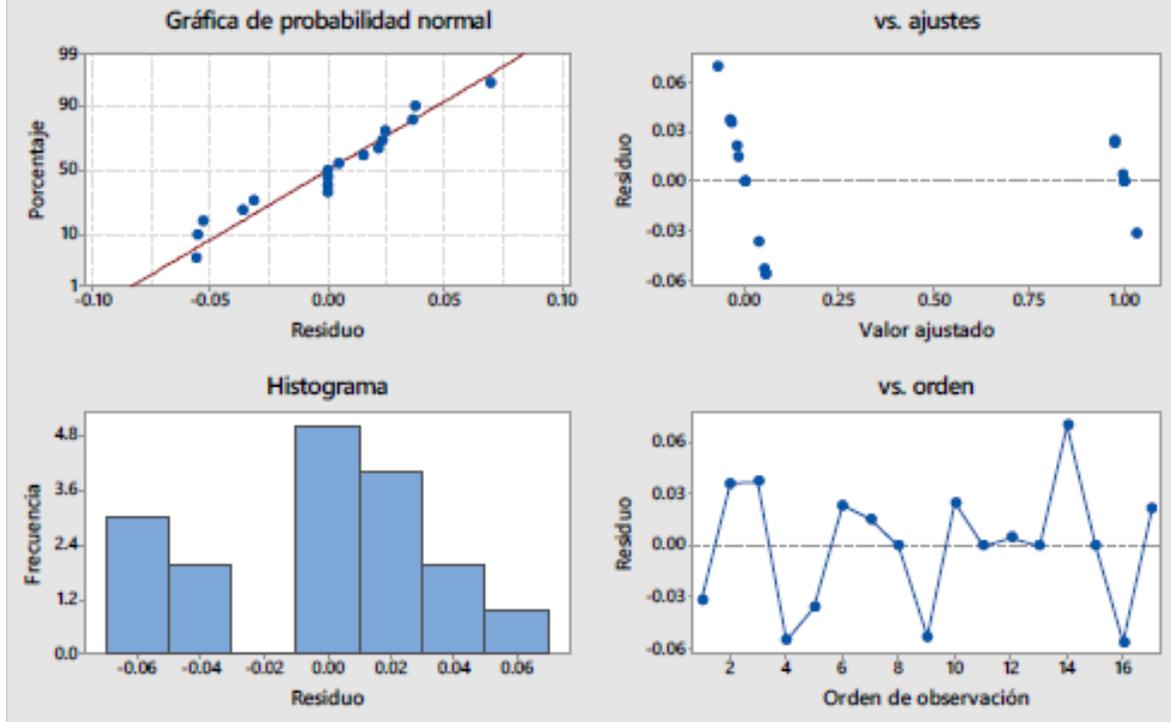
Puntos de la muestra con los valores pronosticados de Y más cercanos a la solución óptima. Evalúe estos puntos y la solución óptima para determinar si alguno es adecuado.

X1	X2	X3	Y pronosticada
1.8	1	1.1023	-2.88E-03
4.1	1.7	0.7776	-2.51E-03
5	1.2	0.6439	-2.45E-03
3	1	0.9523	-1.71E-03
3.1	1	0.9325	-1.67E-03

Regresión optimizada para alcanzar un valor objetivo (muerte = 0)

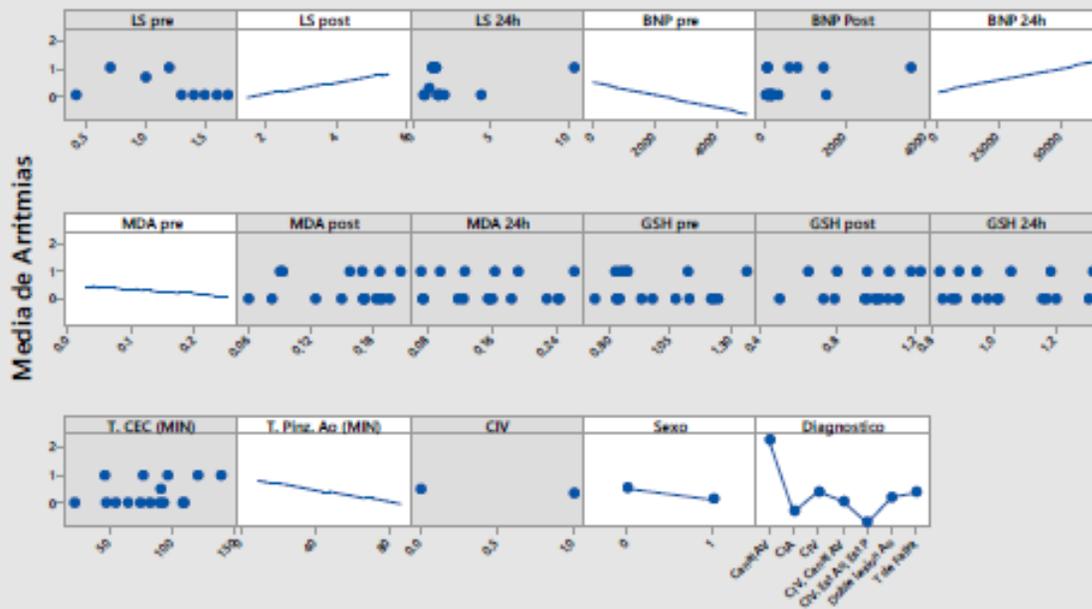


Gráficas de residuos para Arritmias



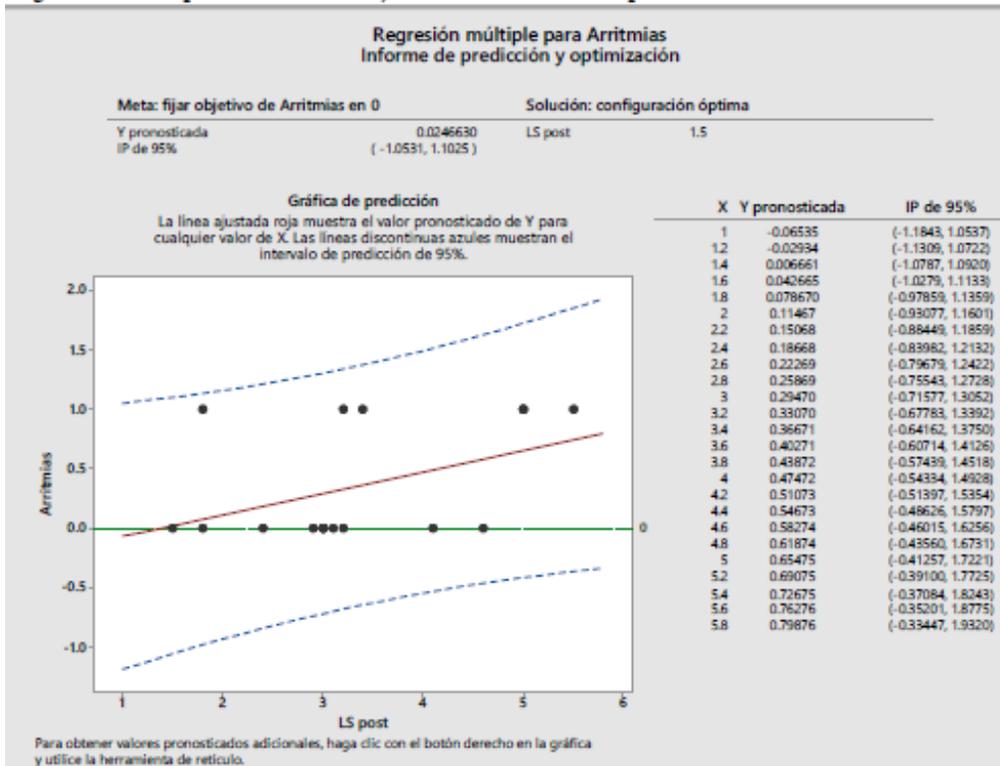
Gráfica de efectos principales para Arritmias

Medias

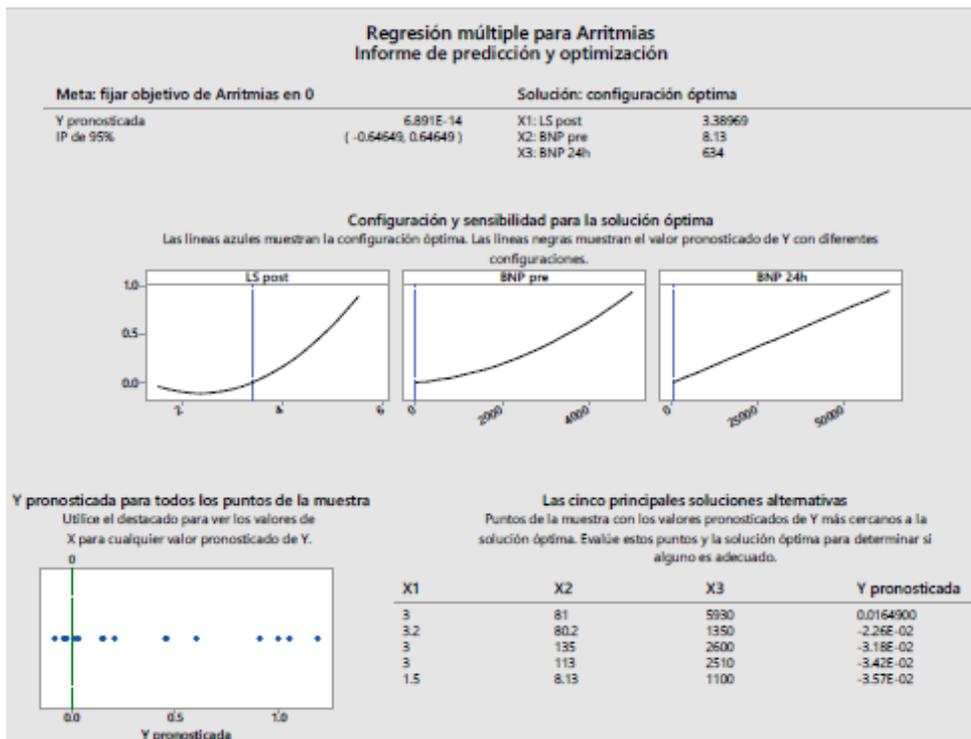


Un fondo gris representa un término que no está en el modelo.

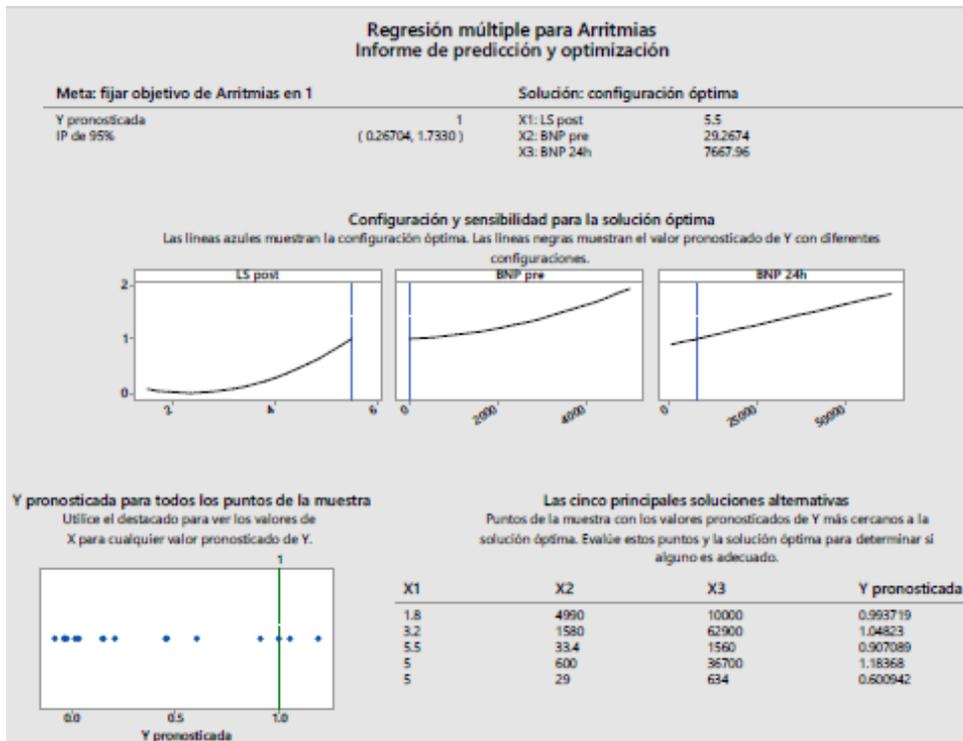
Regresión Lineal para alcanzar un objetivo: Nivel de Lactato para Arritmias = 0



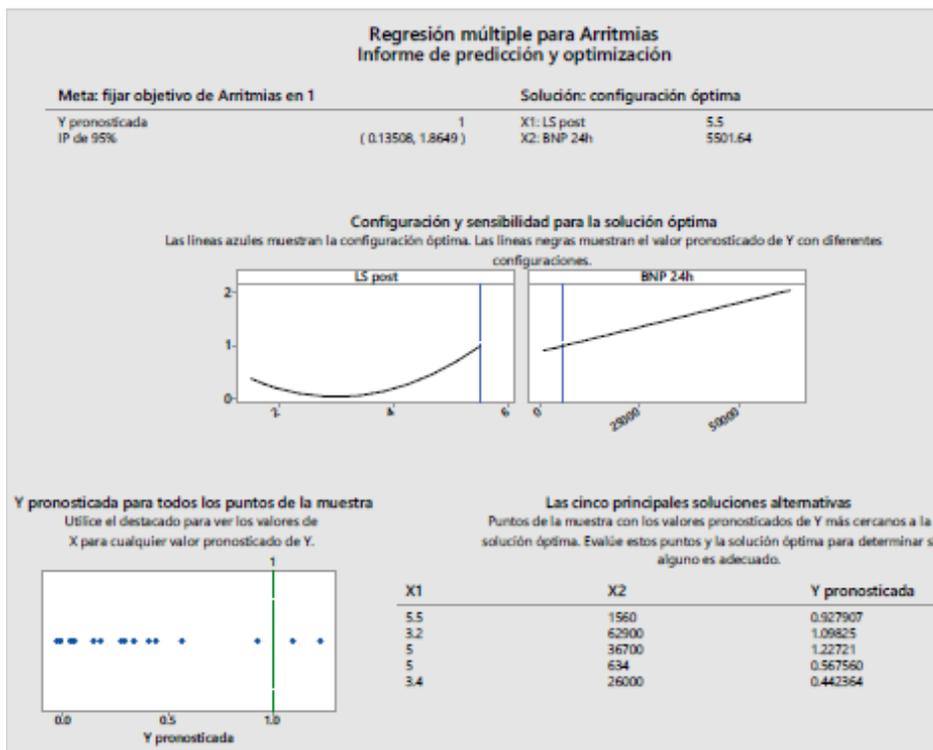
Regresión múltiple para alcanzar un nivel objetivo (Arritmias = 0)



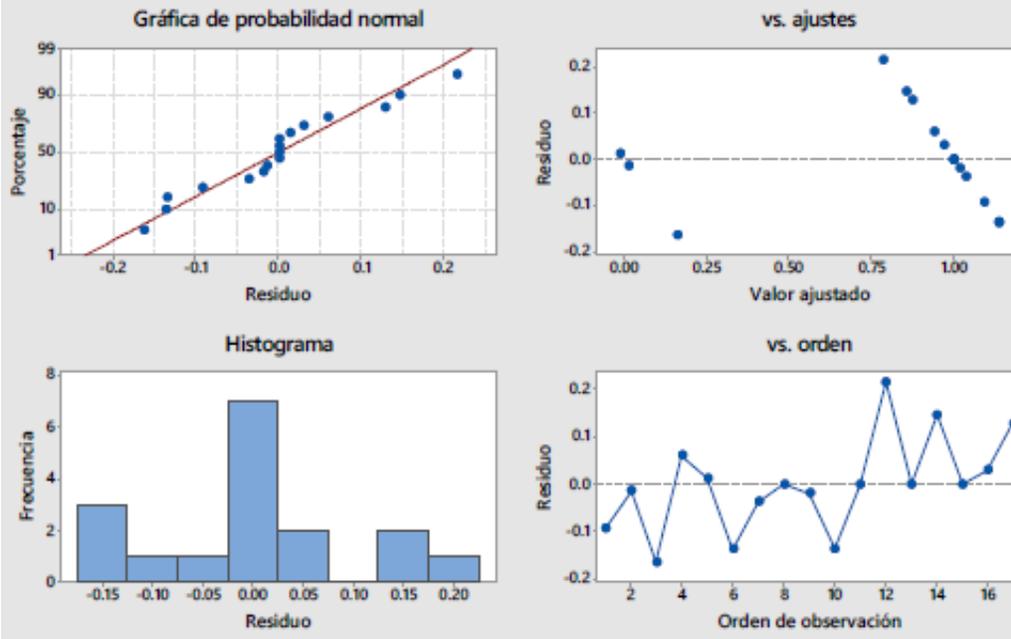
Regresión múltiple para alcanzar un objetivo (Arritmias = I)



Regresión Múltiple para alcanzar un objetivo (Arritmias = I)

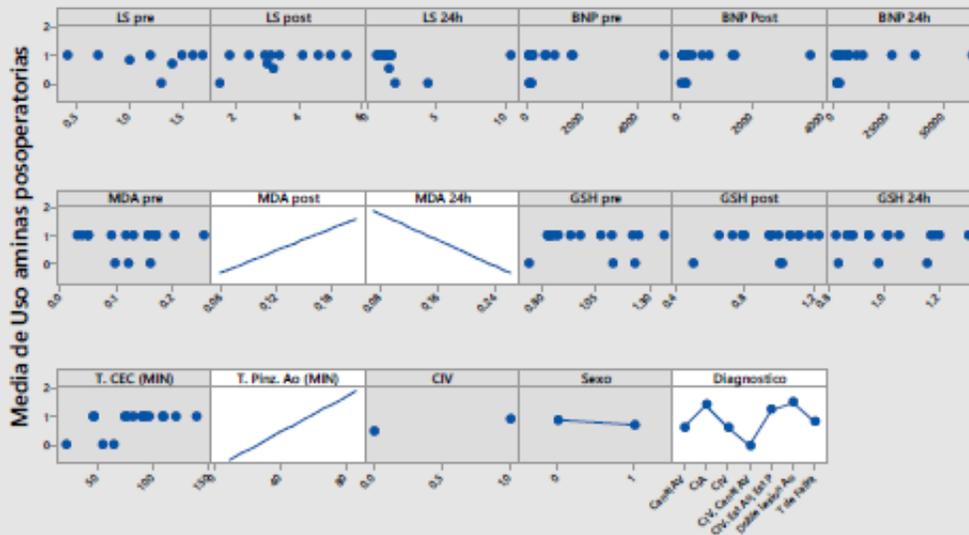


Gráficas de residuos para Uso aminas posoperatorias



Gráfica de efectos principales para Uso aminas posoperatorias

Medias



Un fondo gris representa un término que no está en el modelo.

Regresión múltiple para Uso aminas p Informe de predicción y optimización

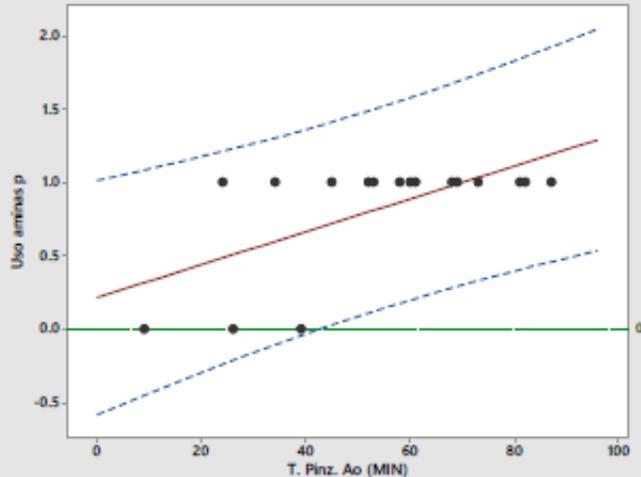
Meta: fijar objetivo de Uso aminas p en 0

Solución: configuración óptima

Y pronosticada 0.317557 T. Pinz. Ao 9
IP de 95% (-0.45055, 1.0857)

Gráfica de predicción

La línea ajustada roja muestra el valor pronosticado de Y para cualquier valor de X. Las líneas discontinuas azules muestran el intervalo de predicción de 95%.



X	Y pronosticada	IP de 95%
0	0.21676	(-0.58365, 1.0172)
4	0.26156	(-0.52394, 1.0471)
8	0.30636	(-0.46511, 1.0778)
12	0.35116	(-0.40722, 1.1095)
16	0.39596	(-0.35031, 1.1422)
20	0.44076	(-0.29444, 1.1760)
24	0.48556	(-0.23965, 1.2108)
28	0.53036	(-0.18599, 1.2467)
32	0.57515	(-0.13350, 1.2838)
36	0.61995	(-0.08222, 1.3221)
40	0.66475	(-0.03217, 1.3617)
44	0.70955	(0.016598, 1.4025)
48	0.75435	(0.064078, 1.4446)
52	0.79915	(0.11025, 1.4881)
56	0.84395	(0.15511, 1.5328)
60	0.88875	(0.19865, 1.5789)
64	0.93355	(0.24089, 1.6262)
68	0.97835	(0.28183, 1.6749)
72	1.0232	(0.32149, 1.7248)
76	1.0680	(0.35992, 1.7760)
80	1.1128	(0.39713, 1.8284)
84	1.1576	(0.43317, 1.8819)
88	1.2024	(0.46808, 1.9366)
92	1.2471	(0.50190, 1.9924)
96	1.2919	(0.53468, 2.0492)

Para obtener valores pronosticados adicionales, haga clic con el botón derecho en la gráfica y utilice la herramienta de retículo.

Regresión múltiple para Uso aminas p Informe de construcción del modelo

X1: T. Pinz. Ao X2: Diagnostico

Ecuación final del modelo

$$\text{Uso aminas posoperatorias} = 0.217 + 0.01120 X1$$

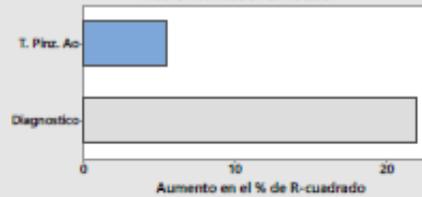
Secuencia de construcción del modelo

Muestra el orden en el que se agregaron o eliminaron los términos.



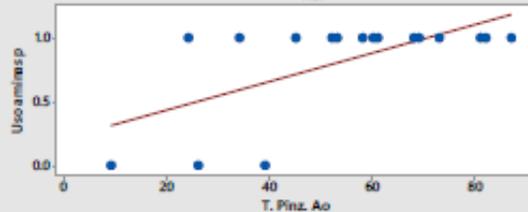
Efecto incremental de las variables X

Las barras largas representan las X que más aportan nueva información al modelo.



Gráfica de línea ajustada para T. Pinz. Ao

Muestra la relación entre Uso aminas p and T. Pinz. Ao.

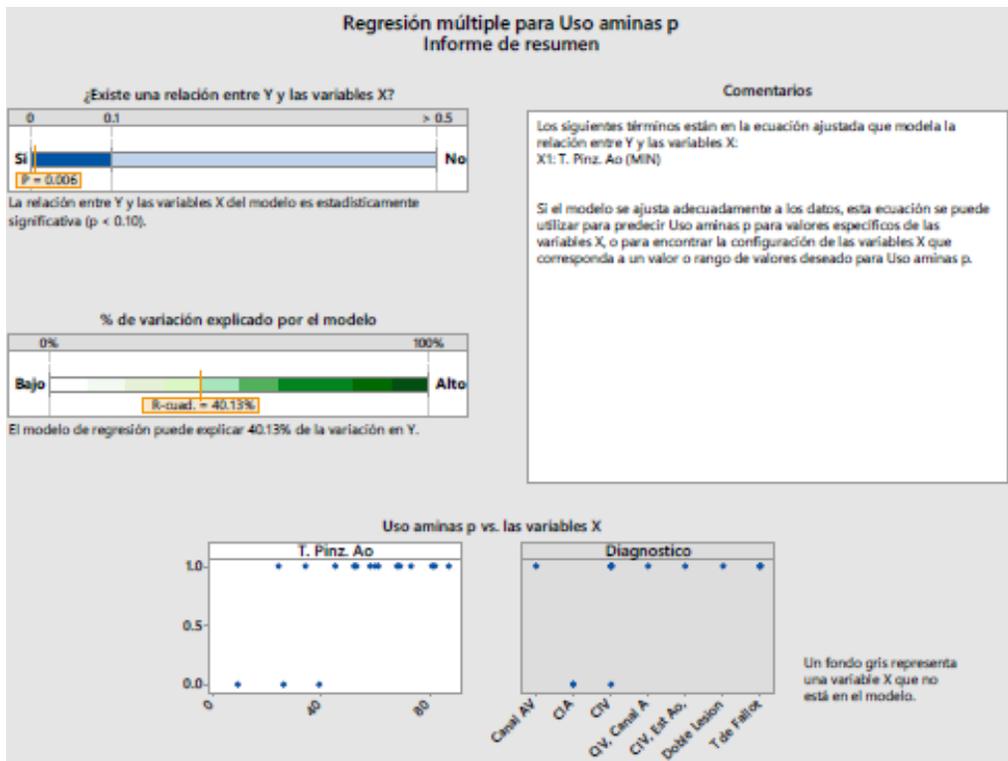


Regresión de cada X sobre todos los demás términos

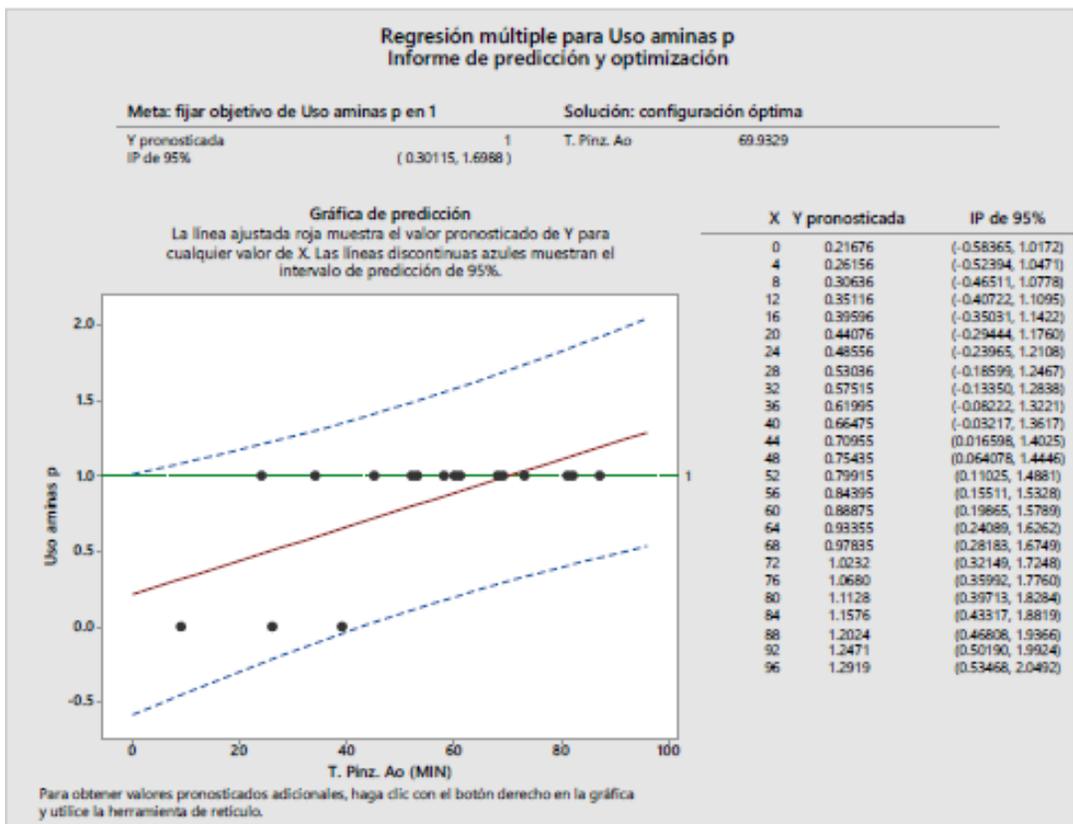
Las barras grises representan las X que no ayudan a explicar la variación adicional en Y.



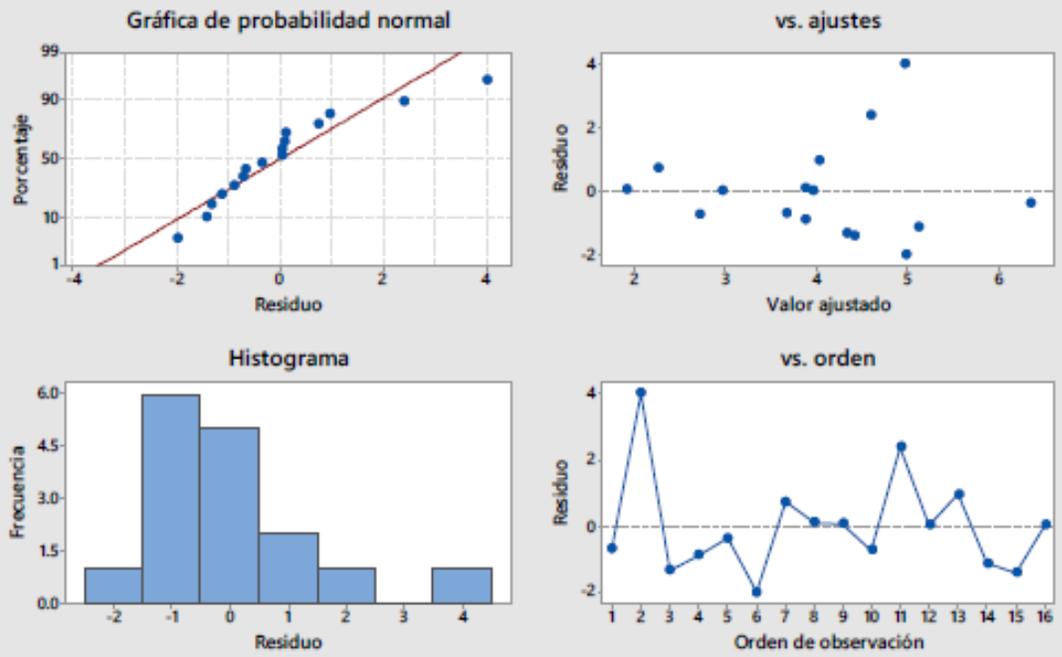
Una barra gris representa una variable X que no está en el modelo.



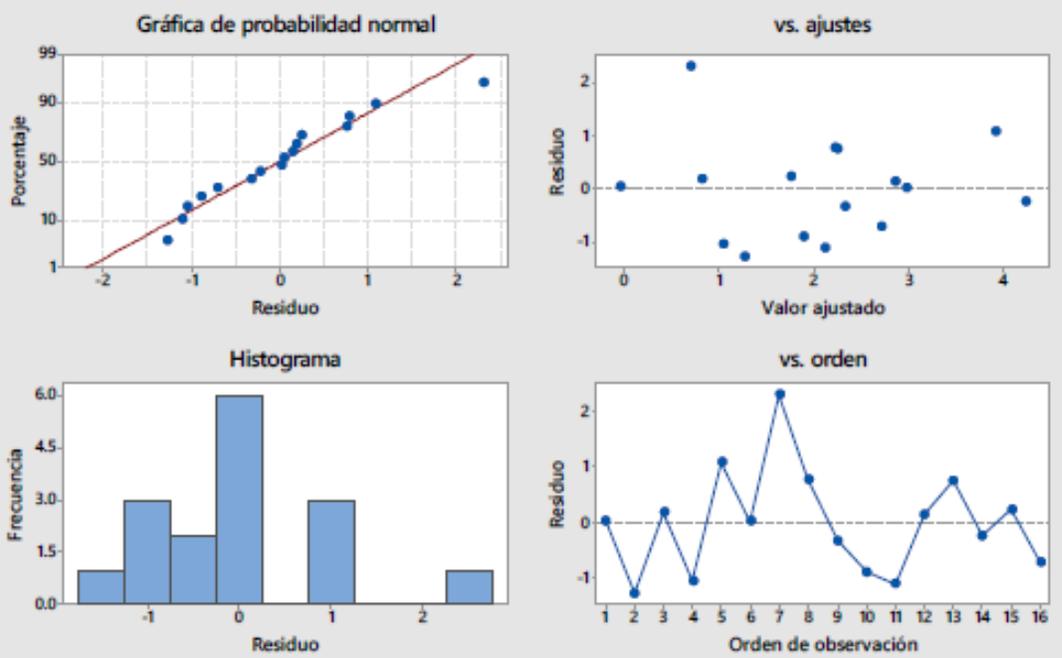
Regresión lineal para alcanzar un objetivo (uso de aminas postop = 1)



Gráficas de residuos para T. Estancia en UCIP (DIAS)



Gráficas de residuos para T. de uso de aminas (días)

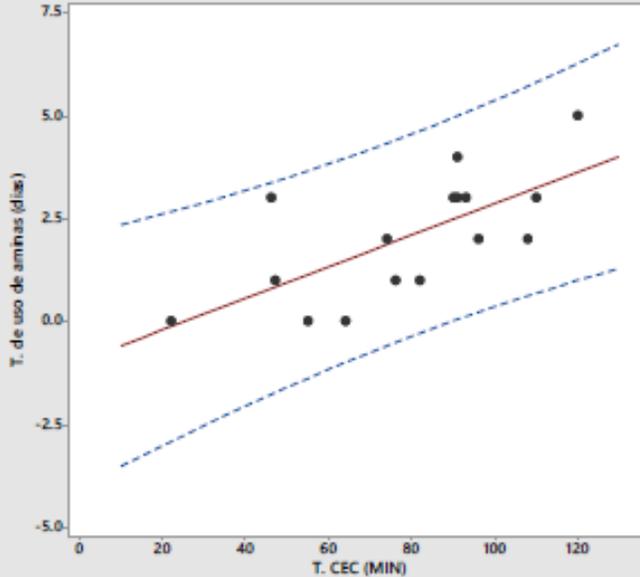


Regresión para T. de uso de aminas (días) vs. T. CEC (MIN) Informe de predicción

Y: T. de uso de aminas (días)
X: T. CEC (MIN)

Gráfica de predicción

La línea ajustada roja muestra el valor pronosticado de Y para cualquier valor de X. Las líneas discontinuas azules muestran el intervalo de predicción de 95%.



X Y pronosticada IP de 95%

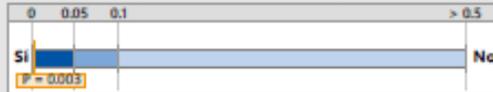
X	Y pronosticada	IP de 95%
10	-0.58658	(-3.5251, 2.3519)
15	-0.39479	(-3.2716, 2.4820)
20	-0.20300	(-3.0215, 2.6155)
25	-0.01121	(-2.7751, 2.7526)
30	0.18057	(-2.5325, 2.8937)
35	0.37236	(-2.2941, 3.0388)
40	0.56415	(-2.0599, 3.1882)
45	0.75594	(-1.8303, 3.3422)
50	0.94773	(-1.6054, 3.5008)
55	1.1395	(-1.3854, 3.6644)
60	1.3313	(-1.1705, 3.8331)
65	1.5231	(-0.96077, 4.0070)
70	1.7149	(-0.75640, 4.1862)
75	1.9067	(-0.55744, 4.3708)
80	2.0985	(-0.36395, 4.5609)
85	2.2902	(-0.17592, 4.7564)
90	2.4820	(0.006664, 4.9574)
95	2.6738	(0.18386, 5.1638)
100	2.8656	(0.35577, 5.3755)
105	3.0574	(0.52250, 5.5923)
110	3.2492	(0.68423, 5.8142)
115	3.4410	(0.84111, 6.0409)
120	3.6328	(0.99334, 6.2722)
125	3.8246	(1.1411, 6.5080)
130	4.0163	(1.2847, 6.7480)

Para obtener valores pronosticados adicionales, haga clic con el botón derecho en la gráfica y utilice la herramienta de retículo.

Regresión para T. de uso de aminas (días) vs. T. CEC (MIN) Informe de resumen

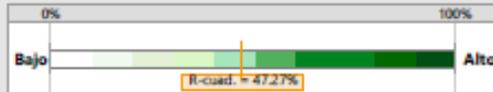
Y: T. de uso de aminas (días)
X: T. CEC (MIN)

¿Existe una relación entre Y y X?



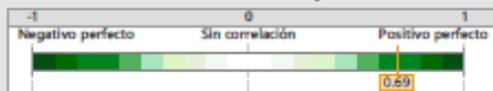
La relación entre T. de uso de aminas (días) y T. CEC (MIN) es estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

% de variación explicado por el modelo



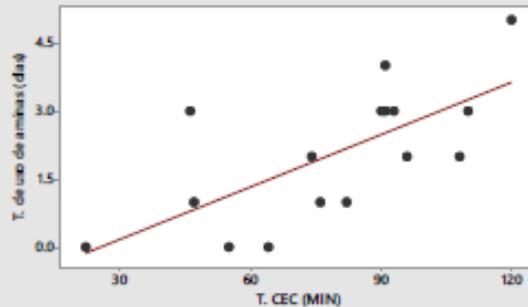
El modelo de regresión puede explicar 47.27% de la variación en T. de uso de aminas (días).

Correlación entre Y y X



La correlación positiva ($r = 0.69$) indica que cuando T. CEC (MIN) aumenta, T. de uso de aminas (días) también tiende a aumentar.

Gráfica de línea ajustada para modelo lineal $Y = -0.9702 + 0.03836 X$



Comentarios

La ecuación ajustada para el modelo lineal que describe la relación entre Y y X es:

$$Y = -0.9702 + 0.03836 X$$

Si el modelo se ajusta adecuadamente a los datos, esta ecuación se puede utilizar para predecir T. de uso de aminas (días) para un valor de T. CEC (MIN), o hallar la configuración de T. CEC (MIN) que corresponda a un valor o rango de valores deseados para T. de uso de aminas (días).

Una relación estadísticamente significativa no implica que X sea la causa de Y.

Regresión múltiple para T. de uso de Informe de predicción y optimización

Meta: fijar objetivo de T. de uso de en 0

Solución: configuración óptima

Y pronosticada
IP de 95%

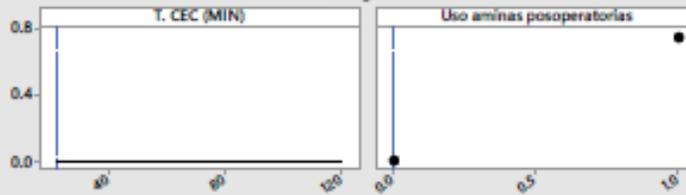
8.361E-16
(-3.1512, 3.1512)

X1: T. CEC (MIN)
X2: Uso aminas p

22
0

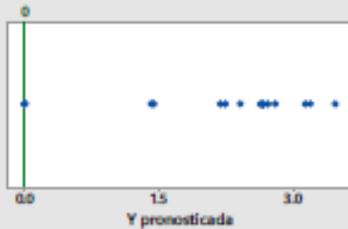
Configuración y sensibilidad para la solución óptima

Las líneas azules muestran la configuración óptima. Las líneas negras o los símbolos muestran el valor pronosticado de Y con diferentes configuraciones.



Y pronosticada para todos los puntos de la muestra

Utilice el destacado para ver los valores de X para cualquier valor pronosticado de Y.



Las cinco principales soluciones alternativas

Puntos de la muestra con los valores pronosticados de Y más cercanos a la solución óptima. Evalúe estos puntos y la solución óptima para determinar si alguno es adecuado.

X1	X2	Y pronosticada
55	0	-4.44E-16
64	0	-5.00E-16
46	1	1.41173
47	1	1.43958
74	1	2.19145