

**REPÚBLICA DE CUBA**

**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA**

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA**

**HOSPITAL CLÍNICO QUIRÚRGICO HERMANOS AMEIJERAS**

**MÉTODOS ANESTÉSICOS MULTIMODALES EN EL PROCEDIMIENTO  
QUIRÚRGICO DE REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA SIN CIRCULACIÓN  
EXTRACORPÓREA. ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO Y METANÁLISIS.**

**Tesis presentada en opción al grado científico de Doctora en Ciencias  
Médicas**

**Dra. MSc. Maria Oslaida Agüero Martínez**

**La Habana**

**Año 2011**

**REPÚBLICA DE CUBA**

**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA**

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA**

**HOSPITAL CLÍNICO QUIRÚRGICO HERMANOS AMEIJERAS**

**MÉTODOS ANESTÉSICOS MULTIMODALES EN EL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO DE REVASCULARIZACIÓN MIOCÁRDICA SIN CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA. ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO Y METANÁLISIS.**

**Autora:** Dra. MSc. Maria Oslaida Agüero Martínez\*

**Tutora:** Dra.Cs. Maria Idoris Cordero Escobar\*\*

**Asesora:** Dra. C Rosa Eugenia Jiménez Paneque\*\*\*

*\* Especialista II grado en Anestesiología y Reanimación. Máster en Urgencias*

*Médicas. Profesora Auxiliar*

*\*\* Dra en Ciencias. Especialista II grado en Anestesiología y Reanimación.*

*Profesora e investigadora Titular.*

*\*\*\*Dra en Ciencias Médicas. Especialista II grado en Bioestadística.*

*Profesora e investigadora Titular.*

**Tesis presentada en opción al grado científico de Doctora en Ciencias**

**Médicas**

**La Habana**

**Año 2011**

***Toda actuación médica tiene un sentido: Servir y  
Aliviar.***

***El médico que no sepa encontrarlo, que busque su  
camino por otra parte.***

***J. A. Vallejo Nágera***

## **DEDICATORIA**

*A mi madre por todo lo que me enseñó y su empeño para que sus dos hijas  
llegaran a ser lo que ella nunca pudo: Profesionales.*

*A mi esposo por su apoyo sin límites, su paciencia infinita, por su gran interés,  
preocupación y esfuerzo para que lograra mis objetivos. Por ser parte  
indisoluble de mi vida.*

*A la Revolución, a la que debo todo lo que soy.*

## **AGRADECIMIENTOS**

*Esta investigación se logra culminar gracias al trabajo, apoyo y respeto de todo un colectivo. Agradecimientos especiales a la Dra. Rosa Jiménez Paneque, quien me guió, orientó y apoyó en todo momento. Nunca olvidaré su dedicación absoluta; a la Dra Idoris Cordero, quien ha formado parte constante de mi desarrollo como profesional. Agradecimientos a mis compañeros de trabajo médicos, enfermeros y técnicos de anestesia, de ellos no puedo dejar de mencionar al Profesor Antonio Cabrera y la enfermera Carmen Delgado.*

*Muchas gracias*

**La autora**

## SÍNTESIS

**Introducción:** La alta prevalencia de la cardiopatía isquémica y el desarrollo del procedimiento quirúrgico de revascularización miocárdica sin circulación extracorpórea permitieron al anestesiólogo cardiotorácico plantearse un nuevo enfoque en la conducta hacia estos pacientes. El hecho de que los métodos anestésicos multimodales, que combinan el bloqueo epidural torácico o la administración intratecal de opioides con la anestesia general, prevalezcan en parte de los cardiocentros del mundo; motivó la realización de esta investigación. **Objetivo:** Demostrar el beneficio que representaría en la evolución perioperatoria de los pacientes y sobre el consumo de recursos, la aplicación de dichos métodos. **Métodos:** Se compararon ambos métodos multimodales con la técnica anestésica tradicional, mediante un ensayo clínico controlado aleatorizado simple ciego que se realizó en pacientes programados para procedimiento quirúrgico de revascularización miocárdica sin circulación extracorpórea (n= 90), y una revisión sistemática y metanálisis de 24 ensayos clínicos (n=2 388). **Resultados:** Los métodos multimodales mostraron una superioridad analgésica perioperatoria, redujeron el tiempo de ventilación, el consumo de opioide por vía endovenosa, la morbilidad, las estadías en unidades de cuidados intensivos u hospitalarias y los costos. La inyección intratecal de opioides incrementó la incidencia náuseas y prurito. La frecuencia de aparición de complicaciones relacionadas a las técnicas de anestesia regional no fue significativa. **Conclusiones:** Los métodos evaluados fueron más eficaces, con ellos se obtuvo una mejor evolución perioperatoria de los enfermos y un menor consumo de recursos.

## TABLA DE CONTENIDOS

	Pág.
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Hipótesis.....	6
1.2. Objetivos.....	6
1.3. Fundamento metodológico.....	7
1.4. Novedad científica.....	7
1.5. Importancia científica y social de los resultados.....	8
2. CAPITULO I. ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO SIMPLE CIEGO.....	9
2.1. Introducción .....	10
2.2. Objetivos .....	12
2.3. Material y métodos.....	13
2.4. Resultados.....	29
2.5. Discusión .....	36
2.6. Conclusiones.....	54
3. CAPITULO II. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS.....	55
3.1. Introducción.....	56
3.2. Objetivo.....	58
3.3. Métodos.....	59
3.4. Resultados.....	64
3.5. Discusión.....	74
3.6. Conclusiones.....	81
4. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES GENERALES.....	82

4.1. Conclusiones.....	83
4.2. Recomendaciones.....	84
5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	85
6. ANEXOS.....	99
6.1. Anexo 1. Modelo de recolección de datos. Ensayo clínico controlado aleatorizado simple ciego.....	100
6.2. Anexo 2. Consentimiento informado.....	102
6.3. Anexo 3. Tablas correspondientes al Capítulo I que no están incluidas en el texto.....	104
6.4. Anexo 4. Normas CONSORT.....	110
6.5. Anexo 5. Diagrama de flujo de la revisión sistemática y metanálisis .....	111
6.6. Anexo 6. Tablas y gráficos correspondientes al capítulo II que no están incluidas en el texto.....	112

# **INTRODUCCIÓN**

## Introducción

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en Cuba y de ellas la cardiopatía isquémica representa el 75%. Esta enfermedad la padece aproximadamente el 20% de la población mayor de 60 años. Debido probablemente a los avances en su diagnóstico y al aumento de la prevalencia de los factores de riesgo, se produjo en los últimos años un incremento en la indicación del tratamiento quirúrgico para esta afección; un hecho que contribuyó al desarrollo paulatino de la técnica quirúrgica de Revascularización Miocárdica (RVM) sin circulación extracorpórea (CEC) como una nueva alternativa terapéutica.<sup>1-2</sup>

Agüero y cols<sup>1</sup> señalan que el origen del procedimiento quirúrgico de RVM sin CEC se remonta al año 1910, cuando Garret realizó de forma experimental la primera derivación aorto coronaria. Otros autores<sup>3, 4</sup> hacen referencia a que en el año 1946 Vineberg implantó la arteria torácica interna izquierda, pediculada, en el espesor del miocardio con resultados alentadores. En los artículos antes mencionados,<sup>1, 3,4</sup> también se relata que cirujanos como Demikhov en 1952, Favoloro en 1960, Sabiston en 1962 y Kolessov en 1964, favorecieron con sus aportes científicos el desarrollo de dicha técnica.

Según se narra en la bibliografía revisada,<sup>1,3-5</sup> este procedimiento quirúrgico cayó en desuso debido a la introducción y desarrollo de la CEC (iniciada por Gibson en 1953) y de las maniobras de protección miocárdica, que proporcionaron mejores condiciones quirúrgicas. Durante años se incrementaron los pacientes operados con CEC y se observó una disminución en la mortalidad, pero la morbilidad aumentó paulatinamente como consecuencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica provocado por la máquina.

Varios estudios divulgan<sup>1,3-5</sup> que a principios de la década de los noventa se produjo una confluencia de factores que abrieron nuevas alternativas terapéuticas en la cirugía coronaria cuando cirujanos como Federico Benneti,

Buffalo, Bouchard, Togart, y Ascione, retomaron el procedimiento quirúrgico de RVM sin CEC. El reconocimiento de los efectos adversos producidos por la CEC, el desarrollo del instrumental quirúrgico apropiado, el surgimiento de la cirugía toracoscópica y la necesidad de disminuir los costos económicos de las operaciones son algunos de los factores que se mencionan como determinantes de este cambio.

El primer procedimiento quirúrgico de RVM sin CEC en Cuba fue realizado en 1989 por Mauricio Casinelli, cirujano uruguayo, en el cardiocentro de Santa Clara. En 1996 se comenzó a utilizar dicha técnica en el Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular y poco después se introdujo en el cardiocentro del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" (HHA).<sup>6-8</sup>

Con el advenimiento de la RVM sin CEC se desarrollaron también las técnicas anestésicas; la formación y experiencia de los anestesiólogos constituyó entonces un factor determinante para conseguir los mejores resultados.

En la década de los sesenta, primera etapa del surgimiento y desarrollo del procedimiento quirúrgico de RVM, con el objetivo de conseguir una mejor estabilidad hemodinámica, se utilizaron, de forma rutinaria para la anestesia y la analgesia, altas dosis de opioides y benzodiazepinas por vía sistémica. Pero se demostró que, a pesar de que disminuía la incidencia de isquemia miocárdica, se producía un efecto depresor de la respiración que provocaba la necesidad de una ventilación mecánica prolongada en el período postoperatorio. Esto se acompañaba de aumento en la incidencia de complicaciones respiratorias, la estadía en unidades de cuidados intensivos (UCI) y los costos.<sup>1, 7,8</sup>

El surgimiento de fármacos anestésicos de corta duración y la necesidad de optimizar los recursos estimularon al anestesiólogo a plantearse un nuevo enfoque en la conducta hacia estos pacientes y surgieron las técnicas conocidas como Fast-Track (planificación perioperatoria que tiene como objetivo lograr la extubación orotraqueal en las primeras seis horas del período postoperatorio) y Ultra Fast-Track (planificación perioperatoria que tiene como

objetivo lograr la extubación orotraqueal una vez finalizada la cirugía, en la misma sala de operaciones). Estas técnicas dieron lugar a uno de los puntos más discutidos en el ámbito anestesiológico debido a que se comprobó que disminuían el riesgo de incidencia de complicaciones respiratorias, al acortar el tiempo de ventilación mecánica de los pacientes, pero no lograban un adecuado control del dolor en el período postoperatorio.<sup>7-13</sup>

Con estos antecedentes, se retomó en la anestesiología cardíaca el concepto de anestesia y analgesia multimodal que consiste en la asociación de dos técnicas anestésicas u analgésicas por diferentes vías de administración y con diferentes mecanismos de acción. La finalidad es proporcionar una analgesia superior y disminuir la respuesta al estrés anestésico quirúrgico sin la necesidad de utilizar dosis elevadas de agentes anestésicos y reducir así la aparición de efectos adversos.

Múltiples han sido los métodos multimodales descritos y utilizados.<sup>8</sup> En la década de los noventa se produjo un crecimiento progresivo del uso de la técnica de bloqueo regional espinal epidural y de la administración subaracnoidea de opioides en combinación con la anestesia general orotraqueal, específicamente en el procedimiento quirúrgico de RVM sin CEC.<sup>1,</sup>

8

Chaney, en una revisión histórica del tema, refiere que, en 1976, Hoar y cols describieron el uso del catéter epidural en el período postoperatorio inmediato para cirugía cardíaca, en 1987, Elbaj y Goldin realizaron la primera inserción del catéter antes del comienzo de la intervención quirúrgica y en 1980, Mathews y Abrams, fueron los primeros en utilizar la analgesia intratecal para la cirugía cardíaca.<sup>14</sup>

Durante este proceso se publicaron numerosos estudios<sup>15-18</sup> en los cuales se mostraban una serie de beneficios atribuibles a la utilización de ambos métodos anestésicos multimodales en la cirugía cardíaca. Estos beneficios se derivan de tres hechos básicos: bloqueo selectivo a nivel de los dermatomas torácicos de

T<sub>1</sub> a T<sub>5</sub>, abolición de la respuesta al estrés anestésico quirúrgico y analgesia intensa con un menor consumo de opioides por vía sistémica. De estos tres hechos esenciales se derivan las ventajas que se resumen a continuación.

La anestesia epidural torácica alta es responsable del bloqueo selectivo, a nivel de los dermatomas torácicos de T<sub>1</sub> a T<sub>5</sub>, que inhibe la inervación simpática del corazón. Es responsable, además, de disminuir la liberación de aminas de la médula suprarrenal, con un efecto protector frente a la isquemia miocárdica. El bloqueo de las fibras nerviosas simpáticas, a ese nivel, reduce la demanda de oxígeno del miocardio al disminuir la frecuencia cardíaca, las resistencias vasculares sistémicas, el retorno venoso sistémico y la presión arterial. Al mismo tiempo, este bloqueo es capaz de aumentar la oferta de oxígeno al miocardio, aumentar el flujo sanguíneo a áreas de isquemia mediante la dilatación de vasos coronarios epicárdicos, lograr la redistribución de flujo coronario desde zonas subepicárdicas a subendocárdicas e inhibir la vasoconstricción distal a la estenosis coronaria mediada precisamente por el sistema simpático. Por último, como consecuencia de todo lo anterior, se reduce la tasa de oclusión precoz de los injertos aorto coronarios.<sup>19-20</sup>

La abolición de la respuesta al estrés quirúrgico reduce la liberación de hormonas catabólicas (lo cual disminuye la pérdida de proteínas y favorece la recuperación del paciente), reduce la respuesta inmunosupresora a la agresión quirúrgica (con la consecuente disminución en la tasa de infecciones) e impide la elevación de algunos marcadores de la hipercoagulabilidad que se produce tras la agresión quirúrgica.<sup>21</sup>

La analgesia intensa, con un menor consumo de opioides sistémicos, proporciona una rápida recuperación de la conciencia y de la ventilación espontánea; la extubación precoz se asocia a una disminución en el riesgo de incidencia de complicaciones respiratorias. Se reduce así la estancia en UCI y la estancia hospitalaria, con la consiguiente disminución en la utilización de recursos técnicos y humanos. En resumen, se logra una disminución de los costos.<sup>15</sup>

A pesar de lo anteriormente expuesto, aún existen controversias en cuanto a la utilidad de un método anestésico multimodal respecto al otro. Algunos autores<sup>22, 23</sup> exponen en sus estudios que las ventajas de la administración intratecal de opioides en cirugía cardiovascular son inferiores a lo expuesto antes. En razón a la vía utilizada, estos opioides no solo se unen a los receptores espinales sino que también establecen unión con los supraespinales, ésta es la causa de sus efectos secundarios centrales, principalmente la depresión respiratoria que podría incluso retrasar el despertar y la deambulación. En otros estudios<sup>24-27</sup> se llega a la conclusión de que la administración intratecal de opioides sólo produce analgesia postoperatoria superior sin más beneficios clínicos adicionales sobre la morbilidad y mortalidad del paciente y que la administración de anestésicos locales por esta vía está asociada a bruscos cambios en la hemodinamia.

Uno de los aspectos más controversiales, sobre la aplicación de cualquiera de estos dos métodos anestésicos multimodales, es la posibilidad de aparición de un hematoma espinal sintomático. Este es un riesgo presente en todas las técnicas que impliquen punción del neuroeje con anticoagulación posterior, como sucede en los procedimientos quirúrgicos cardíacos. Chaney<sup>28</sup> y Ho<sup>29</sup> refieren que los riesgos, con una confianza de 95%, son de 1 en 5 700 pacientes a 1 en 220 000 pacientes, para la anestesia regional espinal subaracnoidea y de 1 en 2 000 pacientes a 1 en 150 000 pacientes, para la anestesia epidural torácica. En la literatura examinada se describen muy pocos enfermos con esta temible complicación<sup>30-32</sup> y, en respuesta a este tópico, la Sociedad Americana de Anestesia Regional y Medicina del Dolor (ASRA), en su segunda conferencia de consenso de opinión sobre anestesia neuroaxial y anticoagulación, emitió una serie de recomendaciones que se actualizan periódicamente y constituyen medidas de seguridad creadas para mejorar la calidad en el cuidado a este tipo de pacientes.<sup>33, 34</sup>

Como anestesiólogos, tenemos la obligación de proporcionarles a nuestros pacientes una adecuada atención, que se manifieste directamente en una

disminución de la morbilidad y una mejoría de la calidad de vida. En el cardiocentro del HHA se realiza la cirugía coronaria sin CEC en más del 50% de los enfermos, con indicación de RVM quirúrgica; la técnica anestésica empleada hasta el momento es la anestesia general orotraqueal, con altas o bajas dosis de opioides, asociada con halogenados.<sup>35</sup>

Los beneficios potenciales de los métodos anestésicos multimodales, previamente descritos, junto a las controversias existentes, también enunciadas, unido al hecho de que, parece no existir evidencia documentada de ensayos clínicos realizados en los centros que en Cuba se dedican a este tipo de cirugía, ni en centros similares del área del Caribe, justificaron la proposición y posterior aprobación por el Comité de Ética, de un ensayo clínico que, como diseño de investigación idóneo para resolver controversias científicas sobre la eficacia comparada de medidas terapéuticas, contribuya a obtener el conocimiento que avale la introducción de estos métodos anestésicos en los protocolos de trabajo de nuestro servicio y la recomendación de su generalización al resto de los cardiocentros del país. Con igual finalidad y como complemento del ensayo clínico se realizó una revisión sistemática de la literatura sobre el tema en cuestión.

### **Hipótesis**

Los métodos anestésicos multimodales que combinan la anestesia general orotraqueal con el bloqueo epidural torácico o la administración de opioides por vía intratecal proporcionan una mejor evolución perioperatoria y un menor consumo de recursos que la técnica tradicional de anestesia general; en los pacientes a los que se les realiza procedimiento quirúrgico de revascularización miocárdica sin circulación extracorpórea.

### **Objetivo**

Demostrar el beneficio que representaría, en la evolución perioperatoria de los pacientes y sobre el consumo de recursos, la introducción de los métodos anestésicos multimodales que combinan la anestesia general orotraqueal con

el bloqueo epidural torácico o la administración intratecal de opioides; en los procedimientos quirúrgicos de revascularización miocárdica sin circulación extracorpórea.

### **Fundamento metodológico y métodos**

El objetivo trazado, que a su vez responde a la demostración de la hipótesis planteada, se abordó mediante dos estudios, ambos con diseños ampliamente utilizados en este contexto.

1. Un ensayo clínico controlado aleatorizado (ECCA) simple ciego y
2. Una Revisión Sistemática (RS) de la literatura acompañada de metanálisis.

El ensayo permitió evaluar la hipótesis fundamentada en el contexto de la cirugía cardiovascular en Cuba. El segundo, nos permitió realizar una valoración crítica y síntesis de los estudios relevantes sobre el tema analizado y constituyó un complemento de los resultados del ensayo clínico. El ECCA se realizó en pacientes programados, de forma electiva, para procedimiento quirúrgico de RVM sin CEC. Los enfermos se asignaron a tres grupos: grupo control, grupo multimodal con bloqueo epidural torácico y grupo multimodal con opioides intratecales. Para la RS y metanálisis la muestra se seleccionó de los ECCA, que informaban el uso de anestesia general en combinación con anestesia regional espinal en cirugía cardíaca y cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión, previamente determinados. Sobre la base de las medidas de resultados que se resumieron y la evaluación de la calidad metodológica de los artículos se realizó el análisis estadístico.

Los detalles de cada estudio se presentan en sendos capítulos de esta tesis.

### **Novedad científica**

Se trata de abordar por primera vez en Cuba la evaluación comparativa, mediante un ensayo clínico y una revisión sistemática de ensayos clínicos reportados en la literatura, de las técnicas de anestesia regional espinal asociadas a la anestesia general que hoy se discuten como alternativas en la literatura científica internacional sobre las técnicas de anestesia en la cirugía

cardíaca. El uso de diseños de investigación con el mayor nivel de evidencia permite arribar a conclusiones poco discutibles desde el punto de vista de la ciencia.

**Importancia científica y social de los resultados.**

Su valor está en demostrar que dichos métodos pueden ser una nueva alternativa terapéutica a utilizar en pacientes programados para procedimiento quirúrgico de RVM sin CEC, que aporta una mejoría en la evolución perioperatoria y en la calidad de vida de los enfermos, sin riesgos adicionales. Constituye además el paso necesario para obtener la evidencia que permita introducir estos métodos multimodales como parte del protocolo de actuación de nuestra institución y del resto los servicios de cirugía cardíaca del país. La investigación tiene actualización y vigencia, ambas respaldadas por las referencias bibliográficas que se presentan.

## **CAPITULO I**

**ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO**

**ALEATORIZADO SIMPLE CIEGO**

# **CAPITULO I ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO, ALEATORIZADO SIMPLE CIEGO.**

## **Introducción**

Los ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECCA) constituyen el paradigma de la investigación clínica con fines explicativos. Representan el diseño con el nivel más alto de evidencia sobre causalidad ya que se trata de estudios experimentales donde el investigador tiene control sobre la exposición representada por el tratamiento. Con ellos, en teoría, se pueden evitar sesgos difícilmente evitables en estudios observacionales principalmente por el elevado nivel de comparabilidad que se alcanza entre los grupos estudiados que representan a las poblaciones objeto de estudio. Su realización resulta verdaderamente compleja, por la gran cantidad de requisitos metodológicos que conllevan y la necesidad imperiosa de conjugar estos requisitos con la garantía de asegurar los derechos y la seguridad de los pacientes.<sup>36</sup> Sin embargo, la manera más eficaz y eficiente de resolver controversias o dudas sobre las bondades terapéuticas de un tratamiento u otro transitan por la realización de un ECCA y a ciegas hasta donde sea posible.

Cuba es un país en vías de desarrollo, donde, a pesar de las dificultades económicas, el procedimiento quirúrgico de RVM sin CEC ha ganado adeptos más que detractores en los últimos años pero, subsisten entre los anesthesiólogos cubanos, dedicados a la atención de pacientes en los que se realiza este tipo de procedimiento quirúrgico, dudas con respecto a la conducta anestesiológica que proporcione la mejor evolución perioperatoria de los enfermos.

Para ser consecuentes con lo planteado anteriormente, se impone la realización de un ECCA en nuestro contexto que al menos contribuya a disipar las dudas que subsisten y que se ven reflejadas también en la literatura científica contemporánea.

En esta última década, los métodos anestésicos multimodales, que combinan las técnicas de anestesia regional neuroaxial con la anestesia general orotraqueal, fueron protocolizados en parte de los cardiocentros del mundo y esto se debió a que múltiples estudios<sup>15-19</sup> demostraron sus efectos beneficiosos sobre la respuesta al estrés anestésico y quirúrgico, el balance entre el aporte y la demanda de oxígeno al miocardio, la analgesia perioperatoria, el tiempo de ventilación, la estadía en UCI y hospitalaria, el consumo de opioides sistémicos y la morbilidad.

La especialidad médica llamada “Anestesiología y Reanimación” es la rama de la medicina que trata a los enfermos antes, durante y después de cualquier proceder quirúrgico y en la actualidad es usual su denominación como “medicina perioperatoria”.<sup>8</sup> Los especialistas en esta rama estamos obligados a mantener una constante búsqueda de lo que pudiera resultar mejor para nuestros pacientes en todo el período perioperatorio. En el cardiocentro del HHA,<sup>6</sup> desde el año 2005 hasta la actualidad, se ha incrementado el número de pacientes a los que se les realiza procedimiento quirúrgico de RVM sin CEC (Tabla 1). De modo que, a pesar de las controversias existentes, se consideró que los métodos multimodales antes descritos, constituían una posibilidad real que debía evaluarse en este tipo de operaciones, en nuestro medio y previo análisis objetivo de nuestras condiciones y recursos.

Tabla 1 Porcentaje de RVM sin CEC en el HHA de todas las operaciones de CCV.

Año	1996-2005	2006	2007	2008	2009
%	17,90	15,30	64,40	52,10	51,30

Fuente: Departamento estadística del HHA

## Objetivos

1. Evaluar, en pacientes programados para procedimiento quirúrgico de RVM sin CEC, el efecto de los métodos anestésicos multimodales que asocian la anestesia general con el bloqueo epidural torácico o la administración de opioides por vía intratecal, sobre:
  - La analgesia intraoperatoria y postoperatoria.
  - El tiempo de ventilación.
  - La estancia en la unidad de cuidados intensivos.
  - La estancia hospitalaria.
2. Identificar la frecuencia de aparición de complicaciones perioperatorias relacionadas con las técnicas de anestesia regional.
3. Identificar la frecuencia de aparición de efectos no deseados atribuibles a la administración de opioides.
4. Evaluar el efecto de los métodos anestésicos multimodales sobre la morbilidad perioperatoria.
5. Estimar los costos por día/paciente en las unidades de cuidados intensivos y hospitalarios, según método anestésico empleado.

## **Material y Métodos**

Se realizó un ensayo clínico controlado y aleatorizado (ECCA) simple ciego, paralelo con tres grupos y razón de asignación 1/1/1. Los participantes eran pacientes con diagnóstico de cardiopatía isquémica (enfermedad coronaria de uno o más vasos) que fueron programados de forma electiva para procedimiento quirúrgico de RVM sin CEC por esternotomía media, en el cardiocentro del HHA, durante el período comprendido de septiembre del año 2008 hasta marzo del año 2010.

Los criterios de inclusión y exclusión que definen la población objeto de estudio, al igual que los criterios de salida, se muestran a continuación:

### **Criterios de inclusión**

1. Sin cirugía cardíaca previa.
2. Fracción de eyección ventricular (FEV) mayor de 45%.
3. Ausencia de arritmias sintomáticas.
4. Alerta y sin déficit neurológico.
5. Gasto urinario superior a 0,5 ml/kg de peso corporal, con valores de creatinina inferiores a 132 mmol/l.
6. Radiografía de tórax sin signos de congestión pulmonar.

### **Criterios de exclusión**

1. Contraindicación absoluta para las técnicas de bloqueos centrales<sup>37</sup>
2. Infarto agudo del miocardio (menor de siete días) o reciente (entre siete y 30 días).
3. Bloqueo aurículo ventricular de tercer grado.
4. Signos de Insuficiencia cardíaca.
5. Uso preoperatorio de drogas inotrópicas.
6. Hipertensión pulmonar de moderada a severa.
7. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica descompensada.

## **Criterios de salida**

1. Entrada emergente en circulación extracorpórea con pinzamiento aórtico y parada cardíaca anóxica.
2. Presencia de sangre en el trocar de anestesia regional, cuando se realizó la técnica correspondiente.
3. Pacientes que fallecieron durante el período perioperatorio.

## **Flujo de pacientes y diseño general**

Los pacientes fueron evaluados e inscritos en el estudio por un anestesiólogo, quién en consulta preoperatoria identificó la existencia de los criterios de inclusión y exclusión antes mencionados. La asignación a los grupos se realizó de forma estrictamente aleatoria, con el empleo de una tabla de asignación aleatoria a partir de un programa de computación. Con ella se confeccionaron sobres opacos con un número en su exterior que se correspondió con el orden de llegada de cada caso y en cuyo interior se encontraba el tratamiento asignado. Estos sobres se mantuvieron bajo llave y sólo se abrieron para cada paciente, por la enfermera especializada en anestesia responsable de asignar a los enfermos a cada grupo correspondiente, en el momento en que fueron recibidos en la sala de operaciones. Este procedimiento garantizó la ocultación de la secuencia aleatoria hasta el último instante.

El ensayo comprendió tres grupos:

- Grupo control (GC): Se le administró anestesia general orotraqueal con bajas dosis de opioides, por vía endovenosa, en asociación con halogenados (Isoflorano).
- Grupo multimodal con bloqueo epidural torácico (GMET): Se le administró anestesia general orotraqueal combinada con bloqueo epidural torácico alto.
- Grupo multimodal con opioide intratecal (GMOI): Se le administró anestesia general orotraqueal combinada con la inyección intratecal de opioides.

Una vez en el quirófano, a todos los enfermos se les colocaron electrodos precordiales para la monitorización electrocardiográfica continua de tres

derivaciones con analizador del segmento ST y pulsioximetría (Cardiomonitor Nihon Cohden modelo 4111).

Previa infiltración con anestésico local se les canalizó la arteria radial izquierda para monitorizar, en el período intraoperatorio, la presión arterial media (PAM), los gases arteriales y electrolitos, el hematocrito y la glicemia. A todos los pacientes se les realizaron estudios de la coagulación sanguínea a su llegada a la sala de operaciones y se les administró medicación preoperatoria inmediata con midazolán, por vía endovenosa, en dosis de 0,05 mg/kg de peso corporal.

En el grupo GMET, a todos los enfermos, acostados en posición de decúbito lateral en la mesa de operaciones, se les identificó el espacio intervertebral localizado entre la tercera y cuarta vértebra torácica (T<sub>3</sub> - T<sub>4</sub>). Posterior a la asepsia de la zona e infiltración con anestesia local se les localizó el espacio epidural, por la técnica de pérdida de la resistencia, con trocar Tuhoy 18<sup>37</sup> y se les administró una dosis de 10 ml de bupivacaína al 0,5% (50 mg) más 5 mg de morfina. Al finalizar se procedió a la inducción de la anestesia general.

En el grupo GMOI, a todos los pacientes se les identificó el espacio intervertebral localizado entre la primera y segunda vértebra lumbar, a través del cual se realizó la punción subaracnoidea con trocar 27 (punta de lápiz)<sup>37</sup> y se administró, posterior a la verificación del flujo de líquido cefalorraquídeo, fentanil en dosis de 1,5 µg/kg de peso corporal, morfina en dosis de 8 µg/kg de peso corporal; a completar 6 ml con solución salina al 0,9%. Al finalizar se procedió a la inducción de la anestesia general.

### **Protocolo anestésico para todos los grupos**

La inducción de la anestesia se administró en bolos por vía endovenosa:

Lidocaína 2% 1,5 mg/kg de peso corporal.

Fentanil 5 µg/kg de peso corporal.

Midazolán 0,2 mg/kg de peso corporal.

Besilato de Atracurio 0,5 mg/kg de peso corporal

Seguidamente se procedió a la colocación del tubo orotraqueal. La ventilación pulmonar mecánica se efectuó con un ventilador Primus; el volumen corriente inicial fue de 8 ml/kg de peso corporal, la frecuencia respiratoria de 12 a 14 ciclos por minuto y una fracción inspirada de oxígeno de 50%. Durante el período intraoperatorio se adecuó el volumen corriente y la frecuencia respiratoria según gasometrías arteriales hasta lograr valores de dióxido de carbono entre 35 y 45 mmHg.

Luego de la inducción de la anestesia se procedió a:

- Colocar un catéter venoso profundo en el confluente yugulo subclavio para monitorizar la presión venosa central (PVC).
- Colocar introductor calibre 8 F en vena yugular interna por si se hacía necesario pasar catéter hacia la arteria pulmonar (Swan Ganz).<sup>38</sup>
- Colocar termómetro nasofaríngeo y rectal para la monitorización de la temperatura.
- Colocar catéter vesical para la monitorización de la diuresis.

El mantenimiento de la anestesia se realizó de la siguiente forma:

- Isoflurano (entre 0,1 y un volumen por ciento) por vía orotraqueal.
- Propofol en infusión continua, por vía endovenosa, a razón de 50 µg/kg /min.
- Atracurio en infusión continua, por vía endovenosa, a razón de 5 µg/kg /min.

Frente a un plano anestésico insuficiente, guiados por las modificaciones hemodinámicas [presión arterial media (PAM) y frecuencia cardíaca (F.C)], se administraron bolos de fentanil, por vía endovenosa, en dosis de 3 µg/kg de peso corporal.

Sesenta minutos después de realizada la técnica anestésica regional, a todos los pacientes se les administró heparina sódica en dosis de 1mg/kg de peso corporal con el fin de mantener un tiempo de coagulación activado (TCA) por encima de 350 segundos. La reversión del efecto de la heparina se realizó, una

vez terminada la RVM, con sulfato de protamina a razón de 1,5 mg por dosis de heparina utilizada.<sup>39</sup>

Finalizada la intervención quirúrgica se realizaron nuevamente, estudios de la coagulación sanguínea y se evaluó la posibilidad de realizar la extubación orotraqueal de los enfermos, en la sala de operaciones, de acuerdo a los siguientes requisitos:<sup>10,40</sup>

- Estar despierto y responder órdenes.
- Saturación de oxígeno de 95% o más con fracción inspirada de oxígeno de 50% y dióxido de carbono espirado menor de 45 mmHg, con ventilación espontánea.
- Frecuencia respiratoria entre diez y veinte respiraciones por minuto, volumen corriente mayor de 5 ml/kg peso corporal, con movimientos torácicos regulares.
- Temperatura central mayor de 36 ° C.
- Hemodinamia estable.
- Cirugía sin complicaciones.

A continuación, los pacientes fueron trasladados a la sala de cuidados intensivos donde se continuó con las pautas o protocolos de ese servicio.<sup>40</sup>

Según el estado clínico de los enfermos y los parámetros de la coagulación, se les administró la primera dosis del anticoagulante o del antiagregante plaquetario, de ser necesario, a las 24 horas del período postoperatorio.

Se realizó el seguimiento estricto de los pacientes hasta el alta hospitalaria y los evaluadores que registraron todos los datos (médicos especialistas en Anestesiología y Reanimación o Medicina Intensiva), en el modelo confeccionado para tales efectos (anexo1), estaban cegados con respecto al grupo al que pertenecía cada paciente.

La presente investigación fue ideada, protocolizada y realizada por la autora sobre la base de su experiencia profesional y práctica. La autora también confeccionó un modelo de recolección de datos ad hoc. Participaron como

colaboradores del estudio todos los médicos especialistas en Anestesiología y Reanimación, una enfermera especializada en anestesia, y enfermeros de la unidad quirúrgica y de la UCI del cardiocentro del HHA.

## **Definición y operacionalización de las variables**

### **Variables de respuesta primarias**

1. Tiempo de ventilación: tiempo transcurrido, en horas, desde el final de la intervención quirúrgica hasta que se logró realizar la extubación orotraqueal del paciente.
2. Analgesia postoperatoria: se valoró a través de la intensidad del dolor, evaluada de forma verbal, según escala visual análoga (EVA) <sup>41</sup> de cero a diez puntos. Se consultó por el dolor en ocho momentos: después de extubado el paciente, de forma horaria, en las primeras tres horas, a las seis horas, 12 horas, 24, 48 y 72 horas. Si el valor de la EVA se encontraba por debajo de cinco puntos se administraban analgésicos menores (dipirona) y si se encontraba por encima o igual a cinco, un opioide mayor (morfina); según el protocolo de actuación terapéutica de la UCI de cirugía cardiovascular.<sup>40</sup> Se estimó la dosis total de morfina (mg) por vía endovenosa, que se necesitó en cada paciente para controlar el dolor durante este período.

### **Variables de respuesta secundarias**

1. Analgesia intraoperatoria: se evaluó a través de los siguientes aspectos:
  - Respuesta hemodinámica a la incisión de piel, la esternotomía y la pericardiotomía: se evaluó a través de las variaciones que se presentaron en la PAM y en la FC; antes y los cinco minutos siguientes a los estímulos quirúrgicos.
  - Dosis total de fentanil ( $\mu\text{g}$ ) que se utilizó en cada paciente durante el procedimiento quirúrgico.
2. Efectos no deseados atribuibles a la administración de opioides: se evaluó la presencia de náuseas, vómitos, prurito, retención urinaria o depresión respiratoria.<sup>42,43</sup>

### 3. Complicaciones perioperatorias (intraoperatorias y postoperatorias inmediatas y mediatas):<sup>5,37,40,44-46</sup>

- Intraoperatorias: fueron aquéllas complicaciones que se presentaron en el período comprendido desde que se iniciaron los procedimientos anestésicos hasta que el paciente, después de intervenido, se estabilizó en el salón y se trasladó a la UCI.
- Postoperatorias inmediatas: fueron aquéllas complicaciones que se presentaron en el período comprendido desde que el paciente llegó a la UCI hasta las primeras 72 horas de realizada la intervención quirúrgica.
- Postoperatorias mediatas: fueron aquéllas complicaciones que se presentaron a partir de las 72 horas de realizada la intervención quirúrgica hasta que el paciente fue dado de alta hospitalaria.

#### 3.1. Complicaciones relacionadas con las técnicas de anestesia regional:<sup>37</sup>

- Lesión vascular: lesión a vasos sanguíneos, como consecuencia de la práctica de la técnica, que conllevara o no a la formación posterior de un hematoma espinal con sintomatología neurológica.
- Hipotensión arterial: se consideró como tal, la caída repentina y aguda de la presión arterial en más de un 20% de los niveles basales, como consecuencia de la administración de anestésico local en el espacio epidural.
- Lesión nerviosa: se consideró como tal, la presencia de parestesias persistentes.
- Meningitis: se consideró como tal, la presencia de signos meníngeos con fiebre u otros signos de un proceso infeccioso.
- Dolor de espalda: se consideró como tal, la sensación de leve a moderada que suele presentarse como complicación de todas las punciones lumbares.
- Cefalea.

### 3.2. Complicaciones relacionadas con el procedimiento quirúrgico: <sup>5, 40, 44- 46</sup>

- Bajo Gasto Cardíaco: se definió como el trastorno clínico humoral y hemodinámico caracterizado por los siguientes criterios: índice cardíaco  $< 2,2 \text{ l/min/m}^2$ , presión arterial sistólica  $< 80 \text{ mmHg}$  o PAM  $< 65 \text{ mmHg}$ , presión media en aurícula izquierda  $> 18 \text{ mmHg}$ , necesidad de usar balón de contrapulsación aórtica o fármacos inotrópicos positivos para soporte hemodinámico. Presencia de gradiente térmico en los miembros inferiores y pulsos pedios finos o ausentes. Oliguria (diuresis  $< 0,5 \text{ ml / kg}$  peso corporal/ hora). Acidemia metabólica.
- Estado hipotensivo severo: se consideró como tal la presencia de hipotensión arterial con necesidad de reposición de volumen intravascular o inotrópicos positivos para su tratamiento en pacientes que no cumplieron con el resto de los criterios de bajo gasto cardíaco.
- Arritmia supraventricular y ventricular: se consideró como tal, la aparición de al menos una de las arritmias siguientes: fibrilación o "flutter" auricular (FA), taquicardia auricular, taquicardia ventricular (TV) o fibrilación ventricular (FV).
- Infarto agudo del miocardio perioperatorio (IMA.p): se definió como aquel IMA que ocurrió durante el período intraoperatorio y postoperatorio inmediato y que cumplió con los siguientes criterios diagnósticos:
  - ✓ Criterios electrocardiográficos: cambios específicos que incluyeron aparición de nuevas ondas q patológicas (duración  $\geq 0,04$  segundos y profundidad  $\geq 25\%$  del voltaje de la onda R o complejos QS) en más de una derivación. Cambios inespecíficos que incluyeron elevación del segmento ST  $\geq 1,5 \text{ mm}$  de la línea isoeletrica en dos o más derivaciones de una misma región, depresión del ST  $\geq 2 \text{ mm}$  en las derivaciones precordiales o inversión de la onda T por más de 48 horas; decapitación de la onda R en las derivaciones precordiales, presencia de arritmias ventriculares o trastornos de la conducción auriculoventricular.

- ✓ Criterios enzimáticos: se consideraron valores patológicos si estos fueron superiores a cinco veces la cifra normal: troponina I > 1 µg/L, CK total ≥ 250 U/l, CK-MB ≥ 133 U/l, LDH ≥ 800 U/l, LDH<sub>1</sub> /LDH<sub>2</sub> mayor a uno en muestras recogidas entre el segundo y tercer día del postoperatorio y TGO ≥ 90 U/l.
- ✓ Por estudio de la función ventricular: detección mediante ecocardiografía de nuevos trastornos de la motilidad segmentaria.
- ✓ Criterios anatomopatológicos: en los enfermos fallecidos.
- Isquemia perioperatoria: cuando aparecieron cambios electrocardiográficos inespecíficos y no se cumplieron los criterios enzimáticos del IMA.p.
- Disfunción renal: se definió como un trastorno de la función renal dado por oligoanuria (diuresis menor de 0,5 ml/kg de peso corporal) o anuria, por más de seis horas y valores de creatinina sérica mayor de 132 mmol/l.
- Disfunción pulmonar: se consideró como tal, al trastorno de la función respiratoria con una relación presión arterial de oxígeno/ fracción inspirada del mismo menor de 250.
- Disfunción hematológica: se definió como tal, todo sangramiento mayor de 1 ml/kg peso corporal, en un paciente en el cual se corroborara un tiempo de coagulación activado por encima de 140 segundos, una concentración de plaquetas menor que 100 000 mm<sup>3</sup> y el tiempo parcial de trombolastina activado (TPTk) diez segundos mayor que el control.
- Sangramiento excesivo: se definió como un sangramiento a través de los drenajes del mediastino o de las pleuras, mayor de 3 ml/kg peso corporal en las primeras tres horas del período postoperatorio, que requiriera intervención quirúrgica de urgencia.

- Disfunción neurológica: se definió como tal, cualquier trastorno psiquiátrico o neurológico con alteración de la conciencia y déficit motor de nueva aparición con signos de focalización o sin éstos.
  - Infecciones: se definió como tal, a la presencia de un foco infeccioso en cualquier parte del organismo en el que se demostrara la presencia de bacterias.
  - Otras: se definió como tal a la presencia de otras complicaciones no descritas anteriormente.
4. Estancia en la UCI: se definió como tal, al número de días que permaneció el paciente en dicha unidad. Se calculó a partir de las fechas de entrada y salida de la UCI.
5. Estancia hospitalaria: se definió como tal, al número de días que permaneció el paciente en el hospital después de ser trasladado de la unidad de cuidados intensivos hacia la sala. Se calculó a partir de las fechas de entrada y salida de la sala.
6. Costos por día en las unidades de cuidados intensivos y sala:
- Costo en UCI al día: comprendió el costo al día de una cama por paciente en UCI. Costo aproximado y calculado por el departamento de economía del HHA: 700 CUC por día.
  - Costo en sala al día: comprendió el costo al día de una cama por paciente en sala. Costo aproximado y calculado por el departamento de economía del HHA: 350 CUC por día.

### **Variables de control**

1. Edad expresada en años, dato que se extrajo de la historia clínica del paciente.
2. Sexo masculino o femenino, dato que se extrajo de la historia clínica del paciente.

3. Peso expresado en kg, dato que se extrajo de la historia clínica del paciente.
4. Fracción de eyección ventricular (F.E.V) preoperatoria, dato que se extrajo de la historia clínica del paciente.
5. Presencia de alguno de los factores clínicos de riesgo cardiovascular perioperatorio aumentado según el Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón,<sup>1, 47</sup> que no constituyeron criterios de exclusión. Este dato se extrajo de la historia clínica del paciente.
6. Número de vasos coronarios con lesiones angiográficamente significativas. Este dato se extrajo del informe de la angiografía coronaria realizada a cada paciente.
7. Uso de antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes en el período preoperatorio. Este dato se extrajo de la historia clínica del paciente.
8. Número de derivaciones realizadas en la intervención quirúrgica. Este dato se extrajo del informe operatorio.
9. Estado de la coagulación.<sup>48,49</sup> Se evaluó en el período preoperatorio inmediato, a la llegada de los pacientes a la unidad quirúrgica y al finalizar la cirugía a través de los siguientes estudios y criterios para considerarlos normales.
  - Tiempo de protrombina (TP): 1,5 segundos menor, comparado con el control de referencia.
  - Ratio Internacional normalizada (INR):<sup>49</sup> menor de 2,0.
  - Tiempo parcial de tromboplastina Activado (TPTk): 1,3 segundos menor, comparado con el control de referencia.
  - Conteo de plaquetas : mayor de 150 000/ mm<sup>3</sup>
10. Tiempo quirúrgico: número de horas que permaneció el paciente en la sala de operaciones, desde el inicio de la intervención quirúrgica hasta finalizar la misma.

La medición de todas las variables fue realizada por los especialistas en Anestesiología y Reanimación o Medicina Intensiva.

## Aspectos éticos

Se aplicó el principio de consentimiento informado por escrito (anexo 2), durante la consulta preoperatoria realizada por el anestesiólogo y el paciente quedó en libertad de abandonar su participación del ensayo en todo momento. Se decidió no realizar el cegamiento de los participantes ya que no consideró ético usar intervenciones epidurales o intratecales simuladas.

Debido a que dosis terapéuticas de antiagregación plaquetaria y anticoagulación se utilizan habitualmente durante el período perioperatorio en los procedimientos quirúrgicos cardíacos, para la realización de bloqueos neuroaxiales deben tomarse las debidas precauciones con el fin de evitar el desarrollo de hematomas espinales, complicación rara, pero muy temida en estos casos. En este ensayo clínico, se adoptaron las siguientes consideraciones:

- Por ser la primera vez que se realizaba un estudio de este tipo, se decidió, comenzar la evaluación de los métodos multimodales en el procedimiento quirúrgico de RVM sin CEC, tal como comenzó su evaluación a nivel internacional. Se tuvo en consideración que en este proceder se utilizan menores dosis de heparina, en el período intraoperatorio.
- Se decidió realizar la técnica de bloqueo epidural torácico con punción única, ya que la técnica continua con catéter está asociada a un mayor riesgo en la incidencia de hematoma espinal.<sup>50</sup>
- Se siguieron las medidas de seguridad propuestas por la ASRA<sup>27, 33, 34,49</sup> que se modificaron en dependencia de las características de los pacientes. Se suspendieron: los antiagregantes plaquetarios inhibidores de la producción de tromboxano A<sub>2</sub> como el ácido acetilsalicílico, siete días antes de la intervención quirúrgica; los bloqueadores de la actividad plaquetaria mediado por adenosin difosfato, como la ticlopidina y clopidrogel, siete días y 14 días respectivamente antes de la intervención quirúrgica; los antagonistas de los receptores plaquetarios GP IIb / IIIa, como el abcixmab eptifibatide y

tirofiban, cuatro semanas antes de la intervención quirúrgica; los anticoagulantes orales, como la warfarina, diez días antes de la intervención quirúrgica; la heparina sódica, 24 horas antes y la heparina fraccionada 72 horas antes; los inhibidores directos de la trombina (bivalentes como el bivalirudin, lepirudin, desidurin y univalentes como el argatroban, melagatran y ximelagatran) 72 horas antes de la intervención quirúrgica.

- Si durante la realización de la técnica de anestesia regional aparecía sangre en el trocar, estuvo indicado suspender la intervención quirúrgica y la salida del paciente del estudio.
- La administración de heparina no fraccionada, durante el período intraoperatorio, solo se hizo una hora posterior a la realización de la técnica de anestesia regional.
- La primera dosis de anticoagulación o antiagregación plaquetaria, del período postoperatorio, no se administró hasta pasadas las 24 horas previo estudio de la coagulación y detallado examen físico del sistema neurológico.

El proyecto se puso en ejecución cuando se obtuvo la aprobación de la comisión científica y del comité de ética médica institucional.

### **Tamaño de la muestra**

El tamaño de la muestra se calculó en base a las siguientes consideraciones.

1. Para dos grupos, ya que la intención principal fue la comparación de los grupos multimodales con el grupo control.
2. Con las dos variables principales, dolor postoperatorio y tiempo de ventilación.
3. Por trabajos anteriores de la literatura<sup>9, 15, 22, 23,26</sup> se estimó que la varianza de ambas variables en los grupos podía considerarse igual. Por tanto se utilizó la fórmula para comparar medias de poblaciones con varianzas desconocidas pero iguales y el cálculo se hizo a base de la diferencia estandarizada. Según la literatura y datos anteriores se consideró para el dolor (EVA) la DS=3 y para el tiempo de ventilación la DS=4.

4. Se consideró el tamaño necesario para detectar una diferencia media estandarizada igual a uno (tres puntos en la EVA y cuatro horas en el tiempo de ventilación) y grupos iguales con una confiabilidad del 95%. El resultado se muestra en la tabla dos.

Tabla 2 Tamaño de muestra para diferencia media estandarizada igual a 1

Potencia %	Población A	Población B
70,0	13	13
80,0	16	16
90,0	22	22

Cuando el valor que quería detectarse era una diferencia media estandarizada 0,8 (2,5 puntos en la EVA y 3,2 horas en el tiempo de ventilación), se obtenía el siguiente resultado (ver tabla tres)

Tabla 3 Tamaño de muestra para diferencia media estandarizada igual a 0,8

Potencia %	Población A	Población B
70,0	20	20
80,0	25	25
90,0	33	33

Es decir que, con la muestra que resultaba factible (30 pacientes en cada grupo) tendríamos una potencia adecuada para detectar entre dos y tres puntos promedio de diferencia entre los grupos para la EVA y entre 3,2 y 4 horas para el tiempo de ventilación.

### **Análisis estadístico**

El análisis estadístico principal se dirigió a la comparación entre los grupos respecto a los valores de las variables demográficas y clínicas en el momento inicial y a las variables de respuesta, primarias y secundarias. Para la comparación de las variables cuantitativas se empleó el Análisis de Varianza de una vía con comparaciones a posteriori (prueba de Scheffé) para la búsqueda de las diferencias significativas cuando aparecía un valor de F significativo en la evaluación global de diferencias. Para la comparación de las variables cualitativas (todas dicotómicas) se empleó la prueba Ji al cuadrado para comparación de proporciones entre los tres grupos. No se consideró necesario

el empleo de comparaciones múltiples para este caso por la evidencia de las diferencias.

Para las variables que se podían considerar medidas repetidas, por ejemplo el dolor postoperatorio, que se evaluó en ocho momentos en cada paciente, se utilizó el Análisis de Varianza para medidas repetidas. La confirmación de interacción entre momento de la medición y grupo de tratamiento condujo a evaluar las diferencias entre grupos en cada momento, por el Análisis de Varianza de una vía seguido de la prueba de Scheffé a posteriori. Igual estrategia se siguió con las variaciones de la PAM y de la FC en los tres momentos cruciales de la operación.

Para aquellas variables que reflejaban el estado basal de los enfermos (ver variables de control) y mostraron diferencias significativas entre los grupos, a pasar de la asignación aleatoria, se realizó un análisis de regresión múltiple que considerara a las variables en cuestión como variables independientes junto con el tratamiento. Esto se realizó para las variables de respuesta principales, se consideró en este caso el promedio de EVA. De esta forma se controlaba el posible efecto de confusión que tal asociación podría ejercer en la evaluación del tratamiento.

Se decidió además aplicar el análisis por la intención de tratar ya que hubo dos pacientes que no pudieron terminar el estudio (fallecidos en el período intra o postoperatorio). Este análisis, en la modalidad del peor escenario,<sup>51</sup> se realizó para las dos variables principales de respuesta y dentro de las variables secundarias, se aplicó a las complicaciones perioperatorias relacionadas con el procedimiento quirúrgico.

## Resultados

Fueron incluidos en el estudio un total de 90 pacientes (GC n= 30, GMOI n= 30, GMET n= 30). Dos pacientes, uno del GMOI (entrada emergente a CEC, falleció en el período intraoperatorio con un diagnóstico anatomopatológico de IMA menor de 24 horas de evolución) y otro del GMET (falleció en el período postoperatorio mediato con un diagnóstico anatomopatológico de infarto cerebral), no pudieron culminar el estudio.

En las tablas cuatro y cinco (anexo 3) se muestran las características preoperatorias demográficas y clínicas, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos con respecto a la mayoría de ellas. Sólo el uso previo de antiagregantes o anticoagulantes fue significativamente menor en el grupo control ( $p=0,016$ ). En el anexo 3 (tabla 6), se muestran las frecuencias de los distintos factores clínicos preoperatorios de riesgo cardiovascular aumentado, por grupos. Sólo se encontraron diferencias significativas entre los grupos con respecto a la variable edad avanzada, se observa que este factor no lo presenta ningún paciente del grupo control mientras que lo tienen siete pacientes del grupo GMOI y seis del GMET (aproximadamente 20%).

Referente a la evaluación de la analgesia intraoperatoria, en la tabla 7 (anexo 3) se muestra la variación promedio sufrida por la PAM y la FC entre el inicio y el final de cada estímulo quirúrgico, en cada grupo. El Análisis de Varianza señaló diferencias significativas entre grupos para todos los momentos y ambas variables ( $p<0,001$ ). Se observa también una tendencia a que, en los grupos multimodales, particularmente en el grupo GMET, la modificación de la hemodinamia sea menor ante los estímulos quirúrgicos.

La tabla 8 (anexo 3) junto con los gráficos 1 y 2 muestran el comportamiento de las variables hemodinámicas durante el período intraoperatorio (comparaciones múltiples). Se observa que en el GC las variaciones que siguen a cada uno de los estímulos quirúrgicos son mayores que en los dos grupos multimodales; el GMET muestra el comportamiento más estable.

La estadística inferencial apoya estas observaciones al mostrar significativas todas las diferencias entre el GC y el GMET y casi todas entre el GC y el GMOI a la vez que declara significativa solo una de las comparaciones entre el GMET y el GMOI, algo que bien pudo deberse al azar.

En otras palabras, las variaciones hemodinámicas debidas a la esternotomía y la pericardiotomía no se mostraron diferentes entre los dos grupos multimodales y si entre éstos y el grupo control, lo que habla de una mejor analgesia intraoperatoria para los grupos con anestesia multimodal.

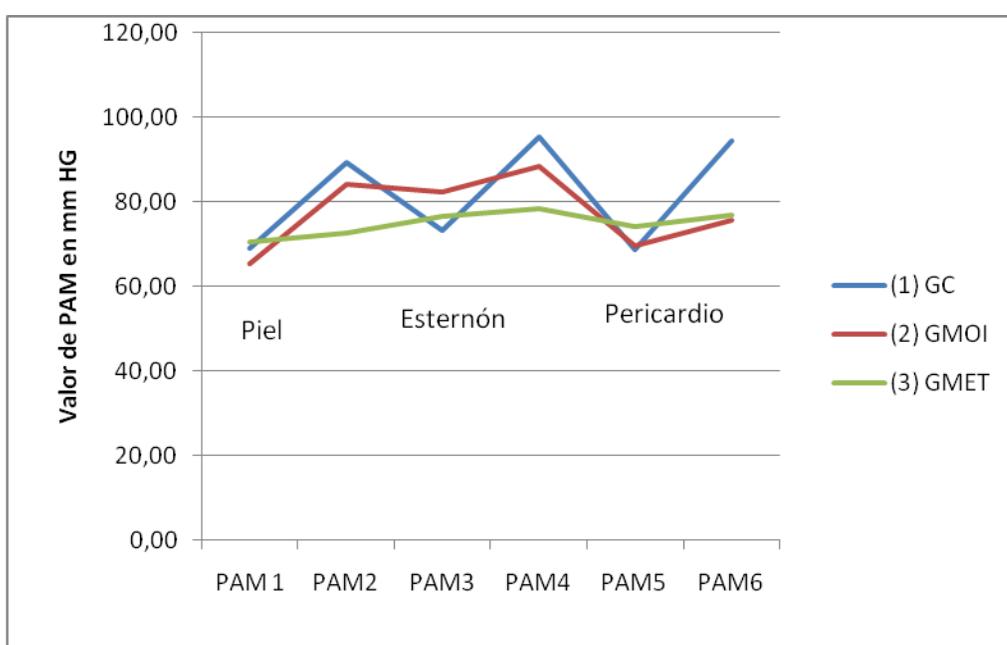


Gráfico 1 Modificaciones de la PAM a los estímulos quirúrgicos.

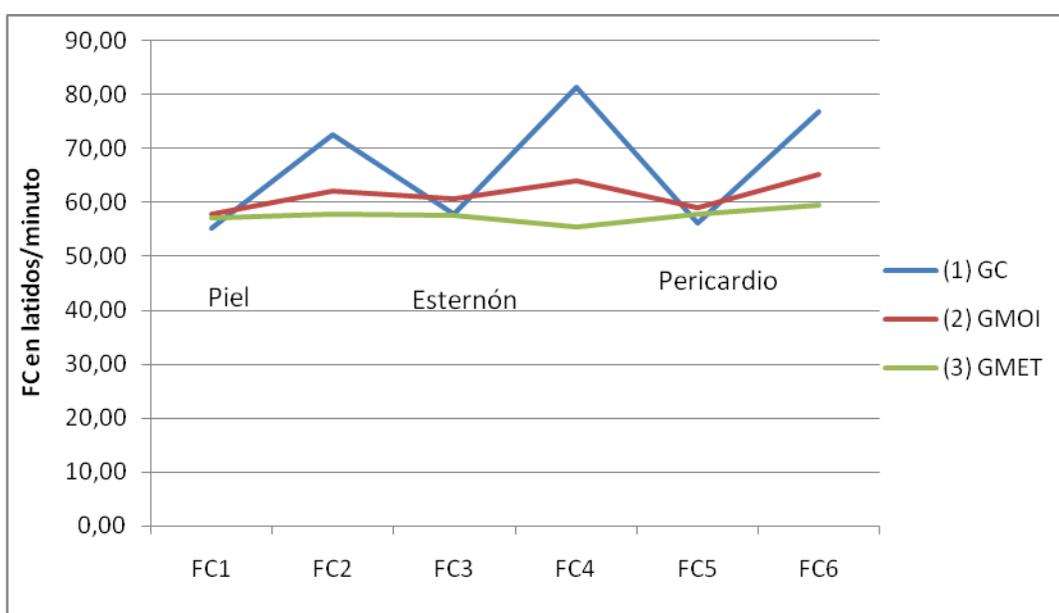


Gráfico 2 Modificaciones de la FC a los estímulos quirúrgicos.

Referente a la dosis total de fentanil utilizada en el período intraoperatorio, el Análisis de Varianza señala la presencia de al menos una diferencia significativa entre los grupos para esta variable ( $p < 0,001$ ). El análisis a posteriori mostró que la dosis utilizada resultó ser significativamente menor en ambos grupos multimodales que en el grupo control ( $p < 0,001$ ) y de ellos, el GMET presentó un consumo mínimo de opioides (GC:  $2\,793 \pm 915,74 \mu\text{g}$ , GMOI:  $1\,300 \pm 392,79 \mu\text{g}$  y GMET:  $998,33 \pm 291,1 \mu\text{g}$ ;  $p < 0,001$ ).

En la fase intraoperatoria se evaluaron también dos variables de control: el número de derivaciones realizadas y el tiempo quirúrgico. Para ninguna de ellas hubo diferencias significativas entre los grupos.

La tabla nueve muestra los resultados de la comparación entre los grupos con respecto a la analgesia postoperatoria, según valores de la EVA; dosis total de morfina utilizada en ese período y tiempo de ventilación; la  $p$  obtenida en el análisis global (Análisis de Varianza) señala la presencia de al menos una diferencia significativa entre los grupos para todas estas variables ( $p < 0,001$ ).

Tabla 9 Media y desviación estándar del nivel de dolor según EVA, dosis total de morfina y del tiempo de ventilación por grupo.

Variables	(1) GC (n=30)		(2) GMOI (n=29)		(3) GMET (n=29)		p*
	Media	D.S.	Media	D.S.	Media	D.S.	
EVA 1 h	8,93	0,83	0,00	0,00	0,00	0,00	<0,001
EVA 2 h	6,40	1,16	0,00	0,00	0,00	0,00	<0,001
EVA 3 h	6,03	1,09	0,00	0,00	0,00	0,00	<0,001
EVA 6 h	6,83	1,29	0,00	0,00	0,14	0,74	<0,001
EVA 12 h	6,60	0,77	0,00	0,00	0,00	0,00	<0,001
EVA 24 h	6,13	0,86	0,10	0,56	0,34	1,04	<0,001
EVA 48 h	5,90	0,66	1,10	1,72	2,00	1,79	<0,001
EVA 72 h	5,47	0,63	2,97	1,95	2,90	1,68	<0,001
D.M *	24,83	7,37	0,79	2,08	0,62	1,92	<0,001
T.V**	7,83	5,24	4,52	2,84	1,72	1,07	<0,001

\*Dosis. Morfina (mg), \*\*Tiempo de ventilación (horas).

Referente a la analgesia postoperatoria, según valor de la EVA, el Análisis de Varianza para medidas repetidas mostró diferencias significativas entre el GC y los otros dos grupos multimodales ( $p < 0,001$ ), diferencias significativas entre momentos ( $p < 0,001$ ) e interacción entre momentos y grupos. Esto último se evidencia en el gráfico 3 donde se observa la tendencia a subir en los grupos intratecal y epidural torácica y a bajar en el grupo control, después de las 36 horas. No hubo diferencias significativas entre los grupos multimodales. El consumo de morfina durante el período postoperatorio fue mayor en el GC que en los otros dos grupos, entre los que no existieron diferencias significativas. Ver tabla diez y gráfico tres.

Tabla 10 Medias e intervalos de confianza de las diferencias entre grupos individualizados (comparaciones múltiples), de las variables.

Variables	GC- GMOI	I de C 95%	GC- GMET	I de C 95%	GMOI- GMET	I de C 95%
EVA 1h	8,93	8,62 a 9,25	8,93	8,62 a 9,25	0,00	- 0,32 a 0,32
EVA 2 h	6,40	5,96 a 6,84	6,40	5,96 a 6,84	0,00	- 0,44 a 0,44
EVA 3 h	6,03	5,62 a 6,44	6,03	5,62 a 6,44	0,00	- 0,41 a 0,41
EVA 6 h	6,83	6,27 a 7,39	6,70	6,13 a 7,26	0,14	- 0,70 a 0,43
EVA 12h	6,60	6,31 a 6,89	6,60	6,31 a 6,89	0,00	- 0,29 a 0,29
EVA 24h	6,03	5,48 a 6,58	5,79	5,24 a 6,34	0,24	- 0,79 a 0,31
EVA 48h	4,80	3,84 a 5,75	3,90	2,94 a 4,86	0,90	- 1,86 a 0,07
EVA 72h	2,50	1,51 a 3,49	2,57	1,58 a 3,56	0,07	- 0,93 a 1,07
D. M*	24,04	21,06 a 27,02	24,21	21,23 a 27,20	0,17	- 2,84 a 3,18
T. V**	3,32	1,03 a 5,60	6,11	3,83 a 8,39	2,79	0,49 a 5,10

\*Dosis. Morfina (mg), \*\*Tiempo de ventilación (horas)

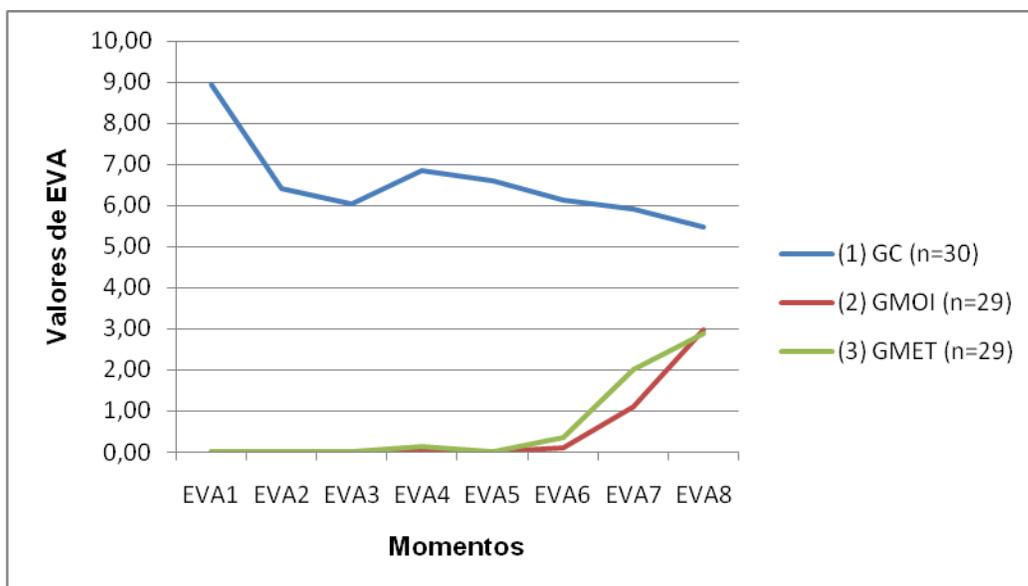


Gráfico 3 Evolución de la EVA por momentos en cada grupo.

En la tabla diez, que muestra la comparación entre grupos individuales, se observa que existieron diferencias entre el tiempo de ventilación del GC y el de los grupos multimodales y que éste fue menor en estos últimos. Cuando se compararon ambos grupos multimodales también existieron diferencias significativas (I de C del 95 %: 0,49 a 5,10) y de ellos el GMET una vez más resultó ser el favorecido, con un tiempo de ventilación mínimo (GC= 7,83 ± 5,24 h, GMOI = 4,52 ± 2,84 h, GMET=1,72 ± 1,07 h).

Cuando se realizó el análisis estadístico para comparar la incidencia de efectos no deseados atribuibles a la administración de opioides, las diferencias entre grupos sólo fueron significativas en la incidencia de náuseas y prurito ( $p < 0,001$ ), que predominaron en el GMOI. No existieron diferencias significativas cuando comparamos la incidencia de complicaciones relacionadas a las técnicas de anestesia regional y no se hizo diagnóstico de lesión vascular con o sin compromiso neurológico. Ver tabla 11 en anexo 3

En relación con la frecuencia de aparición de complicaciones asociadas a la técnica quirúrgica durante el período intraoperatorio y postoperatorio, sólo existieron diferencias significativas entre los grupos para la incidencia de fibrilación auricular ( $p=0,001$ ), complicaciones renales ( $p= 0,039$ ) y sangrado postoperatorio ( $p=0,016$ ); que predominaron en el grupo control. (Ver tabla 12 en anexo 3)

La estancia en la UCI fue menor en ambos grupos multimodales (CG = 2,83 días  $\pm$  2,42; GMOI = 1,75 días  $\pm$  1,29; GMET= 1,21 días  $\pm$  0,79;  $p=0,001$ ) pero sin diferencias significativas entre ellos [GC-GMOI= 1,08 días, I de C 95% (0,00 a 2,16); GC-GMET=1,63 días, I de C 95% (0,55 a 2,70); GMOI-GMET= 0,55 días, I de C 95% (- 0,54 a 1,63)]. No se observaron diferencias significativas entre los grupos en relación a la estadía hospitalaria (Análisis de Varianza:  $p=0,202$ ).

El análisis de los costos se realizó a partir del análisis de la estancia en la UCI y en sala. Se conocía que el costo promedio de un día en la UCI es de 700 pesos por paciente. Hubo entonces una diferencia significativa entre el grupo control y el GMOI en cuanto a los costos en la UCI; en promedio 756 pesos más por paciente en el grupo control (I de C del 95%: 1,96-1 512) y también entre el grupo control y el GMET; en promedio 1 141 pesos más por paciente para el grupo control (I de C del 95%: 385-1 890). Y, al igual que en el análisis de la estancia en la UCI, las diferencias en los costos entre el grupo GMOI y el GMET no fueron significativas.

Los métodos multimodales no se asocian a una disminución de los costos por estadía en sala ya que no existieron diferencias significativas entre los grupos con respecto a esta variable ( $p=0,202$ ).

En el análisis del “peor escenario” para los valores de la EVA (se le puso el peor valor de la EVA a los dos fallecidos), los resultados no cambiaron, es decir, las diferencias entre el grupo control y los grupos multimodales se mantuvieron significativas y las diferencias entre los dos grupos multimodales se mantuvieron no significativas. En el tiempo de ventilación se le puso a los dos fallecidos 24 horas, que fue el valor mayor que apareció en todos los grupos, entonces, la diferencia GMOI-GMET dejó de ser significativa. También se les adjudicó la aparición de todas las complicaciones perioperatorias relacionadas con la técnica quirúrgica a estos dos pacientes fallecidos. Esto sólo dio lugar a que desapareciera la diferencia significativa entre grupos encontrada en el

análisis inicial en cuanto a la frecuencia de aparición de sangrado postoperatorio (de  $p = 0,016$  pasó a  $p = 0,064$ ).

Por último, en el análisis de Regresión lineal múltiple donde se consideraron como variables independientes el uso de antiagregantes plaquetarios en el período preoperatorio y la edad avanzada del paciente (65 años o más) además del tratamiento, no aparecieron diferencias en relación al análisis de varianza univariado que se realizó para cada una de las variables de respuesta principales. Ver tabla 13 en anexo 3.

## Discusión

Con el advenimiento de la RVM sin CEC se incrementó el interés del anesthesiólogo cardiotorácico por lograr la rápida recuperación de los pacientes, así como disminuir la incidencia de complicaciones perioperatorias. La anestesia general, primero con altas dosis de opioides y posteriormente con bajas dosis asociadas a los halogenados, fueron las técnicas más utilizadas antes del año 2000. Pero, a partir de la década del 2000 comenzaron a prevalecer en parte de los cardiocentros del mundo, los métodos anestésicos multimodales, que combinan la anestesia general orotraqueal con el bloqueo epidural torácico alto o la administración intratecal de opioides, sobre la base de los efectos beneficiosos que estas modalidades producían en la evolución perioperatoria de los pacientes. Estos efectos se hicieron patentes en distintos estudios,<sup>1, 8,15-18</sup> entre los que se cuentan varios ensayos clínicos, que se realizaron al respecto y a los que hoy puede añadirse el ensayo cuyos resultados se presentan aquí.

Las características clínicas, demográficas y epidemiológicas (edad, sexo, incidencia de factores de riesgo cardiovasculares, número de vasos comprometidos y otras) de los pacientes que fueron asignados de forma aleatoria a uno de los tres grupos de estudio no se diferencian de las reportadas en otras investigaciones realizadas en nuestro cardiocentro; en pacientes sometidos a RVM<sup>52,53</sup>

En el análisis de la literatura internacional se corroboró que no existieron diferencias importantes en cuanto a la frecuencia de presentación de las características demográficas y clínicas con anterioridad mencionadas.<sup>15-18, 26,54-</sup>

<sup>56</sup> Este patrón confirma que no hay elementos para pensar que los pacientes incluidos en el ensayo clínico no puedan considerarse una muestra representativa de la población objeto de estudio.

Por otro lado, si bien algunas variables que reflejaban el estado basal de los pacientes mostraron diferencias significativas entre grupos a pesar de la asignación aleatoria (dos de dieciocho: uso de antiagregación- anticoagulación

y presencia de edad avanzada), en general éstos se mostraron aceptablemente similares entre sí y esas diferencias no provocaron cambios en los resultados principales; como también pudo demostrarse mediante un análisis de regresión lineal múltiple.

En la cirugía cardíaca el trauma hístico asociado a la incisión de la piel, la esternotomía y a la pericardiotomía desencadena profundas respuestas de carácter simpático e inflamatorio; como consecuencia, se produce un aumento de la liberación de catecolaminas, un aumento de la actividad neuroendocrina y del consumo de oxígeno que se traduce en taquicardia, HTA, vasoconstricción e incremento del catabolismo. Esta respuesta simpática al estrés anestésico quirúrgico, de no ser controlada, puede provocar isquemia miocárdica por un desbalance entre el aporte y el consumo de oxígeno; complicación grave del período intraoperatorio que puede presentarse si no somos capaces de lograr una adecuada analgesia.<sup>57, 58</sup>

Los resultados que aquí se muestran, evidencian la superioridad analgésica de los métodos anestésicos multimodales durante el período intraoperatorio, dada por un mejor control de esta respuesta simpática (menor variación de la hemodinamia ante los diferentes estímulos quirúrgicos) y una disminución en el consumo de opioides (fentanil).

Otros autores como Mehta y cols<sup>59</sup> y Yapici y cols,<sup>60</sup> no lograron reducir la dosis total de opioide, utilizada por vía endovenosa en el período intraoperatorio, al asociar la anestesia general con la administración de 8 y 7 µg/kg de peso corporal de morfina por vía intratecal, respectivamente. Chaney,<sup>25</sup> utilizó 4 mg de morfina en el espacio subaracnoideo con el objetivo de demostrar una disminución en los niveles de catecolaminas circulantes y concluyó que altas dosis de opioides por vía intratecal en combinación a la anestesia general sólo se asocian a una gran analgesia en el período postoperatorio y no atenúan la respuesta al estrés anestésico quirúrgico en la cirugía de RVM.

Hallazgos similares fueron publicados por Hall y cols,<sup>61</sup> cuya variable principal de respuesta fue el nivel plasmático de epinefrina. Estos autores sólo lograron una disminución parcial de este nivel, pero sin diferencias significativas entre los grupos. En opinión de esta autora, en estos estudios no se tuvo en cuenta la farmacocinética de la morfina; este medicamento produce analgesia en los estadios iniciales por un mecanismo medular (alta selectividad medular) y, debido a su naturaleza hidrofílica, atraviesa los tejidos con mayor lentitud; de ahí que el inicio de su acción se retrase luego de la administración intratecal y sea incapaz de proporcionar una adecuada analgesia en la primera hora del período intraoperatorio. Por ello varios autores<sup>6, 15, 16, 26, 42,43</sup> insisten en que a la morfina por vía intratecal se le debe asociar otro opioide lipofílico, ya que tiene una rápida redistribución plasmática y contribuye con un efecto supraespinal a la analgesia observada en esta primera etapa (fentanil, alfentanil, remifentanil y sufentanil).

Samaniego y cols,<sup>26</sup> con la administración por vía intratecal de 1 µg/kg de peso corporal de fentanil y 500 µg de morfina, tampoco lograron reducir el consumo sistémico de opioides en el período intraoperatorio y no obtuvieron diferencias entre los grupos al analizar la variación de la hemodinamia ante los diversos estímulos quirúrgicos. Estos autores plantearon como posibles causas, la dosis de fentanil y el volumen total de la mezcla utilizada por vía intratecal (2 ml). Todo indica que, en este estudio el volumen total utilizado fue pequeño, fundamentalmente si se tiene en cuenta que la inyección fue realizada a nivel lumbar.

Uno de los factores que influye en la dosis requerida para administrar en el espacio subaracnoideo, es la localización del sitio de inyección si se realiza técnica por punción única o la localización de la punta del catéter si se utiliza técnica de administración continua. Mientras más lejos estén estos sitios del dermatoma de la incisión, mayores volúmenes se requerirán (en los procedimientos quirúrgicos cardíacos la incisión se realiza a nivel torácico). Se

debe tener en cuenta, además, el alto volumen de distribución del fentanil tras su administración intratecal, con una menor posibilidad de migración rostral.<sup>42,43</sup>

Los anestésicos locales administrados por vía intratecal han demostrado ser más efectivos que los opioides para atenuar la respuesta del organismo al estrés anestésico quirúrgico.<sup>27</sup> Pero a causa de los bruscos cambios hemodinámicos que producen (asociados con el bloqueo simpático) y a los pocos estudios publicados,<sup>62</sup> se decidió, en la presente investigación, utilizar la asociación de morfina y fentanil, con un volumen máximo para administrar de 6 ml; ésta parece ser la razón de que los resultados sean similares a los obtenidos por otros autores.<sup>63-65</sup>

Zisman y cols<sup>63</sup> lograron reducir significativamente el consumo de fentanil por vía endovenosa en el GMOI (GMOI=  $0,55 \pm 0,2$  mg; GC=  $1,1 \pm 0,2$  mg,  $p < 0,0001$ ) al igual que Gurkan y cols<sup>64</sup> (GMOI=  $1\ 246 \pm 4,1$   $\mu$ g; GC=  $2\ 128 \pm 841$   $\mu$ g). Otro autor<sup>65</sup> informó una disminución de los niveles plasmáticos de norepinefrina ( $p < 0,043$ ) y adrenalina ( $p < 0,018$ ) en el GMOI al ser comparado con el control. De modo que demostraron una atenuación de la respuesta al estrés anestésico quirúrgico.

No sólo se describe una adecuada analgesia, con la asociación de dos opioides de diferentes características farmacocinéticas por vía intratecal. Lena y cols<sup>66</sup> en el año 2005 (Media y DS, dosis de opioide sistémico: GC=  $4,3 \pm 1,3$   $\mu$ g/kg; GMOI + clonidina=  $0,13 \pm 0,004$   $\mu$ g/kg) y después, en el año 2008<sup>67</sup> (Media y DS, dosis de opioide sistémico, GC=  $3,3 \pm 1,1$   $\mu$ g/kg, GMOI + clonidina=  $0,09 \pm 0,03$   $\mu$ g/kg) publicaron dos artículos en el que combinaron 4  $\mu$ g/kg de peso corporal de morfina más 1  $\mu$ g/kg de peso corporal de clonidina y lograron disminuir considerablemente la dosis de opioides por vía sistémica. La clonidina actúa como un potente analgésico espinal a través de una acción agonista sobre los receptores  $\alpha$ -2 (pre y postsinápticos) e inhibe la liberación de sustancia P y las descargas de las neuronas de la médula espinal.

A pesar de que en la presente investigación, al comparar las variaciones hemodinámicas durante la esternotomía y la pericardiotomía entre ambos grupos multimodales no se encontraron diferencias significativas; éstas sí lo fueron para la dosis total de opioides que se utilizó en el período intraoperatorio. Por ello coincidimos con otros autores<sup>16, 68-71</sup> en que con la asociación de anestesia general y bloqueo epidural torácico se logra una superioridad analgésica en este período.

En la década de los 90, Stenset y cols<sup>72, 73</sup> publicaron los resultados de dos ensayos clínicos en los que se demostró (basados en un menor consumo de aminas en el grupo estudio y un incremento de los niveles plasmáticos de adrenalina y noradrenalina, unido a una resistencia vascular sistémica más elevada en el grupo control) que con este método anestésico multimodal se logra una mejor estabilidad hemodinámica.

Bracco y Hernmerlin<sup>74</sup> realizaron una revisión sistemática y metanálisis de la literatura durante el período comprendido entre el año 1987 y el año 2006, en la cual pudieron corroborar que este método anestésico multimodal proporcionó una mejor atenuación de la respuesta simpática al estrés anestésico quirúrgico y por ende una mejor protección miocárdica. Después, en el año 2007, Bakhtiary y cols<sup>75</sup> en su ensayo clínico controlado y aleatorizado informaron una reducción de los niveles plasmáticos de epinefrina (GMET=  $69 \pm 11$  a  $35 \pm 7$  ng/dl; GC= $72 \pm 9$  a  $70$  ng/dl).

El dolor postoperatorio en la cirugía cardíaca durante mucho tiempo fue minimizado frente a los problemas hemodinámicos que se pueden presentar en esta etapa. Este dolor no sólo es causado por la esternotomía; se asocia además al daño celular que proviene de las disecciones vasculares, del sitio de inserción de los drenajes torácicos, de la tracción de los músculos adyacentes al tórax, de la manipulación de la pleura parietal y el periostio de las costillas y del daño en las uniones condrocostales. Puede ser más intenso en los primeros tres días del período postoperatorio y hacerse persistente si se asocia a un traumatismo de los nervios costales, fracturas costales o infección del esternón.

Según la literatura revisada,<sup>8, 57, 76,77</sup> en los pacientes con un inadecuado control del dolor en esta etapa, a los problemas cardíacos derivados de la estimulación simpática se le asocia un aumento de la morbilidad respiratoria ya que tienden a tener respiraciones superficiales y antálgicas con tos poco productiva, esto trae consigo un acúmulo de secreciones y el consecuente desarrollo de atelectasias e incluso sépsis respiratoria.

En el presente ensayo clínico se logró una superioridad analgésica, también en esta etapa, con ambos métodos anestésicos multimodales; dada por menores valores en la EVA, mayor proporción de pacientes que no requirieron de un analgésico opioide por vía endovenosa y un menor consumo de éste cuando se necesitó. Estos resultados coinciden con la mayoría de la bibliografía consultada.<sup>15-18,78-80</sup>

Liu y cols<sup>15</sup> en su revisión sistemática y metanálisis, publicada en el año 2004, realizaron una comparación entre la técnica anestésica tradicional (anestesia general orotraqueal) y ambos métodos multimodales. En el GMET se analizaron 15 ensayos clínicos que incluyeron 1 178 pacientes y en el GMOI 17 ensayos clínicos con 668 pacientes; de forma global se encontraron diferencias significativas entre los grupos con respecto a los valores de la EVA [GMET, I de C del 95% (- 19,79 a -3,5);  $p < 0,005$  y GMOI, I de C del 95% (- 27 a - 4,9);  $p < 0,005$ ] y con respecto al consumo de morfina en el período postoperatorio [I de C del 95% (- 15 a -7);  $p < 0,00001$ ].

Un ensayo clínico publicado en el año 2005<sup>63</sup> mostró, también, una disminución del consumo morfina en esta etapa (GMOI =  $5,3 \pm 2,6$  mg; GC=  $11,2 \pm 5,4$  mg;  $p < 0,005$ ) similar a los resultados obtenidos por Zizman y cols<sup>63</sup> (GMOI =  $2,0 \pm 3,5$  mg; GC=  $16,1 \pm 4,8$  mg;  $p < 0,001$ ) y Parlow y cols<sup>81</sup> (GMOI =  $4,6 \pm 4,1$  mg; GC=  $10,0 \pm 14,8$  mg;  $p < 0,009$ ). Roediger y cols,<sup>65</sup> por otra parte, señalaron en su investigación que obtuvieron diferencias significativas entre el GC y el GMOI ( $p < 0,005$ ), al evaluar la intensidad del dolor en las primeras 24 horas después de extubados los pacientes, y en el consumo de morfina ( $p < 0,002$ ).

Richardson y cols<sup>82</sup> y Zangrillo y cols,<sup>16</sup> en su revisión sistemática, demostraron que la administración intratecal de opioides en combinación con la anestesia general proporciona una superioridad analgésica y un menor consumo de morfina en el período postoperatorio, en comparación con las técnicas anestésicas tradicionales.

En la presente investigación se demostró una vez más la eficacia analgésica del bloqueo epidural torácico asociado a la anestesia general; método multimodal que se comenzó a utilizar en la cirugía cardíaca y específicamente en la RVM sin CEC desde la década del 2000. Los resultados que aquí se exponen coinciden con los que se analizaron en varios estudios.<sup>69, 78, 83-85</sup>

Barrington y cols<sup>78</sup> describieron una reducción significativa en los valores de la EVA (al reposo y a la actividad física) en el GMET, al ser comparado con el GC, en las primeras 72 horas posteriores a la cirugía. Informan además que no hubo necesidad de utilizar analgésicos por vía endovenosa durante este período. Kurtoglu y cols<sup>83</sup> obtuvieron una superioridad analgésica en el grupo estudio al ser comparado con el control (EVA del GMET =  $1,06 \pm 0,6$ ; EVA del GC =  $2,3 \pm 0,6$ ;  $p < 0,001$ ); al igual que Vesna y cols,<sup>84</sup> quienes lograron diferencia significativa ( $p < 0,001$ ) entre valores de la EVA al comparar el GC con el grupo estudio, durante las primeras 48 horas del período postoperatorio

En cuanto al óptimo régimen de anestesia regional espinal: continua o por punción única, en la literatura no se percibe un consenso. La mayoría de los autores<sup>6, 15, 17, 18</sup> concluyeron, que al utilizar cualquiera de las dos técnicas lo importante para obtener mejores resultados es el hecho de poder combinar el anestésico local con un opioide (específicamente para el GMET).

En la presente investigación la adición de morfina a la bupivacaína, nos permitió lograr un adecuado control del dolor postoperatorio por un período de 36 horas, sin necesidad de utilizar analgésicos por vía sistémica. Este período prolongado de analgesia se debió, por un lado, a un efecto sinérgico o aditivo espinal / supraespinal de la morfina, que al ser un fármaco con una progresión

rostral importante produjo un efecto analgésico supraespinal tardío que resultó un complemento a la analgesia medular previamente obtenida. Por otra parte, se conoce que en la fisiopatología del dolor postoperatorio intervienen los impulsos nociceptivos aferentes que llegan a la médula espinal desde el sitio de la incisión y una excitabilidad incrementada de la médula espinal que amplifica la señal al sistema nervioso central y perdura desde que se origina el estímulo y durante toda la cirugía.

La analgesia preventiva, es decir, la administración por vía espinal de un anestésico local y un opioide antes del estímulo quirúrgico, produjo un efecto que se prolongó más allá de lo que perduró el bloqueo neural al bloquear la aferencia nociceptiva hacia la médula y evitar dicha excitabilidad incrementada.

Esta larga duración en la analgesia no fue posible conseguirla en el GC ya que con la anestesia general la médula espinal es anestesiada parcialmente y no se bloquea el ingreso aferente nociceptivo y masivo desde el sitio de la incisión quirúrgica.<sup>43, 77</sup>

Como refirió Sinha,<sup>57</sup> ya desde 1992 se demostró la influencia positiva de una adecuada analgesia perioperatoria en la evolución satisfactoria de los pacientes a los que se les realizaban procedimientos quirúrgicos cardíacos y en opinión de esta autora, los métodos anestésicos multimodales que incluyen técnicas neuroaxiales han resultado ser efectivos en este sentido.

La posibilidad de realizar la extubación orotraqueal a un paciente una vez finalizada la cirugía, constituye uno de los puntos más discutidos de la evolución postoperatoria en la cirugía de RVM sin CEC. Los programas de recuperación rápida en los procedimientos quirúrgicos cardíacos tienen el objetivo de simplificar los cuidados postoperatorios sin sacrificar la seguridad del enfermo ni los resultados de la intervención, es aquí donde juegan su papel los métodos anestésicos multimodales.<sup>6, 7</sup>

En el presente ensayo clínico se observó una disminución significativa del tiempo de ventilación en ambos grupos de estudio (GMOI, GMET) y de ellos el

GMET fue el más favorecido con un tiempo mínimo. Estos datos concuerdan con los resultados de varios estudios.<sup>15, 16,86</sup>

Liu y cols<sup>15</sup> informaron un tiempo de ventilación más corto en el GMET [I de C del 95% (-7 a -2);  $p < 0,0005$ ]; aunque éste también se redujo en el GMOI [I de C del 95% (-1,8 a -0,7);  $p < 0,0001$ ] cuando se utilizaron bajas dosis de morfina intratecal. Bignami y cols,<sup>16</sup> por otra parte (RS de 33 ECCA,  $n = 2\ 366$ ), mostraron una reducción significativa del tiempo de ventilación mecánica para el GMET ( $p < 0,001$ ) al ser comparado con el control. Similares resultados publicaron Caputo y cols en el año 2011.<sup>86</sup>

En la literatura se reconoce lo controversial que aún resulta el tema referido a la administración intratecal de opioides con el objetivo de disminuir el tiempo de ventilación y se analizaron diferentes informes cuyos resultados no fueron similares a los obtenidos en este ensayo clínico. Por ejemplo, Chaney y cols<sup>24</sup> en el año 1997 publicaron un incremento significativo del tiempo de ventilación en el GMOI (10,9 h) al ser comparado con el GC (7,6 h) con morfina en dosis de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso corporal por vía intratecal; este mismo grupo de autores, después en el año 2000, publicaron otro estudio<sup>87</sup> donde utilizaron igual dosis de morfina intratecal y no encontraron diferencias significativas al comparar el grupo estudio y el control (GMOI =  $6,8 \pm 2,8$  h; GC =  $6,5 \pm 3,2$  h). Por su parte Roediger y cols<sup>65</sup> con dosis inferiores de morfina intratecal (500  $\mu\text{g}$ ) tampoco lograron reducir este tiempo (GMOI =  $355 \pm 82$  min; GC =  $356 \pm 126$  min).

Otras investigaciones publicadas más recientemente, mostraron resultados similares a los que aquí se discuten. Metz y cols<sup>88</sup> lograron, con dosis de morfina intratecal inferiores a 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  peso corporal, realizar la extubación orotraqueal una vez finalizada la intervención quirúrgica, al 84 % de los enfermos y con dosis entre 10 y 15  $\mu\text{g}/\text{kg}$  al 47% de ellos. Parlow y cols<sup>81</sup> con dosis de 5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  realizaron la extubación orotraqueal en las primeras dos horas en el 80% de los enfermos ( $p = 0,042$ ) y Zizman y cols<sup>63</sup> con 7  $\mu\text{g}/\text{kg}$  obtuvieron diferencias significativas entre el grupo estudio y el control (GMOI =  $3,2 \pm 4,7$  h; GC =  $6,3 \pm 3,4$  h;  $p = 0,016$ ).

Un estudio observacional longitudinal prospectivo, que se publicó en el año 2006,<sup>89</sup> incorporó a 398 pacientes en un protocolo de extubación rápida en el quirófano e informó que, en la RVM sin CEC, el análisis univariado reveló que los antecedentes de enfermedad pulmonar, la necesidad de marcapaso intraoperatorio y la inestabilidad hemodinámica durante el desplazamiento del corazón se asociaron a fallo de la extubación una vez finalizada la intervención quirúrgica. Mientras que el análisis multivariante señaló, a la necesidad de marcapaso, la inestabilidad hemodinámica durante el procedimiento, la obesidad y la hipotermia como variables relacionadas con la imposibilidad de extubar en el quirófano.

Kogan y cols<sup>90</sup> demostraron que la edad y las complicaciones extracardíacas como, los accidentes cerebrovasculares, la insuficiencia renal, el sangramiento y la sepsis estaban también relacionadas a la falla en la extubación orotraqueal una vez finalizada la cirugía.

En la presente investigación a pesar de que se disminuyó considerablemente el tiempo de ventilación mecánica en ambos grupos multimodales, no se logró la extubación inmediata de ningún enfermo en el quirófano. ¿Será que la presencia de alguno de los factores anteriormente mencionados determinó este hecho? El diseño del estudio no incluyó la evaluación de esta asociación por razones de factibilidad, se hace necesario el desarrollo de un protocolo que tenga previsto determinar la posible relación entre estos factores y la imposibilidad de extubar a los enfermos en el salón de operaciones.

La administración de opioides por vía endovenosa, por vía espinal o la asociación de ambas, se suele relacionar a efectos no deseados atribuibles a este hecho. Sin embargo, en los resultados que se discuten las diferencias sólo fueron significativas para la incidencia de náuseas y prurito ( $p < 0,001$ ) que predominaron en el GMOI, aspecto este que coincidió con varios artículos examinados y que se mencionan a continuación.

Liu y cols<sup>15</sup> informaron un aumento significativo en el riesgo de incidencia del prurito para los pacientes en los que se utilizó opioide por vía intratecal en combinación con anestesia general ( $p=0,01$ ); con dosis de morfina que oscilaron entre 4 y 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  asociada a fentanil, remifentanil o sufentanil. Este resultado estuvo en correspondencia con lo publicado por Zangrillo y cols<sup>16</sup> [Diferencia de riesgo (DR) 0,06; I de C 95% (0, 03 a 0,09);  $p=0,0003$ ]. En otros estudios<sup>17, 59, 60, 66, 67,91</sup> la incidencia de estos efectos adversos en el GMOI no mostró diferencias significativas entre los grupos, pero los autores recomiendan usar dosis mínimas.

Después de un análisis crítico de la literatura, en opinión de esta autora, el aumento en la incidencia de prurito y náuseas para el GMOI, en el presente ECCA, pudo estar en relación con las dosis de los opioides administrados en el espacio subaracnoideo; asociadas a la edad promedio total de los pacientes ( $60 \pm 10,67$  años) muy cercana a los 65 años de edad, que se considera como el inicio del período geriátrico. La presencia o no de estos efectos es dosis dependiente y mientras mayor sea la dosis, mayor será la incidencia de los mismos. Además a mayor edad, mayor vulnerabilidad dada por el deterioro progresivo de los sistemas orgánicos y los cambios en la farmacocinética de los medicamentos, que se traducen en una disminución de la absorción y en una prolongada eliminación.<sup>42, 43,92</sup> Probablemente con dosis de morfina intratecal entre 5 y 7  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso corporal y de fentanil de 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , la incidencia de estos eventos no hubiese sido significativa. Esta observación podría ser objeto de estudios futuros con dosis menores.

La incidencia de depresión respiratoria en el presente ensayo clínico no fue significativa, a pesar de las dosis de opioides utilizadas por vía espinal ( $p=0,120$ ). En el grupo GMOI se les realizó la extubación orotraqueal a dos pacientes entre las 14 y 16 horas del período postoperatorio. En estos enfermos, a la dosis total de opioides utilizada y a la edad (68 y 70 años), se asoció una insuficiencia renal aguda; la morfina se metaboliza en el hígado a glucoronido-3-morfina del 75% al 80 % y glucoronido-6-morfina en un 5 al 10%.

Ambos compuestos son eliminados por el riñón, pero el último es un metabolito activo que se acumula en el caso de insuficiencia renal y como consecuencia de ello se produce la depresión respiratoria.

En la labor diaria, como clínicos del período perioperatorio, no serán pocas las ocasiones en que nos hallemos ante la disyuntiva de qué opioide utilizar, por qué vía y en qué dosis y forma de administración (inyección única o continua). Se insiste en que esta selección debe realizarse sobre la base de varios factores: edad, presencia de enfermedades asociadas y posibles complicaciones en el período perioperatorio; además de tener presente la necesidad de realizar un reajuste del protocolo anestésico, para evitar la administración en exceso de opioides y sedantes parenterales.<sup>43</sup>

La dosis óptima de opioide por vía intratecal que esté asociada a un corto período de extubación, una adecuada analgesia perioperatoria y a la ausencia de efectos adversos, desafortunadamente en la cirugía cardíaca aún no está bien precisada. En los estudios realizados se utilizaron como promedio de 5 a 15 µg/kg de peso corporal para la morfina y de 1 a 1,5 µg/kg de peso corporal para el fentanil.<sup>15, 16,82</sup>

En la presente investigación no se diagnosticaron enfermos con trastornos neurológicos, como consecuencia de una punción vascular con formación de hematoma espinal, que se considera la complicación más temida y catastrófica por técnicas de bloqueo regional en pacientes anticoagulados. Resultados similares se observaron en la bibliografía consultada, en la que se muestra una baja incidencia de esta complicación.<sup>8,15-18</sup>

Ho y cols,<sup>29</sup> con un modelo matemático, a partir de los datos existentes, estimaron un riesgo de desarrollo de hematoma espinal en cirugía cardíaca seguido de una punción epidural entre 1:1 500 y 1: 150 000. Ruppen y cols<sup>30</sup> realizaron una revisión sistemática y metanálisis en el período comprendido entre 1999 y 2005, en la que incluyeron 12 estudios con 145 105 pacientes; de ellos 4 971 (36 %) de cirugía cardíaca e informaron un riesgo calculado en 1:1

700. Baker y Majerc <sup>93</sup> en el año 2007, posterior al análisis de 12 000 pacientes en los que se utilizó método multimodal con bloqueo epidural torácico para cirugía cardíaca, notificaron un intervalo de confianza de 95 % para el riesgo de hematoma espinal entre 1: 2 100 y 1: 68 000.

Aunque realmente el riesgo de desarrollo de esta complicación es muy bajo, en la literatura se publicaron algunos casos. Rosen y cols <sup>32</sup> en el año 2004 narraron el hecho de un adolescente de 18 años de edad al cual se le aplicó bloqueo epidural torácico continuo asociado con anestesia general, para procedimiento quirúrgico de sustitución valvular aórtica y se le diagnosticó hematoma epidural en el segundo día del postoperatorio inmediato. Otro artículo, <sup>93</sup> describe un enfermo de 60 años de edad, al cual se le aplicó el mismo método anestésico anteriormente mencionado, pero para cirugía de RVM con CEC. En ambos enfermos, a pesar de que algunos detalles no se precisaron; el diagnóstico de hematoma espinal se asoció a la administración precoz de anticoagulantes y al retiro del catéter peridural sin tener en cuenta el estado de los parámetros de la coagulación.

Estos informes demuestran que la anestesia y la analgesia neuroaxial en cirugía cardíaca, conlleva cierto riesgo y confirman la importancia de guiarse estrictamente por los protocolos pautados. Varias revisiones <sup>29, 33, 34, 48,93</sup> de anestesia regional y anticoagulación sugieren una serie de recomendaciones o lista de precauciones que deben ser siempre seguidas para minimizar el riesgo de esta temida complicación.

El impacto de los métodos anestésicos multimodales que combinan la anestesia general con el bloqueo epidural torácico o la administración intratecal de opioides sobre la morbilidad perioperatoria, en cirugía cardíaca, ha sido ampliamente discutido. En la presente investigación se observó como en estos grupos hubo una disminución en la incidencia de FA, del sangrado postoperatorio y para el GMET, disminución en la incidencia de complicaciones renales.

Los autores de un metanálisis publicado en el año 2004<sup>15</sup>, concluyeron que la administración intratecal de opioides no estuvo asociada a una disminución de la morbilidad cardíaca en el período perioperatorio y mencionaron como posible explicación a este hecho, la poca atenuación de la respuesta simpática al estrés anestésico quirúrgico que se obtuvo en los 17 estudios analizados. Hallazgo muy similar a lo informado por Gurkan y cols,<sup>64</sup> que no encontraron diferencias significativas al comparar el GC con el GMOI; en relación a la morbilidad cardíaca y respiratoria.

En otro metanálisis (Zangrillo y cols, 2009),<sup>16</sup> se reafirmó el hecho de que la administración intratecal de opioides no reduce la morbilidad ni la mortalidad perioperatoria en cirugía cardíaca. Esta discrepancia se puede atribuir a que en general las dosis de opioides y el volumen administrado en el espacio intratecal en los estudios incluidos en el metanálisis son menores a las utilizadas en este estudio en el cual sí se logró una adecuada analgesia durante el período perioperatorio y por tanto una atenuación de la respuesta simpática con disminución de los problemas cardíacos derivados de la misma.

En el presente estudio, para el GMET, se logró una menor incidencia de FA; hallazgo muy similar a lo que divulgaron Scott y cols<sup>94</sup> en el año 2001. Liu y cols<sup>15</sup> mostraron una reducción significativa en el riesgo de incidencia de FA en el GMET; al compararlo con el GMOI y el GC [OR= 0,52 I de C del 95%: 0,29 a 0,93, p= 0,003]. Bakhtiary y cols<sup>75</sup> también obtuvieron diferencias significativas en la incidencia de FA (p<0,001), taquicardia sinusal (p< 0,001) y de extrasístoles ventriculares (p < 0,001) en el GMET al compararlo con el GC. Hallazgos similares, en la incidencia de arritmias supraventriculares, notificaron Caputo y cols<sup>86</sup> [OR= 0,41; I de C del 95 %: 0,22 a 0,78; p = 0,006] y Vesna y cols<sup>18</sup> [RR= 0,68; I de C del 95%: 0,50 a 0,93].

El efecto del bloqueo epidural torácico sobre la función renal, en cirugía cardíaca, fue abordado por Bignamini y cols en un metanálisis<sup>17</sup> (33 ensayos clínicos, n = 2 366) en el cual se estimó un riesgo de incidencia de insuficiencia renal aguda significativamente menor, durante el período intraoperatorio y

postoperatorio para el grupo multimodal epidural torácico, que para el control [OR=0,56 (0,34 a 0,93) I de C del 95 %; p=0,02].

En la presente investigación se encontró una disminución del sangramiento postoperatorio en ambos grupos de estudio con respecto al grupo control. Varios autores,<sup>53,95-97</sup> han identificado una serie de factores asociados a un aumento en la incidencia de sangrado perioperatorio en la cirugía cardíaca, dentro de los cuales tenemos: la edad avanzada, el sexo femenino, presencia de anemia en el período preoperatorio, coagulopatía previa, terapia antitrombótica, cirugía de urgencia, reintervenciones quirúrgicas y procedimiento quirúrgico cardíaco con CEC.

En otras investigaciones<sup>83, 86,98</sup> se demostró, que durante el proceder quirúrgico de RVM sin CEC se producía un aumento en los niveles plasmáticos del inhibidor del plasminógeno (PAI-1), hecho este al que se le adjudicó una disminución de la fibrinólisis, un aumento de la actividad procoagulante con la consecuente reducción de las pérdidas sanguíneas perioperatoria y de la necesidad de transfusión. Sin embargo, aún en este tipo de procedimiento, se informó que existen diferencias en relación a este tema; por ejemplo se notificó que en aquellos pacientes a los que se les realizaban disecciones de la arteria torácica interna estaban más propensos a un sangrado perioperatorio aumentado que a los que se les realizaban injertos venosos.

La asociación de técnicas neuroaxiales a la anestesia general se ha utilizado como método de ahorro de sangre en diferentes procedimientos quirúrgicos como la cirugía de cadera, la resección transuretral de próstata, la cirugía de extremidades inferiores y las histerectomías. Hay estudios en los que se informa una reducción de las pérdidas sanguíneas de un 30 % a un 40 %.<sup>99</sup>

En la bibliografía revisada, se encontraron pocos artículos<sup>83, 86</sup> que evaluaran el impacto de estos métodos anestésicos multimodales sobre las pérdidas sanguíneas perioperatorias en la RVM sin CEC. Kurtoglu y cols,<sup>83</sup> publicaron una disminución significativa del sangramiento en el período postoperatorio en

el grupo estudio al ser comparado con el control ( $184 \pm 169$  ml vs  $371 \pm 315$  ml;  $p < 0,01$ ).

De forma general los argumentos que explican tal aseveración se sustentan sobre la base de que la anestesia regional disminuye la PAM sistémica, la PAM de la arteria pulmonar, la presión en la aurícula derecha y la presión venosa profunda; lo que origina una disminución del sangrado venoso persistente o en capas. Además, se aduce que el efecto antiagregante plaquetario de los anestésicos locales produce una estabilización del endotelio capilar con una menor incidencia de complicaciones cardíacas y un menor sangramiento perioperatorio. Estos hallazgos coincidieron con nuestros resultados y demostraron una vez más los beneficios de los métodos anestésicos multimodales en la evolución perioperatoria de los enfermos.<sup>15, 17, 18,100</sup>

La estadía post quirúrgica en unidades de cuidados intensivos y en el hospital, han sido también objeto de estudio en este contexto. El advenimiento de métodos quirúrgicos menos invasivos para el desarrollo de la cirugía coronaria, como lo es la RVM sin CEC y los nuevos métodos anestésicos multimodales que incluyen técnicas neuroaxiales, han contribuido a una recuperación más rápida de los enfermos y a una reducción significativa de ambas estadías. Esto se demostró en la presente investigación con la disminución de este período de 48 a 72 h, que es la estadía promedio esperada en la UCI del cardiocentro del HHA,<sup>40</sup> a un período entre 24 y 48 h, aunque no se pudo demostrar que los métodos multimodales estuvieran asociados a una reducción de la estadía hospitalaria.

Con respecto a la estadía, en la bibliografía consultada los resultados son controversiales. Zizman y cols<sup>63</sup> publicaron que la administración intratecal de opioides en asociación con la anestesia general redujo la estadía hospitalaria (GMOI  $3,9 \pm 1,7$  días; GC  $4,9 \pm 1,4$  días;  $p = 0,049$ ), pero recomendaron la necesidad de realizar un mayor número de ensayos clínicos controlados y aleatorizados para determinar la certeza de esta afirmación. Un resultado

similar notificaron Parlow y cols<sup>81</sup> ( $p = 0,047$ ). Sin embargo, ni Gurkan y cols<sup>64</sup> ni Roediger y cols,<sup>65</sup> lograron, con este mismo método anestésico, disminuir ninguna de las dos estancias y sugirieron también futuras evaluaciones. Contrario a lo informado por Richardson y cols,<sup>82</sup> quienes en su revisión sistemática demostraron una disminución de la estadía en UCI.

Bracco y cols,<sup>74</sup> compararon el bloqueo epidural torácico asociado a la anestesia general con un grupo control (anestesia general) e informaron una reducción de la estancia en UCI de 61 a 35 horas, con una reducción de un 41% a un 26% del porcentaje de pacientes que permanecieron en dicha unidad por un período mayor de 24 horas. Pero otros autores<sup>71, 101-104</sup> señalaron, que este método anestésico multimodal no ofrece ninguna ventaja adicional con respecto a los métodos anestésicos tradicionales, en relación a las estancias hospitalarias.

Para poder comprender las discrepancias existentes en este tema se debe tener en cuenta el diseño metodológico de cada uno de los estudios que se revisaron. En opinión de esta autora, la causa fundamental estuvo en la diferencia que existió en los protocolos de actuación médica de cada servicio e institución, hubo una gran variabilidad de los procedimientos habituales entre las diferentes instituciones, lo que influyó directamente en la estadía. Nos parece de vital importancia la necesidad de un sistema homogéneo que permita realizar evaluaciones futuras e insistir en que la recuperación del paciente durante el período postoperatorio precoz, luego de un procedimiento quirúrgico cardíaco, no sólo depende del método anestésico empleado; influyen, además, el tipo y las características de la intervención quirúrgica y las posibles complicaciones que puedan presentarse.<sup>105, 106</sup>

En el presente ensayo clínico se realizó un análisis de los costos a partir de las estancias en la UCI y en la sala. Nafeh y cols<sup>95</sup> informaron que cada procedimiento quirúrgico de RVM sin CEC ahorra al país alrededor de 400 CUC en lo referente al set de CEC. Si se asocia a esto, el hecho de que en los resultados que se discuten se redujo la estadía en la UCI y con ello se logró un

ahorro de 756 CUC, más, para el GMOI y de 1 141 CUC para el GMET; unido a la disminución en el consumo de opioides por vía endovenosa en el período intraoperatorio y postoperatorio, estamos en condiciones de poder inferir que con ambos métodos multimodales se logró una reducción de los costos.

A pesar de lo anteriormente expuesto, consideramos necesario realizar un verdadero estudio de costos que por razones de factibilidad no se realizó en la presente investigación.

## Conclusiones

- Los métodos anestésicos multimodales son más eficaces, factibles y beneficiosos, que la técnica anestésica tradicional (anestesia general orotraqueal con bajas dosis de opioides, asociados con halogenados), para utilizar en pacientes a los que se les realizan procedimiento quirúrgico de RVM sin CEC. Esto se debe a: una superioridad analgésica perioperatoria y a una disminución del consumo de opioides por vía sistémica, del tiempo de ventilación, de la incidencia de complicaciones perioperatorias y de la estancia postquirúrgica en la UCI.
- La frecuencia de aparición de complicaciones relacionadas a las técnicas de anestesia regional es mínima y de gravedad leve.
- El método anestésico multimodal que combina la anestesia general con la inyección intratecal de opioides está asociado a un incremento en la incidencia de efectos no deseados atribuibles a la administración de opioides.

## **CAPITULO II**

# **REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS**

## CAPITULO II REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METANÁLISIS

### Introducción

La revisión de la bibliografía es necesaria para depurar la desmesurada cantidad de información existente y seleccionar los artículos con mayor evidencia científica.<sup>107</sup>

La corriente denominada hoy “medicina basada en la evidencia” (MBE), aporta una especie de marco conceptual o paradigma novedoso para la solución de los problemas clínicos. Esta forma de practicar la medicina pretende acercar más los resultados provenientes de la investigación clínica a la práctica médica. Se necesitan para esto entonces soluciones ante el exceso actual de información proveniente de la investigación médica. En este contexto aparecen las denominadas *revisiones sistemáticas de la literatura*, que son estudios realizados a partir de artículos publicados sobre un tema específico en las que se aplican estrategias metodológicas para limitar los sesgos en la etapa de recopilación, valoración crítica y síntesis de los estudios relevantes sobre un tema. En estas revisiones se hacen explícitas todas las decisiones que se toman en el proceso de revisión y sistematizan el período de examen con el objetivo de obtener revisiones más exhaustivas.<sup>108, 109</sup>

Para el análisis de la información proveniente de una revisión sistemática se utilizan métodos estadísticos que combinan resultados de distintos estudios y en general tienen en cuenta la variabilidad o heterogeneidad que suele aparecer entre los resultados de los mismos. Se trata de las llamadas técnicas de metanálisis, cuyo objetivo es identificar patrones consistentes y fuentes de variación entre los estudios. El término Metanálisis se utilizó por primera vez en 1976, por Glass.<sup>109</sup>

Las revisiones sistemáticas acompañadas de metanálisis proporcionan estimaciones más precisas sobre los efectos de la atención sanitaria, que aquellas derivadas de los estudios individuales incluidos en una revisión y constituyen por tanto un instrumento metodológico óptimo para la evaluación

del efecto de un factor de riesgo, la eficacia de una medida terapéutica o la magnitud de una asociación. Contribuyen así a brindar a nuestros pacientes el mejor y más seguro servicio.<sup>107,108</sup>

En la evolución del anestesiólogo a especialista de medicina perioperatoria, con el fin de administrar una anestesia de alta calidad y con un balance costo efectividad adecuado, a partir de la década de los noventa aparecieron publicaciones en forma de artículos originales, presentaciones de casos, estudios retrospectivos, artículos de revisión y posteriormente revisiones sistemáticas y metanálisis, sobre la utilidad del método anestésico y analgésico multimodal en los procedimientos quirúrgicos cardíacos.<sup>15-18, 30, 71,82</sup>

Múltiples han sido los métodos multimodales descritos,<sup>8</sup> pero los más discutidos son los diseños que combinan la anestesia general orotraqueal con el bloqueo epidural torácico o la administración intratecal de opioides. En las revisiones sistemáticas y metanálisis publicados hasta la fecha<sup>15-18, 30, 71,82</sup> se realizaron evaluaciones de sus beneficios y a pesar de los resultados controversiales, se aprecia un efecto favorable de dichos métodos en la recuperación precoz y en la evolución satisfactoria de los enfermos. A pesar de estas evidencias a favor, en la mayoría de los cardiocentros de Cuba se utilizan los métodos anestésicos tradicionales (anestesia general orotraqueal con altas o bajas dosis de opioides asociados o no con halogenados).

Nos encontramos en una constante búsqueda del método anestésico ideal, de alta calidad, con menor consumo de recursos, mínima incidencia de complicaciones y gran satisfacción de los pacientes. Sentimos entonces la necesidad de realizar una evaluación crítica de la literatura que resumiera la evidencia científica disponible sobre el tema, y sirviera de complemento a los resultados del ensayo clínico que se presenta en esta tesis y se decidió por tanto elaborar esta revisión sistemática acompañada de metanálisis cuando fuera posible.

## **Objetivo**

Evaluar y estimar, a través de la literatura publicada y nuestro ensayo clínico, el efecto de los métodos anestésicos multimodales, que combinan el bloqueo epidural torácico o la administración intratecal de opioides con la anestesia general orotraqueal, sobre la evolución perioperatoria de pacientes a los que se les realizan procedimientos quirúrgicos cardíacos; en comparación con la técnica tradicional de anestesia general orotraqueal única.

## **Métodos**

El marco inicial de búsqueda bibliográfica estuvo constituido por todos los artículos publicados que evaluaron la utilidad de la asociación del bloqueo epidural torácico o la administración intratecal de opioides con anestesia general, para procedimientos quirúrgicos cardíacos, en un período comprendido entre enero del año 2004 hasta febrero del año 2011. Para lograr el cumplimiento del objetivo propuesto se realizó la revisión sistemática de acuerdo con los pasos que recomienda el manual 4.1.6 para revisores de la biblioteca Cochrane y que se describen a continuación: <sup>108</sup>

## **Criterios para la valoración de los estudios**

- Tipos de estudios: ensayos clínicos controlados y aleatorizados.
- Tipo de participantes: los participantes en los ensayos clínicos fueron personas mayores de 18 años a los cuales se les realizó intervención quirúrgica de RVM con o sin CEC, sustitución valvular o exéresis de tumores intracardíacos.

## **Tipos de intervenciones**

1. Bloqueo epidural torácico combinado con anestesia general orotraqueal (GMET).
2. Administración intratecal de opioides combinado con anestesia general orotraqueal (GMOI).
3. Anestesia general orotraqueal con altas o bajas dosis de opioides (GC).

## **Tipos de medidas de resultados**

1. Morbilidad cardíaca y respiratoria. Complicaciones en estas esferas aparecidas durante y después del procedimiento quirúrgico.
2. Efectos no deseados atribuibles a la administración de opioides.
3. Incidencia del diagnóstico de hematoma espinal en relación a las técnicas de bloqueos regionales.
4. Dosis total de opioides, por vía endovenosa, que se utilizó en el período intraoperatorio. Se consideró en  $\mu\text{g}$ .
5. Dosis total de opioides, por vía endovenosa, que se utilizó en el período post operatorio. Se consideró en mg.
6. Tiempo de ventilación en horas.
7. Estadía en la UCI en horas.
8. Estadía hospitalaria en días.

Cuando la información sobre estas variables aparecía en unidades diferentes a las seleccionadas, se realizaron las conversiones necesarias.

## **Criterios de exclusión**

Se excluyeron estudios retrospectivos, serie de casos, reportes de casos, cartas al editor, artículos de revisión, estudios comparativos no aleatorizados, ECCA realizados en el contexto pero que no respondieron a las preguntas de la revisión y todos los estudios publicados antes del año 2004.

## **Obtención y análisis de los datos**

Proceso de recogida de doble información, mediante el cual dos observadores independientes seleccionaron los estudios según criterios expresados. En caso de discrepancias se consultó con un tercer evaluador hasta llegar a un consenso. Este procedimiento se siguió en el orden que se expone en la estrategia de búsqueda.

**Conflicto de intereses.** No existieron.

## **Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios**

1. Las fuentes de información que se utilizaron fueron: Registro Cochrane central de ensayos clínicos controlados vía OVID, PUBMED, LILACS,

EBSCO e Hinari. La búsqueda se limitó a estudios en humanos, publicados entre enero del año 2004 hasta febrero del año 2011 en cualquier idioma excepto chino o alemán.

Las palabras claves para las bases de datos en inglés, fueron: (off-pump coronary artery bypass surgery and spinal anesthesia or epidural anesthesia), (on-pump coronary artery bypass or beating heart surgery and spinal anesthesia or epidural anesthesia or intrathecal anesthesia), (coronary artery bypass grafting and spinal anesthesia or epidural anesthesia or intrathecal anesthesia), (beating heart surgery and intrathecal opioids), (beating heart surgery and regional anesthesia). (High thoracic epidural anesthesia and cardiac surgery). (Cardiovascular surgery and epidural anesthesia), (cardiovascular surgery and intrathecal opioids or intrathecal morphine). Para las bases de datos en español: (cirugía coronaria con circulación extracorpórea y anestesia espinal), (cirugía coronaria sin circulación extracorpórea y anestesia espinal), (revascularización miocárdica sin circulación extracorpórea y anestesia espinal), (revascularización miocárdica con circulación extracorpórea y anestesia espinal), (bloqueo epidural torácico y cirugía cardíaca), (opioide intratecal y cirugía cardíaca), (cirugía cardíaca y anestesia espinal), (morfina intratecal y cirugía cardíaca).

La primera etapa consistió en una búsqueda electrónica detallada de los títulos y resúmenes para seleccionar los artículos que aparentemente cumplían con los requisitos establecidos para ser escogidos o no se podía discernir por título o resumen. En la segunda etapa un autor buscó cada uno de los textos completos de aquellos artículos seleccionados por título y resumen, vía Hinari, en revistas relevantes. En ambos casos se utilizaron dos evaluadores independientes y se discutieron las discrepancias.

2. Se realizó un control de las listas de referencias de los artículos seleccionados (“buscar perlas”), es decir en dichos artículos se revisaron

las listas de referencias para seleccionar de las mismas aquellos estudios con posibilidad a incluir en la presente revisión sistemática.

3. Se intentó realizar contacto con los ocho autores de aquellos artículos en los que la información necesaria estaba incompleta o en forma de gráficos. Sólo respondieron dos autores (Gurkan T 2005 y Lena P 2005 y 2008).

### **Calidad metodológica**

La calidad metodológica de cada artículo seleccionado se evaluó a partir de los criterios expuestos en la declaración CONSORT <sup>35,110</sup> (normas consolidadas para la publicación de ensayos clínicos) Ver anexo 4.

El resultado de la evaluación se clasificó en tres categorías: <sup>108,110</sup>

- Bajo riesgo de sesgo (los posibles sesgos tuvieron poca probabilidad de afectar los resultados): Si se cumplían al menos cuatro de los criterios mayores (8,9,10,11,13,19) y trece de los criterios menores (1,2,3,4,5,6,7,12,14,15,16,17,18,20,21,22). Se consideraron criterios mayores aquellos relacionados con el proceso de la aleatorización, el enmascaramiento, el flujo de participantes y la declaración de los efectos adversos. Ver anexo 4.
- Riesgo moderado de sesgo (los posibles sesgos originaron alguna duda sobre los resultados): si se cumplían tres de los criterios mayores y al menos doce de los menores.
- Riesgo alto de sesgo (los sesgos posibles debilitaron seriamente la confianza en los resultados): el resto de los artículos.

### **Análisis estadístico**

El análisis estadístico principal consistió en la realización de metanálisis si había datos suficientes de tres o más estudios para cada variable de resultado analizada. Para las variables de respuesta cualitativas se obtuvieron las versiones combinadas de la diferencia de riesgo (DRc) y el riesgo relativo (RRc),

como medidas de efectos. La DR siempre se realizó como “tratado – control” y el RR como “tratado/control”, de modo que riesgos mayores en el grupo control producían DR con signo negativo y RR menores de la unidad. En la estimación de los efectos combinados se evaluaba primero la heterogeneidad de los estudios mediante el estadígrafo Q; en caso de comprobar existencia de heterogeneidad se empleaba el método de efectos aleatorios con la estimación de Der Simonian Laird; cuando no se comprobaba heterogeneidad se empleaba el modelo de efectos fijos y el método de Mantel Haenszel.

Para las variables cuantitativas se utilizó como medida de efecto la diferencia de medias. Dada la heterogeneidad general que se observaba en los datos de los estudios se empleó el método de efectos aleatorios de Der Simonian Laird en todas las comparaciones.

En el análisis de sensibilidad se estimó el cambio que se producía en el efecto global cuando se eliminaron los artículos con alto y moderado riesgo de sesgo, según calidad metodológica.

El sesgo de publicación no pudo evaluarse con pruebas o gráficos por el número reducido de estudios en cada evaluación metanalítica.

## **Resultados**

El anexo 11 muestra el diagrama de flujo de la revisión sistemática. La búsqueda arrojó un total de 448 artículos, a partir de los cuales se inició la selección de los estudios a incluir. Al examinar la información disponible por títulos y resúmenes, se eligieron para la evaluación 58 artículos. Después se procedió a la búsqueda de los textos completos de los mismos y una vez que se realizaron los análisis correspondientes, se hizo una segunda selección y se excluyeron 33 trabajos (ver tabla 14 en anexo 6).

Para el análisis final sólo quedaron 25 artículos, pero de ellos se excluyeron dos por no responder a las preguntas de la revisión. La revisión sistemática y metanálisis se realizó con 23 artículos seleccionados de la literatura revisada más el ensayo clínico que se presenta en la tesis, cuyos resultados preliminares fueron publicados.<sup>6</sup> En general se incluyeron 24 estudios que aportaron un total de 2 388 pacientes (GC = 1 219, GMOI = 274, GMET = 895). En la tabla 15 (anexo 6) se muestran las características principales de los estudios incluidos.

En la tabla 16 (anexo 6) se observa que la calidad metodológica de los ensayos clínicos, evaluada según criterios del CONSORT, fue buena en general ya que predominaron los estudios con bajo y moderado riesgo de sesgo.

Con los 24 artículos escogidos, se procedió a evaluar la posibilidad de emplear metanálisis para resumir la información entre las intervenciones, según variable de respuesta. Solo fue posible realizar cinco comparaciones para las variables dicotómicas y ocho para las variables continuas.

### **Complicaciones cardiovasculares**

Comparación del GMOI frente al GC: En total se informaron 50 eventos cardíacos (GC= 30; GMOI=20) en 274 participantes, incluidos en los seis ensayos clínicos que mostraron este análisis. No existieron diferencias significativas al comparar el grupo de tratamiento con el control [DRc= - 0,072; I de C del 95 %: (- 0,155 a 0,010) y RRc= 0,679; I de C del 95 %: (0,431 a 1,069)]. A pesar de no alcanzarse la significación estadística, en los gráficos

cuatro y cinco se observa una tendencia del riesgo de incidencia de eventos cardíacos a ser menor en el grupo tratado (GMOI) que en el grupo control de manera global o combinada.

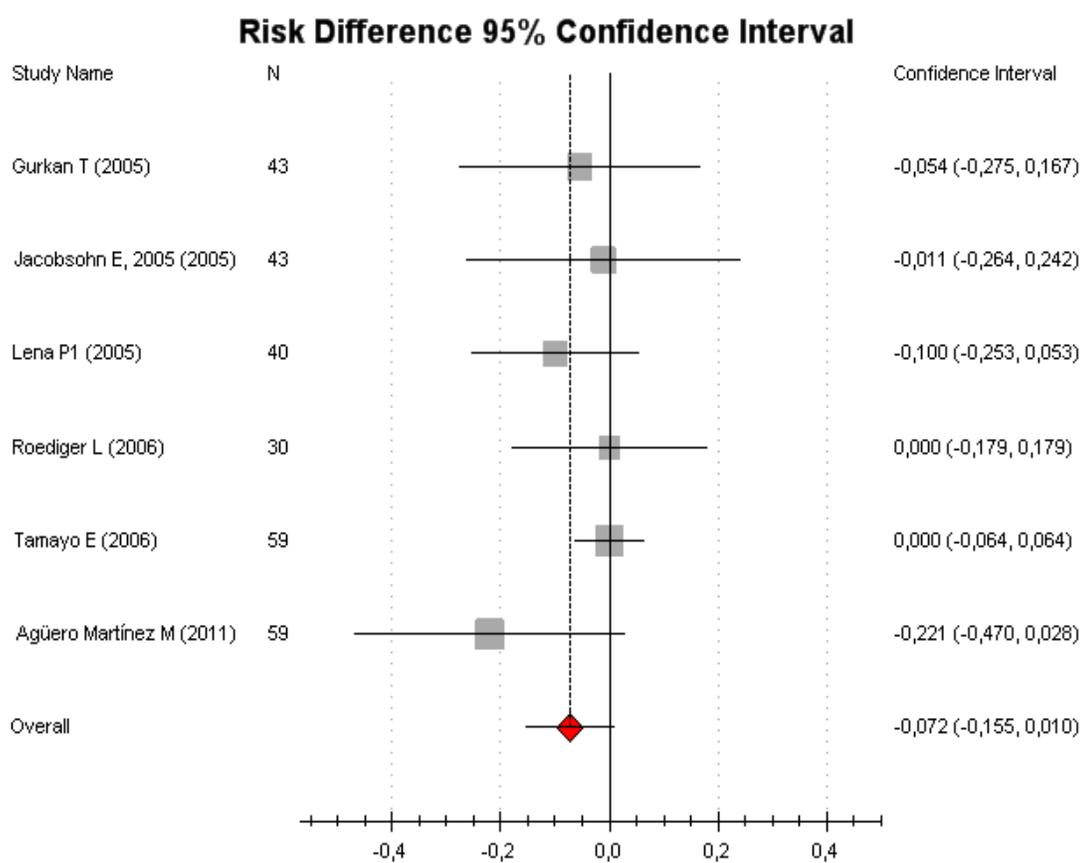


Gráfico 4. Gráfico *Forest* del Metanálisis de estudios que informan morbilidad cardíaca. GMOI frente al GC. DRc global= - 0,072; I de C del 95 %: (- 0,155 a 0,010).

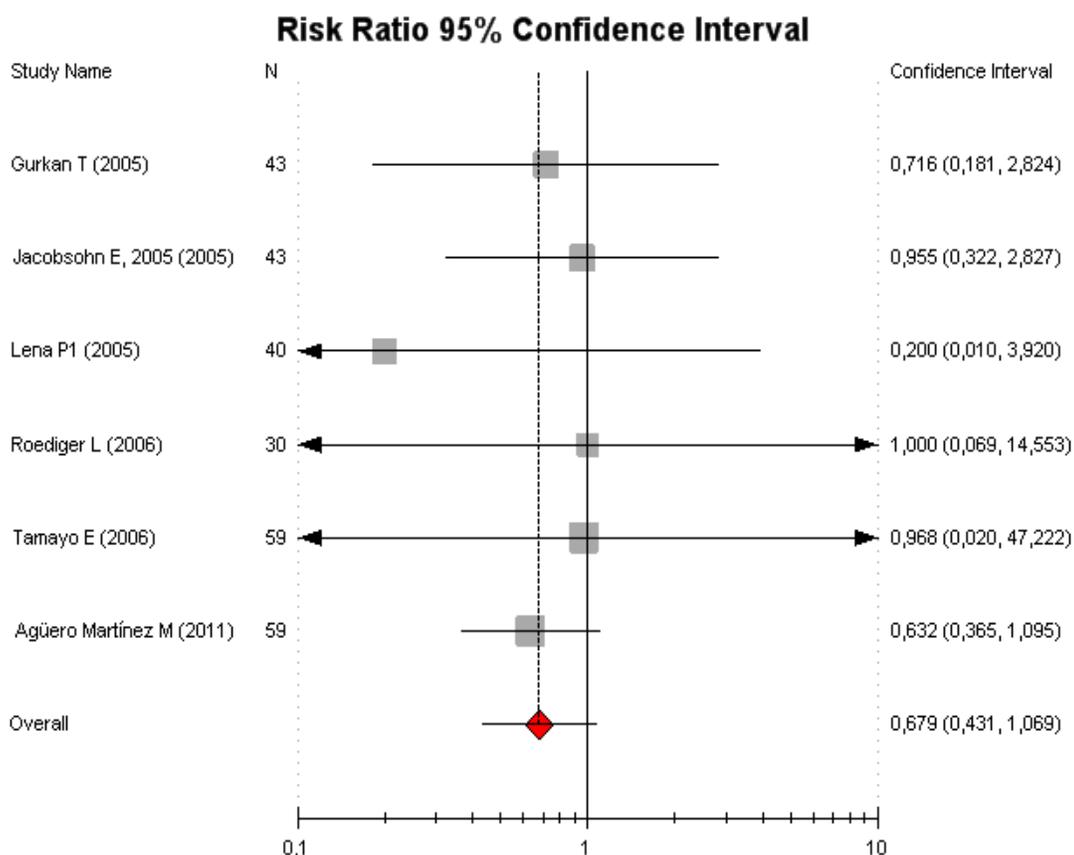


Gráfico 5. Gráfico *Forest* del Metanálisis de estudios que informan morbilidad cardíaca. GMI frente al GC; RRc global= 0,679; I de C del 95 %: (0, 431 a 1,069).

En los gráficos se observa que tanto el RR combinado como la DR muestran un intervalo de confianza francamente en la zona que favorece al grupo tratado. La estimación puntual del RR es 0,679, lo que equivale a un riesgo de morbilidad cardíaca 1,47 veces mayor en el grupo control que en el tratado.

La prueba de heterogeneidad de Dersimonian y Laird no fue significativa (DR:  $p=0,20$ ; RR:  $p=0,88$ ).

Comparación del GMET frente al GC: De ocho ensayos clínicos, se recogieron un total de 510 eventos (GMET=223; GC=287) en 1 369 participantes. Se observó heterogeneidad marcada entre los estudios que se corroboró con una prueba Q altamente significativa ( $p<0,001$ ). En los gráficos seis y siete se muestra que a pesar de no existieron diferencias significativas de forma global entre los grupos comparados, el riesgo combinado de incidencia de complicaciones cardíacas fue menor en aquellos pacientes en los que se utilizó método anestésico multimodal que incluye bloqueo epidural torácico alto [DRc = - 0,108; I de C del 95 %: (- 0,223 a 0,008) y RRc = 0,669; I de C del 95 %:

(0,427 a 1,048)]. La estimación de los efectos combinados, RRc y DRc, favorece al grupo tratado.

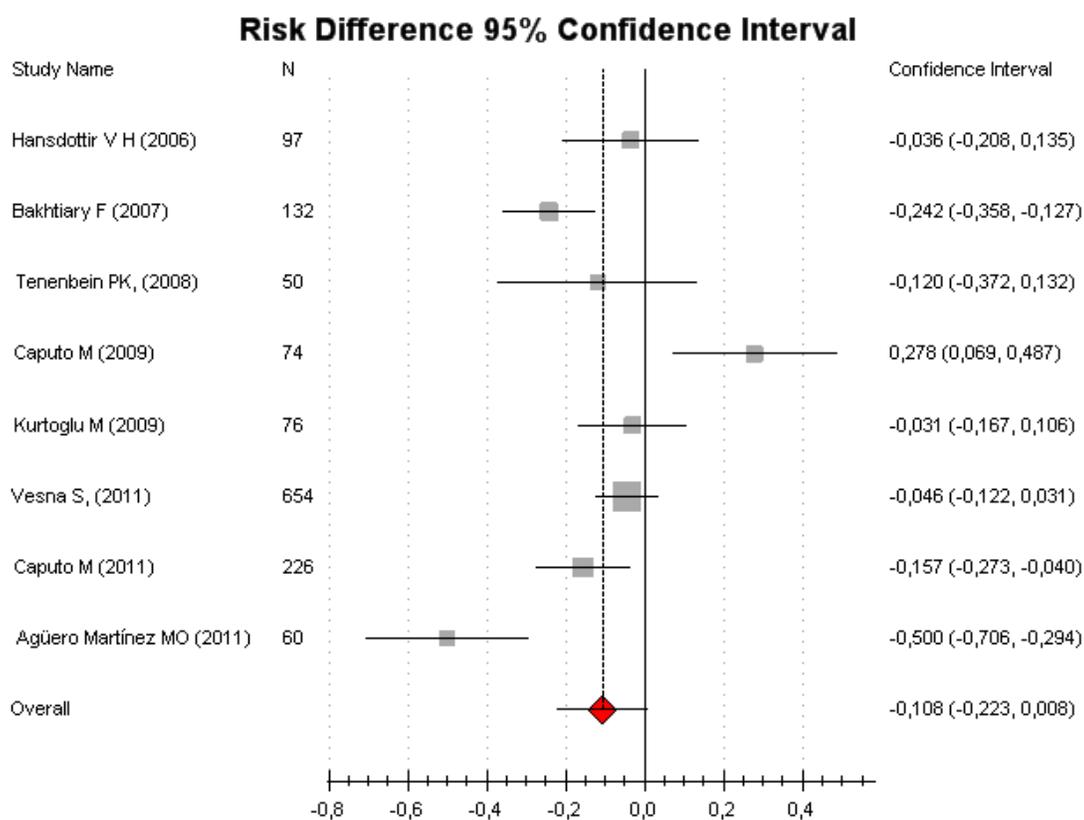


Gráfico 6. Gráfico *Forest* del Metanálisis de estudios que informan morbilidad cardíaca. GMET frente al GC; DRc= - 0,108; I de C del 95 %: (- 0,223 a 0,008).

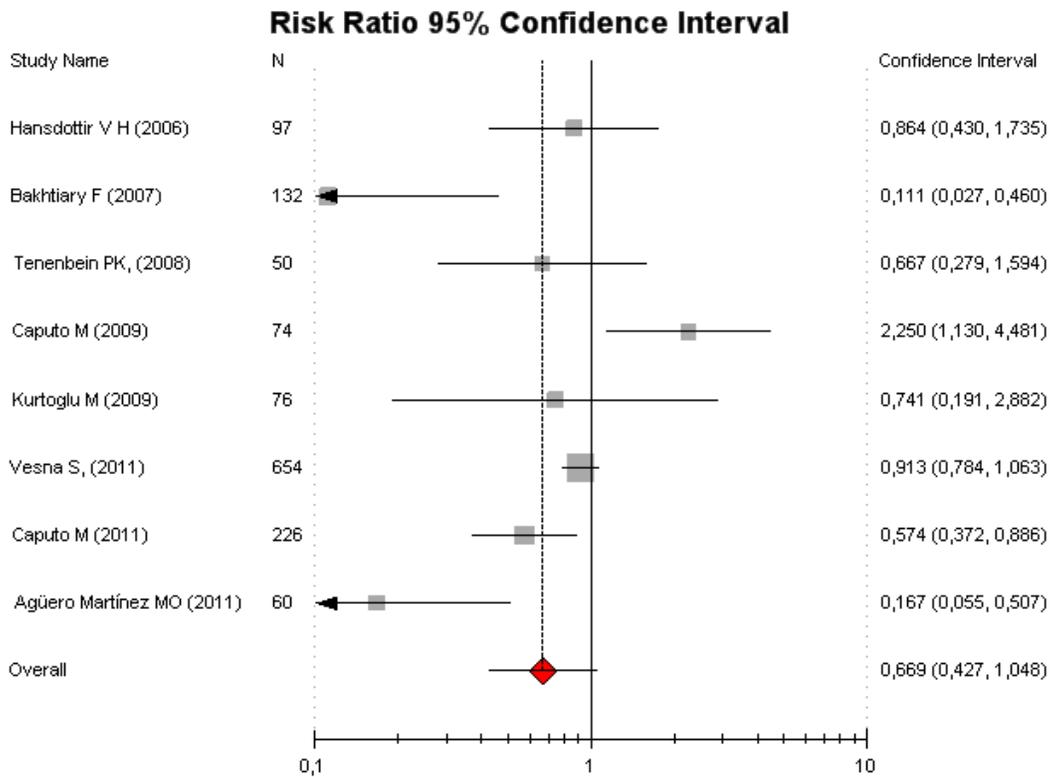


Gráfico 7. Gráfico *Forest* del Metanálisis de estudios que informan morbilidad cardíaca. GMET frente al GC; RRc= 0,669; I de C del 95 %: (0, 427 a 1,048).

### Complicaciones respiratorias

Comparación del GMOI frente al GC: Cinco estudios que incluyeron un total de 274 pacientes (GMOI= 139; GC= 135) resumieron esta información. El metanálisis mostró una diferencia significativa global entre los grupos comparados al evaluar el efecto como diferencia de riesgo o riesgo relativo [DRc= - 0,157; I de C del 95 %: (- 0,312 a -0,003) y RRc= 0,365; I de C del 95 %: (0, 186 a 0,715)]. Según el análisis del RR, en el grupo control existió un riesgo mayor (2,7 veces más probable) de aparición de este tipo de complicación (gráficos ocho y nueve en anexo 6). La prueba de heterogeneidad fue significativa para la DR ( $p < 0,0001$ ), pero no se rechazó la hipótesis nula de homogeneidad cuando se realizó el análisis con el RR ( $p = 0,365$ ).

Comparación del GMET frente al GC: Siete estudios que incluyeron un total de 1 258 enfermos (GMET= 624; GC= 634), analizaron esta información. Los gráficos 10 y 11 muestran que no existieron diferencias significativas al realizarse la comparación entre ambos grupos [DRc= - 0,034; I de C del 95 %: (- 0,082 a 0,013) y RRc= 0,880; I de C del 95 %: (0, 652 a 1,188)], pero la

dirección del efecto medido favoreció al grupo tratado; se evidenció en el GMET un riesgo menor de incidencia para complicaciones respiratorias. La prueba de heterogeneidad fue significativa para la DR ( $p < 0,042$ ), pero no se rechazó la hipótesis nula de homogeneidad cuando se realizó el análisis con el RR ( $p = 0,110$ ).

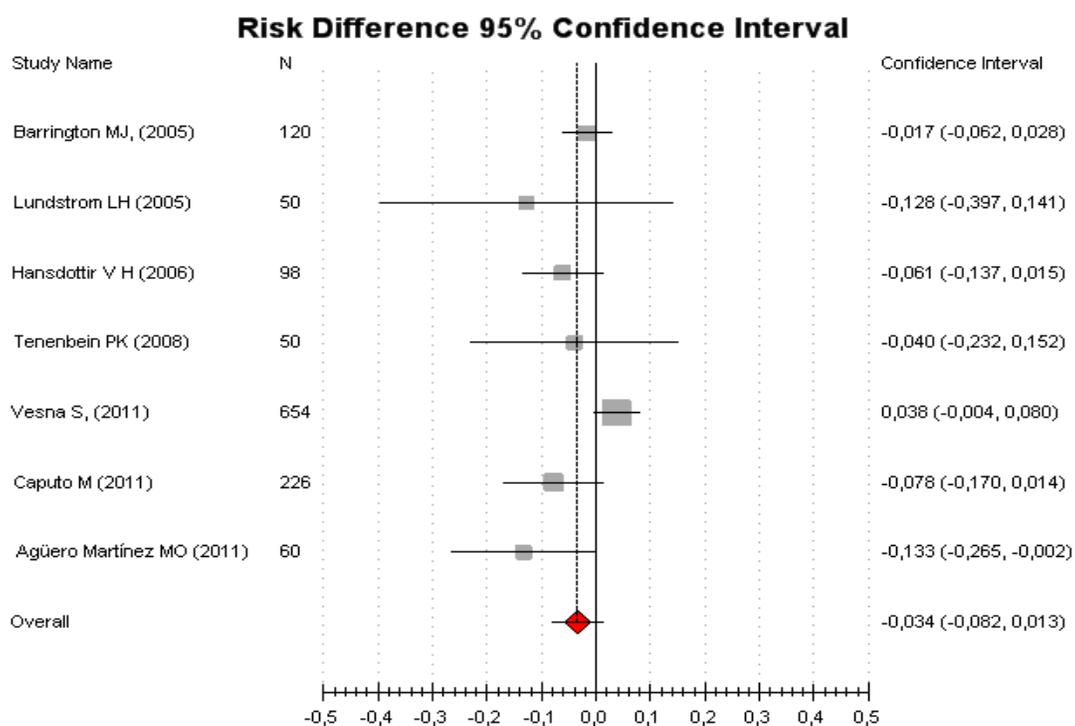


Gráfico 10. Gráfico *Forest* del Metanálisis de estudios que informan morbilidad respiratoria. GMET frente al GC; DRc - 0,034; I de C del 95 %: (- 0,082 a 0,013).

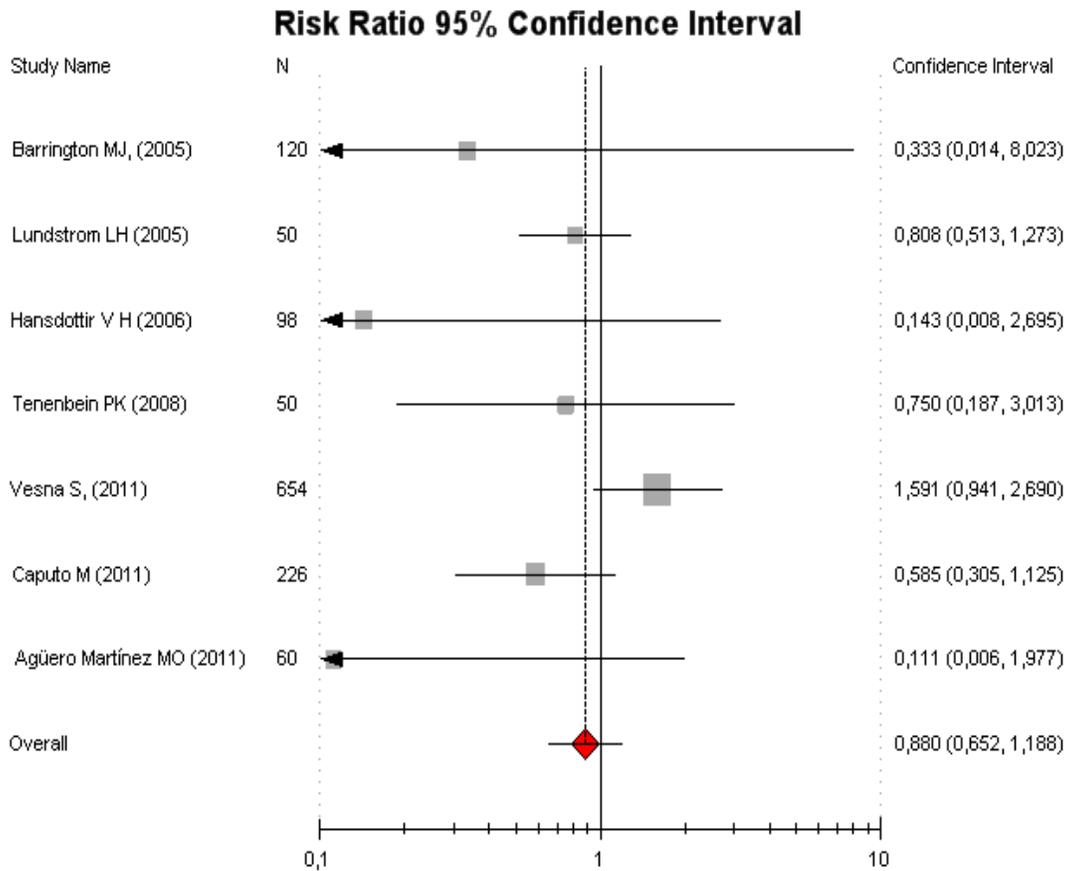


Gráfico 11. Gráfico *Forest* del Metanálisis de estudios que informan morbilidad respiratoria. GMET frente al GC RRc= 0,880; I de C del 95 %: (0, 652 a 1,188).

### Efectos no deseados atribuibles a la administración de opioides

Comparación del GMOI frente al GC: Informaron este resultado 10 ensayos clínicos con un total de 522 participantes (GMOI = 265; GC = 257). El metanálisis mostró diferencias significativas entre los grupos comparados, la inyección intratecal de opioides estuvo asociada a un riesgo mayor de aparición de efectos no deseados atribuibles a la administración de los mismos [DRc = 0,167; I de C del 95 %: (0, 044 a 0,290) y RRc= 4,252; I de C del 95 %: (1,297 a 13,938)]. El análisis de la heterogeneidad fue significativo (para DR:  $p < 0,001$ ; para RR:  $p = 0,043$ ). Ver gráficos 12 y 13 en anexo 6.

### Incidencia del diagnóstico de hematoma espinal en relación a las técnicas de bloqueos regionales.

No fue posible realizar metanálisis ya que no se informa sobre el diagnóstico de dicha complicación en ninguno de los enfermos incluidos en el presente estudio.

### **Dosis total de opioides, por vía endovenosa, que se utilizó en el período intraoperatorio.**

Esta comparación sólo fue posible realizarla entre el GMOI y el GC y la información se recogió de nueve estudios que incluyeron un total de 422 pacientes (GMOI n = 222; GC n= 200). El gráfico 14 (anexo 6) muestra que existieron diferencias significativas entre ambos grupos, a favor del GMOI. La diferencia de medias fue de -1 181,275; I de C del 95% (-1 754,018 a - 608,532). La prueba de heterogeneidad fue significativa ( $p < 0,001$ ).

### **Dosis total de opioides, por vía endovenosa, que se utilizó en el período postoperatorio.**

Comparación del GMOI frente al GC: Siete estudios, que incluyeron un total de 340 pacientes (GMOI n = 169; GC n = 171), analizaron esta variable. Existieron diferencias significativas entre los grupos comparados, a favor del grupo tratado con una diferencia de medias de - 32,774; I de C del 95% (- 44,918 a -20,630). Se rechazó la hipótesis nula de homogeneidad ( $p < 0,001$ ). Ver gráfico 15 en anexo 6.

Comparación del GMET frente al GC: Tres estudios que incluyeron 406 pacientes (GMET n= 199; GC n= 207) resumieron esta información. El metanálisis mostró diferencias significativas entre los grupos a favor del grupo tratado. La diferencia de medias fue de -26,494; I de C del 95% (- 42,004 a -10,983). Ver gráfico 16 en anexo 6. La prueba de heterogeneidad fue significativa ( $p < 0,001$ ).

### **Estadía hospitalaria**

Con esta variable sólo pudo hacerse la comparación del GMET frente al GC. El metanálisis de los 11 estudios (n total=1 618; GMET n=820; GC n= 798), que analizaron esta variable, mostró diferencias significativas entre los grupos a favor del grupo tratado, con una diferencia de medias de - 0,744; I de C 95% (-1,038 a -0,450). Ver gráfico 17 en anexo 6. La prueba de heterogeneidad fue significativa ( $p < 0,001$ ).

## Estadía en UCI

Comparación del GMOI frente al GC: Este metanálisis fue realizado con cuatro ensayos clínicos, en un total de 155 enfermos (GMOI n= 78; GC n=77). En el gráfico 18 se muestra que no existieron diferencias significativas entre los grupos comparados [diferencia de medias combinada= -2,152; I de C 95% (-7, 291 a 2,987)], pero la dirección del efecto medido estuvo a favor del GMOI. La prueba de heterogeneidad no llega a ser significativa al 5% (p=0,052).

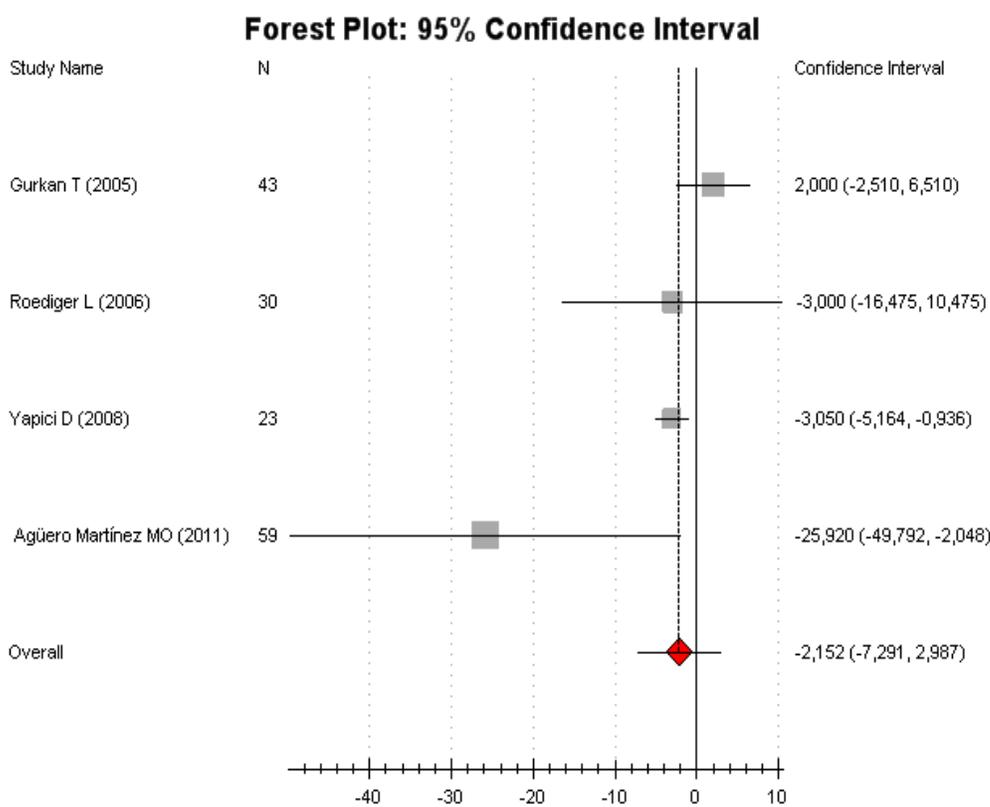


Gráfico 18. Gráfico *Forest* del Metanálisis de estudios que informan la estadía en UCI. GMOI frente al GC, diferencia ponderada de medias: -2,152; I de C 95% (- 7,291 a 2,987).

Comparación del GMET frente al GC: Este metanálisis fue realizado con seis ensayos clínicos y un total de 1 162 enfermos (GMET n = 556; GC n = 606). En el gráfico 19 se observa que no existieron diferencias significativas entre los grupos comparados [diferencia de medias combinada= - 4,288; I de C 95% (- 9,299 a 0,723)], pero la dirección del efecto medido, como en el metanálisis anterior, estuvo a favor del grupo tratado. La prueba de heterogeneidad fue significativa (p < 0,001).

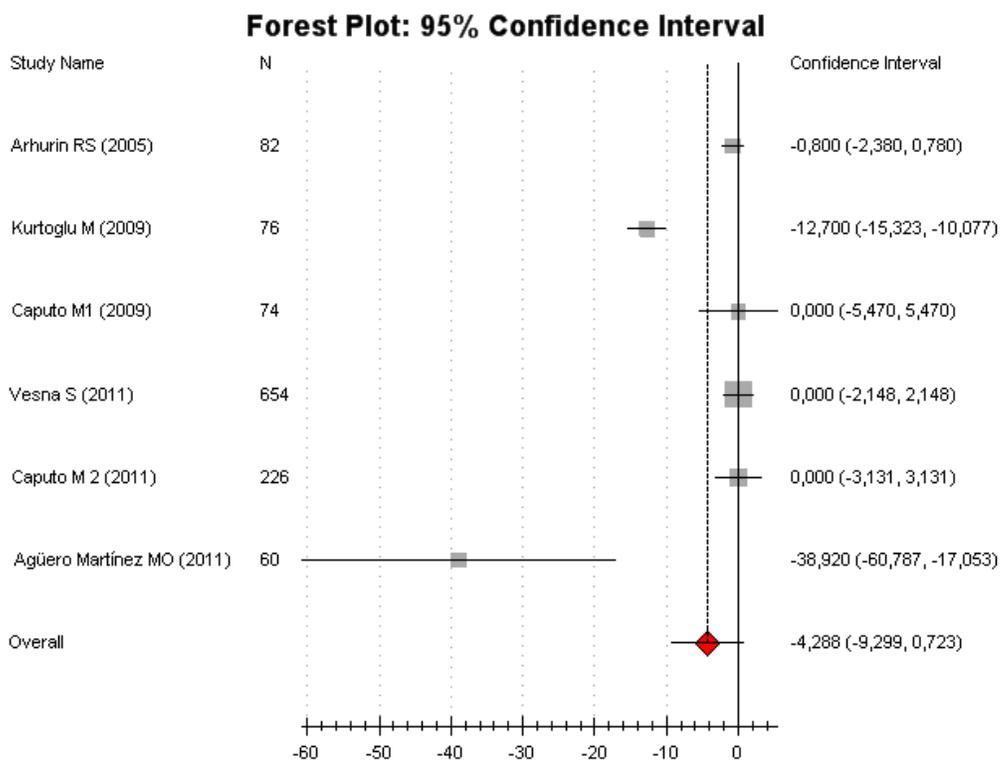


Gráfico 19. Gráfico *Forest* del Metanálisis de estudios que informan la estadía en UCI. GMET frente al GC, diferencia ponderada de medias: -4,288; I de C 95% (-9,299 a 0,723).

### Tiempo de ventilación.

Comparación del GMOI frente al GC: 11 estudios que incluyeron un total de 546 enfermos (GMOI n=276; GC n=270) analizaron esta variable. El metanálisis mostró diferencias significativas entre los grupos, a favor del grupo tratado. La diferencia de medias fue de - 0,735; (I de C 95%: -1,450 a - 0,021). Ver gráfico 20 en anexo 6. La prueba de heterogeneidad fue significativa ( $p < 0,001$ ).

Comparación del GMET frente al GC: 10 estudios que incluyeron un total de 1 585 enfermos (GMET n = 789; GC n = 796) analizaron esta variable. Este metanálisis, al igual que el anterior, mostró diferencias significativas entre los grupos, a favor del grupo tratado. La diferencia de medias fue de -2,847; (I de C 95%: - 4,457 a -1,236). Ver gráfico 21 en anexo 6. La prueba de heterogeneidad fue significativa ( $p < 0,001$ ).

Para el análisis de la sensibilidad, que se realizó en las cinco comparaciones hechas para las variables dicotómicas y las ocho para las variables cuantitativas, se eliminaron los estudios con alto y moderado riesgo de sesgos y

se obtuvieron resultados similares. No hubo cambios sustanciales en la significación y los intervalos de confianza se mantuvieron casi iguales. Ver tablas 17 y 18 en anexo 6.

## **Discusión**

Las revisiones sistemáticas presentan mayor validez externa que los estudios por separado ya que las muestras de los distintos estudios incluidos no provienen de una misma población, aumentan la potencia estadística al aumentar el tamaño de la muestra e incrementan la posibilidad de encontrar diferencias estadísticas significativas y permiten aumentar la precisión en la estimación del efecto. También permiten valorar las discrepancias entre los resultados de los distintos estudios y sugerir hipótesis explicativas de esta heterogeneidad.<sup>109</sup> Estas características propiciaron el incremento en la utilización de revisiones sistemáticas en el campo de la anestesiología y constituyeron la razón principal para la realización de la presente RS acompañada de metanálisis.

La revisión realizada con el criterio de incluir solo ensayos clínicos controlados y aleatorizados permite suponer que se resumió la mejor evidencia científica disponible referente al efecto de los métodos anestésicos multimodales, que incluyen bloqueo epidural torácico alto o la administración intratecal de opioides, en la evolución perioperatoria de pacientes a los que se les realizan procedimientos quirúrgicos cardíacos.

A partir de los resultados se pueden inferir varios aspectos centrales: los métodos multimodales se acompañan en general de menos complicaciones respiratorias que el método tradicional de anestesia general no combinada. De forma similar se encuentra que las dosis de opioides, por vía endovenosa, a utilizar en el período intraoperatorio y postoperatorio, el tiempo de ventilación y la estadía hospitalaria son menores en los grupos con anestesia multimodal. Con respecto a la morbilidad cardíaca y la estadía en UCI, las diferencias fueron menos marcadas pero siempre a favor del grupo tratado. Se demostró

además que la administración de opioides por vía intratecal se asoció a un aumento en la incidencia de efectos no deseados de los que son provocados por estos medicamentos y en los estudios incluidos no se declararon pacientes con diagnóstico de hematoma espinal.

Se encontraron en la literatura revisada tres RS y metanálisis que fueron publicados entre enero del año 2004 y febrero del año 2011 y que evaluaron el efecto del método anestésico multimodal que combina la anestesia general con la administración de opioide intratecal, en la evolución perioperatoria de los pacientes a los que se les realizó procedimientos quirúrgicos cardíacos. El primero de ellos correspondió a Liu y cols.<sup>15</sup> Estos autores realizaron un análisis de 17 ECCA que incluyeron un total de 668 pacientes. Observaron disminución significativa del tiempo de ventilación [OR combinado= -1,2; I de C 95% (-1,8 a - 0,7);  $p < 0,0001$ ] sólo en aquellos estudios en los que se utilizó morfina intratecal en dosis de 500 µg o 7µg/kg de peso corporal. No alcanzaron niveles significativos en la incidencia de mortalidad y morbilidad cardíaca y la inyección de morfina intratecal aumentó el riesgo en la incidencia de efectos no deseados atribuibles a la administración de la misma ( $p = 0,01$ ). No declararon pacientes con diagnóstico de hematoma espinal.

El segundo estudio,<sup>82</sup> que se publicó en el año 2008, fue una RS que abarcó el período comprendido entre el año 1996 y el año 2006. Los autores informaron que la administración de morfina por vía intratecal asociada a la anestesia general se relacionó con una disminución significativa del tiempo de ventilación, de la estadía en la UCI, del riesgo de incidencia de complicaciones respiratorias y de la dosis total de opioides por vía endovenosa, que se utilizaba en el período postoperatorio. Referente a los efectos no deseados atribuibles a la administración intratecal de opioides no se observaron diferencias significativas entre los grupos comparados. No informaron sobre pacientes con diagnóstico de hematoma espinal.

Por último, el metanálisis publicado por Zangrillo y cols<sup>16</sup> en el año 2009 en el que se analizaron 25 ECCA con un total de 1 106 enfermos. Estos autores

aportaron evidencias de que este método anestésico multimodal no estuvo relacionado a la disminución en el riesgo de incidencia de mortalidad [DR= 0,00; I de C 95% (- 0,02 a 0,02); p = 1,0]; morbilidad cardíaca, fundamentalmente el IMA.p [DR= 0,00; I de C 95% (- 0,03 a 0,02); p=0,7], ni a la disminución de la estadía hospitalaria. Con los estudios incluidos en el metanálisis pudieron demostrar que la administración de opioides por vía intratecal estuvo asociada a un incremento en el riesgo de incidencia de prurito [DR 0,06; I de C 95% (0,03 a 0,09); p=0,0003]. No informaron sobre pacientes con diagnóstico de hematoma espinal.

En relación a la evaluación del impacto del método anestésico multimodal que combina la anestesia general con el bloqueo epidural torácico, se encontraron seis RS y metanálisis. Liu y cols<sup>15</sup> evaluaron 15 ECCA que incluyeron 1 178 enfermos e informaron que esta técnica anestésica estuvo relacionada con una disminución en el riesgo de aparición de arritmias supraventriculares, específicamente la FA [OR combinado= 0,52; I de C 95% (0,29 a 0,93); p=0,03] y de complicaciones respiratorias [OR combinado= 0,41; I de C 95% (0,27 a 0,60); p<0,00001]. El riesgo en el grupo control fue dos veces mayor para la incidencia de FA y 2,4 veces mayor para las complicaciones respiratorias. Estos autores notificaron, además, una diferencia significativa menor en el tiempo de ventilación y de la dosis de morfina que se utilizó, por vía endovenosa, en el período postoperatorio.

Ronald y cols<sup>71</sup> en una RS publicada en el año 2006, concluyeron que la combinación de anestesia general con el bloqueo epidural torácico lograba menos tiempo de ventilación y menor riesgo de incidencia de complicaciones cardíacas, respiratorias y renales que el grupo control; pero no pudieron demostrar menor estadía hospitalaria en este grupo. Por otra parte, en la RS publicada por Bracco y cols<sup>74</sup> se informó que este método anestésico multimodal se acompañó de mejor protección miocárdica, menor estrés anestésico quirúrgico y menor estadía hospitalaria que el grupo control. Además

se le adjudicó una superioridad analgésica perioperatoria. Ambos estudios negaron la existencia de diagnóstico de hematoma espinal.

Bignamini y cols<sup>17</sup> en un metanálisis evaluaron 33 ECCA con un total de 2 366 pacientes e informaron menor riesgo de incidencia de complicaciones renales [OR 0,56; I de C 95% (0,34 a 0,93); p=0,02] y menor tiempo de ventilación [Diferencia de medias combinada= -2,48 h; I de C 95% (- 2,64 a -2,32); p < 0,001], en el grupo tratado que en el control; pero no alcanzaron niveles significativos para la incidencia de IMA.p [OR combinado= 0,67; I de C 95% (0,38 a 1,19); p=0,17]. Negaron la existencia de diagnóstico de hematoma espinal.

Por último, en el metanálisis publicado por Vesna y cols<sup>18</sup> en febrero del año 2011 (evaluaron 28 estudios con un total de 2 731 pacientes), se notificó un bajo riesgo en la incidencia de arritmias supraventriculares [RR combinado = 0,68; I de C 95% (0,50 a 0,93)] y de complicaciones respiratorias [RR combinado= 0,53; I de C 95% (0,40 a 0,69)] en el grupo tratado. Negaron la existencia de diagnóstico de hematoma espinal.

A pesar de los evidentes beneficios de ambos métodos anestésicos multimodales en comparación con las técnicas anestésicas tradicionales de altas o bajas dosis de opioides por vía endovenosa, asociadas con halogenados; la analgesia neuroaxial en cirugía cardíaca, conlleva cierto riesgo, por la posibilidad de aparición de un hematoma espinal. Se trata de una complicación posible en todo proceso que incluye punción del neuroeje con anticoagulación posterior como sucede en esta especialidad. En los 24 estudios que se incluyeron para la realización del presente metanálisis no se declararon enfermos con diagnóstico de esta temida complicación. Ruppen y cols<sup>30</sup> en su RS y metanálisis (del año 1997 al 2005), evaluaron 12 estudios que incluyeron 145 105 pacientes, de ellos 4 971 (36 %) de cirugía cardíaca e informaron un riesgo calculado en 1:1 700.

En general los resultados que se discuten se ajustaron a lo esperado y a pesar de que en algunas de las variables que se analizaron las diferencias fueron

menos marcadas, siempre la dirección del efecto medido favoreció a los grupos tratados. Se puede afirmar que la presente RS y metanálisis constituyó un complemento para los resultados del ensayo clínico y ambos están en correspondencia con lo publicado en la literatura internacional.

La heterogeneidad entre estudios, encontrada para la mayoría de las comparaciones, fue probablemente debida a los diferentes tipos de procedimientos quirúrgicos (RVM, sustitución o reparación valvular, exéresis de tumores intracardíacos) y de técnicas quirúrgicas (cirugía cardíaca con CEC y sin CEC) que se incluyeron en el análisis. Esto hizo particularmente difícil la integración de evidencias que se derivaron de numerosos estudios que fueron a su vez realizados en distintos contextos, con diseños variados y que incluyeron sujetos diferentes en cuanto a diagnóstico clínico e intervención quirúrgica.

El análisis de sensibilidad demostró que la eliminación de los estudios con menor calidad (mayor riesgo de sesgos) no cambiaba los resultados básicos; por lo que se fortalece la confianza que puede atribuirse a los resultados obtenidos.

El presente metanálisis presentó dos limitaciones principales, la primera fue que no se evaluó la existencia de sesgo de publicación por considerar pequeño el número de estudios que se pudieron incluir en cada análisis. La segunda limitación se relaciona con algunas dificultades que se presentaron para analizar las variables de respuesta cuantitativas, en ocho de los estudios incluidos (Barrington MJ 2005, Gurkan T 2005, Lena P 2005 y 2008, Yapici D 2008, Caputo M 2009 y 2011, Vesna S 2011) debido a la utilización de medidas de resumen diferentes tanto para la tendencia central (medias o medianas) como para la dispersión (desviaciones estándar, rango o intervalo intercuartílico) diferencia de medias o intervalos de confianza. Para resolver este dilema se intentó contactar con los autores implicados, solo se recibió respuesta de dos de ellos (Gurkan T 2005, Lena P 2005 y 2008) que enviaron los datos solicitados. En el resto de los estudios hubo necesidad de emplear algunas aproximaciones conocidas a las medidas necesarias. Se trabajó

entonces, en esos casos, con la mediana para estimar la media y para estimar la desviación estándar se empleó un cuarto del rango o la mitad del intervalo intercuartílico.

Pese a las limitaciones antes expuestas se considera que la presente revisión sistemática y metanálisis aportó y resumió la mejor evidencia científica, de los últimos siete años, sobre la utilización e impacto de estos métodos anestésicos multimodales en los procedimientos quirúrgicos cardíacos.

## Conclusiones

- Los métodos anestésicos multimodales que combinan la anestesia general con técnicas de bloqueo regionales espinales, aportan beneficios evidentes en la evolución perioperatoria de pacientes a los que se les realizan procedimientos quirúrgicos cardíacos, en comparación con la técnica tradicional de anestesia general orotraqueal. Estos beneficios se derivan de una disminución en el riesgo de aparición de complicaciones respiratorias y cardíacas, en la dosis total de opioides que se administran por vía endovenosa durante el período perioperatorio, en el tiempo de ventilación, en la estadía en la UCI y en la estadía hospitalaria.
- El riesgo de aparición de complicaciones neurológicas asociadas al desarrollo de hematoma espinal es muy bajo.
- La combinación de anestesia general con la inyección intratecal de opioides se asocia a un incremento en el riesgo de aparición de efectos no deseados atribuibles a la administración de los mismos.

**CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES  
GENERALES**

## **Conclusiones**

- Los métodos anestésicos multimodales, que combinan la anestesia general con el bloqueo epidural torácico o la administración intratecal de opioides, son más eficaces que los métodos tradicionales de anestesia general en pacientes a los que se les realiza procedimiento quirúrgico de RVM sin CEC ya que muestran resultados beneficiosos al lograr una mejor evolución perioperatoria de los enfermos que deriva en un menor consumo de recursos.
- La frecuencia de aparición de complicaciones relacionadas a las técnicas de anestesia regional es mínima y de gravedad leve.
- El método anestésico multimodal que combina la anestesia general con la inyección intratecal de opioides está asociado a la incidencia de efectos no deseados atribuibles a la administración de este tipo de medicamentos.

## Recomendaciones

- Evaluar la posibilidad de disminuir la dosis de opioides a utilizar por vía intratecal sin disminuir los efectos beneficiosos de estos medicamentos.
- Trasmitir los resultados obtenidos al resto de los cardiocentros del país y otros países a través de publicaciones y otras formas de divulgación de resultados científicos.
- Realizar estudios que evalúen la existencia de factores de riesgo perioperatorios potenciales que pueden incidir en la imposibilidad de realizar la extubación orotraqueal, de los enfermos, en el salón de operaciones.
- Realizar estudios que evalúen y cuantifiquen el impacto de los métodos anestésicos multimodales en los costos hospitalarios.
- Proponer a la junta directiva de la Sociedad Cubana de Anestesiología y Reanimación y a su capítulo de Anestesia Cardiorácica, el análisis de la posibilidad de propiciar la realización de estudios multicéntricos que amplíen la evidencia sobre los beneficios de los métodos anestésicos multimodales y contribuyan a justificar la implementación de éstos en los protocolos de trabajo anestésico para el procedimiento quirúrgico de RVM sin CEC, en todos los cardiocentros del país.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Agüero MO, Cruz BR, Cabrera PA, Suarez LJ, Pérez M. Procedimiento quirúrgico de Revascularización Miocárdica sin Circulación Extracorpórea: Antecedentes. Cuidados anestésicos. Rev Cub Anest Reanim 2008; 7(2). [En línea]. [Consulta: 2 junio del 2008]. URL disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/scar/indice.htm>.
2. MINSAP. Anuario Estadístico 2007. Principales causas de muerte de todas las edades 2007. [Consulta: 2 de junio del 2008]. URL disponible en: <http://bvs.sld.cu/anuario/tablas/ANUARIOCU1.1-1749.htm>.
3. Raja SG, Dreyfus GD. Off-pump coronary artery bypass surgery: to do or not to do? Current Best available evidence. J Cardiothorac Vasc Anesth 2004; 18(4):486-505.
4. Kaya K, Cavolli R, Telli A, Tugal SM, Aslan A, Gokaslan G, et al. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting in acute coronary syndrome: a clinical analysis. J Cardiothorac Surg 2010; 5(31): 2-8.
5. Mendoza RV, Sainz CH, Pérez LH, Llerena RL, Prendes GC. Dinámica evolutiva inmediata de pacientes revascularizados con circulación extracorpórea o sin esta. Rev Cub Anest Reanim 2007; 6(3). [En línea]. [Consulta: 2 junio del 2008]. URL disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/scar/indice.htm>.
6. Agüero MO, Jiménez PR, Villar IA, Nafeh M, Pedroso RJ. Anestesia neuroaxial combinada con anestesia general en la cirugía coronaria sin circulación extracorpórea. Resultados preliminares. Rev Cub Cardiol Cir Cardiovasc 2010; 16 (4): 431-42. [En línea]. [Consulta: 2 enero del 2010]. URL disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/card/indice.htm>.
7. Fajardo I, González H O, Mesa JC, Hidalgo P, Lastayo R, Lagomacino A. Anestesia de recuperación rápida para cirugía coronaria con el corazón latiendo. An Cir Cardiac Vasc. 2005; 11 (1): 16-20.
8. Agüero MO, Jiménez R, Cruz BR, Nodal P, Pérez M, García R. Analgesia perioperatoria en cirugía cardiovascular: Antecedentes. Nuevas

- alternativas. Rev Cub Anest Reanim 2009; 8(3). [En línea]. [Consulta: 23 enero del 2009]. URL disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/scar/indice.htm>.
9. Carmona DV, Gareaga RG, Bejerano AR, Arguero SR. Fast-track en la cirugía de revascularización miocárdica completa sin DCP. Comparación de costo beneficio y días de estancia en la unidad de terapia intensiva postquirúrgica. Rev Méx Cardiol 2007; 18(3): 119-124.
  10. Dorsa AG, Rossi A, Vranic JM, Thierer J, Vaccarino GW, Piccinini F, et al. Extubación postoperatoria inmediata (ultra fast – track) en cirugía coronaria sin CEC. Rev Argent Anestesiología 2005; 63 (2): 91-100.
  11. Fanjca F, Silver BS, Myles PS. Is fast-track cardiac anesthesia now the global standard of care?. Anesth Analg 2009; 108 (3): 689-91. [En línea]. [Consulta: 30 marzo 2009]. URL disponible en: <http://hinari-gw.who.int/whalecom>. [www.anesthesi-analgesia.org](http://www.anesthesi-analgesia.org).
  12. Vesna S, Arno W, Karel GM, Bravo BB, George J, Cor KJ, et al. Fast-track anesthesia and cardiac surgery: a retrospective cohort study of 7 989 patients. Anesth Analg 2009; 108 (3):727-33. [En línea]. [Consulta: 30 marzo 2009]. URL disponible en: <http://hinari-gw.who.int/whalecom>. [www.anesthesi-analgesia.org](http://www.anesthesi-analgesia.org).
  13. Borracci RA, Daylan R. Factores asociados a la falta de extubación inmediata en el quirófano después de la cirugía cardíaca con y sin circulación extracorpórea. Arch Cardiol Mex 2006; 76 (4).
  14. Chaney MA. Intrathecal and epidural anesthesia and analgesia for cardiac surgery. Anesth Analg 2006; 102: 45-46. [En línea]. [Consulta: 5 diciembre 2008]. URL disponible en: <http://hinari-gw.who.int/whalecom>. [www.anesthesi-analgesia.org](http://www.anesthesi-analgesia.org).
  15. Liu SS, Block BM, Wu Ch L. Effects of per operative central neuroaxial analgesia on outcome after coronary artery bypass surgery. Anesthesiology 2004; 101 (1): 153-61.

16. Zangrillo A, Bignami E, Giuseppe GL, Zoccai B, Covello RD, Monti G, et al. Spinal analgesia in cardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Anesth* 2009; 23 (6):813-21.
17. Bignami E, Landoni G, Giuseppe GL, Zoccai B, Baroli F, Messina M, et al. Epidural analgesia improves outcome in cardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Anesth* 2009; 20 (10):30.
18. Vesna S, Diederik DV, Arno PN, Martijn PP, Cor JR, Geert JH, et al. Meta-analysis of thoracic epidural anaesthesia versus general anaesthesia for cardiac surgery. *Anesthesiology* 2011; 114(2): 271-82.
19. Gramling BP. High thoracic epidural analgesia for relief of coronary ischemia syndrome without cardiac surgery. *Tech Reg Anesth Pain Manag* 2008; 12:80-6.
20. Canto M. Anestesia regional en cirugía cardíaca. ¿Expectativas o realidades? *Rev Esp Anesthesiol y Reanim* 2003; 50: 259-65.
21. Moore CM, Cross MH, Desborough JP, Burrin JM, MacDonald IA, Hall GM. Hormonal effects of thoracic extradural analgesia for cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1995; 75: 387-393.
22. Bowler I, Djaiani G, Robert A, Pugh S, Dunne J, Hall J. A combination of intrathecal morphine and Remifentanil anesthesia for fast-track cardiac anesthesia and surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16 (6): 709-714.
23. Mark A, Nikolov MP. Intrathecal morphine for coronary artery bypass graft procedure and early extubation revisited. *J Cardiothorac Anesth* 1999; 13:574-6.
24. Chaney MA, Furry PA, Fluder EM, Slogoff S. Intrathecal morphine for coronary artery bypass grafting and early extubation. *Anesth Analg* 1997; 84:241–8.

25. Chaney MA, Smith KR, Barclay JC, Slogoff S. Large-dose intrathecal morphine for coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 1996; 83:215–22.
26. Samaniego A, Mourelle P, Riva J, Piñeiro H. Analgesia intratecal con morfina–fentanil en cirugía cardíaca. *Anest Analg Reanim* 2005; 20(1):3-13.
27. Lee TW, Jacobsohn E. Spinal anaesthesia in cardiac surgery. *Tech Reg Anesth Pain Manag* 2008; 12: 54-56.
28. Chaney MA. Risk of hematoma after epidural anesthesia and analgesia for cardiac surgery. *Anesth Analg* 2006; 103:1327-28. [En línea]. [Consulta: 3 marzo 2008]. URL disponible en: <http://hinari-gw.who.int/whalecom.www.anesthesi-analgesia.org>.
29. Ho AMH, Chung DC, Joynt GM. Neuraxial blockade and hematoma in cardiac surgery: estimating the risk of a rare adverse event that has not (yet) occurred. *Chest* 2000; 117:551–5.
30. Ruppen W, Derry S, McQuay HJ, More RA. Incidence of epidural haematoma and neurological injury in cardiovascular patients with epidural analgesia–anaesthesia: systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology* 2006; 6: 10.
31. Owens EL, Kasten GW, Hessel EA. Spinal subarachnoid hematoma after lumbar puncture and heparinization: a case report, review of the literature, and discussion of anesthetic implications. *Anesth Analg* 1986; 65:1201–7.
32. Rosen DA, Hawkinberry DW, Rosen KR, Gustafson RA, Hogg JP, Braodman LM. An epidural hematoma in an adolescent patient after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2004; 98:966-69. [En línea]. [Consulta: 3 marzo 2008]. URL disponible en: <http://hinari-gw.who.int/whalecom.www.anesthesi-analgesia.org>.
33. Horlocker TT, Honorio TB, Hinckley JA, Brown DL, Kayser E, Heit JA, Mulroy MF, et al. Neuroaxial anesthesia and anticoagulation. *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28: 172-197.

34. Horlocker T T, Wedel DJ, Rowlingson JC, Enneking fk, kopp SL, Benzon HT, et al. Regional Anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy. Reg Anesth Pain Med 2010; 35 (1): 64-98.
35. Cabrera PA, Padrón AS. Anestesiología y Reanimación Cardiovascular. En: Manual de prácticas médicas H.C.Q Hermanos Ameijeiras. 2 ed. Cuba: 2008. [En línea]. [Consulta: 30 Agosto del 2011]. URL disponible en: <http://www.hospitalalmeijeiras.sld.cu/hha/mpm/documentos/cirugia%20>.
36. Lezcano –Ponce, Salazar ME, Gutiérrez CP, Ángeles LL, Hernández GA, Viramontes JM. Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. Rev Salud Public Mex 2004; 46 (6): 559-83.
37. Tetzlaff JE. Bloqueo raquídeo, epidural y caudal. En: Anestesiología Clínica. 2 ed. México; 1999. p. 249-87.
38. Facundo SH, Delgado MI, Gali NZ. Uso del catéter de Swan Ganz en el posoperatorio inmediato de los pacientes intervenidos quirúrgicamente por procedimientos cardíacos. Rev Cub Anest Reanim 2007; 6(3). [En línea]. [Consulta: 2 junio del 2008]. URL disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/scar/indice.htm>
39. Morgan GE. Anestesia para cirugía cardiovascular. En: Anestesiología Clínica. 2 ed. México; 1999. p. 441-77.
40. Padrón AS. Postoperatorio de cirugía cardiovascular. En: Manual de prácticas médicas H.C.Q Hermanos Ameijeiras. 2 ed. Cuba: 2008. [En línea]. [Consulta: 2 junio del 2008]. URL disponible en: <http://www.hospitalalmeijeiras.sld.cu/hha/mpm/documentos/cirugia%20>.
41. Slover RB, Gates RA. Tratamiento del dolor agudo. En: Secretos de la anestesia. 1ra ed español. México (DF); 1997.p.618- 26.
42. Morgan GE. Control del dolor. En: Anestesiología Clínica. 2 ed. México; 1999. p. 323-70.
43. Mugabure B, Echaniz E, Marin M. Fisiología y farmacología de los opioides epidurales e intratecales. Rev Soc Esp Dolor 2005; 12:33-45.

44. Morlans HK, Sainz CH, González PA, Morlans PJ. Complicaciones trans y postoperatorias inmediatas en la cirugía de revascularización coronaria. *Rev Cub Cardiol Cir Cardiovasc* 1996; 10(1): [En línea]. [Consulta: 2 junio del 2008]. URL disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/scar/indice.htm>
45. Bueno GA, Pérez VJ, Hernández F, Renes E, Arribas P, Corres MA, Gutiérrez J, Perales N. Diagnóstico y alternativas terapéuticas en la isquemia miocárdica aguda perioperatoria en cirugía coronaria. *Med Intensiva* 2010; 34(1):64-73.
46. Civeira ME, Del Nogal SF, Álvarez RA, Ferrero ZJ, Alcantara AG, Aguado GH, López MJ, Montón RJ. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Med Intensiva* 2010; 34(1):22-45.
47. Rouker RA. Anesthesia, surgery and the Heart. En: *The Heart*. Online 12<sup>th</sup> ed. 2008. [En línea]. [Consulta: 2 junio del 2008]. URL disponible en: <http://www.mheducation.com/>
48. Colina RA, Carballo TT, Torres IW. Laboratorio clínico en los trastornos de la hemostasia. En: *Laboratorio clínico*. Editorial Ciencias Médicas. C. Habana; 2004. p.325-29.
49. Castro AI. Importancia de una clínica de anticoagulación. En: *Anticoagulación*. 1 ed. Colombia; 2005. p.99-105.
50. Llau JV, Ibañez JA, Gomar SC, Gómez AL, Martínez HF, Torres WL y cols. Guía clínica de fármacos inhibidores de la hemostasia y anestesia neuroaxial. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2005; 52: 413-20.
51. Vickers AJ. Why Mr Jones got surgery even if he didn't: Intention-to-treat analysis. 2009. [On line]. [Up date 2008 Jun 2]. Available from: <http://www.eset.com>.
52. Nafeh AR, Hernández WR, Carballo H N, Villar IA, Guevara GL, Chaos GN y col. Resultados de la revascularización coronaria en el cardiocentro del hospital Hermanos Ameijeiras en un período de 20 años. *Rev Cub Cirug* 2011; 50(1). [En línea]. [Consulta: 3 abril del 2011]. URL Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/cir/vol50\\_1\\_10/cir06111.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/cir/vol50_1_10/cir06111.htm).

53. Echemendia SE, Villar IA, Nafeh AR, Pedroso RJ, Martí PD, Hidalgo AT. Comparación de los resultados de la revascularización miocárdica a corazón latiente con circulación extracorpórea y sin ella. *Rev Cub Cirug* 2011; 50(1). [En línea]. [Consulta: 3 abril del 2011]. URL Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/cir/vol50\\_1\\_10/cir04111.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/cir/vol50_1_10/cir04111.htm).
54. Herrera V. Cirugía de revascularización coronaria sin pinzamiento aórtico, ventajas y resultados. *Arch Cardiol Méx.* 2006; 76(S 2):112-6.
55. Martínez Canalejo H. Revascularización coronaria sin la utilización de derivación cardiopulmonar en el Centro Médico Nacional "La Raza" (México). Experiencia inicial. *Rev Mex Cardiol* 2000; 11(4):297-300.
56. Iscan HZ. Coronary reoperations without the use of cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Surg.* 2003; 11(2):155-8.
57. Sinha A, Hernmerling TM. The importance of acute pain management service for regional techniques in cardiac anesthesia. *Tech Reg Anesth Pain Manag* 2008; 12: 4-16.
58. Mugabure BB, Tranque BI, González SS, Garde RD. Estrategias para el abordaje multimodal del dolor y la recuperación postoperatoria. *Rev Esp Anesthesiol Reanm* 2007; 54: 29-40.
59. Mehta Y, Kulkarni V, Juneja R, Sharma KK, Mishra Y, Raizada A, Trehan N. Spinal (subarachnoid) morphine for off-pump coronary artery bypass surgery. *Heart Surg Forum* 2004; 7(3): E 205-10.
60. Yapici D, Ozer ZO, Atici S, Bilgin E, Doruk N, Cinel I, et al. Postoperative effect of low-dose intrathecal morphine in coronary artery bypass surgery. *J Card Surg* 2008; 23: 140-45.
61. Hall R, Adderley W, Maclaren C, McIntyre A, Barker R, Imrie D, et al. Does intrathecal morphine alter the stress response following coronary artery bypass grafting surgery?. *Can J Anesth* 2000; 47(5): 463-6.
62. Kowalewski RJ, Mac Adam CL, Eagle CJ. Anesthesia for coronary artery bypass surgery supplemented with subarachnoid bupivacaine and morphine: a report of 18 cases. *Can J Anesth* 1994; 41: 1182-95.

63. Zisman E, Sherendery A, Ammar R, Eden A, Pizou R, The effects of intrathecal morphine on patients undergoing minimally invasive direct coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19 (1): 40-3.
64. Gurkan T, Goren S, Sahin S, Gulsen K, Sayan E. Combination of intrathecal morphine and remifentanil Infusion for fast-track anesthesia in off pump coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19 (6): 708-13.
65. Roediger L, Joris J, Sernasd M, Larbuisson R, Canivet JL, Lamy M. The use of pre-operative intrathecal morphine for analgesia following coronary artery bypass surgery. *Anesthesia* 2006; 61: 838-44.
66. Lena P, Balarac N, Arnulf JJ, Bigeon JY, Tpaia M, Bonnet F. Fast-Track coronary artery bypass grafting surgery under general anesthesia with remifentanil and spinal analgesia with morphine and clonidine. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19 (1): 49-53.
67. Lena P, Balarac N, Lena D, De la Chapelle A, Arnulf JJ, Mihoubi A, Bonnet F. Fast-track anesthesia with remifentanil and spinal analgesia for cardiac surgery: The effect on pain control and quality of recovery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008; 22 (4): 536-42.
68. Kessler P, Aybekt T, Neidhart G, Dogan S, Lischke V, Bremerich D, Byhahn C. Comparison of three anaesthetic techniques for off-pump coronary artery bypass grafting: General anaesthesia, Combined General and high thoracic epidural anaesthesia or high thoracic epidural anaesthesia alone. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19 (1): 32-39.
69. Arhurin RS, Lepilin MG, Bajalieva A, Torshin SV, Lepilin PM. Peculiarities of hemodynamic changes during high thoracic epidural anesthesia in beating heart surgery. *Eur J Gen Med* 2005; 2(4): 144-49.

70. Royse CF, Soeding PF, Royse AG. High thoracic epidural analgesia for cardiac surgery: an audit of 874 cases. *Anesth Intens Care* 2007; 35: 374-77.
71. Ronal A, Abdulaziz KA, George TD y Scout M. In patients undergoing cardiac surgery, thoracic epidural analgesia combined with general anaesthesia results in faster recovery and fewer complications but does not affect length of hospital stay. *Interac Cardiovasc thorac surg* 2006; 5:207-16. [En línea]. [Consulta: 4 junio del 2007]. URL Disponible en: <http://icvts.ctsnetjournals.org/mis/ters.dtl>.
72. Stenseth R, Bjella L, Berg EM, Chistensen O, Levang OW, Gisuold SD. Thoracic epidural analgesia in aortocoronary bypass surgery. I: Haemodynamic effect. *Acta Anesthesiol Scand* 1994; 38 (8): 826-33.
73. Stenseth R, Bjella L, Berg EM, Chistensen O, Levang OW, Gisuold SD. Thoracic epidural analgesia in aortocoronary bypass surgery. II: Haemodynamic effect on the endocrine metabolic response. *Acta Anesthesiol Scand* 1994; 38 (8): 834-9.
74. Bracco D, Hemmerling TM. Thoracic epidural analgesia in cardiac surgery: impact on postoperative morbidity. *Tech Reg Anesth Pain Manag* 2008; 12: 32-40.
75. Bakhtiary F, Therapidis P, Dzemali O, Koray AK, Ackermann H, Meininger D, et al. Impact of high thoracic epidural anesthesia on incidence of perioperative atrial fibrillation in off-pump coronary bypass grafting: A prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 460-4.
76. Chaney MA. How important is postoperative pain after cardiac surgery?. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2005; 19(6): 705-7.
77. Peláez RR, Hortal FJ, Riesgo M. Tratamiento del dolor postoperatorio en cirugía cardíaca. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2002; 49: 474-84.

78. Barrington MJ, Kluger R, Watson R, Scott DA, Karen HJ. Epidural anesthesia for coronary artery bypass surgery compared with general anesthesia alone does not reduce biochemical markers of myocardial damage. *Anesth Analg* 2005; 100(4): 921-28.
79. Mark A, Nikolov MP. Intrathecal morphine for coronary artery bypass graft procedure and early extubación revisited. *J Cardiothorac Anesth* 1999; 13:574-6.
80. Moraes L, Canavi V, Canavi S, Malbouissan LM, Carvalo CJ. Intrathecal morphine plus general anesthesia in cardiac surgery: Effect on pulmonary function, postoperative analgesia and plasma morphine concentration. *Clinics (Sao Paulo)* 2009; 64(4): 279-85.
81. Parlow JL, Steele RS, O Relly D. Low dose intrathecal morphine facilitates early extubation after cardiac surgery: results of a retrospective continuous quality improvement audit. *Can J Anesth* 2005; 52(1): 94-99.
82. Richardson L, Dunning J, Hunter S. Is intrathecal morphine of benefit to patients undergoing cardiac surgery? *Interac Cardiovasc Thoracic Surg* 2008. [En línea]. [Consulta: 3 abril del 2009]. URL Disponible en: [www.icvts.org](http://www.icvts.org).
83. Kurtoglu M, Ates S, Bakkaloglu B, Besbas S, Duvan I, Akdas H, Aybek T, Karagoz H. Epidural anesthesia in patients undergoing minimally invasive direct coronary artery bypass surgery. *Anadolu Kardiyol Derg* 2009; 9:54-8.
84. Vesna S, Nierich AP, Moons KG, Diephuis JC, Ennema JJ, Brandon BB, Kalman CJ, Van DD. Thoracic epidural anesthesia for cardiac surgery: A randomized Trial. *Anesthesiology* 2011; 114(2):262-69.
85. Tenenbein PK, Derouwere R, Maguire D, Duke PC, Muirhead B, Enns J, et al. Thoracic epidural analgesia improves pulmonary function in patients undergoing cardiac surgery. *Can J Anesth* 2008; 55(6): 344-50.
86. Caputo M, Hazaim A, Chis RA, Katie P, Alan C, Christopher M, et al. Thoracic Anesthesia improves outcomes in patients undergoing off-pump

- coronary artery bypass surgery: A prospective randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2011; 114(2): 380-90.
87. Chaney MA, Nikolov MP, Blakeman BP, Bakhs M. Intrathecal morphine for coronary artery bypass graft procedure and early extubation revisited. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14 (3): 358-9.
  88. Metz S, Schwan N, Hassanein W, Yuskevich B, Nixon T. Intrathecal morphine for off-pump coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18: 451-53.
  89. Borracci RA, Dayan R, Rubio M, Axeirud G, Ochoa G, Rodríguez L. Factores asociados a la falla de extubación inmediata en el quirófano después de cirugía cardíaca con o sin circulación extracorpórea. *Arch Cardiol. Méx.* 2006; 76 (4): 115-118.
  90. Kogan A, Ghosh P, Preisman S, Targer S, Sternik L, Lavee J, Kasiff I, Raanani E. Risk factor for failed "fast-tracking" after cardiac surgery in patients older than 70 year. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008; 22(4):530-35.
  91. Trevor NR, Lee BS, Jachohn E. Spinal anaesthesia in cardiac surgery. *Tech Reg Anesth Pain Manag* 2008; 12: 54-56.
  92. Strick ED: El paciente geriátrico. En: *Secretos de la anestesia*. 1 ed. en español. México, DF; 1997.p. 521-25.
  93. Baker JE, Majerc D. Anticoagulation and regional anesthesia in cardiac surgery: safety considerations. *Tech Reg Anesth Pain Manag* 2008; 12: 17-25.
  94. Scott WB, Turfrey DJ, Ray DA, Nzewi O, Sutcliffe WP, Lal AB, et al. A prospective randomized study of the potential benefits of thoracic epidural anesthesia and analgesia in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Anesth Analg* 2001; 93: 528-35.
  95. Nafeh AR, Carballo HN, Estrada PR, Gamboa HL, Martín MA, Villar IA, Hernández NR, Echemendía DE. Comparación entre diferentes técnicas de revascularización miocárdica. *Rev Cub Cirug* 2011; 50(1). [En línea].

[Consulta: 3 abril del 2011]. URL Disponible en:  
[http://bvs.sld.cu/revistas/cir/vol50\\_1\\_10/cir03111.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/cir/vol50_1_10/cir03111.htm).

96. Ferraris VA, Ferraris SP, Hessel EA, Saha SP, Haan CK, Reyston BD, et al. Perioperative blood transfusión and blood conservation in cardiac surgery: The society of thoracic surgeons and cardiovascular anesthesiologist clinical practice Guideline. *Ann Thorac Surg* 2007; 83: S 27-86
97. Niranjan G, Asimakopoulos G, Karagounis A, Cockerill G, Thompsom M, Chandrasekaran V. Effects of cell saver autologous blood loss and homologous blood transfusion requirements in patients undergoing cardiac surgery on-versus off- cardiopulmonary bypass: a randomized trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 271-77.
98. Rosenfeld BA, Beattie C, Christopherson R, Norris EJ, Frank SM, Breslow MJ, et al. The effects of different anesthetic regimens on fibrinolysis and the development of postoperative arterial thrombosis. *Anesthesiology* 1993; 79:435-43.
99. Jiménez CE. Recomendaciones médico quirúrgicas para disminuir el uso y pérdida de derivados sanguíneos. *Rev Colomb Cir* 2005; 20(2): 37-47.
100. Bracco D, Hermmerling T. Epidural analgesia in cardiac surgery: An update risk assessment. *Heart Surg Forum* 2007; 10: E334-37.
101. Jacobsohn E, Lee TW, Amadeo RJ, Syslak PH, Debrouwere RG, Bell D, et al. Low doses intrathecal morphine does not delay early extubation after cardiac surgery. *Can J Anesth* 2005; 52 (8): 848-57.
102. Hansdottir V H, Philip JR, Olsen MF, Eduard C, Erick H, Sven-Erick R. Thoracic epidural versus intravenous patient-controlled analgesia after cardiac surgery: A randomized controlled trial on length of hospital stay and patient-perceived quality of recovery. *Anesthesiology* 2006; 104(1): 142-51.

103. Caputo M, Alwair H, Roger CA, Ginty M, Monk C, Tomkins S, et al. Myocardial, inflammatory, and stress responses in off-pump coronary artery bypass surgery with thoracic epidural anesthesia. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 1119-26.
104. Nygard E, Sorensen LH, Hviid LB, Perderson FM, Raun J, Thomasesn L, et al. Effects of amiodarone and thoracic epidural analgesia on atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18 (6): 709-14.
105. Celkan MA, Ustunsoy H, Daglar B, Kocoglu H. Readmission and mortality in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery with fast-track recovery protocol. *Heart vessels* 2005; 20: 251-55.
106. Nouredin M, Jeroen DC, Stockman B, Bossaert LL, Rodrigus RI. Prediction of prolonged length stay in the intensive care unit after cardiac surgery: the need for a multi-institutional risk scoring system. *J Card Surg* 2009; 24: 127-33.
107. Laporte J R. Meta-análisis de ensayos clínicos. En: Principios básicos de la investigación clínica. 2da ed. España; 2001. [En línea]. [Consulta: 19 septiembre del 2010]. URL disponible en: <http://www.icf.uab.es/llibrete/cap6.htm>.
108. Clarke M, Oxman AD, editors. Cochrane Reviewers Handbook 4.1.6 (update March 2003). [En línea]. [Consulta: 19 enero del 2009]. URL Disponible en: <http://www.cochrane.dk/cochrane/handbook.htm>.
109. Bailar JC. The promise and problems of meta-analysis. *N Engl J Med* 1997; 33: 559-61.
110. Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT Statement: revised recommendations for improving the quality of report of parallel group randomized trials. *Lancet* 2001; 357: 1 191- 94.

# **ANEXOS**

## ANEXO 1. Modelo de recolección de datos del ECCA simple ciego

### I. Preoperatorio

\*Paciente número:

\*Nombre y Apellidos:                      Historia Clínica:                      Fecha:

\*Edad:                      Sexo:                      Peso:                      Tiempo quirúrgico:

\*Factores de riesgos presentes:

\*Fracción de eyección ventricular preoperatoria:

\*Angiografía coronaria:

\*Anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios utilizados en el período preoperatorio:

\*Estudios de la coagulación:

Período	TP	TPTK	INR	Plaquetas
Preoperatorio				
Inicio cirugía				
Final cirugía				

### II. Intraoperatorio

\*Analgesia intraoperatoria

Variables	Incisión Piel		Esternotomía		Pericardiotomía.	
PAM						
F.C						

\* Dosis total de Fentanil ( $\mu\text{g}$ ):

\* Número de derivaciones realizadas:

\*Complicaciones intraoperatorias presentadas:

a) Relacionadas con la anestesia regional:

b) Relacionadas con la cirugía:

### III. Postoperatorio

\*Tiempo de ventilación:

\*Analgesia postoperatoria (valor de EVA / horas):

1	2	3	6	12	24	48	72

\* Dosis total de morfina administrada por vía endovenosa (mg):

\* Complicaciones postoperatorias inmediatas o mediatas relacionadas con las técnicas de anestesia regional:

\* Complicaciones relacionadas con la administración de opioides:

----Náuseas      ----Vómitos      ----Prurito      -----Depresión      respiratoria  
----- Retención urinaria

\*Complicaciones postoperatorias inmediatas o mediatas relacionadas con el procedimiento quirúrgico:

\*Días de estancia en la UCI:

\*Días de estancia hospitalaria:

\*Costo por día en UCI:

\*Costo por día en sala:

\*Criterio de salida ---- Si ¿Cual?

----No

## **ANEXO 2. Consentimiento informado del paciente por escrito**

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

Protocolo del ensayo clínico autorizado No: \_\_\_\_\_

Declaro que:

Se me ha solicitado participar en el ensayo clínico de referencia, durante el cual será realizado un proceder médico de investigación. Antes de dar mi consentimiento firmando este documento fui informado (a) por el autor de la investigación: Dra María Oslaida Agüero Martínez, del contenido y el alcance del proyecto de esta investigación la cual se trata del método anestésico que se utilizará en mi durante la intervención quirúrgica, de sus beneficios y posibles efectos, así como de sus inconvenientes, riesgos y complicaciones que pueden presentarse, de los propósitos del mencionado estudio y de la metodología con que va a ser llevado a cabo el mismo. La colaboración voluntaria puedo suspenderla en cualquier momento que lo desee sin que por ello conlleve algún tipo de agravio por parte del personal involucrado en mi atención. También se me ha informado que para mi protección en el desarrollo del estudio, dispondré de la asistencia médica y sanitaria adecuada y de los tratamientos complementarios que necesite, además, de que se tomarán las medidas apropiadas para que el estudio se encuentre debidamente controlado.

Lugar:

Fecha:

Firma del paciente:

Firma del investigador:

**ANEXO 3. Tablas correspondientes al Capítulo I (ECCA simple ciego) que no están incluidas en el texto.**

Tabla 4 Características demográficas y clínicas en los grupos.

Variables	G-C (n=30)		GMET (n=30)		GMOI (n=30)		p
	Media	D.S.	Media	D.S.	Media	D.S.	
Edad (años)	58,33	12,61	61,83	9,74	62,13	9,27	0,312
Peso ( Kg)	75,33	12,34	73,37	11,46	71,53	11,57	0,462
F.E.V (%)	57,63	13,10	61,70	9,70	62,20	8,81	0,199
*Sexo	25		25		24		
masculino	(83,3%)		(83,3%)		(80,0%)		
*Antiagregantes	7		18		13		0,016
/anticoagulantes	(23,3%)		(60,0%)		(43,3%)		

\*Frecuencia y por ciento.

Tabla 5 Tipo de lesión coronaria por grupo de estudio.

Tipo de lesión	Grupos de estudio			Total
	(1)GC	(2) GMOI	(3) GMET	
Lesión única	3	0	6	9
%	10,00	0,00	20,00	10,00
Lesión multivaso + *TCI	11	16	8	35
%	36,67	53,33	26,67	38,89
Lesión multivaso	16	14	16	46
%	53,33	46,67	53,33	51,11
Total	30	30	30	90
%	100	100	100	100

\*Tronco de la arteria coronaria izquierda. Ji cuadrado = 8,974, p = 0,062

Tabla 6 Frecuencia de los factores clínicos preoperatorios de riesgo cardiovascular aumentado, por grupo.

Factores de riesgos	Grupos de estudio			Total	p
	(1) GC	(2) GMOI	(3) GMET		
Angina	27	25	29	81	
%	90,00	83,33	96,67	90,00	0,227
Infarto del miocardio	11	15	8	34	
%	36,67	50,00	26,67	37,78	0,174
Arritmias auriculares	1	0	0	1	
%	3,33	0,00	0,00	1,11	0,364
Cambios isquémicos ECG	7	12	6	25	
%	23,33	40,00	20,00	27,78	0,180
Diabetes Mellitus	7	10	11	28	
%	23,33	33,33	36,67	31,11	0,510
HTA	26	22	26	74	
%	86,67	73,33	86,67	82,22	0,296
Edad avanzada	0	7	6	13	
%	0,00	23,33	20,00	14,44	0,021
Hábito de fumar	8	9	12	29	
%	26,67	30,00	40,00	32,22	0,516
Obesidad	3	2	1	6	
%	10,00	6,67	3,33	6,67	0,585
Afecciones respiratorias	1	1	2	4	
%	3,33	3,33	6,67	4,44	0,770
Total	30	30	30	90	
%	100	100	100	100	

Tabla 7 Medias y DS de las variaciones de las variables hemodinámicas en cada momento quirúrgico.

Variables	(1)		(2)		(3)		p
	GC		GMOI		GMET		
	n=30		n=30		n=30		
	Media	D.S.	Media	D.S.	Media	D.S.	
PAM2_PAM1*	20,30	6,59	18,59	12,85	2,10	2,82	<0,001
PAM4_PAM3**	22,37	9,70	6,17	12,71	1,63	2,53	<0,001
PAM6_PAM5***	26,00	12,24	5,83	14,22	2,43	3,48	<0,001
FC2_FC1*	17,33	10,10	4,20	9,12	0,70	1,62	<0,001
FC4_FC3**	23,47	11,40	3,27	5,39	-2,23	10,80	<0,001
FC6_FC5***	20,83	13,99	6,20	10,27	1,70	1,84	<0,001

\*Apertura de piel. \*\*Esternotomía. \*\*\*Pericardiotomía.

Tabla 8 Comparaciones múltiples de las variables hemodinámicas.

Variables	GC- GMOI	I de C 95%		GC- GMET	I de C 95%	GMOI- GMET	I de C 95%
PAM2_PAM1*	1,71	-3,76	18,20	12,74	16,49	11,03	
		a		a		a	
		7,17		23,66		21,96	
PAM4_PAM3**	16,20	10,19	10,19	14,73	4,53	-1,47	
		a		a		a	
		22,21		26,74		10,54	
PAM6_PAM5***	20,17	13,08	23,57	16,48	3,40	-3,68	
		a		a		a	
		27,25		30,65		10,48	
FC2_FC1*	13,13	8,05	16,63	11,55	3,50	-1,59	
		a		a		a	
		18,22		21,72		8,59	
FC4_FC3**	20,20	14,04	25,70	19,54	5,50	-0,66	
		a		a		a	
		26,36		31,86		11,66	
FC6_FC5***	14,63	8,15	19,13	12,65	4,50	-1,98	
		a		a		a	
		21,11		25,61		10,98	

Tabla 11. Frecuencia de complicaciones relacionadas a las técnicas de anestesia regional y efectos no deseados atribuibles al uso de opioides, por grupo.

Complicaciones	Grupos de estudio			Total	p
	(1) GC	(2) GMOI	(3) GMET		
Dolor espalda	0	0	1	1	
%	0,00	0,00	3,33	1,12	0,370
Cefalea	0	1	0	1	
%	0,00	3,45	0,00	1,12	0,351
Náuseas	0	11	0	11	
%	0,00	37,93	0,00	12,36	<0,001
Vómitos	0	1	0	1	
%	0,00	3,45	0,00	1,12	0,351
Prurito	0	7	0	7	
%	0,00	24,14	0,00	7,87	0,001
Depresión respiratoria	0	2	0	2	
%	0,00	6,90	0,00	2,25	0,120
Total	30	29	30	89	
%	100	100	100	100,000	

Tabla 12 Frecuencia de complicaciones en el período intraoperatorio y postoperatorio, por grupo de estudio.

Complicaciones	Grupos de estudio			Total	p
	GC	GMOI	GMET		
Bajo gasto	4	4	2	11	
%	13,33	13,79	6,67	11,24	0,622
Estado hipotensivo severo	2	1	0	3	
%	6,67	3,45	0,00	3,37	0,359
Fibrilación Auricular	8	1	0	9	
%	26,67	3,40	0,00	10,10	0,001
FV/TV	1	0	0	1	
%	3,33	0,00	0,00	1,10	0,370
IMA.p	3	1	1	5	
%	10,00	3,40	3,33	5,67	0,441
Isquemia miocárdica	1	0	0	1	
%	3,33	0,00	0,00	1,12	0,370
Complicaciones respiratorias	4	3	0	7	
%	13,33	10,34	0,00	7,87	0,132
Complicaciones renales*	6	5	0	11	
%	20,00	17,24	0,00	12,36	0,039
Complicaciones hematológicas	0	2	1	3	
%	0,00	6,90	3,33	3,37	0,341
Complicaciones neurológicas	0	0	1	1	
%	0,00	0,00	3,33	1,12	0,370
Sangrado postoperatorio*	4	0	0	4	
%	13,33	0,00	0,00	4,49	0,016
Complicaciones infecciosas	2	4	2	8	
%	6,67	13,79	6,67	8,99	0,545
total	30	29	30	89	
%	100	100	100	100	

\*Significación estadística; FV: fibrilación ventricular; TV: taquicardia ventricular; IMA.p: infarto agudo del miocardio perioperatorio.

Tabla 13 Resultados de la Regresión Múltiple para control de variables de confusión potenciales.

Variable de respuesta	Grupos comparados	Diferencia ajustada	Intervalo de confianza del 95% para la diferencia ajustada
EVA promedio	GC-GMOI	6,06	5,82 a 6,31
	GC-GMET	5,93	5,67 a 6,19
	GMOI-GMET	-0,13	-0,38 a 0,11
Tiempo de ventilación	GC-GMOI	3,59	1,66 a 5,51
	GC-GMET	6,54	4,55 a 8,54
	GMOI-GMET	2,96	1,09 a 4,82

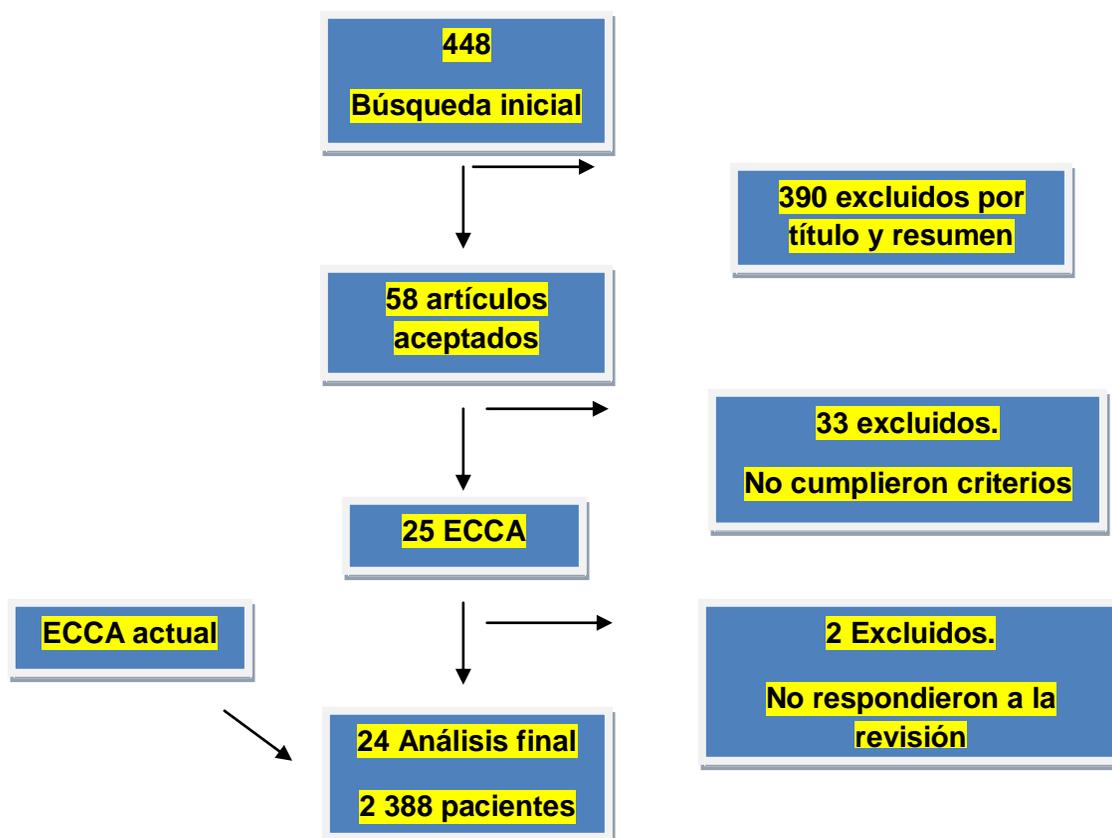
## ANEXO 4 CONSORT (Nomas consolidadas para la publicación de ECCA)

### LISTA DE COMPROBACIÓN DE PUNTOS A REVISAR, CUANDO SE INFORME DE UN ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO ALEATORIZADO

Sección y tema	Punto #	Descriptor
Título y resumen	1	Cómo se asignan los participantes a las intervenciones (por ejemplo: asignación al azar, aleatorizada, aleatoriamente asignada)
Introducción		
Antecedentes	2	Antecedentes científicos, explicación y razonamiento
Métodos		
Participantes	3	Criterios de selección de los participantes, así como la población y las localidades donde los datos fueron recolectados
Intervenciones	4	Precisar detalles de las intervenciones para cada grupo, y también precisar cómo y cuando estas fueron realmente administradas
Objetivos	5	Especificar los objetivos y las hipótesis
Resultados	6	Definir claramente las medidas primarias y secundarias de los resultados y, en su caso, cualquier método utilizado para incrementar la calidad de las mediciones (por ejemplo: múltiples observaciones, entrenamiento por asesores)
Tamaño de la muestra	7	Cómo fue determinado el tamaño de la muestra y, en su caso, la explicación de cualquier análisis intermedio y las reglas de terminación del estudio
Aleatorización		
<u>Generación de la secuencia</u>	8	Método usado para implementar la secuencia aleatoria de asignación, incluyendo detalles de cualquier restricción (por ejemplo: bloques o estratificación)
<u>Distribución a ciegas</u>	9	Método usado para implementar la secuencia aleatoria de asignación (por ejemplo: contenedores numerados o guía telefónica central aclarando si la secuencia fue cegada hasta que las intervenciones fueron asignadas)
<u>Implantación</u>	10	Quién generó la secuencia de asignación, quién reclutó a los participantes y quién asignó a los participantes a su grupo
<u>Ciego (enmascaramiento)</u>	11	Si los participantes, los que administraron la intervención y los que evaluaron los resultados fueron ciegos a la asignación de grupos. De haber sido así, cómo se evaluó el éxito del proceso de cegamiento
Métodos estadísticos	12	Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en sus resultados primarios; métodos de análisis adicional, como análisis de subgrupos o análisis ajustados
Resultados		
<u>Flujo de participantes</u>	13	Flujo de participantes a través de cada etapa (el uso del diagrama es fuertemente recomendado). Específicamente para cada grupo informar el número de participantes asignados en forma aleatoria, recibiendo el tratamiento establecido –pretendido– completando el protocolo de estudio y analizado para los resultados primarios. Describir las desviaciones del protocolo de estudio diseñado, siempre junto con las razones
Reclutamiento	14	Fechas que definen los periodos de reclutamiento y seguimiento
Datos basales	15	Datos demográficos basales y características clínicas de cada grupo
Números analizados	16	Número de participantes (denominador) en cada grupo incluido en cada análisis y si el análisis fue por "intención de tratar" cual es mejor. Presentar los resultados en números absolutos cuando sea posible (por ejemplo: 10/20; no 50%)
Resultados de la estimación	17	Evento de interés, primario y secundario, un resumen de resultados de cada grupo y el tamaño del efecto estimado de la muestra (por ejemplo: intervalo de confianza de 95%)
Análisis secundarios	18	Agregar multiplicidad informando cualquier otro análisis realizado, incluyendo análisis de subgrupos y análisis ajustados, indicando aquellos pre-especificados y aquellos exploratorios
<u>Eventos adversos</u>	19	Todos los eventos adversos o efectos secundarios importantes, en cada grupo de intervención
Comentarios		
Interpretación	20	Interpretación de los resultados tomando en cuenta las hipótesis de estudio, fuentes de sesgo potencial o imprecisión y los peligros de la multiplicidad de análisis y eventos de interés
Generalización	21	Generalización de (validez externa) de los hallazgos del estudio
Evidencia global	22	Interpretación general de los resultados en el contexto de la evidencia actual

Fuente: Lezcano –Ponce, Salazar ME, Gutiérrez CP, Ángeles LL, Hernández GA, Viramontes JM. Ensayos clínicos aleatorizados: variantes, métodos de aleatorización, análisis, consideraciones éticas y regulación. Rev Salud Public Méx 2004; 46 (6): 559-83.

**ANEXO 5 Diagrama de flujo de la revisión sistemática (Capítulo II)**



**ANEXO 6. Tablas y gráficos correspondientes al capítulo II (Revisión sistemática y metanálisis) que no están incluidas en el texto.**

Tabla 14. Número de artículos excluidos de la revisión sistemática por causa de exclusión.

Artículos	Causa de exclusión
4	Estudios comparativos no aleatorizados
8	Revisiones sistemáticas y metanálisis
4	Estudios retrospectivos
4	Reporte de casos
4	Cartas al editor
6	Artículos de revisión
1	Protocolo de revisión sistemática
2	No responden a las preguntas de la revisión

Tabla 15. Datos básicos de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Autores	Año	n GC	n GMET	n GMOI	n Total	Tipo de cirugía
1. J B. Kendall	2004	20	10		30	RVM sin CEC
2. Mehta Y	2004	47		53	100	RVM sin CEC
3. Nygard E	2004	84	79		163	RVM con CEC
4. Barrington MJ	2005	60	60		120	RVM con CEC
5. Lundstrom LH	2005	24	26		50	RVM con CEC
6. Samaniego A	2005	11		10	21	RVM+CV*
7. Jacobsohn E	2005	21		22	43	RVM+CV
8. Lena P	2005	20		20	40	RVM con CEC
9. Gurkan T	2005	21		22	43	RVM sin CEC
10. Arhurin RS	2005	50	32		82	RVM sin CEC
11. Hansdottir V H	2006	49	48		97	RVM+CV
12. Roediger L	2006	15		15	30	RVM con CEC
13. Tamayo E	2006	29		30	59	RVM+CV
14. Bakhtiary F	2007	66	66		132	RVM sin CEC
15. Heijmans J	2007	45	15		60	RVM con CEC
16. Lena P	2008	42		41	83	RVM+CV+M**
17. Yapici D	2008	12		11	23	RVM con CEC
18. Tenenbein PK	2008	25	25		50	RVM con CEC
19. Caputo M	2009	38	36		74	RVM sin CEC
20. Moraes L	2009	22		20	42	RVM con CEC
21. Kurtoglu M	2009	42	34		76	RVM sin CEC
22. Vesna S	2011	329	325		654	RVM+CV
23. Caputo M	2011	117	109		226	RVM sin CEC
24. Agüero MO	2011	30	30	30	90	RVM sin CEC
n total		1 219	895	274	2 388	

\* Cirugía valvular, \*\*Mixoma

Tabla 16 Calidad metodológica de los estudios.

Riesgo de sesgo	No. del artículo*	Total
Bajo	2,3,4,7,8,11,12,16,17,19,22,23,24	13
Moderado	1,5,6,9,13,14,15,18,20	9
Alto	10,21	2

\*Según tabla 15

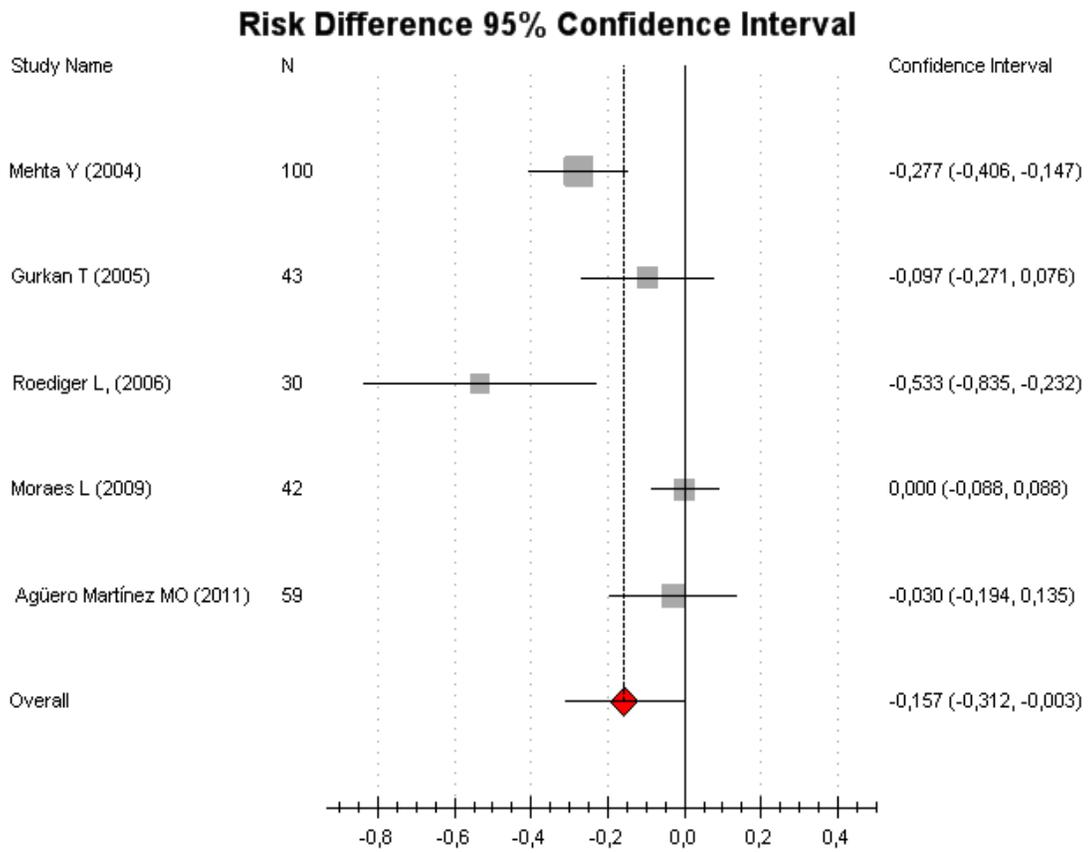


Gráfico 8. Gráfico *Forest* del Metanálisis de estudios que informan morbilidad respiratoria. GMOI frente al GC. Diferencia de riesgo global= - 0,157; I de C del 95 %: (- 0,312 a -0,003).

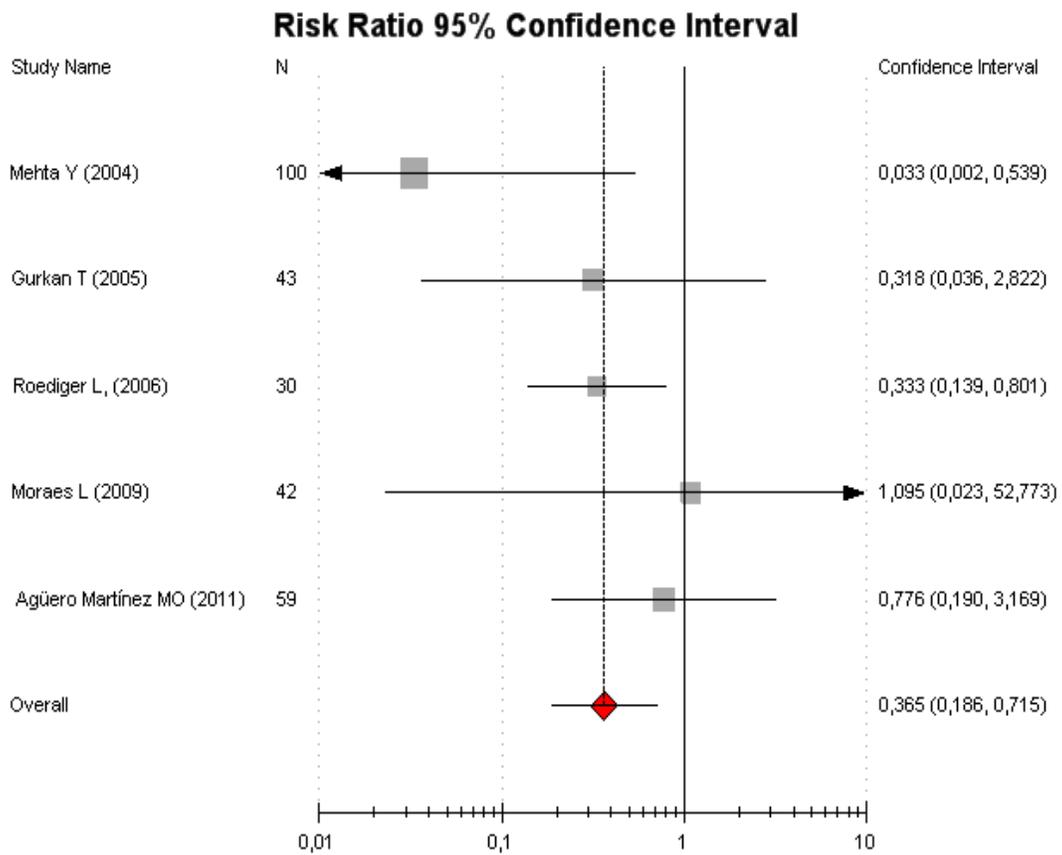


Gráfico 9. Gráfico *Forest* del Metanálisis de estudios que informan morbilidad respiratoria. GMOI frente al GC. Riesgo relativo global= 0,365; I de C del 95 %: (0, 186 a 0,715).

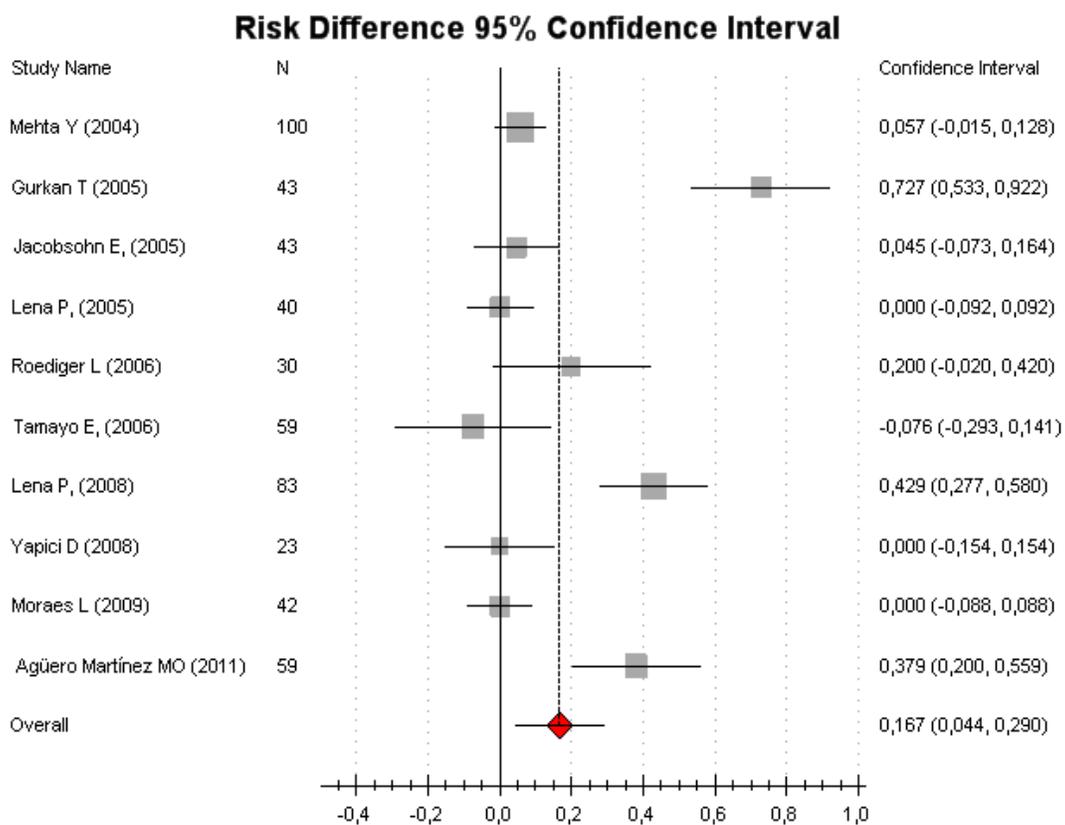


Gráfico 12. Gráfico *Forest* del Metanálisis de estudios que informan los efectos adversos relacionados con la administración de opioides por vía intratecal. GMOI frente al GC. Diferencia de riesgo global= 0,167; I de C del 95 %: (0,044 a 0,290).

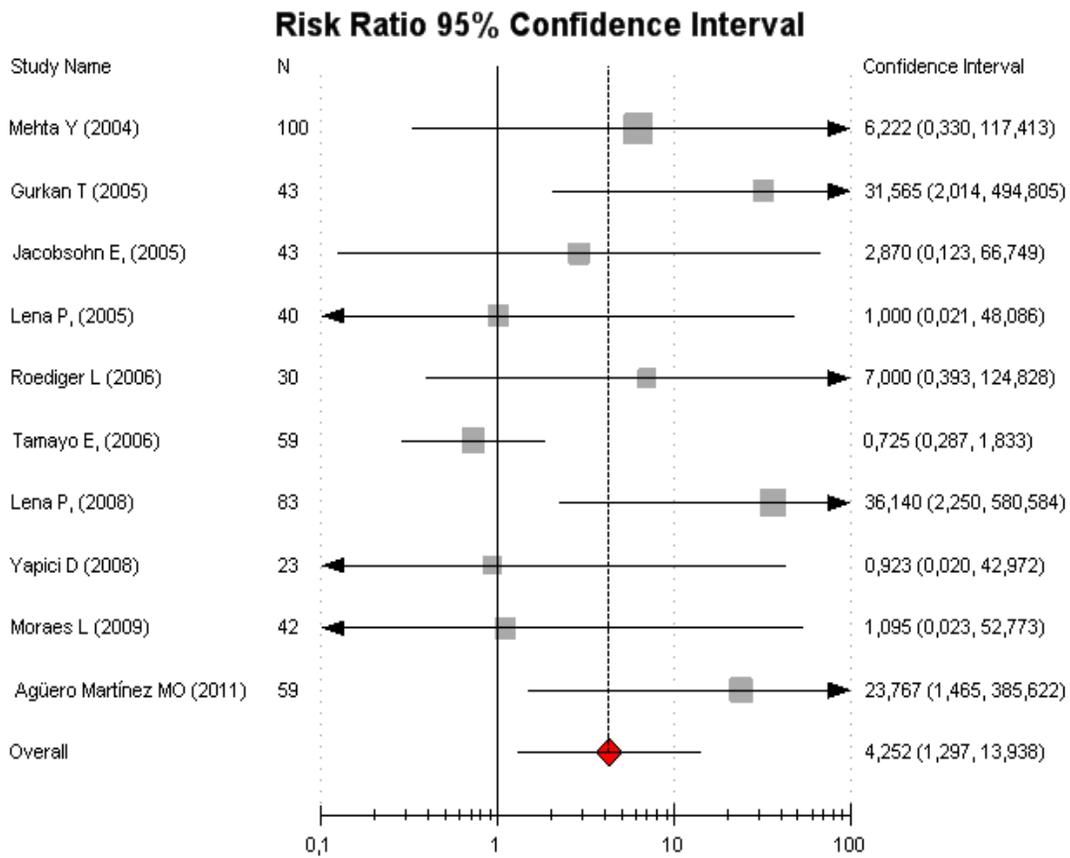


Gráfico 13. Gráfico *Forest* del Metanálisis de estudios que informan los efectos adversos relacionados con la administración de opioides por vía intratecal. GMOI frente al GC; Riesgo relativo global = 4,252; I de C del 95 %: (1,465 a 385,622).

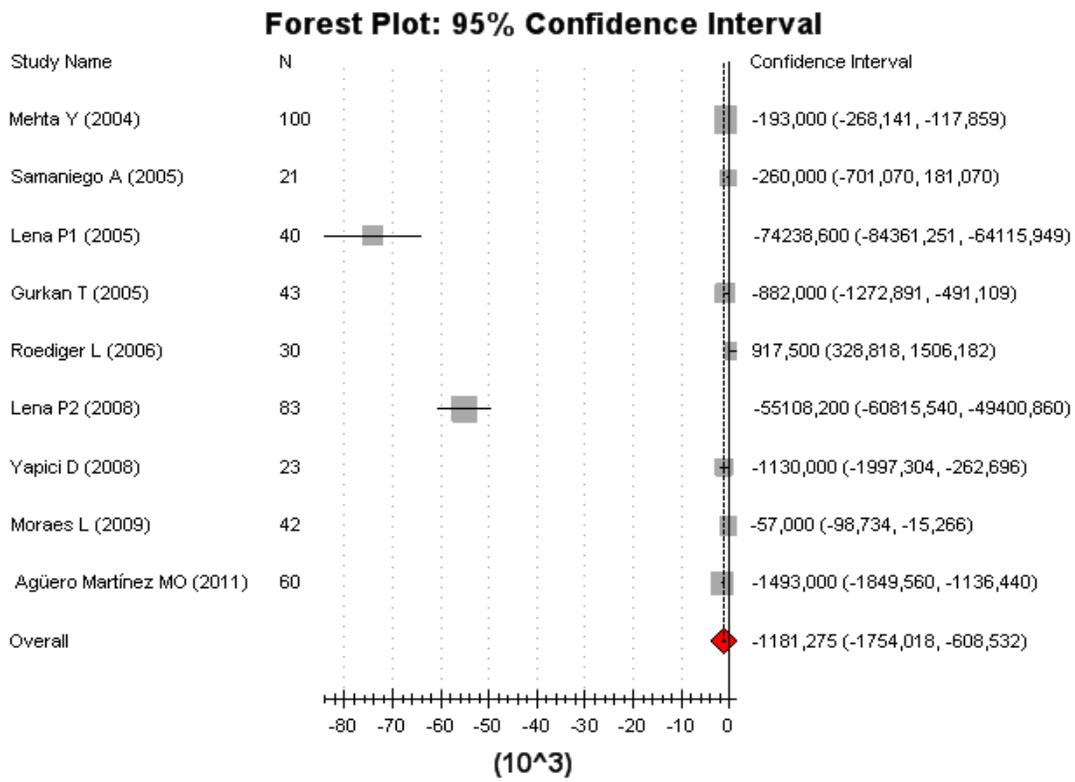


Gráfico 14. Gráfico *Forest* del Metanálisis de estudios que informan la dosis total de opioide que se utilizó durante el período intraoperatorio. GMOI frente al GC. Diferencia de medias global= -1 181,275; I de C del 95% (-1 754,018 a - 608,532).

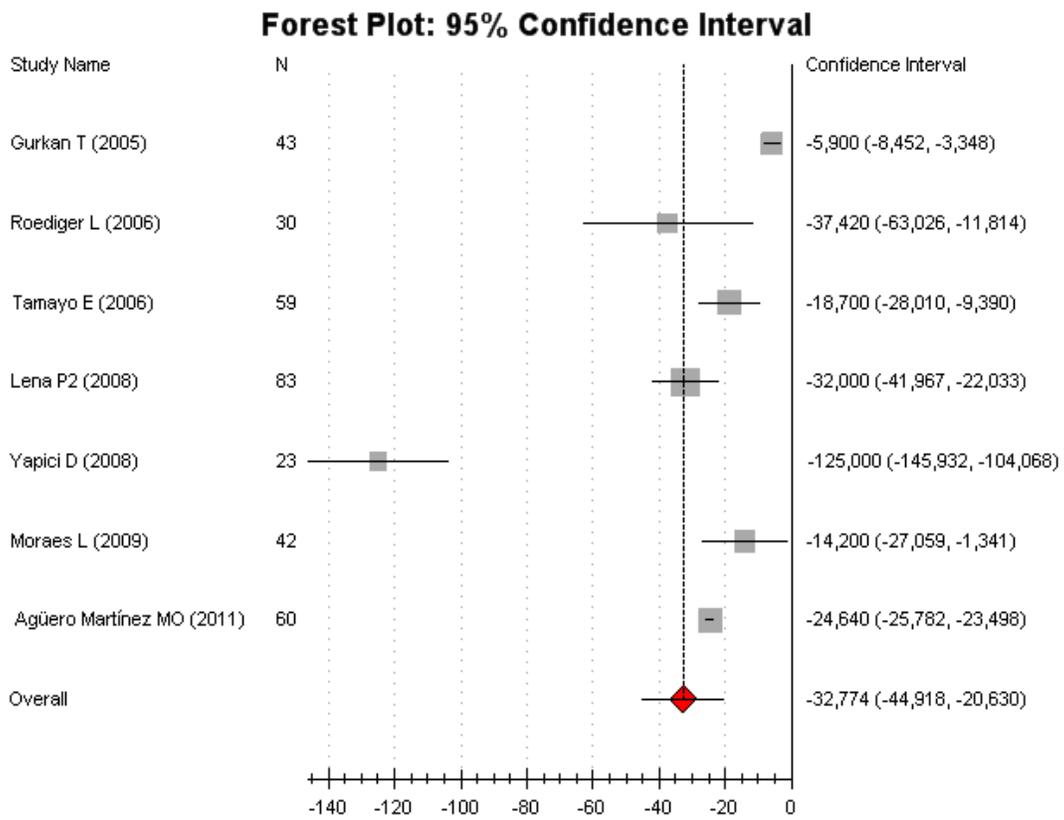


Gráfico 15. Gráfico *Forest* del Metanálisis de estudios que informan la dosis total de opioides que se utilizó durante el período postoperatorio. GMOI frente al GC. Diferencia de medias global= -32,774; I de C del 95% (-44,918 a -20,630).

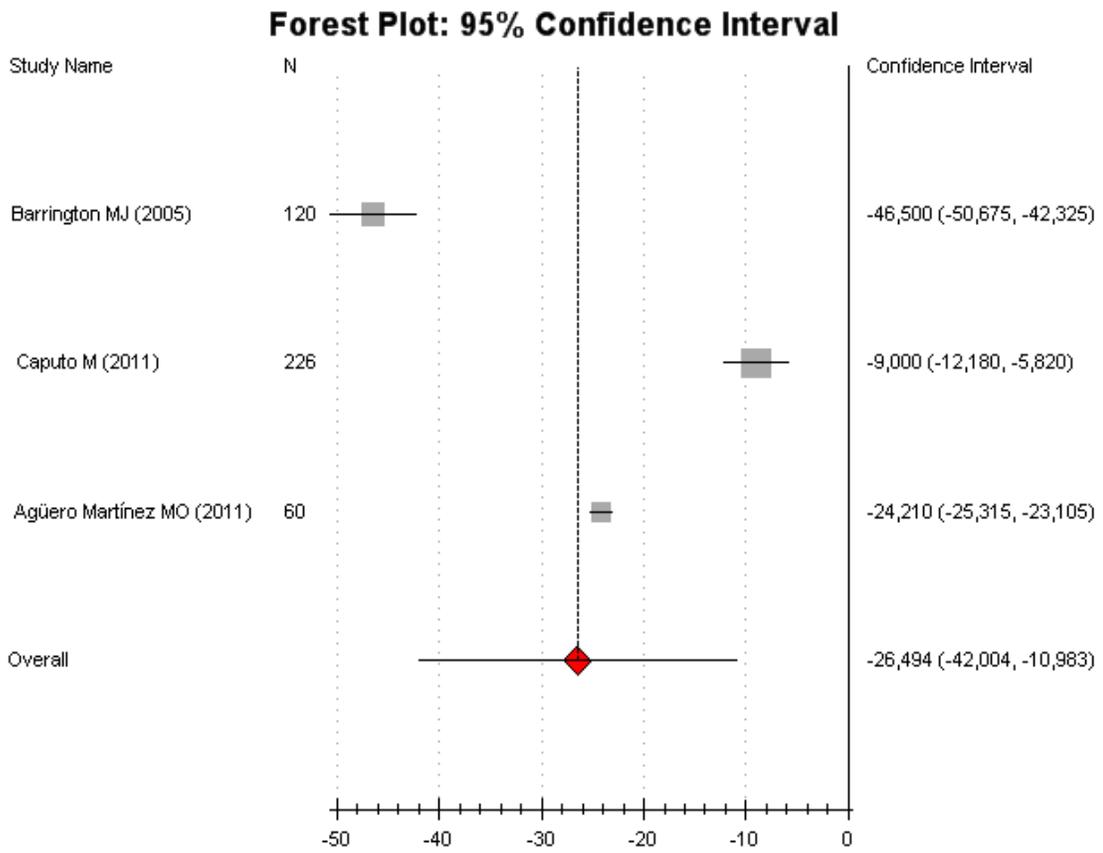


Gráfico 16. Gráfico *Forest* del Metanálisis de estudios que informan la dosis total de opioides que se utilizó durante el período postoperatorio. GMET frente al GC. Diferencia de medias= -26,494; I de C del 95% (-42,004 a -10,983).

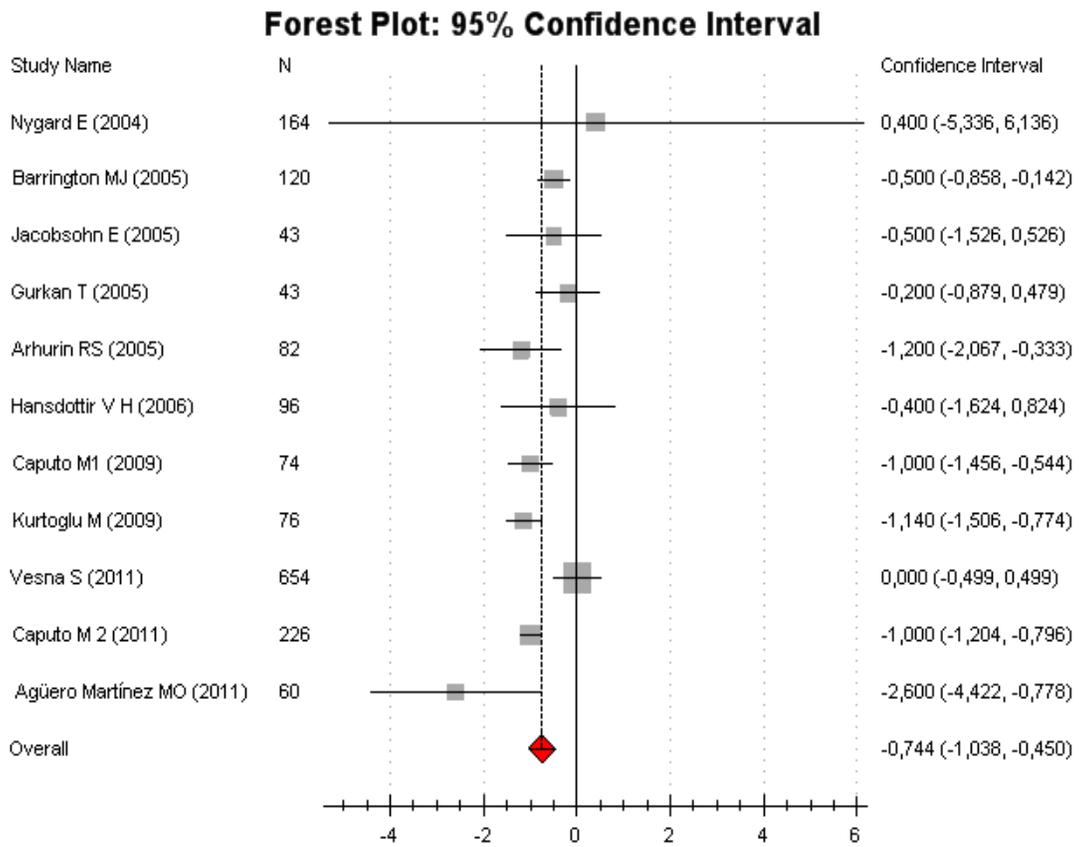


Gráfico 17. Gráfico *Forest* del Metanálisis de estudios que informan la estadía hospitalaria. GMET frente al GC. Diferencia de medias= -0,744; I de C 95% (-1,038 a -0,450).

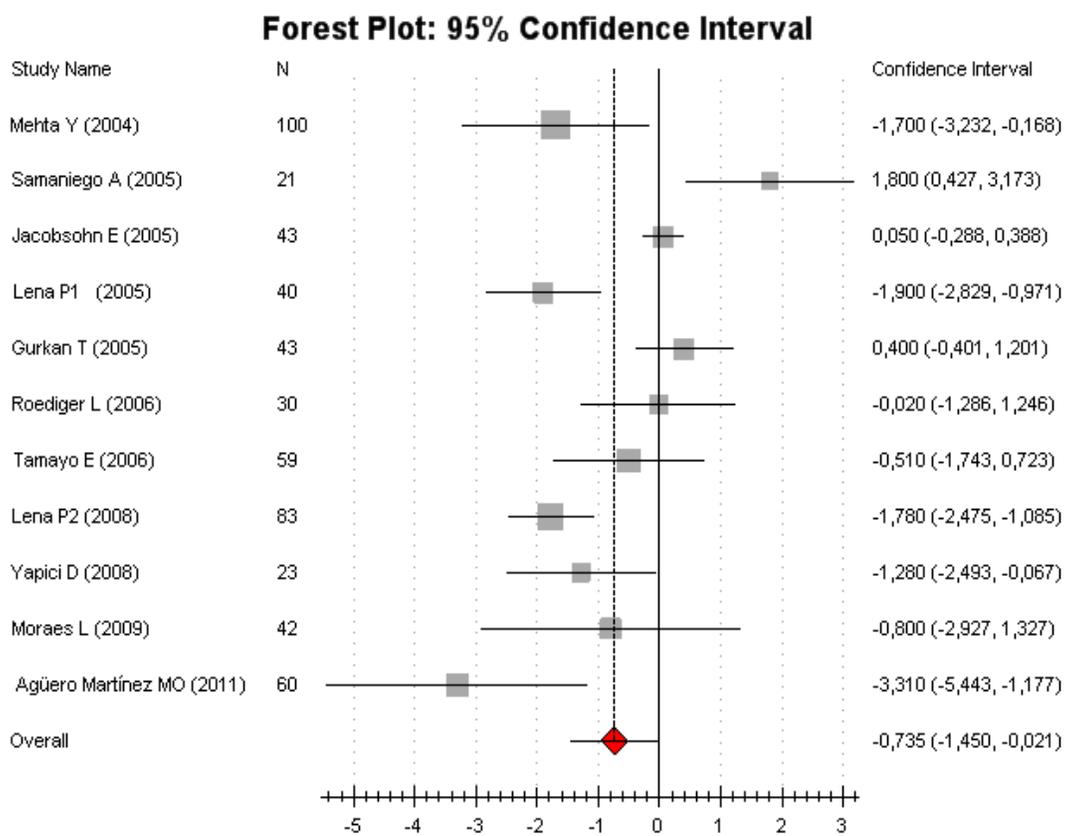


Gráfico 20. Gráfico *Forest* del Metanálisis de estudios que informan el tiempo de ventilación. GMOI frente al GC. Diferencia de medias= -0,735; I de C 95% (-1,450 a -0,021).

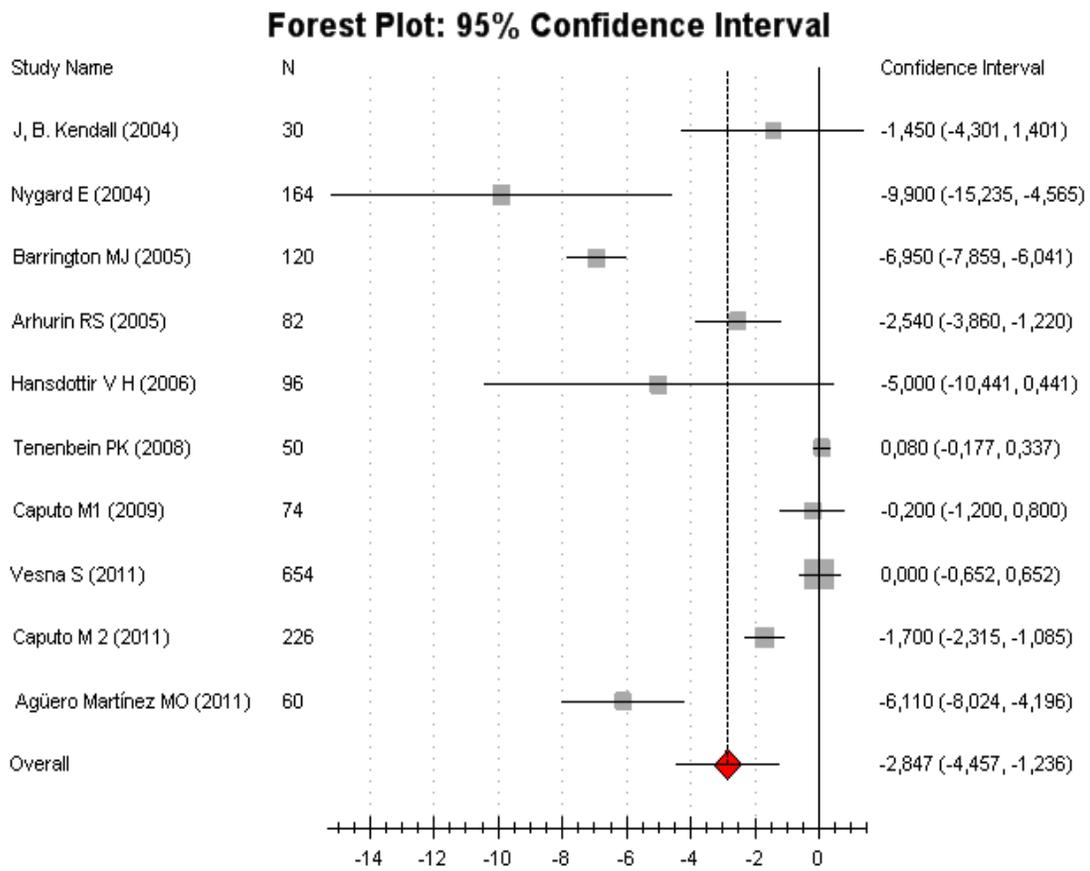


Gráfico 21. Gráfico *Forest* del Metanálisis de estudios que informan el tiempo de ventilación. GMET frente al GC. Diferencia de medias = - 2,847; I de C 95% (-4,457 a -1,236).

Tabla 17 Resumen del análisis de la sensibilidad para los datos cualitativos incluidos en los metanálisis.

Grupos	DR con todos			DR sin estudios con riesgo alto o moderado			RR con todos		RR sin estudios con riesgo alto o moderado	
	n	DR	I de C	n	DR	I de C	RR	I de C	RR	I de C
I. GMOI vs GC	6	-0,072	-0,155 a 0,010	4	-0,076	-0,173 a 0,022	0,679	0,431 a 1,069	0,674	0,419 a 1,085
II.GMOI vs GC	5	-0,157	-0,312 a -0,003	3	-0,254	-0,493 a -0,015	0,365	0,186 a 0,715	0,320	0,095 a 1,073
III.GMOI vs GC	10	0,167	0,044 a 0,290	7	0,146	0,029 a 0,264	4,252	1,30 a 13,94	6,996	2,171 a 22,544
I.GMET vs. GC	8	-0,108	-0,223 a 0,008	5	-0,092	-0,264 a 0,080	0,669	0,427 a 1,048	0,783	0,475 a 1,291
II.GMET vs GC	7	-0,034	-0,082 a 0,013	5	-0,033	-0,086 a 0,019	0,880	0,652 a 1,188	0,656	0,265 a 1,622

I. Complicaciones cardíacas; II. Complicaciones respiratorias; III. Complicaciones derivadas de la administración opioides por vía espinal.

DR: Diferencia de riesgos.

RR: Riesgo relativo

Tabla 18 Resumen del análisis de la sensibilidad para los datos cuantitativos incluidos en los metanálisis.

Grupos	Con todos los estudios			Sin estudios con riesgo alto o moderado de sesgos		
	Efecto*	Intervalo de confianza 95%		Efecto*	Intervalo de confianza 95%	
O.I**	-1 181,275	-1 754,018	-608,532	-9 166,615	-11 584,463	-6 748,767
GMOI vs GC	n=9			n=6		
O.P***	-30,604	-41,727	-19,481	-45,235	-66,756	-23,713
GMOI vs GC	n=8			n=5		
E.H****	-0,744	-1,038	-0,450	-0,689	-1,063	-0,315
GMET vs GC	n=11			n= 8		
E.UCI*** **	-2,152	-7,291	2,987	-5,452	-13,899	2,995
GMOI vs GC	n=4			n= 3		
E. UCI	-4,288	-9,299	0,723	-1,451	-5,881	2,979
GMET vs GC	n=6			n=4		
T.V*****	-0,735	-1,450	-0,021	-1,288	-2,216	-0,361
GMOI vs GC	n=11			n=7		
T.V	-2,847	-4,457	-1,236	-3,758	-6,135	-1,382
GMET vs GC	n=10			n=7		

\*Diferencia de medias; \*\*Opioide intraoperatorio; \*\*\*Opioide postoperatorio; \*\*\*\*Estadía hospitalaria, \*\*\*\*\*Estadía UCI; \*\*\*\*\*Tiempo de ventilación.