

# Asociación de valores de proteína C reactiva preoperatoria con complicaciones en el posoperatorio de cirugía cardiovascular

SILVINA V. WALDMAN, ROSANA POGGIO, LAURA R. CARRIZO, WALTER RODRÍGUEZ, MIGUEL SELLANES, HUGO GRANCEL<sup>MTSAC</sup>, CLAUDIO E. PENSA<sup>MTSAC</sup>, MARIANA CARNEVALINI, HERNÁN COHEN ARAZI<sup>MTSAC</sup>

Recibido: 23/03/2010  
Aceptado: 17/05/2010

## Dirección para separatas:

Dr. Hernán Cohen Arazi  
FLENI  
Montañeses 2325  
(1428) Buenos Aires, Argentina  
Tel. 54 (011) 5777-3200  
Fax: 54 (011) 5777-3209  
e-mail: carazi@fleni.org.ar

## RESUMEN

### Introducción

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica es una complicación frecuente en el posoperatorio de cirugía cardíaca, que puede evolucionar con shock vasopléjico y los casos más graves pueden derivar en falla de uno o más órganos. Se describieron predictores en el preoperatorio y el perioperatorio asociados con esta complicación; sin embargo, un estado de inflamación subclínico en la etapa preoperatoria, no detectado por estudios de rutina, podría relacionarse con la respuesta inflamatoria desencadenada en el posoperatorio. Niveles elevados de proteína C reactiva (PCR), un parámetro de inflamación en diferentes escenarios clínicos y que se asocia con el pronóstico de diversas patologías cardiovasculares, podrían predecir el síndrome.

### Objetivo

Evaluar la contribución de la elevación de los niveles preoperatorios de proteína C reactiva para predecir el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y sus complicaciones posoperatorias en cirugía cardíaca.

### Material y métodos

Se incluyeron 169 pacientes consecutivos, prospectivos (77,3% hombres, edad  $61,1 \pm 15,9$ , Euroscore 9,46 [DE 12,7]) sometidos a cirugía cardíaca entre abril de 2007 y diciembre de 2008. Se determinó el nivel de PCR en todos los pacientes. El punto final combinado incluyó síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y su asociación con fibrilación auricular, insuficiencia renal, shock o muerte.

### Resultados

Ochenta y siete pacientes (54%) desarrollaron el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y 50 pacientes (31%) presentaron el punto final combinado. La mortalidad intrahospitalaria fue del 5,6% (9 pacientes).

Ajustados por variables preoperatorias e intraoperatorias, los niveles preoperatorios de PCR  $\geq 2$  mg/dl se asociaron independientemente con el punto final combinado (OR 2,95, IC 95% 1,20-7,23;  $p < 0,018$ ), con la evolución con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) (OR 2,46, IC 95% 1,17-5,15;  $p < 0,000$ ), SRIS combinado con insuficiencia renal (OR 5,10, IC 95% 1,48-17,58;  $p < 0,010$ ), SRIS combinado con shock (OR 6,50, IC 95% 1,59-27,34;  $p < 0,005$ ), SRIS combinado con fibrilación auricular (OR 3,51, IC 95% 1,14-10,79;  $p < 0,028$ ), insuficiencia renal (OR 2,91, IC 95% 1,19-7,12;  $p < 0,019$ ) y shock (OR 4,13, IC 95% 1,25-13,60;  $p < 0,020$ ).

### Conclusiones

Los niveles preoperatorios de PCR  $\geq 2,0$  mg/dl pueden predecir el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con insuficiencia renal, fibrilación auricular, shock y muerte en el posoperatorio de cirugía cardíaca.

REV ARGENT CARDIOL 2010;78:492-498.

**Palabras clave** > Cirugía torácica - Proteína C reactiva - Inflamación - Complicaciones posoperatorias

### Abreviaturas >

ACV	Accidente cerebrovascular	IR	Insuficiencia renal
CEC	Circulación extracorpórea	PCR	Proteína C reactiva
CRM	Cirugía de revascularización miocárdica	PVC	Presión venosa central
DDVI	Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo	SRIS	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
FA	Fibrilación auricular	TAS	Tensión arterial sistólica
FR	Frecuencia respiratoria		

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) es una complicación frecuente en el posoperatorio de cirugía cardíaca (1-4) que puede evolucionar con shock vasopléjico en el 8-12% de los pacientes. (5) Los casos más graves pueden derivar en falla de uno o más órganos, lo que se asocia con una mortalidad elevada. (3)

Se describieron predictores en el preoperatorio y el perioperatorio relacionados con esta complicación, entre ellos factores genéticos, (6) la condición clínica previa, drogas administradas en la etapa preoperatoria (7) y detalles técnicos de la cirugía. (8, 9)

Sin embargo, un estado de inflamación subclínico en la etapa preoperatoria, no detectado por estudios de rutina, podría relacionarse con la respuesta inflamatoria desencadenada en el posoperatorio y con las complicaciones que ocurren en la evolución. (10)

La proteína C reactiva (PCR) elevada es un parámetro de inflamación en diferentes escenarios clínicos y se asocia con el pronóstico de diversas patologías cardiovasculares. (11-17) En cirugía cardíaca existen resultados controversiales con respecto al papel de la PCR como predictor de riesgo. (14, 16, 18, 19)

Este estudio evalúa si los niveles preoperatorios de PCR se asocian con la evolución a SRIS y complicaciones en el posoperatorio de cirugía cardíaca de manera independiente de otros predictores previamente descriptos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se seleccionaron prospectivamente los pacientes a los que se les realizó cirugía cardíaca entre abril de 2007 y diciembre de 2008 en nuestra institución.

Se incluyeron todos los pacientes mayores de 18 años tratados con cirugía cardíaca electiva.

Se excluyeron las pacientes embarazadas, aquellos con diagnóstico de endocarditis infecciosa, los pacientes con marcadores clínicos o de laboratorio de infección activa, requerimiento de cirugía de emergencia por disección aórtica y los sometidos a cirugía de trasplante cardíaco.

A todos los pacientes se les realizó un examen de laboratorio dentro de las 24 horas previas a la cirugía que incluía estudios de rutina con evaluación de la función renal, coagulograma, hepatograma y PCR. La determinación del valor de PCR se realizó mediante inmunoensayo por polarización de fluorescencia de sensibilidad intermedia (Abbott Diagnostics®, Chicago, Illinois).

Se eligió un punto final primario combinado de SRIS asociado con fibrilación auricular (FA), shock, insuficiencia renal (IR) o muerte. Se definieron como puntos finales secundarios la asociación de SRIS con FA, SRIS con shock, SRIS con IR y SRIS con muerte, así como cada uno de estos eventos en forma individual.

Se definió SRIS de acuerdo con la presencia de dos o más de los siguientes criterios (20): temperatura mayor de 38 °C o menor de 36 °C, taquicardia (FC > 90 lpm), taquipnea (FR > 20/min) con hipocapnia ( $PCO_2 < 32$  mm Hg) y alteraciones del recuento leucocitario ( $GB > 12.000/mm^3$  o  $< 4.000/mm^3$  o 10% de formas inmaduras), con requerimiento de noradrenalina  $\geq 0,5 \mu g/kg/min$ . (21)

Se consideró FA posoperatoria como punto final cuando se diagnosticó por telemetría o electrocardiograma, con una

duración mayor de 1 hora o requerimiento de cardioversión eléctrica o farmacológica, sin causas secundarias que la justifiquen (anemia, trastornos electrolíticos, bolo de droga adrenérgica), durante la internación.

Para la definición de IR se utilizaron los criterios de la Acute Kidney Injury Network, (22) que la define como la reducción aguda (dentro de las 48 horas) de la función renal, diagnosticada por un aumento absoluto de la creatinina sérica  $\geq 0,3$  mg/dl, o mayor del 50% (1,5 veces) respecto del valor basal, o reducción en la diuresis a  $< 0,5$  ml/kg/h por más de 6 horas, a pesar de una hidratación y una presión venosa central (PVC) adecuadas.

El shock vasopléjico se definió según: presión arterial media  $< 50$  mm Hg o tensión arterial sistólica (TAS)  $< 80$  mm Hg y PVC  $< 5$  mm Hg, a pesar de hidratación adecuada, sumado a la infusión intravenosa de noradrenalina en dosis mayores de  $0,5 \mu g/kg/min$ , o el requerimiento de una segunda droga vasopresora en pacientes con perfusión periférica adecuada. En caso de que contara con catéter de Swan-Ganz se consideró shock vasopléjico cuando el índice cardíaco fue  $> 2,5$  L/min-1m<sup>2</sup>, con presión capilar pulmonar  $< 10$  mm Hg y resistencias vasculares sistémicas  $< 800$  dinas.s-1cm<sup>-5</sup>. (23)

## Análisis estadístico

Las variables continuas con distribución normal se presentan como medias  $\pm$  desviación estándar; para las comparaciones se utilizó la prueba de la t. Las variables continuas con distribución asimétrica se expresan como mediana y rango intercuartil y para las comparaciones se utilizó el Wilcoxon *signed-rank test* (entre sujetos) y la prueba de Kruskal-Wallis y el Wilcoxon *rank-sum test* (entre grupos). La normalidad se analizó mediante histograma, la relación entre la media y la mediana, los valores de oblicuidad (*skewness*) y de curtosis (*kurtosis*) y la prueba de Wilk-Shapiro.

El análisis de regresión se inició con un modelo de regresión simple para obtener los coeficientes crudos. En el caso de variables continuas se controló el supuesto de linealidad.

Luego se seleccionaron las variables a incluir en el modelo múltiple con un modelo parsimonioso debido al n pequeño. Para la selección inicial se adoptó un criterio amplio (con una  $p < 0,25$ ). En el modelo final, la  $p < 0,05$  se consideró como indicativa de significación estadística.

Una vez seleccionadas las variables, que se incluyeron en forma manual con pasos hacia adelante, verificando cada una, al finalizar el modelo se reintrodujeron para asegurar que no eran confundidoras, especialmente en el caso de las variables biológicamente importantes. Cada una se evaluó mediante las pruebas de Wald, LR y la variación del coeficiente con respecto al estimado para esa variable en el modelo simple.

En el caso de variables continuas se evaluó linealidad con métodos gráficos.

Todos los análisis se realizaron con el *software* STATA 9.0 (STATA Corporation, College Station, TX®).

En adición al análisis de PCR como una variable continua, la cohorte se dividió en niveles bajos o elevados de PCR. El punto de corte de PCR se determinó en 2 mg/dl, que fue el valor que mejor discriminó el riesgo del evento primario por curva ROC, con una sensibilidad del 65% y una especificidad del 74%.

Asimismo, el valor de PCR preoperatoria se dividió en cuartiles para evaluar su asociación con el punto final combinado.

## RESULTADOS

De los 176 pacientes que ingresaron para cirugía cardiovascular, se excluyeron 7 (2 con diagnóstico de endocarditis infecciosa, 3 con diagnóstico de disección aórtica, 2 en emergencia de trasplante cardíaco). En

total se incluyeron 169 pacientes. Las características clínicas de la población estudiada se presentan en la Tabla 1 (global).

En el 39,1% (66 pacientes) se realizó cirugía de revascularización miocárdica (CRM), en el 32% (54 pacientes) procedimientos valvulares, en el 18,3% (31 pacientes) procedimientos combinados valvulares y de revascularización y en el 10,8% (18 pacientes) cirugías de cardiopatías congénitas o cirugías de la aorta ascendente. Se utilizaron los puntajes de riesgo de Parsonnet y el Euroscore con una media de 16 y 9,46, respectivamente.

La mortalidad intrahospitalaria fue del 5,6% (9 pacientes). El 54% de los pacientes presentó SRIS (87 pacientes), el 28,4% evolucionó con FA (48 pacientes), el 32,5% con IR (55 pacientes) y el 10,6% tuvo diagnóstico de shock (18 pacientes).

El mejor punto de corte que discriminó al grupo con una tasa mayor de eventos en nuestra población fue un nivel preoperatorio de PCR de 2 mg/dl. Los pacientes con PCR  $\geq$  2 mg/dl tenían más antecedentes de accidente cerebrovascular (ACV) (5% vs. 15%;  $p = 0,036$ ). No se observaron otras diferencias significativas en las variables clínicas preoperatorias, la estratificación de riesgo por medio de puntajes o la medicación utilizada (Tabla 1).

En las Tablas 2 y 3 se detalla la aparición del evento final primario y de eventos secundarios según los niveles preoperatorios de PCR. En los pacientes con niveles preoperatorios de PCR  $\geq$  2 mg/dl, el punto final combinado ocurrió en el 45% (37 pacientes), a diferencia del 15% (13 pacientes) en los que presentaban PCR  $<$  2 mg/dl (OR 3,58, IC 95% 1,66-7,72;  $p < 0,000$ ). La relación entre la PCR y el evento primario se evaluó

	Global	PCR<2	PCR $\geq$ 2	p
N	169	87	82	
Edad, años (DE)	61,1 (15,9)	59,8 (18)	61,8 (14,1)	0,32
Hombres, % (n)	77,3 (128)	73,1 (65)	79,0 (63)	0,22
Parsonnet (DE)	16,0 (15,1)	14,6 (14,8)	17,8 (15,9)	0,26
Euroscore (DE)	9,46 (12,7)	7,7 (9,8)	11,7 (15,3)	0,09
Hipertensión arterial, % (n)	68 (116)	66,3 (58)	70,3 (58)	0,64
Diabetes, % (n)	17,2 (29)	20 (17)	13,6 (12)	0,35
Dislipidemia, % (n)	59,2 (100)	58,8 (52)	58 (48)	0,92
Tabaquismo, % (n)				
- Actual	13,6 (24)	8,8 (8)	19,8 (16)	0,08
- Previo	33,1 (56)	31,3 (27)	34,6 (29)	0,08
Obesidad, % (n)	47,9 (82)	45 (38)	54,3 (44)	0,47
IAM previo, % (n)	18 (30)	15,2 (13)	22 (17)	0,42
Revascularización previa				
- ATC, % (n)	10,7 (18)	10 (9)	10 (9)	0,76
- CRM, % (n)	8,9 (15)	11,3 (9)	7,5 (6)	0,78
ACV, % (n)	10,1 (17)	5 (4)	15 (13)	0,036
Enfermedad vascular periférica, % (n)	15,5 (26)	12,5 (11)	20 (15)	0,31
Insuficiencia renal crónica, % (n)	14,9 (25)	10 (9)	20 (16)	0,09
EPOC, % (n)	9,5 (16)	5 (4)	15 (12)	0,06
Medicación				
- Aspirina, % (n)	33 (56)	30 (26)	33,8 (30)	0,38
- Betabloqueantes, % (n)	54,2 (92)	50 (44)	55 (48)	0,30
- Estatinas, % (n)	41,9 (71)	37,5 (34)	45,6 (37)	0,27
DDVI, mm (n)	52,6 (7,9)	52,6 (8)	52,1 (8,1)	0,61
PCR, mg/dl (rango intercuartil)	1,8 (1,2-5,2)	1,2 (0,9-1,4)	5,2 (2,9-11)	
Tipo de cirugía				
- CRM, % (n)	39,1 (66)	33,8 (29)	40,7 (37)	0,46
- Valvular, % (n)	32 (54)	37,5 (33)	29,6 (21)	0,40
- Combinada, % (n)	18,3 (31)	17,5 (15)	18,5 (16)	0,78
- Otras, % (n)	10,7 (18)	11,3 (10)	11,1 (8)	0,82
TC, min (DE)	115,7 (58,3)	106,5 (44,1)	125,3 (69,6)	0,55

**Tabla 1.** Características poblacionales y procedimentales.

**DE:** Desviación estándar. **IAM:** Infarto agudo de miocardio. **ATC:** Angioplastia transluminal coronaria. **CRM:** Cirugía de revascularización miocárdica. **ACV:** Accidente cerebrovascular. **EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. **DDVI:** Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo. **PCR:** Proteína C reactiva. **Combinada:** Cirugía valvular asociada con revascularización. **Otras:** Cirugías de cardiopatías congénitas o cirugías de la aorta ascendente. **TC:** Tiempo de clampeo.

dividendo la muestra en cuartiles (C1-C4) de PCR. Los resultados obtenidos demuestran para el C1 (PCR < 0,9 mg/dl) un OR de 0,48 (0,22-1,05;  $p = 0,068$ ), para el C2 (1-1,9 mg/dl) un OR de 0,38 (0,16-0,92;  $p = 0,028$ ), para el C3 (2-5,4 mg/dl) un OR de 1,99 (0,73-5,42;  $p = 0,177$ ) y para el C4 (> 5,4 mg/dl) un OR de 4,87 (1,57-15,11;  $p = 0,0006$ ).

A su vez, los pacientes con niveles basales de PCR  $\geq 2$  mg/dl tuvieron más SRIS (OR 3,26, IC 95% 1,74-6,15;  $p < 0,000$ ) y fueron más frecuentes los puntos finales secundarios combinados de SRIS + FA (48,6% vs. 18,6%, OR 4,15, IC 95% 1,54-11,21;  $p < 0,005$ ), SRIS + insuficiencia renal (62,5% vs. 20,8%, OR 6,06, IC 95% 2,47-14,91;  $p < 0,000$ ), SRIS + shock (32,4% vs. 6%, OR 7,11, IC 95% 1,84-27,4;  $p < 0,004$ ) y SRIS asociado con muerte (17,2% vs. 4%, OR 1,04-29,4;  $p < 0,045$ ). Se observó también una asociación entre los niveles preoperatorios de PCR con el desarrollo de insuficiencia renal (44,4% vs. 21,3%, OR 2,76-IC 95% 1,40-5,45;  $p < 0,003$ ) y shock (17,3% vs. 5%, OR 3,85, IC 95% 1,22-12,10;  $p < 0,021$ ). Existió una tendencia no significativa a mayor mortalidad en el grupo de niveles preoperatorios de PCR  $\geq 2$  mg/dl (8,6% vs. 2,5%;  $p < 0,07$ ).

Las variables incluidas en el análisis univariado se detallan en las Tablas 1 y 2.

En la Tabla 4 se muestran las variables que en el análisis univariado para el punto final combinado alcanzaron valores de  $p$  definidos como significativos, con sus respectivos OR. Las variables asociadas en forma independiente con el punto final combinado en el análisis multivariado (Tabla 5) fueron los niveles preoperatorios de PCR (OR 3,31, IC 95% 1,41-7,74;  $p < 0,006$ ), el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo (DDVI) (OR 1,08, IC 95% 1,02-1,15;  $p < 0,025$ ) y el tiempo de clampeo (TC) expresado en minutos (OR 1,01, IC 95% 1,00-1,02;  $p < 0,030$ ).

Cuando se realizaron el análisis univariado y el multivariado de los puntos finales secundarios (véase Tabla 3), las variables que mostraron una asociación estadísticamente significativa con SRIS fueron los niveles preoperatorios de PCR (OR 2,75, IC 95% 1,36-5,55;  $p < 0,005$ ), el DDVI (OR 1,04, IC 95% 1,00-1,10;  $p < 0,046$ ) y el TC (OR 1,01, IC 95% 1,00-1,02;  $p < 0,027$ ).

Los niveles preoperatorios de PCR (OR 9,95, IC 95% 2,44-40,5;  $p < 0,01$ ), el puntaje de Parsonnet (OR 1,10, IC 95% 1,04-1,16;  $p < 0,001$ ), el antecedente de IR preoperatoria (OR 21,2, IC 95% 2,18-207,58;  $p < 0,008$ ) y el TC (OR 1,02, IC 95% 1,01-1,04;  $p < 0,005$ ) se asociaron con SRIS complicado con IR.

El nivel preoperatorio elevado de PCR fue predictor de SRIS con FA (OR 4,44 -IC 95% 1,53-12,85;  $p < 0,006$ ), junto con el tiempo de clampeo (OR 1,01, IC 95% 1,01-1,03;  $p < 0,004$ ) y se asoció de manera estadísticamente significativa el nivel preoperatorio de PCR (OR 5,96, IC 95% 1,17-30,47;  $p < 0,032$ ) con el desarrollo de SRIS + shock junto con el puntaje de Parsonnet (OR 1,06, IC 95% 1,02-1,11;  $p < 0,001$ ) y con la aparición de IR en el posoperatorio (OR 3,28,

**Tabla 2.** Evento final primario y eventos secundarios según los niveles preoperatorios de PCR.

	PCR<2	PCR $\geq$ 2	p
Combinado (SRIS + FA + IR + shock + muerte), % (n)	15 (13)	45 (37)	0,000
SRIS, % (n)	38 (33)	65,8 (54)	0,000
SRIS + FA, % (n)	18,6 (16)	48,6 (40)	0,004
SRIS + IR, % (n)	20,8 (18)	62,5 (51)	0,000
SRIS + shock, % (n)	6 (5)	32,4 (27)	0,002
SRIS + muerte, % (n)	4 (3)	17,2 (14)	0,028
FA, % (n)	26,3 (23)	30,9 (25)	0,55
IR, % (n)	21,3 (19)	44,4 (36)	0,003
Shock, % (n)	5 (4)	17,3 (14)	0,015
Muerte, % (n)	2,5 (2)	8,6 (7)	0,074

SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. FA: Fibrilación auricular. IR: Insuficiencia renal.

**Tabla 3.** Asociación entre proteína C reactiva preoperatoria  $\geq 2$  mg/dl y los puntos finales secundarios.

	OR	IC 95%	p
SRIS	3,26	1,74-6,15	< 0,000
SRIS + FA	4,15	1,54-11,21	< 0,005
SRIS + IR	6,06	2,47-14,91	< 0,000
SRIS + shock	7,11	1,84-27,4	< 0,004
SRIS + muerte	5,54	1,04-29,4	< 0,045
Muerte	3,85	0,79-18,7	< 0,094
IR	2,76	1,40-5,45	< 0,003
Shock	3,85	1,22-12,1	< 0,021

SRIS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. FA: Fibrilación auricular. IR: Insuficiencia renal.

IC 95% 1,22-8,79;  $p < 0,018$ ), junto con el puntaje de Parsonnet (OR 1,09, IC 95% 1,04-1,13;  $p < 0,000$ ) y el antecedente de IR preoperatoria (OR 74,54, IC 95% 8,64-643,37;  $p < 0,000$ ).

El desarrollo de shock en el posoperatorio se asoció en forma independiente con los niveles elevados preoperatorios de PCR (OR 4,11, IC 95% 1,08-15,63;  $p < 0,038$ ) y el tiempo de clampeo (OR 1,07, IC 95% 1,04-1,11;  $p < 0,000$ ).

## DISCUSIÓN

En este estudio, los niveles preoperatorios de PCR  $\geq 2$  mg/dl se asociaron de manera independiente con mayor riesgo de SRIS asociado con FA, IR, shock o muerte, como también con SRIS, SRIS con FA, SRIS con IR y SRIS con shock.

El SRIS es una complicación frecuente en el posoperatorio de cirugía cardíaca si se considera la clasificación de la AHA/ACC. (20) En la mayoría de los casos tiene una evolución favorable; sin embargo, 1 de

**Tabla 4.** Análisis univariado del punto final primario.

	OR	p
Edad, años	1,01/año	0,01
Hombres	1,9	0,000
Parsonnet	1,03/punto	0,042
Euroscore	1,04/punto	0,064
Hipertensión arterial	1,71	0,141
Diabetes	0,91	0,834
Dislipidemia	1,00	0,990
Tabaquismo		
- Actual	1,79	0,315
- Previo	1,08	0,829
Obesidad	1,01	0,975
IAM previo	2,61	0,092
Revascularización previa		
- ATC	0,67	0,468
- CRM	0,27	0,017
ACV	0,62	0,371
Enfermedad vascular periférica	1,59	0,383
Insuficiencia renal crónica	1,64	0,000
EPOC	1,07	0,909
Medicación, %		
- Aspirina	0,73	0,386
- Betabloqueantes	0,76	0,446
- Estatinas	0,93	0,843
DDVI, mm	1,08	0,004
PCR, mg/dl	1,04	0,001
TC, min	1,01	0,016

**IAM:** Infarto agudo de miocardio. **ATC:** Angioplastia transluminal coronaria. **CRM:** Cirugía de revascularización miocárdica. **ACV:** Accidente cerebrovascular. **EPOC:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. **DDVI:** Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo. **PCR:** Proteína C reactiva. **CRM:** Cirugía de revascularización miocárdica. **TC:** Tiempo de clampeo.

**Tabla 5.** Análisis multivariado para el punto final combinado.

	OR	IC 95%	p
PCRp, $\geq 2$ mg/dl	3,31	1,41-7,74	< 0,006
DDVI, mm	1,08	1,02-1,15	< 0,025
TC, min	1,01	1,00-1,02	< 0,030

**PCRp:** Proteína C reactiva preoperatoria. **DDVI:** Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo. **TC:** Tiempo de clampeo.

cada 10 pacientes puede presentar shock vasopléjico, que tiene una mortalidad elevada cuando genera falla esplácnica. El tratamiento con vancomicina, opiáceos, midazolam, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, bloqueantes cálcicos, heparina, milrina, isoflurano, óxido de etileno y protamina, el contacto de la sangre con el material plástico del circuito de *bypass* cardiopulmonar y la cardioplejía sanguínea, normotérmica y enriquecida son algunos de los factores predisponentes identificados. (24)

Sin embargo, la respuesta a estas noxas también puede variar entre individuos, lo que sugiere diferencias genéticas. (6)

Por otro lado, un estado de inflamación subyacente, no identificable por parámetros clínicos ni de laboratorio de rutina, puede influir en la evolución posoperatoria. (12, 18)

Entre los biomarcadores de inflamación, la PCR es el más ampliamente utilizado. (25) La especificidad de los niveles preoperatorios de PCR para predecir complicaciones en el posoperatorio de CRM con circulación extracorpórea (CEC) es controversial. (11, 12, 14, 16, 18, 19, 26, 27)

Existe evidencia de que la FA se asocia con la inflamación sistémica que ocurre en el perioperatorio de cirugía cardíaca. (25) Los niveles basales elevados de PCR pueden identificar a pacientes de riesgo alto. (28, 29) Su elevación se asocia con una incidencia alta de FA en el posoperatorio de cirugía cardiovascular (20-50%) y la FA conlleva un riesgo mayor de ACV, insuficiencia renal, prolongación de la estadía hospitalaria y mortalidad. (28, 29, 30)

Asimismo, según los criterios utilizados, entre el 3% y el 30% de los pacientes presentan disfunción renal posoperatoria; esta complicación influye en la morbimortalidad posoperatoria. A pesar de un origen multifactorial, la respuesta inflamatoria es uno de los factores asociados con esta complicación. (16) A su vez, el filtrado renal contribuye a la depuración de las citocinas inflamatorias, por lo que la disfunción renal posoperatoria puede influir en la evolución y en la magnitud de la respuesta inflamatoria y de esta forma favorecer otras complicaciones mayores, incluida la perpetuación de la disfunción renal. (16, 31) Un estudio reciente de Kim y colaboradores demostró asociación entre los niveles preoperatorios de PCR y disfunción renal en el posoperatorio. (16)

Estudios previos realizados en pacientes sometidos a cirugía torácica demostraron que los niveles preoperatorios de PCR se relacionaron con las complicaciones del posoperatorio. (32)

Resultados similares se observaron en cirugía cardiovascular con evidencia de oclusión temprana del *bypass*, (29) aumento de la incidencia de IR, (14) infecciones (4) e incluso mortalidad intrahospitalaria. (12) La mayor parte de la información proviene de pacientes sometidos a CRM, en los que la PCR predijo mortalidad a los 9 meses, pero con curvas que se separan tempranamente. (19)

En nuestro estudio, la PCR  $\geq 2$  mg/dl se asoció de manera independiente de variables preoperatorias e intraoperatorias con la aparición de complicaciones en el posoperatorio en una cohorte de pacientes sometidos a diferentes procedimientos de cirugía cardiovascular con *bypass* cardiopulmonar. El cuartil superior fue el que se asoció con mayor riesgo de aparición de eventos (OR 4,87).

#### Limitaciones

El número de pacientes resulta insuficiente para definir diferencias en mortalidad, para lo cual con una morta-

lidad esperada del 5,6% y una diferencia de riesgo del 30% entre los pacientes con PCR  $\geq 2$  y  $< 2$  y un poder de 0,8 se requeriría un n de 1.370 pacientes.

La PCR utilizada es de sensibilidad intermedia; sin embargo, estudios previos han demostrado una sensibilidad y una especificidad adecuadas de este marcador para predecir eventos cardiovasculares. (33) Asimismo, permitiría una utilización más masiva de esta medición debido a su menor costo.

## CONCLUSIONES

Los niveles de PCR preoperatoria  $\geq 2,0$  mg/dl se asociaron con un riesgo mayor de SRIS, IR, FA, shock y muerte en el posoperatorio. Se observó también mayor riesgo de insuficiencia renal y shock en pacientes con SRIS y sin este síndrome.

## SUMMARY

### Association between Preoperative C-Reactive Protein Levels with Postoperative Complications of Cardiovascular Surgery

#### Background

Systemic inflammatory response syndrome is a frequent postoperative complication of cardiovascular surgery that can develop vasoplegic shock and organ or multiorgan dysfunction in the most severe cases. Preoperative and postoperative predictors associated with this complication have been described; however, a subclinical preoperative inflammatory state, not detected by routine tests, might be related to the postoperative inflammatory response. Elevated C-reactive protein (CRP) levels, a parameter of inflammation in different clinical scenarios that is associated with the prognosis of diverse cardiovascular diseases, might predict the syndrome.

#### Objective

To evaluate the value of elevated C-reactive protein to predict systemic inflammatory response syndrome and its postoperative complications after cardiovascular surgery.

#### Material and Methods

A total of 169 consecutive patients (77.3% were men, age  $61.1 \pm 15.9$ , Euroscore 9.46 [SD 12.7]) undergoing cardiovascular surgery were prospectively included between April 2007 and December 2008. CRP levels were determined in all patients. The combined endpoint included the incidence of systemic inflammatory response syndrome and its association with atrial fibrillation, kidney failure, shock or death.

#### Results

Eighty seven patients (54%) developed systemic inflammatory response syndrome and 50 patients (31%) presented the combined endpoint. In-hospital mortality was 5.6% (9 patients).

The preoperative levels of CRP  $\geq 2$  mg/dl adjusted for preoperative and postoperative variables were independently associated with the combined endpoint (OR 2.95, 95% CI 1.20-7.23;  $p < 0.018$ ), with the development of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) (OR 2.46, 95% CI 1.17-5.15;  $p < 0.000$ ), and with the combination of SIRS and kidney failure (OR 5.10, 95% CI 1.48-17.58;  $p < 0.010$ ), SIRS and shock (OR 6.50, 95% CI 1.59-27.34;  $p < 0.005$ ), and SIRS

and atrial fibrillation (OR 3.51, 95% CI 1.14-10.79;  $p < 0.028$ ), kidney failure (OR 2.91, 95% CI 1.19-7.12;  $p < 0.019$ ) and shock (OR 4.13, 95% CI 1.25-13.60;  $p < 0.020$ ).

## Conclusions

Preoperative levels of CRP  $\geq 2.0$  mg/dl may predict the systemic inflammatory response syndrome and the systemic inflammatory response syndrome with kidney failure, atrial fibrillation, shock and death in the postoperative period of cardiovascular surgery.

**Key words** > Chest Surgery - C-Reactive Protein - Inflammation - Postoperative Complications

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997;112:676-92.
2. Rubens FD, Mesana T. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: a therapeutic overview. *Perfusion* 2004;19:S5-12.
3. Hirai S. Systemic inflammatory response syndrome after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2003;9:365-70.
4. Asimakopoulos G. Systemic inflammation and cardiac surgery: an update. *Perfusion* 2001;16:353-60.
5. Egi M, Bellomo R, Langenberg C, Haase M, Haase A, Doolan L, et al. Selecting a vasopressor drug for vasoplegic shock after adult cardiac surgery: a systematic literature review. *Ann Thorac Surg* 2007;83:715-23.
6. Tomasdottir H, Hjartarson H, Ricksten A, Wasslavik C, Bengtsson A, Ricksten SE. Tumor necrosis factor gene polymorphism is associated with enhanced systemic inflammatory response and increased cardiopulmonary morbidity after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2003;97:944-9.
7. Kilger E, Weis F, Briegel J, Frey L, Goetz AE, Reuter D, et al. Stress doses of hydrocortisone reduce severe systemic inflammatory response syndrome and improve early outcome in a risk group of patients after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2003;31:1068-74.
8. Royston D. Preventing the inflammatory response to open-heart surgery: the role of aprotinin and other protease inhibitors. *Int J Cardiol* 1996;53:S11-37.
9. Larmann J, Theilmeier G. Inflammatory response to cardiac surgery: cardiopulmonary bypass versus non-cardiopulmonary bypass surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2004;18:425-38.
10. Magovern JA, Singh D, Teekell-Taylor L, Scalise D, McGregor W. Preoperative clinical factors are important determinants of the inflammatory state before and after heart surgery. *ASAIO J* 2007;53:316-9.
11. Cappabianca G, Paparella D, Visicchio G, Capone G, Lionetti G, Numis F, et al. Preoperative C-reactive protein predicts mid-term outcome after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2006;82:2170-8.
12. Biancari F, Lahtinen J, Lepojärvi S, Rainio P, Salmela E, Pokela R, et al. Preoperative C-reactive protein and outcome after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2003;76:2007-12.
13. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 2004;29:439-93.
14. Kangasniemi OJ, Biancari F, Luukkonen J, Vuorisalo S, Satta J, Pokela R, et al. Preoperative C-reactive protein is predictive of long-term outcome after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:983-5.
15. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer HG, Löwel H, Döring A, et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;99:237-42.

16. Kim DH, Shim JK, Hong SW, Cho KR, Kang SY, Kwak YL. Predictive value of C-reactive protein for major postoperative complications following off-pump coronary artery bypass surgery: prospective and observational trial. *Circ J* 2009;73:872-7.
17. Calabró P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* 2003;108:1930-2.
18. Gaudino M, Nasso G, Andreotti F, Minniti G, Iacoviello L, Donati M, et al. Preoperative C-reactive protein level and outcome following coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:521-6.
19. Palmerini T, Marzocchi A, Marrozzini C, Reggiani LB, Savini C, Marinelli G, et al. Preoperative C-reactive protein levels predict 9-month mortality after coronary artery bypass grafting surgery for the treatment of left main coronary artery stenosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:685-90.
20. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-7.
21. Baue AE, Durham R, Faist E. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS), multiple organ dysfunction syndrome (MODS), multiple organ failure (MOF): are we winning the battle? *Shock* 1998;10:79-89.
22. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.
23. Egi M, Bellomo R, Langenberg C, Haase M, Haase A, Doolan L, et al. Selecting a vasopressor drug for vasoplegic shock after adult cardiac surgery: a systematic literature review. *Ann Thorac Surg* 2007;83:715-23.
24. Asimakopoulos G, Gourlay T. A review of anti-inflammatory strategies in cardiac surgery. *Perfusion* 2003;18:7-12.
25. Anselmi A, Possati G, Gaudino M. Postoperative inflammatory reaction and atrial fibrillation: simple correlation or causation? *Ann Thorac Surg* 2009;88:326-33.
26. Boeken U, Feindt P, Zimmermann N, Kalweit G, Petzold T, Gams E. Increased preoperative C-reactive protein (CRP)-values without signs of an infection and complicated course after cardiopulmonary bypass (CPB)-operations. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13:541-5.
27. Hedman A, Larsson PT, Alam M, Wallen NH, Nordlander R, Samad BA. CRP, IL-6 and endothelin-1 levels in patients undergoing coronary artery bypass grafting. Do preoperative inflammatory parameters predict early graft occlusion and late cardiovascular events? *Int J Cardiol* 2007;120:108-14.
28. Onorati F, De Feo M, Mastroberto P, Cristodoro L, Pezzo F, Renzulli A, et al. Determinants and prognosis of myocardial damage after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2005;79:837-45.
29. Arribas-Leal JM, Pascual-Figal DA, Tornel-Osorio PL, Gutiérrez-García F, García-Puente del Corral JJ, Ray-López VG, et al. Epidemiology and new predictors of atrial fibrillation after coronary surgery. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:841-7.
30. Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, Kar B, Lee VV, Elayda M, et al. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:742-8.
31. Gueret G, Lion F, Guriec N, Arvieux J, Douvigne A, Guennegan C, et al. Acute renal dysfunction after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass is associated with plasmatic IL6 increase. *Cytokine* 2009;45:92-8.
32. Amar D, Zhang H, Park B, Heerdt PM, Fleisher M, Thaler HT. Inflammation and outcome after general thoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;32:431-4.
33. Clarke JL, Anderson JL, Carlquist JF, Roberts RF, Horne BD, Bair TL, et al; Intermountain Heart Collaborative Study Group. Comparison of differing C-reactive protein assay methods and their impact on cardiovascular risk assessment. *Am J Cardiol* 2005;95:155-8.

#### Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no poseer conflicto de intereses.