



Universidad Autónoma del Estado de México
Facultad de Ciencias de la Conducta

Doctorado en Ciencias de la Salud

**“Beneficios de la Anestesia Total Intravenosa
comparada con la Anestesia con Halogenado en el
paciente sometido a cirugía cardiovascular”**

TESIS

**Para Obtener el Grado de
Doctora en Ciencias de la Salud**

Presenta:

Mtra. en C.M. y O.S. Ana Luisa Hernández Pérez

No. cta. 1630667

Comité Tutorial.

Dra. en C S Beatriz Elina Martínez Carrillo.

Dra. en Ing. Ana Gabriela Gallardo Hernández

Dr. en C S Hugo Mendieta Zerón



Toluca, Estado de México,

Octubre 2019

ÍNDICE		Página
	Resumen	1
	Summary	4
1	Antecedentes	7
2	Planteamiento del problema	25
3	Justificación	27
4	Hipótesis	28
5	Objetivo	29
6	Diseño metodológico	30
	6.1 Diseño del estudio fase 1	30
	6.2 Universo y muestra	30
	6.3 Criterios	30
	6.4 Procedimiento	31
	6.5 Definición y clasificación de variables.	33
	6.6 Análisis estadístico	34
	6.7 Aspectos éticos y factibilidad	34
	6.1.1 Diseño metodológico fase 2	34
	6.1.2 Diseño del estudio	34
	6.1.3 Universo y muestra	34
	6.1.4 Criterios	34
	6.1.5 Procedimiento	35
	6.1.6. Definición y clasificación de variables.	37
	6.1.7 Análisis estadístico	39
	6.1.8 Aspectos éticos y factibilidad	39
7	Resultados	40
	7.1 Primer artículo aceptado y publicado	40
	7.1.1 Título de trabajo "Propofol Sedation Dose for Geriatric Population Undergoing Pacemaker Implantation"	40
	7.1.2 Carta de aceptación	40
	7.1.3 Página frontal del manuscrito	41
	7.1.4 Resumen	41
	7.1.5 Apartados del artículo	
	Introducción	41
	Metodología	42
	Resultados	43
	Discusión de resultados	44
	Conclusiones	45
	Referencias	45
	7.2 Segundo artículo enviado	49
	7.2.1 Título del trabajo "Marcadores indirectos de la Respuesta neuroendocrina y humoral en pacientes sometidos a cirugía cardiaca con dos tipos de derivación cardiopulmonar"	49
	7.2.2 Carta de envío y recepción	49

	7.2.3 Caratula del trabajo	50
	7.2.4 Resumen	52
	7.2.5 Apartados del artículo	
	Introducción	53
	Métodos	55
	Resultados	56
	Discusión	58
	Conclusiones	60
	Referencias.	61
8	Discusión general	67
9	Conclusiones generales	72
10	Bibliografía	74
11	Anexos	80

RESUMEN

La respuesta neuroendocrina y humoral (RNEyH) se presenta ante un evento quirúrgico- anestésico, independientemente del tipo y tiempo de cirugía, así como de las características individuales de cada paciente. En la cirugía de corazón con derivación cardiopulmonar, la respuesta inflamatoria puede ser de mayor magnitud y es donde el manejo anestésico es considerado como uno de los procesos más importantes durante la cirugía para poder disminuir la RNEyH y asegurar el éxito de la cirugía cardiovascular. Existen dos técnicas anestésicas, la total intravenosa y la anestesia con halogenado. Sin embargo, no existen información respecto a cuál de ellas puede aportar mayores beneficios en la recuperación del paciente o éxito de la cirugía cardiovascular por lo que el objetivo de la presente investigación fue determinar los beneficios de la anestesia total intravenosa comparada con la anestesia con halogenado en el paciente sometido a cirugía cardiovascular a través de los diversos indicadores de la RNEyH. El estudio se dividió en dos fases, en la primera, **el objetivo** fue validar la seguridad del uso de propofol en el paciente geriátrico y cardiópata, incluidos en la anestesia total intravenosa (TIVA) y el de la segunda fase fue medir los niveles de los marcadores indirectos de la RNEyH en pacientes sometidos a cirugía cardiaca con dos tipos de DCP tratados con anestesia con halogenado.

Material y métodos: El presente estudio es un ensayo clínico controlado aleatorizado. En la fase I, se seleccionaron 66 pacientes mayores de 60 años programados electivamente para colocación de marcapaso, de cualquier género, con ASA 2-4, que aceptaron participar en el estudio. Se excluyeron pacientes con alergia conocida al propofol, insuficiencia cardiaca, proceso infeccioso o se les administrara alguna benzodiazepina. Se eliminaron pacientes con complicaciones quirúrgicas que obligaron a cambio de técnica anestésica. El estudio se diseñó como una prueba de equivalencia para evaluar en población anciana la dosis de 1 o 0.5 mg /kg/ h que tiene el mismo efecto clínico que 2mg/kg/h. El Índice Biespectral (BIS) para la sedación es de 90-60 siendo la óptima 70, a la que le dio una tolerancia $\delta = 13$, error tipo 1 $2\alpha = 0.5$ y error

tipo 2 β 2 = 0.2, teniendo una muestra de 22 pacientes por grupo, distribuidos aleatoriamente en tres: 1. P2 Propofol dosis de 2 mg/kg/h; 2. P1 Propofol dosis de 1 mg/kg/h y 3. P0.5 dosis de propofol de 0.5 mg/kg/h. A todos los pacientes se les realizó monitoreo de los signos vitales y se colocó el monitoreo del índice bispectral (BIS) y los valores fueron registrados cada cinco minutos. Se administró oxígeno por cánula nasal (2 litros por minuto) a cada paciente. Después de que se registraron las mediciones basales se inició la infusión de propofol los pacientes recibieron la dosis de propofol por infusión de acuerdo con el grupo al que fueron asignados. Cinco minutos después, se aplicó anestesia local en el área pectoral, que consistió en 10ml. de lidocaína al 2% con epinefrina (1: 200000) y 10 ml de ropivacaína 0: 7%. Después de la implantación del marcapasos, cuando el paciente estaba consciente, se aplicó el cuestionario originalmente diseñado por Brice et al.¹³ **Análisis estadístico** fue prueba de Kruskal Wallis para comparar variables continuas, y X² para comparar variables categóricas.

En la fase 2, se estudiaron 66 pacientes mayores de 30 años programados electivamente para cirugía cardiovascular de cualquier género, con estado físico ASA 2-4, con derivación cardiopulmonar (DCP) convencional o con bomba de mínima circulación extracorpórea (MECC por sus siglas en inglés), tratados con anestesia general y con consentimiento informado firmado. Se excluyeron pacientes con insuficiencia cardíaca, proceso infeccioso, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hepatópatas o nefrópatas o reintervenidos por sangrado. Se eliminaron aquellos con mediciones incompletas o imposibilidad de tomar muestras o pérdida del expediente. Se dividió a la población en dos grupos. Grupo MECC que fueron los que se les colocó bomba de mínima circulación extracorpórea y Grupo DCPc que se les colocó bomba convencional. A todos los pacientes en quirófano se realizó monitoreo no invasivo, y se midieron frecuencia cardíaca, electrocardiografía, pulsoximetría, tensión arterial con esfigmomanómetro, CO₂ espirado, analizador de gases y toma de laboratorios clínicos, así como el mismo manejo anestésico. Se registraron resultados gasometría de gases arteriales donde se obtuvo glucosa, lactato, requerimientos

de aminas, registro de derivados sanguíneos transfundidos, compliance y requerimientos de presión positiva al final de la espiración (PEEP). Todos los pacientes pasaron a la Unidad de Terapia Postquirúrgica (TPQ) de acuerdo al protocolo del hospital, y se midieron parámetros ventilatorios, además de tomar muestras sanguíneas para medición. Se aplicó la prueba de U Mann-Whitney, Friedman y multivariado, y en las variables cualitativas, **Análisis estadístico:** Se utilizó mediana con amplitud de variación, prueba de U Mann-Whitney, Friedman y multivariado, y en las variables cualitativas, Frecuencias, porcentaje, Chi cuadrada y prueba exacta de Fisher. Nivel de significancia unilateral con $p \leq 0.05$. Los datos fueron analizados con SPSS versión 22.0. **Resultados** de fase 1 se demostró que es seguro utilizar únicamente propofol y que se requiere de menos dosis para tener sedados los pacientes geriátricos. En la fase 2, La RNEyH es similar con los dos tipos de bombas en pacientes tratados con anestesia con halogenado en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular. **Conclusiones.-** La RNEy H es una constante en todo posquirúrgico, y que determinar el tipo de anestesia puede disminuirla pero nunca va a ser inexistente, la respuesta inflamatoria no puede ser contenida, pero si podemos limitar el daño tisular secundario controlando las variables generales durante la anestesia.

SUMMARY

The neuroendocrine and humoral response (RNEyH) is presented before a surgical-anesthetic event, regardless of the type and time of surgery, as well as the individual characteristics of each patient. In heart surgery with cardiopulmonary bypass, the inflammatory response can be of greater magnitude and is where anesthetic management is considered one of the most important processes during surgery to reduce the RNEyH and ensure the success of cardiovascular surgery. There are two anesthetic techniques, the total intravenous anesthesia and halogenated. However, there is no information regarding which of them may provide the greatest benefits in patient recovery or cardiovascular surgery success, so the **objective** of the present study was to determine the benefits of total intravenous anesthesia compared with halogenated anesthesia. in the patient undergoing cardiovascular surgery through the various indicators of RNEyH. The study was divided into two phases, in the first, the objective was to validate the safety of the use of propofol in the geriatric and cardiac patient, included in total intravenous anesthesia (TIVA) and the second phase was to measure the levels of the Indirect markers of RNEyH in patients undergoing cardiac surgery with two types of DCP treated with halogenated anesthesia. **Material and methods:** The present study is a randomized controlled clinical trial. In phase I, 66 patients older than 60 years, electively programmed for pacemaker placement, of any gender, with ASA 2-4, who agreed to participate in the study, were selected. Patients with a known allergy to propofol, heart failure, infectious process, or a benzodiazepine were excluded. Patients with surgical complications that required a change of anesthetic technique were eliminated. The study was designed as an equivalence test to evaluate in elderly population the dose of 1 or 0.5 mg / kg / h that has the same clinical effect as 2mg / kg / h. The Bispectral Index (BIS) for sedation is 90-60, being the optimum 70, to which it gave a tolerance $\delta = 13$, error type 1 $2\alpha = 0.5$ and error type 2 $\beta 2 = 0.2$, having a sample of 22 patients per group, randomly distributed in three: 1. P2 Propofol dose of 2 mg / kg / h; 2. P1 Propofol dose of 1 mg / kg / h and 3. P0.5 dose of propofol of 0.5 mg / kg / h. All patients underwent monitoring of vital signs and monitoring of the bispectral index (BIS) was placed

and the values were recorded every five minutes. Oxygen was administered by nasal cannula (2 liters per minute) to each patient. After the baseline measurements were recorded, the infusion of propofol was initiated; the patients received the dose of propofol per infusion according to the group to which they were assigned. Five minutes later, a local anesthetic was applied to the chest area, which consisted of 10ml. of 2% lidocaine with epinephrine (1: 200000) and 10 ml of ropivacaine 0: 7%. After implantation of the pacemaker, when the patient was conscious, the questionnaire originally designed by Brice et al. 13 **Statistical analysis** was a Kruskal Wallis test to compare continuous variables, and X² to compare categorical variables.

In phase 2, 66 patients older than 30 years electively programmed for cardiovascular surgery of any gender, with physical status ASA 2-4, with conventional cardiopulmonary bypass (PCD) or with a pump of minimal extracorporeal circulation (MECC for its acronym in Spanish) were studied. English), treated with general anesthesia and with signed informed consent. Patients with heart failure, infectious process, chronic obstructive pulmonary disease, hepatopathy or nephropathy or reoperated due to bleeding were excluded. Those with incomplete measurements or inability to take samples or loss of the file were eliminated. The population was divided into two groups. Grupo MECC, which were placed on a pump with minimal extracorporeal circulation and the DCPc Group that received a conventional pump. All patients in the operating room underwent non-invasive monitoring, and heart rate, electrocardiography, pulse oximetry, blood pressure with sphygmomanometer, exhaled CO₂, gas analyzer and clinical laboratories were measured, as well as the same anesthetic management. Gastric blood gas results were recorded where glucose, lactate, amine requirements, registration of transfused blood derivatives, compliance and requirements of positive pressure at the end of expiration (PEEP) were obtained. All the patients went to the Post-Surgical Therapy Unit (TPQ) according to the hospital protocol, and ventilatory parameters were measured, in addition to taking blood samples for measurement. **Statistical analysis:** We used median with amplitude of variation, U Mann-Whitney, Friedman and multivariate test, and in the

qualitative variables, frequencies, percentage, Chi square and Fisher's exact test. Unilateral significance level with $p \leq 0.05$ Data were analyzed with SPSS version 22.0. **Phase 1 results** showed that it is safe to use only propofol and that less dose is required to have sedated geriatric patients. **In phase 2 results**, RNEyH is similar with the two types of pumps in patients treated with halogenated anesthesia in patients undergoing cardiovascular surgery. **Conclusions.-** The RNEy H is a constant in all post-surgical, and that determining the type of anesthesia can decrease it but it will never be non-existent, the inflammatory response cannot be contained, but we can limit the secondary tissue damage by controlling the general variables during the anesthesia

1 ANTECEDENTES

En México las valvulopatías son un problema importante de salud pública siendo la válvula mitral (VM) la principal causa. El desarrollo de mejores métodos de prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación, ha logrado en los últimos 50 años disminuir la morbilidad y la mortalidad de estos pacientes mejorando su pronóstico y calidad de vida. Estos cambios se han logrado con base en los avances tecnológicos y a la mayor comprensión de la historia natural de la valvulopatía mitral reumática y no reumática.¹

En la actualidad, la enfermedad del VM de origen reumático es un problema de salud en personas en edad productiva. En zonas con mayor desarrollo como las áreas urbanas, con los cambios culturales y de transición epidemiológica, cada vez es más frecuente la aparición de patología de la VM de origen no reumático; sobre todo de origen isquémico, degenerativo, infeccioso e inflamatorio, por lo tanto más del 80% de los pacientes requieren de tratamiento quirúrgico en algún momento.

La tasa de mortalidad de la cirugía valvular mitral varía con respecto a la causa entre el 7 y el 18%.² En la mortalidad perioperatoria influyen factores como el grado de disfunción del ventrículo izquierdo, la hipertensión pulmonar grave, la insuficiencia respiratoria, la insuficiencia renal o hepática y la enfermedad coronaria arteriosclerótica. Y se añade la respuesta neuroendocrina y humoral (RNEyH) de los pacientes durante la cirugía, conocida como respuesta metabólica al trauma o inflamatoria. En general, en este tipo de cirugía cardiaca, los tejidos son expuestos a isquemia intraoperatoria y posteriormente son reperfundidos.

Durante la isquemia, el endotelio vascular local se activa y se produce el reclutamiento y la adhesión de granulocitos y trombocitos al endotelio. La isquemia producida por el pinzamiento aórtico, induce un aumento en la producción de radicales libres y una depresión relativa de los mecanismos

antioxidantes de defensa. Comienza a depletarse el metabolismo del óxido nítrico y aparece la vasoconstricción.^{3,4}

Durante la reperfusión se produce una RNEyH contribuyendo más adelante a la oclusión local de los capilares, eyección vascular y edema intersticial. De esta manera, la isquemia prepara a los tejidos para la reperfusión subsecuente donde la concentración de citoquinas aumenta tanto en el tejido local como en la sangre y los órganos distantes, debido al contacto de la sangre con la superficie de los oxigenadores de la derivación cardiopulmonar (DCP). El resto de la respuesta al estrés que se produce durante la cirugía cardiaca no difiere mucho del resto de las cirugías.^{5,6}

1.1 RESPUESTA NEUROENDOCRINA Y HUMORAL EN EL TRAUMA QUIRÚRGICO.

En 1956, Selye definió el estrés como “un síndrome específico consistente en todos los cambios inespecíficos inducidos dentro de un sistema biológico.”⁴ Por lo que el estrés o trauma quirúrgico se considera como una respuesta inconsciente al daño tisular expresada por cambios autonómicos, metabólicos y hormonales que siguen a la herida quirúrgica⁷.

La respuesta al estrés consiste en un importante aumento de la activación fisiológica, cognitiva y conductual. El trauma quirúrgico produce una serie de estímulos que determinan una reacción del organismo en el proceso de restaurar la homeostasis o contrarrestar la amenaza y que se traducen en una serie de cambios conductuales y fisiológicos, los cuales pueden ser específicos de acuerdo al tipo de intervención.^{6,7,8}

En 1942, Cuthbertson divide la respuesta inflamatoria en dos fases, **hipodinámica** e **hiperdinámica**. La fase hipodinámica se presenta inmediatamente después de la lesión y puede durar horas, con tendencia a disminuir la capacidad de los órganos vitales, lo que aumenta la actividad simpática, por ejemplo, al estar ante una hemorragia se estimulan los

barorreceptores para iniciar una vasoconstricción. La fase hiperdinámica, es un estado catabólico, que puede durar semanas, donde las funciones de los órganos están más comprometidas (ver Tabla 1).⁹

D. Moore, describió en 1953 una tercera fase que denominó fase anabólica de reparación o convalecencia y esta puede durar meses, pasando por diferentes momentos hasta la recuperación funcional de los distintos órganos lesionados.¹⁰

Los cambios fisiológicos inician con la respuesta adrenérgica a través de las señales de la lesión quirúrgica, activando el sistema nervioso autónomo y la acción de algunas citoquinas liberadas durante la fase hipodinámica (TNF α , IL-1 e IL-6), activando el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, lo que estimula la liberación de las llamadas hormonas contrarreguladoras: glucagón, adrenalina, noradrenalina, hormona del crecimiento (HC) y glucocorticoides (cortisol).¹¹

Otras sustancias pueden modular la producción del factor liberador de corticotrofina o ejercer un efecto directo por sí mismas, como la vasopresina, angiotensina II, noradrenalina y anestésicos halogenados.¹¹

1.2. CAMBIOS ENDÓCRINOS.

Aumenta la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), la hormona antidiurética (HAD), hormona de crecimiento (HC), el AMP cíclico, el cortisol, las catecolaminas, la renina, la angiotensina II, la aldosterona y el glucagón.

Los efectos de la liberación de glucocorticoides hacia la circulación son retención de sodio, resistencia a la insulina, gluconeogénesis, lipólisis, catabolismo protéico, inactivación de la fosfolipasa A; regulación negativa de la síntesis de prostaglandinas, intensifica los efectos catabólicos del factor de necrosis tumoral e interleucinas. Como consecuencia de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, se detecta un incremento en la concentración plasmática de la hormona de crecimiento, la prolactina se manifiesta en las primeras 24 horas después de la cirugía.¹²

Al mismo tiempo, disminuyen la insulina y testosterona, con la finalidad de mantener la glicemia mediante un estado hipermetabólico, por medio del aumento de la glucólisis, glucogenólisis, ureagenesis, obtenida a través del catabolismo de las proteínas y aminoácidos en la sangre.

El cortisol tiene efectos inhibitorios sobre la inmunidad celular. Esta hormona estabiliza la membrana de los lisosomas, por lo que hace menos probable la fusión del lisosoma con el fagosoma. De la acción del cortisol depende el efecto proteolítico del TNF α , el cual estimula la lipólisis y potencia la acción de otras hormonas lipolíticas.¹³

También se presentan variaciones en la prolactina, somatostatina, serotonina, y la histamina que se modifican para regular más rápido la respuesta inflamatoria en la fase hipodinámica.

La hormona antidiurética se libera para tener un efecto directo en la retención de líquidos así como favorecer a la vasoconstricción de manera indirecta.

1.3 CAMBIOS METABÓLICOS

Alteraciones en el consumo de los hidratos de carbono, proteínas y grasas, teniendo como consecuencia el aumento del nitrógeno, que es eliminado por la orina en forma de urea, así como potasio hiperglucemia, y resistencia a la insulina¹⁴.

El catabolismo proteico del músculo estriado, se manifiesta por un aumento de urea en la orina, disminución de la fuerza muscular y baja de peso corporal. La respuesta de la fase aguda tiene entre sus elementos característicos las variaciones de la síntesis hepática de las proteínas, estas variaciones provocan un incremento por la proteína C reactiva y la amiloidea A del suero, que se consideran marcadores positivos de la respuesta hipodinámica en fase aguda.¹⁵

Los reactantes de fase hipodinámica son proteínas que aumentan su concentración en situaciones de estrés o inflamación ante infecciones, traumatismos y otras agresiones como la cirugía; un reactante de fase hipodinámica útil para monitorizar la respuesta posterior a la cirugía es la

proteína C reactiva, con elevación precoz y normalidad tras tratamientos satisfactorios¹⁶.

La respuesta de choque térmico (RCT) provoca un incremento en la síntesis de distintos miembros de las familias de proteínas de choque térmico (PCT), favorecen la menor liberación de citoquinas además de ayudar a la reparación celular y tisular¹⁴.

Las PCT también están involucradas en los procesos de protección frente al estrés oxidativo, citoquinas proinflamatorias: factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), IL-1 e IL-6. Favorece la producción de los leucocitos polimorfonucleares y neutrófilos durante los procesos inflamatorios, los cuales inducen una producción masiva de radicales libres de oxígeno (RLO), que estimulan la síntesis de PCT. Estos inducen la RCT, resultando en estrés oxidativo¹⁷.

Existe lipólisis del tejido adiposo con aumento de los ácidos grasos libres y triglicéridos; esto ocurre cuando existe un desequilibrio entre los estímulos anabólicos (insulina) y los catabólicos (hormonas contrarreguladoras), por medio de la liberación de adrenalina, glucagon y cortisol¹⁸.

Como resultado de todas estas reacciones, aparece un estado de hiperglicemia por estrés, una negativización del balance nitrogenado, retención de agua y sal, excreción aumentada de potasio, disminución del líquido extracelular y de la capacitancia venosa, aumento de las resistencias periféricas, cronotropismo cardiaco, que contribuyen a elevar la morbilidad en el periodo postoperatorio y a prolongar la estancia hospitalaria.^{17,18}

Tabla 1 Resumen de la respuesta metabólica y neuroendocrina ante la respuesta al estrés	
Fase inicial (hipodinámica)	Fase tardía (hiperdinámica)
Disminución de temperatura corporal	Incremento de la temperatura corporal
Disminución del consumo de oxígeno	Incremento del consumo de oxígeno
Acidosis láctica	Balance nitrogenado negativo
Incremento de los niveles de hormona del estrés	Incremento de los niveles de hormona del estrés
Disminución de los niveles de insulina	Niveles normales o altos de insulina
Gluconeogénesis	Gluconeogénesis
Incremento en el consumo de sustrato	Proteinólisis
Aumento del metabolismo hepático	Lipólisis
Activación inmunológica	Inmunosupresión

Fuente: *World Journal of Emergency Surgery* 2006, 1:29

1.4 CITOQUINAS EN ESTRÉS QUIRÚRGICO.

La inmunosupresión observada luego de una cirugía mayor es el resultado de la disfunción de los linfocitos T, y se caracteriza por un deterioro de la síntesis de IL-2 e interferón gamma (INF- g). La incapacidad de producir una adecuada cantidad de IL-2 causa una incompleta proliferación de linfocitos *T ayudadores* en respuesta a la estimulación antigénica, y una deficiencia en el INF-g resulta en un deterioro de la capacidad de presentación antigénica de los monocitos.¹⁹

Las citocinas producidas en respuesta a la cirugía están involucradas en:

- Respuesta inflamatoria no específica
- Respuesta inflamatoria específica
- Hematopoyesis
- Reparación de tejidos

Las citocinas son proteínas de bajo peso molecular y péptidos que median interacciones entre las células involucradas en las respuestas inmunes. Por ejemplo, facilitan el flujo de linfocitos, neutrófilos, monocitos y otras células que participan en la depuración del antígeno y la recuperación del mismo. La respuesta inflamatoria local se acompaña de una respuesta sistémica conocida como de fase aguda¹⁶. Se aumenta la concentración plasmática de cuatro citoquinas: IL-1ra, IL-6, IL-8 e IL-10.

La IL-1ra es un inhibidor potente de la IL-1, un mediador temprano crítico de las respuestas inflamatoria y sistémica²⁰.

La IL-6 es producida principalmente por linfocitos T, monocitos, macrófagos y fibroblastos. Su liberación está inducida por la IL-1 y es capaz de inhibir la liberación de IL-1 y de FNT α que regulan la respuesta inmune, la hematopoyesis, la respuesta de fase aguda y la inflamación. Recientemente, se ha propuesto que la IL-6 ejerce efectos antiinflamatorios, aunque en ciertas circunstancias puede promover la inflamación²¹.

La IL-6 es pirógena y puede afectar la cascada de la coagulación aumentando el factor tisular, el factor VIII, la producción plaquetaria y la transcripción del gen del fibrinógeno. La IL-6 se ha relacionado como una de las causantes del daño inflamatorio en la derivación cardiopulmonar y se considera que sus niveles elevados predisponen a desencadenar mayor liberación de las otras citoquinas proinflamatorias.²² Se ha observado, que la IL-6 aumenta cuando el corazón es sometido a la isquemia –reperfusión (durante el pinzamiento aórtico, cardioplegia, y despinzamiento aórtico), por lo tanto, lo recomendable es que el pinzamiento aórtico sea menor de 90 min, de lo contrario esta respuesta se magnifica.²³

La IL-8 es producida por una amplia variedad de células y se le clasifica como una quimioquina, porque funciona como proteína quimiotáctica de granulocitos y linfocitos. La IL-8 y la IL-6 son factores predictores de insuficiencia renal aguda después de una cirugía cardíaca con DCP.¹⁹

La IL-10 es producida por diferentes tipos de células, incluyendo los macrófagos activados y funciona como un regulador negativo del sistema inmune gracias a que inhibe la síntesis de muchas citoquinas, incluidas IL-1, IL-6 e IL-8, por lo tanto, la IL-10 es crucial para la limitación de las respuestas inflamatorias. Las IL-6, IL-8 y la IL-10 están elevadas tras la DCP, pero sólo la IL-6 se correlaciona con la disfunción pulmonar.^{23, 24}

La liberación de TNF α , produce activación local del endotelio vascular, liberación de óxido nítrico con vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular, que conduce al reclutamiento de las células inflamatorias, inmunoglobulinas y complemento, provocando la activación de los linfocitos T y B. También aumenta la activación y adhesión plaquetarias, y probablemente la oclusión vascular sea la causa de la necrosis tumoral, de donde proviene su nombre²⁴

Los niveles de TNF α siguen aumentando hasta dos horas después de la DCP. Este aumento se correlaciona con el grado de deterioro del ventrículo izquierdo. La participación del TNF α en la fisiopatología de la vasodilatación durante el postoperatorio inmediato, período en el que los pacientes experimentan, hipotensión, presiones de llenado reducidas de los ventrículos, gasto cardíaco normal o aumentado y taquicardia.²⁵

La activación del sistema nervioso autónomo (SNA), por el estrés quirúrgico aumenta la incidencia de isquemia e infarto perioperatorio, produciendo taquicardia, aumento de la presión arterial, del gasto sistólico, del consumo de oxígeno miocárdico, vasoconstricción, especialmente en la piel, músculos y región esplácnica, con aumento de la resistencia periférica y disminución de la capacitancia venosa. La disminución de la actividad física aumenta la estasis

venosa y la agregación plaquetaria, con un mayor riesgo de trombosis venosa profunda y eventualmente de tromboembolismo pulmonar.²⁶

Se ha encontrado un aumento de las concentraciones plasmáticas de endotelina-1, en los casos de angina de pecho posquirúrgico, vasoespasmo, infarto agudo al miocardio y en la hipertensión. Las dos principales causas son:

1.-El dolor que provoca liberación de adrenalina y noradrenalina.

2.-La activación de la cascada de coagulación.

Por lo que se presenta una hipercoagulabilidad temprana, seguida de hipocoagulabilidad. Las sustancias involucradas en estos mecanismos incluyen trombina y el complejo trombina-antitrombina III ²⁷

Durante la DCP, se activa el sistema de complemento por exposición de la sangre al circuito de plástico de la bomba de circulación extracorpórea, a través de citoquinas y esto puede condicionar el síndrome postperfusión que se caracteriza por fiebre, acumulación de líquido en el intersticio (edema pulmonar), lo que puede condicionar la disminución de las resistencias vasculares periféricas (colapso circulatorio) y alteraciones hemostáticas. Además, conduce a una RNEyH caracterizada por la activación de neutrófilos, plaquetas, formación de agregados leucocito-plaqueta y elevación de niveles plasmáticos de citocinas. Estas últimas, actúan como inotrópicos negativos que parecen contribuir en la cascada isquémica y en la producción del aturdimiento miocárdico, por lo que favorece la presencia de infecciones. ^{28,29}

El síndrome de RNEyH mal diagnosticado y/o tratado puede resultar en falla orgánica múltiple (FOM), que incluye insuficiencia respiratoria, choque séptico y cardiaco e insuficiencia renal; la FOM es la responsable de la mortalidad postoperatoria en las primeras 72 hrs.^{30,31}

Otros factores que coadyuvan al desarrollo de FOM posquirúrgico están la ventilación mecánica por más de 48 horas y los pinzamientos de aorta mayores a 90 minutos.³²

En el estado crítico son varios los órganos y sistemas que están en riesgo de presentar alguna disfunción, con diferentes manifestaciones que expresan la gravedad de la situación clínica del paciente. A través de la historia los diferentes autores han utilizado sus propios parámetros y criterios para definir al FOM. En 1975, *Baue* desarrolla el concepto de falla orgánica múltiple,³² que es redefinido por *Carrico* en 1993 como "una disfunción progresiva, y en ocasiones secuencial, de sistemas fisiológicos en presencia de un cuadro de sepsis sistémica".³³ El elemento séptico en este síndrome se ha puesto cada vez más en duda como único causal de la falla multiorgánica, y todavía en la actualidad su fisiopatología permanece oscura a pesar de numerosas investigaciones y se relaciona con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). De hecho ambos no son más que la expresión gradual de un fenómeno inflamatorio asociado a una enfermedad aguda, por lo que no existen criterios uniformes acerca de la definición.^{34,35}

La mayoría de las escalas y puntajes utilizados para la valoración de la FOM incluyen a los sistemas cardiovascular, respiratorio, renal, neurológico, hepático y metabólico. En la Tabla 2 se mencionan algunas de las principales disfunciones características de cada uno de los sistemas³⁶

Tabla 2. Disfunciones por Sistemas	
SISTEMA ORGANICO	DISFUNCIÓN
Cardiovascular	Disminución de la fracción de eyección, aumento de la

Tabla 2. Disfunciones por Sistemas

	permeabilidad capilar, arritmias, e hipotensión arterial.
Respiratorio.	Hipoxia que requiere VMA por al menos dos días, SDRA progresivo que requiere PEEP >10 o FiO ₂ >50% y disminución de la relación PaO ₂ /FiO ₂
Hepático	Hiperbillirrubinemia, transaminasemia, ictericia, elevación de la FA, prolongación del tiempo de protrombina y disminución de la albumina sérica.
Renal	Disminución en la diuresis, aumento en la creatinina sérica
Hematológico	Disminución en la cuenta plaquetaria, CID, elevación de la cuenta leucocitaria.
Gastrointestinal	Ileo con intolerancia a la vía oral, úlcera por stress, colecistitis aguda alitiásica
Neurológico	Alteración mental. Disminución en el estado de alerta hasta el coma.
Metabólico	Hiperglucemia con requerimientos de insulina, alteración de hormonas tiroideas.

VMA: Ventilación mecánica asistida; SDRA: síndrome de distres respiratorio del adulto; PaO₂: presión parcial de oxígeno; PEEP: presión positiva al final de la espiración; FiO₂: fracción inspirada de oxígeno,; CID: coagulación intravascular

En los pacientes postoperados críticos, los mismos síntomas y signos característicos de sepsis, pueden aparecer durante la inflamación sistémica de origen no infeccioso³⁷. Durante los últimos años, se ha buscado un marcador capaz de identificar a los pacientes con FOM entre ellos podemos mencionar:

La procalcitonina es un propéptido de calcitonina producido en la glándula tiroides, de vida media prolongada (>24 horas), su síntesis también puede ser inducida por lesión no infecciosas pero los niveles no son tan elevados como en sepsis y shock séptico, niveles mayores de 10 ng/mL y a veces superiores a 100 ng/ mL.

Proteína C reactiva (PCR) es una proteína de fase aguda liberada por el hígado después del comienzo de la reacción inflamatoria o del daño tisular. Es un marcador sensible pero tardío y de baja especificidad. No sólo está aumentado en las lesiones agudas, sino también en los procesos inflamatorios crónicos como en las enfermedades autoinmunes y reumáticas así como en el infarto agudo de miocardio, por lo que carece de especificidad. ^{36,38}

La leucocitosis se interpreta habitualmente como evidencia de posible infección, pero no es un marcador sensible ni específico. El recuento de glóbulos blancos puede elevarse después de una hemorragia digestiva, de una transfusión de sangre o de la misma cirugía.³⁸

Citocinas proinflamatorias. Los niveles plasmáticos de la IL-6 e IL-8, han mostrado correlación con el pronóstico en diversos estudios efectuados en pacientes críticos.^{26, 38}

Niveles plasmáticos de endotoxina (LPS), fosfolipasa A2, elastasa de neutrófilos, HLA-DR de monocitos, son diferentes determinaciones que se han planteado como marcadores diagnósticos y pronósticos de sepsis, pero no se ha determinado todavía su utilidad clínica.³⁹

1.5 ANESTESIA Y RESPUESTA NEUROENDOCRINA Y HUMORAL

La respuesta neuroendocrina y humoral se presenta ante un evento quirúrgico-anestésico, independientemente del tipo y tiempo de cirugía, así como de las características individuales de cada paciente; esta respuesta ante el estrés quirúrgico puede ser magnificada cuando agregamos elementos extraños al organismo del paciente como transfusiones sanguíneas, prótesis, o elementos sintéticos como el plástico. En la cirugía de corazón con derivación cardiopulmonar, esta respuesta inflamatoria puede ser de mayor magnitud, porque existen tres eventos importantes que pueden aumentar esta respuesta: A) pre derivación cardiopulmonar: donde se mantiene el paciente y su hemodinamia con fármacos de tipo aminas vasoactivas. B) derivación cardiopulmonar: donde la función del pulmón y corazón la realiza una bomba de circulación extracorpórea, donde la sangre del paciente tiene contacto directo con el plástico de las mangueras, así como rodillos que destruyen elementos formes de la sangre, principalmente plaquetas, y a mayor tiempo de derivación mayor destrucción; además de mantener un estado de hipoperfusión tisular controlada para que el cirujano pueda tener una buena visión interna del corazón y pueda realizar la cirugía. C) post derivación cardiopulmonar: el organismo del paciente se reperfunde y se desteta de la bomba de circulación extracorpórea y se administran nuevamente aminas vasoactivas, además de transfusiones de derivados sanguíneos.

Es por ese motivo que se ha buscado estrategias para disminuir esta respuesta en cirugías de corazón. Se ha intentado evaluar el papel que tienen las diferentes técnicas anestésicas en la respuesta neuroendocrina y humoral, lo cual ha sido difícil debido a la interacción de todos los elementos antes mencionados.

Delugo y cols. en el 2000 demostraron que los anestésicos inducen la inhibición de la apoptosis de los neutrófilos. Por el contrario en el 2001 los mismo investigadores demostraron que la cirugía y las drogas anestésicas interactúan induciendo apoptosis excesivas en los linfocitos periféricos circulantes, lo que se reporta como linfopenia en el posoperatorio.⁴⁰

No sólo el trauma y la inflamación influyen sobre los niveles de IL-6, los opiáceos disminuyen transitoriamente la liberación de citoquinas durante la cirugía. Graziola y cols, registraron valores plasmáticos de IL-6 significativamente menores en los pacientes que recibieron anestesia endovenosa con propofol y alfentanilo, respecto del grupo inhalatorio que recibió isoflurano y fentanilo. Ellos consideraron que el alfentanilo podría haber sido el responsable, ya que en los monocitos, el bloqueo de los receptores μ disminuye la concentración de AMPc y así impide la secreción de IL-6 que ejercen sobre los leucocitos, que participan activamente en los procesos de cicatrización. En diversos estudios de anestésicos y función inmunológica, los anestésicos inhalatorios se ha demostrado que causan alteraciones en la apoptosis de neutrófilos y linfocitos, así como en la producción de citocinas y anticuerpos para cicatrización de las heridas y en la defensa contra patógenos. ⁴¹

Diversos autores han estudiado la respuesta neuroendocrina y humoral al estrés anestésico-quirúrgico, con diferentes fármacos, diferentes técnicas anestésicas y variados marcadores metabólicos y endocrinos, entre ellos están los niveles de prolactina, cortisol y glicemia.⁴²

El cortisol y la prolactina se han estudiado como marcadores de la respuesta humoral y cómo disminuyen con el uso de narcóticos, principalmente con el uso de remifentanil.⁴³

Las dos técnicas anestésicas más utilizadas son la anestesia total intravenosa (TIVA por sus siglas en inglés) y la anestesia general balanceada o Anestesia con halogenado (AH).

Anestesia Total Intravenosa (TIVA)

Es una técnica de anestesia general que usa una combinación de fármacos administrados exclusivamente por vía intravenosa, es accesible debido fundamentalmente a dos razones: en primer lugar, las propiedades

farmacocinéticas y farmacodinámicas de medicamentos como el propofol y fármacos opioides como fentanyl, remifentanil, que los hacen idóneos para la administración intravenosa. En segundo lugar, nuevos conceptos en el modelado farmacocinética acompañados por los avances tecnológicos en las bombas de infusión, que posibilitan el uso de algoritmos como la infusión controlada por objetivo (TCI).⁴⁴

Anestesia general con halogenado (AH)

Es una técnica de anestesia general donde los halogenados son administrados con el objetivo de conseguir una concentración en el sistema nervioso central que permita un adecuado control del dolor en las intervenciones quirúrgicas. Para ello, se hace llegar a los pulmones a través del sistema de ventilación una determinada presión parcial inspiratoria (Pi). Desde aquí el anestésico es captado por la sangre y transportado hacia los órganos y tejidos. Tras un cierto periodo de saturación se alcanza la presión parcial cerebral (P_{cerb}) adecuada para la anestesia. A lo largo de la anestesia se establece un gradiente de presiones parciales del anestésico, de manera que todos los tejidos tienden a igualar su presión parcial con la presión parcial alveolar (PA). Controlando la PA controlamos de manera indirecta la P_{cerb}. La PA de un anestésico inhalatorio es reflejo de su P_{cerb} y es la razón por la que con la PA definimos la rapidez de inducción y recuperación de la anestesia, y es medida de su potencia. Se le agrega opioide tipo fentanyl o sulfentanil.⁴⁵

Kelly y cols⁴⁶ estudiaron la evolución de la glicemia como índice metabólico al comparar la anestesia con sevofluorano versus remifentanil y concluyeron que el monitoreo de la glicemia es un indicador rápido y confiable de la reacción metabólica al estrés en la anestesia con remifentanil, compararon dos técnicas de anestesia intravenosa total en procedimientos quirúrgicos, donde también utilizó los valores de glicemia como índice indirecto de ausencia de estrés.^{42,46}

Casi todos los anestésicos inhalatorios e intravenosos utilizados en dosis farmacológicas, tienen sólo cuantitativamente una menor influencia sobre la función endocrino metabólica per se y sobre los cambios metabólicos inducidos por el estrés anestésico quirúrgico.

Las dosis altas de halotano, isoflurano, enflurano (capacidad alveolar mínima CAM >1.5%) pueden suprimir el aumento de las catecolaminas inducido por la incisión de la piel. Al igual que sucede con sevoflurano y desflurano a CAM >4%, pero de manera general, si se utilizan como único medicamento, son incapaces de suprimir cualquier respuesta frente al estrés quirúrgico. A pesar de esto, debemos decir que en la actualidad el uso de los anestésicos inhalados en cirugía cardiovascular se ha mantenido debido a que se ha demostrado un efecto de los mismos en la protección de órganos como corazón, cerebro, riñón, sobre todo en la respuesta isquemia-reperusión o en ambas, basándose fundamentalmente en el efecto de preacondicionamiento isquémico, postacondicionamiento y apoptosis, aunque todavía no está bien establecido el mecanismo de acción. ^{47,48}

En la literatura internacional ha evaluado la disminución de la respuesta neuroendocrina y humoral con el uso de TIVA y ha demostrado que con el uso de propofol y fentanilo o remifentanil, esta respuesta atenuada, y se basa en los niveles séricos de glucosa, cortisol, leucocitos, IL-6, epinefrina y norepinefrina. Esta ha favorecido su uso de manera generalizada como tratamiento anestésico en todo tipo de cirugías ^{23, 49}

Actualmente no existen reportes en la literatura internacional en la cual se apueste por una técnica anestésica con mayores ventajas que otras para otorgarla a pacientes que va a ser sometidos a cirugía cardiovascular.

1.6 EVALUACIÓN COGNITIVA Y CONDUCTUAL

A nivel internacional la tendencia actual es a tener a una evaluación integral de la anestesia después de cada procedimiento realizado. Por lo que se han desarrollado instrumentos que miden la función cognitiva, despertar intraoperatorio, evaluación de los miedos, etc.

Las pruebas neuropsicológicas y los dominios cognitivos Mini Examen Mental (MMS por sus siglas en inglés). Se considera un método útil para la detección de demencia, es poco sensible y específico para la detección de formas moderadas o más selectivas de alteración cognitiva. Los dominios cognitivos que evalúa son: orientación temporal y espacial; recuerdo inmediato y diferido; atención, cálculo y lenguaje ⁵⁰

El MMS fue desarrollado por Folstein, y cols., como un método práctico para facilitar al clínico el graduar el estado cognoscitivo del paciente y poder detectar demencia o delirium.

El MMS evalúa la orientación espacial y temporal, el recuerdo inmediato (fijación), la memoria a medio término y habilidades de sustracción serial o el deletreo hacia atrás. También mide capacidades constructivas (la habilidad de copiar una figura de Bender), y el uso del lenguaje. ⁵¹

La puntuación total se obtiene sumando los puntos alcanzados en cada tarea y puede ir de 0 a 30. Una puntuación entre 27 y 30 puntos se considera normal. Una puntuación entre 25 o 26 indica sospecha patológica. Una puntuación 12 a 24 se considera como deterioro. Una puntuación de 9 a 12 indica demencia. Alteraciones de la conciencia (labilidad emocional, ilusiones, alucinaciones, etc.) en el postoperatorio en pacientes sometidos a diversos tipos de 15 intervenciones anestésico quirúrgicas, representan un problema de interés creciente no sólo por las implicaciones médico-legales sino también por las consecuencias psíquicas de los pacientes, demandantes cada vez más de una

atención óptima y profesional. ^{52,53} A su vez, no cuantificamos si el paciente tuvo un despertar intraoperatorio, que puede medirse a través del cuestionario de Brice, que es una medición objetiva de si existió un despertar intraoperatorio ⁵⁰. Si aplicáramos estos dos cuestionarios podríamos asegurar que otorgamos una anestesia adecuada y de calidad.

2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La respuesta neuroendocrina y humoral (RNEyH) se presenta ante un evento quirúrgico- anestésico, independientemente del tipo y tiempo de cirugía, así como de las características individuales de cada paciente; esta respuesta ante el estrés quirúrgico puede ser magnificada cuando agregamos elementos extraños al organismo del paciente como transfusiones sanguíneas, prótesis, o elementos sintéticos como el plástico. En los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular con derivación cardiopulmonar (DCP), esta respuesta puede ser de mayor magnitud, porque existen tres tiempos quirúrgicos importantes que pueden influir a aumentar esta respuesta: A) pre derivación cardiopulmonar: donde se mantiene el paciente y su hemodinamia con fármacos de tipo aminas vasoactivas. B) derivación Cardiopulmonar: donde la función del pulmón y corazón la realiza una bomba de circulación extracorpórea, donde la sangre del paciente tiene contacto directo con el plástico de las mangueras, así como rodillos que destruyen elementos formes de la sangre, principalmente plaquetas, y a mayor tiempo de derivación mayor destrucción; además de mantener un estado de hipoperfusión tisular controlada para que el cirujano pueda tener una buena visión interna del corazón y pueda realizar la cirugía. C) post derivación cardiopulmonar: el organismo del paciente se reperfunde y se desteta de la bomba de circulación extracorpórea y se administran de nuevas cuentas aminas vasoactivas, además de transfusiones de derivados sanguíneos.

Es por ese motivo que se ha intentado evaluar el papel que tienen las diferentes técnicas anestésicas para disminuir esta respuesta en cirugías de corazón. Actualmente existen dos tipos de técnicas para el tratamiento anestésico de pacientes sometidos a cirugía cardiovascular, que son la TIVA (anestesia total intravenosa) y AH (anestesia con halogenado). La más comúnmente utilizada es la AH, que de acuerdo a la literatura aumenta la respuesta neuroendocrina y humoral. Con TIVA hay evidencia que sugiere que esta respuesta es más controlada, pero aún no se ha determinado por medio de la diferencia de

marcadores proinflamatorios como IL-6, TNF α , cortisol y glucosa antes y después de la cirugía cardíaca con DCP.

Por lo que surge la siguiente pregunta

¿Los beneficios, como disminuir la respuesta neuroendocrina y humoral (RNEyH) sin modificar la actividad cognitiva y calidad anestésica, son mayores con anestesia total intravenosa (TIVA) en comparación con Anestesia con Halogenado (AH) en los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular con DCP?

Preguntas específicas

Fase 1

¿Es seguro utilizar propofol en procedimientos quirúrgicos cardiovasculares en pacientes geriátricos?

Fase 2

¿Serán menores los niveles de los marcadores indirectos de la RNEyH con MECC en comparación con DCPc tratados con anestesia con halogenado?

3 JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades cardiovasculares se encuentran dentro de las primeras tres causas de morbilidad y el 25% de estas tienen fatal desenlace entre los 30 y 60 años de edad, lo que compromete el ámbito económico y social, donde el 80% de los casos se pueden resolver de manera quirúrgica.

Por lo que es conveniente tener éxito en la cirugía cardiovascular y un aspecto importante es que sea determinado por el tipo de anestesia, la cual nos permita obtener el beneficio de la disminución en la respuesta neuroendocrina y humoral (RNEyH), que clínicamente se manifiesta por menor tasa de morbimortalidad y menor tiempo de estancia intrahospitalaria, lo que permitirá que el paciente postoperado de cirugía cardiovascular se reincorpore a sus actividades cotidianas y laborales, sin afectar de manera importante en ámbito familiar.

Por lo que realizar este estudio permitirá determinar la mejor técnica anestésica en los procedimientos quirúrgicos cardiovasculares y llevar a cabo las directrices de manejo para mejorar la evolución postquirúrgica del paciente.

4 HIPÓTESIS

Es menor la RNEyH, sin modificar la actividad cognitiva y calidad anestésica, con TIVA en comparación con AH en los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular con DCP

Específicas

Fase 1

Es seguro utilizar propofol en procedimientos quirúrgicos cardiovasculares en pacientes geriátrico

Fase 2

Los niveles de los marcadores indirectos de la RNEyH son iguales con MECC en comparación con DCPc tratados con anestesia con halogenado en pacientes sometidos a cirugía cardiaca

5 OBJETIVO

Determinar los niveles de RNEyH, calidad anestésica y estado cognitivo en los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular con DCP tratados con TIVA en comparación con AH.

Específicos

Fase 1

Evaluar el índice bispectral (BIS) y escala de despertar intraoperatorio en pacientes geriátricos cardiopatas tratados con propofol

Fase 2

Medir los niveles de los marcadores indirectos de la RNEyH en pacientes tratados con anestesia con halogenado sometidos a cirugía cardiaca con dos tipos de DCP

6 DISEÑO METODOLÓGICO

FASE 1

6.1 Diseño de estudio

Ensayo clínico controlado aleatorizado

6.2 Universo de trabajo.

Pacientes programados para colocación de marcapaso.

6.3 Criterios

Inclusión

- Pacientes mayores de 65 años
- De cualquier género
- Procedimiento electivo
- Estado Físico ASA 2-4
- Programados para colocación de marcapaso
- Aceptación de consentimiento informado

Exclusión

- Con alergia conocida al propofol
- Con insuficiencia cardíaca
- Con algún proceso infeccioso
- Se les haya administrado alguna benzodiazepina

Eliminación

- Pacientes con complicaciones quirúrgicas que obligaron a cambio de técnica anestésica.

6.4 Procedimiento: Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de las Instituciones. Todos los participantes proporcionaron consentimiento informado firmado. No se eliminó a ninguno de los pacientes.

El estudio se diseñó como una prueba de equivalencia para evaluar si en población anciana la dosis de 1 o 0.5 mg /kg/ h tiene el mismo efecto clínico que 2mg/kg/h. El Índice Biespectral (BIS) para la sedación es de 90-60 siendo la óptima 70, a la que le dio una tolerancia $\delta = 13$, error tipo 1 $2\alpha = 0.5$ y error tipo 2 $2\beta = 0.2$, teniendo una muestra de 22 pacientes por grupo, siendo un total de 66 pacientes

Los pacientes se asignaron al azar mediante el método de envoltura cerrada en uno de los tres grupos:

1. P2 Propofol dosis de 2 mg/kg/h
2. P1 Propofol dosis de 1 mg/kg/h
3. P0.5 dosis de propofol de 0.5 mg/kg/h

Los pacientes fueron cegados con respecto al grupo que se les asignó, pero el anestesiólogo y el equipo quirúrgico no. Los pacientes se encontraban en ayuno durante al menos 8 horas A la llegada de los pacientes al quirófano se les tomó presión arterial no invasiva, electrocardiograma, oximetría de pulso y el monitoreo del índice biespectral (BIS) y los valores fueron registrados cada cinco minutos. Se administró oxígeno por cánula nasal (2 litros por minuto) a cada paciente. Después de que se registraron las mediciones basales se inició la infusión de propofol los pacientes recibieron la dosis de propofol por infusión de acuerdo con el grupo al que fueron asignados.

Para ello, el propofol no se diluyó y se inyectó en el puerto del catéter más cercano al paciente. No se aplicó la dosis de carga para evitar una disminución rápida transitoria de la presión arterial y frecuencia respiratoria.

Cinco minutos después de comenzar la infusión de propofol, se aplicó anestesia local en el área pectoral, donde se realiza el bolsillo subcutáneo para el generador del marcapasos que consistió en 10ml. de lidocaína al 2% con epinefrina (1: 200000) y 10 ml de ropivacaína 0: 7%.

Se evitó la estimulación verbal y mecánica durante la inducción de sedación y el resto del procedimiento. La infusión de propofol se detuvo al final del procedimiento.

Es importante tener en cuenta que no se utilizó BIS para guiar la infusión de propofol, sino solo como medida de resultado del protocolo. Los anestesiólogos fueron asesorados para buscar evidencia clínica para que cada paciente estuviera adecuadamente sedado.

Después de la implantación del marcapasos, cuando el paciente estaba consciente, se aplicó el cuestionario originalmente diseñado por Brice et al. ¹³ se aplicó a cada paciente. Las cinco preguntas fueron:

1. ¿Qué es lo último que recuerda antes de irse a dormir para la operación?
2. ¿Qué es lo primero que recuerda después de despertarse después de la operación?
3. ¿Recuerda algo durante la cirugía?
4. ¿Tuvo algún sueño?
5. ¿Cuál fue la cosa más desagradable que recuerda de su operación y anestesia?

Los resultados se anotaron en hoja realizada expresamente.

6.5 DEFINICION Y CLASIFICACION DE VARIABLES:

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	CATEGORIA
Grupo de tratamiento	Independiente	Son los diferentes grupos de tratamiento a los cuales los pacientes serán asignados	Cualitativa nominal politómica	Grupo 1 Dosis habitual (2mg/k/h) Grupo 2 Dosis intermedia (1 mg/k/h) Grupo 3 Dosis mínima (0.5mg/k/h).
Sedación	Dependiente	Resultante de la administración de un fármaco anestésico por vía intravenosa que ocasiona una fácil inducción al sueño sin depresión respiratoria y con cooperación del paciente, evaluada a través de BIS que debe estar en un rango de 60 a 80	Cuantitativa discreta	Se anotara el valor exacto
Efectos secundarios indeseables	Dependiente	Son el resultante de la administración de un medicamento no esperado pero si conocido	Cualitativa Nominal dicotómica	0) Presente 1) Ausente
Tipo de efectos secundarios	Dependiente	Son los signos y síntomas que se presentan ante la administración de un fármaco que pueden alterar la estabilidad hemodinámica del paciente	Cualitativa nominal politómica	0) Depresión respiratoria 1) Hipotensión arterial 2) Bradicardia mayor del 20% de acuerdo a la basal lo que

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICION	CATEGORIA
				<p>hace que disminuya la presión arterial sistémica bajando el gasto cardiaco</p> <p>3) Exantema cutáneo</p> <p>4) QT prolongado</p> <p>5) Otras</p>
Edad	Universo	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento	Cuantitativa discreta	Se anotará el valor exacto en años cumplidos
Genero	Universo	Características fenotípicas de hombre o mujer	Cualitativa nominal dicotómica	0 hombre 1 mujer
Índice de Masa corporal	Universo	Es un índice del peso de una persona en relación con su altura se calcula $IMC = \text{peso}/\text{talla}^2$	Cuantitativa discreta	Se anotara el valor exacto kg/m^2
Tensión arterial	Control	Milímetros de mercurio reportados en la sístole y la diástole	Razón	Se anotara valor exacto
Frecuencia cardiaca	Control	Numero de latidos reportados en un minuto	Razón	Se anotara valor exacto
SpO2	Control	Porcentaje reportado de un 100 % de oxígeno	Razón	Se anotara valor exacto

6.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Las variables continuas se reportaron como media \pm desviación estándar, y las variables categóricas como frecuencia y porcentajes. Se realizó la prueba de KruskalWallis para comparar variables continuas así como X^2 para comparar variables categóricas

6.7 ASPECTOS ETICOS Y FACTIBILIDAD

El presente estudio cumple con las normas nacionales e internacionales de investigación clínica en pacientes y por ser un ensayo clínico controlado cuenta con aceptación por los comités de investigación de los institutos

6.1.1. DISEÑO METODOLÓGICO FASE 2

6.1.2 Diseño de metodológico

Ensayo clínico controlado aleatorizado

6.1.3 Universo y muestra

Pacientes programados para cirugía cardiovascular

6.1.4. Criterios

Inclusión

- Pacientes mayores de 30 años
- De cualquier género
- Procedimiento electivo
- Estado Físico ASA 2-4

- Programados para cirugía cardiovascular que requirieran derivación cardiopulmonar con bomba convencional (DCPc) o bomba de mínima circulación extracorpórea (MECC por sus siglas en inglés)
- Tratados con anestesia general
- Aceptación de consentimiento informado

Exclusión

- Con insuficiencia cardiaca
- Con algún proceso infeccioso
- Con enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Hepatópatas o nefrópatas
- Reintervenidos por sangrado

Eliminación

- Se eliminaron aquellos con mediciones incompletas o imposibilidad de tomar muestras o pérdida del expediente.

6.1.5. Procedimiento:

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética local de Investigación. Todos los participantes proporcionaron consentimiento informado firmado.

Se realizó un ensayo clínico controlado, en la UMAE de Cardiología del Centro Médico Nacional SXXI, se incluyeron pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y fueron sometidos a cirugía cardiovascular con previo consentimiento firmado.

Se dividió a la población en dos grupos. Grupo **MECC** que fueron los que se les colocó bomba de mínima circulación extracorpórea y Grupo **DPCc** que se les colocó bomba convencional.

A todos los pacientes en quirófano se realizó monitoreo no invasivo, y se midieron frecuencia cardíaca, electrocardiografía, pulsoximetría, tensión arterial con esfigmomanómetro, CO₂ espirado, analizador de gases y toma de laboratorios clínicos.

Se realizó inducción con: diazepam 100 mcg/kg, narcosis: fentanilo a 10 mcg/kg de peso de modo fraccionado, relajación neuromuscular, vecuronio: 100 mcg/kg de peso, ventilación manual con mascarilla facial y con oxígeno al 100%, intubación con sonda orotraqueal tipo Murphy de acuerdo a género y peso del paciente. Se conectó a sistema semicerrado, con ventilación mecánica con volumen corriente de 7 ml/kg de peso; relación inspiración y espiración 1: 2.5, frecuencia respiratoria de acuerdo a Co₂ espirado.

Mantenimiento anestésico fue con desflurano 6 a 10 Vol% con oxígeno al 80%, fentanilo en infusión continua a 10 mcg/kg/hr. Medicamentos transanestésicos dexametasona a 100 mcg/kg, ranitidina 1 mg/kg, ondasetron 0.1 mg/kg; y se evaluó durante transanestésico las variables hemodinámicas, gasométricas y electrolíticas. Lo anterior mediante la toma de muestras de gases arteriales y venosos durante las etapas de Pre derivación cardiopulmonar (DCP), trans DCP y Post DCP. Se administró apoyo inotrópico, de acuerdo a los requerimientos hemodinámicos del paciente. Todos los pacientes fueron manejados con control estricto de líquidos y optimización de bicarbonato de la siguiente manera: Líquidos. En el periodo pre quirúrgico.- Voluven a 10 ml kg de peso. Y el resto de balance hídrico con cristaloides, de tal manera mantener balance \pm 100 ml.

En el periodo Trans DCP.- Se mantuvo hematocrito por arriba de 27 g/dl así como el control de líquidos de acuerdo al déficit de base (Si el déficit de base es de - 9, se administró cristaloides a 10 ml kg de peso). En el periodo Post DCP.- Se mantuvo balance hídrico en base a derivados sanguíneos (Plasma,

Plaquetas, así como Paquete globular) tratando de mantener hematocritos entre 30 y 32 g/dL, y EB. de – 9 mmol l, con balance hídrico positivo no mayor del 10% del volumen sanguíneo circulante de cada paciente. En cuanto a la optimización del bicarbonato, la administración fue de acuerdo al EB que sea mayor de – 10 mmol/L. Siempre y cuando se haya corregido el balance hídrico. La dosis se calculará = $((\text{HCO}_3 \text{ ideal} - \text{HCO}_3 \text{ reportado}) \times \text{Peso} \times 0.3) / 2$, esto es igual a la cantidad de mEq a administrar por vía IV. En el grupo 1 MECC y el grupo II DCPc (Derivación cardiopulmonar convencional).

Todos los pacientes pasaron a la Unidad de Terapia Postquirúrgica (TPQ) de acuerdo al protocolo del hospital, y se midieron parámetros ventilatorios, además de tomar muestras sanguíneas para medición y evaluación de biometría hemática, y determinación de gases sanguíneos arteriales (DGSA).

6.1.6. DEFINICION Y CLASIFICACION DE VARIABLES:

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA	CATEGORIA
INDEPENDIENTE	Circulación Extracorpórea Mínima (MEC)	Es la CEC de mínima invasión durante la cirugía cardiovascular que requiere un volumen mínimo de 300 ml para sebamiento	Nominal	1. MEC
	Derivación Cardiopulmonar Habitual	Es la CEC que se utiliza habitualmente durante la cirugía cardiovascular que requiere un volumen mínimo de 700 ml para sebamiento.	Nominal	2. DCPH
DEPENDIENTE	Cuantificación de Leucocitos y sus diferenciales	Resultado de cartometría hemática de leucocitos, neutrófilos, monocitos, que reflejan el estado de la respuesta inflamatoria ante un daño al organismo.	Razón	Se anotará el valor exacto

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA	CATEGORIA
	Creatinina Sérica	Producto de desecho del metabolismo normal de los músculos y normalmente filtrada por los riñones y monitoriza la correcta función renal.	Razón	Se anotará el valor exacto
	Función Pulmonar	Se evaluara de acuerdo a parámetros ventilatorios (Presión positiva al final de la espiración, Distensibilidad pulmonar y Modalidad Ventilatoria) y Tiempo de intubación	Cuantitativa Nominal Dicotómica	1.No 2.Si
CONTROL	Equilibrio Acido Base	Resultado del análisis de gases sanguíneos arteriales dentro de parámetros fisiológicos	Cuantitativa Nominal Dicotómica	1.Desequilibrio 2.Equilibrio
	Balance de Líquidos	Es la diferencia existente entre el ingreso y egresos de líquidos administrados al paciente durante la anestesia	Cuantitativa Discreta	Se anotará valor exacto
UNIVERSAL	Edad	Tiempo en años de vida extrauterina	Cuantitativa discreta	Se anotará valor exacto
	Sexo	Masculino o Femenino	Nominal Dicotómica	1.Hombre (H) 2.Mujer (M)
	Peso	Peso en Kilogramos (Bascula)	Cuantitativa Continua	Cuantitativa discreta
	Talla	Talla en Metros (Estadímetro)	Numérica	Cuantitativa discreta

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA	CATEGORIA
	Estabilidad cardiovascular	Valoración de la variabilidad de la Presión Arterial media (TAM), Frecuencia Cardiaca (FC) y Presión Venosa Central (PVC) mayor al 20% respecto a la medición basal	Nominal Dicotómica	1.No 2.Si
	Tiempo de DCP	Tiempo transcurrido durante la derivación cardiopulmonar por medio de una bomba extracorpórea, a la cual el paciente es sometido.	Razón	Se anotará el valor exacto

6.1.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se utilizó mediana con amplitud de variación, prueba de U Mann-Whitney, Friedman y multivariado, y en las variables cualitativas, Frecuencias, porcentaje, Chi cuadrada y prueba exacta de Fisher. Nivel de significancia unilateral con $p \leq 0.05$ Los datos fueron analizados con SPSS versión 22.0.

6.1.8. ASPECTOS ETICOS Y FACTIBILIDAD

El presente estudio cumple con las normas nacionales e internacionales de investigación clínica en pacientes y por ser un ensayo clínico controlado cuenta con aceptación por el comité de ética e investigación local.

7 RESULTADOS

Fase 1

7.1 Envío del primer artículo y aceptación para publicación

7.1.1 Título de trabajo "Propofol Sedation Dose for Geriatric Population Undergoing Pacemaker Implantation"

7.1.2. Carta de aceptación para publicación

----- Forwarded message -----

From: **Stefania Maggi** <em@editorialmanager.com>

Date: 2018-02-09 1:06 GMT-06:00

Subject: Your Submission ACER-D-17-00640R2

To: Gabriela Gallardo-Hernandez <anagabygh@gmail.com>

Dear Dr. Gallardo-Hernandez,

Thank you for your revised manuscript "Significant and Safe Reduction of Propofol Sedation Dose for Geriatric Population Undergoing Pacemaker Implantation: Randomized Clinical Trial" and your careful consideration of the Referee's recommendations.

Your paper was found satisfactorily revised, therefore it is now acceptable for publication in Aging Clinical and Experimental Research and is ready to undergo the printing process.

We thank you very much for your kind cooperation and look forward to receiving further contributions from you and your group in the future.

Please remember to quote the manuscript number, ACER-D-17-00640R2, whenever inquiring about your manuscript.

With best regards,

Stefania Maggi, MD
Editor in Chief
Aging Clinical and Experimental Research

7.1.3. Página frontal del manuscrito

Propofol Sedation Dose for Geriatric Population Undergoing Pacemaker Implantation

Abstract

Objective: A previous multidisciplinary study based on computer simulations for geriatric population showed that a dose of 0.5mg/kg/h of propofol is safe and effective to sedate patients older than 65 for pacemaker implantation. In this study we validate the dose that represents a minimal dose compared with the standard dose of $1.2 - 3.6\text{mg/kg/h}$.

Design: Randomize clinical trial.

Settings: Two center study.

Participants: 66 patients 65 years and older programmed for pacemaker implantation.

Interventions: Randomly the patients were assigned in one group. The first group received a 2mg/kg/h dose of propofol (P2) for sedation that is within the normal range of the sedation dose. The second group received a 1mg/kg/h (P1) dose and the third group the dose of 0.5mg/kg/h (P0.5) according to the simulation-designed dose for geriatric population.

Measurements and Main Results: The depth of sedation was measured by bispectral index (BIS).

Conclusions: Pacemaker implantation can be done under moderate sedation having a comfortable procedure for the patient with $0.5-1\text{mg/kg/h}$ of propofol when proper analgesia is provided in the implantation area and avoiding any verbal or mechanical stimulation. Under this conditions the risk of hypotension or other hemodynamic complication is minimize for the elderly patients.

1 Introduction

The world life expectancy grew from 51 years in 1960, to 71 in 2014, consequently there are more elective cardiac surgeries programmed for patients older than 65 years. One of the commonest procedures in the geriatric population is the pacemaker implantation, but there is no clear anesthetic strategy for the implantation of cardiovascular electronic devices, some approaches include only local anesthesia or regional anesthesia, and some others the combination of sedation and local anesthesia (1). The use of general anesthesia is not common because it is associated with a higher risk of adverse event, and higher total cost compared with sedation (2).

There are three levels of sedation, mild when the patient responds normally to verbal stimulation. Moderate sedation when the patient purposeful responses to verbal or tactile stimulation but there is adequate spontaneous ventilation and cardiovascular function, the Bispectral Index (BIS) is between 80 and 70. During deep sedation the patient purposeful responses to repeated or painful stimulation, and may require airway intervention, the BIS is between 70 and 60 (3).

Propofol has been used for deep sedation in cardiac procedures because it offers a rapid onset and offset action, but it also may cause bradycardia, respiratory depression or hypotension, because propofol decreases the heart contractibility, mainly in elderly and dehydrated patients, but that effect is dose-dependant (4, 5).

The standard propofol dose for sedation for geriatric patients is $1.2 - 3.6\text{mg/kg/h}$ that represents the 80% of the adult dose (6, 7). A recent study reported that in propofol sedation procedural-directed nurse-administrated (PDNA) during the implantation of electrical cardiovascular devices their protocol administered $6-9\text{mg/kg/h}$ of propofol during 3 to 5 minutes to induce sedation, and then the maintenance infusion was 1.5 to 4.5mg/kg/h , and the dose was

reduce to the 1.2 to 3.6mg/kg/h for patients older than 55. They reported greater total doses of propofol were associated with higher adverse event rates (8).

In a 1000 patients study undergoing atrial fibrillation ablation with deep sedation induced by propofol infusion found that in 13.6% developed hypotension and 1.9% respiratory depression, and there was a positive correlation between age and blood pressure drop (4).

Elderly population have greater risk of present adverse effects of propofol because they do not only present age-related physiological changes, but also changes related to multiple comorbidities (9). To minimize the risk of adverse event it is necessary to select the optimal level and technique for sedation (4). Since pacemaker implantation is a simple procedure we propose to use moderate sedation with propofol.

The adverse events of propofol are dose dependent therefore the minimal efficient dose should be administrated. In 2016 a study based on computer simulation of a PK-PD model of propofol designed to fit specifically elderly population was published. The study used an automatic control algorithm to calculate the dose of propofol based on the bispectral index response (BIS) of every *in silico* patient. The range of propofol calculated to reach moderate sedation was 0.42-0.96mg/kg/h, and the dose was validated with a pilot clinical study (10).

The aim of this study is to verify if a minimal dose of propofol is suitable to reach moderate sedation in patients undergoing to pacemaker implantation, and not only that the level of hypnosis is achieved but also that hemodynamic stability is kept and the patient does not have a traumatic experience during the procedure.

2 Methods

This study was approved by the Institutions' Ethical and Research Committee. All participants provided signed informed consent. After the enrollment in the protocol there was no patient drop out.

The study was designed as an equivalence test to assess if the 1 or 0.5mg/kg/h has the same clinical effect in elderly population than the 2mg/kg/h. Since the Bispectral Index (BIS) for sedation is 90-60 being the optimal 70 (11) we give a tolerance of $\delta = 13$, type 1 error $2\alpha = 0.5$ and type 2 error $\beta = 0.2$ (12). Then we have a sample of 22 patients per group and the total sample is 66 patients.

Inclusion criteria were patients 65 years and older programmed for pacemaker implantation, with physical state ASA II-IV. Exclusion criteria was patients with ejection fraction lower than 30%, known allergy to propofol or tracheal intubation.

The patients were randomized using the closed envelop method in to one of the three groups:

1. **P2** Propofol dose of 2mg/kg/h
2. **P1** Propofol dose of 1mg/kg/h
3. **P0.5** Propofol dose of 0.5mg/kg/h

The patients were blinded with respect to the group that they were assigned, but the anesthesiologist and the surgical team were not. Patients were in post-absorptive state for at least 8 hours. On the patients arrival in the operating room, non-invasive blood pressure, electrocardiogram, pulse oximetry and bispectral index (BIS) monitoring were applied and the values were registered every five minutes. Oxygen by nasal cannula (2 liters per minute) was administered to each patient. After basal measurements were registered propofol infusion started.

The patients received the propofol dose by infusion according to the group they were assigned to, propofol was not diluted and was injected in the nearest catheter port to the patient. No loading dose was applied to avoid a transitory rapid decreased of blood pressure and respiratory frequency. The reach of the sedation stage was expected to be longer because there was no loading dose.

Five minutes after the propofol infusion was started, local anesthesia was applied in the pectoral area, where the subcutaneous pocket for the pacemaker is made. It consisted in 10ml lidocaine 2% with epinephrine (1 : 200000) and 10ml ropivacaine 0.7%.

Verbal and mechanical stimulation was avoided during the sedation induction and the rest of the procedure. The propofol infusion stopped at the end of the procedure.

It is important to notice that BIS was not used to guide the propofol infusion, but only as an outcome measure of the protocol. The anesthesiologists were advised to look for clinical evidence that each patient was properly sedated.

After the pacemaker implantation, when the patient was conscious the questionnaire originally designed by Brice *et al.* (13) was applied to each patient. The five questions are:

1. What is the last thing you remember before going to sleep for the operation?
2. What is the first thing you remember after waking after the operation?
3. Do you remember anything in between?
4. Did you have any dreams?
5. What was the most unpleasant thing you remember from your operation and anesthesia?

2.1 Statistical analysis

Continuous variables are reported as mean \pm standard deviation, and categorical variables as *n*. KruskalWallis test was performed for comparing continuous variables and χ^2 was performed to compare categorical variables.

3 Results

Demographic data of the studied population is shown in Table 1. There was not significant difference in the age, male/female proportion and body mass index (BMI) between the groups. There was no significant difference in the procedure time between the groups. None of the patients presented any adverse events or clinical signs of not been properly sedated, therefore the propofol dose was kept for every patient until the end of the procedure. There was no significant difference in the basal values of BIS, heart rate and SPO₂. There is statistical significant difference in Mean Arterial Pressure (MAP), $p = 0.041$, but it is not clinically relevant as it can be seen in Fig. 2.

The evolution of BIS is shown in Fig. 1, it shows how 5 minutes after the propofol infusion start the BIS value does not have a significant change. This was expected because no loading dose was applied. By minute 10, BIS value is within range of sedation.

The mean MAP was between 76 and 85 as it can be seen in Fig. 2. There is no statistical significant difference in minutes 5 and 10 across the groups ($p_{5min} = 0.08$, $p_{10min} = 0.3$) therefore the induction of the sedation was equivalent for the three groups. In the minute 30 and at the end of the surgery there is a statistical significant difference between the groups, but there is no clinical difference as it can be seen in Fig. 2. All patients kept adequate tension to guarantee the tissular perfusion.

The P0.5 group was the group with the higher MAP during the procedure. The heart rate is plotted in Fig. 3, it can be seen that the three groups had a very similar behavior, with a higher heart rate after the pace pacer was implanted.

The SPO₂ was slightly low for the three groups before the oxygen cannula was applied, but the rest of the procedure it was stable for all patients as it is shown in Fig. 4.

The intraprocedure awareness was measured with the Brice Questionnaire, in group P2 there were 2 patients who had auditory recalls, in group P0.5 one patient had auditory recalls and in group P1 none of the patients had any recalls.

Table 1: Demographic data

	2mg/kg/h	1mg/kg/h	0.5mg/kg/h	p
n	22	22	22	
Sex (M/F)	19/13	12/10	13/9	0.283
Age (years)	73±6	70±5	72±7	0.629
Weight (kg)	61±8	66±10	66±6	0.077
Height (m)	1.57±3	1.62±6	1.61±6	<i>0.019</i>
Body mass index (kg/m ²)	24.9±3	25.2±4	25.6±2	0.621
Procedure time (min)	64±9	65±7	68±7	0.068
BIS basal	94±2	96±2	96±2	0.065
MAP basal (mmHg)	77±9	79±11	72±5	<i>0.041</i>
Heart rate basal (bpm)	52±5	53±5	56±7	0.242
SPO ₂ (%)	97±1	96±2	95±3	0.311

Continuous variables are reported as mean±standard deviation, categorical variables as n. Kruskal-Wallis test was performed for comparing continuous variables and χ^2 was performed to compare categorical variables. Italicized p values are statistically significant ($p < 0.05$). Mean arterial pressure (MAP).

4 Discussion

The current sedation guidelines for elderly patients indicate that the sedation is initiated with the infusion of 4.8-7.2mg/kg/h of propofol during 3-5 minutes to reach the peak drug effect. The maintenance dose is 1.2 to 3.6mg/kg/h. Those doses correspond to the 80% of the dose for adults (6). An initial bolus can be also given to induce the sedation (8).

The lack of international clinical guidelines for sedation during pacemaker implantation has motivated studies to find out new sedation schemes for elderly patients (10), that suggests that the propofol dose can be reduced in this particular population. This dose reduction is justified because propofol sensitivity is increased in geriatric patients (14, 15).

Propofol sedation has several advantages like minimal postanesthesia nausea, rapid emergence in case neurological evaluation is necessary, fast sedation and anesthesia induction, but it is cautioned used for cardiovascular procedures because it linearly reduce the ventricular performance (16). This effect is dose-dependent (5), therefore it is necessary to have the optimal propofol dose for the elderly patients that are going to be sedated for pacemaker implantation, because the patients present hypotension secondary to the bradycardia.

In a study based on a PK-PD model of the elderly population optimal doses were calculated using a closed loop algorithm. The calculated dose was 0.42 to 0.96mg/kg/h/ (10). Since the deleterious effects of propofol on blood pressure and respiratory frequency, are dose-dependent the aim of this study was to determine if the pacemaker implantation could be done under minimal dose of propofol to maintain moderate sedation and hemodynamic stability. The doses tested in this study was 2, 1 and 0.5mg/kg/h

All patients were kept in the range of moderate sedation during the procedure and there was no need to admistred vasoactive amines or volume loads to maintain an adequate hemodynamic stability as it can be seen in Figs. 3 and 2. All patients had an acceptable emergence without episodes of agitation, nausea or pain. None of the patients presented hypotension episodes in accordance with the study of Thomas *et al.* where greater doses of propofol where associated with higher hypotension risk (8).

In this study no loading dose was used because the elderly population has usually contracted blood volume and this would produce a higher initial propofol plasma concentration if a propofol bolus is administered (9) that could induce transitory hypotension event.

The sedation target level for pacemaker implantation is moderate sedation with BIS between 80 and 70, because the in this stage the patient usually maintain spontaneous ventilation, a

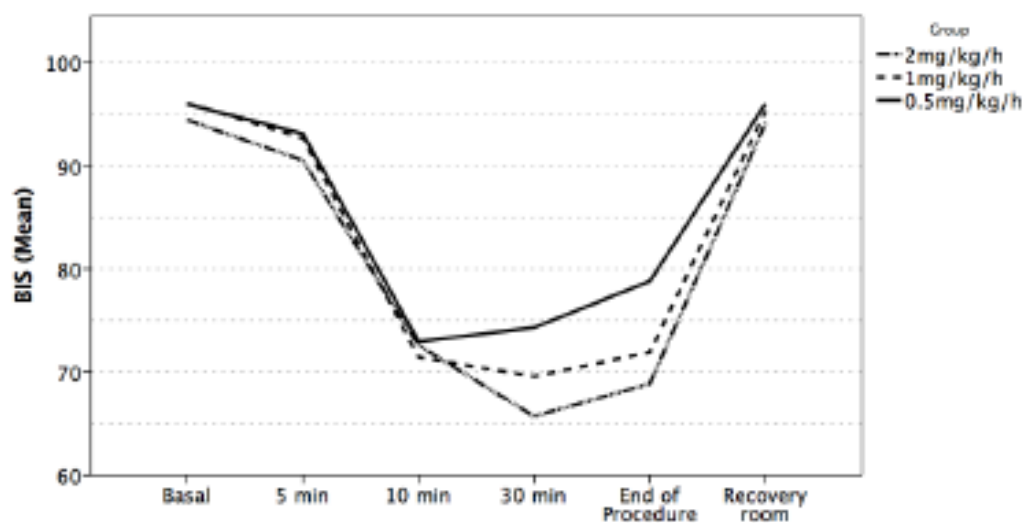


Figure 1: BIS

deeper sedation would increase the risk of respiratory depression, that could need the intervention with mechanical ventilation that also increases the risk of adverse events. The implication of having only moderate sedation is that the patient can purposeful response to verbal stimulation therefore it is very important to keep the level of noise at a possible minimum.

Proper analgesia management in the device implantation area is necessary to minimize the propofol dose to avoid its secondary effects. In this study the combination of lidocaine and ropivacaine was used because it provides a rapid onset action due to the lidocaine and the effect is sustained by the ropivacaine even after the procedure is finished because it acts up to 6 hours (17, 18). The aim of this analgesia management is to reduce the adrenergic response that triggers an increase in the heart rate and modifies the hemodynamic state of the patient.

Three patients had auditory recalls, none of them referred that they have pain or discomfort. All the cases were associated to moments during the procedure when the noise increased and could not be controlled immediately. This involuntary finding stressed the requirement of low noise during the procedure to be able to maintain the sedation using minimal doses of propofol.

In conclusion the three doses tested in this study were safe and effective in all the patients when two requirements are fulfilled, low noise in the operating room and proper local anesthesia. Since the three doses had a similar clinical effect we recommend the use of the dose of 0.5mg/kg/h because it has lowest secondary effects of propofol that is mainly reflected in the mean arterial pressure.

References

1. Trouvé-Buisson T, Arvieux I, Bedague D, et al. Anaesthesiological support in a cardiac electrophysiology laboratory: a single-centre prospective observational study. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)* 2013;30:658-663.
2. Gerstein NS, Young A, Schulman PM, et al. Sedation in the Electrophysiology Laboratory: A Multidisciplinary Review. *Journal of the American Heart Association* 2016;5:e003629.
3. Furniss SS, Sneyd JR, and Veasey RA. Safe sedation in modern cardiological practice. *Heart* 2015;101:1526-1530.

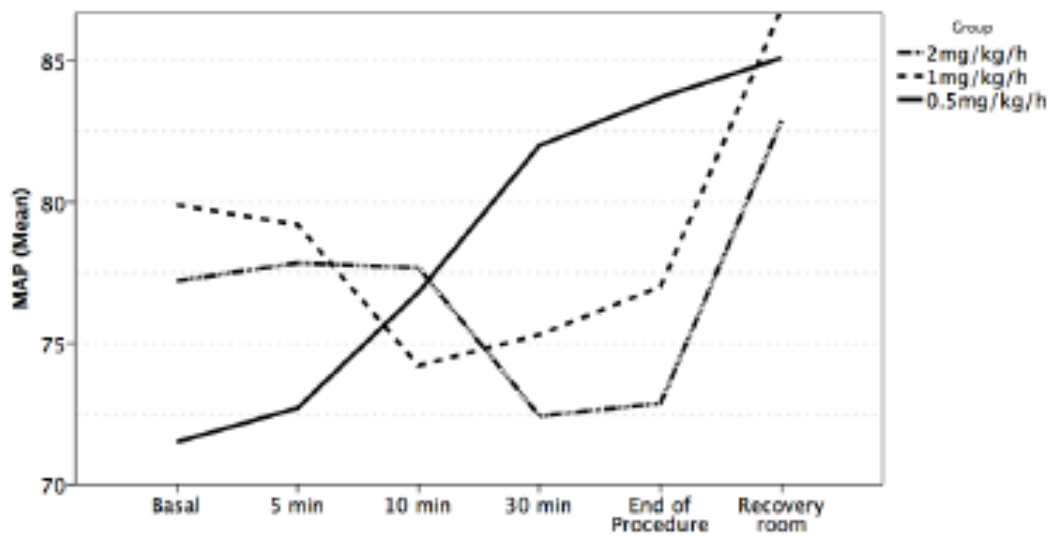


Figure 2: Mean arterial pressure (mmHg).

4. Thomas SP, Thakkar J, Kooval P, et al. Sedation for electrophysiological procedures. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 2014;37:781–790.
5. Ozaki M. The effects of propofol and midazolam on canine left ventricular contractility. *Masui. The Japanese journal of anaesthesiology* 2002;51:611–619.
6. App Pharmaceuticals. Diprivan (propofol) injectable emulsion for IV administration prescribing information. Schaumburg, IL, 2008.
7. Baxter. Propofol injectable emulsion for IV administration prescribing information. Wilmington, DE, 1999.
8. Sayfo S, Vakil KP, Alqaqa'a A, et al. A retrospective analysis of proceduralist-directed, nurse-administered propofol sedation for implantable cardioverter-defibrillator procedures. *Heart Rhythm* 2012;9:342–346.
9. Pribe H. The aged cardiovascular risk patient. *British Journal of Anaesthesia* 2000;85:763–778.
10. Gallardo-Hernandez A, Hernandez-Perez A, Ordoñez-Espinosa G, et al. Clinical testing of propofol geriatric dose for sedation designed via in silico trial. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* 2016.
11. Aspect Medical System. BIS VISTA™ Monitoring System, Operating Manual. 2008.
12. Christensen E. Methodology of superiority vs. equivalence trials and non-inferiority trials. *Journal of Hepatology* 2007;46:947–954.
13. Brice D, Hotherington R, and Utting J. A simple study of awareness and dreaming during anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 1970;42:535–542.
14. Schnider TW, Minto CF, Shafer SL, et al. The influence of age on propofol pharmacodynamics. *Anesthesiology* 1999;90:1502–1516.
15. Sopúlveda P and Abadía L. Total intravenous anaesthesia in geriatrics: The example of propofol. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación* 2013;60:327–335.

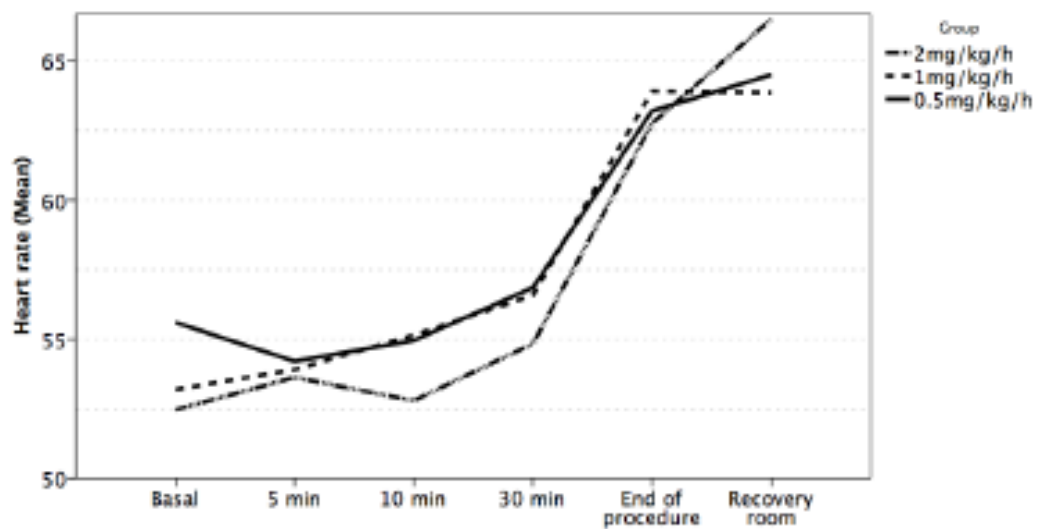


Figure 3: Heart rate (bpm).

16. Pandya K, Patel MB, Natla J, et al. Predictors of hemodynamic compromise with propofol during defibrillator implantation: a single center experience. *Journal of interventional cardiac electrophysiology* 2009;25:145-151.
17. Kuthiala G, Chaudhary G, et al. Ropivacaine: A review of its pharmacology and clinical use. *Indian journal of anaesthesia* 2011;55:104.
18. Golzari SE, Soleimanpour H, Mahmoodpoor A, et al. Lidocaine and pain management in the emergency department: a review article. *Anesthesiology and pain medicine* 2014;4.

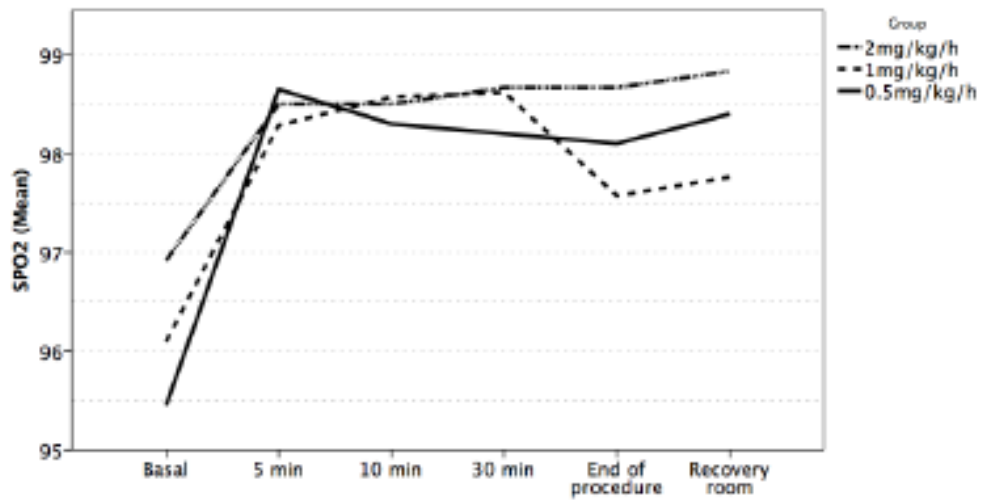


Figure 4: Oxygen saturation (%)

7.2 Resultados Fase 2

Segundo artículo enviado

7.2.1 Título del trabajo “Marcadores indirectos de la Respuesta neuroendocrina y humoral en pacientes sometidos a cirugía cardiaca con dos tipos de derivación cardiopulmonar”

7.2.2. Carta de envío y recepción



PERMANYER MÉXICO
www.permanyer.com

FUNDADA EN 1944

Gaceta Médica

de México



Órgano Oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Inicio | Mensajes | Nuevo | Salir | Bienvenido: Ana Luisa Hernández Pérez

Copyright

Ana Luisa Hernández Pérez, como autor del artículo “Marcadores indirectos de la Respuesta neuroendocrina y humoral en pacientes sometidos a cirugía cardiaca con dos tipos de derivación cardiopulmonar” en nombre propio y, si es el caso, de los coautores listados en la página de créditos, envió el artículo adjunto para que se considere su publicación en la Gaceta Médica de México.

Por medio de la presente, apruebo el manuscrito final enviado y confirmo la validez y legitimidad de sus contenidos.

Asimismo, considerando que la Gaceta Médica de México tomará las acciones necesarias para la revisión y edición del artículo enviado, en nombre propio y, si es el caso, de los coautores, autorizamos a Publicaciones Permanyer, como editores de la Gaceta Médica de México la realización de los trabajos de reproducción, publicación, edición o fijación material y comunicación pública del artículo citado. Estos derechos se ceden de forma no exclusiva, por lo cual el autor o los coautores podrán difundir los contenidos del artículo por otros medios, siempre que se incluya mención al lugar original de publicación y se informe de ello a Publicaciones Permanyer.

Los autores reconocen: 1) que este manuscrito no ha sido previamente publicado o no está actualmente bajo consideración en otra publicación y 2) que este manuscrito no contiene ningún material que viole los derechos de autor u otros derechos de terceras personas

Marcadores indirectos de la Respuesta neuroendocrina y humoral en pacientes sometidos a cirugía cardiaca con dos tipos de derivación cardiopulmonar

Dra. Ana Luisa Hernández Pérez*

Dra. Beatriz Elina Martínez Carrillo*

Dra. Ana Gabriela Gallardo Hernández¹

Dr. Hugo Mendieta Zerón*

Dr. German Ordoñez Espinosa²

Dr. Edgar Jiménez Sánchez**

Cristina Revilla Monsalve¹

Dr. Manuel Gerardo Bermúdez Ochoa³

Dr. José Salvador Juárez Pichardo³

Dr. Juan Lagarda Cuevas³

*Posgrado Facultad de Medicina
Universidad Autónoma del Estado de México

** UMAE de Especialidades del Centro Médico
Nacional "La Raza" IMSS.

¹Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Metabólicas

²UMAE Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS

³ Servicio de Anestesia Centro Medico ABC

Correspondencia

Dra. Ana Gabriela Gallardo Hernandez

UIBCAR Hospital Cardiología CMN SXXI

Av. Cuauhtémoc 330 colonia Doctores CP 06720

Resumen

Los marcadores indirectos de la Respuesta neuroendocrina y humoral (RNEyH) en el manejo anestésico durante la Derivación cardiopulmonar (DCP)

Objetivo: Evaluar los marcadores indirectos de la RNEyH en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con dos tipos de DCP: convencional y MECC (minimal extracorporeal circulation)

Metodología: Ensayo clínico controlado que incluyó 66 pacientes de 66 (46-81) años; se evaluó creatinina, glucosa, lactato, hematocrito, plaquetas, leucocitos con su diferencial y evolución posquirúrgica.

Resultados Con uso MECC la glucosa es mayor, se hemotransfundió en menor cantidad, y se extubaron mas rápido; en ambos grupos los neutrófilos aumentaron y los linfocitos disminuyeron y el tiempo de estancia en TPQ fue menos de 6 días.

Conclusiones: La RNEyH es una constante en todo posquirúrgico, el conocer los marcadores indirectos permite optimizar la perfusión tisular perioperatoria.

Palabras clave: respuesta neuroendocrina, derivación cardiopulmonar, MECC.

Summary

Indirect markers of the neuroendocrine and humoral response (RNEyH) in anesthetic management during cardiopulmonary bypass (PCD).

Objective: To evaluate the indirect markers of RNEyH in patients undergoing cardiac surgery with two types of DCP: conventional and MECC (minimal extracorporeal circulation).

Methodology: Controlled clinical trial that included 66 patients of 66 (46-81) years; creatinine, glucose, lactate, hematocrit, platelets, leukocytes were evaluated with their differential and postoperative evolution.

Results With MECC use, glucose is higher, hemotransfused in a smaller amount, and extubated faster; in both groups the neutrophils increased and the lymphocytes decreased and the time of stay in the ICU was less than 6 days.

Conclusions: The RNEyH is a constant in all post-surgery, knowing the indirect markers allows to optimize perioperative tissue perfusion.

Key words: neuroendocrine response, cardiopulmonary bypass, MECC.

INTRODUCCION

En nuestro centro hospitalario la incidencia del uso de Derivación Cardiopulmonar (DCP) para cirugía cardiovascular es de 89.9%, con un porcentaje de éxito de 97.5%, que aunado a factores preventivos como tiempos quirúrgicos optimizados, con tiempos de Pinzamiento Aórtico (PAo), DCP bajos y uso racional de hemoderivados, han disminuido la incidencias de falla orgánica secundaria a la Respuesta Neuroendocrina y Humoral (RNEyH), misma que tiene un impacto directo en la morbilidad y mortalidad postoperatoria de cirugía cardiovascular. ^{1,3}

La DCP en cualquiera de sus modalidades requiere dos postulados clave: 1) debido a que la circulación sanguínea del paciente no puede mantenerse con la vasculatura del paciente, debe hacerse a través de bombas mecánicas mientras el corazón del paciente está en paro y, 2) la sangre venosa debe ser artificialmente “arterializada” en un dispositivo de intercambio sanguíneo extracorpóreo. Dentro de este contexto la inflamación definida como la reacción inicial inespecífica del tejido vascularizado a una variedad de daños encaminados a un sistema de autoprotección contra un agente dañino entra en juego. ⁴

Sin importar la causa, la RNEyH sigue patrones cualitativamente similares de activación, aunque el objetivo es la protección, esta puede llegar a ser exagerada y producir daño al organismo que se supone debe preservar. La RNEyH iniciada en DCP no difiere en gran medida, aunque si magnifica esta reacción, debido a que tanto la bomba como el oxigenador funcionan de una manera no fisiológica (es decir, sin una retroalimentación de los mecanismos homeostáticos normales) por lo tanto, la presión intravascular y la composición gaseosa permanecen fuera de los rangos normales. ^{5,6}

Si a esto le aunamos que con el uso de DCP implica el empleo de al menos 1,5 litros de volumen no hemático, implica una hemodilución que requerirá de transfusiones de derivados sanguíneos, causando intercambios en los fluidos intercompartimentales, retención de líquidos, así como dilución y desnaturalización importante de proteínas plasmáticas; también la sangre al ser expuesta a superficies no endoteliales y sometidas a un estrés anormal, provoca que se activen elementos sanguíneos

produciendo mediadores vasoactivos que alteran la permeabilidad capilar y causar hemolisis. El sistema de coagulación es simultáneamente activado y dañado, lo que aumentan a corto plazo la incidencia de infecciones de herida quirúrgica, sepsis, neumonías e insuficiencia renal ⁷. Lo que lleva a un aumento de la morbilidad posquirúrgica y aumentando la mortalidad postoperatoria. Para disminuir los efectos deletéreos de la circulación extracorpórea (CEC) se desarrolla el mini circuito de circulación extracorpórea (MEC por sus siglas en inglés).

Es un sistema cerrado, de bajo volumen de cebado y con un recubrimiento interno biocompatible. Estas características hacen que el MEC reduzcan la hemodilución con el consecuente ahorro hemático estando indicados en pacientes con alto riesgo de efectos adversos por la hemodilución (niños, ancianos, bajo peso, anémicos) con un grado de evidencia I (A). El uso de circuitos biocompatibles de DCP puede considerarse parte de un programa de conservación multimodal de sangre, (grado de evidencia IIb (A). Esto es especialmente atractivo si sumamos la técnica de microplégia utilizada para minimizar el volumen de cristaloides de la cardioplégia administrada, favoreciendo así el programa de conservación de sangre multimodal, especialmente útil en condiciones tales como sobrecarga de líquido (insuficiencia cardíaca congestiva).⁸⁻¹⁰

Actualmente no existe un alto nivel de evidencia que justifique el uso rutinario de MEC como una estrategia para disminuir la respuesta RNEyH durante la DCP, aun cuando el beneficio sea de moderado a importante en la evolución clínica de los pacientes post-operados de revascularización miocárdica.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un ensayo clínico controlado, en la UMAE de Cardiología del Centro Médico Nacional SXXI, se incluyeron pacientes de cualquier género, a partir de 60 años de edad, sometidos a cirugía de revascularización miocárdica, ASA 2, a 4, tratados con anestesia general balanceada, con apoyo de derivación cardiopulmonar habitual o bomba de mínima circulación extracorpórea (MECC) y consentimiento informado aceptado. Se excluyeron pacientes con enfermedad obstructiva crónica, nefróticas, hepatóticas con anasarca o reintervenidos por sangrado. Se eliminaron aquellos con mediciones incompletas o imposibilidad de tomar muestras o pérdida del expediente. De acuerdo a los criterios de inclusión y eliminación se seleccionarán a los pacientes que fueron sometidos a cirugía cardiovascular con previo consentimiento firmado.

En quirófano se realizó monitoreo no invasivo, y se midieron frecuencia cardiaca, electrocardiografía, pulsoximetría, tensión arterial con esfigmomanómetro, CO₂ espirado, analizador de gases y toma de laboratorios clínicos.

Inducción con: Diazepam 100 mcg/kg, Narcosis: Fentanilo a 10 mcg Kg de peso de modo fraccionado. Relajación neuromuscular: Vecuronio: 100 mcg Kg de peso, Ventilación manual con mascarilla facial y con oxígeno al 100%, Intubación con sonda orotraqueal tipo Murphy de acuerdo a género y peso del paciente. Se conectó a sistema semicerrado, con ventilación mecánica. Volumen Corriente 7 ml kg de peso; Relación inspiración y espiración 1: 2.5, frecuencia respiratoria: de acuerdo a Co₂ Espirado.

Mantenimiento con desflurano 6 a 10 Vol% con oxígeno al 80%, fentanilo en infusión continua a 10 mcg/kg/hr. Medicamentos transanestésicos dexametasona a 100 mcg/kg y Se evaluó durante transanestésico las variables hemodinámicas, gasométricas y electrolíticas. Lo anterior mediante la toma de muestras de gases arteriales y venosos durante las etapas de Pre derivación cardiopulmonar (DCP), trans DCP y Post DCP. Se administró apoyo inotrópico, de acuerdo a los requerimientos hemodinámicos del paciente. Todos los pacientes fueron manejados con control estricto de líquidos y optimización de bicarbonato de la siguiente manera: Líquidos. En el periodo pre quirúrgico.- Voluven a 10 ml kg de peso. Y el resto de balance hídrico con cristaloides, de tal manera mantener balance \pm 100 ml.

En el periodo Trans DCP.- Se mantuvo hematocrito por arriba de 27 g/dl así como el control de líquidos de acuerdo al déficit de base (Si el déficit de base es de - 9, se administró cristaloides a 10 ml kg de peso). En el periodo Post DCP.- Se mantuvo balance hídrico en base a derivados sanguíneos (Plasma, Plaquetas, así como Paquete globular) tratando de mantener hematocritos entre 30 y 32 g/dL, y EB. De - 9 mmol l, con balance hídrico positivo no mayor del 10% del volumen sanguíneo circulante de cada paciente. En cuanto a la optimización del bicarbonato, la administración fue de acuerdo al EB que sea mayor de - 10 mmol/L. Siempre y cuando se haya corregido el balance hídrico. La dosis se calculará = $((\text{HCO}_3 \text{ ideal} - \text{HCO}_3 \text{ reportado}) \times \text{Peso} \times 0.3) / 2$, esto es igual a la cantidad de mEq a administrar por vía IV. En el grupo I MECC y el grupo II DCPc (Derivación cardiopulmonar convencional).

Todos los pacientes pasaron a la Unidad de Terapia Postquirúrgica (TPQ) de acuerdo al protocolo del hospital, y se midieron parámetros ventilatorios, además de tomar muestras sanguíneas para medición y evaluación de biometría hemática, y determinación de gases sanguíneos arteriales (DGSA).

ANALISIS ESTADISTICO: Se utilizó mediana con amplitud de variación, prueba de U Mann-Whitney, Friedman y multivariado, y en las variables cualitativas, Frecuencias, porcentaje, Chi cuadrada y prueba exacta de Fisher. Nivel de significancia unilateral con $p \leq 0.05$ Los datos fueron analizados con SPSS versión 22.0.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 69 pacientes de los cuales solo se incluyeron 66 (se eliminaron 3 por cambio de técnica de quirúrgica), no se tuvo una distribución normal. En el **Grupo MECC** se tuvieron un total de 36 pacientes de los cuales el 72.2% fueron del sexo masculino con medianas y rangos de edad de 62.5 (46-81) años, de peso 78 kg (68-94), y de talla 1.66 m (1.54-1.78). De acuerdo a las comorbilidades por grupo se encontró Diabetes Mellitus en 14 (38.8%), Hipertensión Arterial Sistémica 29 (79.9%), con Sobrepeso 31 (86.1%) y con Obesidad tipo 1 fueron 5 (13.8%) pacientes. Los que

presentaron alcoholismo y tabaquismo fueron 2 (5.5%) y 27 (75%) respectivamente. La mediana de número de puentes fueron 3 (1-4). Cuadros 1y 2

En el Grupo DCPc se incluyeron a 30 pacientes de estos el 22 (43.3%) fueron del sexo masculino con las siguientes medianas y rangos: de edad de 67 años (48- 79), de peso 82 kg (65-92), y talla m de 1.67 (1.49-1.78). Y en comorbilidades pacientes con DM 10 (33.3%), con HAS 27 (90%) con Sobrepeso 22 (73.3%) pacientes y con Obesidad tipo 1 fueron 6 (20%) pacientes, con alcoholismo y tabaquismo fueron 2 (6.6%) y 21 (70%) respectivamente. La mediana de número de puentes fueron 3 (1-4).

. Al evaluar los elementos de la citometría hemática y química sanguínea, existe diferencia intra grupo respecto al basal y al ingreso a TPQ, sin embargo las variaciones entre los dos grupos no existe diferencia estadísticamente significativa, todos los valores se encuentran dentro del rango de normalidad; los resultados de la cuantificación de glucosa basal y 48 hrs en ambos siendo mayor los niveles en el grupo MECC con una $p = 0.02$ y 0.034 respectivamente. (Gráfica 1) El comportamiento de la cuantificación de neutrófilos aumento en ambos grupos desde el ingreso a la TPQ ($p=0.027$) manteniéndose en el resto de las mediciones; situación contraria en el comportamiento de las cifras de linfocitos ($p=0.01$), con tendencia a la recuperación a las 48 horas. En el número de plaquetas al igual que el porcentaje de hematocrito, no existió diferencia estadística. El número de leucocitos basal y al ingreso de la TPQ en ambos grupos presento diferencia significativa siendo menor comparativamente en el grupo de MECC con $p= 0.017$ y 0.042 respectivamente.

El uso de hemoderivados en específico de paquetes globulares (PG) por grupo quedo en la siguiente distribución para el MECC no requirieron transfusión de PG 33 (91.66%) de los pacientes, y solo 1 caso (2.77%) amerito 1 PG y 2 pacientes (5.55%) requirieron 2 PG.

Para el grupo de DCPc 6 (20%) se transfundieron 2 PG, 13 (43.33%) con 3 PG y 11 (36.66%) con 4 PG, encontrando una diferencia significativa de $p < 0.0001$. En el caso plasma fresco congelado (PFC) por grupo quedo en la siguiente distribución para el MECC no se transfundieron 5 (13.88%) de los pacientes, y solo 1 caso (2.77%) amerito 1 PFC y 29 pacientes (80.55%) requirieron 2 PFC, 1 caso (2.77%) amerito 3 PFC. Para el grupo de DCPc 24 (66.66%) se transfundieron 2 PFC, 5 (16.66%) con 3 PFC y 1 (3.33%) con 5 PFC, encontrando una diferencia significativa de $p = 0.046$. En ambos

grupos solo se administró a 3 pacientes aféresis Plaquetarias (AP) al final de la cirugía (p=0.55)

La función pulmonar evaluada a través de requerimientos de PEEP es menor al ingreso en la TPQ en el grupo del MECC (p = 0.000), que se corresponde a la distensibilidad pulmonar estática durante la asistencia mecánica ventilatoria (p = 34 0.000) y su correspondiente traducción en el tiempo de extubación (p = 0.000) y días de estancia en TPQ (p = 0.000) con diferencia estadísticamente significativa cuadro 3. Se analizaron las variables que pudieran interferir con este resultado, pero las únicas fueron la presencia de DM y leucocitos, con p= 0.03.

DISCUSION

La derivación cardiopulmonar para cirugía cardiaca de revascularización con el uso del MECC de acuerdo los estudios internacionales disminuye francamente la RNEyH, a pesar de que en este estudio no se cuantificaron los niveles séricos de Proteína C interleucina 6 y FNT α ; si se analizaron los parámetros indirectos asociados a la RNEyH a través del lactato, glucosa, creatinina sérica, numero leucocitos, neutrófilos, linfocitos, requerimientos de PEEP, distensibilidad Pulmonar en ventilación mecánica y el tiempo de permanencia en la terapia postquirúrgica. No existieron diferencias estadísticamente significativas en la variables poblacionales, aunque está bien descrito que los pacientes con estados de morbimortalidad mayor tienen indicación para el uso del sistema MECC, pero en este estudio se pretendió evaluar de forma objetiva ambos sistemas en pacientes para revascularización miocárdica que diariamente manejamos en nuestra UMAE; siendo que el número de bypass coronarios fueron similares en los grupos. El estado físico ASA 4 fue mayor en el grupo MEEC con diferencia significativamente estadística y a pesar de esta condición su evolución clínica fue mejor.

Las comorbilidades como tabaquismo, alcoholismo, sobre peso y obesidad, no presentaron diferencias significativamente estadísticas entre ambos grupos y por ende no tuvieron inferencia en el estudio.

El comportamiento de la creatinina sérica se encontró dentro de valores normales sin superar los rangos altos durante los diferentes tiempos de medición, y se puede decir que tuvieron el mismo comportamiento. Llama la atención que en el Grupo MECC fueron discretamente mayores probablemente debido a que el estado físico ASA 4 fue más frecuente, además del manejo de normotermia; a pesar del control de parámetros de volemia y buena perfusión de acuerdo al protocolo establecido durante la DCP. Esto nos indica que hace falta un análisis más profundo de la función renal preoperatoria la cual nos podría explicar estos resultados.

En lo referente a uso de hemoderivados (Concentrados Eritrocitarios y Plasma Fresco Congelado) los requerimientos fueron mayores en el Grupo de DCPc, sin embargo se observó que el comportamiento del hematocrito en ambos grupos fue similar, esto nos habla de que la hemodilución propia del sistema de DCP habitual es mayor y el hecho de hemotrasfundir mas de dos concentrados eritrocitarios es conocido que provoca la activación de la RNEyH y así para el plasma fresco congelado de desencadenar daño pulmonar secundario a su administración (TRALI). La función pulmonar se analizó a través de los requerimientos de PEEP y de la distensibilidad estática durante el tiempo de asistencia mecánica ventilatoria, observando que el grupo de MECC presento mejores niveles de distensibilidad estática menor requerimiento de PEEP y una franca disminución en el tiempo de duración de la asistencia mecánica ventilatoria, alcanzando un tiempo de extubación temprana promedio de 4 horas con franca diferencia estadística respecto al grupo DCPc. Es importante recalcar que en ninguno de los dos grupos se presentaron criterios diagnósticos de lesión pulmonar aguda o de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, lo anterior coincide con lo reportado en la literatura internacional. A pesar de que la distribución fue aleatoria se observa una tendencia mayor de pacientes diabéticos en el grupo MECC, lo cual nos explica el incremento de las cifras de glucemia con respecto al postoperatorio inmediato, sin embargo a pesar de ello no se observan diferencias estadísticas significativas, lo cual no interfirió de manera importante en la evolución clínica de los paciente ya que durante nuestro estudio no se presentaron complicaciones infecciosas asociadas a hiperglicemia. 37 Durante la respuesta inflamatoria sistémica, la literatura ha demostrado incremento de los leucocitos con franca neutrofilia y linfopenia como manifestaciones indirectas de la RNEyH, en este trabajo se ha podido demostrar este comportamiento, en ambos grupos, sin embargo se observa una temprana recuperación de la cuenta de leucocitos y una

normalización de los linfocitos totales a las 48 horas en el grupo de MECC, mientras que en el grupo de DCPc este comportamiento se prolonga más allá de 48 horas, lo anterior sugiere una mayor y más prolongada respuesta inflamatoria en este grupo.

CONCLUSIONES

La RNEyH es una constante en todo posquirúrgico, si bien sabemos que el uso de derivaciones cardiopulmonares cortas o tecnología que implique menor contacto de la sangre con materiales externos como tuberías, reservorios o que nos permita el apoyo del corazón latiendo, la RNEyH va a ser menor pero NUNCA inexistente, la respuesta inflamatoria no puede ser contenida, pero si podemos limitar el daño tisular secundario a esta, con un adecuado manejo de la perfusión tisular y esto depende de una adecuada reanimación hídrica de calidad, un uso racional de vasoactivos e inodilatadores y el manejo minucioso de la ventilación mecánica.

El uso del sistema de MEEC impacta de manera favorable ya que es seguro en pacientes para cirugías de revascularización miocárdica y contribuye a la disminución de hemotrasfusiones.

Falta estratificar la función renal preoperatoria para poder analizar posterior al evento quirúrgico.

REFERENCIAS

1. Derek J H, D. M. (2013). Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *J Clin Invest.*, 123(1), 92-100.
2. Erdivanlı B, B. S. (2015). Unexpected Coagulation in the Bypass Pump Circuit. *J Cardiol Curr Res*, 2(4), 66-70.
3. Passaroni A, D. M. (2015). Cardiopulmonary bypass: development of John Gibbon's heart-lung machine. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 30(2), 235-45
4. Gomar C, M. M. (2012). Fisiopatología y técnicas de circulación extracorpórea. En G. C, *Circulacion extracorpórea* (págs. 291-306). Majadahonda: ergon.
5. 1 Rubino A., Serraino G., Mariscalco G. Marisco R., Sala A., Renzulli A. (2011). Leukocyte depletion during extracorporeal circulation allows better organ protection but does not change hospital outcomes. *Ann Thorc Surg*; 91: 534-41.
6. Formica, F; Mariani, S; Broccolo, F; Caruso, R; Corti, F et al (2013). Systemic and Myocardial Inflammatory Response in Coronary Artery Bypass Graft Surgery with Miniaturized Extracorporeal Circulation: Differences with a Standard Circuit and Off-Pump Technique in a Randomized Clinical Trial. *ASAIO Journal*
7. Puehler, T; Haneya, A; Philipp, A; Zausig, Y; Kobuch, R; et al Minimized extracorporeal circulation system in coronary artery bypass surgery: a 10-year single-center experience with 2243 patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2011; 39 (4):459–464
8. Baikoussis, N; Papakonstantinou, N; Apostolakis E. The “benefits” of the mini-extracorporeal circulation in the minimal invasive cardiac surgery era. *Journal of Cardiology*. 2014; 63 (6):391-396
9. Gu J, H. J. (2015). Time-dependent changes of plasma inflammatory biomarkers in type A aortic dissection patients without optimal medical management. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 10(3), 1-7.

10. Del Río, M; Nicoara, A; Swaminathan, M. (2017) Neuroendocrine stress response: implications for cardiac surgery-associated acute kidney injury. 24(1):57-63
11. Miranda-Burcheli A, C.-S. Z.-P. (2015). Disfunción orgánica múltiple secundaria a síndrome de Churg-Strauss: reporte de caso y revisión de la literatura. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*, 15(1), 54-62.
12. Lannemyr,L; Bragadottir, G; Krumbholz,V; Redfors,B; Sellgren,J; et al. (2017) M.D., Ph.D.; et al Effects of Cardiopulmonary Bypass on Renal Perfusion, Filtration, and Oxygenation in Patients Undergoing Cardiac Surgery *Anesthesiology*. 126: 205-213

Cuadro 1 DESCRIPCION GENERAL DE LA POBLACIÓN			
	Grupo MECC n=36 Md (AV)	Grupo DCPc n=30 Md (AV)	Valor de P
Edad (años)	62.5 (46-81)	67 (48-79)	0.267 ^{^*}
Peso (kg)	78 (68-94)	82 (65-92)	0.979 [*]
Talla (m)	1.66 (1.54-1.78)	1.67 (1.49-1.78)	0.877 [*]
Género masculino (f)	26 (72.2%)	22 (43.4%)	0.922 ^{**}
Estado físico ASA 3 (f)	20 (55.5%)	19 (63%)	0.237 ^{**}
Estado físico ASA 4 (f)	16 (44.5%)	11 (37%)	0.005 ^{**}

*U Mann Whitney

** χ^2

Esta tabla describe los datos generales de la población, donde se observa que no se encuentran diferencias estadísticamente significativas, excepto en Estado Físico ASA 4.

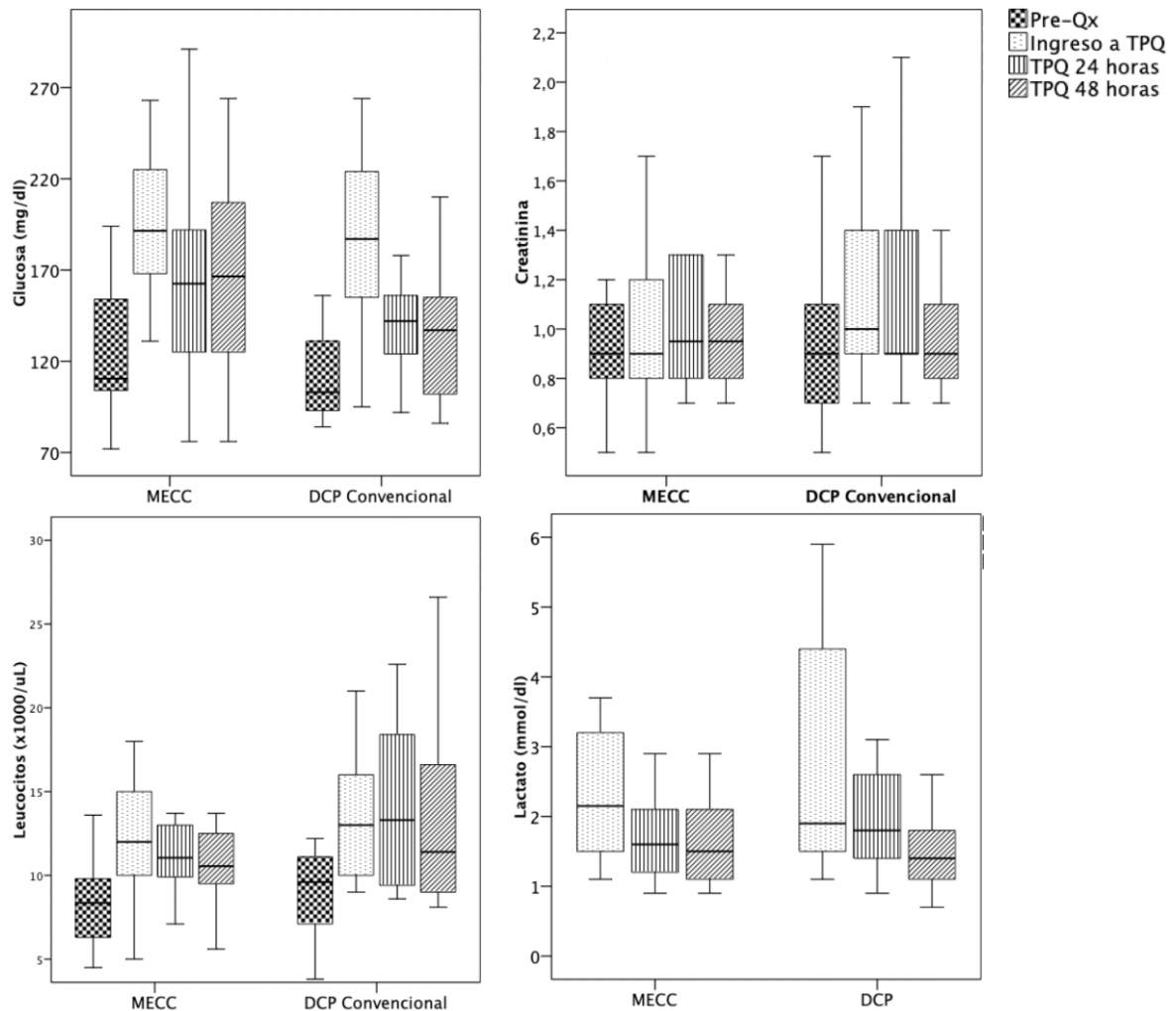
Cuadro 2 COMORBILIDADES			
	Grupo MECC n=36 f (%)	Grupo DCP n=30 f (%)	Valor de P
Diabetes Mellitus	14 (38.8)	10 (33.3)	0.985*
Hipertensión arterial	29 (79.9)	27 (90)	0.586*
Sobrepeso	31 (86.1)	22 (73.3)	0.743*
Obesidad grado 1	5 (13.8)	6 (20)	0.962**
Alcoholismo	2 (5.5)	2(6.6)	0.851**
Tabaquismo	27 (75)	21 (70)	0.457**

* χ^2

** Pba Exacta de Fisher

Las comorbilidades mas frecuentes se presentan en esta tabla, sin diferencia estadísticamente significativa

Grafica 1 Metabolitos químicos representando la respuesta indirecta dela RNEyH con los tipos de DCP



Los niveles de glucosa fueron comparativamente mayores en el grupo de MECC; y en ambos grupos tiene tendencia a la normalidad a las 48 hrs.

La creatinina se encuentra dentro de rangos normales, sin embargo es discretamente mayor en el grupo de MECC.

Los niveles de Leucocitos y lactato fueron mayores en el grupo de DCPc.

Cuadro 3 DISTENSIBILIDAD PULMONAR AL INGRESO A LA TPQ			
	Grupo MECC n=36 f (%)	Grupo DCP n=30 f (%)	Valor de P*
Distensibilidad Pulmonar			
Normal	24 (36.3)	6 (9)	<0.001
>1 atmosfera	12(18.4)	24 (36.3)	

χ^2

La distensibilidad y la necesidad del PEEP nos permiten la evaluación directa de la lesión pulmonar, en esta tabla se observa una diferencia estadísticamente significativa de la distensibilidad pulmonar a favor del grupo MECC, lo que favorece a una extubación en las primeras 24 hrs.

8 DISCUSION GENERAL

La anestesiología es una rama de la medicina especializada en la atención médica de los pacientes que serán sometidos a procedimientos médico-quirúrgicos, o de otra índole, en estado de inconsciencia, insensibilidad al dolor, al estrés emocional o a una combinación de las anteriores, producidos por la administración por distintas vías de sustancias farmacológicas, por lo que también se dedica al cuidado y protección de las funciones de sistemas vitales como el nervioso central, al nervioso autónomo, el cardiovascular, el respiratorio, el hepato-renal y el hematopoyético con el propósito de mantener la estabilidad hemodinámica y la homeostasis del organismo humano. Sus campos de aplicación se extienden al cuidado de pacientes que son sometidos a procedimientos diagnósticos o terapéuticos, al tratamiento del dolor agudo y crónico y al manejo de enfermos graves en la unidad de cuidados intensivos.

Todas las acciones de esta especialidad se realizan antes, durante y después de los procedimientos incluidos en su área de influencia.

Actualmente, la anestesiología ocupa uno de los primeros lugares como disciplina médica la actividad tradicional, había sido la administración corriente de un anestésico. No obstante, en la actualidad el campo de las actividades de un anestesiólogo se han ensanchado notablemente... tiene que saber todo lo concerniente a los problemas médicos del ser humano, dado que puede enfrentarse a ellos en la sala de operaciones y durante la anestesia.

FASE 1

Las pautas actuales de sedación para pacientes ancianos indican que la sedación se inicia con la infusión de 4.8-7.2 mg/kg/h de propofol durante 3-5 minutos para alcanzar el efecto pico del fármaco. La dosis de mantenimiento es de 1.2 a 3.6 mg/kg/h. esas dosis corresponden al 80% de la dosis para adultos (6). También se puede administrar un bolo inicial para inducir la sedación (8).

La falta de guías clínicas internacionales para la sedación durante el implante de marcapasos ha sido estudiada para descubrir nuevos esquemas de sedación para pacientes de edad avanzada (10), lo que sugiere que la dosis de propofol se puede reducir en esta población particular. Esta reducción de dosis está justificada porque la sensibilidad al propofol aumenta en pacientes geriátricos (14, 15).

La sedación con propofol tiene varias ventajas, como disminución de náuseas posanestésicas, despertar rápido y en algunas ocasiones no se recomienda en procedimientos cardiovasculares porque reduce linealmente el rendimiento ventricular ¹⁶ pero este efecto depende de la dosis (5), por lo tanto, es necesario tener una dosis óptima de propofol para los pacientes ancianos que van a ser sedados para el implante de marcapasos, porque generalmente, los pacientes presentan hipotensión secundaria a la bradicardia.

En un estudio basado en un modelo PK-PD de la población anciana se calcularon las dosis óptimas utilizando un algoritmo de bucle cerrado. La dosis calculada fue de 0,42 a 0,96 mg/kg/h (10). Desde los efectos nocivos del propofol sobre la presión arterial y la frecuencia respiratoria dependen de la dosis.

El objetivo de este estudio fue determinar si la implantación del marcapasos podría realizarse bajo dosis mínima de propofol para mantener la sedación moderada y la estabilidad hemodinámica. Las dosis en este estudio se probaron 2, 1 y 0.5 mg/kg/h

Todos los pacientes se mantuvieron en el rango de sedación moderada durante el procedimiento y no fue necesario administrar aminas vasoactivas o cargas de volumen para mantener una estabilidad hemodinámica adecuada. como se puede ver en las figs. 3 y 2. Todos los pacientes tuvieron un despertar anestésico aceptable sin episodios de agitación, náuseas o dolor. Ninguno de los pacientes presentó episodios de hipotensión. De acuerdo con el estudio de Thomas et al. donde mayores dosis de propofol se asociaron mayor riesgo de hipotensión (8).

En este estudio no se utilizó dosis de carga porque la población de edad avanzada generalmente volumen de distribución en sangre es menor y esto produciría una mayor concentración inicial de propofol lo que ocasionaría un evento de hipotensión transitoria.⁹ El nivel objetivo de sedación para la implantación de marcapasos es sedación moderada con BIS entre 80 y 70, porque en esta etapa el paciente suele mantener ventilación espontánea.

FASE 2

La derivación cardiopulmonar para cirugía cardiaca de revascularización con el uso del MECC de acuerdo los estudios internacionales disminuye francamente la RNEyH, a pesar de que en este estudio no se cuantificaron los niveles séricos de Proteína C interleucina 6 y FNT α ; si se analizaron los parámetros indirectos asociados a la RNEyH a través del lactato, glucosa, creatinina sérica, numero leucocitos, neutrófilos, linfocitos, requerimientos de PEEP, distensibilidad Pulmonar en ventilación mecánica y el tiempo de permanencia en la terapia postquirúrgica. No existieron diferencias estadísticamente significativas en la variables poblacionales, aunque está bien descrito que los pacientes con estados de morbimortalidad mayor tienen indicación para el uso del sistema MECC, pero en este estudio se pretendió evaluar de forma objetiva ambos sistemas en pacientes para revascularización miocárdica que diariamente manejamos en nuestra UMAE; siendo que el número de bypass coronarios fueron similares en los grupos. El estado físico ASA 4 fue mayor en el grupo MEEC con diferencia significativamente estadística y a pesar de esta condición su evolución clínica fue mejor.

Las comorbilidades como tabaquismo, alcoholismo, sobre peso y obesidad, no presentaron diferencias significativamente estadísticas entre ambos grupos y por ende no tuvieron inferencia en el estudio.

El comportamiento de la creatinina sérica se encontró dentro de valores normales sin superar los rangos altos durante los diferentes tiempos de

medición, y se puede decir que tuvieron el mismo comportamiento. Llama la atención que en el Grupo MECC fueron discretamente mayores probablemente debido a que el estado físico ASA 4 fue más frecuente, además del manejo de normotermia; a pesar del control de parámetros de volemia y buena perfusión de acuerdo al protocolo establecido durante la DCP. Esto nos indica que hace falta un análisis más profundo de la función renal preoperatoria la cual nos podría explicar estos resultados.

En lo referente a uso de hemoderivados (Concentrados Eritrocitarios y Plasma Fresco Congelado) los requerimientos fueron mayores en el Grupo de DCPc, sin embargo se observó que el comportamiento del hematocrito en ambos grupos fue similar, esto nos habla de que la hemodilución propia del sistema de DCP habitual es mayor y el hecho de hemotrasfundir mas de dos concentrados eritrocitarios es conocido que provoca la activación de la RNEyH y así para el plasma fresco congelado de desencadenar daño pulmonar secundario a su administración (TRALI). La función pulmonar se analizó a través de los requerimientos de PEEP y de la distensibilidad estática durante el tiempo de asistencia mecánica ventilatoria, observando que el grupo de MECC presento mejores niveles de distensibilidad estática menor requerimiento de PEEP y una franca disminución en el tiempo de duración de la asistencia mecánica ventilatoria, alcanzando un tiempo de extubación temprana promedio de 4 horas con franca diferencia estadística respecto al grupo DCPc. Es importante recalcar que en ninguno de los dos grupos se presentaron criterios diagnósticos de lesión pulmonar aguda o de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, lo anterior coincide con lo reportado en la literatura internacional. A pesar de que la distribución fue aleatoria se observa una tendencia mayor de pacientes diabéticos en el grupo MECC, lo cual nos explica el incremento de las cifras de glucemia con respecto al postoperatorio inmediato, sin embargo a pesar de ello no se observan diferencias estadísticas significativas, lo cual no interfirió de manera importante en la evolución clínica de los paciente ya que durante nuestro estudio no se presentaron complicaciones infecciosas asociadas a hiperglicemia.

37 Durante la respuesta inflamatoria sistémica, la literatura ha demostrado incremento de los leucocitos con franca neutrofilia y linfopenia como manifestaciones indirectas de la RNEyH, en este trabajo se ha podido demostrar este comportamiento, en ambos grupos, sin embargo se observa una temprana recuperación de la cuenta de leucocitos y una normalización de los linfocitos totales a las 48 horas en el grupo de MECC, mientras que en el grupo de DCPc este comportamiento se prolonga más allá de 48 horas, lo anterior sugiere una mayor y más prolongada respuesta inflamatoria en este grupo.

Estos artículos que se desarrollaron durante este estudio nos ha permitido evaluar que el uso de propofol en pacientes cardiopatas ancianos midiendo a su vez la calidad de la anestesia y la evaluación de los marcadores indirectos de la RNEyH con diferentes tipos de DCP, permite demostrar que es esencialmente el cuidado del anesthesiólogo durante el manejo anestésico quien contribuye mucho al éxito o no de una cirugía cardiovascular

9 CONCLUSIONES GENERALES

La RNEyH es una constante en todo posquirúrgico y se ha observado que esta respuesta es mayor en las cirugías cardiovasculares porque estas requieren de una bomba para derivación cardiopulmonar con dos objetivos principales 1.- permitir al cirujano un corazón inmóvil. 2.- continuar las funciones de bomba, perfusión y oxigenación que realiza el corazón-pulmón. Esto implica tres fases importantes dentro de la cirugía (antes del entrar a DCP, trans DCP y Post DCP), y por ende hipoperfusión y reperfusión tisular, lo que favorece el aumento de la RNEyH; por lo que el papel del anestesiólogo en la selección del tipo de anestesia y sus fármacos de acuerdo al tipo de paciente, cirugía y cirujano, es esencial para el éxito de una cirugía. Dentro de esta vertiente existen dos grandes grupos de técnicas anestésicas TIVA y AH, siendo esta última la más común utilizada, debido a que se ha estigmatizado que el propofol es cardiodepresor importante y ante un paciente cardiópata, está relativamente contraindicado. Sin embargo en la Fase 1 de este trabajo se demostró que es un fármaco seguro, además de que se requiere de menor dosis para poder tener el efecto de hipnosis que es lo que se busca en la anestesia general medido de una manera objetiva a través del BIS.

En el desarrollo de este estudio, decidimos estudiar los marcadores indirectos de la RNEyH tratados con AH, pero con dos tipos de bomba (MECC y DCPc), donde encontramos que si el anestesiólogo controla las variables hemodinámicas, calidad de la volemia, aminas, permiten que la perfusión tisular sea adecuada independientemente del tipo de bomba extracorpórea utilizada, lo que se traduce en menor nivel de lactato, glucosa, creatinina y extubación pronta, permitiendo una evolución posquirúrgica exitosa.

Falta analizar los niveles de IL6, FNT α , cortisol en suero en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular tratados con TIVA comparada con AH.

Este estudio ayuda al médico anesthesiologo a conocer a fondo la RNEyH a la que se enfrenta ante el manejo de cirugía cardiovascular o no, favoreciendo la evolución posquirúrgica y el éxito de su tecnica.

10 BIBLIOGRAFÍA.

- 1 Instituto Mexicano del Seguro Social (2017), Diagnóstico y Tratamiento de patología de la válvula mitral. Adultos en 1º, 2º y 3er nivel de atención. Actualización de guías de práctica clínica 2017.
- 2 Baumgartner, Falk, Bax, De Bonis, et al, (2018). Guía ESC/EACTS 2017 sobre el tratamiento de las valvulopatías. *Rev Esp Cardiol.* 2018;71(2):110.e1-e47
- 3 Pensa, C. (2004). Bypass cardiopulmonar, hemodilución normovolémica y autotransfusión. *Cardiología*, 72(3), 174-8.
- 4 Annborn M, D. J. (2013). Procalcitonin after cardiac arrest an indicator of severity of illness, ischemia-reperfusion injury and outcome. *Resuscitation*, 84, 782-7.
- 5 Rittenberger JC, T. S. (2011). An early novel illness severity score to predict outcome after cardiac arrest. *resuscitation*, 82, 1399-1404.
- 6 Sánchez- Casado M, H. M.-C. (2016). Escalas pronósticas en la disfunción multiorgánica: estudio de cohortes. *Medicina Intensiva*, 40(3), 145-53.
- 7 Selye, H. (julio de 1955). Stress and disease. *Laryngoscope*, 65(7), 550-560. doi:10.1288/00005537-195507000-00002
- 8 Correa, J. (2013). Surgical stress and anaesthesia. *investigacion medicoquirurgica*, 5(1), 142-58.
- 9 Cuthbertson, D. (1942). Post-Shock Metabolic Response. *Lancet*, 239(6189), 433-37.(2012). *Revista cubana medico militar*, 96-104.
- 10 Moore FD, P., Olesen KH, K., McMurray JD, J., & Parker, H. (1963). The Body Cell Mass and Its Supporting Environment. *Philadelphia*.
- 11 Rodríguez. (2012). Respuesta metabólica en el trauma. *Revista Cubana de medicina militar*, 41(1), 96-104.

- 12 Haseenboehler, E. (2006). Metabolic changes after polytrauma an imperative for early nutritional support. *Word journal of emergency surgery*, 1(29), 36-44.
- 13 MacCallum Niall S, F. S. (2014). Modified criteria for the systemic inflammatory response syndrome improves their utility following cardiac. *CHEST*, 145(6), 1197-1203.
- 14 Baban B, T. A. (2015). Determination of insulin resistance in surgery: the choice of method is crucial. *Clinical Nutrition*, 34(1), 123-8.
- 15 Bosoi C R, Y. X. (2012). Systemic oxidative stress is implicated in the pathogenesis of brain edema in rats with chronic liver failure. *Biologia medica*, 52(7), 1288-35.
- 16 Aguilar-Londoño C, Z.-Z. N. (2006). Ejercicio y sistema inmune. *IATREIA*, 19(2), 189-22.
- 17 Lopez-Cuenca A, M.-F. S. (2013). Inerleucina 6 y proteína C reactiva ultrasensible para laprediccción de la evolución clínica en síndromes coronarios agudos sin elevacion del segmento ST. *Revista española de cardiologia*, 66(3), 185-92.
- 18 Simsek T, S. H. (2014). Response to trauma and metabolic changes: posttraumatic metabolism. *Turkish journal of surgery*, 30(3), 153-9.
- 19 Weledji, E. (2014). Cytokines and the Metabolic Response to Surgery. *Journal of Clinical & Cellular*, 5(2), 1-5.
- 20 Roth-Isigkeit A, H. L. (2001). Inter-individual differences in cytokine release in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Clinical and experimental inmunology*, 125(2), 80-88.
- 21 Franke A, L. W. (2005). Pro-Inflammatory cytokines after different kinds of cardio-thoracic surgical procedures: is what we see what we know? *Europe journal cardiothoracic surgycal*, 28(4), 569-575.

- 22 M, L.-R. (2006). respuesta inflamatoria sistémica en cirugía cardíaca pediátrica. *Arch Cardiol Mex*, 76(2), 92-99.
- 23 Zakkar M, A. M. (2015). Inflammation, oxidative stress and postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery. *Pharmacology & Therapeutics*, 154, 13-20.
- 24 Zhang W, G. A. (2015). Plasma IL-6 and IL-10 Concentrations Predict AKI and Long-Term Mortality in Adults after Cardiac Surgery. *Journal of american society of nephrology*,
- 25 Gu J, H. J. (2015). Time-dependent changes of plasma inflammatory biomarkers in type A aortic dissection patients without optimal medical management. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 10(3), 1-7.
- 26 Bro-Jeppesen J, K. J. (2015). Systemic inflammatory response and potential prognostic implications after out of hospital cardiac arrest. *Critical care medicine*, 43(6), 1223-32.
- 27 Shann K, L. D. (2006). An evidence-based review of the practice of cardiopulmonary bypass in adults; a focus on neurologic injury, glycemic control, hemodilution and the inflammatory response. *The journal of thoracic cardiovascular surgery*, 132(2), 283-90.
- 28 Derek J H, D. M. (2013). Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *J Clin Invest.*, 123(1), 92-100.
- 29 Derek M. Yellon, D. D. (2007). Myocardial Reperfusion Injury. *The new england journal of medicine*, 357, 1121-35.
- 30 Mayr FB, Y. S.-Z. (2013). Infection rate and acute organ dysfunction risk as explanations for racial differences in severe sepsis. *JAMA*, 303(24), 2495-2503.
- 31 Haneya A, P. A. (2009). Minimised versus conventional cardiopulmonary bypass: outcome of high-risk patients. *Eur J Cardiothorac surgery*, 36(5), 844-47.

- 32 Baue, A. (1970). Multiple, progressive or sequential system failure: a syndrome for the 1970s. *Arch Surg*, 110, 779-8132 Tsakiridis, E. (2014). Lung Inflammatory respons and treatment. *Journal of thoracic disease*, 6(1), 80-94.
- 33 Carrico, C. (1993). The elusive pathophysiology of the multiple organ failure syndrome. *Ann Surg*, 218, 109-10.
- 34 Marshall, J. (2010). Critical illness is an iatrogenic disorde. *Critical Care Medicine*, 38(10), S582-89.
- 35 Osterbur K, M. F. (2014). Multiple Organ Dysfunction Syndrome in Humans and Animals. *J. Vet. Intern. Med.*, 28(4), 1141-51.
- 36 Miranda-Burcheli A, C.-S. Z.-P. (2015). Disfunción orgánica múltiple secundaria a síndrome de Churg-Strauss: reporte de caso y revisión de la literatura. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*, 15(1), 54-62.
- 37 Morlans-Hernández, Santos-Gracia, C., et al, (2014). Falla orgánica múltiple: acercamiento al tema. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*. 13 (1): 61-71
- 38 Boomer J, T. K. (2011). Immunosuppression in Patients Who Die of Sepsis and Multiple Organ Failure. *JAMA*, 306(23).
- 39 Gomar C, M. M. (2012). Fisiopatología y técnicas de circulción extracorpórea. En G. C, *Circulacion extracorpórea* (págs. 291-306). Majadahonda: ergon.
- 40 Kudoh A. Katagai H, T. T. (2001). Plasma proinflammatory cytokine response to surgical stress in elderly patients. *Cytokine*, 15(5), 270-3.
- 41 Graziola E, E. G. (2006). Modificaciones de marcadores clínicos y bioquímicos de estrés durante la inducción anestésica con fentanil o con remifentanil. *Rev. anesthesiology*, 64(5), 180-86.
- 42 Pedroza, X.; ReinalesR Ladino, Jaimes, C. (2017). Monitorización de los valores de glucemia como respuesta al estrés quirúrgico en anestesia general para cirugía laparoscópica. *UNIANDÉS Episteme*. 4 (3):344-354.

- 43 Markovic-Bozic J, K. B. (2015). Effect of propofol and sevoflurane on the inflammatory response of patients undergoing craniotomy. *BMC nesthesiology*, 16, 18-24.
- 44 Fernando Squeff N. (2008). Total intravenous anesthesia as a target-controlled infusion: an evolutive analysis. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 58(2), 179-82.
- 45 Y, I. (2011). General anaesthetics gases and the global environment. *Anest Analg*, 11, 213-17.
- 46 Kelly P, P. O. (2000). Comparación de glucemia e índice biespectral en la anestesia con sevofluorano versus remifentanilo y concentraciones mínimas del inhalatorio. *Revista Argentina Anestesiología*, 58(1), 3-110.
- 47 Kurita T, M. K. (2001). Influence of cardiac output on plasma propofol concentrations during constant infusion in swine. *Anaesthesiology*, 96, 1498-1503.
- 48 Sugawara Y, Y. K. (2012). Effects of sevofluorane and propofol on pulmonary inflammatory responses during lung resection. *Journal of anesthesia*, 26(1), 62-69.
- 49 Wu X, L. Y. (2012). The inhalation anesthetic isoflurane increases levels of proinflammatory TNF- α , IL-6, and IL-1 β . *Neurobiol Aging*, 33(7), 1364-78.
- 50 S, C. L. (2012). 30 years lost in anesthesia theory. *Cardiovascular hematomol Agents*, 10(1), 31-49.
- 51 Álvarez-Bobadilla, M.-G. (2010). . Evaluación del estado de conciencia con la prueba de Folstein, en pacientes bajo anestesia general, sometidos a cirugía de columna. *Revista mexicana de Anestesiología*, 33(1), 14-22.
- 52 Folstein, M. F. (1975). Mini-Mental State” a Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189-98.

53 Szokol, J. (2010). Postoperative Cognitive Dysfunction. *Revista Mexicana de Anestesiología.*, 33, 249-53.

11 ANEXOS

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:

Anexo 1

“Beneficios de la Anestesia Total Intravenosa comparada con la Anestesia con Halogenado en el paciente sometido a cirugía cardiovascular”

Folio: _ _ _ _	México DF
Nombre: _____	Fecha: _ _ _ _ _ _
No. de Afiliación: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ - _ _	

Por medio de la presente le invitamos a participar en el proyecto de investigación: ““Respuesta neuroendocrina y humoral y calidad del proceso anestésico con dos técnicas anestésicas en el paciente sometido a cirugía cardiovascular con derivación cardiopulmonar” registrado ante el Comité Nacional de Investigación Científica, con el número R-2017-3604-95. El objetivo de este estudio es Determinar la respuesta neuroendocrina y humoral con el uso de TIVA comparada con AH en el paciente sometido a cirugía cardiovascular en la UMAE de Cardiología del CMN SXXI.

Usted ha sido seleccionado (a) a participar en este estudio porque reúne características de salud que pensamos pudiera ser un buen candidato para participar en este proyecto. Al igual que usted, más personas de esta UMAE de cardiología, serán invitadas a participar. Su participación es totalmente voluntaria. Por favor lea la información que le proporcionamos y haga las preguntas que dese antes de decidir participar en este estudio.

Procedimientos: Para su cirugía de cambio valvular mitral, la cual es una cirugía a corazón abierto, es necesario que dentro del procedimiento se detenga el corazón, y las funciones del corazón serán realizadas por una maquina o bomba , la cual mantiene circulando la sangre en su cuerpo , además de mantenerla con buena cantidad de oxígeno y de temperatura ; por lo tanto requiere de una Anestesia general , la cual tiene como beneficios que no le va a doler, no se va a acordar de nada y que se encuentra dormido durante todo el procedimiento quirúrgico. Una función que quitamos controlada por el anesthesiólogo, es la de respirar, lo mantenemos respirando a través de la colocación de un tubo por su boca que llega a la traquea, no se va a dar cuenta cuando se le coloca, pero muy probablemente si se dé cuenta cuando se lo quitamos, de cualquier forma no va a doler el retiro de este tubo.

A través de un sorteo se le asignara en uno de los dos grupos de tratamiento, donde todos tienen la misma posibilidad de estar en cualquiera de los grupos. El grupo 1 consistirá en anestesia total intravenosa (TIVA) y el en el Grupo 2 será con anestesia con halogenado (AH)

La anestesia general es un procedimiento habitual que se realiza a todos los pacientes que van a ser sometidos a cirugía de corazón, durante toda la cirugía usted estará vigilado (a) por el médico anesthesiólogo, también de que estarán vigilándose continuamente los signos vitales (como la frecuencia cardiaca, presión arterial, la cantidad de oxígeno que tiene en su sangre, frecuencia respiratoria y temperatura) y el riesgo de participar en este estudio es el mismo para todo paciente que sea sometido a cambio de válvula mitral en todo el mundo-

Después que se despierte de la anestesia y se encuentre en la Unidad de Cuidados Intensivos postoperatorios, se le realizara un cuestionario donde se evaluara diferentes aspectos de su memoria.

Riesgos y Molestias: Los inconvenientes y molestias son dolor postoperatorio, sangrado, alergias e infecciones a la cirugía, se le administrara analgésicos después de operado.

Duración: El tiempo que dura este estudio, es el tiempo que tarde la cirugía.

Beneficios: Es la misma que recibirá si no entra a este estudio y se somete a la cirugía de cambio valvular mitral

Confidencialidad y privacidad En caso de que usted decida participar en este estudio, la información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarlo (nombre, dirección, teléfono), será guardada de manera confidencial y los resultados de sus pruebas clínicas para garantizar su privacidad. Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Para proteger su identidad le asignaremos un número en lugar de su nombre en nuestra base de datos.

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio puede hablar al 5542227850 de lunes a viernes de 7 a 14 hrs con la Dra. Ana Luisa Hernández.

En caso de que usted decida retirarse de este estudio, lo podrá hacer en cualquier antes de entrar a quirófano y se le continuará dando la misma calidad de atención médica

En caso de dudas o aclaraciones sobre derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS, que se encuentra ubicada en Avenida Cuauhtemoc 330 40 piso bloque B de la Unidad de congresos, Colonia Doctores, México DF CP 06720 teléfono 56276900 ext. 21230 Correo electrónico : eticainv@imss.gob.mx

Se me ha explicado con claridad en que consiste este estudio, además he leído el contenido de este formato de consentimiento. Se me ha dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

El firmar este formato estoy de acuerdo en participar en esta investigación que aquí se describe.

Nombre y firma

Ana Luisa Hernández Pérez

Dra. Beatriz E Martínez

Testigo, parentesco, nombre y firma

Anexo 2.

Hoja de recolección de datos:

“Beneficios de la Anestesia Total Intravenosa comparada con la Anestesia con Halogenado en el paciente sometido a cirugía cardiovascular”

Folio: _ _ _ _	Fecha: _ _ _ _ _ _
No. de Afiliación: _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _	
Nombre: _____	
Edad: _ _ _ _	Sexo : _ 1. Masculino 2.Femenino
Años Meses	
Peso: _ _ Kg	Talla: _____

Diagnóstico _____ |_|_|

Procedimiento realizado: Cambio valvular mitral |_|_|

Grupo: |_| 1= TIVA 2= AH

Fentanilo dosis total: |_|_| |_|_|mg.

Rocuronio dosis total: |_|_| |_|_|mg. Propofol dosis total: |_|_|. |_|_|mg.

Sevoflurano promedio |_|_|vol%

Requirió de aminos |_| 0 No 1 Si

Dobutamina concentración promedio: |_|_| |_|_|µg/k/min

Norepinefrina concentración promedio: |_|_| |_|_|µg/k/min

Tiempo de cirugía: |_|_| |_|_| |Tiempo de anestésico: |_|_| |_|_|
Hrs min hrs min

Tiempo de DCP: |_|_| |_|_|

Tiempo de pinzamiento aórtico:

|_|_| |_|_|

Hrs min

hrs

min

Aldrete: |_|_|

PARÁMETRO	GLUCOSA	CORTISOL	IL6	FNT
T0 20 min iniciada incisión Ex				
T1 20 min destete de DCP				

Anexo 3. CUESTIONARIO EXAMINACIÓN DE ESTADO MINIMENTAL:
 "Respuesta neuroendocrina y humoral con dos técnicas anestésicas en el
 paciente sometido a cirugía cardiovascular con derivación cardiopulmonar

MINI MENTAL STATE EXAMINATION				
(MMSE)				
<i>Basado en Folstein et al. (1975), Lobo et al. (1979)</i>				
Nombre:		Varón [] Mujer []		
Fecha:		F. nacimiento: Edad:		
Estudios/Profesión:		N. H°:		
Observaciones:				
¿En qué año estamos? 0-1	¿En qué estación? 0-1	ORIENTACIÓN TEMPORAL (Máx.5)		
¿En qué día (fecha)? 0-1	¿En qué mes? 0-1			
¿En qué día de la semana? 0-1				
¿En qué hospital (o lugar) estamos? 0-1	¿En qué piso (o planta, sala, servicio)? 0-1	ORIENTACIÓN ESPACIAL (Máx.5)		
¿En qué pueblo (ciudad)? 0-1	¿En qué provincia estamos? 0-1			
¿En qué país (o nación, autonomía)? 0-1				
Nombre tres palabras Peseta-Caballo-Manzana (o Balón-Bandera-Arbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continúe diciéndolas hasta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces.		N° de repeticiones necesarias		
Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)			FIJACIÓN-Recuerdo Inmediato (Máx.3)	
Si tiene 30 pesetas y me va dando de tres en tres, ¿Cuántas le van quedando? Detenga la prueba tras 5 sustracciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que detee la palabra MUNDO al revés.		ATENCIÓN-CÁLCULO (Máx.5)		
30 0-1 27 0-1 24 0-1 21 0-1 18 0-1 (O 0-1 D 0-1 N 0-1 U 0-1 M 0-1)				
Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente.		RECUERDO diferido (Máx.3)		
Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Árbol 0-1)				
.DENOMINACIÓN. Mostrarte un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto?. Hacer lo mismo con un reloj de pulsera. Lápiz 0-1 Reloj 0-1		LENGUAJE (Máx.9)		
.REPETICIÓN. Pedirle que repita la frase: "ni sí, ni no, ni pero" (o "En un trigal había 5 perros") 0-1				
.ÓRDENES. Pedirle que siga la orden: "coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el suelo".				
.Coje con mano d. 0-1 dobla por mitad 0-1 pone en suelo 0-1				
.LECTURA. Escriba legiblemente en un papel "Cierre los ojos". Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase 0-1				
.ESCRITURA. Que escriba una frase (con sujeto y predicado) 0-1				
.COPIA. Dibuje 2 pentágonos intersectados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección. 0-1				
Puntuaciones de referencia 27 ó más: normal 24 ó menos: sospecha patológica			Puntuación Total (Máx.: 30 puntos)	
			12-24: deterioro 9-12: demencia	

a.e.g.(1999)

ANEXO 3 EVALUACION DEL DESPERTAR INTRAOPERATORIO
DE BRICE MODIFICADO POR MOERMAN.

Preguntas realizadas a todos los pacientes

1. ¿Qué es lo último que recuerda antes de dormirse para su operación?
(Piense algo bonito)
2. ¿Qué es lo primero que recuerda al despertarse después de la operación?
(su nombre)
3. ¿Recuerda algún evento entre los dos? (descripción)
4. ¿Qué es lo más desagradable que recuerda de su operación y anestesia?
(descripción)

NOTA: Solo debe recordar las dos primeras preguntas

Anexo 4

Artículo publicado.

Aging Clinical and Experimental Research
https://doi.org/10.1007/s40520-018-0914-0

ORIGINAL ARTICLE



Significant and safe reduction of propofol sedation dose for geriatric population undergoing pacemaker implantation: randomized clinical trial

Ana Luisa Hernandez-Perez¹ · Ana Gabriela Gallardo-Hernandez² · German Ordoñez-Espinosa³ · Beatriz Martínez-Carrillo¹ · Manuel Gerardo Bermudez-Ochoa⁴ · Cristina Revilla-Monsalve² · Jose Antonio Sanchez-Lopez⁵ · Guillermo Saturno-Chiu² · Ronald Leder^{5,6}

Received: 14 December 2017 / Accepted: 9 February 2018
© Springer International Publishing AG, part of Springer Nature 2018

Abstract

Objective A previous multidisciplinary pilot study based on computer simulations for the geriatric population showed that a dose of 0.5 mg/kg/h of propofol could sedate patients older than 65 for pacemaker implantation. The present study validates that the pacemaker implantation can be done in the elderly using 0.5–1 mg/kg/h of propofol with hemodynamic stability.

Methods 66 patients from 65 to 88 years old scheduled for pacemaker implantation were randomly assigned one of three doses of propofol. The first group received 2 mg/kg/h of propofol (P2) that is within normal range of the sedation dose. The second group received 1 mg/kg/h (P1) dose and the third group received the dose of 0.5 mg/kg/h (P0.5) according to the simulation-predicted dose for geriatric populations.

Results All patients kept MAP between 76 and 85 mmHg, with no hypotension episodes in any of the groups; therefore, they were all hemodynamically stable during the procedure. BIS was between 80 and 65 during the pacemaker implantation for the three groups. BIS of group P2 was significantly lower than the other groups. BIS in groups P1 and P0.5 was within the appropriated range for moderate sedation. Brice was positive for auditory recalls only when there was arousing noise in the operating room.

Conclusions Moderate sedation, adequate for pacemaker implantation, can be achieved infusing 0.5–1 mg/kg/h of propofol in elderly patients when the patient has proper analgesia management at the device implantation site. The second important condition is to avoid unnecessary and alerting auditory and mechanical stimuli in the operating room, so that the patient will remain calm.

Keywords Pacemaker implantation · Elderly · Propofol

Introduction

Global average life expectancy duration increased by 20 years from 1960 to 2014; consequently, there are more elective cardiac surgeries scheduled for patients 65 and older. Pacemaker implantation is one of the most common procedures in geriatrics, but there is no consensus on the anesthetic strategy for the implantation of cardiovascular electronic devices. Some approaches include only local anesthesia, while others include sedation [1]. Sedation is naturally preferred over general anesthesia, because it reduces the total procedure time up to 21% and reduces concomitant risk of adverse events. Sedation also reduces cost up to 72% over general anesthesia [2].

✉ Ana Gabriela Gallardo-Hernandez
anagabygh@gmail.com

¹ Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Mexico

² Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Metabólicas, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Mexico City, Mexico

³ Unidad Médica de Alta Especialidad de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Mexico City, Mexico

⁴ Hospital ABC, Mexico City, Mexico

⁵ Sleep Research Society, Mexico City, Mexico

⁶ IEEE Engineering in Medicine and Biology, Mexico City, Mexico

Published online: 21 February 2018

Springer

Anexo 5

Artículo enviado



PERMANYER MÉXICO
www.permanyer.com

FUNDADA EN 1944

Gaceta Médica
de México



Órgano Oficial de la Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

[Inicio](#) | [Mensajes](#) | [Nuevo](#) | [Salir](#) | Bienvenido: Ana Luisa Hernández Pérez

Copyright

Ana Luisa Hernández Pérez, como autor del artículo "Marcadores indirectos de la Respuesta neuroendocrina y humoral en pacientes sometidos a cirugía cardiaca con dos tipos de derivación cardiopulmonar" en nombre propio y, si es el caso, de los coautores listados en la página de créditos, envió el artículo adjunto para que se considere su publicación en la Gaceta Médica de México.

Por medio de la presente, apruebo el manuscrito final enviado y confirmo la validez y legitimidad de sus contenidos.

Asimismo, considerando que la Gaceta Médica de México tomará las acciones necesarias para la revisión y edición del artículo enviado, en nombre propio y, si es el caso, de los coautores, autorizamos a Publicaciones Permanyer, como editores de la Gaceta Médica de México la realización de los trabajos de reproducción, publicación, edición o fijación material y comunicación pública del artículo citado. Estos derechos se ceden de forma no exclusiva, por lo cual el autor o los coautores podrán difundir los contenidos del artículo por otros medios, siempre que se incluya mención al lugar original de publicación y se informe de ello a Publicaciones Permanyer.

Los autores reconocen: 1) que este manuscrito no ha sido previamente publicado o no está actualmente bajo consideración en otra publicación y 2) que este manuscrito no contiene ningún material que viole los derechos de autor u otros derechos de terceras personas

