

Lesiones neurológicas durante la circulación extracorpórea: fisiopatología, monitorización y protección neurológica

L. SUÁREZ GONZALO^a, A. GARCÍA DE LORENZO Y MATEOS^b Y J.R. SUÁREZ ÁLVAREZ^c

Servicios de ^aAnestesiología y Reanimación, y ^bMedicina Intensiva. Hospital Universitario La Paz.
^cServicio de Medicina Intensiva. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.

La incidencia de lesiones neurológicas graves tras la cirugía cardíaca se ha establecido en un 6,1%: un 3,1% de lesiones focales y un 3% de lesiones difusas. Parece que su causa es multifactorial. Se ha conjeturado que ciertos factores preoperatorios, como la presencia de hipertensión, diabetes insulino-dependiente, la edad avanzada y la presencia de enfermedad cerebrovascular previa, se asociarían con la aparición de estas lesiones. Sin embargo, también se relaciona con factores intraoperatorios: el tipo de manejo ácido-base, el flujo sistémico durante la circulación extracorpórea (CEC), la presión de perfusión cerebral, el hematocrito durante la CEC, la duración de ésta, el control de las glucemias y la liberación de mediadores inflamatorios.

Aunque se han utilizado diversos métodos de protección neurológica durante la CEC, ninguno ha demostrado evitar completamente la aparición de estas lesiones. Habitualmente se emplea la hipotermia, la prevención del desprendimiento de placas de ateroma con ecocardiografía, la prevención de microembolismos con filtros y la hemodilución. Últimamente se han ensayado diversos fármacos con resultados dispares.

PALABRAS CLAVE: *circulación extracorpórea. cirugía cardíaca.*

NEUROLOGICAL LESIONS DURING EXTRACORPOREAL CIRCULATION: PHYSIOPATHOLOGY, MONITORING AND NEUROLOGICAL PROTECTION

The incidence of severe neurological injury after cardiac surgery is 6.1%: focal lesions account for 3.1% and diffuse lesions for 3%. The cause of these lesions is multifactorial. It has been speculated that certain preoperative factors such as hypertension, insulin-dependent diabetes, advanced age and previous cardiovascular disease could be associated with the development of neurological injury. However, intraoperative factors also play a role: the type of acid-base management, systemic flow during extracorporeal circulation (ECC), cerebral perfusion pressure, hematocrit during ECC, duration of ECC, glycemia regulation and release of inflammatory mediators.

Although several methods of neurological protection have been used during ECC, none of them completely prevents neurological injury. Usually, the methods employed are hypothermia, prevention of the release of atheroma plaques with echocardiography, prevention of microemboli with filters, and hemodilution. Several drugs have recently been tried with differing results.

KEY WORDS: *extracorporeal circulation, cardiac surgery.*

Correspondencia: Dr. Luis Suárez Gonzalo.
Marqués de Lozoya, 11, 10.º B. 28007 Madrid.

Manuscrito aceptado el 11-XII-2001.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, ante la disminución de la morbilidad y la mortalidad cardiológicas durante la

cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, se ha acrecentado el interés por las lesiones neurológicas que aparecen tras este tipo de cirugía.

Nos proponemos revisar de forma actualizada el tipo de alteraciones neurológicas y psicológicas que se producen durante la cirugía cardíaca, su epidemiología, los mecanismos fisiopatológicos que condicionan su aparición, así como el modo de monitorizar los parámetros cerebrales en este tipo de procedimientos quirúrgicos, los sistemas de protección neurológica y su aplicación durante la circulación extracorpórea.

La búsqueda bibliográfica se ha realizado a través de la base de datos electrónicos Medline (1966-2001) y la Cochrane Library (2001), a través de Internet.

LESIONES NEUROLÓGICAS DURANTE LA CIRUGÍA CARDÍACA

Los últimos años se han caracterizado por una mejora en los métodos de protección miocárdica durante la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (CEC), lo que se ha traducido en un claro descenso en la morbilidad y la mortalidad. Ello ha ocasionado un creciente interés por otros temas colaterales como la protección cerebral durante la CEC. Tras la cirugía cardíaca con CEC se ha descrito una incidencia de disfunción neuropsicológica en el 20-70% de los pacientes, registrándose lesiones neurológicas graves con accidente isquémico cerebral en el 2-5%^{1,2}. Por otra parte, las complicaciones neurológicas han llegado a convertirse en una de las principales causas de morbilidad y mortalidad asociadas con este tipo de cirugía. Más de un 20% del total de muertes relacionadas con la cirugía cardíaca son debidas a esta causa¹.

Aunque clásicamente se vio que las complicaciones neurológicas eran hasta dos veces más frecuentes en la cirugía valvular, en la que se abrían las cámaras cardíacas, en comparación con la cirugía de revascularización coronaria, estudios más recientes han evidenciado una mayor incidencia de complicaciones neurológicas en pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria (11%) frente a los pacientes de cirugía valvular (7%)³. La causa parece estar en relación con la reciente introducción de la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP), que permite que muchos pacientes coronarios sean operados en fases más avanzadas de su enfermedad. Esta incidencia se dispara a un 16,6% en aquellos pacientes en los que se realiza cirugía combinada valvular y coronaria⁴.

Recientemente Taggart et al⁵ pusieron en duda el concepto clásico que consideraba la CEC como la principal responsable del daño neurológico que aparecía tras la cirugía cardíaca. Estos autores comparaban la función neuropsicológica en pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria con CEC y sin CEC, antes de la cirugía, en el momento del alta y tres meses después, encontrando deterioros en las funciones cognitivas similares en ambos

grupos. Estos datos se han confirmado posteriormente en un estudio más amplio⁶. En cambio, otros autores han observado una tendencia a la disminución de las complicaciones neurológicas al realizar cirugía de revascularización coronaria sin CEC, aunque sin diferencias estadísticamente significativas^{7,8}. No obstante, no hay ningún trabajo hasta la fecha aleatorizado y prospectivo al respecto.

En un reciente estudio multicéntrico y prospectivo⁹ sobre 2.108 pacientes se establecieron dos categorías de daño neurológico: el tipo I, caracterizado por lesiones focales, estupor o coma, y el tipo II, en aquellos casos en los que aparecía deterioro de la función intelectual, disminución de la memoria o convulsiones. Del 6,1% de los pacientes que presentaron lesiones neurológicas, el 3,1% pertenecía al grupo I, y el 3,0%, al grupo II. Los pacientes con lesiones neurológicas tenían una mortalidad más alta (21% en el grupo I; 10% en el grupo II, y 2% en los pacientes sin lesiones neurológicas) y un tiempo de hospitalización más largo.

Lesiones neurológicas focales

La incidencia de infarto cerebral tras la CEC varía de un 2 a un 5%, incrementándose con la edad: de un 1% en pacientes entre los 51 y los 60 años hasta un 7% en los mayores de 75 años¹⁰.

El infarto cerebral suele ser evidente en cuanto el paciente despierta tras la cirugía. Un deterioro prolongado del estado de conciencia sugiere la existencia de infartos cerebrales múltiples. En la tomografía axial computarizada (TAC) cerebral aparecen pequeños infartos múltiples, habitualmente en la región parietooccipital o en el cerebelo, pero también en las regiones parasagitales de ambos hemisferios cerebrales. El factor de riesgo más importante de aparición de infarto cerebral tras la cirugía cardíaca es la embolización por placas de ateroma aórticas o burbujas de aire durante las maniobras de canulación o pinzamiento aórtico^{7,11}. Se ha utilizado el ecocardiograma transesofágico para localizar el punto óptimo de canulación y disminuir la incidencia de lesiones neurológicas¹².

Sin embargo, una peculiaridad de la lesión cerebral es que la localización puede ser más importante que su extensión¹³. Una lesión del hemisferio derecho debe ser tres veces mayor que una lesión del hemisferio izquierdo (dominante), en una localización anatómica homóloga, para ser evidente clínicamente. En modelos experimentales se ha visto que si se aumenta el flujo cerebral durante la CEC, se envían más émbolos al cerebro y se afecta la distribución de los mismos. Así, si la corteza cerebral es más activa metabólicamente durante el accidente embólico, las lesiones producirán alteraciones del comportamiento más evidentes que si afectan a la sustancia blanca subcortical¹³. Esto supone un problema añadido en la valoración y estudio de estas lesiones.

Las hemorragias cerebrales, al contrario que los infartos, son raras en el postoperatorio inmediato de

la cirugía cardíaca. Los estudios más amplios publicados no registran casos de hemorragia^{3,4,9}. En cambio, sí describen una alta incidencia de lesiones de nervios periféricos, hasta un 12% (el 58% de ellas eran lesiones del plexo braquial y el 42% restante, lesiones de otros nervios periféricos).

Daño neurológico difuso

La encefalopatía, caracterizada por la alteración del nivel de conciencia, con confusión y desorientación, acompañada con frecuencia por agitación, comportamiento paranoico y alucinaciones, corresponde a las lesiones de tipo II y puede llegar a afectar de un 18 a un 33% de los pacientes que se operan bajo CEC¹⁴. No obstante, estos cuadros se han descrito en un 9% de pacientes sometidos a otro tipo de cirugías¹⁵ y también en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI). Estos cuadros son especialmente comunes entre los ancianos y en pacientes con enfermedades metabólicas o renales. Suelen ser autolimitados y habitualmente mejoran con la resolución de la enfermedad, el apoyo familiar, la restauración del ritmo circadiano normal y la vuelta a su entorno natural.

La TAC suele ser normal en estos cuadros. En cambio, la resonancia nuclear magnética (RNM) puede evidenciar un edema cerebral difuso a las pocas horas del final de la cirugía, que tiende a resolverse en los días siguientes¹⁶.

Alteraciones cognitivas

De un 33 a un 83% de los pacientes experimentan dificultades cognitivas tras la cirugía cardíaca^{14,17}. Las funciones más frecuentemente afectadas son: memoria, capacidad de atención, concentración y ciertas habilidades motrices. En un estudio con 232 pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria a los que se realizó un estudio cognitivo preoperatorio, se objetivó un empeoramiento cognitivo en el 66% de los pacientes en el momento del alta hospitalaria (6,2 [2,3] días, con un rango de 3 a 21 días). En un 34% persistía a las 6 semanas de la intervención y en un 19,4% se mantenía a los 6 meses¹⁸. Estos datos han sido corroborados posteriormente en otro trabajo¹⁹.

FISIOLOGÍA CEREBRAL DURANTE LA CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

Según el principio de Fick, el consumo metabólico de oxígeno cerebral (CMRO₂) es el producto del flujo sanguíneo cerebral (FSC) por la diferencia entre el contenido arterial y venoso de oxígeno en el cerebro (CaO₂ y CvO₂). Por tanto, existe una relación directa entre el FSC y el CMRO₂.

$$CMRO_2 = FSC \times (CaO_2 - CvO_2)$$

El cerebro tiene la capacidad de mantener el FSC

a pesar de los cambios en la presión arterial media (PAM). Este fenómeno se denomina autorregulación. Entre unos límites de PAM de 50-140 mmHg no hay variaciones significativas del FSC, en tanto permanezca constante el CMRO₂¹ (fig. 1).

Si la PAM desciende por debajo de 50 mmHg, el FSC resulta gravemente comprometido, y si la PAM se eleva por encima del límite superior de autorregulación, el FSC se eleva rápidamente causando distensión o rotura de los vasos sanguíneos cerebrales, con edema cerebral o hemorragias graves¹.

El FSC normal en adultos sanos es de 50 ml/100 g/min, y el CMRO₂ oscila entre 3,4 y 3,5 ml/100 g/min. Durante la cirugía cardíaca con CEC en hipotermia, la anestesia *per se* origina un descenso del 50% del FSC; posteriormente, tras la entrada en CEC y secundariamente a la hemodilución aguda, aumenta el FSC a sus valores iniciales y, por último, por la hipotermia, desciende de nuevo un 50%.

El CMRO₂, en cambio, se reduce a 1,5-2,0 ml/100 g/min antes de entrar en CEC (efecto de la anestesia *per se*), sin que se vea afectado por la hemodilución. El CMRO₂ disminuye exponencialmente con los descensos de temperatura (aproximadamente un 7% por cada grado centígrado que desciende la temperatura corporal) en la zona más lineal de la curva entre los 27 y los 37 °C de temperatura corporal.

El FSC se mantiene durante la CEC a través del flujo de la máquina de CEC. Durante la CEC se mantiene la autorregulación flujo-presión¹, por lo que, si el flujo de la máquina mantiene una adecuada PAM, el FSC no se verá afectado durante la CEC.

Existen dos tipos de flujo de las máquinas de CEC: flujo pulsátil y no pulsátil. Este último reduce el FSC y el CMRO₂ de forma independiente y genera disfunción de la microvasculatura cerebral¹. El

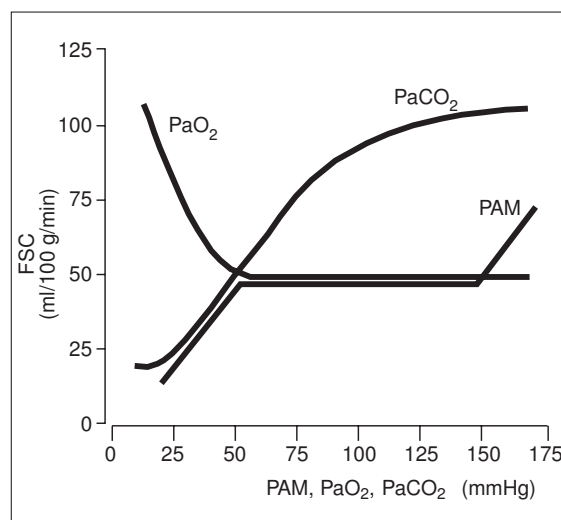


Figura 1. Curvas de autorregulación cerebral. FSC: flujo sanguíneo cerebral; PAM: presión arterial media.

flujo pulsátil, en cambio, puede minimizar estas alteraciones de la microcirculación cerebral durante la CEC, habiéndose obtenido beneficios en el pH cerebral, PaCO₂, y PaO₂, cuando se comparó²⁰ con el flujo no pulsátil con flujos de 25 ml/kg/min. En casos de perfusiones con flujos bajos o con tiempos largos de perfusión, sería preferible la asistencia pulsátil²⁰ frente a la no pulsátil.

Efecto de las diversas variables fisiológicas sobre el FSC y el CMRO₂

El FSC varía linealmente con la presión arterial de CO₂ (PaCO₂) en un rango de 20-80 mmHg. En la tabla 1 se recoge el efecto de las diversas variables fisiológicas sobre el FSC.

Efecto de los agentes anestésicos sobre el FSC y el CMRO₂

Los agentes anestésicos y la profundidad anestésica afectan al FSC y al CMRO₂. El fentanilo y sufentanilo reducen ligeramente ambos parámetros, manteniendo intacta la autorregulación cerebral²¹. El midazolam reduce el FSC y el CMRO₂ de manera dependiente de la dosis, al igual que los barbitúricos, que a su vez aumentan las resistencias cerebrovasculares²¹. Los anestésicos por vía inhalatoria reducen el CMRO₂, pero aumentan el FSC²², considerándose que producen abolición de la autorregulación metabólica. A concentraciones bajas (dos veces la concentración alveolar mínima) inducen un electroencefalograma (EEG) isoelectrico¹⁷. El óxido nítrico también aumenta el FSC, alcanzando una meseta a partir de una concentración del 30%²³, si bien no se emplea habitualmente durante la cirugía cardíaca por su efecto inotrópico negativo.

Efecto de otros fármacos no anestésicos sobre el FSC y el CMRO₂

Si la PAM se mantiene dentro de los límites de la autorregulación, la utilización de vasoconstrictores y catecolaminas tiene poco efecto sobre el FSC y el

CMRO₂¹.

En cuanto a los vasodilatadores, se ha objetivado que el nitroprusiato no tiene efecto directo como vasodilatador cerebral durante la circulación extracorpórea con hipotermia moderada y anestesia con fentanilo²⁴. La nitroglicerina a las dosis utilizadas habitualmente para la isquemia miocárdica carece de efecto sobre el FSC o el CMRO₂¹ cuando la PAM se mantiene en los límites de la autorregulación.

FACTORES RELACIONADOS CON LA APARICIÓN DE DAÑO NEUROLÓGICO TRAS LA CIRUGÍA CARDÍACA

Categorizaremos los factores relacionados con la aparición de daño neurológico durante la cirugía cardíaca en dos grandes grupos: preoperatorios e intraoperatorios.

Factores clínicos preoperatorios

Hipertensión

La hipertensión incontrolada provoca un desplazamiento de la autorregulación del FSC a valores más elevados de PAM. Este proceso se desarrolla progresivamente en el tiempo, por lo que los pacientes toleran bien la hipertensión¹. El tratamiento antihipertensivo prolongado, especialmente en pacientes jóvenes, puede revertir esta adaptación a la hipertensión²⁵. La autorregulación presión-flujo vuelve a la normalidad después de varias semanas de tratamiento en pacientes hipertensos. No se sabe si estos cambios también son reversibles en pacientes ancianos²⁵. En éstos se debe mantener una alta presión de perfusión, durante la CEC, para garantizar una perfusión cerebral adecuada. Hay algún estudio que demuestra que la hipertensión es un factor predictor de la aparición de lesiones neurológicas difusas en pacientes sometidos a CEC⁹, debido a la hipotensión relativa que se produce durante la CEC, entrando en una zona de PAM donde se pierde la autorregulación, disminuyendo linealmente el FSC al disminuir la presión²⁶.

Diabetes insulino dependiente

Los pacientes diabéticos insulino dependientes, sometidos a CEC, tienen disfunción de la autorregulación entre el flujo y el metabolismo²⁷. Croughwell et al²⁷ demostraron que, en la fase de recalentamiento, los pacientes diabéticos eran incapaces de elevar el FSC, aumentando la extracción de oxígeno, al contrario que los no diabéticos.

Edad

La edad es uno de los principales factores de riesgo de presentación de lesiones neurológicas tras cirugía cardíaca^{9,10} y está asociada con disminuciones tanto del FSC como del CMRO₂. En cambio, la res-

TABLA 1. Efecto de las variables fisiológicas

Variable	Efecto sobre el FSC
↓ PaCO ₂	↓
↑ PaCO ₂	↑
↓ PaO ₂ (≤ 50 mmHg)	↑
↑ PaO ₂	↔ o ↓
↓ Viscosidad sanguínea	↑
↑ PAM (50-150 mmHg)	↔
↑ PIC	↓
↑ PVC	↓
↑ Gasto cardíaco	↔

PAM: presión arterial media; PVC: presión venosa central; PIC: presión intracraneal; PaO₂: presión parcial arterial de oxígeno; PaCO₂: presión parcial arterial de dióxido de carbono.

puesta de la circulación cerebral a los cambios de la presión arterial y de la PaCO₂ no parece estar afectada²⁸. Se desconoce el mecanismo por el cual aumenta el riesgo de lesión neurológica con la edad, pero parece relacionarse con la aparición de microémbolos, presencia de enfermedad cerebrovascular y alteraciones en la autorregulación cerebral¹. Algunos autores dudan de esta relación entre la edad y una mayor incidencia de daño neurológico²⁹.

Enfermedad cerebrovascular previa

Aunque se sabe que la presencia de enfermedad cerebrovascular previa, de accidentes isquémicos transitorios o de estenosis carotídea son importantes factores de riesgo⁹, no se ha logrado establecer un modo de mejorar el FSC en estos pacientes durante la CEC.

Se ha observado que la presencia de enfermedad isquémica cerebral previa altera los mecanismos de autorregulación cerebral. Pacientes con pequeños infartos cerebrales son incapaces de aumentar su FSC de forma compensadora durante la CEC³⁰.

Factores clínicos intraoperatorios

Temperatura

El descenso de temperatura reduce considerablemente el FSC y el CMRO₂. Se sabe que, de todos los factores que son manipulados durante la CEC (PPC, flujo de la bomba, PaCO₂ y temperatura), es la temperatura el que más influencia tiene sobre el FSC³¹.

La hipotermia se utiliza como protección neurológica durante la CEC al reducir el metabolismo cerebral en un 7% por cada grado centígrado de descenso.

Debido a que la hipotermia disminuye el CMRO₂ y la autorregulación del FSC está acoplada al metabolismo, la hipotermia también reduce el FSC. La reducción del FSC es lineal, mientras que la del CMRO₂ es exponencial³¹. La relación FSC/CMRO₂ aumenta al descender la temperatura, por lo cual en hipotermia moderada el FSC abastece con amplitud las necesidades metabólicas del cerebro³¹. En hipotermia moderada, la autorregulación presión-flujo se mantiene intacta.

En cambio, cuando se aplica hipotermia profunda a 15-20 °C, se observa un aumento en la relación FSC/CMRO₂ y una pérdida de la autorregulación presión-flujo³¹.

Aunque la hipotermia ofrece protección contra la isquemia global, no siempre está presente en los períodos de mayor riesgo embolígeno (clampaje aórtico, canulación aórtica). No está claro su posible efecto protector frente a la isquemia focal¹.

Manejo ácido-base. Ventajas e inconvenientes de los métodos alfa-stat y pH-stat

En hipotermia moderada se produce un aumento

de la solubilidad del dióxido de carbono en soluciones acuosas. Por ello, la PaCO₂ arterial disminuye un 4,5% y el pH aumenta 0,015 unidades por cada grado centígrado que desciende la temperatura corporal¹. Cuando se analizan a bajas temperaturas los gases arteriales, el resultado global es un descenso de la PaCO₂ y un aumento del pH ("alcalosis respiratoria").

Existen dos métodos para mantener el equilibrio ácido-base durante la CEC¹. Hasta el comienzo de los años ochenta se intentaba corregir esta "alcalosis" introduciendo CO₂ al paciente, a través de la máquina de CEC, para mantener un pH de 7,4 (método *pH-stat*). Actualmente se considera que esa "alcalosis respiratoria" es normal en hipotermia y no se corrige la PaCO₂, dejándola evolucionar libremente (método *alfa-stat*). El manejo con el método *alfa-stat* añade las ventajas de mantener el pH intracelular cerebral en valores más normales, proteger la neutralidad intracelular electroquímica y mejorar la eficiencia de la función enzimática intracelular³².

¿Qué método es preferible durante la cirugía cardíaca cerebral? Depende. Hay varias causas que aconsejan la utilización del método *pH-stat* durante la parada circulatoria total con hipotermia profunda. El método *pH-stat* favorece el enfriamiento cerebral, debido probablemente a un aumento del FSC³³, y prolonga el intervalo desde el comienzo de la parada circulatoria total, hasta la reducción de las reservas de oxígeno cerebral. En hipotermia profunda a 17 °C, el método *pH-stat* reduce el consumo de oxígeno cerebral un 30-40% más que el método *alfa-stat*³⁴. Por el contrario, se ha evidenciado que en adultos sometidos a CEC con hipotermia moderada a 27 °C es preferible el método *alfa-stat*³², ya que el pronóstico neurológico y psicológico es ligeramente mejor¹⁷. No se conoce el mecanismo.

Flujo sistémico durante la circulación extracorpórea

El flujo sistémico durante la CEC se ajusta mediante la máquina de CEC, en función de la superficie corporal, el grado de hipotermia y la adecuada perfusión orgánica, evaluada por el consumo de oxígeno global, los gases arteriales y el equilibrio ácido-base⁴⁹. Aunque habitualmente el flujo de la máquina de CEC se mantiene en un rango entre 1,6-2,4 l/min/m² (40-70 ml/kg/min), no hay un acuerdo general sobre el nivel de flujo óptimo para mantener una perfusión cerebral adecuada en todas las situaciones clínicas¹.

Presión de perfusión cerebral (PPC)

Asumiendo que la presión venosa central es 0 mmHg durante la CEC, y que la presión intracraneal es constante y normal, los cambios en la presión arterial media se correlacionarán directamente con los cambios en la PPC. Se ha demostrado que la autorregulación presión-flujo permanece intacta con una

presión arterial media de 30 mmHg si se mantiene el equilibrio ácido-base por el método *alfa-stat*³⁵. Dado que el transporte y el consumo de oxígeno en el cerebro tienen más importancia que la PPC en la mayoría de los pacientes durante la CEC, no sería necesaria la práctica habitual de mantener una presión de perfusión superior a 50 mmHg, utilizando vasoconstrictores³⁵, exceptuando a aquellos pacientes con alteración de la autorregulación (hipertensos, diabéticos insulino-dependientes, entre otros) o enfermedad cerebrovascular grave, al desconocerse el rango inferior de PPC que determinaría cambios en el FSC.

Hemodilución

La viscosidad de la sangre influye en el FSC a través de la ecuación de Hagen-Poiseuille, según la cual el flujo sanguíneo es inversamente proporcional a la viscosidad. Durante la CEC, la hemodilución disminuye la viscosidad, aumentando el FSC¹ y permitiendo contrarrestar el aumento del flujo secundario a la aplicación de la hipotermia.

Sin embargo, es muy difícil establecer un "hematócrito óptimo" durante la CEC para asegurar un transporte de oxígeno y una reología sanguínea óptimas para la microcirculación.

Duración de la circulación extracorpórea

El efecto del tiempo de CEC sobre la perfusión cerebral es motivo de controversia. Aunque se ha observado una disminución del FSC en relación con el tiempo de CEC³², esta disminución no se acompaña de una reducción paralela en el CMRO₂, lo que indica que la capacidad del FSC para adaptarse a las demandas metabólicas disminuye con la duración de la CEC³⁶. En un estudio clínico reciente, el tiempo de CEC se correlacionaba directamente con la aparición de infartos cerebrales tras la cirugía⁴.

Tratamiento de la glucemia

Aunque los valores globales de glucemia no afectan directamente al FSC o al CMRO₂ durante la CEC, la presencia de hiperglucemias en el momento de la isquemia neuronal podría aumentar el daño cerebral¹. Cuando la demanda celular de oxígeno supera al aporte, se produce conversión anaeróbica de la glucosa a lactato. Algunos modelos experimentales de isquemia global han demostrado aumento del daño isquémico inducido por la glucosa³⁷.

La cirugía cardíaca con CEC se asocia con una inhibición de la secreción de insulina e hiperglucemia³⁸, lo que, sumado al riesgo de isquemia cerebral global o focal, convertiría el mantenimiento de la glucemia en límites normales en un objetivo prioritario. De todas formas, tampoco se ha podido demostrar convincentemente la asociación entre hiperglucemia y daño neurológico durante la CEC. Metz

y Keats³⁹ compararon la utilización de glucosa al 5% en la solución de cebado de la máquina de CEC, frente a soluciones sin glucosa. Aunque las glucemias eran tres o 4 veces superiores utilizando glucosa, no pudo demostrarse un aumento de la incidencia de lesiones neurológicas. Existen opiniones dispares sobre el control exhaustivo de la glucemia intraoperatoria durante la CEC. Hay autores a favor⁴⁰ y en contra⁴¹.

Los diabéticos insulino-dependientes pierden el equilibrio normal entre el flujo sanguíneo cerebral y el metabolismo durante la CEC con hipotermia y tendrían un riesgo elevado de isquemia ante bajas presiones de perfusión o bajos flujos¹.

Liberación de mediadores inflamatorios

Recientemente se ha planteado que la liberación de mediadores inflamatorios durante la CEC, provocando en ocasiones un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, estaría relacionada con la aparición de daño neurológico tras la cirugía cardíaca, al aparecer edema cerebral por cambios en la permeabilidad de la membrana hematoencefálica⁴².

Sin embargo, un estudio clínico fue incapaz de demostrar relación entre los valores de interleucina 6, factor del complemento C4 y marcadores de la fibrinólisis con la aparición de deterioro neuropsicológico⁴³.

MONITORIZACIÓN CEREBRAL Y SU APLICACIÓN DURANTE LA CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA

Monitorización del FSC

Método indirecto de Kety-Schmidt

Es el método clásico de referencia¹. Se basa en el principio de Fick. Requiere la administración de un marcador difusible, inerte e insoluble (¹³³xenón, óxido nitroso). Cuanto mayor es el FSC, menor es el tiempo que tardan en equilibrarse las concentraciones arteriales y venosas del marcador utilizado.

Método del aclaramiento del ¹³³xenón

Es un método simple y no invasivo, que se utiliza habitualmente para realizar las mediciones del FSC durante la CEC. Se ha comparado, con resultados positivos, con el método de Kety-Schmidt⁴⁴. Consiste en la inyección de ¹³³xenón en la circulación arterial. El FSC se calcula a partir del aclaramiento de partículas gamma del cerebro.

Doppler transcraneal

Se utiliza para valorar la circulación de los gran-

des vasos intracraneales¹¹¹ mediante el principio Doppler. Nuttall et al⁴⁵ observaron durante la CEC que los cambios en la velocidad del FSC no se correlacionaban con los métodos convencionales de medición.

Mediciones en la diferencia del contenido arteriovenoso de oxígeno (AVDO₂)

Es la auténtica medición metabólica, determinada por la fórmula:

$$AVDO_2 = CMRO_2 / FSC$$

Los cambios en la extracción de oxígeno se reflejan en los cambios de la saturación arteriovenosa de la oxihemoglobina. La extracción cerebral normal de oxígeno es del 31,6%⁴⁶.

Monitorización de la saturación venosa de oxígeno en el bulbo de la yugular (SjvO₂)

La relación FSC/CMRO₂ es proporcional a la SjvO₂⁴⁷. Los valores normales oscilan entre el 54 y el 75%⁴⁷. Se comenzó a monitorizar durante la CEC en 1992, observándose desaturación en la SjvO₂ por debajo del 50% en la fase de recalentamiento en el 17-84% de los pacientes⁴⁸⁻⁵². Esta desaturación llegó a asociarse con la aparición de disfunciones neuropsicológicas en el cuarto día del postoperatorio⁵⁰. No obstante, esta relación no ha podido demostrarse en un estudio posterior⁵³ en el que se valoraba el comportamiento cognitivo de los pacientes a los tres meses de la intervención. Se ha visto en pacientes con pequeños infartos cerebrales previos a la cirugía que estas desaturaciones eran significativamente mayores que en pacientes sin infarto cerebral previo⁵⁴.

Se ha conjeturado que la causa de esta desaturación durante el recalentamiento residiría en una falta de acoplamiento entre el FSC y el CMRO₂, probablemente por un aumento del CMRO₂ en esta fase, sin una compensación adecuada en el FSC^{48,49,55}. Sin embargo, recientemente han surgido otras posibles explicaciones, como la caída de la presión de perfusión que se produce durante la fase de recalentamiento⁵⁶; o bien, por la hemodilución, la vasoconstricción secundaria a la hipocapnia y el desplazamiento a la izquierda de la curva de disociación de la oxihemoglobina durante la alcalosis y la hipotermia⁵⁷. Dexter y Hindman⁵⁷ proponían que, durante la hipotermia estable, el aumento en la SjvO₂ no representaría una reducción en el CMRO₂ con un exceso en el FSC, sino la incapacidad para mantener los requerimientos metabólicos, debido a un aumento de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. La reducción de la SjvO₂ en el recalentamiento no representaría necesariamente isquemia, por el contrario reflejaría la facilidad del oxígeno para ser transferido de la hemoglobina al cerebro. Sin embargo, Sapire et al⁵¹ ponen en duda esta hi-

pótesis, ya que ellos observaron un aumento en la producción de lactato en un 58% de sus pacientes durante el recalentamiento, lo que apunta a un aporte inadecuado de oxígeno al cerebro, más que un desplazamiento de la curva de disociación de la hemoglobina, reforzado además porque ningún paciente presentaba aumento del lactato durante la fase de hipotermia.

No se ha establecido la utilidad real de la monitorización de la SjvO₂ durante la cirugía cardíaca⁵⁸ y, de hecho, no se monitoriza de forma habitual en todos los pacientes.

Monitorización de la saturación cerebral mediante espectroscopia cercana al infrarrojo (NIRS)

Es un método no invasivo que, mediante la absorción de luz a diferentes longitudes de onda en el rango cercano al infrarrojo, permite monitorizar las concentraciones en el tejido cerebral de oxihemoglobina, desoxihemoglobina, hemoglobina total y saturación de oxígeno de la hemoglobina^{12,59}. Sin embargo, tiene varias limitaciones: la saturación cerebral que mide es una saturación mixta, arterial y venosa, fundamentalmente de pequeños vasos⁵⁹, y por tanto no aporta información precisa y cuantitativa de la saturación venosa cerebral⁶⁰.

Sólo un estudio observaba una buena correlación durante la CEC entre ambos métodos en la mayoría de los pacientes⁵¹, mientras que en el resto de los casos la correlación era muy pobre⁶¹.

Marcadores bioquímicos

S-100β

Es una proteína de las células de la glía, ligada al calcio, cuya presencia en el plasma indicaría daño neuronal y aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica². Se ha observado que alcanza un pico máximo al final de la CEC, con una vida media de eliminación de 130 min. Sus valores son superiores en la cirugía de revascularización coronaria con CEC frente a la misma cirugía sin CEC^{62,63}, y también en la cirugía valvular comparada con la revascularización coronaria².

Jonsson et al⁶⁴ observaron en 515 pacientes que la aparición de daño neurológico tras la CEC no se correlacionaba con la elevación temprana de la S-100β, pero sí con los ascensos que aparecían entre las primeras 5 y 48 horas, tras la finalización de la cirugía.

Enolasa específica neuronal

Es la subunidad γ de la enolasa, presente en el citoplasma neuronal, pero también en los eritrocitos y plaquetas, que se eleva en caso de hemólisis². Aunque sus concentraciones se incrementan durante la CEC en la mayoría de los pacientes, esa persistencia tras las primeras 24 h del postoperatorio se asocia

con la aparición de déficit neurológico^{65,66}.

PROTECCIÓN NEUROLÓGICA DURANTE LA CIRUGÍA CARDÍACA

No farmacológicos

Hipotermia

Un descenso de la temperatura de 10 °C origina un descenso en el consumo de oxígeno cerebral de un 68%. Aunque la hipotermia y la anestesia general reducen el CMRO₂, ambas actúan de forma independiente, siendo la hipotermia la que aporta una protección cerebral más significativa frente a la anoxia¹. Se sabe que, al menos, parte del efecto neuroprotector de la hipotermia se debe a su acción sobre los mediadores de la isquemia⁶⁷.

A principios de los años noventa se introdujeron las técnicas de cardioplejía hemática caliente continua en la cirugía de revascularización coronaria, operando en normotermia (33-35 °C) por sus beneficios sobre la función miocárdica⁶⁸⁻⁷⁰. En un estudio prospectivo⁶⁹ de 1.732 pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria y aleatorizados a CEC en normotermia o hipotermia, se observó una disminución de la presentación de bajo gasto y menores valores de isoenzimas cardíacas en el grupo de la normotermia, con una incidencia similar de infartos cerebrales en ambos grupos (el 1,6% en normotermia frente al 1,5% en hipotermia). Esto se ha confirmado en un estudio posterior con 2.585 pacientes, pero en este caso con la limitación de un diseño retrospectivo y no aleatorizado⁷⁰. En cambio, otro estudio⁷¹ con 1.001 pacientes aleatorizados, aunque demostraba mejor protección miocárdica en el grupo de la cardioplejía caliente, encontró una tasa de infartos cerebrales significativamente mayor en el grupo de la normotermia frente a la hipotermia (un 3,1 frente a un 1,0%). La explicación puede residir en que la población de este trabajo reunía más factores de riesgo neurológico, con mayor incidencia de pacientes diabéticos y/o con patología carotídea. Sin embargo, hay más evidencias a favor de la seguridad de la cirugía en normotermia, desde el punto de vista neurológico^{72,73}.

Prevención del desprendimiento de placas de ateroma

Cada día parece más evidente la asociación de arteriosclerosis de la aorta ascendente con la aparición de infartos cerebrales en el postoperatorio, debidos al desprendimiento de las placas de ateroma durante las maniobras de canulación⁷⁴. Hay estudios que resaltan la importancia de la ecocardiografía epiaórtica en la búsqueda de los lugares óptimos de canulación en este tipo de pacientes¹². Utilizando incluso otros lugares alternativos de

abordaje vascular (arteria axilar o subclavia), se logra disminuir la incidencia de infartos cerebrales¹².

Prevención de microembolismos aéreos

Si bien el embolismo aéreo masivo durante la CEC es una incidencia muy rara, aumenta la evidencia clínica y experimental de que el embolismo cerebral por microburbujas de aire es común y podría asociarse con las lesiones neurológicas difusas, de forma dependiente de la dosis⁷⁵. En un estudio sobre 374.819 intervenciones de cirugía extracorpórea hubo 429 casos de embolismo aéreo masivo, que causó daño neurológico permanente a 61 pacientes y otros 92 fallecieron⁷⁶.

Según Kol et al⁷⁷, en caso de sospecha de embolismo aéreo masivo durante la CEC, el paciente debe ser tratado con oxígeno hiperbárico lo más rápidamente posible, incluso antes de la aparición de síntomas neurológicos.

Otra posibilidad preventiva es la utilización de filtros en la línea arterial con el objetivo de atrapar las microburbujas y microagregados plaquetarios⁷⁸, con lo que disminuye el número de embolismos aéreos detectados por Doppler transcraneal y mejora el pronóstico neuropsicológico⁷⁹.

Hemodilución

La hemodilución isovolémica moderada mejora el pronóstico neurológico de la isquemia focal y global, mediante la reducción del hematócrito, máximo responsable de la viscosidad sanguínea⁸⁰.

Perfusión cerebral durante la parada circulatoria total con hipotermia profunda

Se puede realizar perfusión cerebral retrógrada y anterógrada. La perfusión cerebral retrógrada, con hipotermia profunda y parada circulatoria total, consiste en la perfusión continua a través de la cava superior de suero frío con la idea de favorecer el aporte nutricional y garantizar el metabolismo cerebral durante la parada circulatoria total^{81,81}. No se ha podido demostrar que disminuya realmente la incidencia de lesiones neurológicas⁸¹.

La perfusión cerebral selectiva anterógrada se realiza canulando ambas arterias carótidas, comunes e innominadas, y perfundiendo sangre con otra bomba independiente. Permite hacer parada circulatoria total a 25 °C, prolongando el "tiempo de seguridad neurológica" de la parada total. Varios estudios demuestran una reducción de las complicaciones cerebrales^{82,83}.

Farmacológicos

Barbitúricos

Actúan disminuyendo el CMRO₂ y el FSC, sobre el metabolismo de los ácidos grasos y sobre los radicales libres²¹. En un estudio, en el que se administró el barbitúrico previamente al inicio de la cirugía hasta alcanzar un electroencefalograma isoelectrico, no pudo demostrarse una disminución de las complicaciones neurológicas tras la CEC⁸⁴.

Antagonistas del calcio

La isquemia aumenta la concentración del calcio intracelular, desencadenando vasospasmo y agregación plaquetaria. Al administrar nimodipino a pacientes sometidos a CEC, los pacientes tratados presentaban mejores resultados en los tests verbales y visuales al cabo de 6 meses que el grupo control⁸⁵. Sin embargo, en otro estudio se detectó un aumento de la mortalidad relacionada con aumento de la hemorragia en pacientes tratados con nimodipino y sometidos a recambio valvular⁸⁶. No obstante, ambos estudios no son comparables, ya que la pauta de administración era diferente: en el primero se administró durante el intraoperatorio por vía intravenosa⁸⁵, mientras que en el segundo los pacientes fueron tratados por vía oral y desde las 12 h previas a la intervención hasta el quinto día de postoperatorio⁸⁶.

El nicardipino, otro antagonista del calcio, ha ofrecido resultados prometedores en modelos de isquemia cerebral al administrarlo en perros, aunque otros estudios indican que no es capaz de mantener la autorregulación cerebral⁸⁷.

Gangliósido GM1

Son glicofosfolípidos que actuarían como neuroprotectores, en la isquemia focal y global⁶⁷, modificando la respuesta de la membrana neuronal a diversas señales⁶⁷. En un estudio realizado en cirugía cardíaca no se encontraron diferencias en los tests psicológicos a los 6 meses, al compararlo con placebo⁸⁸.

Aprotinina

Es un fármaco antifibrinolítico que se ha utilizado en los últimos años para disminuir la hemorragia en la cirugía cardíaca. En un estudio realizado en cerdos, durante CEC con hipotermia profunda y parada circulatoria total, se observó que, tras 60 min de parada a 15 °C, la recuperación del metabolismo cerebral y el grado de edema fueron significativamente mejores en el grupo tratado con aprotinina frente al grupo control⁸⁹.

Propofol

Es un agente anestésico que disminuye, simultáneamente y de forma equitativa, el CMRO₂ y el FSC durante la CEC⁹⁰. No obstante, se ha observado que su utilización en una dosis suficiente como para suprimir el electroencefalograma no reduce el daño neurológico durante la cirugía valvular⁹¹.

Lidocaína

Mitchell et al⁹² demostraron que la lidocaína en perfusión durante 48 h, a dosis antiarrítmica habitual, comenzando en la inducción anestésica, mejoraba el pronóstico neuropsicológico en los pacientes intervenidos de cirugía valvular.

Actuaría protegiendo a las neuronas del daño isquémico, evitando la producción de los aminoácidos excitatorios extracelulares aspartato, glutamato, glicina y taurina, e impidiendo la liberación de calcio intracelular⁹².

Antagonistas del glutamato

La inhibición de la liberación del glutamato neuronal con lamotrigina no disminuye la producción de S-100β, la recuperación electroencefalográfica y el lactato cerebral en cerdos sometidos a CEC normotérmica⁹³.

En cambio, la remacemida, otro antagonista del glutamato, tenía efectos beneficiosos en la función cognitiva de 171 pacientes intervenidos con cirugía de revascularización coronaria⁹⁴.

Otros fármacos

Hay otros fármacos que también parecen tener un papel neuroprotector en la isquemia cerebral, pero no hay trabajos publicados durante la cirugía cardíaca con CEC. Entre ellos destacan los eliminadores de radicales libres, los bloqueadores de los canales de sodio, los bloqueadores del receptor NMDA (ketamina y MK-801) y el dextrometorfano.

CONCLUSIONES

Aunque cada vez se conocen más a fondo los mecanismos fisiopatológicos que condicionan la aparición de déficit neuropsicológicos tras la cirugía cardíaca, no existen datos concluyentes sobre los sistemas de monitorización y protección neurológica eficaces para prevenir estas disfunciones. Los estudios publicados hasta el momento tienen la limitación de su pequeño tamaño muestral.

Confiemos en poder afirmar, dentro de pocos años, que las lesiones neurológicas tras la cirugía cardíaca quedaron arrumbadas en los libros de historia de la medicina. De momento, como afirma Ricksten², parece que avanzamos en la dirección adecuada, pero no lo suficientemente rápido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schell RM, Kern FH, Greeley WJ, Schulman SR, Frasco PE, Croughwell ND, et al. Cerebral blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1993;76:849-65.
2. Ricksten SE. Cerebral dysfunction after cardiac surgery. Are we moving forward? *Current Opinion in Anaesthesiology* 2000;13:15-9.
3. Kuroda Y, Uchimoto R, Kaieda R, Shinkura R, Shinohara

- K, Miyamoto S, et al. Central nervous system complications after cardiac surgery: a comparison between coronary artery bypass grafting and valve surgery. *Anesth Analg* 1993;76:222-7.
4. Wolman RL, Nussmeier NA, Aggarwal A, Kanchuger MS, Roach GW, Newman MF, et al. Cerebral injury after cardiac surgery: identification of a group at extraordinary risk. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group (McSPI) and the Ischemia Research Education Foundation (IREF) Investigators. *Stroke* 1999;30:514-22.
 5. Taggart DP, Browne SM, Halligan PW, Wade DT. Is cardiopulmonary bypass still the cause of cognitive dysfunction after cardiac operations? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118: 414-21.
 6. Cartier R, Brann S, Dagenais F, Martineau R, Couturier A. Systematic off-pump coronary artery revascularization in multi-vessel disease: experience of three hundred cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:221-9.
 7. Yokoyama T, Baumgartner FJ, Gheissari A, Capouya ER, Panagiotides GP, Declusin RJ. Off-pump versus on-pump coronary bypass in high risk subgroups. *Ann Thorac Surg* 2000;70: 1546-50.
 8. Bowles BJ, Lee JD, Dang CR, Taoka SN, Johnson EW, Lau EM, et al. Coronary artery bypass performed without the use of cardiopulmonary bypass is associated with reduced cerebral microemboli and improved clinical results. *Chest* 2001;119:25-30.
 9. Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, Newman M, Nussmeier N, Wolman R, et al. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 1996;335:1857-63.
 10. Salomon NW, Page US, Bigelow JC, Krause AH, Okies JE, Metzendorff MK. Coronary artery bypass grafting in elderly patients: comparative results in a consecutive series of 469 patients older than 75 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:209-18.
 11. Tunick PA, Culliford AT, Lamparello PJ, Kronzon I. Atheromatosis of the aortic arch as an occult source of multiple systemic emboli. *Ann Intern Med* 1991;114:391-2.
 12. Trehan N, Mishra M, Kasliwal RR, Mishra A. Reduced neurological injury during CABG in patients with mobile aortic atheromas: a five year follow up study. *Ann Thorac Surg* 2000; 70:1558-64.
 13. Stump DA, Rogers AT, Hammon JW. Neurobehavioral tests are monitoring tools used to improve cardiac surgery outcome. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1295-6.
 14. Goldsborough MA, Selnes OA, McKhann GM. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 1997;336:1606-7.
 15. Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Muraca B, Haslauer CM, et al. A clinical prediction rule for delirium after elective non cardiac surgery. *JAMA* 1994;271:134-9.
 16. Harris DN, Bailey SM, Smith PLC, Taylor KM, Oatridge A, Bydder GM. Brain swelling in first hour after coronary artery bypass surgery. *Lancet* 1993;342:586-7.
 17. Murkin JM, Martzke JS, Bucham AM, Bentley C, Wong CJ. A randomized study of the influence of perfusion technique and pH management strategy in 316 patients undergoing coronary artery bypass surgery: (part 2). Neurologic and cognitive outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:349-62.
 18. Mahanna EP, Blumenthal JA, White WD, Croughwell ND, Clancy CP, Smith LR, et al. Defining neuropsychological dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1342-7.
 19. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2001;344:395-402.
 20. Watanabe T, Miura M, Orita H, Kobayasi M, Washio M. Brain tissue pH, oxygen tension and carbon dioxide tension in profoundly hypothermic cardiopulmonary bypass. Pulsatile assistance for circulatory arrest, low flow perfusion and moderate flow perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:274-80.
 21. Tempelhoff R, Cheng MA, Boulard G, Ravussin P. Protection cérébrale: Apport des agents anesthésiques intraveineux. *Ann Fr Anesth Réanim* 1995;14:129-33.
 22. Orstein E, Young WL, Fleischer LH, Ostapkovich NO. Desflurane and isoflurane have similar effects on cerebral blood flow in patients with intracranial mass lesions. *Anesthesiology* 1993;79:498-502.
 23. Field LM, Dorrance DE, Krzeminska EK Barsoum LZ. Effect of nitrous oxide on cerebral blood flow in normal humans. *Br J Anaesth* 1993;70:154-9.
 24. Rogers AT, Prough DS, Gravlee GP, Roy RC, Mills SA, Stump DA, et al. Sodium nitroprusside infusion does not dilate cerebral resistance vessels during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1991;74:820-6.
 25. Strandgaard S. Cerebral blood flow in the elderly: Impact of hypertension and antihypertensive treatment. *Cardiovasc Drugs Ther* 1991;4(Supl 6):1217-21.
 26. Schmidt M, Scheunert T, Steinbach G, Schirmer U, Marx T, Freitag N, et al. Hypertension as a risk factor for cerebral injury during cardiopulmonary bypass. Protein S - 100β and transcranial Doppler findings. *Anaesthesia* 2001;56:733-8.
 27. Croughwell N, Lyth M, Quill T. Diabetic patients have abnormal autoregulation during cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1990;82(Supl IV):407-12.
 28. Stump DA, Newman SP, Coker LH, Wallenhaupt SL, Roy RC. The effect of age on neurologic outcome after cardiac surgery. *Anesth Analg* 1992;74(Supl):310.
 29. Smith MH, Wagenknecht LE, Legault C, Goff DC, Stump DA, Troost BT, et al. Age and other risk factors for neuropsychologic decline in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000;14:429-32.
 30. Goto T, Yoshitake A, Baba T, Shibata Y, Sakata R, Uozumi H. Cerebral ischemic disorders and cerebral oxygen balance during cardiopulmonary bypass surgery: preoperative evaluation using magnetic resonance imaging and angiography. *Anesth Analg* 1997;84:5-11.
 31. Greeley WJ, Kern FH, Ungerleider RM, Boyd JL III, Quill T, Smith LR, et al. The effect of hypothermic cardiopulmonary bypass and total circulatory arrest on cerebral metabolism in neonates, infants and children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101:783-94.
 32. Hindman BJ. Choice of alpha-stat or pH-stat management and neurologic outcomes after cardiac surgery. It depends. *Anesthesiology* 1998;89:5-7.
 33. Kurth CD, O'Rourke MM, O'Hara IB. Comparison of pH - stat and alpha - stat cardiopulmonary bypass on cerebral oxygenation and blood flow in relation to hypothermic circulatory arrest in piglets. *Anesthesiology* 1998;89:110-8.
 34. Hindman BJ, Dexter F, Cutkomp J, Smith T. pH-stat management reduces the cerebral metabolic rate for oxygen during profound hypothermia (17 °C). A study during cardiopulmonary bypass in rabbits. *Anesthesiology* 1995;82:983-95.
 35. Bashein G, Townes BD, Nessly ML, Bledsoe SW, Hornbein TF, Davis KB, et al. A randomized study of carbon dioxide management during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1990;72:7-15.
 36. Prough DS, Rogers AT, Stump DA, Roy RC, Cordell AR, Phipps J, et al. Cerebral blood flow decreases with time whereas cerebral oxygen consumption remains stable during hypothermic cardiopulmonary bypass in humans. *Anesth Analg* 1991;72: 161-8.
 37. Lanier WL. Glucose management during cardiopulmonary bypass: cardiovascular and neurologic implications. *Anesth Analg* 1991;72:423-7.
 38. Kuntschen FR, Gallet PM, Hahn C. Glucose-insulin interactions during cardiopulmonary bypass. Hypothermia versus normothermia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;91:451-9.
 39. Metz S, Keats AS. Benefits of a glucose containing priming solution for cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1991; 72:428-34.
 40. Murkin JM. Pro: tight intraoperative glucose control improves outcome in cardiovascular surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000;14:475-8.
 41. DeBrouwere R. Con: tight intraoperative glucose control does not improve outcome in cardiovascular surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000;14:479-81.
 42. Wan S, Yim AP. Is off-pump cardiac surgery better for the brain? *Chest* 2001;119:1-2.
 43. Westaby S, Saatvedt K, White S, Katsumata T, Van Oeveren W, Halligan PW. Is there a relationship between cognitive dysfunction and systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass? *Ann Thorac Surg* 2001;71:667-72.
 44. Spahan DR, Quill TJ, Wei-Chih H. Validation of ¹³³Xe clearance as a cerebral blood flow measurement technique during

- cardiopulmonary bypass. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992;12:155-61.
45. Nuttall GA, Cook DJ, Fulgham JR, Oliver WC, Proper JA. The relationship between cerebral blood flow and transcranial Doppler blood flow velocity during hypothermic cardiopulmonary bypass in adults. *Anesth Analg* 1996;82:1146-51.
46. Cruz J, Miner ME, Allen SJ, Alves WM, Gennarelli TA. Continuous monitoring of cerebral oxygenation in acute brain injury: Assessment of cerebral hemodynamic reserve. *Neurosurgery* 1991;29:743-9.
47. Dearden NM. Jugular bulb venous oxygen saturation in the management of severe head injury. *Current Opinion in Anesthesiology* 1991;4:279-86.
48. Croughwell ND, Frasco P, Blumenthal JA, Leone BC, White WD, Reves JG. Warming during cardiopulmonary bypass is associated with jugular bulb desaturation. *Ann Thorac Surg* 1992;53:827-32.
49. Nakajima T, Kuro M, Hayashi Y, Kitaguchi K, Uchida O, Takaki O. Clinical evaluation of cerebral oxygen balance during cardiopulmonary bypass: on line continuous monitoring of jugular bulb venous oxyhemoglobin saturation. *Anesth Analg* 1992;74:630-5.
50. Croughwell ND, Newman MF, Blumenthal JA, White WD, Lewis JB, Frasco PE, et al. Jugular bulb saturation and cognitive dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1702-8.
51. Sapire KJ, Gopinath SP, Farhat G, Thakar DR, Gabrielli A, Jones JW, et al. Cerebral oxygenation during warming after cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1997;25:1655-62.
52. Souter MJ, Andrews PJ, Alston RP. Jugular venous desaturation following cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1998;81:239-41.
53. Robson MJA, Alston RP, Deary IJ, Andrews PJD, Souter MJ, Yates S. Cognition after coronary artery surgery is not related to postoperative jugular bulb oxyhemoglobin desaturation. *Anesth Analg* 2000;91:1317-26.
54. Goto T, Yoshitake A, Baba T, Shibata Y, Sakata R, Uozumi H. Cerebral ischemic disorders and cerebral oxygen balance during cardiopulmonary bypass surgery: preoperative evaluation using magnetic resonance imaging and angiography. *Anesth Analg* 1997;84:5-11.
55. Lam AM, Eng C, Shapira Y, Mayberg TS. The mystery of cerebral venous hemoglobin desaturation during rewarming: what is the solution? *Anesth Analg* 1993;76:450-61.
56. Mutch WAC. Jugular bulb saturation and cognitive dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1995;60:228.
57. Dexter F, Hindman PJ. Theoretical analysis of cerebral venous blood hemoglobin oxygen saturation as an index of cerebral oxygenation during hypothermic cardiopulmonary bypass. A counterproposal to the "luxury perfusion" hypothesis. *Anesthesiology* 1995;83:405-12.
58. Macmillan CSA, Andrews PJD. Cerebro venous oxygen saturation monitoring: practical consideration and clinical relevance. *Intensive Care Med* 2000;26:1028-36.
59. Kurth CD, Uher B. Cerebral hemoglobin and optical path-length influence near-infrared spectroscopy measurement of cerebral oxygen saturation. *Anesth Analg* 1997;84:1297-305.
60. Pollard V, Prough DS. Cerebral near-infrared spectroscopy: A plea for modest expectations. *Anesth Analg* 1996;83:673-4.
61. Nollert G, Mohnle P, Tassani-Prell P, Reichart B. Determinants of cerebral oxygenation during cardiac surgery. *Circulation* 1995;92(Supl 2):327-33.
62. Lloyd CT, Ascione R, Underwood MJ, Gardner F, Black A, Angelini GD. Serum S-100 protein release and neuropsychologic outcome during coronary revascularization on the beating heart: A prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:148-54.
63. Wandschneider W, Thalmann M, Trampitsch E, Ziervogel G, Kobinia G. Off-pump coronary bypass operation significantly reduce S100 release: An indicator for less cerebral damage? *Ann Thorac Surg* 2000;70:1577-9.
64. Jonsson H, Johnsson P, Alling C, Westaby S, Blomquist S. Significance of serum S100 release after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1639-44.
65. Rasmussen LS, Christiansen M, Hansen PB, Moller JT. Do blood levels of neuron-specific enolase and S-100 protein reflect cognitive dysfunction after coronary artery bypass? *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:495-500.
66. Georgiadis D, Berger A, Kowatschew E, Lautenschläger C, Börner A, Lindner A, et al. Predictive value of S-100 β and neuron-specific enolase serum levels for adverse neurologic outcome after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:138-47.
67. Kelly BJ, Luce JM. Current concepts in cerebral protection. *Chest* 1993;103:1246-54.
68. Murkin JM. Cerebral protection and cardiopulmonary bypass. *Curr Op Anaesthesiol* 1995;8:56-61.
69. The Warm Heart Investigators. Randomised trial of normothermic versus hypothermic coronary bypass surgery. *Lancet* 1994;343:559-63.
70. Singh AK, Bert AA, Feng WC, Rotenberg FA. Stroke during coronary artery bypass grafting using hypothermic versus normothermic perfusion. *Ann Thorac Surg* 1995;59:84-9.
71. Martin TD, Craver JM, Gott JP, Weintraub WS, Ramsay J, Mora CT, et al. Prospective, randomized trial of retrograde warm blood cardioplegia: myocardial benefit and neurologic threat. *Ann Thorac Surg* 1994;57:298-304.
72. Cook DJ. Changing temperature management for cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1999;88:1254-71.
73. Grigore AM, Mathew J, Grocott HP, Reves JG, Blumenthal JA, White WD, et al. Prospective randomized trial of normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass on cognitive function after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology* 2001;95:1110-9.
74. Kouchoukos NT, Barzilai B, Dávila-Román VG. Adverses cerebral outcomes after coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 1997;336:1605-7.
75. Sylivris S, Levi C, Matalanis G, Rosalion A, Buxton BF, Mitchell A, et al. Pattern and significance of cerebral microemboli during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1998;66:1674-8.
76. Stoney WS, Alford WC, Burrus GR, Glassford DM, Thomas CS. Air embolism and other accidents using pump oxygenators. *Ann Thorac Surg* 1980;29:336-40.
77. Kol S, Ammar R, Weisz C, Melamed Y. Hyperbaric oxygenation for arterial air embolism during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993;55:401-3.
78. Waaben J, Sorensen HR, Andersen OLS, Gefke K, Lund J, Aggestrup S, et al. Arterial line filtration protects brain microcirculation during cardiopulmonary bypass in the pig. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1030-5.
79. Hindman BJ, Todd MM. Improving neurologic outcomes after cardiac surgery. *Anesthesiology* 1999;90:1243-7.
80. Koller M, Haenny P, Hess K, Weniger D, Zangger P. Adjusted hypervolemic hemodilution in acute ischemic stroke. *Stroke* 1990;21:1429-34.
81. Griep RB, Juvonen T, Griep EV, McCollough JN, Ergin MA. Is retrograde cerebral perfusion an effective means of neural support during deep hypothermic circulatory arrest? *Ann Thorac Surg* 1997;64:913-6.
82. Di Bartolomeo R, Pacini D, Di Eusano M, Pierangeli A. Antegrade selective cerebral perfusion during operations on the thoracic aorta: our experience. *Ann Thorac Surg* 2000;70:10-6.
83. Kazui T, Washiyama N, Muhammad BAH, Terada H, Yamashita K, Takimani M, et al. Total arch replacement using aortic arch branched grafts with the aid of antegrade selective cerebral perfusion. *Ann Thorac Surg* 2000;70:3-9.
84. Zaidan J, Klochany A, Martin WM, Ziegler JS, Harless DM, Andrews RB. Effect of thiopental on neurologic outcome following coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1991;74:406-11.
85. Forsman M, Tubylewicz B, Semb G, Steen PA. Effects of nimodipine on cerebral blood flow and neuropsychological outcome after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 1990;65:514-20.
86. Legault C, Furberg CD, Wagenknecht LE, Rogers AT, Stump DA, Coker L, et al. Nimodipine neuroprotection in cardiac valve replacement: report of early terminated trial. *Stroke* 1996;27:593-8.
87. Endoh H, Honda T, Komura N, Shibue C, Watanabe I, Shimoji K. The effects of nicardipine on dynamic cerebral autoregulation in patients anesthetized with propofol and fentanyl. *Anesth Analg* 2000;91:642-6.

88. Grieco G, d'Hollosy M, Culliford AT, Jonas S. Evaluating neuroprotective agents for clinical antiischemic benefit using neurological and neuropsychological changes after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. Methodological strategies and results of a double-blind, placebo-controlled trial of GM1 ganglioside. *Stroke* 1996;27:858-74.

89. Aoki M, Jonas RA, Nomura F, Stromski ME, Tsuji MK, Hickey PR, et al. Effects of aprotinin on acute recovery of cerebral metabolism in piglets after hypothermic circulatory arrest. *Ann Thorac Surg* 1994;58:146-53.

90. Newman MF, Murkin JM, Roach G, Croughwell ND, White WD, Clements FM, et al. Cerebral physiologic effects of

burst suppression doses of propofol during nonpulsatile cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1995;81:452-7.

91. Roach GW, Newman MF, Murkin JM, Martzke J, Ruskin A, Li J, et al. Ineffectiveness of burst suppression therapy in mitigating perioperative cerebrovascular dysfunction. *Anesthesiology* 1999;90:1255-64.

92. Mitchell SJ, Pellett O, Gorman DF. Cerebral protection by lidocaine during cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1117-24.

93. Conroy BP, Black D, Lin CY, Jenkins LW, Crumrine RC, DeWitt DS, et al. Lamotrigine attenuates cortical glutamate release during global cerebral ischemia in pigs on cardiopulmonary