

Complicaciones neurológicas en el postoperatorio de cirugía cardíaca

M. RUBIO-REGIDOR, J.L. PÉREZ-VELA, A. ESCRIBÁ-BÁRCENA, M.A. CORRES-PEIRETTI,
E. RENES-CARREÑO, J. GUTIÉRREZ-RODRÍGUEZ, P. ARRIBAS-LÓPEZ
Y N. PERALES-RODRÍGUEZ DE VIGURI

Unidad de Postoperatorio de Cirugía Cardíaca. Medicina Intensiva.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

La incidencia de complicaciones neurológicas tras cirugía cardíaca continúa siendo elevada, aunque ésta es variable en los diferentes estudios publicados, debido fundamentalmente a las diferentes poblaciones estudiadas y a las distintas definiciones de disfunción neurológica. La etiología de dichas alteraciones se atribuye a un origen multifactorial, destacando la aterosclerosis aórtica, la hipoperfusión cerebral y el fenómeno inflamatorio secundario a la propia técnica.

Esta revisión surge del reconocimiento de la repercusión personal, económica y sociosanitaria que estas complicaciones representan, con altas tasas de morbilidad y de mortalidad registradas, y trata de dar una visión objetiva de la literatura actual sobre el tema. Es importante el conocimiento de los marcadores de riesgo y la comprensión de la patogénesis para intentar con ello plantear estrategias que puedan minimizar la aparición y desarrollo de estas complicaciones para así contribuir a la disminución de sus graves consecuencias. Los datos de la experiencia obtenidos por nuestro grupo se muestran al final de la revisión.

PALABRAS CLAVE: *cirugía cardíaca, accidente cerebrovascular, encefalopatía isquémica, manifestaciones neurológicas.*

Correspondencia: Dra. M. Rubio Regidor.
Unidad de Postoperatorio Cardíaco.
Hospital Universitario 12 de Octubre.
Avda. de Córdoba, s/n.
28041 Madrid.
Correo electrónico: rubiomer@yahoo.es

Manuscrito aceptado el 19-VI-2006.

NEUROLOGICAL COMPLICATIONS IN CARDIAC SURGERY POST-OPERATIVE PERIOD

The incidence of neurological complications after cardiac surgery continues to be elevated, although this is variable in the different studies published, fundamentally because of the different populations studied and the different definitions of neurological dysfunction. The etiology of these alterations is attributed to a multifactorial origin, aortic atherosclerosis, cerebral hypoperfusion and inflammatory phenomenon secondary to the technique.

This review arises from the recognition of the personal, economic, and socio-health care repercussion entailed by these complications, with high rates of mortality and morbidity recorded, and it tries to give an objective view of the current literature on the subject. Having knowledge of the risk markers and understanding the pathogenesis is important to try to plan strategies that may minimize the appearance and development of these complications and contribute to the decrease of their serious consequences. The data and the experience obtained by our group are shown at the end of the review.

KEY WORDS: *cardiac surgery; cerebrovascular accident; ischemic encephalopathy; neurological manifestations.*

INTRODUCCIÓN

Numerosos estudios publicados muestran una gran variabilidad en la incidencia de complicaciones neurológicas detectadas durante el postoperatorio de cirugía cardíaca^{1,4}. El tipo de cirugía analizado en los diferentes estudios ha contribuido en gran medi-

da a la variedad de resultados: las embolias cerebrales continúan siendo más frecuentes en las cirugías intracardíacas⁵, realizadas bajo circulación extracorpórea (CEC), y en mayor medida aún cuando se trata de cirugías combinadas (valvulares más revascularización miocárdica)^{6,8}. Algunos autores, sin embargo, señalan la tendencia a un incremento en la disfunción neurológica en los pacientes sometidos a *by-pass* aortocoronarios, justificado por el aumento progresivo, durante los últimos años, en la edad de estos pacientes, lo que conlleva una enfermedad aterosclerótica más avanzada a todos los niveles (incluidos los vasos carotídeos y cerebrales), cirugías más complicadas con mayores tiempos de circulación extracorpórea, así como una comorbilidad en términos generales más acusada⁷.

Otro de los principales factores implicados en la variabilidad existente entre los estudios es el distinto concepto y definición que en cada uno de ellos se establece de disfunción neurológica. Además, es común objetivar la ausencia de una metodología aplicada al diagnóstico de secuela neurológica, hecho que puede contribuir a la diversidad de planteamientos comentada previamente; de esta forma, conceptos como encefalopatía, *delirium*, agitación, déficit de memoria, crisis o ictus carecen generalmente de una definición estandarizada que permita reconocer cada una de las situaciones en contextos diferentes, que elimine la variabilidad de nomenclatura existente entre los distintos estudios y que haga posible la reproducción y comparación de los resultados.

Teniendo en cuenta este inconveniente, el *Grupo Multicéntrico de Estudio de la Isquemia Perioperatoria*⁵ ha presentado recientemente una clasificación que sistematiza la presentación clínica revisada, considerando, de esta forma, la existencia de dos grandes grupos: tipo I, con peor pronóstico, que incluye a los pacientes con accidente cerebrovascular agudo (ACVA), accidente isquémico transitorio (AIT) y pacientes con coma o estupor al alta, y tipo II, que engloba a los pacientes con deterioro cognitivo, déficit de memoria y crisis convulsiva. Dicha clasificación pretende ser una propuesta para unificar y sistematizar diagnósticos y salvar así el obstáculo que supone la falta de estudios comparativos entre diferentes grupos y series analizadas.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Aunque el ictus y la encefalopatía hipóxica grave constituyen probablemente las presentaciones más agresivas y de las que se derivan las mayores discapacidades funcionales, son las disfunciones psicológicas y cognitivas, más sutiles y en muchas ocasiones difíciles de diagnosticar, las alteraciones neurológicas más comunes tras la cirugía cardíaca⁹. Mientras que la incidencia de deterioro neuropsicológico oscila entre el 60 y el 80% en las distintas series¹⁰⁻¹², los estudios más recientes describen una incidencia de ictus que varía desde 0,4 a 13,8%^{3,13}.

La embolización de placas de ateroma o restos de calcio desprendidos durante la manipulación quirúrgica

o las embolias secundarias a arritmias cardíacas durante el período postoperatorio han sido las causas más frecuentemente reconocidas de los ictus detectados durante el postoperatorio de cirugía cardíaca. Los ictus precoces, manifestados durante las primeras horas de la cirugía como déficits sensitivo-motores (pudiendo coincidir con un despertar en estado estuporoso o comatoso, o incluso que el paciente no se despierte o que presente crisis convulsiva durante el postoperatorio más inmediato), son los más frecuentes, y han sido atribuidos a embolias intraoperatorias o períodos de hipoperfusión cerebral grave. Cuando la manifestación del ictus es más tardía, la causa más frecuente son las arritmias cardíacas (siendo la fibrilación auricular la más habitual)^{1,6,7} o el desprendimiento de fragmentos de placas de ateroma aórtico¹⁴.

En otras ocasiones el paciente presenta una recuperación lenta de la anestesia, persistiendo un estado estuporoso que alterna, en ocasiones, con períodos de agitación, con reflejos pupilares que pueden estar más lentificados. Estos casos, que han recibido la denominación por algunos autores de encefalopatía post-CEC, han sido atribuidos al desarrollo de isquemia neuronal más o menos prolongada, que provoca una disfunción cerebral difusa de duración variable y que puede evolucionar hacia la regresión del cuadro y curación o al deterioro cognitivo e incluso exitus del paciente^{8,9,12}.

Las disfunciones neuropsicológicas, atribuidas a períodos de perfusión cerebral insuficiente y al efecto de microembolias liberadas durante la CEC, consisten fundamentalmente en déficits de la atención, dificultad para la concentración, alteraciones en la memoria o del carácter; en la mayoría de los pacientes se trata de alteraciones transitorias, aunque hasta en un 35% de los casos dicha disfunción puede persistir al cabo de un año^{9,15}. Newman et al¹⁶ describieron la presencia de este tipo de alteraciones en el 53% de los pacientes que fueron sometidos a cirugía de revascularización miocárdica con circulación extracorpórea, quedando esta cifra reducida a un 24% en la valoración realizada 6 meses después. Asumiendo, por tanto, cierto grado de reversibilidad, destaca al mismo tiempo el incremento de pacientes con deterioro cognitivo nuevamente revisados a los 5 años, cuya cifra ascendía al 42%.

Las crisis convulsivas son otra manifestación de la isquemia cerebral, pudiendo evolucionar a estatus epiléptico en los casos de hipoxia o alteraciones metabólicas graves, alteraciones cerebrovasculares previas o supresión de la medicación anticonvulsivante habitual¹⁴; descritas en el 0,6% de los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca³, suponen un gran incremento en el metabolismo cerebral, por lo que es preciso su control.

FACTORES DE RIESGO

La tabla 1 muestra las variables que han destacado como predictores independientes de ictus en los estudios más relevantes. A pesar de que los factores estudiados difieren en los distintos grupos, y al mar-

TABLA 1. Factores de riesgo para ictus en pacientes con cirugía cardíaca

	Nº pacientes	Incidencia	Tipo estudio	Cirugía	Alt. Neurología	Factores de Riesgo	OR (IC95%) p
Bucerius et al (2002) ¹⁶	16.184	4,60%	Prospectivo	RM valvular mixta	Ictus	-Antecedentes ACVA -DM -HTA -Cirugía cardíaca previa -Infección pre-cirugía -Cirugía urgente -TCEC > 120 min -Hemofiltración en cirugía -Politransfusión	1,39 (1,16-0,68); p = 0,0004 1,31 (1,1-1,55); p = 0,002 1,27 (1,05-1,53); p = 0,01 1,33 (0,99-1,77); p = 0,05 2,39 (1,69-3,4); p < 0,0001 1,47 (1,23-1,76); p < 0,0001 1,42 (1,17-1,72); p = 0,0004 1,25 (1,0-1,55); p = 0,04 6,04 (5,05-7,23); p < 0,0001
Stamou et al (2001) ¹	16.528	2%	Retrospectivo	RM	Ictus	-Insuficiencia renal crónica -IAM reciente -Antecedente de ACVA -Arteriopatía carotídea -HTA -DM -Edad > 75 años -Disfunción VI -Bajo GC -FA	2,8 (2,0-4,0); p < 0,001 2,5 (1,2-5,0); p = 0,01 1,9 (1,5-2,7); p < 0,001 1,9 (1,2-3,0); p < 0,001 1,6 (1,3-2,0); p < 0,001 1,4 (1,2-1,8); p < 0,001 1,4 (1,1-1,8); p = 0,008 1,3 (1,1-1,7); p = 0,01 2,2 (1,6-2,7); p < 0,001 1,7 (1,4-2,2); p < 0,001
Puska et al (2000) ⁴⁷	10.860	2,20%	Prospectivo	RM	Ictus	-Edad -Antecedente de ACVA -Soplo carotídeo	1,07 2,2 1,9
Borger et al (2001) ⁹	6.682	1,50%	Retrospectivo	RM	Ictus	-Edad >70 años -FEVI < 40% -Antecedente de ACVA -Cirugía en normotermia -DM -Enfermedad vascular periférica	5,4 (2,2-8,6) 4,1 (2,1-6,5) 3,0 (1,7-4,6) 2,2 (1,3-3,4) 1,9 (1,2-2,6) 1,9 (1,1-2,6)
Ahlgren et al (1998) ⁷	2.480	3%	Retrospectivo	RM	Déficit neurológico y/o confusión	-Edad > 70 años -DM -Antecedente de ACVA	p < 0,05 p < 0,05 p < 0,01
Roach et al (1996) ³	2.108	3,10% 3%	Prospectivo	RM	Tipo I (lesión focal, estupor o coma) Tipo II (deterioro intelectual, déficit de memoria, crisis)	-Aterosclerosis Ao prox. -Edad -Antecedente de ACVA -Edad -HTA -Enfermedad pulmonar -Alcohol	4,52 (2,52-8,09) 1,75 (1,27-2,43) 3,19 (1,65-6,15) 2,20 (1,6-3,02) 3,47 (1,41-8,55) 2,37 (1,34-4,18) 2,64 (1,27-5,47)
Svedjeholm et al (2000) ²	775	1,80% 5,40%	Retrospectivo	RM mixta	Ictus o disminución nivel conciencia con TAC patológica o focalidad	-Antecedente de ACVA -Edad > 70 años -TCAo -Enfermedad pulmonar -Nº de by-pass	11,5 (3,2-41,7); p = 0,0002 4,6 (1,4-15,2); p = 0,011 1,03 (1,01-1,06); p = 0,002 6,5 (1,5-28,4); p = 0,013 1,6 (1,1-2,4); p = 0,021

ACVA: accidente cerebrovascular agudo; Ao: aorta; DM: diabetes mellitus; FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; GC: gasto cardíaco; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; RM: revascularización miocárdica; TCAo: tiempo de clampaje aórtico; TCEC: tiempo de cirugía extracorpórea; VI: ventrículo izquierdo.

gen de las diferencias relativas al tipo de estudio o al grupo de pacientes, destaca la presencia sistemática de una de las variables que se constituye como factor de riesgo: el antecedente de ictus^{2,3,13,17}. La presencia de enfermedad cerebrovascular previa aumenta en un 8,5% la posibilidad de presentar un nuevo episodio de ictus durante el período postoperatorio, y el riesgo de que empeore la sintomatología previa es del 35%¹⁸. El componente hemorrágico constituye un riesgo adicional de progresión del daño neurológico, favorecido fundamentalmente por la heparinización durante la CEC y la necesidad de anticoagu-

lación posterior en determinadas cirugías. Si la situación lo permite, retrasar la cirugía un mínimo de 4 semanas puede disminuir el riesgo de progresión de la sintomatología neurológica postquirúrgica¹⁹.

Roach et al³, en su estudio prospectivo y multicéntrico sobre 2.108 pacientes, y al que ya nos hemos referido previamente, demuestran que el factor con mayor significación estadística en su estudio para el desarrollo de ictus es la aterosclerosis de la aorta ascendente. Wareing et al²⁰ analizaron una serie de 1.200 pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica y/o valvular, con el objetivo

de examinar la relación existente entre una aorta aterosclerótica y el desarrollo de ictus perioperatorio; sus resultados muestran cómo la presencia de ictus se correlaciona con el grado de severidad de aterosclerosis en la aorta ascendente: 1,1% en los pacientes sin aterosclerosis o en grado leve, 3% en los pacientes con enfermedad aterosclerótica moderada y 4,8% de los pacientes con aterosclerosis severa en la aorta ascendente²¹.

La estenosis de los vasos carotídeos es otro factor que aumenta el riesgo de ictus perioperatorio²² mediante varios mecanismos: como causa adicional de aterioembolismo o tromboembolismo, limitando la perfusión cerebral distal a la obstrucción (durante la CEC o episodios de hipotensión arterial), o simplemente como indicador de enfermedad cerebrovascular aterosclerótica avanzada. Con estenosis carotídeas por encima del 70%, el riesgo de complicaciones neurológicas es del 2,9%, aunque aumenta hasta un 18,2% si el paciente ha presentado un ACVA previo¹⁸. Archbold refiere un mayor riesgo de ictus tanto en la población general como en el postoperatorio de cirugía cardíaca, en los pacientes con antecedentes de ictus o AIT, aquellos con soplo carotídeo y en todos los pacientes con estenosis carotídea, sintomáticos o no²³. Una estenosis hemodinámicamente significativa se asocia hasta con un 30% de los ACVA ocurridos tras la cirugía de revascularización miocárdica. Cuando la estenosis carotídea es menor del 50% el riesgo de ACVA perioperatorio es de un 2%; con estenosis del 50-80% el riesgo aumenta hasta un 10%, alcanzando el 11-18,8% en los pacientes con estenosis por encima del 80%. Si la estenosis carotídea es severa bilateral, el riesgo de ACVA se eleva al 20%¹⁹.

A pesar de la ausencia de síntomas atribuibles a la enfermedad carotídea, una estenosis carotídea del 75% en un paciente asintomático es un factor predictor independiente de ACVA tras la cirugía de revascularización^{19,24}.

Es evidente, y diferentes estudios así lo ratifican, que los factores predictores de aterosclerosis (edad avanzada, diabetes mellitus [DM] tipo 2, enfermedad vascular periférica e hipertensión arterial [HTA])^{3,5,13,25-27} están implicados en la génesis del daño neurológico. La edad avanzada ha demostrado una capacidad predictiva independiente para ACVA en la mayoría de los trabajos. Así mismo, los pacientes ancianos tienen mayor probabilidad de desarrollar enfermedad aterosclerótica en la aorta y a nivel carotídeo, factores que por sí solos suponen un incremento en el riesgo de presentar complicaciones neurológicas. La HTA y la DM son factores igualmente considerados como predisponentes de complicaciones neurológicas postoperatorias^{3,13}. La curva de autorregulación cerebral, que en estos pacientes se encuentra desplazada a la derecha, puede justificar un flujo sanguíneo cerebral insuficiente en determinados momentos de la cirugía, principalmente durante la fase de recalentamiento²⁸.

Numerosos autores han publicado sus propias series, con resultados que pueden diferir en mayor o

menor medida con los estudios previamente comentados²¹. La afectación aterosclerótica severa se constituye, sin embargo, en el denominador común de los factores de riesgo demostrados más significativos.

Existen otra serie de factores, más dependientes de la técnica quirúrgica empleada, que suponen un incremento en el riesgo de disfunción neurológica postquirúrgica, como es el tipo de cirugía realizado. Las cirugías cardíacas abiertas, realizadas bajo CEC, cuentan con un mayor riesgo de embolia cerebral que las cirugías de revascularización miocárdica o las llevadas a cabo sin CEC. De la misma forma, la duración de la CEC y un tiempo prolongado de clampaje aórtico son otros factores estrechamente correlacionados con un pronóstico neurológico adverso¹⁴.

ETIOPATOGENIA

La mayoría de los autores coinciden en la etiología multifactorial de la disfunción neurológica postquirúrgica^{2,4,6,7,13,22,25}. A continuación se detallan los principales mecanismos etiopatogénicos implicados:

Aterosclerosis aórtica

Los émbolos procedentes de la manipulación de una aorta ascendente con lesiones ateroscleróticas ulceradas son una de las causas más importantes de ictus en los pacientes sometidos a intervenciones cardíacas^{1,3,5,9,12,17,19,22,23,25,29,30}. La identificación de una placa móvil de ateroma por ecografía transesofágica (ETE) en pacientes que van a ser sometidos a cirugía de revascularización miocárdica se ha asociado con un 33% de riesgo de ACVA, frente a un 2,7% en aquellos pacientes en los que no se detectan³¹. Tanto en las cirugías intracardíacas como en las extracardíacas existe conformidad sobre el hecho de que estos macroémbolos, asociados con la disrupción de la placa aterosclerótica, son los responsables de la mayoría de las alteraciones neurológicas postquirúrgicas, principalmente como déficits focales.

Estudios realizados con doppler transcraneal (DTC) a nivel de la arteria cerebral media (ACM), efectuado durante el procedimiento quirúrgico, han revelado una importante liberación de émbolos en el momento de inyección de la cardioplejía, canulación aórtica y en el inicio o finalización del *by-pass* cardiopulmonar²¹. El clampaje y desclampaje aórtico (especialmente este último) supone el origen de más del 60% de los émbolos detectados^{9,17,19,23,25}. Los émbolos liberados de la aorta ascendente tienden a desplazarse hacia la circulación anterior (ramas de la ACM) y zonas «frontera» entre ACM/arteria cerebral posterior (ACP), así como a la circulación posterior, afectando el lóbulo occipital, cerebelo y tronco encefálico^{4,23}. Aquellos otros émbolos de diámetro más pequeño suelen dirigirse hacia las zonas «frontera» de la ACM/ACP y ACM/arteria cerebral anterior (ACA), lo que en muchas ocasiones asemeja lesiones producidas por hipoperfusión.

Los datos procedentes de series autópsicas confirman de igual forma el origen aórtico como la causa más probable de embolia cerebral. Así, en 221 necropsias realizadas sobre pacientes sometidos a cirugía cardíaca, Blauth et al²⁶ detectaron ateroembolismos sistémicos en el 37% de los pacientes con aterosclerosis de la aorta ascendente, y en el 2% de los pacientes sin enfermedad de la aorta ascendente. Moody et al³² describen igualmente la presencia de múltiples émbolos localizados en pequeñas arteriolas y capilares cerebrales de pacientes tras cirugía de revascularización miocárdica: de ellos, un 50% aparecen como material birrefringente, sugestivo de material ateromatoso, siendo el resto atribuidos a émbolos grasos o gaseosos.

Hipoperfusión

El fenómeno de hipoperfusión que tiene lugar durante el período perioperatorio ha sido considerado como el segundo mecanismo implicado en la generación de déficits neurológicos.

A pesar de los flujos empleados durante la CEC, más reducidos que los fisiológicos, la circulación cerebral cuenta con un mecanismo de autorregulación gracias al cual se mantiene el flujo sanguíneo cerebral bajo un amplio margen de presión arterial media, que oscila entre 50-150 mmHg¹². Este flujo cerebral depende además de otros factores, como son la técnica anestésica, el método de medida, la temperatura, la pCO₂ arterial y la hipoxemia¹¹. Existen situaciones, sin embargo, en las que el cerebro se ve comprometido, particularmente a nivel de determinadas áreas más susceptibles a una disminución de la perfusión global: son las denominadas áreas «frontera»¹⁷. Este fenómeno es particularmente frecuente en la región parieto-occipital. Un ejemplo lo constituyen los pacientes hipertensos, con una especial vulnerabilidad a las presiones arteriales más reducidas y a una consiguiente lesión isquémica^{6,12}. Aunque estos pacientes mantienen la curva de autorregulación del flujo cerebral, ésta se encuentra desviada a la derecha, por lo que precisan presiones de perfusión más elevadas que la población normal. Este fenómeno ocurre de la misma manera en pacientes diabéticos, ancianos y en aquellos con enfermedad cerebrovascular previa, de forma que una presión arterial media adecuada en otras circunstancias puede motivar un estado de hipoperfusión por flujo sanguíneo cerebral (FSC) insuficiente²².

La pCO₂ es otro factor importante que actúa sobre el mecanismo de autorregulación cerebral, fundamentalmente mediante mecanismos de vasodilatación (hipercapnia) o vasoconstricción (hipocapnia). La suma de una presión arterial media insuficiente e hipocapnia en los pacientes con curva de autorregulación desplazada hacia la derecha puede agravar aún más el riesgo de hipoperfusión cerebral¹¹. Un mecanismo que mantiene el FSC en un margen relativamente constante es la técnica *alfa-stat* de manejo ácido-base^{12,19}. La incidencia de alteraciones neuro-

cognitivas a los dos meses con el empleo de esta técnica es significativamente menor que con la técnica alternativa (*pH-stat*): 27% de pacientes frente al 44%, ($p = 0,04733$).

También en el período de recalentamiento durante la CEC se acentúa la disminución de FSC, tal y como lo demuestra el descenso en la SvO₂ objetivado en el golfo de la yugular durante esta fase, en el estudio que realizan Croughwell et al³⁴. Estos autores interpretan las modificaciones en la monitorización de SvO₂ como datos sugerentes de hipoperfusión cerebral, correlacionando estos hallazgos con la presencia de alteraciones cognitivas detectadas durante el período postoperatorio.

La hipoperfusión secundaria a una presión de perfusión insuficiente, durante el acto quirúrgico o durante el período postoperatorio inmediato, puede ser causa de lesiones múltiples (infartos multifocales bihemisféricos) detectadas en las pruebas de imagen²³.

Respuesta inflamatoria sistémica

Las investigaciones más actuales tienden a considerar un tercer mecanismo, la respuesta inflamatoria sistémica, como partícipe del daño neurológico que sigue a la cirugía. En la revisión que realiza Taylor expone los resultados de su estudio piloto en el que compara imágenes de resonancia magnética (RM) realizadas sobre 6 pacientes, 24 horas previas a la cirugía de revascularización coronaria, con las imágenes obtenidas en RM realizadas inmediatamente tras la cirugía (una hora tras la CEC, como paso previo al ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos [UCI]). Las imágenes postquirúrgicas muestran datos de edema cerebral agudo, con pérdida de los surcos, siendo interpretadas por los autores como consecuencia de una respuesta inflamatoria a nivel cerebral¹². Los estudios al respecto de Taylor et al se centran en la activación de plaquetas y leucocitos y la denominada «cascada» de adhesión leucocitaria-célula endotelial, que se han revelado como eslabones fundamentales en la respuesta inflamatoria sistémica que tiene lugar en el contexto de la CEC^{12,25,35}. Con la participación de selectinas e integrinas (moléculas de adhesión), las células blancas activadas se adhieren al endotelio vascular produciéndose su trans migración a los tejidos adyacentes, con el consiguiente inicio de la respuesta inflamatoria¹².

ESTRATEGIAS EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Como ya se ha expuesto con anterioridad, el Grupo Multicéntrico de Estudio de la Isquemia Perioperatoria⁵ ha presentado una clasificación basada en la presentación clínica neurológica, hecho que facilita en gran medida la sistematización en los diagnósticos y la posibilidad de un abordaje precoz. Por otra parte, y con el objeto de establecer una metodología que permita una valoración más completa

y unificada, otros autores como Baker et al⁸ proponen una evaluación neurológica detallada que incluya:

1. Una exploración neurológica exhaustiva, punto clave en la detección de alteraciones neurológicas, que debería realizarse al paciente que va a ser sometido a una cirugía cardíaca, previa y posteriormente a la intervención, y que permita así el diagnóstico de hallazgos de nueva aparición atribuibles a la intervención quirúrgica³⁶. De esta forma, propone una valoración neurológica estructurada que incluya una evaluación del estado mental, pares craneales, presencia de anomalías motoras o sensitivas, datos de disfunción cerebelosa, reflejos tendinosos y existencia de reflejos primitivos.

2. Evaluación neuropsiquiátrica/psicológica y cognitiva del paciente en el período postoperatorio, aspecto en el cual los autores reconocen la gran dificultad de análisis e interpretación, así como la escasez de protocolos aplicables y proponiendo el empleo de tests como el *Mini-Mental State Examination* o el *Mental Status Questionnaire*.

3. Técnicas de imagen: tomografía axial computarizada (TAC) craneal o RM en aquellos pacientes con clínica compatible de disfunción neurológica tras la cirugía.

4. Marcadores bioquímicos que, liberados a la circulación en casos de complicaciones neurológicas, pueden ser útiles en el diagnóstico de las mismas. Como marcadores más recientemente estudiados destacan la enolasa neuro-específica (NSE) y la S-100 β ^{14,26}. Los autores concluyen haciendo un llamamiento a la necesidad de crear unas guías y tests de cribado estandarizados que permitan un diagnóstico más preciso y la posibilidad de comparación de resultados.

En función de los factores de riesgo implicados y de los mecanismos etiopatogénicos propuestos para el desarrollo de estas lesiones, se hace preciso el establecimiento de una serie de estrategias con la finalidad de disminuir o minimizar en la medida de lo posible el daño neurológico. Para ello es preciso identificar, en primer lugar, a la población con riesgo elevado de disfunción neurológica postquirúrgica. Teniendo en cuenta los marcadores seleccionados como factores de riesgo más significativos, nos permitirá la aplicación de métodos diagnósticos y la modificación de determinadas actitudes que pueden reducir o prevenir la lesión cerebral. El diagnóstico de una aorta aterosclerótica merece, igualmente, especial atención. La ecografía epiaórtica ha demostrado ser una técnica altamente sensible en la determinación de la extensión y severidad de la aterosclerosis de la aorta ascendente, con excelente correlación de sus resultados con los hallazgos quirúrgicos o necrópsicos^{20,29}. Esta técnica ha mostrado su superioridad sobre la maniobra clásica de palpación de la aorta ascendente e incluso sobre la ETE^{22,37}. La palpación manual puede detectar tan sólo un tercio de las lesiones ateroscleróticas identificadas por ecografía epiaórtica. Existen estudios prospectivos que comparan la ecografía epiaórtica con la ETE y la palpación³⁷, en los que se concluye que a pesar de

que las técnicas de ultrasonidos son más sensibles que la palpación directa, tanto la ETE como la palpación infraestiman la frecuencia y la severidad de la aterosclerosis aórtica. También Konstadt et al y Sylviris et al defienden el empleo de la ecografía epiaórtica frente a la palpación o la ETE, basándose en una menor incidencia de embolismo cerebral^{38,39}. Dada su alta sensibilidad y especificidad para la identificación de una aorta de alto riesgo, la ecografía epiaórtica se ha convertido en un importante avance y es actualmente empleada en muchos centros para diagnóstico intraoperatorio y minimizar así el riesgo de ACVA post-cirugía¹⁹.

Sin embargo, el manejo quirúrgico más apropiado de aquellos pacientes con aterosclerosis aórtica severa sigue siendo controvertido. Basándose en los datos obtenidos de estas exploraciones, el cirujano puede realizar modificaciones en la técnica quirúrgica^{25,29}. De esta forma, en pacientes con una pared aórtica menor o igual a 3 mm, puede recurrirse a las técnicas habituales; sin embargo, cuando la aorta muestra un grosor superior a 3 mm se proponen modificaciones en el lugar de la canulación aórtica, localización del clamp o la situación de las anastomosis proximales de los injertos aortocoronarios^{19,22}. Se han propuesto diversas técnicas para evitar el clampaje aórtico, como la canulación de la arteria femoral, inserción de la anastomosis proximal del injerto a la arteria mamaria interna, la endarterectomía aórtica extensa o incluso el recambio de la aorta ascendente mediante hipotermia profunda y parada circulatoria en casos concretos^{22,29,40}. Deben considerarse así mismo formas alternativas de revascularización, como el empleo de técnicas mínimamente invasivas o la revascularización vía percutánea. La cirugía de revascularización sin CEC debería plantearse como una alternativa en aquellos pacientes en los que se demuestre una enfermedad aterosclerótica significativa en la aorta ascendente^{13,19}, a pesar de que también en estos casos se ha detectado la presencia de microémbolos, principalmente durante la implantación de injertos en la cara posterior.

Aunque el debate se prolonga desde hace más de dos décadas, hasta hace poco tiempo no ha existido un consenso acerca del mejor manejo diagnóstico o terapéutico de la enfermedad carotídea^{3,29,41}. Berens et al, en un estudio sobre 1.184 pacientes, exponen que la realización de doppler carotídeo como método de cribado únicamente en los pacientes con uno o más de los factores de riesgo publicados (antecedentes de enfermedad neurológica, enfermedad vascular periférica, tabaquismo, sexo femenino y enfermedad de la arteria coronaria descendente anterior) identificaría al 95% de los pacientes con estenosis carotídea superior al 80%^{42,43}. Archbold et al, tras una revisión de la literatura, sugieren que debería realizarse doppler carotídeo a todos aquellos pacientes con historia de ictus o AIT, a los que se detecte un soplo carotídeo y a todos los pacientes con edades por encima de los 65 años³⁰. En las últimas guías publicadas por la *American Heart Association* se propone la realización de test de cribado carotídeo en los pa-

cientes mayores de 65 años, estenosis de la arteria descendente anterior (ADA), enfermedad vascular periférica, tabaquismo, antecedentes de AIT o ACVA o soplo carotídeo a la exploración (recomendación clase IIa, nivel de evidencia C)¹⁹.

La edad límite inferior en la cual la realización de un test de cribado carotídeo resultaría coste-efectiva no está bien definida, aunque en la mayoría de los centros someten a dicho estudio a todos aquellos pacientes coronarios, susceptibles de cirugía, por encima de los 65 años. Sin embargo, los pacientes con enfermedad de la arteria descendente anterior y aquellos con antecedentes de AIT o ACVA constituyen un subgrupo en el que debe realizarse cribado mediante doppler carotídeo, independientemente de la edad¹⁹.

Varios estudios multicéntricos han demostrado la superioridad del abordaje quirúrgico frente al tratamiento médico en los pacientes con estenosis carotídea significativa, sean éstos sintomáticos o no²². En la actualidad se recomienda la realización de endarterectomía carotídea, previa a la cirugía de revascularización miocárdica o de forma simultánea, en aquellos pacientes con una estenosis carotídea sintomática, o en los pacientes asintomáticos con estenosis carotídea unilateral o bilateral por encima del 80% (clase IIa, nivel de evidencia C)¹⁹.

La endarterectomía carotídea realizada previamente o durante el mismo acto quirúrgico de revascularización miocárdica implica un descenso en la mortalidad (3,5%) y en el riesgo de ACVA durante el post-operatorio inmediato por debajo del 4%⁴⁴. Una excepción a este hecho lo constituyen los casos en los que es preciso una cirugía de *by-pass* aorto-coronario urgente⁴⁵.

Neuroprotección

El concepto de neuroprotección equivale a mejorar la tolerancia de las células cerebrales a la isquemia, interviniendo así en el proceso de recuperación funcional⁴⁶. Aunque diferentes agentes farmacológicos han demostrado eficacia en el terreno de la neuroprotección en modelos animales, existen hasta la fecha muy pocos avances aplicables al área clínica²⁵. Diversos agentes han sido estudiados en ensayos clínicos sobre pacientes con ACVA (bloqueantes del receptor del glutamato, antagonistas del N-metil-D-aspartato [NMDA], agonistas GABA, bloqueantes de los canales del calcio o del sodio, antioxidantes, estabilizadores de membrana, inhibidores de la adhesión leucocitaria o factor de crecimiento, etc.), aunque los resultados preliminares de estos estudios han sido, hasta el momento, desalentadores. Se ha evaluado igualmente la eficacia neuroprotectora de otros fármacos sobre pacientes que van a ser sometidos a cirugía cardíaca, entre los que figuran los barbitúricos, el nimodipino, el gangliósido GM1 y el remacemide (antagonista del receptor NMDA), aunque ninguno de ellos ha mostrado hasta la fecha resultados favorables significativos^{22,25,46}.

La aprotinina, un inhibidor de la proteasa con propiedades antifibrinolíticas y pro-actividad plaquetaria, utilizado habitualmente en los procedimientos cardíacos, ha surgido recientemente como fármaco neuroprotector^{25,45,46}. Aunque su mecanismo de actuación no está claramente determinado, se le atribuyen efectos neuroprotectores a través de su actividad antiinflamatoria, mediada por diferentes mecanismos como la inhibición de la kaliceína, inhibición de la trombina a través del PAR (*protease activation receptor*) o la disminución de la necesidad de transfusión de plaquetas⁴⁵. Estos hechos han sido recientemente corroborados por Frumento et al, quienes en un estudio retrospectivo realizado sobre 1.524 pacientes sometidos a cirugía cardíaca con elevado riesgo de ACVA concluyen que la administración de dosis completas de aprotinina (dosis de carga de 280 mg previo al inicio de la CEC, 280 mg durante el cebado, seguido de perfusión de 70 mg/hora), frente a mitad de dosis y a la no administración de aprotinina, se asocia con una menor incidencia y severidad de ictus⁴⁵. Un metaanálisis reciente, que incluye 7 estudios doble ciego, randomizados y controlados, de pacientes intervenidos de *by-pass* aorto-coronario que recibieron aprotinina a dosis completas frente a placebo, confirma igualmente estos resultados, mostrando una menor incidencia de ictus estadísticamente significativa en el grupo de pacientes tratados con aprotinina²⁵.

PRONÓSTICO

Los pacientes que desarrollan complicaciones neurológicas tras la cirugía cardíaca presentan un ingreso en UCI más prolongado (observándose, además, mayor incidencia de insuficiencia respiratoria, necesidad de reintubación y movilizaciones más demoradas), una mayor estancia hospitalaria, así como tasas más elevadas de morbilidad y mortalidad^{1,5,6,9,13}. Las consecuencias económicas derivadas de todo lo anterior son igualmente significativas. Wolman et al, en su estudio multicéntrico, describen una mortalidad durante la estancia hospitalaria 4 veces mayor en los pacientes con complicaciones pertenecientes al tipo I, y una estancia posoperatoria en UCI una semana mayor para ambos tipos (I y II). En los pacientes con complicaciones tipo II la estancia postoperatoria media era de 15 días, pudiendo el 85% de los pacientes abandonar finalmente el hospital, frente a estancias medias de un mes en los pacientes tipo I, en los que es posible el alta hospitalaria en menos de un tercio de los casos⁵.

En esta misma línea, Salazar et al⁴, en un estudio prospectivo sobre 5.971 pacientes intervenidos, realizan una comparación de los pronósticos a corto y largo plazo de los pacientes que presentan clínica compatible con ACVA frente al resto de los pacientes. La tabla 2 muestra los resultados con significación estadística obtenidos tras el análisis de 33 variables, y en la que se exponen los marcadores independientes para mortalidad hospitalaria, mortalidad quirúrgica (hasta el día 30) y mortali-

TABLA 2. Marcadores independientes de mortalidad precoz y tardía en pacientes de cirugía cardíaca

Mortalidad precoz		Mortalidad tardía
Mortalidad quirúrgica (30 días)	Mortalidad hospitalaria	
Imagen de infarto agudo cerebral	Aumento de creatinina	Imagen de infarto cerebral agudo
Aumento de creatinina	Tiempo de CEC	Aumento de creatinina
Tiempo en despertar desde cirugía	BCIAo	Tiempo de CEC
Estancia preoperatorio UCI	Tiempo en despertar desde cirugía	Tiempo en despertar desde cirugía
	Estancia preoperatorio UCI	Estancia preoperatorio UCI
		Tiempo estancia en UCI

BCIAo: balón de contrapulsación intraaórtico; CEC: circulación extracorpórea; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. Datos obtenidos de Salazar JD, et al¹.

dad tardía. Los autores enfatizan el profundo impacto que supone el desarrollo de un ACVA tras la cirugía cardíaca, basándose en términos de mortalidad, estancia en UCI y estancia hospitalaria, costes económicos, así como las graves repercusiones derivadas de una discapacidad mantenida a largo plazo.

EXPERIENCIA PROPIA

Se realizó un estudio prospectivo, observacional y analítico durante 17 meses (mayo 2002-septiembre 2003) en la Unidad de Cuidados Postoperatorios de Cirugía Cardíaca de un hospital terciario. Se consideraron complicaciones neurológicas aquellas que cursaron como ictus (isquémicos o hemorrágicos), encefalopatía (disminución del nivel de conciencia y/o agitación psicomotriz), crisis comiciales o muerte encefálica, tomando como base las definiciones emitidas por la *Society of Thoracic Surgeons*⁸.

De los 688 pacientes ingresados, 57 (8,28%) presentaron algún tipo de complicación neurológica, si bien es cierto que la mayoría fueron complicaciones leves y con recuperación completa al alta hospitalaria. La edad media fue de 65 ± 11,3 años (rango 37-83), siendo el 50,88% mujeres. Las características preoperatorias descriptivas de este subgrupo de en-

fermos se muestran en la figura 1. La figura 2 expone los tipos de cirugía realizados.

Respecto a los tiempos quirúrgicos, el de clampaje aórtico (TCAo) medio fue de 92 ± 43,3 minutos (rango 20-243), el de CEC (TCEC) de 122,3 ± 54,2 minutos (rango 41-290) y se realizó parada circulatoria en 4 pacientes (media de 53,5 minutos).

El 3,6% del total de pacientes (25 pacientes) presentaron clínica compatible con ictus, 20 de ellos con disminución del nivel de conciencia asociado al déficit motor. En 3,5% de los pacientes (24) la presentación clínica fue en forma de encefalopatía, con distinto grado de alteración del nivel de conciencia, asociado o no a la presencia de agitación psicomotriz. El 2,9% de los pacientes (20) presentaron crisis comiciales, 5 de ellos como hecho aislado y el resto en el contexto de ictus o encefalopatía. Se produjo muerte cerebral en dos pacientes que llegaron de forma urgente a la cirugía y en situación de shock cardiogénico (0,29%), y en un caso (0,15%) un hematoma en fosa posterior.

Se realizó TAC craneal en 50 pacientes durante las primeras 48 horas de evolución postoperatoria (del resto, 6 pacientes presentaron leve deterioro del nivel de conciencia y rápida recuperación, y uno una única crisis convulsiva parcial). Sólo un estudio mostró hemorragia cerebral, y en 35 pacientes

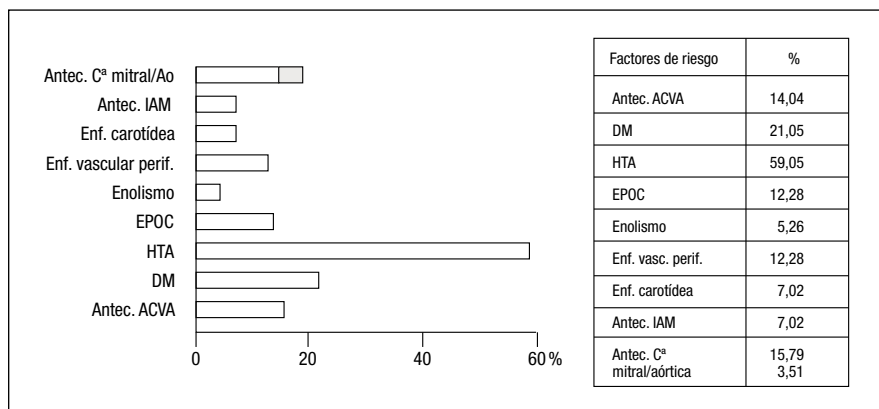


Figura 1. Factores de riesgo.

Antec. ACVA: antecedente de accidente cerebrovascular agudo; Ao: aórtica. Cª: cirugía. DM: diabetes mellitus; Enf. vasc. perif: enfermedad vascular periférica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IAM: infarto agudo de miocardio; HTA: hipertensión arterial.

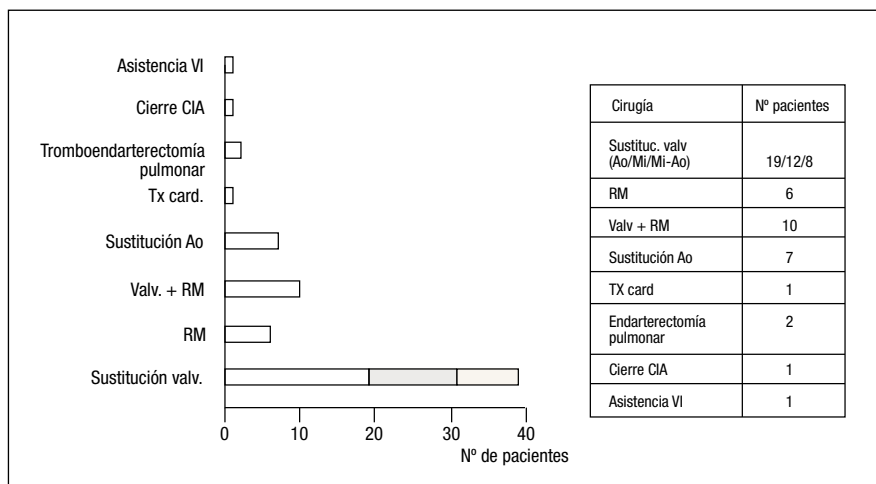


Figura 2. Tipo de cirugía.

Ao: aórtica; CIA: comunicación interauricular; Mi: mitral; RM: revascularización miocárdica; Sustituc. valv: sustitución valvular; TX card: trasplante cardíaco; Valv: valvular; VI: ventrículo izquierdo.

(70%) no se objetivaron hallazgos que justificaran la clínica. En todos ellos se repitió una nueva TAC craneal de control a los 7-10 días, y en 18 pacientes con déficit motor focal y TAC inicial y de control sin hallazgos, se realizó además una RM craneal. En estos casos, exceptuando tres pacientes con clínica de encefalopatía severa en los que se detectaron áreas de múltiples infartos a nivel cortical, y otro estudio que no mostró alteraciones significativas, se evidenciaron áreas de infarto agudo o subagudo, fundamentalmente de pequeño tamaño y de distribución periférica, compatible con los hallazgos clínicos.

El tiempo de ventilación mecánica (VM) fue de $106,8 \pm 210,4$ horas y la estancia en UCI de $10,4 \pm 15,4$ días, ambos más prolongados que en aquellos pacientes sin complicación neurológica, de forma estadísticamente significativa ($p = 0,0001$ y $p = 0,01$, respectivamente). Se produjo el exitus en UCI en 5 pacientes (8,8%), dos de ellos por muerte cerebral y tres por causas ajenas al problema neurológico.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stamou SC, Hill PC, Dargas G, Pfister AJ, Boyce SW, Dullum MK, et al. Stroke after coronary artery bypass: incidence, predictors, and clinical outcome. *Stroke*. 2001;32:1508-13.
2. Svedjeholm R, Hakanson E, Szabó Z, Vánky F. Neurological injury after surgery for ischemic heart disease: risk factors, outcome and role of metabolic interventions. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001;19:611-8.
3. Roach GW, Kanchuger M, Mora C, Newman M, Nussmeier N, Wolman R, et al. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. *N Engl J Med*. 1996;335:1857-63.

4. Salazar JD, Wityk RJ, Grega MA, Borowicz LM, Doty JR, Petrofski JA, et al. Stroke after cardiac surgery: short- and long-term outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2001;72:1195-202.

5. 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. *Stroke*. 1999;30:514-22.

6. Ridderstolpe L, Ahlgren E, Gill H, Rutberg H. Risk factor analysis of early and delayed cerebral complications after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2002;16:278-85.

7. Ahlgren E, Arén C. Cerebral complications after coronary artery bypass and heart valve surgery: risk factors and onset of symptoms. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1998;12:270-3.

8. Baker RA, Andrew MJ, Knight JL. Evaluation of neurologic assessment and outcomes in cardiac surgical patients. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2001;13:149-57.

9. Borger MA, Ivanov J, Weisel RD, Rao R, Peniston CM. Stroke during coronary bypass surgery: principal role of cerebral macroemboli. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001;19:627-32.

10. Smith PL. The cerebral consequences of coronary artery bypass surgery. *Ann R Coll Surg Engl*. 1988;70:212-6.

11. Mahanna EP, Blumenthal JA, White WD, Croughwell ND, Clancy CP, Smith LR, et al. Defining neuropsychological dysfunction after coronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 1996;61:1342-7.

12. Taylor KM. Central Nervous System Effects of Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg*. 1998;66:S20-4.

13. Bucarius J, Gummert FJ, Borges MA, Walter T, Doll N, Onnasch JF, et al. Stroke After cardiac surgery: a risk factor analysis of 16.184 consecutive adult patients. *Ann Thorac Surg*. 2003;75:472-8.

14. Litvan SH. Complicaciones neurológicas de la cirugía cardíaca. En: Otero, Rufilanchas Belda, editores. Riesgo y complicaciones en cirugía cardíaca. Madrid: Ed. Médica Panamericana, S.A.; 2004. p. 255-69.

15. Toner I, Peden CJ, Hamid SK, Newman S, Taylor KM, Smith PL. Magnetic resonance imaging and neuropsychological changes after coronary artery bypass graft surgery: preliminary findings. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1994;6:163-9.

16. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones H, et al. Neurological Outcome Research Group and the Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors Investigators. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery by-pass surgery. *N Eng J Med*. 2001;344:395-402.

17. Libman RB, Wirkowski E, Neystat M, Barr W, Gelb S, Graver M. Stroke Associated With Cardiac Surgery. *Arch Neurol.* 1997;54:83-7.
18. Rorick MB, Furlan AJ. Risk of cardiac surgery in patients with prior stroke. *Neurology.* 1990;40:835-7.
19. Eagle K, Guyton R, Davidoff R, Edwards F, Ewy G, Gardner T, et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation.* 2004;110:e340-437.
20. Wareing TH, Dávila-Román VG, Daily BB, Murphy SF, Schechtman KB, Barzilai B, et al. Strategy for the reduction of stroke incidence in cardiac surgical patients. *Ann Thorac Surg.* 1993;55:1400-8.
21. Van Wermeskerken GK, Lardenoye JW, Hill SE, Grocott HP, Phillips-Bute B, Smith PK, et al. Intraoperative Physiologic Variables and Outcome in Cardiac Surgery: Part II. Neurologic Outcome. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:1077-83.
22. Hogue CW, Sundt TM, Goldberg M, Barner H, Dávila-Román VG. Neurological complications of cardiac surgery: the need for new paradigms in prevention and treatment. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;11:105-15.
23. Llinas R, Barbut D, Caplan LR. Neurologic Complications of Cardiac Surgery. *Prog Cardiovasc Dis.* 2000;43:101-12.
24. D'Agostino RS, Svensson LG, Neuman DJ, Balkhy HH, Williamson WA, Shahian DM. Screening carotid ultrasonography and risk factors for stroke in coronary artery surgery patients. *Ann Thorac Surg.* 1996;62:1714-23.
25. Murkin JM. Attenuation of neurologic injury during cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:S1838-44.
26. Blauth CI, Cosgrove DM, Webb BW, Ratliff NB, Boyland M, Piedmonte MR, et al. Atheroembolism from the ascending aorta. An emerging problem in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;103:1104-12.
27. Nihoyannopoulos P, Joshi J, Athansopoulos G, Oakley C. Detection of atherosclerotic lesions in the aorta by transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol.* 1993;71:1208-12.
28. 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 S100B and transcranial doppler findings. *Anaesthesia.* 2001;56:733-8.
29. Kolh PH, Torchiana DF, Buckeley MJ. Atheroembolization in cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg.* 1999; 40:77-81.
30. Archbold RA, Barakat K, Magene MP, Curzen N. Screening for carotid artery disease before cardiac surgery: is current clinical practice evidence based? *Clin Cardiol.* 2001;24:26-32.
31. Barbut D, Lo YW, Hartman GS, Yao FS, Trifiletti RR, Hager DN, et al. Aortic atheroma is related to outcome but not numbers of emboli during coronary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1997;64:454-9.
32. Moody DM, Bell MA, Challaen WR, Johnston WE, Prough DS. Brain microemboli during cardiac surgery or aortography. *Ann Neurol.* 1990;28:477-86.
33. Murkin JM, Martzke JS, Buchan 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. II. Neurologic and cognitive outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;110:349-62.
34. 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.
35. Colman RW. Platelet and neutrophil activation in cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1990;49:32-4.
36. Baird DL, Murkin JM, Lee DL. Neurologic findings in coronary artery bypass patients: perioperative or preexisting? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1997;11:694-8.
37. Dávila-Román VG, Phillips KJ, Daily BB, Dávila RM, Kouchoukos NT, Barzilai B. Intraoperative transesophageal echocardiography and epi-aortic ultrasound for assessment of atherosclerosis of the thoracic aorta. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:942-7.
38. Konstadt SN, Reich DL, Quitana C, Levy M. The ascending aorta. How much does transesophageal echocardiography see? *Anesth Analg.* 1994;78:240-4.
39. Sylivris S, Calafiore P, Matalanis G, Rosalion A, Yven HP, Buxton BF, et al. The intraoperative assessment of ascending aorta atheroma: epi-aortic imaging in superior to both transesophageal echocardiography and direct palpation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1997;11:704-7.
40. Byrne JG, Aranki SF, Cohn LH. Aortic Valve Operations Under Deep Hypothermic Circulatory Arrest for the Porcelain Aorta: "No-Touch" Technique. *Ann Thorac Surg.* 1998;65:1313-5.
41. Gansera B, Angelis I, Weingartner J, Neumaler-Prauser P, Spilioopoulos K, Kames BM. Simultaneous Carotid Endarterectomy and Cardiac Surgery – Additional Risk Factor of Safety Procedure? *Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;51:22-7.
42. Salasidis GC, Latter DA, Steinmetz OK, Blair JF, Graham AM. Carotid artery duplex scanning in preoperative assessment for coronary artery revascularization: the association between peripheral vascular disease, carotid artery stenosis and stroke. *J Vasc Surg.* 1995;21:154-60.
43. Berens ES, Kouchoukos NT, Murphy SF, Wareing TH. Preoperative carotid artery screening in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Vasc Surg.* 1992;15:313-23.
44. Akins CW. The case for concomitant carotid and coronary artery surgery. *Br Heart J.* 1995;74:97-8.
45. Frumento RJ, O'Malley CM, Benneett-Guerrero E. Stroke after cardiac surgery: a retrospective analysis of the effect of aprotinin dosing regimens. *Ann Thorac Surg.* 2003;75:479-84.
46. Levy JH, Pifarre R, Schaff HV, Horrow JC, Albus R, Spiess B, et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of aprotinin for reducing blood loss and the requirement for donor blood transfusion in patients undergoing repeat coronary artery bypass grafting. *Circulation.* 1995;92:2236-44.
47. Puskas JD, Winston AD, Wright CE, Gott JP, Brown WM 3rd, Craver JM, et al. Stroke after coronary artery operation: incidence, correlates, outcome and cost. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:1053-6.