



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas,
Odontológicas y de la Salud.
Posgrado de Maestría en Ciencias Médicas

FACULTAD DE MEDICINA

“EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE CORTISOL EN NIÑOS DE 2 A 8 AÑOS
OPERADOS DE CORRECCIÓN DE CIA O CIV CON CIRCULACIÓN
EXTRACORPÓREA EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DE CMNSXXI”

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS

Presenta
DRA. AMANDA IDARIC OLIVARES SOSA

Director de Tesis
D. EN C. JULIA ROCÍO HERRERA MÁRQUEZ
Instituto Mexicano de Seguro Social

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, Octubre del 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Tabla de contenido

RESUMEN	4
Lista de Abreviaturas:.....	6
MARCO TEÓRICO.....	7
RESPUESTA ENDOCRINA A LA CIRUGÍA	7
CUANTIFICACIÓN DE OTROS BIOMARCADORES RELACIONADOS CON LA RE.....	10
CORTISOL	10
Cortisol, ciclo circadiano y la edad:	11
REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE CORTISOL	11
MUESTRAS BIOLÓGICAS Y TÉCNICAS DE CUANTIFICACIÓN DE CORTISOL.....	13
CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS.....	14
COMUNICACIÓN INTERVENTRICULAR (CIV).	15
COMUNICACIÓN INTERAURICULAR (CIA).	16
Técnicas quirúrgicas utilizadas en el Hospital de Pediatría para cierre de CIA y CIV	16
SISTEMAS DE EVALUACIÓN DE RIESGO DE PACIENTES CON CIA Y CIV.....	16
CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA (CEC), LA RESPUESTA ENDOCRINA AL TRAUMA Y EL CORTISOL.....	18
TÉCNICAS ANESTÉSICAS Y RESPUESTA ENDOCRINA AL TRAUMA.	19
Anestesia General Endovenosa.....	21
Anestesia Combinada.....	22
Anestesia General Balanceada.....	22
TÉCNICAS ANESTÉSICAS ADMINISTRADAS EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA	23
GUIAS DE MANEJO PARA ADMINISTRAR LAS TRES TÉCNICAS ANESTÉSICAS:.....	23
Tiempos quirúrgicos relacionados con mayor respuesta endócrina al estrés y mayor concentración de cortisol	24
Otros factores relacionados con la secreción de cortisol:	25
JUSTIFICACIÓN.	29
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	31
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	32
HIPÓTESIS.	33
OBJETIVOS	34
OBJETIVO GENERAL:.....	34
OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	34
PACIENTES Y MÉTODO.	36
TIPO DE ESTUDIO.....	36
UNIVERSO DEL ESTUDIO.	36
Muestreo.....	36
Criterios de Selección.....	37
Criterios de Inclusión:.....	37
Criterios de no inclusión:.....	37
Criterios de eliminación:	37
Tamaño de la muestra:	38
VARIABLES, DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN.....	40
ORGANIZACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	47
Recolección de la muestra:	49

PLAN DE ANÁLISIS:	51
ASPECTOS ÉTICOS.....	52
RESULTADOS	55
Análisis descriptivo.....	55
Análisis comparativo	59
Análisis de covarianza.....	63
DISCUSIÓN.....	65
Hallazgos principales	65
Limitaciones	70
CONCLUSIONES	71
BIBLIOGRAFÍA.....	72

RESUMEN

TITULO: EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE CORTISOL EN NIÑOS DE 2 A 8 AÑOS OPERADOS DE CORRECCIÓN DE CIA O CIV CON CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DE CMNSXXI”.

AUTORES: Dra. Amanda Olivares Sosa, Dra. Julia Rocío Herrera Márquez.

INTRODUCCIÓN: La cirugía, la circulación extracorpórea y la anestesia son condiciones que desencadenan una respuesta endócrina (RE) iniciadas por activación neuronal del eje hipotálamo- hipófisis-adrenal liberando sustancias neuroendócrinas nocivas para el organismo. La atenuación de esta respuesta puede disminuir la morbilidad, mortalidad y estancia hospitalaria. Las técnicas anestésicas tienen relación con la concentración de cortisol sérico libre ya que inhiben en diferentes grados la RE.

OBJETIVO: Evaluar las concentraciones séricas de cortisol libre en pacientes pediátricos de 2 a 8 años de edad que se someten a cierre de CIV y CIA.

METODOLOGIA: se dividieron a los pacientes en 3 grupos de acuerdo al tipo de anestesia que recibieron: General balanceada (AGB), general endovenosa (AGE) y combinada (AC) Se midieron niveles de cortisol séricos basales (T0), después de la inducción (T1), 5 min después de la esternotomía (T2), al registrarse la menor temperatura durante la circulación extracorpórea (CEC) (T3) y al cierre de esternotomía (T4).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: El análisis descriptivo se llevó a cabo mediante medidas de tendencia central y de dispersión, de acuerdo con la escala de medición de las variables. Para las cualitativas frecuencias simples y porcentajes, mientras que para las cuantitativas mediana, mínimo y máximo. Para comparar las cifras de concentraciones de cortisol sérico entre los tres grupos en los tiempos establecidos se realizó una prueba de kruskall wallis y posteriormente pruebas post-hoc y para las variables de confusión un análisis de ANCOVA.

RESULTADOS: Se incluyeron un total de 24 pacientes, con una mediana para la edad de 32 meses, con un ligero predominio del sexo masculino (54.1%) y con desnutrición leve y moderada (33.3 % vs 20.8%) Se dividieron a los pacientes en 3 grupos. Los niveles de cortisol entre los grupos, se identificó que eran diferentes después de la inducción (T1) (*mediana de cortisol AGB 9438.5 pg/ml vs AGE 8875.3 pg/ml vs AC 8400 pg/ml p=0.04*) y al cierre de la esternotomía (T4) (*mediana de cortisol AGB 7771 pg/ml vs AGE 3361.1 pg/ml vs AC 2527.6 pg/ml p=0.004*). Al registrar la menor temperatura durante la circulación extracorporea y al cierre de la esternotomía (tiempo 3 y 4), la técnica anestesia presenta impacto sobre los niveles del cortisol, específicamente en el T3 la técnica anestésica ($F=3.6$ $p=0.05$) presento poco impacto, mientras que en el T4, el impacto fue mayor sobre los niveles de cortisol ($F=11.7$ $p=0.001$).

CONCLUSIONES: Las concentraciones séricas de cortisol total fueron DIFERENTES al T3 y al T4 entre la técnica anestésica aplicada (anestesia general balanceada VS anestesia general endovenosa VS anestesia combinada), INDEPENDIENTEMENTE de la edad, el estado de

nutrición, tiempo de bomba extracorpórea, hipotermia, pinzamiento aórtico y el sangrado transquirurgico. La anestesia combinada demostró presentar las concentraciones séricas de cortisol total más bajos en el T4, en comparación a los otros 2 grupos de estudio

Palabras clave: Respuesta Endócrina al trauma, Cortisol, Circulación Extracorpórea, Anestesia Combinada, Anestesia General Balanceada, Anestesia General Endovenosa.

Lista de Abreviaturas:

RE	Respuesta Endócrina
AGB	Anestesia General Balanceada
AGE	Anestesia General Endovenosa
AC	Anestesia Combinada
CIV	Comunicación Interventricular
CIA	Comunicación Interauricular
CEC	Circulación Extracorpórea
CRH	Hormona liberadora de coticotropina
ACTH	Hormona Adrenocorticotropa
POMC	Propiomelanocortina
GH	Hormona del Crecimiento
CBG	Globulina fijadora de cortisol
BIS	Índice Biespectral
DIO	Despertar Intraoperatorio

MARCO TEÓRICO

El perioperatorio de la cirugía cardíaca pediátrica representa un momento crucial en la evolución de niños portadores de cardiopatías congénitas. Durante este periodo, los pacientes son sometidos a variaciones significativas en su volumen sanguíneo circulante, temperatura corporal, composición plasmática y flujo sanguíneo tisular que ocasionan consecuencias fisiopatológicas importantes.¹

RESPUESTA ENDOCRINA A LA CIRUGÍA

Los estímulos de la respuesta eferente se integran por el Sistema Nervioso Autónomo (SNA), el sistema hormonal y la respuesta local. Las primeras dos se inician en el cerebro (específicamente en las regiones autónomas del tallo encefálico) y el eje hipotálamo-hipofisiario, respectivamente. La respuesta del tejido lesionado está constituida por innumerables péptidos (factores tisulares, monocinas y autocoides), que regulan la respuesta inflamatoria local en el tejido lesionado. Los impulsos eferentes de las regiones autónomas del tallo encefálico modifican la actividad del Sistema Nervioso Simpático (SNS) y parasimpático (SNP), mientras que los provenientes de dichas regiones y del eje hipotálamo-hipofisiario cambian la velocidad de la secreción hormonal.¹

Los cambios en la secreción de hormonas pituitarias tienen efectos secundarios en la liberación hormonal que se produce desde los órganos diana. Agresiones adicionales como la Circulación extracorpórea y el paro circulatorio total contribuyen a incrementar esta respuesta.²

La interacción de las hormonas contrarreguladoras ha sido de gran interés en la respuesta metabólica al trauma. Se ha estudiado el efecto que produce la administración de hidrocortisona, glucagon y adrenalina de modo que simulen los niveles encontrados después de lesiones moderadas. Esta administración provoca aumento de la producción de glucosa (gluconeogénesis) y disminución del aclaramiento de la misma. El efecto es más prolongado cuando se administran estas hormonas en forma combinada. Partiendo de este hecho, se concluye que actúan en forma sinérgica. La explicación es que el glucagon aumenta el AMPc intracelular, especialmente en el hígado, potenciando la acción de la adrenalina. Se ha demostrado que la administración de cortisol, glucagon e

insulina ocasiona un significativo balance negativo de nitrógeno y potasio, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, retención de sodio y leucocitosis periférica.² La liberación de ACTH de la glándula pituitaria estimula la secreción de cortisol de la corteza adrenal. El efecto metabólico de todos estos cambios hormonales es incrementar el catabolismo y movilizar sustratos que puedan proveer fuentes de energía, retener agua y sodio y mantener un adecuado volumen intravascular para garantizar la homeostasis cardiovascular.³

No todos los mecanismos que inician, regulan y mantienen esta respuesta han sido identificados. Se ha demostrado que un individuo sometido a una agresión presenta una elevación en los niveles plasmáticos de las hormonas contrarreguladoras (o anti-insulina): cortisol, glucagon y catecolaminas. Estas hormonas producen una hiperglucemia difícil de compensar por la insulina. Se han observado también la elevación de otras sustancias como la hormona del crecimiento (GH) y la aldosterona, cuya liberación está mediada, al menos parcialmente, por mecanismos nerviosos.⁴

En la actualidad, aún no se comprende del todo la importancia fisiológica de los hallazgos experimentales y clínicos acerca de la secreción de mediadores y sus posibles interacciones con respuestas endocrinas y neurales. Existen múltiples mecanismos integrados de vías estimuladoras e inhibitoras con acciones importantes en el control y modulación de la homeostasis. Es difícil trasladar a situaciones clínicas estos grados de complejidad. Parece inevitable que en los próximos años se vea una evolución constante de los conocimientos que se relacionan con la importancia de los sistemas neuroendocrino e inmunitario y del endotelio vascular en la integración y modulación de la respuesta metabólica y endócrina a una lesión.^{3,4}

Las principales señales que inician la respuesta neuroendocrina a una lesión son la hipovolemia y el dolor. La respuesta hormonal es difusa y estimula la liberación de múltiples hormonas.⁴

El hipotálamo tiene un efecto coordinador central sobre la respuesta endocrina. Los impulsos aferentes estimulan la secreción de factores hipotalámicos liberadores, que a su

vez estimulan la hipófisis produciendo la secreción de: propiomelanocortina (POMC), prolactina, vasopresina y GH.⁴

En la respuesta al estrés no solo está implicado el eje hipotálamo-hipofisario- adrenal, sino también el sistema opioide endógeno. El factor liberador de la hormona corticotropa (CRH) actúa sinérgicamente con la vasopresina estimulando la secreción de la POMC por la hipófisis. La POMC es metabolizada a ACTH y a beta-endorfinas, explicando la relación que existe entre los opioides endógenos y el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal.⁵

Para que se produzca un reflejo se requiere que los receptores especializados detecten el estímulo, lo traduzcan en actividad eléctrica y lo transmitan al encéfalo. Experimental y clínicamente se ha demostrado que la desnervación impide que los impulsos aferentes lleguen al cerebro. De manera semejante, los anestésicos locales, al bloquear la transmisión de impulsos aferentes provenientes del área de lesión inhiben la respuesta neuroendocrina al traumatismo quirúrgico, incitada por estímulos presentes en el sitio operado. Sin embargo, no es necesaria la percepción del estímulo, pues algunos individuos reaccionan al estímulo de una lesión a pesar de la anestesia general. La diferencia se debe, cuando menos en parte, a que los anestésicos generales pueden desencadenar, inhibir o intensificar los reflejos neuroendocrinos. Por lo tanto, en toda intervención quirúrgica deben considerarse el anestésico utilizado, la profundidad y la duración del efecto.¹

Estudios comparativos de la respuesta fisiológica al estrés desencadenada por operaciones laparoscópicas y abiertas, han demostrado que en ambos tipos de cirugías se presentan incrementos significativos de factor de liberación de corticotropina (ACTH), hormona del crecimiento (GH), insulina y cortisol. En la cirugía abierta se encuentran elevaciones significativas de los niveles de cortisol en orina de 24 horas y en las concentraciones de catecolaminas.⁶

Las situaciones de estrés, como la cirugía, estimulan la liberación aguda de ACTH y por lo tanto de cortisol, por lo que la respuesta del cortisol al estrés está controlada por impulsos de excitación e inhibición, que se integran en el hipotálamo. La magnitud y

duración de esta respuesta hormonal metabólica son proporcionales a la extensión de la lesión.⁷

CUANTIFICACIÓN DE OTROS BIOMARCADORES RELACIONADOS CON LA RE.

Con respecto a la cuantificación de los cambios en los valores plasmáticos de ACTH, su determinación plasmática exacta es difícil de obtener debido a su inestabilidad, circulando en concentraciones basales muy bajas.⁷

La beta endorfina también ha sido cuantificada con éxito para valorar el estrés quirúrgico, sin embargo, su vida media es de 22 minutos, lo que limita su cuantificación cuando existen cambios inmediatos y abruptos en cuanto a la intensidad del trauma quirúrgico; en el caso de la CEC existen cambios provocados por la hemodilución y por el trauma quirúrgico elevado. A diferencia del ACTH y la beta endorfina, el cortisol se muestra más accesible a su determinación debido a su mayor estabilidad en plasma además de ser un índice fiable de la cuantía del estrés quirúrgico.⁷

Debido a la permanencia de concentraciones séricas elevadas hasta las 24 horas en cirugías menores y mayores, lo hemos designado en el presente estudio como un marcador confiable de la RE.

El cortisol, el glucagón y las catecolaminas se oponen a los efectos de la insulina. Actúan en forma sinérgica para incrementar la producción hepática de glucosa, además de que antagonizan las funciones anabólicas de la insulina. La acción de estas hormonas a corto plazo, es conservar la glucemia y evitar la hipoglucemia, mientras que en forma crónica aceleran el catabolismo.³

CORTISOL

El cortisol es el glucocorticoide más importante para el mantenimiento de funciones corporales esenciales. Interviene en el mantenimiento de los niveles de glucosa en sangre y metabolismo de carbohidratos, pero también tiene una importante función reguladora en otros procesos fisiológicos como lo son: desarrollo, crecimiento, respuesta inmune, función cardiovascular y respuesta al estrés.^{8,9}

Se libera como respuesta al estrés y a un nivel bajo de glucocorticoides en la sangre. Esta liberación está controlada por el hipotálamo. Sus funciones principales son incrementar el

nivel de glucosa en la sangre a través de la gluconeogénesis, suprimir el sistema inmunológico y ayudar al metabolismo de grasas, proteínas y carbohidratos. El cortisol es producido por la zona fasciculada de la corteza suprarrenal. La secreción de la CRH por parte del hipotálamo desencadena la secreción de la hipófisis de la ACTH; esta hormona es transportada por la sangre hasta la corteza suprarrenal donde desencadena la secreción de glucocorticoides. La secreción de cortisol está gobernada por el ritmo circadiano de la ACTH; aumenta significativamente luego de despertar por la necesidad de generar fuentes de energía, después de largas horas de sueño y al atardecer. El cortisol se une a proteínas en el plasma sanguíneo, principalmente a la CBG y un 5% a la albúmina; el resto, entre 10 y 15% se encuentra circulando libre. Cuando la concentración del cortisol alcanza niveles de 20-30 g/dl en la sangre, la CBG se encuentra saturada y los niveles de cortisol plasmáticos aumentan velozmente.⁹

Cortisol, ciclo circadiano y la edad:

La vida media del cortisol es de 60 - 90 minutos, aunque tiende a aumentar con la administración de hidrocortisona, en el hipertiroidismo, la insuficiencia hepática o en situaciones de estrés. En los pacientes pediátricos la edad no tiene efecto en la concentración de cortisol en plasma, salvo en los primeros días de vida en los que se produce más cortisona que cortisol y durante el primer año de vida, durante el cual recién se establece el ciclo circadiano. Los valores normales de cortisol oscilan de 24-230 ng/dl o bien 5-25mcg/dl, dependiendo del instrumento y equipo disponibles para su análisis.^{10,11}

Para el presente estudio se incluyen pacientes a partir de los 2 años de edad debido a que ya se establece el ciclo circadiano que regula la secreción de ACTH.¹²

El límite de edad de 8 años se estableció para incluir a los pacientes con CIA o CIV atendidos en el Hospital de Pediatría de CMNSXXI. Posteriormente para el análisis será necesario estratificar las edades.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN DE CORTISOL

El ACTH producido por la hipófisis anterior controla la actividad de la zona fasciculada y reticular. Específicamente, ACTH estimula la producción de cortisol aumentando la ruptura de la cadena lateral del colesterol para formar pregnenolona; ésta es la etapa

limitante de la síntesis de cortisol. La acción del ACTH es muy rápida, y su efecto puede verse a los 5 minutos de un aumento agudo.^{10,11}

Dentro de la regulación de la producción de corticoides existe una retroalimentación negativa del cortisol sobre la secreción de ACTH. Este efecto se ejerce a nivel hipotalámico disminuyendo la liberación de CRH y en la hipófisis de la ACTH.¹¹

La expresión de los ritmos circadianos tiene tres componentes: las vías de entrada que ajustan el reloj circadiano, el núcleo supraquiasmático (NSQ) que genera y coordina los ritmos biológicos y las vías de salida que llevan información a todo el organismo, regulando la actividad de diversas funciones físicas y cognitivas.¹²

La secreción de CRH y ACTH siguen un ritmo circadiano que funciona de acuerdo a los ciclos sueño-vigilia. Así vemos que la concentración de cortisol plasmático en los humanos es mínima alrededor de medianoche, aumenta hasta un pico máximo entre las 8 y 9 de la mañana y a las 5 o 6 de la tarde; después existe una caída durante el resto del día. Sobreimpuesto a estas tendencias, existen liberaciones episódicas de algunos minutos de cortisol como respuesta a diversas circunstancias como el estrés.¹¹

Debido a las variaciones circadianas y a la posibilidad de presentarse un pico de secreción de cortisol durante el día, la medición aislada de cortisol no puede ser interpretada sin la información correspondiente a la toma de la muestra. El exceso de cortisol causa:

- a) Aumento de gluconeogénesis.
- b) Resistencia a la insulina.
- c) Disminución de la respuesta inflamatoria.
- d) Retención de sodio y redistribución de líquidos corporales causando edema e hipertensión arterial.
- e) Disminuye o inhibe la actividad de las células NK.
- f) Interfiere en el proceso de cicatrización.
- g) Interfiere en la adhesión plaquetaria.

Estos factores pueden afectar la evolución postoperatoria aumentando la morbimortalidad¹³

MUESTRAS BIOLÓGICAS Y TÉCNICAS DE CUANTIFICACIÓN DE CORTISOL

En párrafos anteriores se expuso la cuantificación de la fracción libre biológicamente activa de cortisol sérico por quimioluminiscencia para evaluar la RE, sin embargo existen otras técnicas con diferentes muestras biológicas.

La cuantificación de cortisol en saliva es una opción para obtener cortisol libre aunque existe disociación entre los niveles encontrados en la sangre y en la saliva por la conversión enzimática de cortisol a cortisona la cual se realiza por la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa en las glándulas salivales condicionando variaciones en las mediciones dependientes de cada individuo. En el caso de pacientes anestesiados, resulta imposible obtener muestras salivales debido a que la acción de varios fármacos utilizados es antimuscarínica y no se puede obtener un volumen adecuado de saliva para cuantificarlo.¹⁴ La sensibilidad y especificidad de esta muestra por el método de enzimo inmuno ensayo competitivo es de 60 y 70% respectivamente.¹⁵

Sakihara y cols (2010) realizaron un estudio para evaluar los niveles de cortisol en plasma, saliva y orina cuantificados por radioinmunoensayo para el diagnóstico de Síndrome de Cushing en Japón. Para obtener las muestras durante la noche existen ventajas en cuanto al método no invasivo de obtener saliva a comparación con el estrés que provoca la toma de la muestra por punción. No encontraron una correlación significativa entre los niveles de cortisol en orina y plasma. El cortisol urinario reportó una alta sensibilidad con baja especificidad para el diagnóstico con un punto de corte de 18mcg/gr.¹⁶

En cuanto a la toma de las muestras existen recomendaciones en cada Laboratorio. En general se estipula que las muestras de suero centrifugadas se obtengan dentro de las primeras 2 h después de extraer la sangre. Durante este periodo de tiempo, el cortisol permanece estable para obtener su cuantificación.¹⁷

El almacenamiento de la muestra de suero debe ser de 2-8°C para tener estabilidad durante 48 h y puede ser viable hasta 6 meses a -20°C.¹⁸

Actualmente se prefiere la quimioluminiscencia como la mejor técnica de cuantificación de cortisol debido a su alta sensibilidad al compararla con otras. Westermann y cols (2004) realizaron un estudio para determinar la cuantificación de cortisol en saliva y suero por medio de inmunoensayo enzimático por quimioluminiscencia. Establecieron un punto

de corte de 0.38nmol/l para cortisol en saliva. Demostraron adecuada correlación con la fracción libre de cortisol en suero que no es lineal debido a la saturación de las proteínas fijadoras de cortisol. Por ende, se realizó una función de regresión hiperbólica obteniendo correlación con $r=0.95$ y $n=84$. La precisión del estudio se estableció con coeficientes de variación intra ensayo de 2.9-7.7% e inter ensayo de 6.2-11.5%. Al comparar los resultados con el radioinmunoensayo obtuvieron por medio de una ecuación de regresión lo siguiente:

Quimioluminiscencia=1.14, Radioinmunoensayo=2.85, $r=0.974$. La correlación con respecto a los niveles de cortisol sérico medidos con dilución de 1:100 demuestran la adecuada calibración.¹⁹⁻²²

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS.

Las malformaciones congénitas más frecuentes son las cardiopatías congénitas. La prevalencia reportada a nivel mundial es de 2.1 a 12.3 por 1000 recién nacidos. En nuestro país, se desconoce su prevalencia real; como causa de muerte infantil se ubica en el sexto lugar en menores de un año y como la tercera causa en los niños entre uno y cuatro años; con base en la tasa de natalidad, se calcula que alrededor de 10 mil a 12 mil niños nacen con algún tipo de malformación cardíaca.

Un análisis de 2257 pacientes con cardiopatía congénita realizado en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, mostró que la persistencia del conducto arterioso representó 20% de los casos; le siguió la comunicación interauricular (16.8%); comunicación interventricular (11%); tetralogía de Fallot y atresia pulmonar con comunicación interventricular (9.3%); coartación aórtica y estenosis pulmonar (3.6%) respectivamente y la conexión anómala total de venas pulmonares (3%).²³

El porcentaje de pacientes con CIA y CIV difiere de lo reportado en el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI donde se llevan a cabo 260 cirugías al año: el 14.8% son cierre de comunicación interventricular y 8.3% cierre de comunicación interauricular bajo circulación extracorpórea. De los 60 pacientes que se operan al año, el 8% presenta síndromes congénitos, entre ellos el más frecuente es el Síndrome de Down.²⁴

COMUNICACIÓN INTERVENTRICULAR (CIV).

Se define como un defecto en el tabique entre los dos ventrículos; puede ser única o múltiple y ser variable en forma y tamaño. Por su localización se clasifica en: 1.- CIV perimembranosa afectando el septum membranoso; este tipo de CIV es la más común y ocurre en cerca del 80% de los casos. 2.- CIV muscular en cualquier parte del septum muscular, apical, media anterior y posterior y 3.- CIV infundibular. Este tipo de CIV se localiza por debajo de la válvula pulmonar y de la válvula aórtica, afectando al septum infundibular estructura que separa ambas válvulas sigmoideas y 4.- CIV del septum de entrada. Se localiza por debajo de la válvula tricúspide. La CIV sintomática se acompaña de deformidad torácica, cierre pulmonar acentuado, soplo sistólico en el cuarto espacio intercostal izquierdo y retumbo diastólico apical. En el periodo neonatal estos datos pueden ser imperceptibles y aparecer después de la sexta semana con insuficiencia cardíaca de instalación súbita al descender las elevadas resistencias vasculares pulmonares (RVP) propias del recién nacido. Las CIV pequeñas y una elevada proporción de las grandes y sintomáticas en los primeros meses, tienden a reducir su calibre y aún cerrar en el transcurso de los 2 primeros años de vida. El cierre espontáneo de la CIV en general ocurre en 15-50% de los casos observados. La mejoría clínica traduce la reducción gradual del tamaño de la CIV corroborable por ecocardiografía. La evolución favorable es muy clara alrededor del año de edad, incluyendo a muchos casos que parecían ser candidatos a tratamiento quirúrgico por la gravedad de sus síntomas a los 4-6 meses. Si bien es cierto que esta evolución favorable es frecuente en CIV de tipo perimembranosa y muscular, esto no ocurre en otros tipos anatómicos de CIV (infundibulares, múltiples o por desalineación). Por lo tanto si estos son amplios y sintomáticos deben cerrarse o paliarse al momento del diagnóstico.²⁵

El manejo médico de la insuficiencia cardíaca incluye por lo general tratamiento anticongestivo completo con digoxina, furosemide, espironolactona y captopril. El manejo quirúrgico incluye cerclaje de la arteria pulmonar o cierre primario con un parche de dacrón.²⁵

COMUNICACIÓN INTERAURICULAR (CIA).

Se trata de un defecto en el tabique interauricular, casi siempre en la zona del foramen oval, pero puede ser tipo seno venoso o del seno coronario. La CIA tipo primum se considera actualmente variante parcial de defectos del tabique atrioventricular (canal atrioventricular parcial). La CIA es rara vez sintomática en la niñez. Las muy grandes pueden asociarse a retraso en el desarrollo o manifestar fatiga. Su diagnóstico depende de la presencia de un segundo tono con desdoblamiento fijo y actividad paraesternal acrecentada. El soplo es tenue y de baja tonalidad. Es raro que se requiera de tratamiento anticongestivo. El cierre transcatereterismo con ocluser Amplatzer o con cirugía bajo perfusión extracorpórea depende de la ubicación y el tamaño de la CIA.²⁵

Técnicas quirúrgicas utilizadas en el Hospital de Pediatría para cierre de CIA y CIV

En la CIA y en la CIV perimembranosa (que constituye hasta el 90% de la presentación anatómica) la corrección se realiza en circulación extracorpórea con vía de acceso trans-tricuspídeo a través de la aurícula derecha.²⁶

Algunos defectos del septo trabeculado apical pueden requerir ventriculotomía izquierda para implantación de parche de endocardio en la cara izquierda del septum: este abordaje se realiza cuando la presentación de la CIV es infundibular, de entrada (subpulmonar) o de salida (canal AV) en el 5% de los casos. Las complicaciones causadas por el acceso quirúrgico por ventriculotomía en el periodo postoperatorio inmediato son: disfunción ventricular secundaria, arritmias o pseudoaneurismas, razón por la cual este abordaje se trata de evitar.²⁷

Según lo reportado por Lake C y cols, las técnicas anestésicas recomendadas en ambos abordajes son anestesia general balanceada, anestesia general endovenosa y anestesia combinada.¹

El tiempo promedio de duración del procedimiento quirúrgico es de 2 a 3 h.

SISTEMAS DE EVALUACIÓN DE RIESGO DE PACIENTES CON CIA Y CIV.

En el año 2002 fue publicado un sistema de estratificación de riesgo denominado *Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery* (RACHS por sus siglas en inglés), el cual plasma un consenso de once reconocidas autoridades médicas norteamericanas, clínicos y cirujanos,

que se apoyaron en información de múltiples instituciones. Esta clasificación incluye una evaluación clínica del riesgo quirúrgico potencial dependiente de la malformación cardiaca congénita y de la complejidad quirúrgica para corregirla. Están incluidos 79 tipos de cirugía cardiaca y divididas en seis categorías de riesgo. El cierre de comunicación interauricular se clasifica en Risk category 1. El cierre de comunicación interventricular (incluyendo todas las variables quirúrgicas de acuerdo a la presentación de la malformación) se clasifica en Risk category 2.²⁸

Otro método de estratificación de riesgo fue publicado en 2004: sistema Aristóteles. En éste consenso intervinieron cirujanos cardiovasculares de 23 países y de alrededor de 50 Instituciones con objeto de evaluar la mortalidad hospitalaria. Además, también se enfatizó en definir más acuciosamente la complejidad relacionando los diferentes procedimientos y la presentación en cada paciente. En este sistema existe el concepto de *complejidad de un procedimiento quirúrgico*, que se conforma por la suma de mortalidad operatoria: la ocurrida en los primeros 30 días; morbilidad: definida como el tiempo de estancia en cuidados intensivos postoperatorios y, finalmente; la dificultad técnica de la cirugía, dividida en cinco niveles que van del elemental hasta la muy difícil. El sistema cuenta con dos *scores* de puntaje: el básico y el completo. El básico se aplica a cada uno de los 145 procedimientos quirúrgicos, con una escala que va de 1.5 a 15 puntos. Estos procedimientos se agrupan en cuatro niveles de riesgo: 1: 1.5-5.9 puntos; 2: 6.0-7.9 puntos; 3: 8.0-9.9 puntos y 4: 10.0-15.0 puntos. El puntaje completo ajusta la complejidad con base en las características de los pacientes, y se dividen en dos grupos de factores: dependientes e independientes. En relación a los factores dependientes, el primer rubro considera variantes anatómicas, procedimientos asociados y edad. Los factores independientes se dividen en generales: peso ≤ 2.5 kg y prematuridad; clínicos: que engloban variables presentes antes de la cirugía, (≤ 48 horas), e incluyen la presencia de acidosis metabólica ($\text{pH} \leq 7.2$); hiperlactatemia ($\text{lactato} \geq 4$ mmol/L); Disfunción miocárdica ($\text{FE} \leq 25\%$); taquicardia ventricular; ventilación mecánica para manejo de la falla cardiaca; hipertensión pulmonar ≥ 6 UW, por mencionar sólo algunos de ellos; extracardíacos: alteraciones cromosómicas o genéticas y quirúrgicos como la

reintervención y la esternotomía de mínima invasión. De acuerdo a la clasificación del sistema básico de Aristóteles, el cierre de CIA se encuentra en el nivel 1 y el cierre de CIV se encuentra en el nivel 2.²⁹

Para el presente trabajo se consideró incluir estas dos malformaciones debido a que representan las correcciones quirúrgicas con CEC con menor nivel de complejidad en quienes se puede administrar cualquiera de las tres opciones de técnicas anestésicas.

CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA (CEC), LA RESPUESTA ENDOCRINA AL TRAUMA Y EL CORTISOL.

Los procedimientos quirúrgicos realizados con CEC causan alteraciones fisiológicas mayores que otro tipo de cirugías debido a la exposición de la sangre al circuito y oxigenador que provoca traumatismo directo en los componentes sanguíneos, elimina las proteínas plasmáticas y desencadena una respuesta inflamatoria sistémica severa, además de que la hemodilución y anticoagulación con heparina alteran las concentraciones de electrolitos y hormonas. La hipotermia disminuye las reacciones bioquímicas provocando alteraciones hormonales. Para los procedimientos quirúrgicos de cierre de CIA o CIV se requiere de hipotermia de leve a moderada (25 a 34°C). La perfusión no pulsátil causa cambios en la distribución del flujo sanguíneo a los órganos de la economía. Las concentraciones de cortisol sérico total disminuyen inmediatamente después de iniciar la CEC debido a la hemodilución. Durante la CEC, las concentraciones de cortisol regresan a valores muy por arriba del basal.³⁰

La hemodilución provocada por la CEC causa alteración en la farmacocinética de los anestésicos intravenosos, por lo que es necesario mantener una perfusión continua de opioides y benzodiazepinas directamente administradas en la CEC para mantener las concentraciones plasmáticas ideales al salir de la CEC y no generar una RE exagerada causada por dolor. Sin embargo, se ha demostrado que los fármacos presentan una distribución preferente por la circulación pulmonar en comparación con la circulación sistémica. Estos son los motivos por los que se debe mantener una concentración plasmática continua.³⁰

La administración rutinaria y establecida en todas las guías de manejo de metilprednisolona en los pacientes pediátricos a dosis de 30mg/kg antes de la CEC se

realiza en todos los casos con el propósito de atenuar la respuesta inflamatoria sistémica al disminuir las resistencias vasculares periféricas y mejorar la perfusión tisular por lo que la administración de este fármaco en el estudio representa una constante. Existen estudios que han demostrado una mejor evolución postquirúrgica, extubación temprana, disminución de complicaciones y por ende, menor estancia intrahospitalaria.^{31,32} Si bien algunos esteroides exhiben una reacción cruzada leve, sus concentraciones fisiológicas normales son bajas comparadas con el cortisol, por lo tanto no interferirán significativamente con el ensayo. Sin embargo, hay una reacción cruzada de aproximadamente 62% con la prednisolona la cual deberá tenerse en cuenta en los pacientes que se sometan a este tratamiento. Debido a que la prednisona es convertida a prednisolona in vivo, se deberá tener cuidado al realizar las determinaciones de cortisol en los pacientes que se encuentren con este tratamiento.³³

Wald E y cols (2011) estudiaron el efecto de la CEC en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal en niños de 1 día a 18 años de edad. La insuficiencia adrenal se ha propuesto como una causa de Síndrome de bajo gasto, aumentando la morbimortalidad. Realizaron un estudio de cohorte prospectivo en 52 pacientes sometidos a anestesia general balanceada. Al salir de la cirugía se administró cosintropina (ACTH sintética para estimulación suprarrenal). Demostraron que la fracción biológicamente activa del cortisol es la libre, los niveles de globulina fijadora de cortisol (CBG) disminuyen al inicio de la cirugía y a pesar de que existe un aumento del cortisol libre se presentó insuficiencia adrenocortical importante. Encontraron que los valores de cortisol total fueron bajos (menos de 3mcg/dl) y el aumento de cortisol libre después de la estimulación adenosuprarrenal condicionó evolución tórpida. Un factor limitante del estudio fue no considerar las técnicas y dosis de anestésicos administrados.³⁴

TÉCNICAS ANESTÉSICAS Y RESPUESTA ENDOCRINA AL TRAUMA.

Existen múltiples estudios que han tratado de cuantificar la RE para relacionarla con la administración de diferentes técnicas anestésicas, sin embargo existe controversia en cuanto a los resultados que se obtienen. Gruber y cols (2001) realizaron un estudio clínico aleatorizado doble ciego en el Children's Hospital Pittsburgh Pennsylvania. Incluyen a 45

pacientes (neonatos hasta menores de 6 meses) los asignan a 3 grupos con anestesia general endovenosa y diferentes dosis de fentanil - midazolam. Miden valores de cortisol, ACTH, epinefrina y norepinefrina en 4 tiempos transanestésicos y a las 24 horas. No encontraron diferencias significativas entre los tres grupos y las concentraciones de cortisol. Dentro de sus limitaciones citan que la interpretación clínica de la RE es muy variable y depende directamente de la edad del paciente, el tipo de cirugía y la técnica anestésica administrada. Comparan pacientes con cardiopatías complejas que se someten a hipotermia de moderada a severa sin tomar en cuenta el ciclo circadiano (que se establece a partir de los 2 años de edad) y que influye directamente en la secreción del factor liberador de la ACTH.³⁵

Naguib y cols (2013) realizaron un estudio clínico aleatorizado doble ciego incluyendo 48 pacientes de 30 días a 3 años de edad en Columbus Ohio; se asignaron en tres grupos comparando tres técnicas anestésicas generales endovenosas (fentanil en dosis bajas, fentanil en dosis altas y fentanil mas dexmedetomidina) para medir ACTH, cortisol, glucosa, lactato y epinefrina. Los resultados que obtuvieron demuestran que la RE disminuye en el grupo de fentanil en altas dosis y dexmedetomidina. Dentro de las limitaciones del estudio se incluyen la administración intermitente de anestésicos inhalados dentro de los grupos estudiados, lo cual modifica la RE al estrés además de incluir sólo tres técnicas anestésicas que pertenecen a anestesia general endovenosa, comparando diferentes dosis de fentanil y agregando un alfa agonista (dexmedetomidina).³⁶

Nasr y cols (2013) realizaron un estudio prospectivo aleatorizado doble ciego con 40 pacientes de 1 a 3 años de edad ASA 2-3 sometidos a cierre de CIV en El Cairo, Egipto. Se asignaron a dos grupos con anestesia combinada (bupivacaina, fentanil, sevoflurano VS bupivacaína, dexmedetomidina ,sevolfurano). Midieron el cortisol y la glucosa y los resultados demostraron mayor disminución de la RE en el grupo bupivacaína, dexmedetomidina, sevoflurano. Las limitaciones del estudio fueron no incluir un grupo placebo a pesar de tratar de demostrar la eficacia de la dexmedetomidina para disminuir la RE por limitaciones éticas.³⁷

Anestesia General Endovenosa.

La mayoría de los anestésicos intravenosos utilizados en altas dosis tienen menor efecto sobre la función endocrino metabólica per se y sobre los cambios metabólicos inducidos por el trauma quirúrgico. Algunas investigaciones han demostrado que la respuesta proinflamatoria se ha visto atenuada cuando se han utilizado técnicas de anestesia general endovenosa pura.³⁸

Estudios previos realizados por Anand y Hansen (2013) han demostrado que la administración de anestesia general usando tasas de perfusión de opioides intravenosos altas disminuyen la intensidad de la RE, sin embargo, existen efectos adversos; entre los más importantes se pueden citar: tórax leñoso o retención urinaria, delirium o síndrome confusional agudo, estreñimiento, síndrome colestásico agudo, aumento de secreciones bronquiales, acumulación de secreciones, atelectasias pulmonares, intubación prolongada y aumento de estancia en terapia intensiva.³⁹

A pesar que las benzodiazepinas han sido menos estudiadas se ha comprobado que su utilización provoca una disminución en los niveles plasmáticos de citoquinas pro-inflamatorias como la interleucina-1, interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral alfa además atenúan la respuesta al cortisol tanto en cirugías de corta estancia como en cirugías de abdomen y tórax.³⁶

En cuanto a los opioides, se ha estudiado que la morfina a nivel del hipotálamo suprime la liberación de corticotropina y por consiguiente de cortisol³² mientras que otros opioides como fentanil, sufentanil y alfentanil administrados en cirugía cardiaca producen una completa supresión de la mayoría de las respuestas endócrinas y metabólicas.³⁶

Otros demuestran que los opioides disminuyen transitoriamente la liberación de citoquinas pro y anti-inflamatorias durante la cirugía. Sin embargo cuando se utilizan por vía neuroaxial no tienen ningún efecto sobre la respuesta endocrina al estrés. La clonidina, antihipertensivo de acción central, que actúa activando los receptores α_2 , produce estabilidad hemodinámica por bloqueo de la actividad simpática y reduce los requerimientos tanto anestésicos como analgésicos y además tiene un efecto sedante. Disminuye la respuesta simpática-adrenal y cardiovascular causada por el estímulo quirúrgico, así como la respuesta al estrés mediada por el sistema nervioso simpático.³⁴

Anestesia Combinada.

Estudios recientes realizados por Rojas, Hamer y Peterson (2003,2002, 2000)^{40,41,42} demuestran que el uso de Anestesia regional disminuye los requerimientos de opioides intravenosos permitiendo realizar una extubación temprana al finalizar la cirugía en la sala de quirófano además de disminución de complicaciones postoperatorias y de la estancia intrahospitalaria. Entre los beneficios de la anestesia neuroaxial se encuentran la analgesia postoperatoria. Jones y cols (1984) reportaron el uso de morfina intratecal con dosis de 2 a 3mcg/kg de peso en 56 niños postoperados de Cierre de CIV, confirmando analgesia postoperatoria por 18 h y disminuyendo la tasa de fentanyl de 20- 30 mcg/kg/h a 8 mcg/kg/h.⁴³

Estudios realizados por Sendasgupta y cols (2009) demostraron que las concentraciones séricas de cortisol libre disminuyen significativamente en el grupo de anestesia general y bloqueo caudal⁴⁴

Anestesia General Balanceada.

Las dosis de isoflurano y sevoflurano (1.5 Vol%) pueden suprimir el inicial aumento de las catecolaminas inducido por la incisión de la piel. Si se utilizan como único fármaco, son incapaces de suprimir cualquier respuesta frente al estrés quirúrgico. A pesar de esta observación en la actualidad el uso de los anestésicos inhalados cobra mayor importancia ya que una gran cantidad de estudios demuestran un efecto de protección de órganos (corazón, cerebro, riñón), en la respuesta a la isquemia reperusión o en ambos, basándose fundamentalmente en el efecto de pre acondicionamiento isquémico, post acondicionamiento y apoptosis, aunque aún existe controversia al respecto.⁴⁵

En el presente estudio se incluyen solamente pacientes con CIA o CIV con el propósito de estandarizar a los participantes con respecto al estado nutricional (desnutrición leve a moderada), tratamiento quirúrgico, la clasificación de ASA (2,3), la hipotermia (de leve a moderada) y las técnicas anestésicas.

Existen reportados en la literatura diferentes abordajes que han demostrado atenuación de la RE. En un estudio realizado por Gamal Z y cols (2013) en Mansoura Egipto, compararon el bloqueo torácico paravertebral con el bloqueo peridural torácico en pacientes de 1 a 24 meses, ASA 2,3 sometidos a cierre de conducto arterioso y

coartectomía. Encontraron que la RE disminuyó de forma muy similar en ambas técnicas. Una de las limitantes del estudio fue no incluir un grupo placebo. Utilizaron catéter peridural y torácico paravertebral para el control del dolor postoperatorio ⁴⁶ . En el presente estudio no consideramos administrar ninguno de los abordajes propuestos por Gamal debido a que reportan fallas en cuanto a la técnica de administración por no identificar el espacio peridural torácico además de la posibilidad de ocasionar complicaciones por el uso continuo de un catéter que debido a la alteración en la respuesta inmunológica, puede ser una fuente de infección. ⁴³ En un metaanálisis realizado por Davies y cols (2006) reportan fallas técnicas al colocar el bloqueo peridural torácico, lo cual conlleva a la administración de otro tipo de fármacos para alcanzar una adecuada analgesia. ⁴⁷ Lekhak B y cols (2001) reportan complicaciones del bloqueo paravertebral como son punción vascular, neumotórax y bloqueo subaracnoideo inadvertido. ⁴⁸

TÉCNICAS ANESTÉSICAS ADMINISTRADAS EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA

La técnica anestésica administrada en el hospital en el 40% de los casos es Anestesia General Endovenosa con fentanil, en el 30% de los casos es anestesia general balanceada con fentanil, sevoflurano o desflurano y el 30% restante es Anestesia General con bloqueo peridural vía caudal y la elección de la técnica se decide por el médico anesthesiólogo tratante de acuerdo a un consenso realizado entre los anesthesiólogos que manejan los pacientes quirúrgicos con cardiopatías congénitas y que trabajan en el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI (consultar anexos: técnicas anestésicas); en pacientes hemodinámicamente estables, se puede administrar cualquiera de las tres técnicas por igual ^{1,24} .

GUIAS DE MANEJO PARA ADMINISTRAR LAS TRES TÉCNICAS ANESTÉSICAS:

En México no existen Guías de manejo establecidas según la gravedad de los pacientes con cardiopatías congénitas que se someten a cirugía, sin embargo Ramírez Zapata y cols realizaron un estudio comparando el tiempo de extubación en pacientes pediátricos sometidos a corrección de CIV o CIA con circulación extracorpórea incluyendo las tres técnicas anestésicas que se administran en el Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI.

Definen que el plan anestésico se establece de la siguiente manera: los pacientes que presentan Insuficiencia cardiaca clase IV según la clasificación funcional de Ross (anexo 7) son manejados con Anestesia General Endovenosa, mientras que los pacientes con clasificación de Ross clase I a III, se manejan con anestesia general balanceada, anestesia general endovenosa o bien anestesia combinada ⁴⁹

Tiempos quirúrgicos relacionados con mayor respuesta endócrina al estrés y mayor concentración de cortisol

Naquib, Nasr y Sendasgupta ^(36,37,44) realizaron estudios evaluando la intensidad de la RE durante diferentes tiempos quirúrgicos en pacientes pediátricos sometidos a corrección de cardiopatías congénitas con CEC. Midieron las concentraciones de cortisol comparando técnicas anestésicas: Diferentes dosis de anestésicos intravenosos ³⁶, diferentes fármacos para bloqueo peridural vía caudal ³⁷ y anestesia general balanceada VS bloqueo peridural vía caudal ⁴⁴. Los tiempos quirúrgicos que tuvieron en común los tres estudios fueron: después de la esternotomía, al registrarse la menor temperatura durante la CEC, al cierre de la esternotomía y a las 24 h del postoperatorio. Los tres estudios demostraron que estos tiempos representan picos de producción de cortisol y por lo tanto son los más representativos de la dinámica de concentraciones séricas de cortisol libre. ⁴⁴ La técnica anestésica que mostró mayor disminución en los registros de cortisol fue el bloqueo peridural al ser comparado con la anestesia general. Los valores de cortisol fluctuaron con una diferencia con respecto a la primer medición desde 130 mcg/dl (en el caso de AGB) hasta 17 mcg/dl (en el caso de la AC).

Los tres estudios publicados consideran la primer muestra de sangre para medir cortisol después de la inducción anestésica (T1). Consideramos que debe existir un control basal (T0) antes de iniciar la anestesia ya que el estrés provocado por la separación del paciente de sus padres, la administración de inductores intravenosos (como el propofol) o bien inhalatorios (como el sevoflurano) pueden causar variaciones iniciales de las concentraciones de cortisol (según lo reportado por Naquib y cols) ³⁶.

Otros factores relacionados con la secreción de cortisol:

1. Desnutrición.

La desnutrición continúa siendo una causa importante de morbi mortalidad en niños de América latina. Provoca una gran variedad de alteraciones metabólicas que afectan de manera importante al sistema endócrino. Las concentraciones plasmáticas de cortisol libre y total aumentan considerablemente. Una variable común en niños con enfermedad crónica es el deterioro del crecimiento, reflejado en desnutrición. En niños con cardiopatías la desnutrición puede ser una de las primeras manifestaciones clínicas. Sin el tratamiento específico de la malformación, el estado nutricional de los niños cardiopatas continúa deteriorándose y para el primer año de vida también se afecta la talla. Por el tipo de desnutrición, los pacientes con cardiopatías con flujo pulmonar aumentado se describen con desnutrición aguda. Otros factores también influyen en la desnutrición: disminución en la ingesta, hipoxia tisular, insuficiencia cardiaca, infecciones respiratorias de repetición, hipertensión arterial pulmonar, malabsorción intestinal e hipermetabolismo.⁵⁰

Villasís-Keever y cols (2001) estudiaron la frecuencia y los factores de riesgo asociados a desnutrición en niños con cardiopatías congénitas en la UMAE Hospital de Pediatría de CMNSXXI. Reportaron una frecuencia de desnutrición hasta el 40% en 244 niños atendidos en esta Sede⁵¹ difieren del estudio de Thompson-Chagoyan (1998) quienes estudiaron la frecuencia de desnutrición en la población pediátrica con cardiopatías más complejas atendidas en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, reportando una frecuencia de desnutrición de hasta el 75.7%.⁵²

El 90% de los pacientes cardiopatas que ingresan al Hospital de Pediatría de CMN Siglo XXI con diagnóstico de CIA ó CIV y que requieren tratamiento quirúrgico, presentan desnutrición de primer o segundo grado.²⁴

Gómez F. clasifica la desnutrición de acuerdo a la pérdida anormal de peso del organismo relacionado con la edad y determinado por las constantes establecidas en las percentilas utilizadas. Según el autor, la desnutrición de primer grado corresponde a toda pérdida de peso menor del 25%; desnutrición de segundo grado corresponde al 25-40% y de tercer grado es la pérdida de peso mayor al 40%.⁵³

2. Estado de consciencia.

Debido a que las concentraciones séricas basales de cortisol pueden alterarse por el estrés generado por la separación del paciente de sus padres, se administra de forma rutinaria como medicación preanestésica midazolam con efecto ansiolítico y se valora el efecto clínico por medio de la Escala de Ramsay modificada para pacientes pediátricos, obteniendo una Escala de sedación de 2 o 3. La monitorización de las constantes vitales y las escalas clínicas de sedación son los métodos más empleados para valorar el grado de sedación en la práctica clínica. En niños la escala clínica más utilizada es la escala de Ramsay modificada.⁵⁴

Durante el periodo transanestésico se monitoriza de forma rutinaria el nivel de consciencia mediante el índice bispectral (BIS) el cual es un método no invasivo que permite evaluar el nivel de consciencia, a partir del análisis de las frecuencias de las ondas del electroencefalograma (EEG). Su valor oscila entre el 0 y el 100; el 0 se corresponde con la supresión completa del EEG y el 100 con el estado de vigilia. Los valores de BIS entre 40 y 60 se consideran adecuados para la anestesia general durante la cirugía, mientras que los valores por debajo de 40 indican un estado hipnótico profundo. Por tanto, el mantenimiento de valores de BIS en ese intervalo durante la anestesia general previene el recuerdo intra operatorio y permite una reducción de la administración de anestésicos generales. El BIS fue diseñado inicialmente para medir el nivel de consciencia en adultos durante el periodo transanestésico. Posteriormente su uso se ha extendido para valorar el grado de sedación en pacientes críticos adultos y niños y durante intervenciones que requieren sedación.⁵⁵

La sedación preanestésica y el monitoreo transanestésico de la consciencia son procedimientos rutinarios que, sumados al monitoreo invasivo y no invasivo, permiten asegurar una adecuada profundidad anestésica evitando el despertar intraoperatorio (DIO) (incidencia en niños de 0.6-1%) que ocasione dolor, angustia y aumento en la secreción de cortisol y por lo tanto de la RE⁵⁶

Con respecto a los factores que pueden causar fluctuaciones en la determinación de cortisol, agregamos el siguiente concepto:

3. Variabilidad Biológica.

Se define como variabilidad biológica a la fluctuación de una determinada magnitud alrededor de su punto de equilibrio homeostático. Posee dos niveles bien diferenciados:

a) **Variabilidad biológica intraindividual:** Es la fluctuación experimentada por los valores de un determinado analito en un mismo individuo. La variabilidad puede dividirse en función de la escala temporal en intra-día e inter-día, participando en ambos casos dos componentes:

- Componente sistemático previsible: Debido a los ritmos circadianos o a la edad del individuo.
- Componente aleatorio imprevisible: Causado por las variaciones metabólicas relacionadas con la homeostasis. La variación es inversamente proporcional al control o la regulación metabólica del analítico, incluyéndose en el componente aleatorio las variaciones inducidas por la dieta, clima, cambios posturales, estados emocionales, etc.

b) **Variabilidad biológica interindividual:** Es el fenómeno por el que los valores medios de las magnitudes de los individuos de una población pueden ser diferentes entre sí. Los factores que con mas frecuencia causan este tipo de variación en las magnitudes de laboratorio son la edad, la raza, el sexo y la localización geográfica.

El conocimiento de la variación biológica en el laboratorio clínico resulta imprescindible para la interpretación correcta de los resultados de las pruebas de laboratorio. Como norma general, cuando la variación biológica intraindividual es mayor que la interindividual, los valores de referencia poblacionales son de utilidad, mientras que en el caso contrario son limitados y pueden provocar errores de interpretación. Los valores de variabilidad biológica intra e inter individual para el cortisol según la comisión de calidad de la sociedad Española de Bioquímica Clínica, son los siguientes:

Cortisol sérico: Variabilidad intraindividual=20.9; Variabilidad interindividual=45.6

c) **Variabilidad debida a factores fisiológicos del paciente:** La concentración en los fluidos biológicos de cortisol no es estática debido al funcionamiento pulsátil, rítmico y de rápida respuesta ante estímulos endógenos y exógenos.

Algunos de los factores de mayor incidencia en la modulación de la concentración de cortisol son:

Edad, sexo, ciclos biológicos, estrés e ingesta de alimentos.⁵⁷

JUSTIFICACIÓN.

Dentro de los factores que se encuentran asociados a la morbi mortalidad se encuentran: RE al estrés, el tipo de cirugía, las condiciones preoperatorias del paciente y la técnica anestésica. La magnitud de la RE provocada por la cirugía y la CEC puede causar inestabilidad hemodinámica.

El cortisol es la hormona representante del estrés causado por la cirugía y puede circular en mayores o menores concentraciones dependiendo de la técnica anestésica administrada. Las técnicas anestésicas que se comparan en el estudio son: Anestesia General Endovenosa con fentanil, anestesia general balanceada con fentanil, sevoflurano o isoflurano y Anestesia General con bloqueo peridural vía caudal con ropivacaína y morfina. En pacientes hemodinámicamente estables, se puede administrar cualquiera de las tres técnicas por igual^{1,24}.

En la literatura universal existen estudios que miden las concentraciones de cortisol durante tiempos quirúrgicos específicos que se han relacionado con un aumento en la intensidad de la respuesta endócrina al trauma, sin embargo los resultados reportados son contradictorios debido a que existen múltiples factores que influyen en la RE independientemente de la técnica anestésica administrada determinados por la variabilidad biológica. Nuestro estudio incluye en los criterios de selección una población acotada según el estado nutricional y estratificación de riesgo preoperatorio, analizando posteriormente las variables de confusión.

No se han evaluado las concentraciones de cortisol en relación a la administración de tres técnicas anestésicas (Anestesia General Balanceada, Anestesia General Endovenosa y anestesia combinada) en una población con criterios de inclusión similares en cuanto a la edad, peso, desnutrición, tipo de cirugía e hipotermia.

En pocos estudios se monitoriza el estado de conciencia transanestésico; se ha demostrado que factores como el DIO o el dolor pueden causar aumento en las mediciones de las concentraciones transanestésicas de cortisol^{55,56}

Por lo anterior, el presente estudio pretende medir y comparar las concentraciones de cortisol por medio de diferencia de medias entre tres grupos que se registran en la población pediátrica mexicana de 2 a 8 años de edad operados en el Hospital de Pediatría

de CMNSXXI con el propósito de conocer si existe diferencia entre las concentraciones de cortisol y la técnica anestésica administrada en los tiempos quirúrgicos establecidos con un aumento de secreción de cortisol para en el futuro realizar estudios que evalúen más marcadores implicados en la RE al trauma y se proponga la mejor técnica anestésica para disminuir la RE al relacionarla con una mejor evolución postoperatoria.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La respuesta endócrina al trauma en los pacientes pediátricos que se someten a cierre de CIA o de CIV con Circulación extracorpórea, tanto a nivel internacional como en nuestro país, es mucho mayor que en otro tipo de cirugías y se ha considerado como un factor relacionado a complicaciones pulmonares, arritmias, falla multiorgánica y choque cardiogénico ¹² por lo que la disminución de esta respuesta puede brindar importantes beneficios al paciente; es de suma relevancia mencionar que la literatura internacional ha sugerido, sin ser concluyente, que el tipo de anestesia administrada se relaciona con la intensidad de la respuesta endócrina en los pacientes que se someten a dicho procedimiento quirúrgico, por lo que se plantea la siguiente pregunta:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En los pacientes pediátricos de 2 a 8 años de edad que son operados de cierre de CIV o CIA con circulación extracorpórea en el Hospital de Pediatría de CMNSXXI:

¿Existe diferencia entre las concentraciones séricas de cortisol total libre medido por quimioluminiscencia al llegar al quirófano (T0), después de la inducción (T1), 5 min después de la esternotomía (T2), al registrarse la menor temperatura durante CEC (T3) y al cierre de esternotomía (T4) entre la técnica anestésica aplicada (anestesia general balanceada VS anestesia general endovenosa VS anestesia combinada)?

HIPÓTESIS.

En los pacientes pediátricos de 2 a 8 años de edad sometidos a corrección de CIA o CIV con circulación extracorpórea en el Hospital de Pediatría de CMNSXXI:

La concentración sérica de cortisol total cuantificado por quimioluminiscencia será mayor en aquellos pacientes en los que se administre anestesia general balanceada VS anestesia general endovenosa VS anestesia combinada al llegar al quirófano (T0), después de la inducción (T1), 5 min después de la esternotomía (T2), al registrarse la menor temperatura durante CEC (T3) y al cierre de esternotomía (T4)

Se propone que se obtendrán mayores concentraciones de cortisol sérico en los pacientes a quienes se administre AGB en comparación a los que se administre AGE ó AC en base a lo reportado por Sendasgupta y cols ⁴⁴. No proponemos un compromiso debido a que la población estudiada por este autor es diferente de la que se propone en el presente estudio.

No existe evidencia en la literatura que sustente el tiempo en el que aumenta más el cortisol dependiendo de la técnica anestésica administrada por lo que no es posible asignar un compromiso ya que no existen estudios que evalúen la concentración de cortisol en una población similar a la propuesta.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

En los pacientes pediátricos de 2 a 8 años de edad sometidos a corrección de CIA o CIV con circulación extracorpórea en el Hospital de Pediatría de CMNSXXI:

- Determinar y comparar las concentraciones séricas de cortisol total cuantificado por quimioluminiscencia con el instrumento modular P de Roche Modular EVO en los pacientes a quienes se administre anestesia general balanceada VS anestesia general endovenosa VS anestesia combinada al llegar al quirófano (T0) después de la inducción (T1), 5 min después de la esternotomía (T2), al registrarse la menor temperatura durante CEC (T3) y al cierre de esternotomía (T4).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

En los pacientes pediátricos de 2 a 8 años de edad sometidos a corrección de CIA o CIV con circulación extracorpórea en el Hospital de Pediatría de CMNSXXI:

- Determinar la concentración sérica de cortisol sérico total cuantificado por quimioluminiscencia con el instrumento modular P de Roche , Modular EVO en los pacientes en quienes se administre anestesia general balanceada al llegar al quirófano (T0) después de la inducción (T1), 5 min después de la esternotomía (T2), al registrarse la menor temperatura durante CEC (T3) y al cierre de esternotomía (T4)
- Determinar la concentración sérica de cortisol sérico total cuantificado por quimioluminiscencia con el instrumento modular P de Roche , Modular EVO en los pacientes a quienes se les administre anestesia general endovenosa al llegar al quirófano (T0), después de la inducción (T1), 5 min después de la esternotomía (T2), al registrarse la menor temperatura durante CEC (T3) y al cierre de esternotomía (T4)
- Determinar la concentración sérica de cortisol sérico total cuantificado por quimioluminiscencia con el instrumento modular P de Roche , Modular EVO por medio de quimioluminiscencia en los pacientes a quienes se administre anestesia

combinada al llegar al quirófano (T0), después de la inducción (T1), 5 min después de la esternotomía (T2), al registrarse la menor temperatura durante CEC (T3) y al cierre de esternotomía (T4)

- Comparar los valores de las concentraciones séricas de cortisol total cuantificado por quimioluminiscencia con el instrumento modular P de Roche entre los tres grupos de técnicas anestésicas y entre cada uno de los siguientes tiempos: al llegar al quirófano (T0), después de la inducción (T1), 5 min después de la esternotomía (T2), al registrarse la menor temperatura durante CEC (T3) y al cierre de esternotomía (T4)

PACIENTES Y MÉTODO.

TIPO DE ESTUDIO.

Se realizará un estudio comparativo entre tres grupos.

Por la intervención del investigador: Observacional.

Por el número de mediciones: Longitudinal.

Por el tipo de recolección de la información: Prolectivo.

Por la dirección: Prospectivo.

UNIVERSO DEL ESTUDIO.

Lugar de realización del estudio: Quirófanos y Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital de Pediatría CMNSXXI.

Universo: Pacientes pediátricos de 2 a 8 años de edad portadores de cardiopatías congénitas acianógenas del tipo de CIA o CIV que se sometan a cierre con apoyo de circulación extracorpórea en el Hospital de Pediatría de CMNSXXI.

Muestreo.

No probabilístico de casos consecutivos según cumplan con los criterios de selección hasta completar el mismo número de pacientes en cada grupo.

Criterios de Selección

Criterios de Inclusión:

Pacientes de 2 a 8 años de edad derechohabientes del IMSS.

Pacientes que se someterán a cierre de CIA o CIV con apoyo de Circulación extracorpórea.

Estado físico ASA 2 o 3.

Escala RASCH 1 ó 2.

Escala Artístóteles 1 ó 2.

Desnutrición de primer grado o de segundo grado.

Cuantificación de CBG en cada toma de muestra.

Cirugía electiva realizada en el turno matutino a las 8 am.

Ayuno mínimo de sólidos de 6 h y de líquidos claros de 4 h.

Consentimiento Informado firmado.

Medicación preanestésica para sedación evaluado con Escala Ramsay de 3 ó 4.

Pinzamiento aórtico menor a 60mn.

Tiempo de CEC máximo de 2hrs.

Pacientes que se sometan a hipotermia de leve a moderada (25 a 34°C).

Criterios de no inclusión:

Pacientes con Hipopituitarismo primario.

Pacientes con hipocortisolismo secundario o primario

Pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita.

Entidades sindromáticas con cardiopatías

Insuficiencia Cardíaca clase IV de Ross.

Criterios de eliminación:

Cambio de opinión de los padres o tutores para que su hijo (a) participe en el estudio.

Expediente con notas de registro transanestésico incompletas.

Mal procesamiento de muestras.

Tamaño de la muestra:

El cálculo del tamaño de la muestra se realizó en base a la fórmula de diferencia de medias entre los valores de cortisol sérico entre dos grupos (Anestesia General y Anestesia Combinada) de acuerdo a lo reportado por Sendasgupta y cols⁴⁴ con una población de 30 niños de 3 a 6 años de edad que se sometió a cierre de CIV o CIA .

Calculo de muestra para el cortisol medido antes de la esternotomía,

. sampsi 9.8 34.7, sd1(7.5) sd2(27.3) power(.80)

Estimated sample size for two-sample comparison of means

Test Ho: $m_1 = m_2$, where m_1 is the mean in population 1
and m_2 is the mean in population 2

Assumptions:

alpha = 0.0500 (two-sided)
power = 0.8000
m1 = 9.8
m2 = 34.7
sd1 = 7.5
sd2 = 27.3
n2/n1 = 1.00

Estimated required sample sizes:

n1 = 11
n2 = 11

Calculo de muestra para el cortisol medido al realizar el bypass cardiopulmonar

. sampsi 12.1 35.3, sd1(6.2) sd2(24.1) power(.80)

Estimated sample size for two-sample comparison of means

Test Ho: $m_1 = m_2$, where m_1 is the mean in population 1
and m_2 is the mean in population 2

Assumptions:

alpha = 0.0500 (two-sided)
power = 0.8000
m1 = 12.1
m2 = 35.3
sd1 = 6.2
sd2 = 24.1
n2/n1 = 1.00

Estimated required sample sizes:

n1 = 10
n2 = 10

Calculo de muestra para el cortisol medido al cierre de esternotomía

. sampsi 14.3 37.6, sd1(8.1) sd2(20.6) power(.80)

Estimated sample size for two-sample comparison of means

Test Ho: $m_1 = m_2$, where m_1 is the mean in population 1
and m_2 is the mean in population 2

Assumptions:

alpha = 0.0500 (two-sided)
power = 0.8000
m1 = 14.3
m2 = 37.6
sd1 = 8.1
sd2 = 20.6
n2/n1 = 1.00

Estimated required sample sizes:

n1 = 8
n2 = 8

Con un cálculo final de tamaño de muestra de **10 pacientes** por grupo con un total de 30 pacientes.

El cálculo de tamaño de muestra se realizó con un proxy basado en un estudio donde sólo se comparan dos grupos de técnicas anestésicas ya que no existe en la literatura un estudio similar al propuesto donde se comparen tres técnicas⁴⁴.

Se realizó el cálculo de tamaño de muestra en todas las ocasiones con diferencia de medias con un α de 0.05 ($Z_\alpha = 1.96$) y una β de 0.80 ($Z_{1-\beta}=0.84$).

Para el cálculo del tamaño de muestra se utilizó el paquete estadístico STATA versión 11.0

VARIABLES, DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN.

Variables Independientes:

1. Técnicas Anestésicas:

Se consideran una variable compleja categórica nominal politómica (1,2,3). A continuación se describe detalladamente:

a) Anestesia General Balanceada:

Definición Conceptual: Es una técnica anestésica en la cual se administran fármacos intravenosos e inhalatorios para provocar depresión del sistema nervioso central caracterizado por la pérdida de la conciencia, sensibilidad, motilidad y reflejos sensoriales y autónomos. ¹ En este caso, se administra fentanil y anestésicos inhalatorios (sevoflurano e isoflurano).

Definición Operacional: Estado transitorio reversible que se produce por la administración de fármacos específicos causando analgesia, amnesia, inhibición de reflejos y relajación del músculo estriado. La información se obtendrá del registro de anestesia declarado por el anesthesiólogo tratante.

Tipo de Variable: Categórica Cualitativa.

Escala de medición: Nominal.

Indicador: 1

b) Anestesia General Endovenosa:

Definición Conceptual: Es una técnica de anestesia general en la cual se administra por vía intravenosa, exclusivamente, una combinación de fármacos en ausencia de cualquier agente anestésico inhalado ocasionando pérdida de la conciencia, motilidad, sensibilidad y reflejos sensoriales y autónomos ¹. En este caso, se administra fentanil y midazolam o diazepam.

Definición operacional: Estado transitorio reversible que se produce por la administración de fármacos específicos intravenosos causando analgesia, amnesia, inhibición de reflejos y relajación del músculo estriado.

Tipo de Variable: Categórica Cualitativa.

Escala de Medición: Nominal.

Indicador: 2.

c) Anestesia Combinada

Definición conceptual: Administración de fármacos por vía intravenosa que producen un estado fisiológico que resulta en cambios reversibles de la función cerebral causando analgesia, pérdida de la conciencia y de reflejos agregando la administración de medicamentos en el espacio peridural vía caudal, a través de una aguja penetrando el ligamento sacrococcígeo que cubre el hiato sacro con vértebras fusionadas de S4 y S5.¹

Definición Operacional: Combinación de la administración de anestésico local y opioide en el espacio epidural por vía caudal y anestesia general con medicamentos endovenosos.

Tipo de variable: Categórica Cualitativa.

Escala de Medición: Nominal.

Indicador: 3.

- Nota: Para obtener información acerca del tipo de fármacos, dosis, momento, intervalo y vía de administración en cada técnica anestésica, favor de referirse al apartado de Manual de procedimientos: inciso e) Técnicas anestésicas administradas.

Variable Dependiente

1. Concentración sérica de cortisol.

Definición Conceptual: Es la estimación de la fracción biológicamente activa del cortisol y sus valores normales oscilan de 24-230 ng/dl o bien 5-25mcg/dl, dependiendo del instrumento y equipo disponibles para el análisis de las muestras.⁵⁵

Definición operacional: cortisol total cuantificado por quimioluminiscencia con el instrumento modular P de Roche , Modular EVO. Será medido en los siguientes tiempos: al llegar al quirófano (T0), después de la inducción (T1), 5 min después de la esternotomía (T2), al registrarse la menor temperatura durante CEC (T3) y al cierre de esternotomía (T4).

Tipo de Variable: Compleja. Cuantitativa continua.

Escala de medición: de proporción.

Unidades de Medición: pg/ml.

Variables Confusoras:

1. Edad

Definición conceptual: Tiempo que ha vivido una persona. Lapso de tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el instante o período que se estima la existencia de la misma.⁶¹

Definición operacional: Edad en años y meses a partir de la fecha de nacimiento que se tomará del expediente en el momento en el que el paciente se someta a la cirugía.

Tipo de variable: Cuantitativa continua

Escala de medición: de razón.

Unidades de medición: Años y meses.

2. Tiempo de circulación extracorpórea

Definición conceptual: Periodo en el que la circulación total, o parte de ella es drenada fuera del cuerpo. La máquina consta de una bomba de rodillo con flujo pulsátil, oxigenadores, cánulas, tubuladuras y conectores, intercambiador de temperatura, reservorios, hemoconcentradores, filtros y accesorios para la seguridad del paciente.¹²

Definición operacional: Procedimiento requerido para mantener el corazón detenido durante la cirugía correctiva de cardiopatías. La duración recomendada es no mayor de 90 min.

Tipo de variable: Cuantitativa Discreta.

Escala de medición: de razón.

Indicador: horas, minutos.

3. Hipotermia

Definición conceptual: Disminución o descenso de la temperatura del cuerpo por debajo de los límites de la normalidad.¹²

Definición Operacional: Temperatura entre 32-35°C (hipotermia leve), 25-34°C (hipotermia moderada) y 15-24°C (hipotermia profunda), se medirá mediante termómetros rectal y esofágico.

Tipo de Variable: Cuantitativa.

Escala de medición: ordinal.

Unidades de medición: grados centígrados (°C).

4. Tiempo de Pinzamiento Aórtico

Definición conceptual: Tiempo que transcurre desde la colocación de la pinza de manera transversal ocluyendo la totalidad del flujo a través de la aorta ascendente a cualquier nivel del trayecto de la misma hasta que se retira y se restablece la circulación sanguínea¹

Definición operacional: Tiempo que dura colocada la pinza ocluyendo el flujo a través de la aorta ascendente. El tiempo recomendado para disminuir los efectos deletéreos es <85 minutos.¹²

Tipo de Variable: Discreta.

Escala de medición: de razón.

Unidades de medición: minutos.

5. Desnutrición:

Definición conceptual: Según la OMS: Es el desequilibrio celular entre el suministro de nutrientes, la energía y la demanda del cuerpo para que pueda garantizar el crecimiento y mantenimiento de las funciones específicas.⁵⁰

Definición operacional: Grados que reflejan las desviaciones de un estado nutricional adecuado.

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de Medición: Ordinal.

Unidades de medición: Primer grado: hasta el 25% del peso para la edad (PPE); segundo grado; 25-40% del PPE y tercer grado: igual o mayor al 40% PPE.⁵⁰

Para el protocolo se obtendrá el dato del expediente y se incluirán pacientes con desnutrición de primer grado o de segundo grado.

6. Sangrado:

Definición conceptual: Es la hemorragia provocada por ruptura de vasos sanguíneos y manipulación de tejidos durante una cirugía.⁶²

Definición operacional: Es el volumen en ml que se obtiene durante el transoperatorio en ml y en ml/kg peso de acuerdo a la siguiente fórmula⁶²:

Diferencia en el peso de compresas y gasas (g)

+ [Volumen en contenedor de aspiración (ml)] – volumen de irrigación (ml)

+ Volumen en sondas mediastinales al final de la cirugía (ml)

+ Volumen total intraoperatorio de eritrocitos en recuperador celular

·
Peso (kg)

Escala de medición: cuantitativa continua

Unidades de medición: ml/kg

Variables Descriptoras:

1. Sexo

Definición conceptual: Condición orgánica que distingue en hombres y mujeres. Conjunto de los individuos que comparten esta misma condición orgánica.⁶¹

Definición operacional: Se asignará en base a las características fenotípicas del paciente mujer u hombre.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Unidades de medición: Dicotómica M: masculino, o F: femenino.

2. Peso

Definición conceptual: Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo.⁶¹

Definición operacional: Cantidad expresada en kilogramos que se obtendrá del expediente clínico.

Tipo de variable: Continua.

Unidades de medición: kilogramos (kg)

3. Talla

Definición conceptual: Es la distancia que existe entre el vértex y el plano de sustentación.⁶¹

Definición operacional: Es una medida antropométrica que se expresa en unidades de longitud

Tipo de variable: Cuantitativa continua

Unidades de medición: centímetros (cm)

4. ASA

Definición conceptual: Es una clasificación que evalúa la situación de salud de los pacientes previa a la realización de una intervención quirúrgica, lo que conlleva un mayor o menor riesgo anestésico.¹

Definición Operacional: Es una escala de evaluación de salud que va de 1 al 6 y se clasifica de acuerdo a las enfermedades concomitantes del paciente. Los pacientes que se incluyen en el protocolo corresponden a ASA II o III y el anestesiólogo tratante otorga la clasificación al paciente que será operado.

*Nota: para referirse a la clasificación de la ASA dirigirse al apartado de anexos No. 5.

Tipo de Variable: Cualitativa ordinal

Unidades de medición: Del 1 al 6. En el protocolo sólo se incluirán los pacientes que se clasifiquen dentro de 2 o 3.

5. Comunicación Interauricular

Definición Conceptual: Es un defecto cardiaco congénito en el septum interauricular y se clasifica dependiendo de su localización.²⁶

Definición operacional: Defecto septal que comunica las aurículas y que su corrección quirúrgica depende del tamaño y localización del defecto.

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de Medición: nominal.

Indicador: presente

6. Comunicación Interventricular

Definición Conceptual: Es un defecto cardiaco congénito a nivel del septum interventricular ²⁶

Definición Operacional: Defecto septal congénito que comunica ambos ventrículos y que su corrección quirúrgica depende del tamaño y localización anatómica del defecto.

Tipo de variable: Cualitativa.

Escala de medición: nominal.

Indicador: presente

ORGANIZACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

El diagnóstico de la cardiopatía congénita acianógena tipo CIV o CIA se realizó por el Servicio de Cardiología del Hospital de Pediatría mediante la Historia Clínica y los estudios de gabinete como son cateterismo cardiaco o bien por Ecocardiograma; el tipo de estudio de gabinete lo decide el mismo Servicio.

Posteriormente de haber realizado el diagnóstico, el caso se presentó al Servicio de Cirugía Cardiorácica, quienes decidieron el tratamiento correctivo quirúrgico al igual que las consideraciones con respecto a la Circulación Extracorpórea, como son la hipotermia y pinzamiento aórtico durante la cirugía.

El protocolo se sometió a evaluación por el Comité Local de Investigación, se seleccionó a los pacientes y se solicitó a los padres o tutores del participante el Consentimiento informado, así como el asentimiento a los pacientes de 8 años. La persona que recabó el consentimiento y asentimiento fue la investigadora principal en un consultorio del piso donde el paciente se encontraba hospitalizado a cargo del Servicio de Cirugía Cardiorácica y posterior a la programación del paciente para la corrección quirúrgica.

Después de haber establecido el diagnóstico se solicitó el apoyo de los Servicios de Genética y de Endocrinología del Hospital de Pediatría para asegurar que se excluyeran a los pacientes que presentaban entidades sindrómicas con cardiopatías al igual que pacientes con hipopituitarismo primario o hipocortisolismo primario o secundario o hiperplasia suprarrenal congénita con el propósito de que los resultados de la cuantificación de cortisol no se vieran afectados por estas patologías. Se obtuvo la cuantificación del cortisol sérico total.

Para evitar el efecto de confusión del ritmo circadiano de la secreción de cortisol, todas las operaciones seleccionadas se realizaron por la mañana.

Al llegar al paciente a la sala de preanestesia y antes de ser separado de sus padres, se le administró medicación preanestésica para sedación con midazolam: en caso de contar con venoclisis permeable la dosis fue de 50-100mcg/kg IV. En caso de no contar con venoclisis permeable, la dosis fue de 300 mcg intranasal.

Después de que el paciente estaba anestesiado por el médico anesthesiólogo tratante que se encontraba programado en la sala del quirófano, se llevaron 6 tubos secos y la

investigadora extrajo 1 ml de sangre de la línea arterial (que se coloca de forma rutinaria para monitoreo y toma de muestras) en cada uno de los siguientes tiempos: T0= Al llegar al quirófano, T1= Después de la inducción, T2= 5 min después de la esternotomía ,T3= al registrarse la menor temperatura durante CEC, T4= al cierre de esternotomía. Entre la muestra en el tiempo T0 y la muestra T4 aproximadamente pasaron 2 hrs.

Durante la cirugía es importante aclarar que se monitorizó de forma rutinaria el índice biespectral (BIS) para evaluar el nivel de conciencia. Se utilizó el BIS porque es el único monitor de su tipo existente en la unidad hospitalaria y se dispuso del transductor para realizarlo.

Una vez que se recolectó y etiquetó cada uno de los tubos, a temperatura ambiente y posterior a la constitución del coágulo, fueron trasladados al Laboratorio del Hospital de Pediatría, donde se centrifugaron a 1000 rvp para obtener el suero; el suero que se obtuvo de cada muestra se colocó en dos tubos de 0.5 ml para analizarse por pares y evitar pérdida de muestra por errores en la centrifugación. Posteriormente se etiquetaron con un código alfanumérico consistente en el número de paciente, número de tiempo (0 al 4) y tipo de anestesia administrada (A, B ó C), se colocaron en una gradilla dentro de un ultracongelador (RevCo) a temperatura de -20°C hasta que se realizó la cuantificación de las concentraciones séricas de cortisol por medio del método de Quimioluminiscencia con el instrumento modular P de Roche , Modular EVO. Debido a que en un kit se deben utilizar pools de sueros con al menos dos niveles diferentes de cortisol (bajo y alto), no se agruparon las muestras de acuerdo a cada tiempo. Las muestras en cada kit fueron consecutivas de acuerdo a al orden en el que se ingresaron a los pacientes sin importar la técnica anestésica. La cuantificación de cortisol se realizó con 9.6 kits; en cada uno se incluyeron 40 muestras. Un kit puede determinar 40 muestras con sus respectivos duplicados. Las muestras fueron analizadas por duplicado durante 20 días, en dos tandas de trabajo por día, para un total de 40 tandas y 80 replicados.

En la sección de anexos se incluye el procedimiento para la cuantificación del cortisol. Al término de la cirugía, la alumna recabó los datos de las variables del expediente clínico y

los resultados de las concentraciones de cortisol se recabaron directamente en el laboratorio.

Recolección de la muestra:

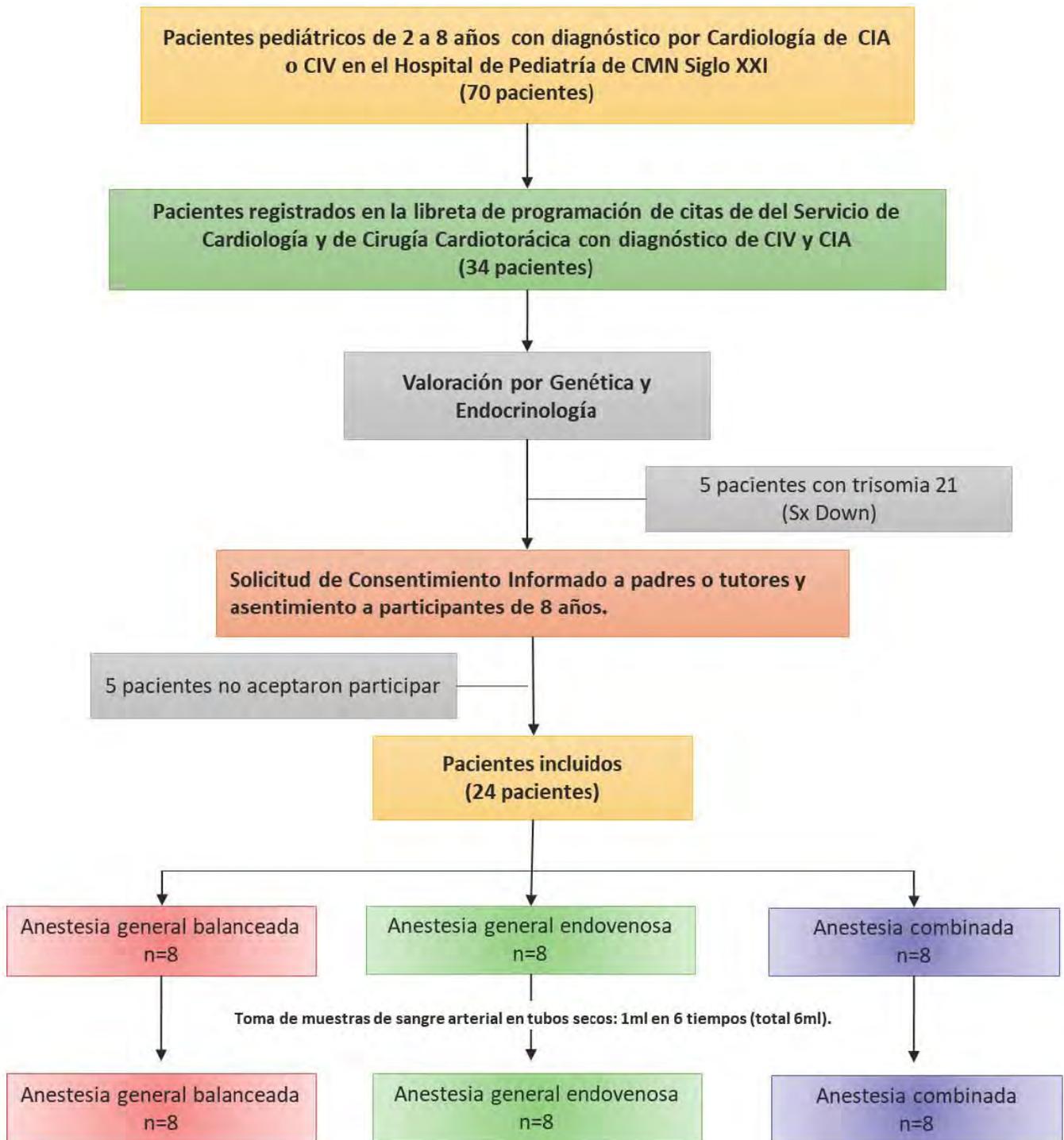
La alumna se encargó de revisar la programación de pacientes del Servicio de Cardiología y de Cirugía Cardiotorácica en la libreta de programación de citas y de cirugías para identificar a los posibles participantes, explica la naturaleza del estudio a los padres o tutores y solicita la firma del consentimiento informado y asentimiento; los pacientes fueron evaluados por los Servicios de Genética y Endocrinología con el fin de realizar un diagnóstico completo e integral; posteriormente se procedió a programar al paciente para la corrección total en conjunto con el Servicio de Cirugía Cardiotorácica.

Se identificaron un total de 34 pacientes que estaban registrados en la libreta de programación de citas de del Servicio de Cardiología y de Cirugía Cardiotorácica con diagnóstico de CIV y CIA.

De este total de pacientes, se identificó que 5 tenían síndrome de Down. El resto de los pacientes fueron evaluados por endocrinología quien descartaron alguna alteración endocrinológica.

Del total de 29 sujetos que cumplieron con el criterio de inclusión, 5 no aceptaron participar en el estudio, quedando al final 24 sujetos que se incluyeron al estudio.

Figura 1. Diagrama de flujo de la recolección de los pacientes y el procedimiento hasta finalizar el estudio



PLAN DE ANÁLISIS:

El análisis estadístico de los resultados se realizó con el programa STATA V11.0 de la siguiente manera:

Análisis exploratorio.

Al completar el tamaño de la muestra se ingresaron los resultados analizando de forma general las variables de estudio en cada uno de los tres grupos y en cada tiempo establecido.

Análisis descriptivo.

Se analizaron las variables de interés (dependiente, independientes y confusoras) en toda la población y en cada uno de los tres grupos de estudio.

Se llevó a cabo dependiendo de la escala de medición de las variables mediante medidas de tendencia central y de dispersión. Para las cualitativas frecuencias simples y porcentajes, mientras que para las cuantitativas se aplicó la prueba de Shapiro Wilk y se demostró una distribución diferente a la normal, por lo que se reportaron en mediana, mínimo y máximo.

Análisis bivariado.

Se calcularon diferencias entre las medianas de los valores de cortisol sérico libre entre los tres grupos de estudio (anestesia general, anestesia intravenosa y anestesia combinada) utilizando el análisis de Kruskal Wallis y U de Mann Whitney.

Para ver la diferencia de medias intragrupo de las mediciones en los diferentes momentos (T0, T1, T2, T3, T4), se realizó la prueba de wilcoxon pareada.

Análisis multivariado.

Posteriormente se realizó un análisis de covarianza con un modelo de ANCOVA para cada tiempo de medición de cortisol en donde se incluyeron las variables de confusión.

Se consideró significancia estadística con una $p < 0.05$

ASPECTOS ÉTICOS.

Este protocolo se ha realizado con apego a los principios éticos establecidos en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en seres humanos.⁵⁹

Riesgo de la investigación:

Según lo establecido en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en seres humanos y según la última reforma realizada el 2 de abril del 2014, Título II, capítulo I, artículo 17, fracción II y III, el estudio se consideró de riesgo mínimo debido a que se obtuvieron 6 ml de sangre en total, lo que representó menos del 2% del volumen sanguíneo circulante del participante y no se incluyeron neonatos.

Debido a que se incluyó población pediátrica, se cumplió con lo estipulado en el capítulo III que corresponde a la “investigación en menores de edad o incapaces”, por considerarse población vulnerable.

De acuerdo al capítulo III, artículo 36, fue obligatorio contar con el consentimiento informado firmado por la persona que ejerciera la patria potestad o la representación legal del menor participante.

La investigadora principal no formó parte de el equipo que otorgó la atención médica.

Contribuciones y posibles beneficios para los participantes y para la sociedad:

El participante no recibió ningún beneficio directo derivado de los resultados del mismo. Sin embargo, se generó sustento científico en cuanto a la elección de la técnica anestésica más adecuada que atenuó la RE al trauma (cuantificando el cortisol sérico) en los pacientes de 2 a 8 años que fueron operados de corrección de CIA o CIV con circulación extracorpórea en el Hospital de Pediatría de CMNSXXI.

Balance riesgo beneficio:

Los beneficios del estudio se amplifican debido a que los resultados aportaron información acerca de la respuesta endócrina al estrés y el tipo de anestesia administrada en esta población. El riesgo del estudio de acuerdo a la Ley General de Salud es mínimo, por lo que se consideró que los beneficios son mayores a los riesgos.

Confidencialidad de la información:

La confidencialidad de la información estuvo garantizada y los datos que se obtuvieron se identificaron por medio de un código alfa numérico, al cual sólo tuvo acceso la tutora y la

alumna. La divulgación científica de los datos obtenidos no incluyó datos confidenciales de cada participante y no se mantuvo contacto alguno con los sujetos después de haber recolectado la información necesaria para el protocolo.

Obtención del Consentimiento informado:

Después de obtener la aceptación por el Comité y el número de registro, se seleccionó al participante de acuerdo con los criterios establecidos. El consentimiento informado se solicitó por la alumna (quien no pertenecía al equipo médico tratante) en la última consulta que el paciente recibió por parte del Servicio de Cardiocirugía y en el momento de que se programó para la cirugía. Después de que el representante legal leyó todos los apartados del consentimiento y se aclararon todas sus dudas, decidió si su hijo(a) participaba o no en el estudio. En caso de que decidiera que su hijo(a) podía participar, se recabó la firma y se le dio una copia del consentimiento. A los participantes que tuvieron 8 años de edad se les solicitó asentimiento.

Selección de los participantes:

Todos los participantes que cumplieron con los criterios de elección fueron incluidos de forma consecutiva en este estudio después de haber firmado el consentimiento informado. Todos fueron derechohabientes del IMSS atendidos en el Hospital de Pediatría del CMNSXXI.

Conflicto de Intereses:

El presente protocolo no representa ningún conflicto de intereses, ya que la técnica anestésica administrada se decidió por el anesthesiólogo del equipo médico tratante quien explicó al padre o tutor los procedimientos que realizó y solicitó un Consentimiento Informado de anestesia de forma rutinaria donde el responsable del participante declaró que estaba de acuerdo con la técnica que se administró.

La investigadora principal no formó parte del equipo médico tratante por lo que no tuvo ninguna influencia sobre el tipo de anestesia elegida y administrada.

A todos los participantes se les otorgó por igual cualquiera de las tres técnicas anestésicas establecidas ya que formaron parte del manejo habitual de los pacientes con estas

características y la elección de la técnica depende de la decisión del anestesiólogo tratante.

Factibilidad:

Se consideró un estudio factible por tratarse de pacientes que pertenecen a nuestra misma institución y cuyo tratamiento se lleva a cabo en esta unidad ingresando anualmente al quirófano aproximadamente 60 pacientes para corrección de CIV o CIA.

Recursos Humanos: Se contó con el apoyo del laboratorio del Hospital de Pediatría del CMNSXXI para la cuantificación de la concentración sérica de cortisol libre, quienes se encuentran capacitados para realizar el procedimiento.

Recursos Físicos y tecnológicos: Se solicitó financiamiento al FIS para obtener los reactivos necesarios. El instrumento de medición se encuentra disponible en el Laboratorio del Hospital (modular P de Roche , Modular EVO).

Financiamiento:

Se requirió de financiamiento por parte del FIS para las cuantificaciones de cortisol sérico libre debido a que no se realizan de forma rutinaria en el Hospital.

Se obtuvo financiamiento con veredicto favorable publicado el 18 de septiembre del 2014.

RESULTADOS

Análisis descriptivo

El grupo de estudio estuvo compuesto de 24 pacientes portadores de cardiopatías congénitas acianógenas que se sometieron a cierre con apoyo de circulación extracorpórea, con una mediana para la edad de 32 meses, con un ligero predominio del sexo masculino (54.1%) y en relación al estado de nutrición, la mitad de los pacientes presentaban algún grado de desnutrición, siendo un poco más frecuente la desnutrición leve en comparación a la moderada (33.3 % vs 20.8%) (Tabla 1).

Con respecto a las características cardiológicas de los pacientes, en la Tabla 1 podemos observar que la mayoría presentaban comunicación interventricular, además de tener una fracción de eyección ventricular y de acortamiento conservada, lo cual nos habla de la estabilidad hemodinámica de los pacientes y refleja el ASA que se obtuvo en los pacientes, el cual es de 2 y 3. La escala de Ramsay modificada para pacientes pediátricos en su mayoría fue grado 2 (87.5%), lo cual nos habla de una condición de bajo estrés previo a la cirugía (Tabla 1).

De las condiciones quirúrgicas que presentaron los pacientes, la mediana del tiempo de circulación extracorpórea fueron 45 minutos, (min 32 min, máx. 65 min), la mediana del tiempo de pinzamiento aórtico fue de 24 minutos (min 15 min, máx. 48 min) y la mediana de hipotermia fueron 30°C. El sangrado que presentaron los pacientes tuvo una mediana de 7.3 ml/kg, con un mínimo de 3.4ml/kg y un máximo de 15.2ml/kg y el tiempo de ventilación mecánica posquirúrgico tuvo una mediana de 1.5 horas, con un percentil 75 de 6 horas y un máximo de 12 horas.

Se reporta que un solo paciente presentó sangrado importante, de 15.26 ml/kg, además de un tiempo de ventilación mecánica largo (12 horas), lo cual fue mayor a lo esperado para el tipo de cirugía.

No se reportaron complicaciones en los pacientes debido a la técnica anestésica aplicada.

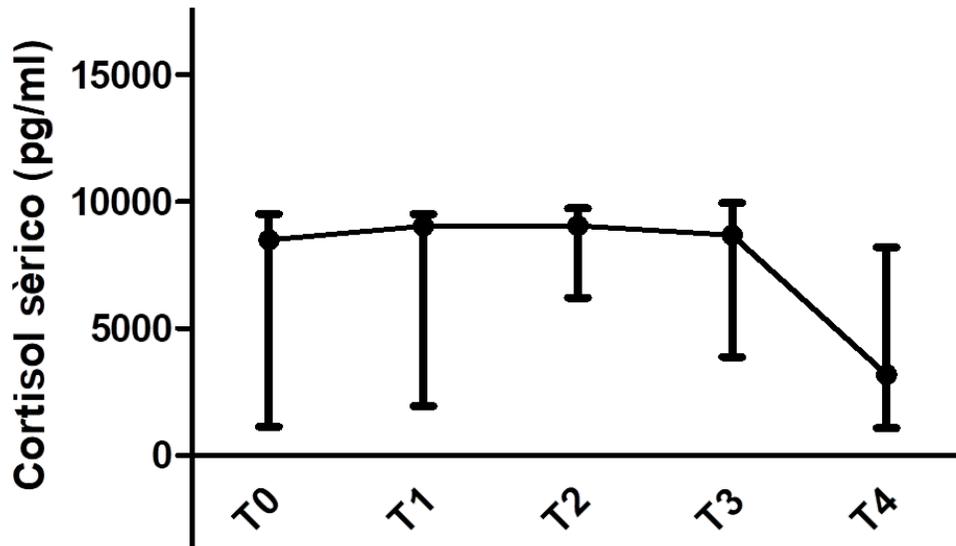
Tabla 1. Características generales de 24 pacientes portadores de cardiopatías congénitas acianógenas que se sometieron a cierre con apoyo de circulación extracorpórea

		n=24
		Mediana (min-máx)
	Edad (meses)	32 (18-61)
Sexo*	masculino	13 (54.1)
	femenino	11 (45.8)
	Peso (kg)	13.4 (9-17.3)
	Talla (cm)	92 (80-103)
Desnutrición*	Global	13 (54.2)
	Leve	8 (33.3)
	Moderada	5 (20.8)
Tipo de cardiopatía	CIA	8 (33.3)
	CIV	16 (66.7)
	Fracción de eyección ventricular (FEVI)	80 (69-89)
	Fracción de acortamiento	30 (25-44)
ASA	2	14 (58.3)
	3	10 (41.7)
Ramsay	1	3 (12.5)
prequirúrgico	2	21 (87.5)

*n(%)

Al analizar los niveles de cortisol sérico en los diferentes momentos de análisis, podemos observar en la Gráfica 1, como existe un aumento paulatino de los niveles entre las condiciones basales (T0) y después de la inducción (T1) con significancia estadística (T0 mediana 8499.4 pg/ml [min 1126.6 pg/ml máx 9509.9 pg/ml] vs T1 mediana 9038.9 pg/ml [min 1953.1 pg/ml – máx 9513.2 pg/ml] $p=0.02$), posteriormente entre la inducción (T1) y 5 minutos después de la esternotomía (T2) se mantienen estables los niveles de cortisol (T1 mediana 9038.9 pg/ml [min 1953.1 pg/ml –max 9513.2 pg/ml] vs T2 mediana 9063.9 pg/ml [min 6213.6 pg/ml- máx 9731.8pg/ml] $p=0.25$), siendo semejante el comportamiento del cortisol entre 5 minutos después de la esternotomía (T2) y registrar la menor temperatura durante la circulación extracorporea (T3) (T2 mediana 9063.9 pg/ml [min 6213.6 pg/ml- máx 9731.8pg/ml] vs T3 mediana 8675.6 pg/ml (min 3880 pg/ml – máx 9959 pg/ml) $p=0.74$); posteriormente podemos observar un descenso importante de los niveles de cortisol entre el T3 y el cierre de la esternotomía (T4) (T3 mediana 8675.6 pg/ml (min 3880 pg/ml – máx 9959 pg/ml) vs T4 mediana 3187.5 pg/ml [min 1076.8 pg/ml- máx 8209.9 pg/ml] $p<0.001$).

Gráfica 1. Niveles de cortisol sérico en diferentes tiempos del seguimiento de los paciente



Basal (T0)

Después de la inducción (T1)

5 min después de la esternotomía (T2)

Al registrarse la menor temperatura durante la circulación extracorpórea (CEC) (T3)

Al cierre de esternotomía (T4)

T0 vs T1=0.02

T1 vs T2=0.25

T0 vs T2=0.03

T2 vs T3=0.74

T0 vs T3=0.25

T3 vs T4<0.001

T0 vs T4<0.001

Análisis comparativo

Posteriormente se dividieron a los pacientes en 3 grupos, de acuerdo a la técnica anestésica, y en la Tabla 2, podemos observar que las características generales fueron semejantes entre ellos, con excepción del estado de nutrición en donde se observa una tendencia a existir mayor número de sujetos con desnutrición moderada en el grupo de pacientes con anestesia general endovenosa. (Tabla 2)

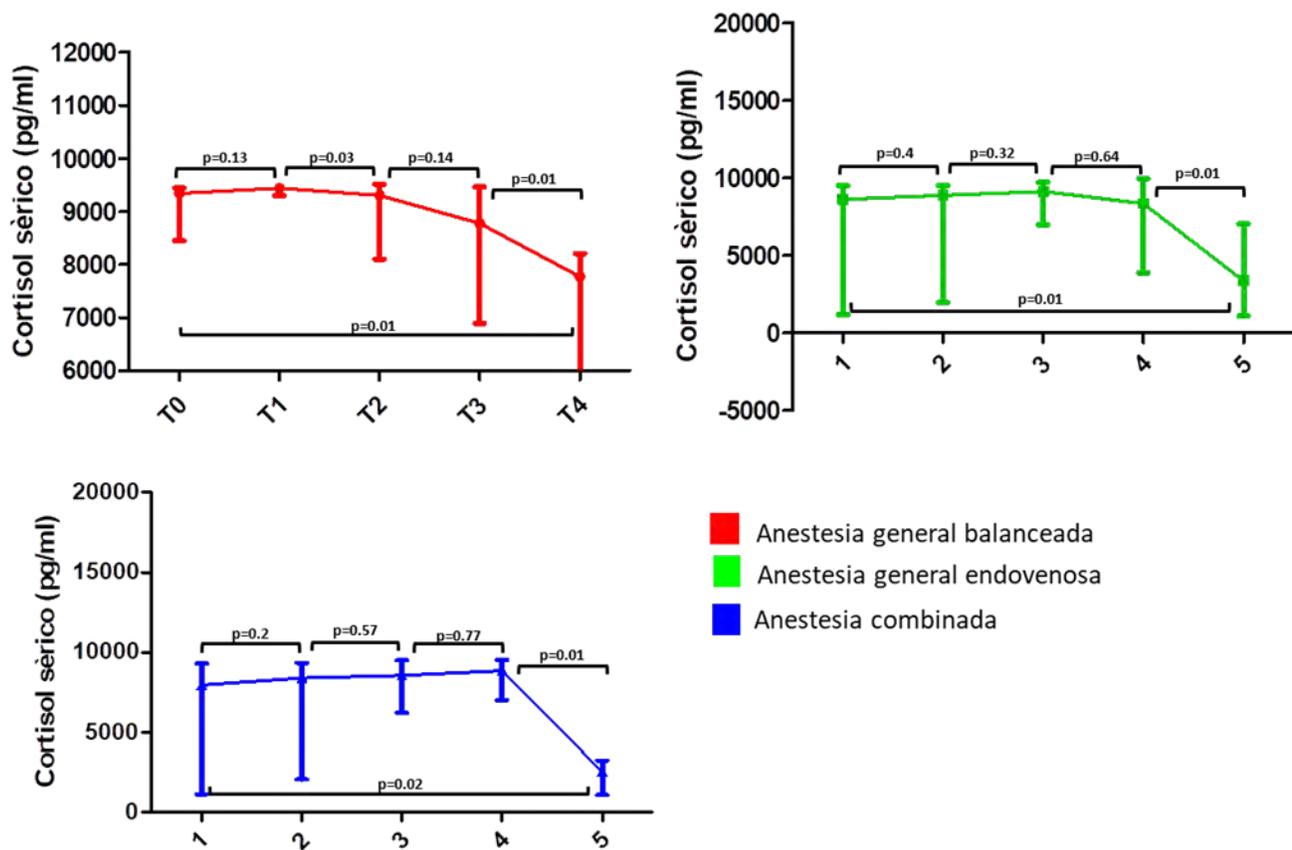
Tabla 2. Características periquirúrgicas de 24 pacientes portadores de cardiopatías congénitas acianógenas que se sometieron a cierre con apoyo de circulación extracorpórea, de acuerdo a la técnica anestésica aplicada

		Anestesia general balanceada	Anestesia general endovenosa	Anestesia combinada	p
		n=8	n=8	n=8	
		Mediana (min-máx)			
Edad		29 (25-32)	34 (18-61)	37 (25-50)	0.4
Ramsay prequirúrgico 2*		6 (75)	7 (87.5)	8 (100)	0.31
Tiempo de circulación extracorpórea (minutos)		41.5 (33-47)	50 (32-65)	44 (33-62)	0.4
Hipotermia (grados centígrados)		30 (28-34)	30 (25-34)	32 (25-32)	0.7
Tiempo de Pinzamiento Aórtico (minutos)		24 (20-28)	27 (15-48)	24 (16-34)	0.6
Desnutrición*	No	4 (50)	1 (12.5)	6 (75)	0.07
	Leve	4 (50)	3 (37.5)	1 (12.5)	
	Moderada	-	4 (50)	30 (12.5)	
Sangrado	ml	70 (45-110)	95 (50-210)	80 (50-200)	0.4
	ml/kg	5.6 (3.4-7.6)	8.4 (4.8-12.2)	5.9 (3.5-15.2)	0.1

*n(%)

Cuando analizamos los niveles de cortisol de acuerdo a la técnica anestésica, podemos observar que la anestesia general balanceada inicia con niveles elevados, con un descenso paulatino del cortisol, y al cierre de la esternotomía presenta un descenso con significancia estadística. Este mismo comportamiento se presentó con la anestesia general endovenosa y la anestesia combinada (Gráfica 2)

Gráfica 2. Niveles de cortisol sérico en diferentes tiempos de acuerdo al tipo de técnica anestésica



- Basal (T0)
- Después de la inducción (T1)
- 5 min después de la esternotomía (T2)
- Al registrarse la menor temperatura durante la circulación extracorpórea (CEC) (T3)
- Al cierre de esternotomía (T4)

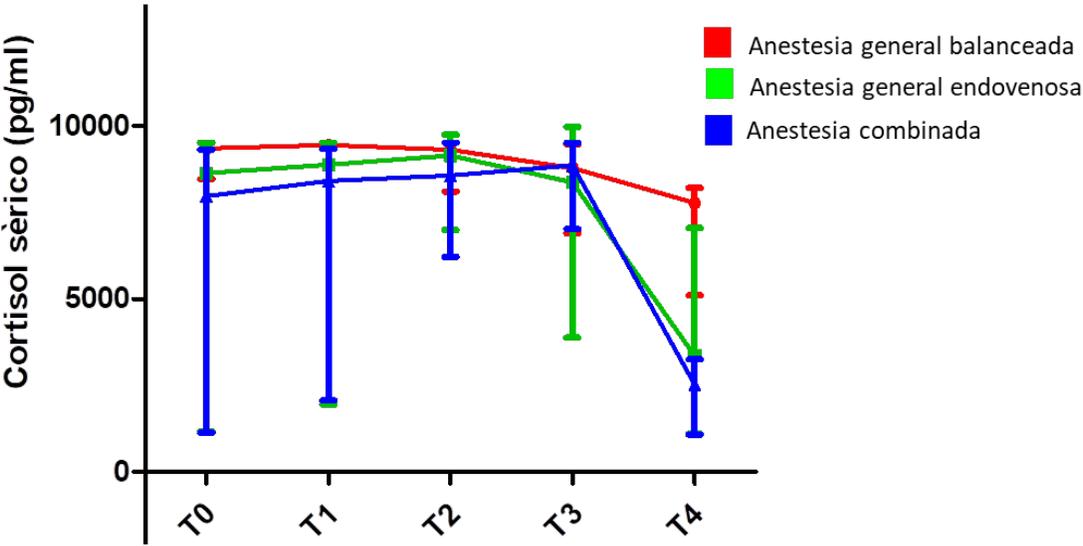
Los niveles de cortisol entre los grupos, se identificó que eran diferentes después de la inducción (T1) y al cierre de la esternotomía (T4). Específicamente en el T1, la diferencia fue entre el grupo de anestesia general balanceada vs general endovenosa ($p=0.04$) y el grupo de anestesia general balanceada vs combinada ($p=0.03$), sin haber diferencia entre el grupo de anestesia general endovenosa y combinada ($p=0.43$); en el T4, la diferencia se observó entre todos los grupos, es decir hubo diferencia entre el grupo de anestesia general balanceada vs general endovenosa ($p=0.02$) y el grupo de anestesia general balanceada vs combinada ($p=0.01$) y entre el grupo de anestesia general endovenosa y combinada ($p=0.05$) (Tabla 3 y Gráfica 3)

Tabla 3. Cortisol sérico de 24 pacientes portadores de cardiopatías congénitas acianógenas que se sometieron a cierre con apoyo de circulación extracorpórea, de acuerdo a la técnica anestésica aplicada en 5 diferentes momentos peri quirúrgicos

	Anestesia general balanceada	Anestesia general endovenosa	Anestesia combinada	p
	n=8	n=8	n=8	
CORTISOL SERICO (pg/ml)	Mediana (min-máx)			
Basal (T0)	9342.2 (8452 – 9437.7)	8627.1 (1778.4-9509.9)	7964.3 (1126.6-9302.8)	0.08
Después de la inducción (T1)	9438.5 (9296.4-9449.7)	8875.3 (1953.1-9513.2)	8400 (2063.6-9337.6)	0.04
5 min después de la esternotomía (T2)	9300.4 (8103.2,9513.2)	9137 (6987.1-9731.8)	8561.8 (6213.6-9509.9)	0.39
Al registrarse la menor temperatura durante la circulación extracorpórea (CEC) (T3)	8776.4 (6892-9463.9)	8362.5 (3880-9959)	8858.9 (7015.5-9513.2)	0.98
Al cierre de esternotomía (T4)	7771 (5103.4-8209.9)	3361.1 (1094.4-7041.3)	2527.6 (1076.8-3249.1)	0.004

*n(%)

Gráfica 3. Niveles de cortisol sérico en diferentes tiempos de acuerdo al tipo de técnica anestésica



Basal (T0)
Después de la inducción (T1)
5 min después de la esternotomía (T2)
Al registrarse la menor temperatura durante la circulación extracorpórea (CEC) (T3)
Al cierre de esternotomía (T4)

Análisis de covarianza

Los niveles de cortisol serico se modifican por mutiples factores periquirurgicos, ademas de la tecnica anestésica en estos pacientes sometidos a la circulación extracorporea, de los cuales destaca la edad, el estado de nutrición, tiempo de bomba extracorporea, hipotermia, pinzamiento aortico y el sangrado transquirurgico; ademas en la condición basal el grado de sedación medido por la escala de Ramsay modificada. Ante esto se decidió realizar un análisis de covarianza (ANCOVA) para identificar si los niveles de cortisol se mantenían diferentes entre los grupos a pesar de los factores confusores antes mencionados.

Se realizó un modelo estadísticos de ANCOVA por cada momento. Particularmente en el tiempo 0 solo se incluyeron las condiciones basales del sujeto, como la desnutrición, edad y escala de Ramsay..

En el modelo de basal (n=24), ANCOVA no reveló diferencias significativas de las variables iniciales de los sujetos; si bien en el modelo bivariado parecia existir una tendencia a ser diferentes los grupos, de acuerdo a esto comprobamos que los factores iniciales fueron semejantes entre los grupos(Tabla 4).

Posteriormente, en la tabla 4, podemos ver que despues de la inducción anestesia (T1), el estado de nutrición fue la variable que tuvo impacto sobre los niveles de cortisol sèrico (F=16.6 p=0.001), en el tiempo 2, que fue 5 minutos posterior a la esternotomía, se observa que la hipotermia influyo en forma leve los niveles de cortisol serico (F=4.74 p=0.04)

Sin embargo, al registrar la menor temperatura durante la circulacion extracorporea y al cierre de la esternotomia (tiempo 3 y 4), la tecnica anestesia presenta impacto sobre los niveles del cortisol, especificamente en el tiempo 3 la tecnica anestésica (F=3.6 p=0.05) presento poco impacto, mientras que en el tiempo 4, el impacto fue mayor sobre los niveles de cortisol (F=11.7 p=0.001) (Tabla 4)

Tabla 4. Análisis de ANCOVA sobre los niveles de cortisol sérico en diferentes tiempos de acuerdo al tipo de técnica anestésica, incluyendo en el análisis la desnutrición, edad, Ramsay pre-quirúrgico, tiempo de CEC, pinzamiento aórtico y sangrado

		n=24	
		F	p
Basal (T0)	Técnica anestésica	1.6	0.48
	Desnutrición	0.46	0.63
	Edad	0.35	0.56
	Ramsay pre quirúrgico	0.01	0.92
Después de la inducción (T1)	Técnica anestésica	2.17	0.15
	Desnutrición	1.98	0.17
	Edad	16.6	0.001
	Tiempo de CEC	1.76	0.2
	Hipotermia	0.57	0.46
	Pinzamiento aórtico	0.28	0.6
	Sangrado (ml/kg)	0.11	0.74
5 min después de la esternotomía (T2)	Técnica anestésica	1.03	0.38
	Desnutrición	0.24	0.78
	Edad	0.28	0.6
	Tiempo de CEC	0.44	0.51
	Hipotermia	4.74	0.04
	Pinzamiento aórtico	0.33	0.57
	Sangrado (ml/kg)	0.79	0.39
Al registrarse la menor temperatura durante la circulación extracorpórea (CEC) (T3)	Técnica anestésica	3.6	0.05
	Desnutrición	2.99	0.08
	Edad	0.08	0.78
	Tiempo de CEC	0.67	0.42
	Hipotermia	1.66	0.21
	Pinzamiento aórtico	3.22	0.09
	Sangrado (ml/kg)	1.43	0.25
Al cierre de esternotomía (T4)	Técnica anestésica	11.7	0.001
	Desnutrición	0.91	0.42
	Edad	0.19	0.67
	Tiempo de CEC	0.16	0.69
	Hipotermia	0.30	0.59
	Pinzamiento aortico	0.00	0.95
	Sangrado (ml/kg)	0.19	0.67

DISCUSIÓN

Hallazgos principales

- En general, Los niveles más altos de cortisol fue después de la inducción anestesia (T1) y el más bajo al cierre de la esternotomía (T4).
- Al registrarse la menor temperatura durante la circulación extracorpórea (CEC) (T3) los niveles de cortisol sérico entre los grupos fueron muy similares
- Las concentraciones séricas de cortisol fueron diferentes entre los grupos de acuerdo a la técnica anestésica, después de la inducción anestésica (T1) y al cierre de la esternotomía (T4).
- Se demostró que el tipo de técnica anestésica impacto sobre los niveles de cortisol al registrarse la menor temperatura durante la circulación extracorpórea (CEC) (T3) y al cierre de la esternotomía (T4)
- Independientemente de la técnica anestesia, solo se demostró que la edad y la hipotermia modificaron los niveles de cortisol sérico en el T1 y T2.
- La anestesia combinada demostró presentar los niveles más bajos de cortisol en el T4 en comparación a los otros 2 grupos.

Cirugía cardíaca y el inicio de CEC produce un estímulo significativo para la liberación endógena de catecolaminas y hormonas del estrés. El proceso podría aumentar las concentraciones séricas de cortisol, adrenalina y otros⁶⁵⁻⁶⁷.

Como ya se mencionó anteriormente, la CEC provoca estrés fisiológico por la exposición de la sangre al circuito que provoca traumatismo directo en los componentes sanguíneos, elimina las proteínas plasmáticas y desencadena una respuesta inflamatoria sistémica severa, por lo cual se esperaría que al registrarse la menor temperatura durante la CEC (T3) hubiera un descenso significativo de los niveles de cortisol, lo cual no se observó, sino que fue hasta el cierre de la esternotomía (T4), en donde hubo un descenso significativo de los niveles de cortisol³⁰⁻³². Es importante mencionar que en nuestro grupo de estudio,

desde el T3 (al registrarse la menor temperatura durante la CEC), ya se pudo observar que la técnica anestesia tiene impacto en las concentraciones sérica de cortisol.

El estudio más recientemente publicado en donde hacen comparación entre 2 técnicas anestésicas (anestesia general balanceada VS bloqueo peridural vía caudal) y la respuesta al estrés fisiológico a través de las concentraciones séricas de cortisol⁴⁴ la técnica anestésica que mostró mayor disminución en los registros de cortisol fue el bloqueo peridural al ser comparado con la anestesia general en el momento posterior a la esternotomía, durante el CEC y al cierre de la esternotomía. La diferencia con nuestros resultados, en donde se observó con significancia estadística una menor concentración de cortisol después de la inducción (T1) y al cierre de la esternotomía (T4) y no en el resto de los tiempos (T2 y T3) puede ser debido a varias razones.

En el T2 (5 minutos después de la esternotomía) puede ser debido a al tamaño de muestra pequeño que se obtuvo. Para demostrar esta hipótesis, se calculó el poder estadístico de la diferencia entre los pacientes que recibieron anestesia balanceada en comparación a la anestesia combinada y se obtuvo una potencia estadística de 0.69; al recalculer el tamaño de muestra con los resultados arrojados en nuestro estudio se determinó que se requerían 26 pacientes por grupo para demostrar diferencia estadística. Sin embargo, esto no sucede en el T3 (al registrarse la menor temperatura durante la CEC), en donde las concentraciones de cortisol son muy semejantes entre los grupos y al calcular el poder estadística entre los pacientes con anestesia balanceada en comparación a la combinada, el resultado fue un poder estadístico muy bajo, de 0.07 y al recalculer el tamaño de muestra, se requiere por lo menos un tamaño de muestra de 749 sujetos por grupo, lo que nos hace pensar, que probablemente en este momento, no exista una diferencia real entre los grupos.

Los resultados controversiales entre nuestras observaciones y la realizadas por Sendasgupta C y cols⁴⁴, apoya a que es necesario continuar con estudios descriptivos de la

respuesta al estrés en pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca, ya que han sido estudios donde se analizan un tamaño de muestra pequeño.

Por otro lado, los tres estudios publicados^{36,37,44} en donde midieron los niveles de cortisol y compararon diferentes dosis y técnicas quirúrgicas en población pediátrica, la primera muestra de sangre que utilizaron para medir cortisol fue después de la inducción anestésica (T1). Consideramos que debe existir un control basal (T0) antes de iniciar la anestesia ya que el estrés provocado por la separación del paciente de sus padres, la administración de inductores intravenosos (como el propofol) o bien inhalatorios (como el sevoflurano) pueden causar variaciones iniciales de las concentraciones de cortisol (según lo reportado por Naquib y cols)³⁶. Ante esto, en nuestro estudio se decidió cuantificar la concentración sérica de cortisol basal (antes de administrar la anestesia) como medición de referencia. Esto nos apoyo a identificar que en el grupo de pacientes que analizamos, antes de la inducción anestésica, las concentraciones séricas de cortisol no se vieron influenciadas por la edad, desnutrición y el nivel de sedación.

Las técnicas de anestesia regional es un complemento a la anestesia general en niños con cardiopatía congénita. La anestesia espinal y epidural se tolera mejor en los pacientes, además de que existe un poco de variabilidad en la frecuencia cardíaca y la presión arterial en niños menores de cinco años de edad⁽⁶⁸⁾. Además de la analgesia confiable, la anestesia intratecal y epidural produce simpatectomía cardíaca torácica y puede atenuar la respuesta al estrés en pacientes sometidos a cirugía cardíaca⁽⁶⁹⁾. La analgesia producida por los opioides administrados por vía epidural se debe a la difusión del fármaco a través de la duramadre a los receptores opiáceos μ en la sustancia gelatinosa de la médula espinal así como también absorción sistémica⁽⁷⁰⁾. Es bien sabido que la administración espinal de anestésicos locales (AL) produce analgesia segmentaria por acción espinal directa, bloqueando los canales de sodio e inhibiendo el cruce de 7000 iones por 1/1000 de segundo para producir la despolarización de la membrana celular. La mezcla de AL y opiáceos condiciona un efecto supraaditivo en el mecanismo de transmisión del dolor del cuerno posterior de la médula espinal entre los opiáceos y las concentraciones sub-

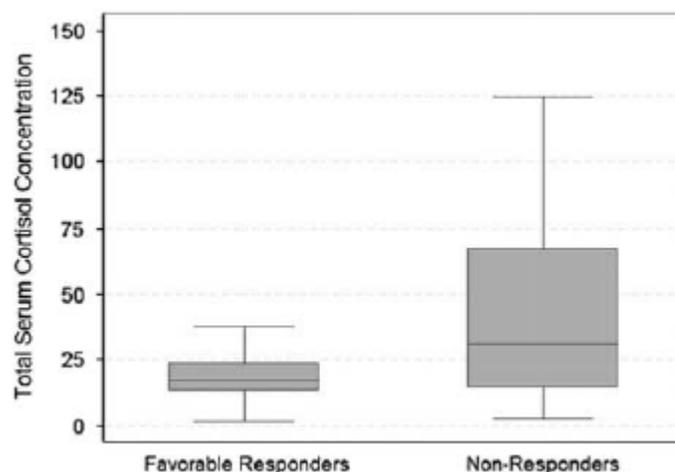
anestésicas de AL. Además, esta práctica mejora y mantiene el efecto analgésico general a lo largo del tiempo y con menos efectos adversos ⁽⁷¹⁾. Se sugiere que la combinación de LA y opioides mejora la eficacia analgésica con menos efectos secundarios debido a la interacción con la transducción de señal mediada por GTP entre los canales de calcio y los receptores opioides ⁽⁷²⁾

Las complicaciones de la analgesia epidural caudal son inusuales y menores. ⁽⁷³⁾ La analgesia epidural caudal para la cirugía cardíaca puede parecer inapropiada porque el sitio de la incisión está muy lejos de la técnica regional. Pero, si se utiliza el volumen apropiado de anestésico por vía caudal, se puede lograr una analgesia efectiva con efectos secundarios mínimos ⁽⁷⁴⁾. La razón de combinar opiáceos epidurales y anestésicos locales fue utilizar dosis más bajas de cada agente para preservar la analgesia efectiva y para reducir los efectos secundarios y los problemas asociados con el uso de los medicamentos individuales. Considerando que el opioide inhibe la liberación de la sustancia P de la medula espinal y el anestésico local bloquea la transmisión de impulsos a nivel de la membrana axonal del nervio. Estas dos acciones distintivas contribuyen a la sinergia del efecto analgésico ⁽⁷⁵⁾.

Nguyen y cols⁽⁷⁶⁾, publicó una cohorte retrospectiva donde el objetivo fue demostrar si la anestesia combinada disminuía la respuesta al estrés a través del manejo del dolor en niños sometidos a cirugía cardíaca; demostró que la dosis de opioides por mg/kg de peso en los pacientes sometidos a anestesia combinada fue menor en comparación a pacientes que no recibieron este tipo de anestesia (promedio de los equivalentes de morfina: anestesia combinada 0.83 ± 1.29 mg/kg VS sin anestesia combinada 3.27 ± 6.83 mg/kg $p = 0.0002$). Si bien, no midieron otro desenlace hormonal de respuesta fisiológica al estrés, el dolor es una manifestación indirecta de esta condición, lo cual de cierta forma, apoya a nuestros resultados, en donde demostramos que las concentraciones de cortisol al finalizar la cirugía eran menores en los pacientes que recibieron al anestesia combinada ⁽⁷⁶⁾.

El identificar que una técnica anestesia puede condicionar una menor respuesta fisiológica al estrés, condiciona un mejor pronóstico en el posoperatorio. En un estudio realizado en población pediátrica que fue sometida a cirugía cardiovascular, se demostró que aquellos pacientes con menores concentraciones de cortisol tuvieron una mejor respuesta al tratamiento con hidrocortisona, mejorando las condiciones hemodinámicas. El grupo de respondedores favorables al uso de hidrocortisona tuvieron niveles de cortisol previos a la hidrocortisona $17.4 \pm 10.9 \mu\text{g/dl}$ en comparación con aquellos que no respondieron favorablemente que los niveles de cortisol previos fueron de $46.1 \pm 44.7 \mu\text{g / dl}$ ($p = 0.03$)⁽⁷⁷⁾. Esto nos apoyaría a suponer que aquellos pacientes que recibieron una técnica anestésica que al final de la cirugía condicio no una menor concentración de cortisol al final de la cirugía, podrían responder en una forma más satisfactoria al manejo en la UTIP y mejorara su pronóstico. Sin embargo, se requeriría realizar otros estudios, en donde se relacionen las concentraciones séricas de cortisol con las condiciones hemodinámicas en el posquirúrgico y su respuesta al manejo hemodinámico.

Grafica 4. Comparación de los niveles de cortisol postoperatorio en respondedores favorables a la hidrocortisona y los que no respondieron favorablemente⁽⁷⁷⁾.



Si bien, la técnica de anestesia combinada, tiene muchos beneficios, no todos médicos anestesiólogos tienen la destreza para realizarla en pacientes pediátricos, lo cual impide que este al acceso de todos los médicos. Esta fue una de las razones por lo cual se tuvieron 3 grupos, esperando que las concentraciones séricas de cortisol fueran menores en los pacientes que recibieron anestesia general endovenosa vs anestesia balanceada. Finalmente la anestesia endovenosa es una técnica que no requiere de destreza manual en comparación a la anestesia combinada, y también demostró que las concentraciones de cortisol fueron en menores en comparación a la anestesia balanceada.

Estos resultados surgen nuevas hipótesis, como por ejemplo, si la anestesia combinada mejora la condición hemodinámica del paciente en el posquirúrgico inmediato y mediano debido a que al final de la cirugía se demostró que este grupo de pacientes tiene concentraciones más bajas de cortisol en comparación a las otras técnicas anestésicas, así como evaluar otras hormonas relacionadas a la respuesta fisiológica al estrés.

Limitaciones

El presente estudio no siguió los niveles plasmáticos de cortisol después de 24 horas. La influencia del procedimiento quirúrgico y del CEC sobre los niveles de cortisol puede persistir por más de 24 horas. No sabemos cuándo los niveles de cortisol podrían haber regresado a sus niveles basales. El número de participantes fue pequeño para llegar a una conclusión sobre las diferencias entre las técnicas anestésicas sobre los niveles séricos de cortisol, por lo que se deben tomar los resultados como una tendencia.

CONCLUSIONES

En los pacientes pediátricos de 2 a 8 años de edad que son operados de cierre de CIV o CIA con circulación extracorpórea en el Hospital de Pediatría de CMNSXXI:

1. Las concentraciones séricas de cortisol total medido por quimioluminiscencia fueron semejantes al llegar al quirófano (T0), después de la inducción (T1) y 5 min después de la esternotomía (T2) entre la técnica anestésica aplicada (anestesia general balanceada VS anestesia general endovenosa VS anestesia combinada)
2. Las concentraciones séricas de cortisol total medido por quimioluminiscencia fueron DIFERENTES al registrarse la menor temperatura durante CEC (T3) y al cierre de esternotomía (T4) entre la técnica anestésica aplicada (anestesia general balanceada VS anestesia general endovenosa VS anestesia combinada), INDEPENDIENTEMENTE de la edad, el estado de nutrición, tiempo de bomba extracorpórea, hipotermia, pinzamiento aórtico y el sangrado transquirúrgico
3. La anestesia combinada demostró presentar las concentraciones séricas de cortisol total más bajas en el T4, en comparación a los otros 2 grupos de estudio

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Lake C, Booker P. Pediatric Cardiac Anesthesia. Introduction to Pediatric Cardiac Anesthesia. 2ª ed. Philadelphia Pennsylvania. Lippincott Williams&Wilkins. 2008;3:134-135.
- ² Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. Br J Anaesth. 2000;85(1):109-17.
- ³ Weissman C. The metabolic response to stress: an overview and update. Anesthesiology. 1990;73(2):308-27.
- ⁴ Lyons FM, Meeran K. The physiology of the endocrine system. Int Anesthesiol Clin 1997;35:1-21.
- ⁵ Hall GM, Ali W. The stress response and its modification by regional anesthesia. Anesthesia 1998;53(2):10-12.
- ⁶ Novitsky YW, Litwin DE, Callery MP. The net immunologic advantage of laparoscopic surgery. Surg Endosc 2004;(18)10:1411-9.
- ⁷ Howanitz JH, Henry JB. Evaluación de la función endócrina. Henry JB. Diagnóstico y tratamiento clínicos por el laboratorio. 9a edición, ed. Barcelona. Ediciones científicas y técnicas SA, Masson Salvat, 1995;317-359.
- ⁸ Chrousos GP. Adrenocorticosteroids and adrenocortical antagonist. En: Katzung, Bertram .G Basic and Clinical Pharmacology. 9a Edición. Editorial McGrawHill. 2007:2455-89.
- ⁹ Leal Alves, Macius Ponte. Glicemia perioperatoria y complicaciones postoperatorias en cirugía cardíaca pediátrica. Arq Bras Cardiol 2011;97(5):372-379.
- ¹⁰ Ljungqvist O, Nygren J, Soop M, Thorell A. Metabolic perioperative management: novel concepts. Curr Opin Crit Care. 2005;11(4):295-9.
- ¹¹ Wilmore DM. Homeostasis: bodily changes in trauma and surgery: Sabiston DC: the biological basis of modern surgical practice. Philadelphia: WB Saunders Company.1997: 55-67.
- ¹² Hastings M. The brain, circadian rhythms and clock genes. BMJ. 2009;317:1704-7.
- ¹³ Tacconi F, Pompeo E, Sellitri F, Mineo TC. Surgical stress hormones response is reduced after awake videothoracoscopy. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2010;10(5):666-71..
- ¹⁴ Zerikly RK, Amiri L, Faiman C, Gupta M, Singh RJ, Nutter B, Kennedy L, Hatipoglu B, Weil RJ, Hamrahian AH. Diagnostic characteristics of late-night salivary cortisol using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:4555-9.
- ¹⁵ Lépéz M, Caamaño E, cols. Determinación de los niveles de cortisol salival en una muestra de sujetos de Santiago de Chile. Rev Med Chile. 2010. 138(2):168-174.

- ¹⁶ Sakihara S, Kageyama K, Oki Y, Doi M, Iwasaki Y, Takayasu S, Moriyama T, Terui K, Nigawara T, Hirata Y, Hashimoto K, Suda T. Evaluation of plasma, salivary, and urinary cortisol levels for diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocr J*. 2010;57(4):331-7.
- ¹⁷ Tanner M, Kent N, Smith B, Fletcher S, Lewer M.. Stability of common biochemical analytes in serum gel tubes subjected to various storage temperatures and times pre-centrifugation. *Ann Clin Biochem*. 2008;45(Pt 4):375-9.
- ¹⁸ Inmunoensayo de luminiscencia de diagnóstico in vitro para la determinación cuantitativa de cortisol en saliva y suero humano. Instrucciones de uso. IBL international.V2012.11:1-8.
- ¹⁹ Westermann J, Anke D cols. Determination of cortisol in saliva and serum by a Luminiscence-enhanced enzyme immunoassay. 2004. *Clin Lab* ;50:11-24.
- ²⁰ Dorin R, Hemanth K cols. Validation of a simple method of estimating plasma free cortisol: Role of cortisol binding to albumin. 2009. *Clinical biochemistry*.2009;42:64-71.
- ²¹ Le Roux C, Sivakumaran S, Alaghband-Zadeh J, cols. Free cortisol Index as surrogate marker for serum free cortisol. *Ann Clin Biochem* 2002. 39:406-408.
- ²² Ho JT, Al-Musalhi cols. Septic shock and sepsis: a comparisom of total and free plasma cortisol levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(1):105-14.
- ²³ Calderón-Colmenero J, Cervantez Salazar J, Curi Curi P cols. Problemática de las cardiopatías congénitas en México. Propuesta de regionalización. *Arch Cardiol. Méx*. 2010;80(2):133-140.
- ²⁴ Fuente: Archivo del Servicio de Anestesia y Cirugía del Hospital de Pediatría del CMNSXXI.
- ²⁵ Guías para el manejo clínico de las cardiopatías congénitas más frecuentes. Depto Cardiología. Hospital Infantil de México "Federico Gómez". Reyes L, Arévalo A, cols. Link: www.himfg.edu.mx.
- ²⁶ Ubillús AG, Chávez LC, Chinchihualpa MM, cols. Complicaciones del tratamiento quirúrgico de la comunicación interventricular en pacientes menores de 17 años en el INSN. *Rev Horiz Med* 2012; 12(3): 14-19.
- ²⁷ Rizzoli G, Blackstone EH, Kirklin JW, Pacifico AD, Barger LM. Incremental risk factors in hospital mortality rate after repair of ventricular septal defect. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;80:492-505.
- ²⁸ Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburger JW, Spray TL, Moller JH, Iezzoni LI. Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;123(1):110-8..
- ²⁹ Lacour-Gayet F, Clarke D, Jacobs J, Comas J, Daebritz S, Daenen W, Gaynor W, Hamilton L, Jacobs M, Maruszewski B, Pozzi M, Spray T, Stellin G, Tchervenkov C, Mavroudis And C; Aristotle

Committee. The Aristotle score: a complexity-adjusted method to evaluate surgical results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;25(6):911-24.

³⁰ Gravlee G, Davis, R. *Cardiopulmonary bypass. Principles and practice*. 3^a Ed, En Wolters Kluwer/Lippincott Williams&Wilkins;Philadelphia.2008:282-305.

³¹ WeisF, Kilger E, Roozendaal B, y cols .Stress doses of hidro cortisone reduce chronic stress symptoms and improve health-related quality of life in high risk patients after cardiac surgery:a randomized study. *JThorac Cardiovasc Surgery*. 2006;131:277-282.

³² Vitale, Vincenzo cols. Steroids and pediatric cardiac surgery: the right drug at the right time, for the right patient. *Pediatr Crit Care Med* Nov2006;11(6);769-770.

³³ IMMULITE 2000 Cortisol (PIL2KCO-21, 2008-11-12) Siemens.

³⁴ Wald EL, Preze E, Eickhoff JC, Backer CL. The effect of cardiopulmonary bypass on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in children. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(2):190-6.

³⁵ Gruber EM, Laussen PC, Casta A, Zimmerman AA, Zurakowski D, Reid R, Odegard KC, Chakravorti S, Davis PJ, McGowan FX Jr, Hickey PR, Hansen DD. Stress Response in infants undergoing cardiac surgery: A randomized study of fentanyl bolus, fentanyl infusión and fentanyl-midazolam infusión. *Anesth Analg*. 2001;92(4):882-90.

³⁶ Naguib AN, Tobias JD, Hall MW, Cismowski MJ, Miao Y, Barry N, Preston T, Galantowicz M, Hoffman TM. The role of different anesthetic techniques in altering the stress response during cardiac surgery in children: a prospective, doble-blinded and randomized study. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(5):481-90.

³⁷ Nasr DA, Abdelhamid HM. The efficacy of caudal dexmedetomidine on stress response and postoperative pain in pediatric cardiac surgery. *Ann Card Anaesth*. 2013;16(2):109-14.

³⁸ Toft P, Tønnesen E. The systemic inflammatory response to anaesthesia and surgery. *Current Anaesthesia & Critical Care*. 2008;19(5-6):349-353.

³⁹ Anand KJ, Hansen D. Hormonal and metabolic responses in children. *Clinicaltrials.gov*. No. NCT01839813.2013. April 24.

⁴⁰ Rojas E, Castillo C. A randomized trial of caudal block with bupivacaine 4mg/kg plus morphine VS general anaesthesia with fentanyl for cardiac surgery. *Pediatric Anesthesia*.2003;13,311-317.

⁴¹ Hammer GB. Regional Anesthesia for Pediatric Cardiac Surgery. En: Channey MA. *Regional Anesthesia For Cardiothoracic Surgery*. A Society of Cardiovascular Anesthesiologist Monograph. Ed. Lippincott Williams & Wilkins,2002:97-134.

- ⁴² Peterson KL, DeCampli WM, Pike NA, Robbins RC, Reitz BA. A report of two hundred twenty cases of regional anesthesia in pediatric cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2000;90(5):1014-9..
- ⁴³ Jones SEF, Beasley JM. Intrathecal morphine for postoperative pain relief in children. *Br J Anaesth* 1984;56(2):137-140.
- ⁴⁴ Sendasgupta C, Makhija N, Kiran U, Choudhary SK, Lakshmy R, Das SN. Caudal epidural sufentanil and bupivacaine decreases stress response in paediatric cardiac surgery. *Ann Card Anaesth*. 2009;12(1):27-33.
- ⁴⁵ De Hert SG, Preckel B, Schlack WS. Update on inhalational anaesthetics. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22(4):491-5.
- ⁴⁶ El-Morsy GZ, El-Deeb A, El-Desouky T, Elsharkawy AA, Elgamal MA. Can thoracic paravertebral block replace thoracic epidural block in pediatric cardiac surgery? A randomized blinded study. *Ann Card Anaesth*. 2012;15(4):259-63.
- ⁴⁷ Davies RG, Myles PS, Graham JM. A comparison of the analgesic efficacy and side effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth*. 2006;96:418-26.
- ⁴⁸ Lekhak B, Bartley C, Conacher ID, Nouraei SM. Total spinal anaesthesia in association with insertion of a paravertebral catheter. *Br J Anaesth*. 2001;86:280-2.
- ⁴⁹ Ramírez Zapata cols. Comparación del tiempo de extubación en pacientes pediátricos sometidos a corrección de CIV o CIA con circulación extracorpórea usando dos técnicas anestésicas. 2014. UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.
- ⁵⁰ Salzer HR, Haschke F, Wimmer M. Growth and nutritional intake of infants with congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*. 1989;10,17-23.
- ⁵¹ Villasís-Keever MA, Pineda-Cruz RA, Halley-Castillo E, Alva-Espinosa C. Frecuencia y factores de riesgo asociados a desnutrición de niños con cardiopatía congénita. *Salud Publica Mex* 2001;43:313-323
- ⁵² Thompson-Chagoyan OC, Reyes-Tsubaki N, Rabiela-Barríos OL, Buendía-Hernández A, Miranda-Chávez I, Carrasco-Quintero R. Estado de nutrición del niño con cardiopatía congénita. *Arch Inst Cardiol Mex* 1998;68:119-123.
- ⁵³ Gómez F. Desnutrición. *Sal Pub Mex* 2003;45(4):S586-592.
- ⁵⁴ De Jongue B, Cook D, cols. using and understanding sedation scoring systems: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2000;26(3):275-85.

- ⁵⁵ Agrawal D, Feldman HA, cols. Bispectral index monitoring quantifies depth of sedation during emergency department procedural sedation and analgesia in children. *Anesth Analg*.2002;94(3):506-11.
- ⁵⁶ Niño de Mejía M, Henning J, cols. El despertar intraoperatorio en anestesia, una revisión. *Rev Mex Anest*. 2011;34(4):274-285.
- ⁵⁷ Ricós C, Alvarez V, Cava F, cols. Quality indicators and specifications for the extra analytical phases in clinical laboratory management. *Clin Chem Lab Med* 2004;42(6):578-82.
- ⁵⁸ Tratado de Endocrinología Pediátrica. Argemi. 2ª edición; Edit Díaz de Santos SA, Madrid, España;1997: 115-120.
- ⁵⁹ Ley General de Salud en Materia de Investigación. Diario oficial de la federación. DOF 02-04-2014.
- ⁶⁰ W Rosner Recent studies on the binding of cortisol in serum. *J Steroid Biochem*. 1972;3:531–5424404348.
- ⁶¹ Real academia española (2010). Diccionario de la lengua española 24 ed, Madrid España.
- ⁶² Evans D, Holder R, Brawn W, Sethia B. Postoperative blood loss following cardio-pulmonary bypass in children. *Eur J Cardio-thorac Surg* 1994;8:25-29.
- ⁶³ Hoess K, Goldmuntz E, Pyeritz RE. Genetic Counseling for congenital heart disease: New approaches for a new decade. *Curr Cardiol Rep*.2002; 4(1):68-75.
- ⁶⁴ Lammoglia JJ, Eyzaguirre F, Unanue N, cols. Hipopituitarismo congénito: Experiencia en 23 casos. *Rev Med Chile* 2008;136:996-1006.
- ⁶⁵ Velissaris T, Tang AT, Murray M, Mehta RL, Wood PJ, Hett DA, et al. A prospective randomized study to evaluate stress response during beating-heart and conventional coronary revascularization. *Ann Thorac Surg* 2004;78: 506-12.
- ⁶⁶ Maggio M, Ceda GP, De Cicco G, Cattadori E, Visioli S, Ablondi F, et al. Acute changes in circulating hormones in older patients with impaired ventricular function undergoing onpump coronary artery bypass grafting. *J Endocrinol Invest* 2005;28: 711-9.
- ⁶⁷ Hoda MR, El Achkar H, Schmitz E, Scheffold T, Vetter HO, De Simone R. Systemic stress hormone response in patients undergoing open heart surgery with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 2179-86.
- ⁶⁸ Dohi S, Naito H, Takahashi T. Age-related changes in blood pressure and duration of motor block in spinal anesthesia. *Anesthesiology*. 1979;50(4):319-23.

- ⁶⁹ Chaney MA. Intrathecal and epidural anesthesia and analgesia for cardiac surgery. *Anesth Analg* 2006;102:45-64
- ⁷⁰ Bujedo BM. Current evidence for spinal opioid selection in postoperative pain. *Korean J Pain*. 2014;27(3):200-9.
- ⁷¹ George MJ. The site of action of epidurally administered opioids and its relevance to postoperative pain management. *Anaesthesia*. 2006 ;61(7):659-64..
- ⁷² Borsuk A, Wołoszczuk-Gębicka B, Bartkowska-Śniatkowska A, Rosada-Kurasińska J, Bienert A, Wiczling P. Flip-Flop Phenomenon in Epidural Sufentanil Pharmacokinetics: A Population Study in Children and Infants. *J Clin Pharmacol*. 2017;57(9):1194-1206.
- ⁷³ Ecoffey C. Safety in pediatric regional anesthesia. *Paediatr Anaesth*. 2012;22(1):25-30. Polaner DM, Drescher J. Pediatric regional anesthesia: what is the current safety record? *Paediatr Anaesth*. 2011;21(7):737-42.
- ⁷⁴ Silvani P, Camporesi A, Agostino MR, Salvo I. Caudal anesthesia in pediatrics: an update. *Minerva Anesthesiol*. 2006;72(6):453-9.
- ⁷⁵ Dobereiner EF, Cox RG, Ewen A, Lardner DR. Evidence-based clinical update: Which local anesthetic drug for pediatric caudal block provides optimal efficacy with the fewest side effects? *Can J Anaesth*. 2010 ;57(12):1102-10.
- ⁷⁶ Nguyen KN, Byrd HS, Tan JM. Caudal analgesia and cardiothoracic surgery: a look at postoperative pain scores in a pediatric population. *Paediatr Anaesth*. 2016;26(11):1060-1063
- ⁷⁷ Teagarden AM, Mastropietro CW. Clinical significance of serum cortisol levels following surgery for congenital heart disease. *Cardiol Young*. 2017;27(2):318-324.

ANEXOS1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMNSXXI
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (NIÑOS)**

Nombre del estudio:

“EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE CORTISOL EN NIÑOS DE 2 A 8 AÑOS OPERADOS DE CORRECCIÓN DE CIA O CIV CON CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DE CMNSXXI”

Lugar y Fecha: Hospital de Pediatría CMNSXXI.

Número de Registro: R-2013-3603-45.

Propósito del Estudio:

Su hijo(a) tiene una enfermedad del corazón que necesita una cirugía para la cual tiene que ser dormido (a) usando medicamentos para no sentir dolor. Se le está invitando, al igual que a 23 niños más a participar en este estudio para conocer la cantidad de una sustancia que se produce en el organismo que se llama cortisol y se mide en la sangre. Para medir esta sustancia se tomarán 5 muestras durante un periodo que comprende desde el inicio de la cirugía hasta el término de la misma.

El propósito de conocer la cantidad en sangre de cortisol en su hijo(a) nos servirá en esta ocasión para saber si aumenta o disminuye dependiendo del tipo de anestesia que se le dará a su hijo (a) ya que se ha visto que la cantidad de cortisol y la anestesia están relacionados con el grado de la respuesta de las hormonas al estrés causado por la cirugía y la anestesia.

Procedimientos:

Si usted decide que su hijo(a) participe en este estudio, ocurrirá lo siguiente:

Se le tomarán 5 muestras de sangre durante la anestesia. El volumen de sangre que se tomará será de 5 ml en total, equivalente a 1 cucharadita. Obtendremos la sangre cuando su hijo(a) ya se encuentre dormido, razón por la cual no le dolerá. La sangre que se obtenga será transportada en tubos al laboratorio de este Hospital donde será analizada. La sangre que sobre será desechada inmediatamente.

La información que se obtenga no afecta en la atención médica que se le brinde, ya que los resultados serán utilizados únicamente para este propósito.

Posibles riesgos y molestias:

La toma de sangre se obtendrá directamente del catéter que se coloca de forma rutinaria para realizar la cirugía, no representa ningún riesgo para su hijo(a).

Posibles beneficios que recibirá su hijo(a) al participar en este estudio:

Ninguno de forma directa. El beneficio del estudio es para el avance del conocimiento y para ser aplicado en futuros manejos anestésicos en niños con enfermedades parecidas a la de su hijo(a).

Información sobre los resultados:

Debido a que los resultados que se obtendrán no tienen utilidad para el tratamiento que recibirá su hijo(a), no se le darán los resultados a menos que usted los solicite.

Participación o retiro:

La participación de su hijo(a) es completamente voluntaria. Usted puede decidir en cualquier momento retirar del presente estudio a su hijo(a) sin que esto afecte en el manejo, tratamiento (médico o quirúrgico) o seguimiento dentro del Hospital de Pediatría y del IMSS.

Privacidad y confidencialidad:

Toda la información de su hijo(a) será guardada de forma confidencial y se identificará únicamente por medio de claves en nuestra base de datos. Las únicas personas autorizadas para acceder a la información, son la Dra. Amanda Olivares Sosa y la Dra. Julia Rocío Herrera Márquez.

Personal de contacto para dudas o aclaraciones sobre el estudio:

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio, puede dirigirse con:

Investigador responsable: Dra. Amanda Idaric Olivares Sosa. Anestesióloga Pediatra. Hospital de Pediatría CMNSXXI. Avenida Cuauhtémoc 330 Col. Doctores CP 06720, México, DF. Número telefónico: 56276900 ext. 22385. Número de celular: 0445527698894.

Personal de contacto para dudas o aclaraciones como participante en este estudio:

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos al participar en este estudio, podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx.

Declaración de Consentimiento Informado:

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio. También, he leído (o me han leído) el contenido de este formato. Se me ha brindado la oportunidad de realizar preguntas y aclarar mis dudas acerca de mi participación y he entendido de forma clara a cada una de las respuestas que el personal encargado me ha otorgado. Al firmar este consentimiento, estoy de acuerdo en que mi hijo (a) participe en la investigación que aquí se describe.

Nombre y firma de padre o tutor
o representante legal

Nombre y firma de madre o tutor
o representante legal.

Nombre y firma testigo 1.

Parentesco con participante.

Nombre y firma testigo 2.

Parentesco con participante.

Firma del encargado de obtener el consentimiento Informado: Le he explicado el estudio al padre o tutor o representante legal del participante y he contestado todas sus preguntas. De forma absolutamente voluntaria ha aceptado que su hijo(a) participe en este estudio.

Nombre y firma del encargado de obtener
el consentimiento informado.

2. CARTA DE ASENTIMIENTO:



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRÍA CMNSXXI
CARTA DE ASENTIMIENTO (NIÑOS DE 8 AÑOS)**

Título del Proyecto de Investigación:

“EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE CORTISOL EN NIÑOS DE 2 A 8 AÑOS OPERADOS DE CORRECCIÓN DE CIA O CIV CON CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DE CMNSXXI”

No. Registro: R-2013-3603-45.

Buenos días, mi nombre es Amanda Olivares Sosa y quiero invitarte a participar en un estudio de investigación que se está llevando a cabo en el Servicio de Anestesia de este hospital. El objetivo de este estudio es conocer la cantidad de una sustancia que se encuentra en la sangre que se llama cortisol para saber si aumenta o disminuye dependiendo del tipo de anestesia que se te va a dar cuando te operen del corazón.

Si aceptas, tu participación consistirá en permitir que te tomemos sangre que equivale a una cucharadita cuando ya te encuentres dormido, por lo que no te va a doler y tampoco te vas a dar cuenta.

Tu participación no requiere que vengas más veces al hospital, ni tomarte sangre para más estudios.

La información que tomemos del expediente sólo la podré conocer yo y no la voy a compartir con nadie más.

Es importante que sepas que tu participación no quiere decir que vas a tener algún beneficio o recompensa. Los resultados que vamos a obtener de los análisis de tu sangre posiblemente puedan ayudarnos para saber que tipo de anestesia es la más adecuada para disminuir una respuesta que se genera en el cuerpo, causada por la cirugía y por la anestesia y que hace que aumente el cortisol.

Tu participación en este estudio es voluntaria, si aceptas participar, toda la información será guardada de forma secreta y utilizada sólo para la investigación.

Nombre y firma del Participante.

Nombre y firma testigo 1.

Parentesco con participante.

Nombre y firma testigo 2.

Parentesco con participante.

Firma del encargado de obtener el asentimiento Informado:

Le he explicado el estudio al participante y he contestado todas sus preguntas. De forma absolutamente voluntaria ha aceptado participar en este estudio.

Nombre y firma del encargado de obtener
el asentimiento informado.

4. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Nombre: _____

NSS: _____

Edad: _____ Sexo _____ Peso _____ Talla _____ ASA _____

Desnutrición grado 1 _____ Desnutrición grado 2 _____

Diagnóstico: _____

Fármacos administrados previos a la cirugía _____

Tiempo de ayuno _____

Cirugía programada: _____

Cirugía realizada _____

CIA: Tipo: 1, 2 o 3 Tamaño a, b o c

CIV: Tipo _____ Tamaño a, b o c

FEVI= _____; FA= _____

Escala de Ramsay modificada al llegar al quirófano: _____

Técnica anestésica: Anestesia General Endovenosa _____

Anestesia General Balanceada: a) Sevoflurano _____

b) Isoflurano _____

Anestesia combinada _____

Tiempo de CEC : _____ min

Pinzamiento aórtico: _____ min Hipotermia: _____ °C

Concentración plasmática de cortisol sérico libre ajustado con albúmina

Y CBG en cada toma de muestra:

T0 (Al llegar al quirófano) _____

T1 (Después de inducción anestésica) _____

T2 (5 min después de esternotomía) _____

T3 (Al registrarse la menor temperatura durante CEC) _____

T4 (Al cierre de esternotomía) _____

Comportamiento hemodinámico:

Antes de CEC: PAM _____ FC _____ SpO2 _____ pO2 _____

Durante CEC: PAM_____ FC_____ SpO2_____ pO2_____

Al salir de CEC: PAM_____ FC_____ SpO2_____ pO2_____

Valor de BIS promedio durante el transanestésico: _____

Sangrado transoperatorio total en ml y en ml/kg _____

Sangrado a las 24 hrs en ml y en ml/kg _____

Tiempo de ventilación mecánica (horas) _____

Estancia en Terapia Intensiva (horas) _____

Complicaciones registradas: _____

5. ASA: CLASIFICACIÓN DEL ESTADO FÍSICO PREOPERATORIO SEGÚN LA AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS.

ASA 1: paciente sano

ASA 2: paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante puede o no relacionarse con la causa de la intervención.

ASA 3: paciente con enfermedad sistémica grave pero no incapacitante

ASA 4: paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye además amenaza constante para la vida, y no siempre se puede corregir por medio de la cirugía.

ASA 5: se trata del enfermo terminal o moribundo, cuya expectativa de vida no se espera sea mayor de 24 horas, con o sin tratamiento quirúrgico.

ASA 6: paciente declarado con muerte cerebral cuyos órganos serán extraídos para donación.

6. RIESGO QUIRÚRGICO POR PROCEDIMIENTO (RACHS-1)

Riesgo 1

Cierre de CIA

Cierre de PCA > 30 días

Reparación de coartación aórtica > 30 días Cirugía de conexión parcial de venas pulmonares

Riesgo 2

Valvulotomía o valvuloplastia aórtica > 30 días Resección de estenosis subaórtica Valvulotomía o valvuloplastia pulmonar Reemplazo valvular pulmonar Infundibulectomía ventricular derecha

Ampliación tracto salida pulmonar

Reparación de fístula de arteria coronaria Reparación de CIV

Reparación de CIA y CIV

Reparación de CIA *ostium primun*

Bandaje de arteria pulmonar

Reparación de tetralogía de Fallot con atresia pulmonar Reparación de *Cor-triatriatum*

Fístula sistémico-pulmonar

Cirugía Switch atrial (Senning)

Cirugía Switch arterial (Jatene)

Reimplantación de arteria pulmonar anómala Anuloplastia

Reparación de coartación aórtica y CIV

Resección de tumor intracardíaco

Riesgo 4

Valvulotomía o valvuloplastia aórtica < 30 días Procedimiento de Konno

Reparación de anomalía compleja (ventrículo único) por defecto septal ventricular amplio

Reparación de conexión total de venas pulmonares < 30 días

Reparación de TGA, CIV y estenosis pulmonar (Rastelli)

Cirugía Switch atrial con cierre de CIV

Cirugía Switch atrial con reparación de estenosis subpulmonar

Cirugía Switch arterial con resección de bandaje de la pulmonar

Cirugía Switch arterial con cierre de CIV

Cirugía Switch con reparación de estenosis subpulmonar Reparación de tronco arterioso común

Reparación de interrupción o hipoplasia de arco aórtico sin cierre de CIV

Reparación de interrupción o hipoplasia de arco aórtico con cierre de CIV

Injerto de arco transverso

Unifocalización para tetralogía de Fallot o atresia pulmonar Doble switch

Riesgo 5

Reparación de válvula tricuspídea para neonato con Ebstein < 30 días

Reparación de tronco arterioso con interrupción del arco aórtico

Riesgo 6

Estadio 1 para ventrículo izquierdo hipoplásico (Cirugía de Norwood)

Estadio 1 para síndrome de ventrículo izquierdo procedimiento de Damus-Kaye-Stansel

Cierre de CIV y valvulotomía pulmonar infundibular

Cierre de CIV y retiro de bandaje de la Reparación total de tetralogía de Fallot Reparación total de venas pulmonares Derivación cavopulmonar bidireccional Cirugía de anillo vascular o resección pulmonar

> 30 días

Reparación de ventana aorto-pulmonar Reparación de coartación aórtica < 30 días Reparación de estenosis de arteria pulmonar Reparación de corto-circuito de VI a AD

Riesgo 3

Reemplazo de válvula aórtica Procedimiento de Ross

Parche al tracto de salida del VI Ventriculomiotomía Aortoplastía

Valvulotomía o valvuloplastía mitral

Reemplazo de válvula mitral

Valvulotomía o valvuloplastía tricuspídea Reemplazo de válvula tricuspídea

Reposición de válvula tricuspídea para Ebstein > 30 días

Reimplante de arteria coronaria anómala

Reparación de arteria coronaria anómala con túnel intrapulmonar (Takeuchi)

Conducto de VD – arteria pulmonar

Conducto de VI – arteria pulmonar

Reparación de DVSVD con o sin reparación de obstrucción del VD

Derivación cavo-pulmonar total (Fontan)

Reparación de canal A-V con o sin reemplazo valvular

CIV: Comunicación interventricular; CIA: Comunicación interatrial; PCA: Persistencia del conducto arterioso; VI: Ventrículo izquierdo; VD: Ventrículo derecho; AD: Atrio derecho; TGA: Transposición de grandes arterias; DCSVD: Doble cámara de salida del ventrículo derecho; Canal AV: Canal atrioventricular

7. CLASIFICACIÓN FUNCIONAL DE ROSS MODIFICADA DE INSUFICIENCIA CARDIACA EN NIÑOS

Clase I

- Asintomático

Clase II

- Taquipnea leve o sudoración con la comida en lactantes
- Disnea con el ejercicio en niños mayores

Clase III

- Marcada taquipnea o sudoración con la comida en lactantes
- Tiempo de tomas prolongado con escasa ganancia ponderal
- Marcada disnea con el ejercicio en niños mayores

Clase IV

- Síntomas en reposo: taquipnea, sudoración, retracciones.

8. Escala de Sedación de Ramsay modificada para pacientes pediátricos.

Puntos	Estado de Alerta
1	Despierto. Alerta. Mínima o ninguna alteración cognitiva
2	Despierto. Tranquilo. Responde a órdenes verbales realizadas con un volumen de voz normal
3	Parece dormido. Responde a órdenes verbales y conversa normal
4	Parece dormido. Responde a órdenes verbales realizadas con volumen alto o a ligero estímulo táctil
5	Dormido. Respuesta lenta a órdenes verbales con voz alta o a fuerte estímulo táctil
6	Dormido. Respuesta sólo a estímulos dolorosos
7	Dormido. Sólo presenta retirada al dolor
8	No responde a estímulos externos incluido el dolor

9. Diferentes estados hipnóticos y su correspondencia con la monitorización electroencefalográfica.

Estado	Dispositivo	Característica	Lectura
Despierto	EEG LE95% BIS	↑ frecuencia ↓ amplitud ≈ 20 Hz beta ratio alto	↑ β α ↓ θ, δ 25 Hz 97
Sedación	EEG LE95% BIS	ondas α ≈ 15 Hz beta ratio menor	↓ β ↑ α, θ, δ 18 Hz 77
Anestesia quirúrgica	EEG LE95% BIS	ondas δ ≈ 12 Hz sincronización rápida-lenta	Dominancia δ 11 Hz 44
Anestesia profunda	EEG LE95% BIS	Tasa de supresión < 2 Hz TS elevada	Períodos de silencio 2 Hz 10

10. MANUAL DE PROCEDIMIENTOS Y CONTROL DE CALIDAD.

a) Actividades de la alumna:

Después de que el protocolo fue aceptado por el Comité, la alumna se encargó de seleccionar a los pacientes que fueron candidatos a participar de acuerdo con los criterios establecidos en el protocolo en base a los pacientes programados por Cirugía cardiotorácica del Hospital de Pediatría de CMNSXXI; se solicitó el Consentimiento informado y asentimiento cuando el paciente se hospitalizó para realizarle la cirugía; los pacientes se valoraron por los servicios de Genética y Endocrinología y una vez que cumplieron con los criterios de selección, le informó al anesthesiólogo tratante del paciente en la sala del quirófano y al médico tratante en la terapia intensiva pediátrica acerca del protocolo y toma 1 ml de sangre en cada una de las muestras en el quirófano y alas 24 h en la terapia intensiva. También se encargó de obtener la información necesaria de la hoja de registro anestésico, de registro de la circulación extracorpórea, de las notas de anestesia y de las notas de evolución en la terapia intensiva.

En cuanto a la toma de las muestras existen recomendaciones en cada Laboratorio. En general se estipula que las muestras de suero centrifugadas (a 1000 rvp) se obtengan dentro de las primeras 2 h después de extraer la sangre. Durante este periodo de tiempo, el cortisol permanece estable para obtener su cuantificación.¹⁶

El almacenamiento de la muestra de suero debe ser de 2-8°C para tener estabilidad durante 48 h y puede ser viable hasta 6 meses a -20°C.¹⁷

La sangre fue recolectada en tubos secos e identificada por medio de un código alfa numérico; la alumna transportó inmediatamente las muestras al laboratorio del Hospital de Pediatría de CMNSXXI para ser centrifugadas con el propósito de obtener el suero y mantenerlo a -20°C en la red fría del laboratorio de endocrinología que se encuentra disponible para el protocolo; se mantuvo en este lugar hasta que se realizó la cuantificación de cortisol en bloque y después de que se obtuvo el financiamiento solicitado.

La alumna realizó una base de datos con los resultados identificando a cada paciente por medio de una clave alfa numérica.

b) Actividades de los Colaboradores:

El Dr. Charles César Lazo Cárdenas participó en el protocolo diagnosticando rutinariamente a los pacientes por medio de cateterismo o ecocardiograma cardiacos identificando candidatos a cierre quirúrgico de CIV y CIA que cumplieran con los criterios de elección. Contactó a la investigadora principal para que fueran incluidos en la tesis.

El Dr. Alan Cárdenas Conejo participó en el estudio evaluando rutinariamente a los posibles candidatos con el propósito de descartar entidades sindromáticas que involucraran cardiopatías. La evolución genética inicial es capaz de identificar entidades sindromáticas concomitantes hasta en más del 50% de los casos⁶³. El paciente fue evaluado durante su estancia hospitalaria previo a la cirugía y una vez que cumplió con los criterios de selección. La investigadora principal solicitó evaluación por medio de historia clínica genética donde se interrogaron antecedentes heredofamiliares relacionados con malformaciones cardiovasculares congénitas. La exploración física dismorfológica se realizó para descartar la presencia de anomalías del desarrollo que pudieran estar relacionadas a una entidad sindromática. Se revisaron los estudios de gabinete: ecocardiograma, radiografía AP y lateral de columna dorsal y lumbar. En caso de que el análisis clínico-dismorfológico sugiriera un diagnóstico en específico, se solicitó estudio citogenético convencional (cariotipo) en búsqueda de anomalías cromosómicas numéricas o estructurales de forma rutinaria. Cuando la evaluación genética inicial no detectó otra malformación congénita relacionada a CIA o CIV, se consideró una entidad aislada y el paciente fue candidato para participar en el estudio.

La Dra. Julia Rocío Herrera Márquez (tutora del protocolo) evaluó a los posibles candidatos con el propósito de descartar entidades endocrinológicas que condicionaran alteraciones basales en la cuantificación de cortisol. La evaluación inicial consistió en exploración física y exámenes de laboratorio. Todos los pacientes ingresaron con un tamiz neonatal que orienta al pediatra para descartar alteraciones provocadas por GH y de errores innatos del metabolismo. Se solicitó un tamiz ampliado neonatal sólo si existía sospecha de una

alteración. En el caso de los pacientes pediátricos y a partir de los 2 años de edad el diagnóstico de endocrinopatías se realiza por exclusión. La incidencia de hipopituitarismo congénito es de 1 a 42 casos nuevos por millón de habitantes por año con una prevalencia de 300-455 por millón de habitantes razón por la cual no se realizan pruebas de estimulación con GH o insulina a menos que los datos clínicos (antropometría) sugieran alteraciones.⁶⁴

El Dr. Gabriel Manjarrez participó en el protocolo dando facilidades para la cuantificación de cortisol en el Laboratorio del Hospital de Pediatría de CMNSXXI. Se encargó de realizar la cuantificación de cortisol libre.

c) Procedimientos de Laboratorio:

Recolección de la muestra de sangre:

Se obtuvo sangre arterial después de que se colocó un catéter para monitorización de la presión arterial media durante la cirugía, lo cual forma parte del manejo habitual de los pacientes en quirófano.

Se tomó 1ml de sangre en 5 ocasiones (5ml en total) a partir de las 8 de la mañana y la última muestra fue al cerrar el esternón. El paciente cumplió con ayuno mínimo de sólidos de 6 h y de líquidos de 4 h.

La muestra se recolectó en tubos secos y se transportó inmediatamente al laboratorio a temperatura ambiente donde fueron almacenadas por un periodo máximo de 2 días (en caso de que no fueran analizadas inmediatamente) a 2-4°C y ya centrifugadas a 1000 rvp para obtener el suero, hasta 6 meses a -20°C.

Quimioluminiscencia. RIA.

La luminiscencia es definida como la emisión de luz asociada con la disipación de energía con una sustancia electrónicamente excitada.

En quimioluminiscencia, la emisión de luz es causada por los productos de una reacción específica química, en la cual se involucran las siguientes sustancias según el sistema automatizado que sea utilizado: éster de acridina, peróxido-ácido, hidróxido de sodio,

fosfatasa alcalina. En el caso de esta reacción el agente quimioluminiscente es el éster de acridina que es oxidado por el peróxido-ácido y el hidróxido de sodio.

Los sistemas que llevan a cabo esta reacción realizan inmunoensayos de forma automatizada que se basa en el principio de emisión de energía luminosa a través de una reacción química (Enzima – Sustrato).

En la luminiscencia, el antígeno en la muestra del paciente compete covalentemente unido a las partículas paramagnéticas para limitar los sitios sobre el anticuerpo marcado con éster de acridina. Una relación inversa existe entre la concentración del anticuerpo unido marcado al antígeno, y el antígeno en la muestra del paciente.

El ensayo CLIA es de tipo sándwich, el cual el antígeno en la muestra del paciente es sometido en la reacción sándwich, el anticuerpo covalentemente unido a las partículas paramagnéticas y el anticuerpo marcado con éster de acridina. Una relación directa existe entre la concentración de antígeno en la muestra del paciente y la cantidad de luz emitida durante la oxidación del éster de acridina en la cubeta.

Para cuantificar el antígeno en la muestra, el sistema inyecta automatizado un reactivo 1 y después el reactivo 2 en las cubetas conteniendo la mezcla de reacción: esto dispara la reacción que resulta en la emisión de fotones de luz. El fotomultiplicador (PMT), un fotodetector, detecta los fotones de luz emitida y los convierte en pulsos eléctricos. Los sistemas cuentan estos pulsos eléctricos y reportan resultados comparados con una curva maestra definida para cada ensayo con lo que calculan la concentración.

Los inmunoensayos por quimioluminiscencia evitan los desechos tóxicos y los resultados que se obtienen son equiparables con Radioinmunoanálisis. Cuentan con refrigeración integrada conservando los reactivos en buen estado con el mínimo de manipulación por parte del operador, evita la necesidad de reinicializar el equipo para las pruebas. Estos equipos trabajan al menos 5 perfiles de pruebas a una misma muestra sin necesidad de medir o de montar 5 veces la misma muestra lo que disminuye considerablemente el tiempo de trabajo de rutina en el laboratorio. Tienen capacidad en el refrigerador para 24 reactivos diferentes permitiendo realizar 24 pruebas de manera simultánea a una sola muestra. Las curvas de calibración pueden ser consultadas en cualquier momento y

obtener su reporte impreso, lo que constituye un soporte para la confiabilidad de los resultados.

d) Equipo Quirúrgico

El equipo quirúrgico del Hospital de Pediatría consta de tres cirujanos cardiotorácicos que tienen más de 15 años de experiencia. Los anestesiólogos que se encargaron del manejo de los pacientes son 4 y tienen especialidad en anestesia pediátrica o bien en cardioanestesia con experiencia de más de 10 años. La circulación extracorpórea se manejó por un médico y una enfermera con adiestramiento en perfusión que cuentan con más de 10 años de experiencia. Se analizó en una tesis de subespecialidad de Anestesia Pediátrica que las complicaciones más frecuentes en este tipo de pacientes se encuentran en relación al sangrado postquirúrgico (15%) debido a las alteraciones en la coagulación causadas por la circulación extracorpórea. Del 5 al 8% se encuentran relacionadas con inestabilidad hemodinámica previa causada por Hipertensión arterial severa, daño pulmonar o insuficiencia cardiaca. **biblio**

e) Técnicas anestésicas administradas:

En el Hospital de Pediatría de CMNSXXI se emplean técnicas anestésicas para el manejo y mantenimiento transoperatorio de los pacientes con CIV y CIA. Si bien no existe una guía para el manejo de este tipo de pacientes realizada en el hospital si existen en otros hospitales (hospital Infantil Federico Gómez, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez). Se realizó un consenso entre los anestesiólogos con respecto a los fármacos y la técnica anestésica que se administran. La decisión en cada caso depende de la experiencia del anestesiólogo tratante y de la disponibilidad de los fármacos en el Hospital.

La alumna de maestría registró la técnica anestésica administrada desde el momento en el que inició el periodo transanestésico con la inducción. Los fármacos, dosis, momento, intervalo y vía de administración de acuerdo a la farmacocinética y farmacodinamia de cada grupo pediátrico, se describen a continuación:

Anestesia General Balanceada: Al recibir al paciente en el quirófano se realiza la inducción ya sea intravenosa o inhalatoria dependiendo de la disponibilidad de una vía permeable: en el caso de la inducción inhalatoria, se realiza con sevoflurano de 3 a 5 Vol% hasta

obtener hipnosis y sedación con lo que se coloca una vía intravenosa para continuar administrando los fármacos. En el caso de inducción intravenosa, se realiza con fentanil a dosis de 3 a 5 mcg/kg; después de 5 m se administra ketamina a dosis de 1 mg/kg; a los 3 m, se administra relajación muscular con rocuronio: 0.6-1.2 m/kg. Después de 2 m se realiza la intubación orotraqueal. Las dosis de mantenimiento son: fentanil: 15-20mcg/kg/h, midazolam a dosis de 50-100mcg/kg/h o bien diazepam a dosis de 15-30mcg/kg/h para amnesia y sedación. Los anestésicos inhalatorios que se administran son sevoflurano de 0.5-2.5Vol% o bien isoflurano de 0.2 a 1 Vol% dependiendo de los requerimientos. Cabe mencionar, que ambos anestésicos inhalatorios pueden administrarse en este tipo de pacientes debido a sus características farmacológicas ya que no provocan depresión cardiaca severa. Durante la CEC, el mantenimiento se realiza administrando las mismas dosis pero directamente en la sangre venosa de la CEC. Aproximadamente 1 h antes de terminar la cirugía y si se planea con anticipación la extubación del paciente (que en este tipo de cirugías se realiza en el 90% de los casos), se suspende la administración de fármacos de mantenimiento y se inicia con la administración de analgésicos (metamizol, a dosis de 20 mg/kg y buprenorfina a dosis de impregnación de 1 a 2mg/kg) además de fármacos de protección neurovegetativa (ranitidina 5-10 mg/kg, ondansetrón 100-150 mcg/kg y omeprazol 1mg/kg).

Anestesia General Endovenosa. Al recibir al paciente en el quirófano se administra únicamente por vía intravenosa continua fármacos que tengan efectos de sedación, amnesia, analgesia y relajación muscular sin administrar agentes inhalatorios; en el Hospital de Pediatría se usan: fentanil, midazolam, rocuronio, ketamina a las dosis descritas anteriormente para la técnica de anestesia general balanceada durante la inducción. Sin embargo, las dosis de mantenimiento se utilizan de acuerdo a gráficas de concentraciones plasmáticas ideales que se obtienen de modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos tricompartmentales según la edad, peso y tipo de cirugía. Una hora antes de terminar la cirugía y planeando extubación en el quirófano, se suspende la administración de fármacos de mantenimiento y se inicia con la administración de analgésicos (metamizol, a dosis de 20 mg/kg y buprenorfina a dosis de impregnación de 1

a 2mg/kg) y fármacos para protección neurovegetativa (ranitidina 5-10 mg/kg, ondansetrón 100-150 mcg/kg y omeprazol 1mg/kg).

Anestesia Combinada: Al llegar el paciente al quirófano, se administra la inducción descrita anteriormente para las dos técnicas anestésicas; una vez que el paciente se encuentra intubado, se coloca en decúbito ventral o en decúbito lateral para la administración del bloqueo peridural vía caudal con volumen de 1.8 ml/kg, ropivacaína al 0.2% con dosis de 2mg/kg y morfina de 15-25 mg/kg que se debe administrar en un intervalo de tiempo de 1ml por segundo y en dosis única. Después de 20 m se inicia el mantenimiento con fármacos endovenosos con dosis hasta el 80% menores que las descritas para la técnica de anestesia general endovenosa con fentanil, midazolam y rocuronio. Debido a lo anterior, en todos los casos se encuentra planeada la extubación en el quirófano suspendiendo la administración de fármacos de mantenimiento media hora antes de terminar la cirugía. Se administra metamizol a dosis de 20 mg/kg y buprenorfina a dosis de impregnación de 1 a 2mg/kg además de fármacos para protección neurovegetativa (ranitidina 5-10 mg/kg, ondansetrón 100-150 mcg/kg y omeprazol 1mg/kg).

f) Monitoreo de BIS

El BIS se monitorizó mediante el monitor Aspect Medical Systems® con sensores pediátricos. Se descartaron los valores de BIS cuando el índice de calidad de señal era inferior al 60% o el nivel de impedancia era mayor de 10 kΩ. Se realiza la calibración de este monitor cada 6 meses.

CONTROL DE CALIDAD

La cuantificación de cortisol total sérico se realizó por medio del inmunoensayo enzimático quimioluminiscente competitivo en fase sólida IMMULITE 2000. Números de catálogo: L"KCO2 (200 tests) y L2KCO6 (600 tests). Código de Test: COR. Color: rosa oscuro.

Cuenta con ciclos de incubación de 1 x 30 m.

La centrifugación de las muestras de suero se realiza después de que se forma el coágulo para evitar la presencia de fibrina.

El volumen de suero requerido para la realización del estudio es de 10 µl. La conservación de las muestras es por 7 días a una temperatura de 2 a 8°C y hasta 6 meses a temperatura de -20°C.

Los reactivos se mantuvieron a una temperatura de 2 a 8°C evitando contaminación y exposición a la luz directa del sol utilizando agua destilada o des ionizada.

Materiales suministrados.

Los componentes representan un juego completo. Las etiquetas incluidas en la caja son necesarias para el ensayo.

1. Cartucho de bolas de cortisol (L2CO12). Con códigos de barras; 200 bolas recubiertas con anticuerpos policlonales de conejo anti-cortisol. Estable a 2-8°C hasta la fecha de caducidad. L2KCO2: 1 cartucho; L2KCO6: cartuchos.

2. Vial de reactivo de cortisol (L2COA2). Con códigos de barras: 11.5ml de fosfatasa alcalina (de intestino de ternera) conjugada con cortisol en solución tampón con conservante. Estable a 2-8°C hasta la fecha de caducidad. L2KCO2: 1 vial. L2KCO6: 3 viales.

Antes de usar cortar la parte superior de la etiqueta en la perforación sin dañar el código de barras. Quitar el precinto del orificio del vial; encajar la cubierta deslizante en las rampas de la tapa del reactivo.

3. Ajustadores de Cortisol (LCOL, LCOH). Dos viales (bajo y alto) 3ml cada uno de cortisol en suero humano procesado, con conservante. Estable a 2-8°C durante treinta días después de abrirse o a -20°C durante 6 meses (aliquotados). L2KCO2: 1 juego. L2KCO6: 2 juegos.

Muestras de control de calidad.

Utilizar controles o pools de sueros con al menos dos niveles diferentes de cortisol (bajo y alto).

Características analíticas.

Los resultados se expresan en µg/dl. Factor de conversión: µg/dl x 27.59 nm/ml.

Rango de calibración: 1 a 50 µg/dl (28 a 1380 nmol/l).

El ensayo es trazable a un estándar interno fabricado usando procedimientos de medida y materiales cualificados.

Sensibilidad: 0.20 µg/dl (5.5 nmol/l).

Precisión: Las muestras fueron analizadas por duplicado durante 20 días, en dos tandas de trabajo por día, para un total de 40 tandas y 80 replicados.

Linealidad: Las muestras fueron analizadas en varias diluciones.

Recuperación: Se analizaron muestras sobrecargadas 1 en 19 con tres soluciones cortisol (100,185 y 380 µg/dl).

Especificidad: El ensayo es altamente específico para cortisol (70%).

La presencia de hemoglobina en concentraciones hasta 384 mg/dl y de triglicéridos en concentraciones de hasta 3000mg/dl no tienen efecto alguno en los resultados en lo correspondiente a la precisión del ensayo.³³

Bitácora de mantenimiento de muestras.

Una vez realizada la centrifugación y obtención del suero de cada tubo de los 6 tiempos referidos, cada tubo fue rotulado y colocado en una gradilla dentro de un ultracongelador (RevCo) a una temperatura de -20°C siendo dicha temperatura el estándar de uso en el laboratorio (la temperatura mínima requerida para el mantenimiento en condiciones óptimas del suero para medir el cortisol es de -20°C y brindó la posibilidad de obtener una medición óptima hasta dentro de los siguientes 6 meses).

La red fría se controló mediante la vigilancia del ultracongelador tres veces al día que fue registrada en una bitácora de la siguiente forma: fecha, hora (8:00 h, 15:00 h y 21:00 h), lectura de temperatura del indicador externo. Cuando el ultracongelador tuvo una diferencia de temperatura de 2 grados centígrados (es decir a -18° o bien -22°) emite una alarma sonora con la cual en cualquier momento es posible detectar modificaciones mínimas de temperatura y ajustar la misma teniendo el tiempo suficiente para cambiar las muestras a otro ultracongelador sin que sufran daño.

"2014, Año de Octavio Paz"

México, D.F., a 17 de septiembre del 2014

Oficio No. 09 B5 61 61 2800 /2014/ 2471

Amanda Idaric Olivares Sosa
Servicio de Anestesiología
UMAE Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund"
Centro Médico Nacional Siglo XXI, Distrito Federal
Presente

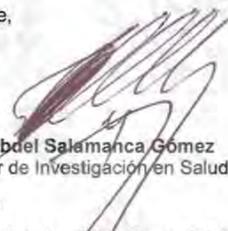
Número en el Fondo: FIS/IMSS/PROT/G14/1331

Tengo el agrado de informarle que en los términos del "Concurso de Apoyo Financiero para el Desarrollo de Protocolos de Investigación en Salud del IMSS" Convocatoria 2014; fue aprobada su solicitud para recibir apoyo financiero por la cantidad de \$ 184,000.00 (Ciento ochenta y cuatro mil pesos 00/100 M.N.) para el protocolo de investigación: "Evaluación de los niveles de cortisol en niños de 2 a 8 años operados de corrección de CIA y CIV con circulación extracorpórea en el hospital de pediatría de CMNSXXI". El financiamiento que se le ha otorgado, estará vigente a partir del 1 de diciembre de 2014 y hasta por dos años sin prórrogas, y solo se podrá ejercer cuando haya entregado la carta compromiso, para lo cual es necesario que usted ingrese en el SIRELCIS, imprima la carta, la firme, la ingrese al Sistema en formato digital a la brevedad, y después entregue la original en el Fondo de Investigación en Salud para formalizar su Convenio Específico de Financiamiento. Se le recuerda que tiene usted el compromiso de enviar semestralmente a la Coordinación de Investigación en Salud los Informes ordinarios y extraordinarios que se le soliciten.

Aprovecho la oportunidad para felicitarle y le invito a continuar realizando actividades de investigación de calidad y congruentes con los problemas de salud de nuestra población, procurando la difusión de sus resultados a través de la publicación en revistas que cumplan con los criterios internacionales de calidad.

Sin otro particular, reciba un cordial saludo.

Atentamente,



Dr. Fabio Abdel Salamanca Gómez
Coordinador de Investigación en Salud

Con copia para:

- Dr. Hermilo de la Cruz Yañez, Director de la UMAE Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund", Centro Médico Nacional Siglo XXI, México, Distrito Federal.
- Dra. Josefina Marcela Hernández Cruz, Jefe de Servicio de Anestesiología, UMAE Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund", Centro Médico Nacional Siglo XXI, México, Distrito Federal.
- C.P. José Jorge Marquez Barranco, Jefe de División de Control y Seguimiento Financiero de la Investigación.

FASG/KJR/GEM/AVM

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

C. M. N. Siglo XXI, Ave. Cuauhtémoc No. 330, Bloque "B", 4º Piso, Anexo de la Unidad de Congresos, Col. Doctores, C.P. 06720
México D.F. Conmutador 56276900



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3603
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 19/09/2013

DRA. AMANDA IDARIC OLIVARES SOSA

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

"EVALUACIÓN DE LOS NIVELES DE CORTISOL EN NIÑOS DE 2 A 8 AÑOS OPERADOS DE CORRECCIÓN DE CIA Y CIV CON CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DE CMNSXXI"

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2013-3603-45

ATENTAMENTE

DR. HERMILO DE LA CRUZ YÁÑEZ
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3603

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL