

Análisis comparativo de la defensa antioxidante en cirugía cardíaca con y sin circulación extracorpórea

Antonio Castillo Caparrós^a, Ángela M. Montijano Cabrera^b, Eduardo Olalla Mercadé^c
e Ignacio Narbona Vergara^a

^aServicio de Anestesiología. Hospital Clínico-Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España.

^bServicio de Cardiología. Hospital Clínico-Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España.

^cServicio de Cirugía Cardíaca. Hospital Clínico-Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España.

Introducción y objetivos. Durante la cirugía cardíaca se produce una isquemia miocárdica transitoria que implica el desarrollo de fenómenos de estrés oxidativo con liberación de radicales libres. El daño resultante puede ser menor si se obvia el *bypass* aortopulmonar. Se estudia el sistema antioxidante del glutatión como medida indirecta del daño oxidativo asociado con la cirugía cardíaca. Se analiza la influencia del empleo de circulación extracorpórea.

Pacientes y método. Se incluye a 19 pacientes en los que se realizó cirugía cardíaca, 9 de ellos con bomba (47,4%). De cada paciente se extrajeron muestras sanguíneas en diferentes momentos (intraoperatorios y postoperatorios) y en ellas se cuantificaron el glutatión (total, oxidado y reducido) plasmático e intraeritrocitario y se determinó la actividad enzimática implicada (glutatión-peroxidasa, glutatión-reductasa y glutatión-transferasa).

Resultados. El glutatión total disminuyó más en los pacientes operados con circulación extracorpórea. También se redujo el glutatión oxidado plasmático e intraeritrocitario, lo que expresa una defensa antioxidante ineficaz, mientras que en los casos sin bomba esta tendencia fue creciente. No hubo diferencias significativas en la actividad enzimática entre ambos grupos.

Conclusiones. En nuestra serie, los pacientes intervenidos sin circulación extracorpórea mostraron un mejor perfil antioxidante en relación con el sistema del glutatión. Esto puede traducirse en que la cirugía cardíaca sin bomba resulta menos agresiva para el miocardio.

Palabras clave: Defensa antioxidante. Cirugía cardíaca. Estrés oxidativo. Glutatión. Isquemia-reperusión. Radical libre.

Comparative Analysis of Antioxidant Defense During On-Pump and Off-Pump Cardiac Surgery

Introduction and objectives. The transient myocardial ischemia that occurs during cardiac surgery leads to oxidative stress and the production of free radicals. The resulting damage can be reduced if cardiopulmonary bypass is avoided. We obtained indirect measures of the oxidative damage occurring during cardiac surgery by monitoring the glutathione system and we studied the influence of cardiopulmonary bypass.

Patients and method. The study included 19 patients undergoing cardiac surgery. Cardiopulmonary bypass was used in 9 (47.4%). Blood samples were obtained from each patient at different times during and after surgery. Total, oxidized and reduced glutathione levels were measured, as was the activity of related enzymes (i.e., glutathione peroxidase, glutathione reductase, and glutathione transferase).

Results. The total glutathione level decreased more in patients in whom cardiopulmonary bypass had been used. In addition, the oxidized glutathione level was reduced in these patients, which suggests that antioxidant defense was not fully effective. In contrast, the oxidized glutathione level tended to increase in patients in whom cardiopulmonary bypass had not been used. There was no significant difference in enzymatic activity between the two groups.

Conclusions. In this study, patients who underwent off-pump cardiac surgery had a better antioxidant profile. The implication could be that cardiac surgery without cardiopulmonary bypass has a less damaging effect on ischemic myocardium.

Key words: Antioxidant defense. Cardiac surgery. Oxygen free radical. Glutathione. Ischemia-reperfusion. Oxidative stress.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

Correspondencia: Dra. A.M. Montijano.
Avda. Dr. Fleming, 4, 2.º. 14004 Córdoba. España.
Correo electrónico: amontijano@medynet.com

Recibido el 2 de julio de 2003.

Aceptado para su publicación el 17 de febrero de 2005.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha acentuado el interés por los problemas derivados del estrés oxidativo en el ámbito de múltiples procesos médicos¹⁻⁴. Es el caso, por

ABREVIATURAS

CEC: circulación extracorpórea.
 CK-MB: isoenzima MB de la creatincinasa.
 GT: glutatión total.
 GSH: glutatión reducido.
 GSHpx: glutatión peroxidasa.
 GSHtf: glutatión transferasa.
 GSSG: glutatión oxidado.
 GSSGrd: glutatión reductasa.

ejemplo, de las intervenciones de cirugía cardíaca⁵, en las que el *bypass* cardiopulmonar puede afectar a casi todos los sistemas orgánicos y provocar en ellos un grado variable de lesiones. Este daño se debe, al menos en parte, al fenómeno de «isquemia-reperusión», es decir, tanto la privación del flujo sanguíneo como su posterior restauración pueden resultar lesivas⁶⁻¹¹.

La isquemia miocárdica operatoria, aunque transitoria, induce la liberación de radicales libres de oxígeno potencialmente tóxicos en el contexto de una compleja respuesta inflamatoria que evoluciona en cascada hacia la lesión tisular^{5,12-17}, con aparición de complicaciones¹¹⁻¹². Para hacer frente al efecto oxidante o tóxico de estos radicales libres, el organismo pone en marcha una serie de mecanismos defensivos (antioxidantes) que pueden resultar eficaces o suficientes o no. Así, los fenómenos de estrés oxidativo se definen por el desequilibrio entre los agentes oxidantes y los antioxidantes, bien sea por un aumento en la producción de los primeros o por una neutralización inadecuada por parte de los últimos^{1,2,5,18,19}.

Por otro lado, en un intento de evitar o reducir los efectos perjudiciales de la bomba de circulación extracorpórea (CEC), se incorporan incesantes mejoras en las técnicas anestésicas y quirúrgicas. En este contexto, se está potenciando la cirugía cardíaca sin CEC con resultados iniciales muy prometedores en términos de morbimortalidad²⁰⁻²² probablemente por asociarse con un menor estrés oxidativo²³. Sin embargo, hay pocos estudios que contrasten las 2 formas de intervención y que permitan aseverar esta suposición^{15,16,22,24-28}.

Para la estimación del daño vinculado con una y otra forma de cirugía cardíaca pueden ser igualmente válidos la medición directa de los marcadores de estrés oxidativo (peroxidación lipídica)^{5,16,18,19,29} o el análisis de la defensa antioxidante³⁰⁻³⁵. En el presente manuscrito se analizan comparativamente los fenómenos de estrés oxidativo que ocurren durante la cirugía cardíaca con y sin CEC. Para ello se analiza un sistema antioxidante, el complejo del glutatión, que actúa como «interceptor», es decir, reacciona directamente con los radicales libres para impedir su acción. La determinación de las concentraciones de glutatión informa so-

bre sus depósitos intracelulares (intraeritrocitarios) o plasmáticos, así como sobre el estado funcional de dicho sistema.

PACIENTES Y MÉTODO

Pacientes y técnica anestésica

En el estudio se analizan 19 intervenciones de cirugía cardíaca realizadas en nuestro hospital entre octubre de 2001 y septiembre de 2002. Se empleó CEC en 9 casos (47,4%) y todas las intervenciones fueron electivas. La selección de la técnica empleada correspondió siempre al cirujano responsable, lo que impidió aleatorizar a ambos grupos; no obstante, la inclusión en el estudio fue aleatoria (cabe suponer que durante ese período el número de intervenciones fue mucho mayor). El perfil clínico de los pacientes se resume en la tabla 1. Todos ellos tenían una contractilidad > 45% (media \pm desviación estándar [DE], 61,5 \pm 8,6%) y estenosis de al menos 2 arterias coronarias. El tratamiento antiangi-noso era el máximo tolerado por cada paciente y no hubo comorbilidad destacable en ninguno de ellos.

La técnica anestésica consistió siempre en:

- Premedicación con escopolamina y cloruro morfíco en la sala de hospitalización.
- Inducción con etomidato, midazolam y fentanilo.
- Mantenimiento en ventilación mecánica controlada con fentanilo, gases anestésicos (sevoflurano fuera de bomba e isoflurano en bomba), y relajantes musculares no despolarizantes del tipo del atracurio o cis-

TABLA 1. Perfil clínico de todos los pacientes incluidos en el estudio

	CEC	Sin CEC
Número pacientes	9	10
Edad, años, media \pm DE	63,67 \pm 14,14	63,50 \pm 0,71
Sexo, varones/total	5/9	6/10
Hipertensión arterial, n	5	6
Diabetes, n	3	3
Tabaquismo, n	3	3
Infarto miocardio previo, n	3	6
Fracción eyección, media \pm DE	63,67 \pm 14,14	59,50 \pm 2,12
Tiempo CEC, min, media \pm DE	95,1 \pm 19,6	–
Tiempo isquemia, min, media \pm DE	70,7 \pm 15,6	–
Cirugía combinada, n	6	1
Ingreso reanimación, días, mediana	3	4
Fibrilación auricular postoperatoria, n	1	3
Pacientes con morbimortalidad ^a , n	2	3
Insuficiencia cardíaca, n	0	2
Isquemia miocárdica, n	1	2
Infección, n	0	2
Mortalidad, n	0	1

CEC: circulación extracorpórea; DE: desviación estándar.

^aSe excluye la fibrilación auricular.

TABLA 2. Muestras sanguíneas obtenidas

Obtención	Grupo CEC	Grupo sin CEC
1 Arteria radial	Al canalizar la arteria	Al canalizar la arteria
2 Arteria radial	Tras intubación, 15 min tras iniciar ventilación mecánica	Tras intubación, 15 min tras iniciar ventilación mecánica
3 Arteria pulmonar	Tras esternotomía, al terminar de fijar pericardio	Tras esternotomía, al terminar de fijar pericardio
4 Arteria pulmonar	Inicio CEC, a los 10 min del total	Inicio isquemia, a los 10 min de colocación
5 Arteria pulmonar	Tras CEC, al comenzar ventilación mecánica	Tras apertura de puentes, a los 5 min
6 Arteria pulmonar	Al llegar a reanimación, monitorización 100%	Al llegar a reanimación, monitorización 100%
7 Arteria pulmonar	A las 9.00 h del día siguiente	A las 9.00 h del día siguiente

CEC: circulación extracorpórea.

TABLA 3. Actividad enzimática analizada

Enzima	Función	Método de determinación
Glutación peroxidasa (GSHpx)	Indica oxidación del glutatión	Flohé y Gunzler, 1984
Glutación transferasa (GSHtf)	Neutraliza radicales libres con grupos -SH	Warholm, 1985
Glutación reductasa (GSSGrd)	Recupera glutatión consumido	Bradford

atracurio. En todos los procedimientos con CEC se utilizó aprotinina en dosis de 2.000.000 de unidades.

– Postoperatorio inmediato: todos los pacientes ingresaron en la unidad de reanimación, dormidos y con ventilación mecánica, y se mantuvieron así hasta metabolizar los fármacos anestésicos; entonces fueron extubados si la situación hemodinámica y respiratoria lo permitía.

Se obtuvieron 7 muestras sanguíneas en diferentes momentos de la intervención y del postoperatorio inmediato (tabla 2).

Procesamiento de las muestras

Determinación de las concentraciones de glutatión

La determinación de glutatión total (GT) y del glutatión oxidado (GSSG) se realizó con espectrofluorimetría (técnica de Hissin y Hill, 1976). Mediante ajuste matemático (para una dilución 1:5) se obtiene:

$$\text{glutatión} = \frac{(\text{glutatión [nmol/100 l]} - 273,5)}{\text{hemoglobina del hematíe}}$$

y los resultados se expresan en mol/hemoglobina de hematíes.

El glutatión reducido (GSH) se calculó mediante la diferencia

$$(\text{GSH} = \text{GT} - \text{GSSG})$$

y el porcentaje de glutatión que se encontraba en forma oxidada, según la expresión:

$$(\% \text{ GSSG} = [\text{GSSG} - 100]/[\text{GSH} + \text{GSSG}])$$

Determinación de la actividad enzimática relacionada con el glutatión

Permite conocer la «capacidad de reacción» del sistema ante una posible agresión. Mediante cinética espectrofotométrica se analizaron las 3 principales enzimas implicadas en el equilibrio del glutatión (tabla 3).

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante la utilización del programa para ordenador personal SPSS (Social Program for Statistical Sciences) para Windows 98, versión 9.0 (SPSS Inc., 1999). Los datos expresados en el texto, las tablas y las figuras son la media \pm DE de la media de los diversos grupos de resultados en cada caso.

Una vez confirmada la homocedasticidad de los grupos se realizó una comparación de las medias obtenidas en las distintas muestras mediante el test ANOVA para un factor. Posteriormente se contrastó cada determinación entre ambos grupos de estudio para localizar las diferencias significativas. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$. Además, se calcularon los coeficientes de asociación correspondientes para determinar la potencial influencia de factores clínicos, epidemiológicos o inherentes a la intervención.

RESULTADOS

Pacientes

Todos los procedimientos fueron de revascularización convencional completa e incluyeron la arteria descendente anterior. Se procuró el máximo de injertos arteriales posibles con ambas mamarias y ocasional-

Fig. 1. Evolución del glutatión total en plasma. Tanto los valores absolutos (izquierda) como porcentuales respecto al basal (derecha), ambos expresados como media (\pm desviación estándar), muestran un comportamiento diferencial, con reducción más marcada en el grupo CEC hasta el inicio de la perfusión (muestra 5), y posterior recuperación en ambos hasta el día siguiente, que es incompleta también en este grupo. CEC: circulación extracorpórea.

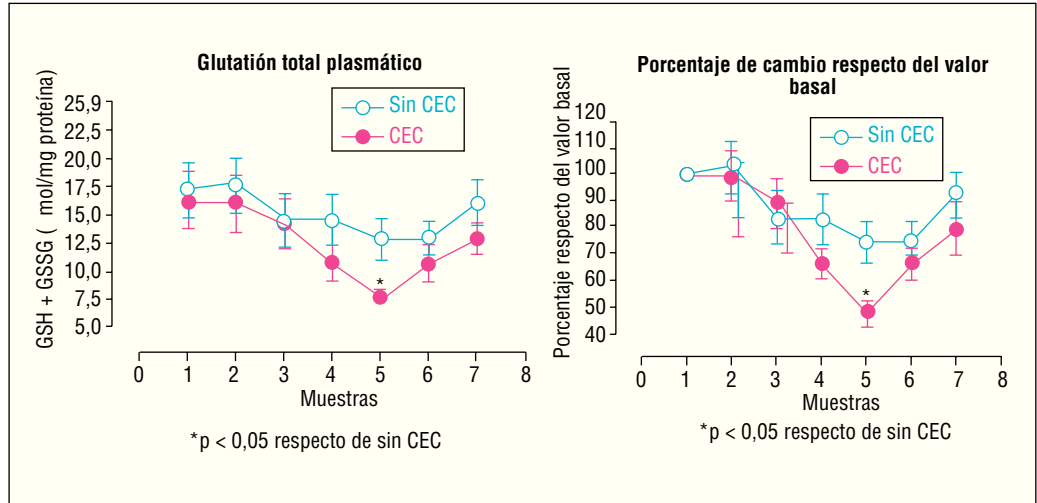
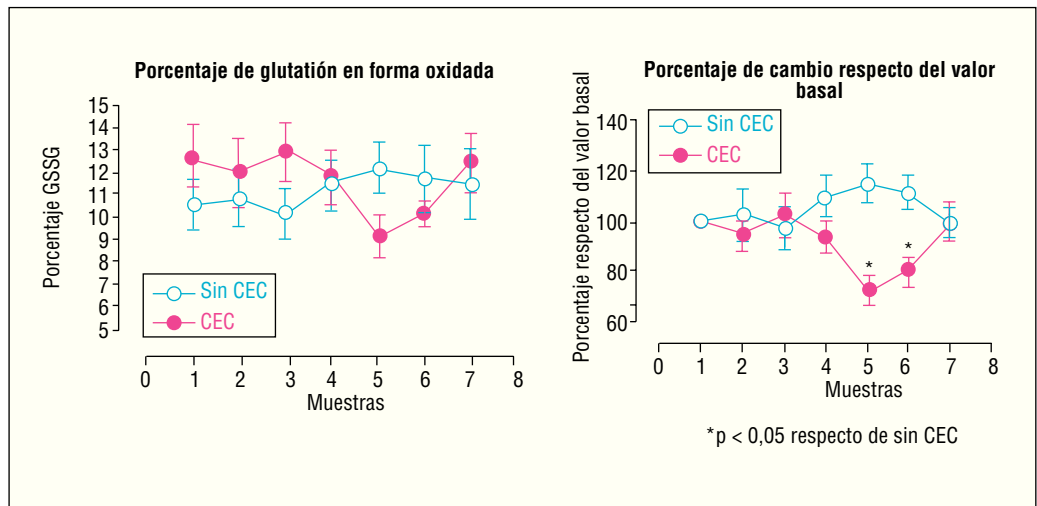


Fig. 2. Comportamiento del glutatión plasmático en forma oxidada expresado como media (\pm desviación estándar) de los valores absolutos (izquierda) y de su porcentaje respecto al basal (derecha). La tendencia es similar al glutatión total, creciente en los pacientes sin CEC, reflejando una eficaz defensa antioxidante, y descendente en los pacientes con CEC por la incapacidad para hacer frente a la agresión quirúrgica. CEC: circulación extracorpórea; GSSG: glutatión oxidado.



mente también con arterial radial. Los resultados se resumen en la tabla 1. Los tiempos parciales de isquemia para el pontaje de cada arteria no se recogieron en el grupo sin CEC. En un paciente sin CEC se empleó también láser de CO₂ durante el mismo procedimiento y en 6 con CEC se realizó reemplazo valvular concomitante.

Aparecieron complicaciones mayores en una proporción similar de ambos grupos y éstas se resolvieron con facilidad en la mayoría de los casos. Un paciente falleció el día 13 tras una intervención sin CEC; tenía coronarias nativas finas y disfunción ventricular izquierda basal (fracción de eyección del 46%), y presentó un infarto agudo perioperatorio debido a injertos de mala calidad. Globalmente, el tiempo medio de ingreso en la unidad de reanimación fue superior en el grupo sin CEC ($5,0 \pm 3,1$ frente a $3,7 \pm 1,1$ días), aunque si se excluye al paciente que falleció, ambas cifras tienden a igualarse ($4,1 \pm 1,4$ frente a $3,7 \pm 1,1$ días).

Análisis de las muestras

La concentración plasmática de GT mostró un comportamiento diferencial (fig. 1). A partir de cifras similares ($16,2 \pm 2,6$ en la CEC frente a $17,2 \pm 2,4$ mol/min sin CEC), en los pacientes con CEC disminuyó progresivamente hasta alcanzar un máximo de inhibición en el momento de la perfusión (muestra 5). Esta tendencia se apuntó en los operados sin bomba, aunque fue menos evidente. La reducción del GT podría sugerir un menor arsenal defensivo antioxidante en los pacientes con CEC, o bien podría deberse a que se consumió tratando de compensar la hiperproducción de peróxidos causada por la intervención quirúrgica.

Para dilucidarlo se determinó el porcentaje de este glutatión que pasó a GSSG (fig. 2). En los operados sin bomba se incrementó el porcentaje de GSSG plasmático y de su cambio respecto al valor basal, mientras disminuyó en los que recibieron CEC.

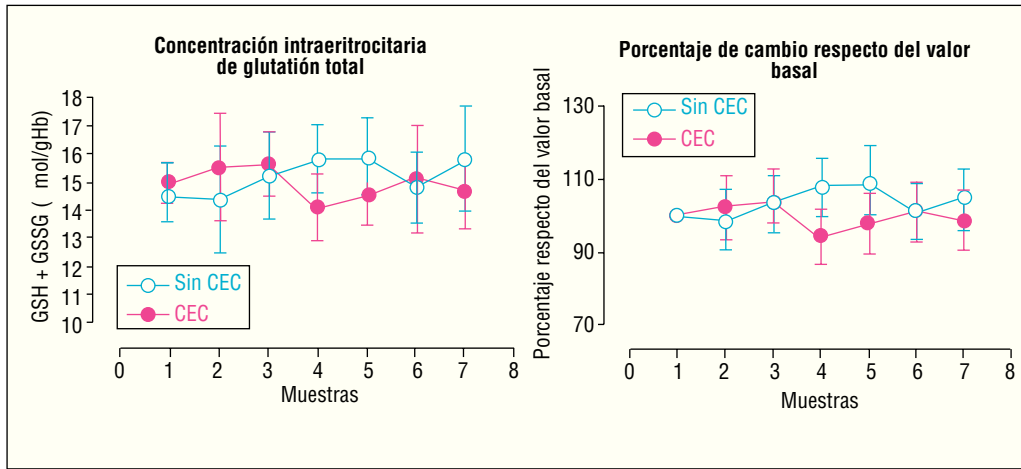


Fig. 3. Porcentaje de glutatión total intraeritrocitario. Se recogen la media (\pm desviación estándar) de los valores absolutos (izquierda) y de los porcentuales (derecha). Ambas cifras aumentan en los pacientes sin CEC durante la isquemia y tienen el comportamiento inverso en los pacientes con CEC (explicación en el texto). CEC: circulación extracorpórea; GSH: glutatión reducido; GSSG: glutatión oxidado.

El mismo análisis se realizó en el ámbito intraeritrocitario (figs. 3 y 4), con resultados similares a los plasmáticos. Ambas determinaciones mostraron una tendencia a la reducción en el grupo CEC. En contrapartida, en el grupo sin bomba hubo un incremento en la oxidación del glutatión sin consumo del contenido total.

En tercer lugar se analizó el comportamiento de las enzimas relacionadas con este sistema (tabla 4). No se

TABLA 4. Comportamiento de la actividad enzimática relacionada con el sistema antioxidante del glutatión^a

Muestra	Sin CEC	Con CEC
Actividad glutatión peroxidasa		
1	53,80 \pm 4,44	54,61 \pm 5,64
2	54,33 \pm 6,28	51,80 \pm 7,25
3	56,00 \pm 4,43	52,41 \pm 5,58
4	55,55 \pm 4,68	49,67 \pm 3,26
5	52,37 \pm 6,24	51,22 \pm 5,13
6	55,83 \pm 6,08	53,37 \pm 5,66
7	53,67 \pm 5,94	54,25 \pm 5,54
Actividad glutatión reductasa		
1	12,64 \pm 1,13	12,40 \pm 1,25
2	11,88 \pm 0,7	12,46 \pm 1,53
3	9,49 \pm 0,99	9,60 \pm 0,94
4	8,24 \pm 0,77	9,00 \pm 0,81
5	6,81 \pm 0,54	9,32 \pm 0,99
6	6,42 \pm 0,70	10,12 \pm 1,23
7	9,87 \pm 0,92	10,45 \pm 0,88
Actividad glutatión transferasa		
1	22,50 \pm 1,93	24,41 \pm 2,38
2	22,02 \pm 1,46	23,81 \pm 1,66
3	19,25 \pm 2,03	19,44 \pm 1,49
4	20,83 \pm 1,64	20,53 \pm 1,94
5	29,85 \pm 2,59	25,60 \pm 2,64
6	28,32 \pm 2,55	26,40 \pm 2,16
7	25,28 \pm 2,00	25,80 \pm 2,19

CEC: circulación extracorpórea.

^aSe recogen los valores de las 3 principales enzimas implicadas y se expresan como media \pm desviación estándar en mol/min.

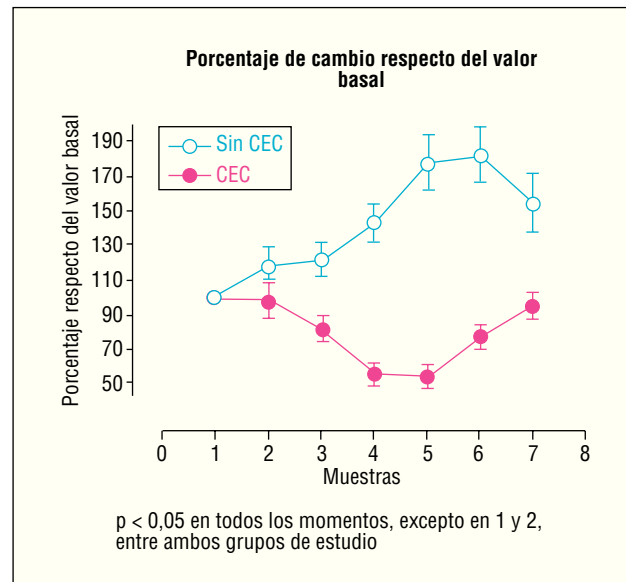


Fig. 4. Porcentaje de glutatión oxidado intraeritrocitario expresado mediante media \pm desviación estándar. De forma similar a las anteriores determinaciones, se observó un incremento en el grupo sin CEC, con marcado descenso en los pacientes con CEC durante la isquemia. CEC: circulación extracorpórea.

registraron cambios significativos en la actividad de GSHpx y GSHTf durante la intervención; en cambio, se observó una reducción de la actividad GSSGrd que se puede explicar como un intento de mantener el glutatión en forma oxidada (para una mayor defensa). Tampoco hubo diferencias significativas entre ambos grupos, aunque la tendencia fue ligeramente más acusada en la disminución de la GSSGrd en los pacientes sin CEC.

Por último, los coeficientes de asociación calculados para el antecedente de infarto, la cirugía combinada y el coeficiente de correlación para la fracción de eyección no resultaron significativos.

DISCUSIÓN

La agresión quirúrgica del miocardio provoca casi inevitablemente una elevación de los marcadores generales de inflamación y de otros parámetros específicos, como son la isoenzima MB de la creatinina (CK-MB) o la troponina^{5,16,17,23,25-28,36}. Estos hallazgos son comunes a todas las operaciones de cirugía cardíaca, incluso en los casos no complicados y en ausencia de signos de infarto de miocardio^{17,37}. En sentido genérico, la intensidad y las características de esta respuesta pueden depender del tipo de intervención (con o sin CEC) y, en teoría, es más intensa en los casos con CEC^{14,16,25-27,36}; de hecho, en las primeras publicaciones se comunicaron concentraciones plasmáticas más elevadas de los marcadores de lesión miocárdica en los pacientes operados con bomba^{17,36}. Sin embargo, en estudios posteriores^{23,25} se obtuvieron resultados dispares que los invalidaron como indicadores fehacientes de daño miocárdico y obligaron a buscar otros más fiables. Así surgió el interés por la medida del estrés oxidativo y la defensa antioxidante, pues su estado condiciona la evolución posterior del paciente y la aparición de potenciales complicaciones^{11,15,19,21,38}.

Hasta la actualidad, la mayor información publicada sobre los fenómenos de estrés oxidativo en cirugía cardíaca^{19,22,38} y, sobre todo, la concerniente a la defensa antioxidante se refiere a los procedimientos que emplean CEC, y no es sólo por la más larga historia de esta forma de intervención. La justificación de estas alteraciones parece fácil, ya que el circuito de CEC implica pinzamiento aórtico (y, en consecuencia, isquemia cardíaca), lesiones mecánicas sobre los elementos sanguíneos, hipotermia con parada cardiopléjica y sustitución del flujo sanguíneo pulsátil por un flujo continuo de baja presión y características no fisiológicas. En estas circunstancias se liberan radicales libres de oxígeno^{5,6,8,10,13,17} del mismo modo que se elevan otros parámetros de inflamación. Además, se observan elevadas concentraciones plasmáticas e intracelulares de los productos derivados de la oxidación^{18,29}, así como un aumento de la actividad enzimática implicada^{19,34,35}. Un dato adicional es que los cambios oxidativos transcurren siguiendo una clara secuencia temporal en torno al tiempo de isquemia^{18,29,35}, alcanzándose un punto crítico precisamente al inicio de la reperfusión⁸. Es más, mientras que la peroxidación lipídica se normaliza a la mañana siguiente tras la intervención^{17,19,29}, la defensa antioxidante permanece en este momento suprimida^{29,39} o, en todo caso, en valores inferiores a los parámetros de oxidación, lo que traduce una agresión manifiesta que agota los sistemas defensivos.

En relación con la actividad enzimática implicada, la información publicada es muy heterogénea³⁴⁻³⁶ y no permite trazar patrones de comportamiento más o menos agresivos. Suele destacarse el comportamiento de

la GSHpx^{19,28,30,31}. En todo caso, en nuestra serie, ninguna de las enzimas analizadas se modificó de manera importante, lo que atribuimos al tamaño muestral reducido.

Por otro lado, en las operaciones sin CEC no está tan claro el mecanismo de lesión isquémica. En teoría, cuando se obvia la bomba, todos sus efectos se evitan⁴⁰; no se producen clampaje aórtico, parada cardiopléjica ni flujo de perfusión continuo, de tal forma que el fenómeno de isquemia-reperfusión podría quedar restringido a cada arteria que se «estabiliza» cuando va a ser revascularizada y, *a priori*, cabría esperar menores daños. En contrapartida, la manipulación y el volteo del corazón para acceder e implantar los puentes en las arterias coronarias situadas en las caras posterior y lateral del corazón podrían determinar la torsión del pedículo vascular y causar una isquemia importante que contrarresta este beneficio. Es más, no disponemos de suficiente evidencia científica que avale uno u otro supuesto. Lo que sí parece claro es que la agresión es menor^{24,25,41} y, paralelamente, la defensa antioxidante no se ve tan mermada o, cuando menos, no superada por los agentes oxidantes. Con ello, la morbilidad de esta cirugía se reduce^{26,27,41}.

Nuestros resultados fueron acordes con estos planteamientos y esbozaron diferencias a favor de la cirugía sin CEC, de manera que el *bypass* aortopulmonar induce gran formación de radicales libres que llegan a superar los sistemas antioxidantes y determinan una situación resultante de estrés oxidativo, mientras que las intervenciones sin bomba permiten una defensa antioxidante más activa y eficaz (figs. 1 a 4). Aunque aún no se han publicado nuestros datos de peroxidación lipídica, debemos mencionar que se correlacionaron con los hallazgos del presente trabajo (mayor peroxidación en el grupo CEC). Las cifras de GT y GSSG plasmáticos mostraron, por un lado, que los pacientes con CEC no estaban ejerciendo una defensa antioxidante efectiva (definida como la transformación de la forma reducida en oxidada). Por otro, en los pacientes operados sin bomba se gastó menos glutatión que en el grupo con CEC y, además, se gastó en una defensa activa antioxidante. Por tanto, los pacientes operados sin bomba presentaron un mejor perfil antioxidante plasmático que los sometidos a CEC. Igualmente, la reducción de la concentración eritrocitaria en los pacientes con CEC expresa la ineficacia de este sistema antioxidante, mientras que su aumento en los pacientes sin CEC indica una clara defensa antioxidante activa frente a la producción de radicales libres.

En otro orden de cosas, las diferencias encontradas en el estado oxidativo en las dos formas de cirugía se han intentado atribuir a diversas condiciones externas³. Diferentes autores han intentado, con éxito variable, relacionar las respuestas inflamatorias más acusadas y la aparición de complicaciones con factores como el tabaco, el alcohol, la edad^{3,4,42,43}, la disfunción ventricular

izquierda sistólica^{43,44}, la diabetes mal controlada^{3,45,46}, la extensión de la cardiopatía isquémica⁴⁷ o la inestabilidad hemodinámica al inicio de la intervención⁴⁸. En general se acepta que una adecuada evaluación preoperatoria del riesgo permite estimar con acierto la morbimortalidad⁴⁹⁻⁵¹. En todo caso, la más reducida contractilidad en los pacientes sin CEC haría presuponer peores resultados en términos de defensa antioxidante^{43,44}, y este dato fue contrario a nuestros hallazgos, lo que sugiere que se debe buscar una explicación directamente asociada con la intervención.

En relación con los factores operatorios propiamente dichos, en nuestro caso descartamos la potencial influencia del tratamiento anestésico por haberse empleado en todos los pacientes. Casi con seguridad, la duración de la isquemia o el tiempo de CEC son los factores diferenciales más evidentes y probablemente los únicos que se pueden justificar con facilidad. Se ha demostrado una correlación positiva entre el tiempo de CEC y la liberación de radicales libres de oxígeno o las concentraciones postoperatorias de CK-MB⁵, y entre los tiempos más prolongados y las tasas más altas de complicaciones⁴³. En definitiva, son las características propias de cada procedimiento, cuyo mecanismo de lesión hemos expuesto, las que mejor explican las diferencias encontradas. Si bien es cierto que no disponemos de los tiempos parciales de isquemia, la lógica nos permite presuponer que la suma de tiempos parciales en el grupo sin CEC será inferior a la registrada en las intervenciones con CEC. Por otro lado, la bibliografía sobre la cirugía valvular es discordante^{38,43}, aunque en nuestro caso, y en contra de lo esperado, la cirugía combinada *per se* no se asoció con una peor defensa antioxidante ni estos pacientes evolucionaron comparativamente peor.

Por último, destacamos las 2 limitaciones esenciales del trabajo. Primero, el reducido tamaño muestral. Probablemente un mayor número de pacientes permitirá acentuar las diferencias encontradas (aunque en algunos puntos ya son significativas) y diluirá datos como la mortalidad registrada que, con sólo 1 caso, se eleva al 10% de su grupo. Por ello, las cifras de morbimortalidad registradas no nos parecen desalentadoras, pues muchas de las incidencias se resolvieron con prontitud, como lo demuestran los días de estancia en la unidad de reanimación, inferior al promedio de 4-5 días registrado en España en los últimos años⁴³.

En segundo lugar, apenas hemos mencionado la evolución posterior al alta de la unidad de reanimación. Creemos que éste debe ser el objeto de un estudio diferente y preferimos restringir el análisis a la intervención y el postoperatorio más inmediato.

CONCLUSIONES

En nuestra serie hubo diferencias en el comportamiento del sistema del glutatión, de forma que los pa-

cientes intervenidos sin CEC mostraron un mejor perfil antioxidante. Esto puede significar que la cirugía cardíaca sin bomba resulta menos agresiva para el miocardio.

BIBLIOGRAFÍA

- Romero D, Bueno J. Radicales libres de oxígeno y antioxidantes en Medicina. Rev Clin Esp. 1989;184:345-6.
- Weinbrenner T, Cladellas M, Isabel Covas M, Fito M, Tomás M, Senti M, et al. High oxidative stress in patients with stable coronary heart disease. Atherosclerosis. 2003;168:99-106.
- Trevisan M, Browne R, Ram M, Muti P, Freudenheim J, Carosella AM, et al. Correlates of markers of oxidative status in the general population. Am J Epidemiol. 2001;154:348-56.
- Block G, Dietrich M, Norkus EP, Morrow JD, Hudes M, Caan B, et al. Factors associated with oxidative stress in human populations. Am J Epidemiol. 2002;156:274-85.
- Clermont G, Vergely C, Jazayeri S, Lahet JJ, Goudeau JJ, Lecour S, et al. Systemic free radical activation is a major event involved in myocardial oxidative stress related to cardiopulmonary bypass. Anesthesiology. 2002;96:80-7.
- McCord JM. Oxygen-derived free radicals in post-ischemic tissue injury. N Engl J Med. 1985;312:159-63.
- Kloner RA, Przyklenk K, Whittaker P. Deleterious effects of oxygen radicals in ischemia-reperfusion: resolved and unresolved issues. Circulation. 1989;80:1115-27.
- Bolli R. Mechanism of myocardial «stunning». Circulation. 1990;82:723-38.
- Forman MB, Virmani R, Puett DW. Mechanisms and therapy of myocardial reperfusion injury. Circulation. 1990;81 Suppl IV:69-78.
- Ambrosio G, Chianello M. Can free radicals explain reperfusion damage? Cardiovasc Drug Ther. 1998;2:609-14.
- Weman SM, Karhunen PJ, Penttilä A, Jarvinen AA, Salminen US. Reperfusion injury associated with one-fourth of deaths after coronary bypass grafting. Ann Thorac Surg. 2000;70:807-12.
- Hearse DJ, Bolli R. Reperfusion-induced injury: manifestations, mechanisms and clinical relevance. Cardiovasc Res. 1992;26:101-8.
- Butler J, Rocker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg. 1993;55:52-9.
- Taylor KM. SIRS: the systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. Ann Thorac Surg. 1996;61:1607-8.
- Czerny M, Baumer H, Kilo J, Lassnigg A, Hamwi A, Vukovich T, et al. Inflammatory response and myocardial injury following coronary artery bypass. Eur J Cardiothorac Surg. 2000;17:737-42.
- Inselmann G, Kohler K, Lange V, Silber R, Nellesen U. Lipid peroxidation and cardiac troponin-T release during routine cardiac surgery. Cardiology. 1998;89:124-9.
- Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. Anesthesiology. 2002;97:215-52.
- Inal M, Alatas O, Kural T, Sevin B. Oxygen free radicals in erythrocytes during open heart operation. J Cardiovasc Surg. 1994;35:147-50.
- Ochoa JJ, Vilchez MJ, Ibáñez S, Huertas JR, Palacio MA, Muñoz-Hoyos A. Oxidative stress is evident in erythrocytes as well as plasma in patients undergoing heart surgery involving cardiopulmonary bypass. Free Radic Res. 2003;37:11-7.
- Bedi HS, Suri A, Kalkat MS, Sengar BS, Mahajan V, Chawla R, et al. Global myocardial revascularization without cardiopulmonary bypass using innovative techniques for myocardial stabilization and perfusion. Ann Thorac Surg. 2000;69:156-64.

21. Kshetry VR, Flavin TF, Emery RW, Nicoloff DM, Arom KV, Petersen RJ. Does multivessel, off-pump coronary artery bypass reduce postoperative morbidity? *Ann Thorac Surg.* 2000;69:1725-30.
22. Biglioli P, Cannata A, Alamanni F, Naliato M, Porqueddu M, Zanobini M, et al. Biological effects of off-pump vs on-pump coronary artery disease: focus on inflammation, hemostasis and oxidative stress. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;24:260-9.
23. Fransen E, Maessen J, Dentener M, Senden N, Gestes G, Buurman W. Systemic inflammation present in patients undergoing CABG without extracorporeal circulation. *Chest.* 1998;113:1290-5.
24. Wildhirt SM, Schulze C, Conrad N, Reichenspurner H, Von Ritter C, Reichart B. Reduced myocardial cellular damage and lipid peroxidation in off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting. *Eur J Med Res.* 2000;101:1019-26.
25. Valley MP, Bannon PG, Kritharides L. The systemic inflammatory response syndrome and off-pump cardiac surgery. *Heart Surg Forum.* 2001;4 Suppl 1:7-13.
26. Ascione R, Loyd CT, Underwood MJ, Lotto A, Pitsis A, Angelini GD. Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:1198-204.
27. Brasil LA, Gomes WJ, Salomao R, Buffolo E. Inflammatory response after myocardial revascularization with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1998;66:56-9.
28. Struber M, Cremer JT, Gohrbandt B, Hagl C, Jankowski M, Volker B, et al. Human cytokine responses to coronary artery bypass grafting with and without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1999;68:1330-5.
29. Starkopf J, Zilmer K, Vihalemm T, Kullisaar M, Zilmer M, Samarutell J. Time course of oxidative stress during open-heart surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;29:181-6.
30. Paglia D, Valentine W. Studies on quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med.* 1967;70:158-69.
31. Raes M, Michiels C, Remacle J. Comparative study of the enzymatic defence systems against oxygen-derived free radicals: the key role of glutathione peroxidase. *Free Radic Biol Med.* 1987;3:3-7.
32. Ferrari R, Curello S, Ceconi C. Alterations of glutathione status during myocardial ischemia and reperfusion. En: Singal P, editor. *Oxygen radicals in the pathophysiology of the heart diseases.* Massachusetts: Kluwer Academic Press; 1988. p. 145-60.
33. Blaustein A, Deneke SM, Stolz RI, Baxter D, Healey N, Fanburg BL. Myocardial glutathione depletion impairs recovery after short periods of ischemia. *Circulation.* 1989;80:1449-57.
34. Aceto A, Mezzetti A, Di Ilio C, Calafiore AM, De Cesare D, Bosco G, et al. Effect of ischaemia-reperfusion on glutathione peroxidase, glutathione reductase and glutathione transferase activities in human heart protected by hypothermic cardioplegia. *Free Radic Res Commun.* 1990;8:85-91.
35. Inal M, Alatas O, Kanbak G, Akyuz F, Sevin B. Changes of antioxidant enzyme activities during cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Surg.* 1999;40:373-6.
36. Krejca M, Skiba J, Szmaga P, Gburek T, Bochenek A. Cardiac troponin T release during coronary surgery using intermittent cross-clamp with fibrillation, on-pump and off-pump beating heart. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999;16:337-41.
37. de Castro J, Vázquez S, Velayos C, Herranz J, Almería C, Iloro MI. Troponina cardíaca en el infarto de miocardio perioperatorio tras cirugía de revascularización coronaria. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:245-50.
38. Ochoa JJ, Vilchez MJ, Mataix J, Ibañez-Quiles S, Palacios MA, Muñoz-Hoyos A. Oxidative stress in patients undergoing cardiac surgery: comparative study of revascularization and valve replacement procedures. *J Surg Res.* 2003;111:248-54.
39. Tritto I, Duilio C, Santoro G, Elia PP, Cirillo P, De Simone C, et al. A short burst of oxygen radicals at reflow induces sustained release of oxidized glutathione from postischemic hearts. *Free Radic Biol Med.* 1998;24:290-7.
40. Biagiolo B, Scolletta S, Marchetti L, Tabucchi A, Carlucci F. Relationships between hemodynamic parameters and myocardial energy and antioxidant status in heart transplantation. *Biomed Pharmacother.* 2003;57:156-62.
41. Matata BM, Sosnowski AW, Galinanes M. Off-pump bypass graft operation significantly reduces oxidative stress and inflammation. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:785-91.
42. Herreros JM. Cirugía cardíaca en la tercera edad. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:1114-6.
43. Rodríguez R, Torrents A, García P, Ribera A, Penmayer G, Moradi M, et al. Cirugía cardíaca en el anciano. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:1159-68.
44. Deng MC, Dasch B, Erren M, Mollhoff T, Scheld HH. Impact of left ventricular dysfunction on cytokines, hemodynamics, and outcome in bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1996;62:184-90.
45. Matata BM, Galinanes M. Cardiopulmonary bypass exacerbates oxidative stress but does not increase proinflammatory cytokine release in patients with diabetes compared with patients without diabetes: regulatory effects of exogenous nitric oxide. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;120:1-11.
46. González-Santos JM, Castaño M. Cirugía de revascularización coronaria en el paciente diabético. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:1311-22.
47. Bridges AB, Scott NA, Pringle TH, McNeill GP, Belch JJ. Relationship between the extent of coronary artery disease and indicators of free radical activity. *Clin Cardiol.* 1992;15:169-74.
48. Bams JL, Mariani MA, Groeneveld AB. Predicting outcome after cardiac surgery: comparison of global haemodynamic and tonometric variables. *Br J Anaesth.* 1999;82:33-7.
49. Álvarez M, Colmenero M, Martín P, Prades I, Moreno E, González-Molina M, et al. ¿Se puede identificar mediante el EuroSCORE a los pacientes con mortalidad mínima en cirugía cardíaca? *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:682-6.
50. Gersak B, Sutlic Z. Aortic and mitral valve surgery on the beating heart is lowering cardiopulmonary bypass and aortic cross clamp time. *Heart Surg Forum.* 2002;5:182-6.
51. Palma-Ruiz M, García Dueñas L, Rodríguez-González A, Sarría-Santamera A. Análisis de la mortalidad intrahospitalaria de la cirugía de revascularización coronaria. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:687-94.