

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

**IMPACTO DE INTERVENCIONES PARA EL MANEJO DEL EMBOLISMO
AÉREO CEREBRAL MASIVO EN CIRUGÍA DE BYPASS CARDIOPULMONAR**

Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología

Universidad del Rosario

2018

REALIZADO POR:

Olga Lucía Quintero López, MD

Anestesióloga

Fellow en Anestesia Cardiotorácica

TUTOR:

Dr. Juan Camilo Giraldo, MD

Anestesiólogo Cardiovascular Fundación Cardioinfantil

Identificación del proyecto

Institución académica: Universidad del Rosario

Dependencia: Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

Título de la investigación: Impacto de intervenciones para el manejo del embolismo aéreo cerebral masivo en cirugía de bypass cardiopulmonar

Instituciones participantes: Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología

Tipo de investigación: Revisión sistemática

Investigador principal:

Olga Lucía Quintero López, MD

Anestesióloga Fundación Cardioinfantil

Fellow en Anestesia Cardiotorácica

olquinterol@gmail.com

Investigadores asociados:

Dr. Juan Camilo Giraldo, MD

Anestesiólogo Cardiovascular Fundación Cardioinfantil

Dr. Néstor Sandoval, MD

Cirujano Cardiovascular Fundación Cardioinfantil

Asesor clínico o temático: Dr. Juan Camilo Giraldo, MD

Asesor metodológico: Dr. Juan Camilo Giraldo, MD

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Agradecimientos

Contenido

1. Introducción.....	8
1.1. <i>Planteamiento del problema</i>	<i>8</i>
1.2. <i>Justificación.....</i>	<i>8</i>
2. Marco Teórico.....	9
3. Pregunta de investigación.....	14
4. Objetivos	14
4.1. <i>Objetivo general.....</i>	<i>14</i>
4.2. <i>Objetivos específicos.....</i>	<i>14</i>
5. Metodología.....	15
5.1. <i>Tipo y diseño de estudio.....</i>	<i>15</i>
5.2. <i>Criterios de elegibilidad.....</i>	<i>15</i>
5.3. <i>Criterios de exclusión.....</i>	<i>16</i>
5.4. <i>Estrategia de búsqueda.....</i>	<i>16</i>
5.5. <i>Variables</i>	<i>20</i>
5.5.1. <i>Selección de estudios, extracción de la información y evaluación de la calidad de la literatura.....</i>	<i>20</i>
5.5.2. <i>Extracción de la información</i>	<i>21</i>
5.6. <i>Hipótesis.....</i>	<i>22</i>
5.6.1. <i>Hipótesis nula.....</i>	<i>22</i>
5.6.2. <i>Hipótesis alterna</i>	<i>22</i>
5.7. <i>Plan de análisis</i>	<i>22</i>
5.8. <i>Proceso de recolección de la información.....</i>	<i>23</i>
6. Aspectos éticos	24
7. Administración del proyecto	25
7.1. <i>Cronograma.....</i>	<i>25</i>
7.2. <i>Presupuesto.....</i>	<i>26</i>
El proyecto se financiará con recursos propios de los autores y accesos a bases de datos otorgados por las instituciones educativas con las cuales los autores tienen filiación.	
8. Resultados	26
9. Discusión.....	44
9.2. <i>Efectos moleculares y celulares del aire intravascular en la circulación cerebral</i>	<i>46</i>
9.3. <i>Fuentes de burbujas de aire en cirugía cardiovascular y detección</i>	<i>46</i>

9.4. Estrategias terapéuticas en el embolismo aéreo cerebral.....	48
9.4.1. Presión de perfusión.....	49
9.4.2. Esteroides.....	49
9.4.3. Anestésicos endovenosos	50
9.4.4. Hipotermia.....	51
9.4.5. Perfusión cerebral retrógrada	51
9.4.6. Oxígeno hiperbárico.....	52
9.5. Propuesta de protocolo institucional para el manejo de embolismo aéreo cerebral	53
10. Conclusiones.....	57
11. Referencias.....	58
12. Anexos	67
12.1. Anexo 1.....	67
12.2. Anexo 2.....	68

Resumen

Antecedentes: El embolismo aéreo masivo cerebral durante circulación extracorpórea en cirugía cardíaca es una complicación catastrófica. Su incidencia es rara y oscila alrededor del 0.1 a 0.2% (1) y sus efectos pueden ser devastadores o letales (2,3). No existe en la literatura un algoritmo unificado o un estándar de cuidado establecido que agrupe las distintas conductas que buscan evitar o reducir las repercusiones clínicas en el paciente que presenta esta complicación (4).

Metodología: Revisión sistemática cualitativa y meta-análisis. Se seguirá la guía PRISMA-P para la elaboración, redacción y publicación del protocolo de revisión sistemática (5).

Resultados: Se identificaron 2066 artículos, de los cuales se obtienen 135 posibles artículos basados en el título y abstract. Posteriormente, se exploran los abstracts de estos 135 artículos y sólo 33 son elegibles para evaluación de su texto completo para ser considerados para el metaanálisis. Finalmente se obtienen 29 artículos correspondientes a reportes y series de caso sobre el manejo de embolismo aéreo masivo durante circulación extracorpórea y 2 artículos para ser metaanalizados.

Conclusión: La mejor estrategia de manejo para una complicación de estas características es su prevención. Sin embargo, es inminente que alguna vez nos veamos enfrentados a su ocurrencia. No se deben escatimar esfuerzos en estrategias costo efectivas para su detección temprana, y se debe establecer un protocolo de manejo claro, conciso y multimodal.

Palabras claves: Embolismo aéreo, Procedimiento quirúrgico cardíaco, bypass cardiopulmonar, circulación extracorpórea, circulación cerebrovascular, neuroprotección, embolismo intracranial.

Abstract

Background: Massive cerebral air embolism during cardiopulmonary bypass (CPB) is catastrophic and in some instances, has the potential to lead to fatal outcomes. Its incidence is around 0.1% to 0.2% (1) and secuelae of it can be devastating and in some instances fatal (2,3). There is not an evidence-based algorithm for the diagnosis and intraoperative management of this complication (4).

Methodology: Qualitative systematic review and meta-analysis. PRISMA-P guidelines will be followed for the elaboration, redaction, and publication of the protocol (5).

Results: Two thousand and sixty six articles were identified. Of these, 135 possible articles were considered for analysis of title and abstract. Thirty-three articles were retrieved for full text review. Of these, two articles were excluded since they did not met inclusion criteria. Two articles were included for meta-analysis and 29 case reports and series were included for description.

Conclusion: The best management strategy for a complication of this type is prevention. Nevertheless, a surgical team may ultimately be confronted with such an occurrence at some point despite all the prevention strategies, as was the case with our patient. That is why, in each institution, no effort should be spared to establish cost-effective strategies for early detection and a clear and concise management protocol to guide actions once this complication is detected.

Key Words: Air Embolism; Cardiac Surgical Procedures; Cardiopulmonary Bypass; Extracorporeal Circulation, Cerebrovascular Circulation; Neuroprotection; Intracranial Embolism

1. Introducción

1.1. Planteamiento del problema

Las complicaciones durante bypass cardiaco son usualmente fatales y difíciles de manejar. El embolismo aéreo cerebral es una de las complicaciones más severas con graves impactos cognitivos, compromiso neurológico e incluso muerte (1,6). A pesar de que es una complicación catastrófica, su diagnóstico temprano y manejo intraoperatorio aún tiene grandes vacíos del conocimiento. En este orden de ideas, la toma de decisiones durante el evento que impacten positivamente en los desenlaces neurológicos y en la mortalidad representa grandes retos para todo el equipo quirúrgico, anestésico y de perfusión. Todos los actores deben sincronizar su respuesta de manera rápida y armónica, de tal manera que las conductas que se tomen minimicen el impacto de esta complicación. No existe en la literatura un algoritmo unificado o un estándar de cuidado establecido que agrupe las distintas conductas que buscan evitar o reducir las repercusiones clínicas en el paciente que presenta un embolismo aéreo en circulación extracorpórea.

1.2. Justificación

El embolismo aéreo masivo cerebral durante circulación extracorpórea en cirugía cardíaca es una complicación catastrófica. Aunque su incidencia es rara y oscila alrededor del 0.1 a 0.2% (1), sus efectos pueden ser devastadores e incluso letales para el paciente una vez se presenta, generando un aumento de la estancia hospitalaria, aumento en la morbilidad asociada y una alta mortalidad (estimada entre 13-71%) (2,3). Considerando la ausencia de guías en la literatura médica a este respecto, se plantea realizar una revisión sistemática de la literatura para proponer un protocolo y recomendaciones de manejo basada en la evidencia del embolismo aéreo masivo cerebral durante circulación extracorpórea, a partir de la presentación de un caso de embolismo aéreo masivo cerebral manejado con éxito en la institución.

2. Marco Teórico

El embolismo aéreo masivo cerebral durante circulación extracorpórea en cirugía cardíaca es una complicación catastrófica. Aunque su incidencia es rara y oscila alrededor del 0.1 a 0.2% (1), sus efectos pueden ser devastadores e incluso letales para el paciente una vez se presenta, generando un aumento de la estancia hospitalaria, aumento en la morbilidad asociada y una alta mortalidad (estimada entre 13-71%) (2,3).

En febrero de 2018 en nuestra institución se presentó un caso de embolismo aéreo masivo cerebral durante circulación extracorpórea en una paciente de 20 años con antecedente de atresia pulmonar con septum interventricular íntegro llevada a un cambio de conducto valvulado del ventrículo derecho a la arteria pulmonar. Durante la disección del mediastino se detectó burbujas de aire en cavidades derechas en las imágenes de ecocardiografía, por lo que se procede a alertar al cirujano, quien describe desgarró de vena innominada como posible fuente de entrada de aire a las cámaras cardíacas derechas. Minutos después se observó una caída abrupta de los valores de NIRS cerebral bilateral, hasta aproximadamente un 50% del valor de la línea de base de la paciente, sin una modificación significativa del NIRS somático. De manera inmediata se explora con ecocardiografía transesofágica y se detecta una cantidad masiva de burbujas de aire también en cavidades cardíacas izquierdas, incluyendo tracto de salida y raíz aórtica, por lo cual se consideró que la paciente ha presentado una embolización masiva de aire al cerebro. Una vez se estableció el diagnóstico, se iniciaron medidas de manejo que culminaron en un desenlace exitoso para la paciente.

El anterior caso estableció la necesidad de resolver la siguiente pregunta: una vez se detecta que hay embolización masiva de aire al cerebro durante la circulación extracorpórea en cirugía cardíaca ¿qué acciones deben iniciarse para su manejo? Es deber del anestesiólogo coordinar con el equipo quirúrgico y de perfusión las conductas y pasos a seguir, de manera eficiente y ordenada. No existe en la literatura un algoritmo unificado o un estándar de

cuidado establecido que agrupe las distintas conductas que buscan evitar o reducir las repercusiones clínicas en el paciente que presenta un embolismo aéreo en circulación extracorpórea (4). A partir de este caso de embolismo aéreo en el que se intentó abordar el problema de manera multimodal considerando los mecanismos celulares que median el daño tisular en la lesión cerebral, se propuso establecer un protocolo de neuroprotección en casos de embolismo aéreo masivo cerebral durante circulación extracorpórea.

La neuroprotección se define como cualquier estrategia cuyo objetivo es antagonizar, interrumpir o disminuir la secuencia de eventos moleculares o bioquímicos lesivos que pueden generar muerte o lesión neuronal irreversible (7). Diferentes mecanismos celulares y moleculares se han descrito para explicar la forma en la que las burbujas de aire arterial obstruyen la circulación cerebral y generan daño tisular, como lo son la irritación del endotelio, edema neuronal intracelular, activación de la cascada inflamatoria generando edema vasogénico e hipoxia tisular, lo cual resulta finalmente en la lesión isquémica (3).

Se han investigado múltiples estrategias de neuroprotección en condiciones experimentales de laboratorio con resultados mixtos, contradictorios y en algunos casos promisorios, sin embargo estas estrategias han tenido limitaciones para ser implementadas en escenarios clínicos (7). Podemos categorizar los objetivos de las intervenciones de la siguiente manera:

1. Diagnosticar e identificar tempranamente el problema y su causa (NIRS, ecocardiografía transesofágica)
2. Detener la injuria: prevenir entrada y embolización de más aire (*Trendelenburg* profundo, revisar fuentes anatómicas de entrada de aire)
3. Restablecer balance aporte/consumo de oxígeno: disminuir consumo y requerimiento metabólico de oxígeno cerebral (silencio eléctrico inducido con propofol y monitorizado por BIS, hipotermia)

4. Disminuir el efecto de mecanismos pro inflamatorios de la injuria dada por isquemia – reperfusión (esteroides)
5. Mejorar la perfusión tisular y optimizar el aporte de oxígeno (mantener presiones arteriales medias más altas de lo usual con soporte vasopresor si es necesario, evitar anemia, mantener NIRS por encima de línea de base)
6. Definir si es pertinente la remoción mecánica de los émbolos aéreos (perfusión cerebral retrógrada)

En términos generales, las fuentes de embolismo aéreo durante el bypass cardiopulmonar son diversas, sin embargo, las fuentes más importantes provienen del campo quirúrgico con la manipulación de grandes vasos o el corazón, y los componentes del circuito de circulación extracorpórea (2). En el caso clínico que motivó la revisión sistemática de la literatura, el problema no fue mecánico o debido a fallas en el circuito de circulación extracorpórea, sino debido a una disección quirúrgica difícil en un mediastino cicatrizado, lo cual condicionó la entrada inadvertida de aire a cavidades cardíacas previo a que fuera posible la colocación de la succión de raíz. Sin embargo, se contaba con monitoria de la oxigenación tisular regional cerebral bilateral y somática mediante la espectroscopia cercana al infrarrojo (NIRS), lo cual aunado a la ecocardiografía transesofágica permitió realizar una identificación rápida de la situación, incluso antes que los sensores de aire de la bomba de circulación extracorpórea pudieran detectar la entrada de aire al circuito. El NIRS y la ecocardiografía transesofágica fueron de importancia fundamental en el diagnóstico rápido de la situación y en el direccionamiento de conductas posteriores.

El embolismo aéreo masivo puede ser detectado desde el campo quirúrgico, por visualización directa en el circuito de circulación extracorpórea, vía ecocardiografía transesofágica o por las alarmas de la circulación (4). Sin embargo, estas formas de detección pueden ser difíciles de aplicar en el contexto de un caso clínico complejo y quirúrgicamente difícil. Así mismo, la evaluación ecocardiográfica permanente durante toda la cirugía no es posible, por lo que existen períodos en los que pueden pasar

desapercibido eventos catastróficos como el embolismo aéreo masivo, y retrasar el diagnóstico precoz. Otras herramientas diagnósticas como el *doppler* transcraneal o la saturación de bulbo yugular pueden ser poco prácticas y requieren de experticia en su realización e interpretación. Por lo tanto, el NIRS ofrece una alternativa no invasiva, segura y rápida que refleja el metabolismo regional cerebral y el balance de la demanda y entrega de oxígeno (4). En nuestro caso fue determinante para iniciar conductas para neuroprotección de manera rápida para intentar balancear el aporte y la demanda del oxígeno. La oximetría cerebral ha sido usada con éxito para detectar eventos embólicos intraoperatorios para cirugía que involucra la raíz aórtica o el arco aórtico (8). Como se ha establecido previamente por otros autores, el NIRS es una herramienta de monitoria que ofrece la detección de alteraciones en la oxigenación cerebral y el acople hemodinámico entre aporte y demanda metabólica de oxígeno cerebral de manera no invasiva, rápida y sensible, y cuyo uso no representa riesgos para el paciente, y a diferencia de otros monitores como el BIS, no es modificado por las variaciones en la temperatura (9,10).

La capacidad del NIRS para detectar los niveles críticos de hipoperfusión cerebral ha sido reportada cada vez más frecuentemente en la literatura, y puede jugar un rol crítico en la toma de decisiones (11). Los valores bajos de la oxigenación regional cortical (rSO₂) indican una alteración entre la perfusión cerebral y las demandas regionales de oxígeno. Una disminución menor a un valor absoluto de 50% o una caída de un 20% por debajo de la línea de base se consideran puntos de corte para intervenir y se han correlacionado con desenlaces neurológicos adversos. En nuestro caso la disminución del NIRS con respecto a la línea de base alcanzó un 50%, probablemente secundario a la alta carga embólica presentada durante la cirugía. La tecnología NIRS se ha utilizado ampliamente en cirugía cardíaca para intentar encontrar una asociación entre los valores de oxigenación cerebral y desenlaces adversos (disfunción cognitiva, hospitalización prolongada, isquemia cerebral) (10).

Otro objetivo fundamental de la monitorización con NIRS, además de la detección de eventos isquémicos o alteraciones en el aporte y el consumo de oxígeno durante cirugía

cardíaca es guiar el aporte metabólico cerebral. Mediante la monitorización con NIRS se pudo establecer qué conductas mejorar para garantizar una adecuada entrega de oxígeno según la demanda (12). En nuestro caso, además de esta monitoria se decidió adicionar el análisis biespectral (BIS) para garantizar el menor consumo metabólico cerebral mediante la inducción de silencio eléctrico. Así mismo, el uso de presiones arteriales medias altas durante el bypass cardiopulmonar ha demostrado efectos benéficos en desenlaces funcionales. Contrario a lo que se podría pensar, presiones arteriales medias no disminuyen la carga embólica al sistema nervioso central y empeora los desenlaces funcionales (13).

En cuanto a los mecanismo pro inflamatorios que median la lesión isquémica, en estudios in vitro de modelos celulares de daño oxidativo se ha establecido efectos neuroprotectores de la metilprednisolona al suprimir la autofagia y la apoptosis en células expuestas a daño oxidativo (14). La terapia con esteroides como estrategia de neuroprotección aún es objeto de debate. Sin embargo, en el caso del bypass cardiopulmonar en el contexto de una lesión isquémica, hay evidencia creciente que soporta su uso para la disminución de mediadores pro inflamatorios con el fin de mitigar la lesión por isquemia-reperfusión y la citotoxicidad inducida por hipotermia-recalentamiento (15,16).

La perfusión cerebral retrógrada no garantiza un adecuado flujo capilar cerebral o previene la isquemia, sin embargo, permite la remoción de aire y detritus de la circulación cerebral, y extiende el periodo seguro del arresto circulatorio en hipotermia profunda a más de 60 minutos (17,18). Aunque no hay un estándar, en reportes de caso se sugiere utilizar entre 1 a 2 minutos de circulación cerebral retrógrada a 28°C entre 20 a 40 mmHg de presión, con resultados favorables (18–21). Otros autores reportan el uso de perfusión cerebral retrógrada por 5 minutos con un flujo de 300 a 500 ml/minuto, manteniendo una presión venosa yugular menor a 25mmHg (22).

El embolismo aéreo masivo cerebral es sin duda un evento con serias complicaciones en cirugía cardiovascular durante el bypass cardiopulmonar. Existe limitada evidencia acerca

del impacto de intervenciones que reduzcan la mortalidad posterior al evento embólico transoperatorio. De no ser diagnosticado y manejado tempranamente sus efectos son devastadores e incluso fatales. Sin embargo, su ocurrencia deja importantes lecciones al equipo quirúrgico que lo enfrenta. La mejor estrategia de manejo para una complicación de estas características es su prevención. Sin embargo, es inminente que alguna vez nos veamos enfrentados a su ocurrencia pese a que se cumplan todas las estrategias preventivas. Es por esto que no se deben escatimar esfuerzos en estrategias costo efectivas para su detección temprana, y se debe establecer un protocolo de manejo claro y conciso a seguir una vez se detecte la complicación. Es deber de cada equipo quirúrgico determinar cuáles estrategias se seguirán en caso de verse enfrentados a una complicación de esta magnitud.

3. Pregunta de investigación

¿Existen estrategias de manejo del embolismo aéreo cerebral intraoperatorio, que al ser implementadas durante circulación extracorpórea en *bypass* cardiopulmonar, reducen la muerte en pacientes adultos llevados a cirugía cardíaca?

4. Objetivos

4.1. Objetivo general

Desarrollar una revisión sistemática de la literatura sobre las estrategias de tratamiento del embolismo aéreo masivo cerebral intraoperatorio durante circulación extracorpórea (*bypass* cardiopulmonar) en pacientes adultos llevados a cirugía cardíaca con impacto en la mortalidad.

4.2. Objetivos específicos

1. Evaluar el impacto de estrategias de manejo del embolismo aéreo transoperatorio durante circulación extracorpórea en pacientes adultos llevados a *bypass* cardiopulmonar en resultados secundarios como el déficit neurológico o la carga isquémica cerebral postoperatoria.

2. Describir las bases científicas que soportan las diferentes estrategias descritas en la literatura para el tratamiento del embolismo aéreo masivo cerebral intraoperatorio durante circulación extracorpórea en pacientes adultos llevados a cirugía cardíaca.
3. Proponer un protocolo de manejo del embolismo aéreo masivo cerebral intraoperatorio durante circulación extracorpórea en pacientes adultos llevados a cirugía cardíaca basado en la revisión de la literatura

5. Metodología

5.1. Tipo y diseño de estudio

Revisión sistemática cualitativa y meta-análisis. Se siguieron las guías PRISMA-P para la elaboración, redacción y publicación del protocolo de revisión sistemática (5).

5.2. Criterios de elegibilidad

Se consideraron elegibles los artículos científicos de estudios con las siguientes características:

a. Tipos de estudios

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados controlados; ensayos clínicos cuasi-experimentales; estudios observacionales de cohorte y casos y controles.

También se incluyeron reportes de caso y series de casos en el análisis cualitativo. Sin embargo estos reportes no serán tenidos en cuenta para formular recomendaciones finales en el protocolo final.

b. Tipos de participantes

Pacientes (≥ 18 años) sometidos a bypass cardiopulmonar, con circulación extracorpórea.

c. Tipo de intervención

Cualquier intervención o combinación de intervenciones para el tratamiento de embolismo aéreo durante la circulación extracorpórea. Algunas intervenciones utilizadas son el uso de esteroides, el manitol ó la perfusión retrógrada, entre otras.

d. Tipo de desenlaces

- Primarios:

Sobrevida

Reducción mortalidad

- Secundarios:

Déficit neurológico postoperatorio

Carga isquémica cerebral postoperatoria

5.3. Criterios de exclusión

Se excluyeron artículos cuyo texto final no pudo ser recuperado mediante las bases de datos disponibles ni contacto con los autores. También se excluyeron publicaciones que después de su revisión por 2 autores independientes no se consideraron pertinentes para el objetivo de la revisión por los desenlaces evaluados

Se excluyeron del metaanálisis los artículos de revisión

5.4. Estrategia de búsqueda

Se utilizaron estrategias de búsqueda múltiple, en Español y en Inglés, empleando los términos MeSH, Entree, truncadores, operadores booleanos, variaciones ortográficas, plurales, sinónimos, acrónimos y abreviaturas para los términos de búsqueda. Se realizó una búsqueda de los estudios elegibles en bases de datos como MEDLINE, CINAHL online, HealthStar, LILACS, EMBASE, y Cochrane Library

Controlled Trials Registry, combinando términos de búsqueda de la población intervención y el diseño.

Se realizaron las siguientes estrategias adicionales con el fin de incluir todos los artículos relevantes: 1) Revisión de literatura no publicada en los informes internos, las memorias de congresos, las revistas electrónicas y la base de datos Opengrey (<http://www.opengrey.eu/>); 2) búsqueda manual de contenidos en revistas especializadas; y revisión de las referencias bibliográficas de artículos seleccionados; 3) consulta a expertos por áreas (Anestesiólogos, cirujanos, enfermeras expertas en circulación extracorpórea, y otros).

a. Términos de búsqueda

Se desarrolló una estrategia de búsqueda basada en términos MeSH para “embolismo aéreo masivo”, “circulación extracorpórea”, “cirugía cardíaca”, “mortalidad”, “déficit neurológico”, “isquemia” y para cada una de las intervenciones de tratamiento conocidas como “esteroides”. “manitol”, “neuroprotección”, “perfusión retrógrada”, “hipotermia”.

Términos MeSH:

"Embolism, Air"

"Intracranial Embolism"

"Cardiac Surgical Procedures"

"Cardiopulmonary Bypass"

"Mortality"

"Hospital Mortality"

"Neurologic Manifestations"

"Cognitive Dysfunction"

"Brain Ischemia"

"Circulatory Arrest, Deep Hypothermia Induced"

"Hypothermia"

"Steroids"

"Mannitol"

"Brain Injuries"

"Reperfusion"

"Perfusion"

"Postoperative Complications"

"Cerebrovascular Circulation"

"Arterial Pressure"

""Neuroprotection""

b. Estrategia de búsqueda en bases de datos:

Términos de búsqueda	Número de resultados preliminares
((("Embolism, Air"[Mesh]) AND "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Cardiopulmonary Bypass"[Mesh]) AND "Perfusion/methods"[Mesh]	4
((("Embolism, Air"[Mesh]) AND "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Cardiopulmonary Bypass"[Mesh]) AND "Hypothermia"[Mesh]	0
((("Embolism, Air"[Mesh]) AND "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Cardiopulmonary Bypass"[Mesh]) AND "Circulatory Arrest, Deep	5

Hypothermia Induced"[Mesh]	
((("Embolism, Air"[Mesh]) AND "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Cardiopulmonary Bypass"[Mesh]) AND "Steroids"[Mesh]	0
((("Embolism, Air"[Mesh]) AND "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Mannitol" OR “ steroids” OR “ Retrograde cerebral perfusion “[Mesh]	0
((("Embolism, Air"[Mesh]) AND "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Mortality"[Mesh]	13
((("Intracranial Embolism"[Mesh]) AND "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Cardiopulmonary Bypass"[Mesh]) AND "Mortality"[Mesh]	5
((("Embolism, Air"[Mesh]) AND "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Cerebrovascular Circulation"[Mesh]	18
((("Embolism, Air"[Mesh]) AND "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Neuroprotection"[Mesh]	0
((("Embolism, Air"[Mesh]) AND "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Cardiopulmonary Bypass"[Mesh]) AND "steroids"[Mesh]	0
((("Embolism, Air"[Mesh]) AND "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Neuroimaging"[Mesh]	20
((((((((((("Embolism, Air"[Mesh]) OR "Brain Ischemia"[Mesh]) OR "Brain Injuries"[Mesh]) AND "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Cardiopulmonary Bypass"[Mesh]) AND "Postoperative Complications"[Mesh]) AND "Mortality"[Mesh]	12
((((((((((((((("Embolism, Air"[Mesh]) OR "Brain Ischemia"[Mesh]) OR "Brain Injuries"[Mesh]) AND "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Cardiopulmonary Bypass"[Mesh]))) AND propofol) AND mortality	0

((((((((((((((("Embolism, Air"[Mesh]) OR "Brain Ischemia"[Mesh]) OR "Brain Injuries"[Mesh]) AND "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Cardiopulmonary Bypass"[Mesh]))) AND "intravenous anesthetics") AND mortality	0
((((((((((((((("Embolism, Air"[Mesh]) OR "Brain Ischemia"[Mesh]) OR "Brain Injuries"[Mesh]) AND "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Cardiopulmonary Bypass"[Mesh]))) AND "intravenous anesthetics"))	2
((("air embolism") AND "cardiopulmonary bypass") AND "cardiopulmonary bypass/adverse effects")	20
("Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Cognitive Dysfunction"[Mesh]	10
Embolism, Air[Mesh] AND Cardiac Surgical Procedures[Mesh]	118

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en bases de datos propuestas para la revisión sistemática

5.5. Variables

5.5.1. Selección de estudios, extracción de la información y evaluación de la calidad de la literatura

Se realizó una evaluación inicial de los títulos y *abstracts* de las publicaciones por dos autores independientes, quienes determinaron la elegibilidad de los estudios. En caso de desacuerdo, los autores discutieron y decidieron de manera conjunta si el estudio era elegible para inclusión. De estas publicaciones aceptadas preliminarmente, se obtuvo el texto completo para su evaluación final. Se excluyeron aquellos estudios que no cumplieron con los objetivos de la revisión.

La calidad de los datos se valoró teniendo en cuenta la evaluación del riesgo de sesgos de los ensayos clínicos. Esto incluyó el reporte de la aleatorización y generación de la secuencia de la aleatorización; y el ocultamiento de la misma

(*allocation concealment*); el reporte del encubrimiento de la intervención (ocultamiento de los participantes y el personal a la secuencia de aleatorización, *performance bias*); el cegamiento u ocultamiento de la evaluación del resultado, evaluación de la obtención de los resultados completos (*attrition bias*); y finalmente se evaluó si hubo reporte selectivo (retiro o pérdida de la población de estudio) (*selective reporting*). La evaluación de riesgo de sesgo de los estudios incluidos se realizó por dos de los autores de manera independiente, se calificó el riesgo en una escala categórica ordinal con tres categorías: Alto riesgo de sesgo, Bajo riesgo de sesgo o Riesgo de sesgo no claro. Se evaluaron los sesgos de: selección, desempeño, detección, atribución, reporte selectivo y otros sesgos según la herramienta Review Manager 5,0. Para los estudios observacionales se evaluó de forma crítica según las guías de literatura crítica para estudios observacionales (pronóstico, intervención).

5.5.2. Extracción de la información

De todos los estudios aceptados para inclusión posterior a su evaluación se extrajo la siguiente información:

1. Información general
 - a. Investigador que realiza la extracción de datos
 - b. Fecha
 - c. Identificación del estudio
 - i. Número de registro
 - ii. Autor
 - iii. Título
 - iv. Citación
 - v. Tipo de publicación
 - vi. País de publicación
 - vii. Fuente de financiación
2. Características del estudio
 - a. Objetivos del estudio

- b. Diseño del estudio
 - c. Criterios de inclusión y exclusión
 - d. Procedimientos de reclutamiento (aleatorización, ciego)
- 3. Características de los participantes
 - a. Número de participantes
 - b. Edad
- 4. Intervención
- 5. Total de pacientes completaron seguimiento
- 6. Desenlace o resultados

Valoración de la calidad de la evidencia:

Se utilizó el sistema GRADE para evaluación y calificación de la evidencia (23,24).

5.6. Hipótesis

5.6.1. Hipótesis nula

No existen estrategias de tratamiento multimodal efectivas para el manejo del embolismo aéreo masivo cerebral en circulación extracorpórea.

5.6.2. Hipótesis alterna

Existen estrategias de tratamiento multimodal efectivas para el manejo del embolismo aéreo masivo cerebral en circulación extracorpórea.

5.7. Plan de análisis

Se realizó una descripción cualitativa de las características principales de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Se realizó un análisis por intención de tratar. Se determinó el tamaño estimado del efecto de la intervención motivacional según los desenlaces establecidos. Se determinó la heterogeneidad de los estudios por medio del estadístico I². Se consideró significancia estadística con valores de $p \leq 0,05$. El análisis estadístico se realizó en Review Manager v 5.0. Para cada estudio seleccionado se evaluaron las características de riesgo de sesgo, imprecisión, dirección, inconsistencia y sesgo de publicación para determinar la fortaleza de la evidencia según el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). Con relación al riesgo de sesgo de los estudios, se realizó una estimación global y únicamente se incluyeron los estudios de bajo riesgo de sesgo con el objetivo de identificar los cambios en la estimación.

5.8. Proceso de recolección de la información

La búsqueda se realizó por uno de los autores de manera independiente. Una vez se obtuvieron los posibles artículos, los autores determinaron por título y por abstract los artículos candidatos a inclusión. De estos se obtuvo el texto completo, y una vez con el texto completo se revisaron y se aplicaron de manera independiente los criterios de inclusión y de exclusión. En los casos en los que existió desacuerdo se resolvió entre los 3 autores quienes finalmente decidieron cuáles artículos incluir.

6. Aspectos éticos

El estudio se realizó dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, Octubre 2008 (25)

Se tuvo en cuenta las regulaciones locales del Ministerio de Salud de Colombia Resolución 8430 de 1993 en lo concerniente al Capítulo I “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos” (26)

La presente investigación es clasificada dentro de la categoría: Sin riesgo

La metodología y el manejo de la información dentro de esta investigación se encuentran en el marco de la legislación tanto nacional como internacional de investigaciones en salud. De acuerdo con la resolución 8430 de 1993 del ministerio de Salud, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, este proyecto se considera como investigación sin riesgo y será sometida a la evaluación para aprobación por el Comité de Investigaciones y Ética de la Fundación CardioInfantil. Siguiendo lo estipulado en la resolución previamente mencionada, se considera que el presente protocolo cumple con lo planteado en el Artículo 11, inciso a, dado que es un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental en el que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, por lo cual no requiere de consentimiento informado. Se solicitará al comité de Investigaciones y Ética que sea eximido. Así mismo, los autores certifican que los investigadores del presente estudio tienen certificación vigente de Buenas Prácticas Clínicas. La investigadora principal y los co-autores darán crédito a la Fundación Cardioinfantil-Instituto de Cardiología en los documentos que resulten como productos de esta investigación.

Se limitará el acceso de los instrumentos de investigación únicamente a los investigadores según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud.

Será responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta reserva la información contenida en las historias clínicas y a cumplir con la normatividad vigente en cuanto al

manejo de la misma reglamentados en los siguientes: Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

Todos los integrantes del grupo de investigación estarán prestos a dar información sobre el estudio a entes organizados, aprobados e interesados en conocerlo siempre y cuando sean de índole académica y científica, preservando la exactitud de los resultados y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes o instituciones en particular.

Se mantuvo y mantendrá absoluta confidencialidad y se preservará el buen nombre institucional profesional.

El estudio se realizó con un manejo estadístico imparcial y responsable.

No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

7. Administración del proyecto

7.1. Cronograma

ACTIVIDADES /2018	Jun	Ago	Oct
	-Jul	Sept	Nov
Evaluación del Proyecto por Departamento de Anestesia	x		
Evaluación por Comité de investigación y Ética	x		
Revisión y búsqueda de literatura	x	x	
Análisis de Resultados		x	
Presentación de Resultados			x
Redacción y preparación de publicación			x

7.2. Presupuesto

El proyecto se financió con recursos propios de los autores y accesos a bases de datos otorgados por las instituciones educativas con las cuales los autores tienen filiación.

8. Resultados

Utilizando la estrategia de búsqueda propuesta, se identificaron 2066 artículos hasta el 1 de septiembre de 2018 (En el ANEXO 1 se detalla la estrategia de búsqueda final), de los cuales se obtienen 135 posibles artículos basados en el título y abstract. Posteriormente, se exploran los abstracts de estos 135 artículos y se considera que sólo 33 son elegibles para evaluación de su texto completo para ser considerados para el metaanálisis. De los 33 artículos identificados, se obtienen 29 artículos correspondientes a reportes y series de caso sobre el manejo de embolismo aéreo masivo durante circulación extracorpórea y de los 4 artículos restantes se hace una revisión de su texto completo posterior a la cual se decide incluir sólo 2 para ser metaanalizados (ver Figura 1).

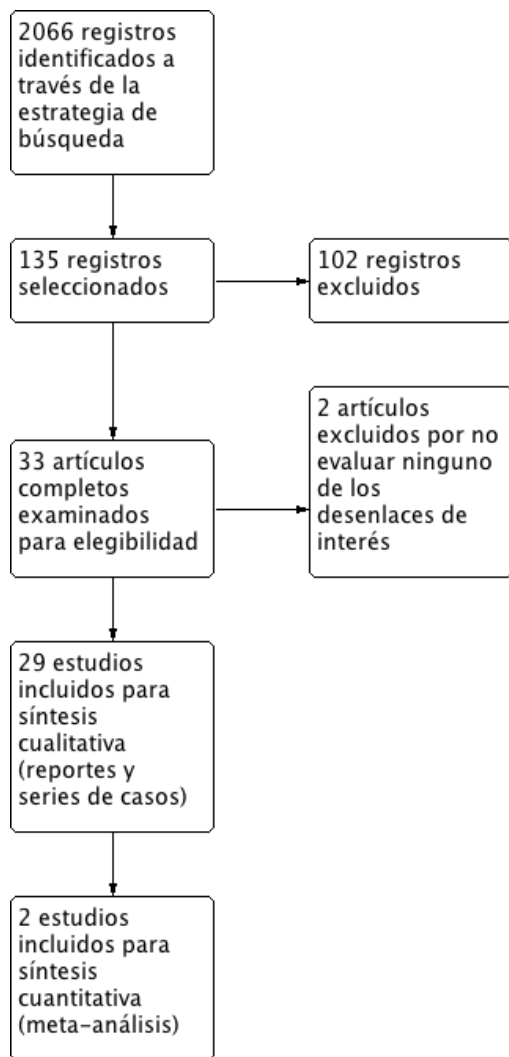


Figura 1. Diagrama de flujo de estrategia de búsqueda y artículos incluidos en la revisión sistemática

Se encuentran múltiples revisiones de tema o artículos que no cumplen criterios de inclusión para ser metaanalizados, sin embargo, se utilizan para describir las bases fisiopatológicas del embolismo aéreo masivo durante circulación extracorpórea y enriquecer la discusión. Según el sistema GRADE para evaluación y calificación de la evidencia, la evidencia ofrecida por los reportes y series de casos y los 2 estudios incluidos para meta análisis se considera muy baja y baja respectivamente (Ver Tabla 2).

Evaluación de Certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Tratamiento	No dar tratamiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Déficit neurocognitivo o muerte en pacientes que sufren embolismo aéreo masivo durante circulación extracorpórea (Reportes y series de casos)												
29	estudios observacionales	muy serio	muy serio	muy serio	muy serio	Se sospechaba fuertemente sesgo de publicación toda confusión residual plausible sugiere efecto espurio, mientras que no se observó ningún efecto.	-	-	-	-	 MUY BAJA	Crítica
Déficit neurocognitivo en pacientes tratados con CO2 en campo quirúrgico vs. No CO2 en campo quirúrgico (Ensayos aleatorizados controlados)												
2	ensayos aleatorios	serio	no es serio	serio	serio	Todos los posibles factores de confusión residuales podrían reducir el efecto demostrado	26/67 (38.8%)	33/69 (47.8%)	OR 0.67 (0.32 a 1.41)	98 menos por 1,000 (de 86 más a 251 menos)	 BAJA	Crítica

Tabla 2. Calificación de la evidencia

En la Tabla 3 se resume la información relevante de los reportes y series de caso encontrados mediante la estrategia de búsqueda.

Autor	Año	Causa	Edad ^a	Procedimiento	Neuro monitoría	Diagnóstico	Intervención	Detalles ^b	Desenlace	Déficit neurológico definitivo	Evolución
Shah J, et al. (27)	2016	NI	81	RVM + Reemplazo Valvula Aórtica	No	ECOTE, Clínica, TAC post operatorio	Succión en raíz aórtica para extraer aire, repleción de volumen, soporte adrenérgico e inotrópico	-	Muere	-	Infartos cerebrales múltiples con edema cerebral severo, se mantienen medidas de confort, paciente fallece
Niyibizi E, et al. (3)	2016	Quirúrgico	35	Cierre de Comunicación Inter Ventricular + Valvuloplastia aórtica	No	RMN post operatoria (zonas isquémicas múltiples subcorticales),	Oxígeno hiperbárico retrasado	Oxígeno hiperbárico a 54 horas del post operatorio por 7	Vive	No	Día 23 postoperatorio se da alta hospitalaria con Glasgow Outcome Score 5, seguimiento a 5

Autor	Año	Causa	Edad ^a	Procedimiento	Neuro monitoría	Diagnóstico	Intervención	Detalles ^b	Desenlace	Déficit neurológico definitivo	Evolución
						Clínica (afasia global, desorientación espacio temporal, alteración del estado de conciencia, convulsiones)		sesiones en 6 días			meses sin déficit neurológico
Weiner MM, et al. (18)	2015	Circuito	62	Plastia mitral	Sí (Oximetría cerebral, BIS)	Neuromonitoría con cambios súbitos intraoperatorio, ECOTE con evidencia de aire en raíz aórtica	Trendelemburg profundo, hipotermia 24 °C, aumento de presión arterial media a 120mmHg, fiO2 100%, PCR, sedación con propofol en UCI en postoperatorio	PCR por vena cava superior a flujo de 500ml/min por 5 minutos. Hipotermia hasta 24° durante PCR, posteriormente 28° por 1 hora y finalmente recalentamiento hasta 35°C	Vive	No reportado	Día 4 postoperatorio alerta, sigue comandos y moviliza 4 extremidades. Alta hospitalaria al día 17 del postoperatorio. Sin información del estado neurológico al alta.
van der Zee MP, et al. (6)	2014	Circuito	59	RVM	Sí (Oximetría cerebral, BIS)	BIS con valor de 10 durante todo el procedimiento, TAC cerebral postoperatorio con edema cerebral	Trendelenburg profundo, Hipotermia moderada 30°C, Aumento de PaO2, Objetivo PAM 70 mmHg, Noradrenalina y esteroides, Medidas tópicas para inducción y mantenimiento de hipotermia	-	Muere	-	Fallece al tercer día postoperatorio
Maddali MM, et al. (28)	2014	Quirúrgico	8	Cirugía de Fontan	No	ECOTE	Trendelemburg profundo, fiO2 100%, Furosemida 1mg/kg, Tiopental, Metilprednisolona 30mg/kg, Aumento de PAM con adrenalina, SSN en el campo quirúrgico, Hipotermia 23°C, Medidas	-	Vive	No	Recuperación y sin déficits al alta hospitalaria a los 10 días postoperatorios

Autor	Año	Causa	Edad ^a	Procedimiento	Neuro monitoría	Diagnóstico	Intervención	Detalles ^b	Desenlace	Déficit neurológico definitivo	Evolución
							tópicas para inducción y mantenimiento de hipotermia				
Fouilloux V, et al. (29)	2014	Circuito	2.5	Corrección Tetralogía de Fallot	NR	Confirmación por criterio de equipo quirúrgico	Hipotermia 28°C, PCR por 3 minutos	Sin información	Vive	No	Recuperación y sin déficits al alta hospitalaria
		Circuito	3.1	Cirugía de Fontan	NR	Confirmación por criterio de equipo quirúrgico	Hipotermia 28°C, PCR por 3 minutos	Sin información	Vive	No	Recuperación y sin déficits al alta hospitalaria
Matte GS, et al. (30)	2011	Circuito	4.5	Atrioseptectomía + plastia tricuspídea + reparo de fenestración de Fontan	No	Confirmación por criterio de equipo quirúrgico	Hipotermia, Manejo Ph-STAT en CEC, Metilprednisolona 30mg/kg, Hipotermia 18°, PCR, Medidas de protección y reposo cerebral postoperatorio por 36 horas	PCR por vena innominada a 300ml/min por 3 minutos durante hipotermia a 18°C, segunda sesión de PCR a 25°C a 300ml/min manteniendo presión venosa central en 50-55 mmHg	Vive	No	Recuperación y sin déficits al alta hospitalaria a los 13 días postoperatorios
Brito T, et al. (31)	2011	Catéter en AI	62	RVM	No	Clínica (Hemiplejia izquierda, tinnitus, parálisis facial)	Oxígeno hiperbárico	Oxígeno hiperbárico a 2.4 Atm por 90 min por 3 sesiones	Vive	No	Recuperación sin déficits posterior a tercera sesión de oxígeno hiperbárico
		Circuito	14	Reemplazo valvular aórtico	No	Clínica (Hemiparesia)	Trendelenburg profundo, Aspiración de aire por succión de raíz aórtica, Oxígeno hiperbárico en POP inmediato	Oxígeno hiperbárico con Protocolo US Navy 6A 2 sesiones	Vive	No	TAC en día 2 postoperatorio normal sin déficits neurológicos
		NI	56	RVM	No	Clínica y TAC en POP inmediato con lesiones isquémicas	Oxígeno hiperbárico en POP inmediato	Oxígeno hiperbárico a 2.4 Atm por 90 min 1 sesión	Vive	No	TAC en día 6 postoperatorio normal sin déficits neurológicos
		NI	32	Reemplazo valvular mitral	No	Clínica (Hemiplejia derecha y parálisis facial)	Oxígeno hiperbárico	Oxígeno hiperbárico a 2.4 Atm por 90 min por 2	Vive	No	TAC en día 3 postoperatorio normal sin déficits

Autor	Año	Causa	Edad ^a	Procedimiento	Neuro monitoría	Diagnóstico	Intervención	Detalles ^b	Desenlace	Déficit neurológico definitivo	Evolución
						y TAC a las 18h del postoperatorio		sesiones			neurológicos
Gibson AJ, et al. (32)	2010	Quirúrgico	55	Reemplazo valvular aórtico	NR	Clínica (Glasgow Coma Score 11/15, Hemiplejía izquierda)	No describen manejo intraoperatorio. Oxígeno hiperbárico postoperatorio	Oxígeno hiperbárico protocolo Royal Navy 62 por 4 sesiones	Vive	No	Recuperación sin déficits a 1 semana del postoperatorio
		NI	72	Reemplazo valvular aórtico	NR	Clínica (Coma) y TAC cerebral con patrón sugestivo de embolismo aéreo	No describen manejo intraoperatorio. Oxígeno hiperbárico postoperatorio	Oxígeno hiperbárico protocolo Royal Navy 62 por 4 sesiones diarias por 2 días	Vive	Sí	Disminución de fuerza en lado izquierdo al alta. Recuperación completa 2 semanas posterior a alta.
		Quirúrgico	53	Reemplazo valvular mitral	NR	Clínica (Coma, postura extensora en extremidades, disminución de respuestas motoras izquierdas) y TAC de cráneo con zonas de isquemia	No describen manejo intraoperatorio. Oxígeno hiperbárico postoperatorio	Oxígeno hiperbárico con Protocolo US Navy 6A por 20 horas	Muere	-	Hipertensión intracraneana que no responde a manejo
		NI	53	Reemplazo valvular mitral	NR	Cínica (Hemiplejia densa)	No describen manejo intraoperatorio. Oxígeno hiperbárico postoperatorio	Oxígeno hiperbárico protocolo Royal Navy 62 y 61	Vive	No	Se suspendió tratamiento con oxígeno hiperbárico postoperatorio por TAC control que no era compatible con embolismo aéreo masivo ni mejoría significativa de síntomas de manera inmediata con tratamiento. Mejoría de síntomas de manera espontánea 6 semanas postoperatorio
		NI	63	Reemplazo valvular aórtico	NR	Clínica (Hemiparesia)	No describen manejo intraoperatorio. Oxígeno hiperbárico postoperatorio	Oxígeno hiperbárico protocolo Royal Navy 61 por 8 sesiones	Vive	Sí	Disminución de fuerza leve en miembro superior izquierdo
		NI	74	Bentall	NR	Cínica (Hemiplejia)	No describen manejo intraoperatorio.	Oxígeno hiperbárico protocolo	Vive	Sí	Disminución de la fuerza leve en extremidades

Autor	Año	Causa	Edad ^a	Procedimiento	Neuro monitoría	Diagnóstico	Intervención	Detalles ^b	Desenlace	Déficit neurológico definitivo	Evolución
							Oxígeno hiperbárico postoperatorio inmediato	Royal Navy 62 por 5 sesiones			izquierdas
		Quirúrgico	69	RVM	NR	Clínica (Hemiplejia)	No describen manejo intraoperatorio. Oxígeno hiperbárico postoperatorio inmediato	Oxígeno hiperbárico protocolo Royal Navy 62 por 2 sesiones	Vive	Sí	Alteración de la marcha
		NI	77	Reemplazo valvular aórtico + mitral	NR	Clínica (Hemiparesia)	No describen manejo intraoperatorio. Oxígeno hiperbárico postoperatorio	Oxígeno hiperbárico protocolo Royal Navy 62 por 1 sesión	Vive	Sí	No mejoría con terapia de oxígeno hiperbárico
		Quirúrgico	65	Reemplazo valvular mitral	NR	Clínica (Hemiparesia, alteración de la conciencia)	No describen manejo intraoperatorio. Oxígeno hiperbárico postoperatorio	Oxígeno hiperbárico protocolo Royal Navy 62	Vive	No	Mejoría de síntomas y signos a las 6 semanas del postoperatorio
		Quirúrgico	77	RVM + Reemplazo Valvula Aórtica	NR	Clínica (Hemiplejia densa, alteración de conciencia, alteración del patrón respiratorio)	No describen manejo intraoperatorio. Oxígeno hiperbárico postoperatorio	Oxígeno hiperbárico protocolo Royal Navy 62	Vive	Sí	Asimetría facial y déficit de memoria de corto plazo en el seguimiento postoperatorio
		NI	79	RVM + Reemplazo Valvula Aórtica	NR	Clínica (Hemiplejia densa, alteración de conciencia, alteración del patrón respiratorio)	No describen manejo intraoperatorio. Oxígeno hiperbárico postoperatorio	Oxígeno hiperbárico protocolo Royal Navy 62	Muere	Sí	No mejoría con terapia de oxígeno hiperbárico, fallece por complicaciones postoperatorias infecciosas y cardiovasculares. Se descartó beneficio de terapia de oxígeno hiperbárico por no mejoría en relación con las sesiones realizadas
		Circuito	67	Reemplazo valvular mitral + plastia tricuspídea	NR	Clínica (Hemiplejia densa, alteración de conciencia, alteración del patrón respiratorio)	No describen manejo intraoperatorio. Oxígeno hiperbárico postoperatorio	Oxígeno hiperbárico protocolo Royal Navy 62 y 61	Vive	Sí	TAC control en día 2 postoperatorio con evidencia de áreas extensas de edema e infartos en hemisferio derecho, con áreas focales de transformación hemorrágica. Hemiparesia residual en

Autor	Año	Causa	Edad ^a	Procedimiento	Neuro monitoría	Diagnóstico	Intervención	Detalles ^b	Desenlace	Déficit neurológico definitivo	Evolución
											seguimiento postoperatorio con requerimiento de asistencia para deambulación.
Frenkel G, et al. (33)	2010	Circuito	32 sem	Corrección Coartación Aórtica	No	Confirmación por criterio de equipo quirúrgico en intraoperatorio	Hipotermia, Trendelemburg, PCR	-	Vive	No	RMN postoperatoria normal, evolución postoperatoria sin déficits neurológicos
Guy TS, et al. (4)	2009	Circuito	77	Reemplazo valvular aórtico	No	Confirmación por criterio de equipo quirúrgico en intraoperatorio, clínica postoperatoria (gran mal, letargia)	Hipotermia, Trendelemburg, PCR, Oxígeno hiperbárico	PCR por vena cava superior a 300ml/min por 1 minuto. Oxígeno hiperbárico postoperatorio a 2.8 ATA por 30 minutos, 2.0 ATA por 60 min.	Vive	No	Mejoría de síntomas y signos a las 48 horas del postoperatorio. Alta sin déficit neurológico.
Fischer GW, et al. (8)	2009	Quirúrgico	62	Bentall	Sí (Oximetría cerebral)	Neuromonitoría con cambios súbitos intraoperatorios, ECO TE con evidencia de aire en raíz aórtica	Trendelemburg, Hipotermia 15°C, SSN en el campo quirúrgico	-	Vive	No	Delirium y alteración del estado de conciencia que resuelve progresivamente. Alta hospitalaria a los 20 días postoperatorios sin déficit
Newcomb A, et al. (34)	2008	Circuito	4 meses	Glenn bidireccional	No	Confirmación por criterio de equipo quirúrgico en intraoperatorio	Trendelemburg, Hipotermia 20°, PCR, Tiopental 5mg/kg, fiO2 100%, Infusión de lidocaína 40mcg/kg/min post bypass, Oxígeno hiperbárico postoperatorio	PCR por vena cava superior a 60ml/min por 6 minutos y presión venosa de 55 mmHg. Oxígeno hiperbárico protocolo Royal Navy 61	Vive	No	Recuperación y sin déficits al alta hospitalaria a los 8 días postoperatorios
		Quirúrgico	3 meses	Glenn bidireccional	No	Confirmación por criterio de equipo quirúrgico en	Trendelemburg, Hipotermia 18°C, PCR, fiO2 100%, Tiopental,	PCR por vena cava superior a 100-130ml/min	Vive	No	Sin déficits neurológicos en seguimiento

Autor	Año	Causa	Edad ^a	Procedimiento	Neuro monitoría	Diagnóstico	Intervención	Detalles ^b	Desenlace	Déficit neurológico definitivo	Evolución
						intraoperatorio	Lidocaina infusión, Oxígeno hiperbárico	con presión en vena cava superior de 20 mmHg. Oxígeno hiperbárico protocolo Royal Navy 62			
Neema P.K, et al. (35)	2007	Quirúrgico	25	Reemplazo valvular mitral + plicatura auricular izquierda	No	Confirmación por criterio de equipo quirúrgico en intraoperatorio, clínica postoperatoria (alteración de la conciencia, déficit motor)	Tendelemburg, PAM alta, fiO2 100%,	Se descarta uso de oxígeno hiperbárico por no disponibilidad	Vive	Sí	Recuperación de conciencia al día 40 postoperatorio
Sahu MK, et al. (1)	2006	Circuito	10	Corrección Tetralogía de Fallot	Sí (BIS posterior a ocurrencia del evento)	Confirmación por criterio de equipo quirúrgico en intraoperatorio	Trendelemburg profundo, hipotermia 18°C, PCR, Tiopental 20mg/kg, metilprednisolona 30 mg/kg, manitol 1g/kg	PCR por vena cava superior a 600-700ml/min manteniendo presión en 40mmHg por 10 minutos	Vive	No	Recuperación y sin déficits al alta hospitalaria a los 8 días postoperatorios. Control al mes postoperatorio sin compromiso neurológico
Villacorta J, et al. (36)	2005	Quirúrgico	46	Reemplazo valvular aórtico + mitral	Sí (BIS)	Neuromonitoría con cambios súbitos intraoperatorios, TAC postoperatorio con lesiones isquémicas	Manejo postoperatorio como hipertensión intracraneal - No informan medidas específicas adicionales	-	Muere	-	-
Kin N, et al. (37)	2004	Quirúrgico	38	Reemplazo valvular aórtico	Sí (BIS)	Neuromonitoría con cambios súbitos intraoperatorios, ECO TE con evidencia de aire en arco aórtico y aorta descendente	No describen manejo intraoperatorio	-	Vive	No	Recuperación del estado de conciencia al día 2 postoperatorio. Posterior alta sin déficit neurológico
Gadhinglajkar SV, et al. (22)	2004	NI	22	Reemplazo valvular aórtico	No	Cambios pupilares en intraoperatorio	PCR, Trendelemburg, Dexametasona 16mg, Tiopental 15mg/kg, Manitol 1g/kg, fiO2 100%, Hipocapnia	PCR por vena cava superior a 300-500ml/min por 5 minutos, manteniendo presión venosa	vive	No	Sin déficits neurológicos en seguimiento

Autor	Año	Causa	Edad ^a	Procedimiento	Neuro monitoría	Diagnóstico	Intervención	Detalles ^b	Desenlace	Déficit neurológico definitivo	Evolución
							leve, PAM >100mmhg con dobutamina	<25mmHg			
Gomes WJ, et al. (38)	2003	Circuito	57	RVM	No	Cambios pupilares en intraoperatorio	Trendelemburg , Hipotermia 20°, Esteroides, Barbituratos, Manitol, PCR	PCR con flujo de 500ml/min por 10 minutos	Vive	No	Agitación psicomotora y confusión hasta día 2 postoperatorio, alta sin déficits neurológicos al día 11 postoperatorio
Johnson CE, et al. (19)	2003	Quirúrgico	3	Cierre de Comunicación Inter Auricular	No	Confirmación por criterio de equipo quirúrgico en intraoperatorio	Trendelemburg profundo, Hipotermia 18°C, PCR, Metilprednislo na 25mg/kg, Manitol 0.5g/kg, Alopurinol intragástrico 100mg, Aumento de PaO2 a 300mmHg, Medidas tópicas para inducción y mantenimiento de hipotermia	PCR por vena cava superior con flujo 280- 500ml/min sin superar 20 a 25 mmHg de presión	Vive	No	Sin déficits neurológicos al alta hospitalaria a los 5 días postoperatorios
Yeh T Jr, et al. (39)	2003	NI	2	Cirugía de Fontan	Sí (EEG 8 canales, Doppler transcra- neal, Oximetría cerebral)	Neuromonit- orí a con cambios súbitos intraoperatori- os	PCR, Trendelemburg , Hipotermia, Fosfenitoína 10mg/kg, Medidas tópicas para inducción y mantenimiento de hipotermia, evacuación de burbujas por raíz aórtica	-	Vive	No	Evaluación neurológica a 24 horas postoperatorias sin deficits neurológicos
Huber S, et al. (40)	2000	Circuito	5	Cierre de Comunicación Inter Auricular	No	Cambios pupilares en intraoperatorio	Trendelemburg profundo, Hipotermia 32°, Esteroides, diuréticos, PCR, Oxígeno hiperbárico postoperatorio inmediato, barbituratos por 2 días postoperatorios	Perfusión cerebral retrograda por 5 minutos a 300ml/min, con redosificaci- ón por persistencia de midriasis no reactiva. Oxígeno hiperbárico a 2.56 ATA	Vive	No	Recuperación sin deficits al alta hospitalaria a los 14 días postoperatorios

Autor	Año	Causa	Edad ^a	Procedimiento	Neuro monitoría	Diagnóstico	Intervención	Detalles ^b	Desenlace	Déficit neurológico definitivo	Evolución
								por 67 a 74 minutos por 5 sesiones			
Ziser A. et al. (41)	1998	NI	73	RVM	NR	Confirmación por criterio de equipo quirúrgico	Trendelenburg profundo, Hipotermia, Evacuación de aire, Alto flujo posterior a reinicio de circulación extracorpórea, Esteroides en algunos casos no reportados, Oxígeno hiperbárico	16 pacientes recibieron Oxígeno hiperbárico con Protocolo US Navy 6A, 1 paciente recibió Oxígeno hiperbárico a 2.8 Atm por 90 minutos	Vive	No	No reportado
			4	Cierre de Comunicación Inter Auricular					Vive	No	No reportado
			62	RVM					Vive	No	No reportado
			70	Reemplazo valvular aórtico					Vive	No	No reportado
			2,5	Corrección Tetralogía de Fallot					Vive	No	No reportado
			77	RVM					Vive	No	No reportado
			65	RVM + Reemplazo Valvula Mitral					Vive	No	No reportado
			52	RVM					Vive	Sí	No reportado
			75	RVM					Vive	Sí	No reportado
			71	Reemplazo valvular aórtico					Vive	Sí	No reportado
			4	Corrección Tetralogía de Fallot					Vive	No	No reportado
			79	RVM + Reemplazo Valvula Aórtica					Muere	-	-
			53	RVM					Vive	Sí	No reportado
			62	RVM + Endarterectomía carotídea					Muere	-	-
			57	RVM + Reemplazo Valvula Mitral					Vive	Sí	No reportado
			77	RVM					Vive	Sí	No reportado
			55	RVM					Muere	-	-

Autor	Año	Causa	Edad ^a	Procedimiento	Neuro monitoría	Diagnóstico	Intervención	Detalles ^b	Desenlace	Déficit neurológico definitivo	Evolución
Jones NC. et al. (42)	1996	Circuito	56	RVM	No	Confirmación por criterio de equipo quirúrgico en intraoperatorio y alteración de reacción pupilar	Trendelemburg profundo, fiO2 100%, Tipoental 2.5g, Dexametasona 100mg, Hipotermia 28°C	-	Vive	Sí	Disfasia, alteración del comportamiento compatible con compromiso de lóbulo frontal
Rozanski, J. et al. (43)	1994	Quirúrgico	24	Cierre de DAP + Corrección de estenosis subaórtica	No	No	Trendelemburg profundo, Hipotermia 20°C, Esteroides, PCR	Perfusión cerebral retrógrada por 6 min a 1.8 L/min de flujo durante hipotermia	Vive	No	Control en 6 meses sin déficit
Kol, S. et al.(44)	1993	NI	53	RVM	NR	Clínica (Coma, ventilación mecánica, no respuesta al dolor, hipotonía)	Oxígeno hiperbárico retrasado	Oxígeno hiperbárico con Protocolo US Navy 6A	Vive	Sí	Compromiso neurológico severo
			62	RVM + Endarterectomía carotídea	NR	Clínica (Coma, ventilación mecánica, hipotonía)	Oxígeno hiperbárico retrasado	Oxígeno hiperbárico a 2.8 ATA por 90 min 1 sesión	Muere	-	-
			57	RVM + Reemplazo Valvula Mitral	NR	Clínica (Coma, ventilación mecánica, respuesta al dolor)	Oxígeno hiperbárico retrasado	Oxígeno hiperbárico con Protocolo US Navy 6A	Vive	Sí	Deficiencia motora leve en pierna
			4	Cierre de Comunicación Inter Auricular	NR	Clínica (Coma, ventilación mecánica)	Oxígeno hiperbárico en POP inmediato	Oxígeno hiperbárico con Protocolo US Navy 6A	Vive	No	Recuperación completa al alta hospitalaria
			55	RVM	NR	Clínica (Coma, ventilación mecánica, no respuesta al dolor, midriasis)	Oxígeno hiperbárico retrasado	Oxígeno hiperbárico con Protocolo US Navy 6A	Muere	-	-
			70	Reemplazo valvular aórtico	NR	Clínica (Coma, ventilación mecánica, pupilas responden a luz)	Oxígeno hiperbárico en POP inmediato	Oxígeno hiperbárico con Protocolo US Navy 6A	Vive	No	Recuperación completa al alta hospitalaria
Bayindir, O. et al. (45)	1991	Circuito	58	RVM	Sí (EEG)	Neuromonitoreo a con cambios súbitos intraoperatorios en EEG	Trendelemburg, PCR, Hipotermia 18°C, Dexametasona 8 mg, Manitol	PCR por vena cava superior a 2L/min	Vive	No	Recuperación y sin déficits al alta hospitalaria a los 18 días postoperatorios

Autor	Año	Causa	Edad ^a	Procedimiento	Neuro monitoría	Diagnóstico	Intervención	Detalles ^b	Desenlace	Déficit neurológico definitivo	Evolución
							20% 200ml				
Kumar, AS. et al (46)	1985	Circuito	32	Reemplazo valvular mitral	No	No	Trendelemburg profundo, fiO2 100%, Dexametasona 1 mg/kg, Manitol 0,5 g/kg,	Esteroides, Manitol y anticonvulsi vante en postoperatori o	Vive	No	TAC en día 7 POP sin cambios isquémicos
		Circuito	57	Reemplazo valvular aórtico	No	No	Trendelemburg profundo, fiO2 100%, Dexametasona 1 mg/kg, Manitol 0,5 g/kg,	Esteroides, Manitol y anticonvulsi vante en postoperatori o	Vive	No	
Winter P.M. et al (47)	1971	Quirúrgico	23	Reemplazo valvular mitral	No	Clínica (hemiplejia, Hemianopsia homónima)	No describen manejo intraoperatorio. Oxígeno hiperbárico postoperatorio inmediato	Oxígeno hiperbárico con Protocolo US Navy 4	Vive	No	Recuperación sin déficits al alta hospitalaria a los 25 días postoperatorios
		Circuito	19	Cierre de Comunicación Inter Auricular	No	Clínica (Cuadraplejia, alteraciones visuales)	No describen manejo intraoperatorio. Oxígeno hiperbárico postoperatorio inmediato	Oxígeno hiperbárico con Protocolo US Navy 4	Vive	No	Recuperación sin déficits al alta hospitalaria
		Circuito	5	Cierre de Comunicación Inter Auricular	No	Clínica (Coma, no reflejos)	No describen manejo intraoperatorio. Oxígeno hiperbárico postoperatorio inmediato	Oxígeno hiperbárico con Protocolo US Navy 4	Vive	Sí	Recuperación de funciones motoras a las 4 semanas del postoperatorio

Tabla 3. Reportes y seres de caso. NI: Sin información. RVM: Revascularización miocárdica. ECOTE: Ecocardiograma transesofágico, TAC: Tomografía axial computarizada. RMN: Resonancia magnética nuclear. BIS: Índice biespectral. fiO2: Fracción inspirada de oxígeno. PCR: Perfusión cerebral retrógrada. CEC: Circulación extracorpórea. UCI: Unidad de cuidado intensivo. PaO2: Presión parcial de oxígeno en sangre arterial. PAM: Presión Arterial Media. SSN: Solución salina. NR: No reportado. AI: Aurícula izquierda. Atm: Atmósferas. POP: Postoperatorio. ATA: Atmósferas de presión absoluta. EEG: Electroencefalograma. ^aLa edad se reporta en años a no ser que se indique lo contrario. ^bLos protocolos de oxígeno hiperbárico descritos (US Navy 6A, US Navy 4, Royal Navy 62 y Royal Navy 61) se refieren a cronogramas y esquemas de tratamiento con oxígeno hiperbárico para exposición del paciente a presiones hiperbáricas específicas durante períodos de tiempo específicos con mezclas de gases específicas. Para mayor información consultar las revisiones sobre el tema por Leach, RM. et al (48) y Antonelli, C. et al (49).

Los 29 estudios observacionales, reportaron un total de 69 casos de pacientes que sufrieron de embolismo aéreo masivo durante circulación extracorpórea. De 69 casos reportados, el 85,5% (n= 59) sobrevivieron al evento. De estos pacientes vivos al alta hospitalaria, el 67,7% (n=40) sobrevivieron al evento sin secuelas neurológicas. En 1 caso no se reportó sobre el desenlace neurológico, y en el resto de los casos hubo algún grado de compromiso de función neurocognitiva posterior al evento intraoperatorio. Se reportó uso de neuromonitoría en 8 casos (11,5% de los casos reportados) durante el intraoperatorio, de los cuales en 7 casos se utilizó desde el inicio del procedimiento como parte de la monitorización para anestesia. En uno de los reportes se utilizó neuromonitoría después de la detección de la entrada de aire en cavidades cardíacas. En los 7 casos en los que la neuromonitoría se utilizó desde el inicio de la cirugía, ésta se utilizó como herramienta diagnóstica de embolismo aéreo masivo durante circulación extracorpórea.

Se reportó como fuente de embolismo aéreo problemas en el campo quirúrgico o lesión de estructuras anatómicas durante la cirugía en 15 casos (21,7%). En 19 (27,5%) se encontró que el origen estuvo en el circuito de circulación extracorpórea ó con fallas pertinentes al equipo de perfusión. En 35 (50%,7) casos no se determinó o se informó el origen del aire embolizado. En 57 de 69 casos reportados (82%) la clínica o el criterio del equipo quirúrgico basado en los eventos intra y postoperatorios inmediatos determinó el diagnóstico de embolismo aéreo masivo durante circulación extracorpórea. En sólo 6 casos se utilizó alguna imagen como tomografía axial computarizada o resonancia magnética para apoyar o descartar el diagnóstico. En 5 casos se reportó el uso de ecocardiografía transesofágica como herramienta de detección de aire en cavidades cardíacas durante el intraoperatorio.

En cuanto a las intervenciones para el manejo de embolismo aéreo cerebral masivo, según los registros de la Tabla 3 se encontró que el oxígeno hiperbárico en algún punto del postoperatorio (inmediato o retrasado) fue la herramienta más frecuentemente reportada (47 casos). La posición de Trendelenburg profundo una vez se detecta la posibilidad de embolismo y la hipotermia fueron las 2 estrategias de manejo más frecuentemente

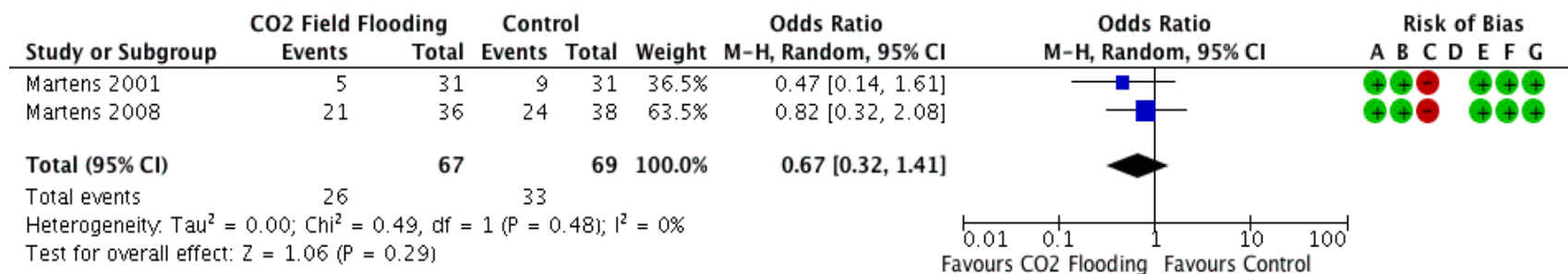
reportadas después del uso de oxígeno hiperbárico (38 y 34 reportes respectivamente). El aumento de la presión arterial media se reportó en 23 casos y el uso de PCR como tratamiento intraoperatorio en 14 casos. En 13 casos se reportó el uso de esteroides como coadyuvantes de tratamiento. El uso de barbitúricos como el tiopental se reportó en 8 casos como estrategia de tratamiento intraoperatorio. Sólo 1 caso reportó el uso de propofol como estrategia de sedación y su uso fue postoperatorio.

Se encontraron 2 ensayos clínicos controlados aleatorizados que evaluaban el uso del CO₂ en el campo quirúrgico para disminuir el compromiso neurológico debido a microembolismos aéreos durante procedimientos cardiovasculares en circulación extracorpórea considerando que la solubilidad del CO₂ es mayor a la del aire, por lo cual los autores plantearon que llenar el campo quirúrgico de este gas podría aumentar la solubilidad de los microémbolos de aire (50,51). En la Tabla 4 se resumen las características de los reportes. Dado que evaluaban desenlaces neurocognitivos, se decide incluir para ser metaanalizados y determinar la posible utilidad de esta estrategia en el manejo de casos de embolismo aéreo masivo cerebral. No se encontró diferencias significativas entre el grupo de pacientes tratados versus los controles en cuanto a presencia de déficit neurocognitivo postoperatorio (OR 0,67, IC 0,32-1,41, p = 0,29). Ver Figura 2.

Estudio	Diseño	Año	Pacientes (n)		Intervención	Medición déficit cognitivo postoperatorio	Desenlaces
			CO2	Control			
Martens et al.	Ensayo clínico controlado aleatorizado no cegado	2008	39	41	Flujo de gas CO2 insuflado mediante un dren con perforaciones dirigido hacia la cavidad torácica a 2 litros/min, desde el inicio del bypass cardiopulmonar	Evaluación preoperatoria y 5 días en el postoperatorio. Se definió déficit neurocognitivo como: Disminución en >20% con respecto a test inicial en 1 o más test evaluados - <i>Block design test</i> - <i>Benton test</i> - <i>Trail marking test</i> - <i>Digit Span test</i> - <i>d2 test</i>	No se encontraron diferencias significativas en desenlaces funcionales cognitivos medidos por la batería de Test sugeridas por la Declaración del Consenso sobre la evaluación de desenlaces neuroconductuales después de la cirugía cardíaca de 1995 (52). Se encontró una diferencia estadísticamente significativa al 5º día postoperatorio en los potenciales pico P300, potencial indicador indirecto de función neurocognitiva (Prolongados en grupo control vs grupo de tratamiento con CO2: Grupo CO2: 390 ± 68 ms; Grupo control: 429 ± 75 ms, $p = 0.02$). Marcadores de daño miocárdico y renal: Sin diferencias significativas entre grupos.
Martens et al	Ensayo clínico controlado aleatorizado no cegado	2001	31	31	Flujo de gas de CO2 insuflado mediante línea de gas suturada hacia el lado izquierdo del pericardio a 2	Evaluación preoperatoria y 5 días en el postoperatorio. Se definió déficit neurocognitivo como:	No se encontraron diferencias significativas en desenlaces funcionales cognitivos medidos por la batería de Test sugeridas por la Declaración del Consenso sobre la evaluación de

					litros/minuto	Disminución en >20% con respecto a test inicial en 1 o más test: - <i>Block design test</i> - <i>Benton test</i> - <i>Trail marking test</i> - <i>Digit Span test</i> - <i>d2 test</i>	desenlaces neuroconductuales después de la cirugía cardíaca de 1995 (52). No se encontraron diferencias significativas en niveles de proteína S100B y enolasa específica neuronal (marcadores de daño cerebral). Marcadores de daño miocárdico: Troponina sin diferencias significativas entre grupos. Creatinquinasa-MB levemente más alta en grupo de tratamiento en el postoperatorio inmediato y a las 24 horas (38.0 ± 4.1 vs 28.0 ± 2.1, $p = 0.02$, and 33.0 ± 3.8 vs 20.5 ± 2.4, $p = 0.01$, respectivamente).
--	--	--	--	--	---------------	--	--

Tabla 4. Descripción de artículos incluidos para metaanálisis



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figura 2. Diagrama *forest plot* para el desenlace "déficit neurocognitivo"

9. Discusión

El embolismo aéreo masivo cerebral durante circulación extracorpórea en cirugía cardíaca es una complicación catastrófica. Aunque su incidencia es rara y oscila alrededor del 0.1 a 0.2% (1), sus efectos pueden ser devastadores e incluso letales para el paciente una vez se presenta, generando un aumento de la estancia hospitalaria, aumento en la morbilidad asociada y una alta mortalidad (estimada entre 13-71%) (2,3). En la revisión sistemática llevada a cabo no se identificaron reportes que ofrecieran evidencia sólida para establecer estrategias de manejo médico una vez se presenta la complicación. Lo anterior, posiblemente derivado de la dificultad técnica y ética que representa evaluar en ensayos clínicos las intervenciones propuestas.

Nuestros resultados confirman la escasez de literatura que soporte el tratamiento del embolismo aéreo masivo, el cual hasta el momento debe ser manejado de manera empírica por el anestesiólogo y el equipo quirúrgico, una vez se presenta la complicación. Si bien se sale del objetivo de esta revisión sistemática, la literatura es cada vez más abundante en el soporte de herramientas diagnósticas y de neuromonitoreo en el paciente llevado a cirugía cardíaca. La detección del embolismo aéreo cerebral masivo es fundamental dado que la rapidez en el diagnóstico permitirá iniciar las maniobras correctivas de manera precoz. En nuestro estudio se encontró que el uso de neuromonitoría se limitó al 11,5% de los casos reportados, sin embargo, en cada uno de estos reportes, el uso de estas modalidades de monitoría permitió el diagnóstico precoz al detectar cambios súbitos en el estado del paciente, los cuales se correlacionaron con la condición clínica (Ver Tabla 3).

Los hallazgos también soportan el hecho que el diagnóstico está basado en un alto índice de sospecha del equipo quirúrgico y la condición clínica del paciente, dado que tan sólo en 6 casos se utilizó una imagen diagnóstica para confirmar el evento, y en ningún caso se esperó a esta imagen para iniciar el tratamiento. Así mismo, cabe anotar que hay un alto grado de incertidumbre en el reconocimiento del origen del aire embolizado dado que en un

50,7% de los casos no se logró determinar o no se reportó de dónde provino el aire que ingresó al sistema arterial. Si bien la prevención es el punto más importante en cuanto a esta complicación durante circulación extracorpórea, se debe reconocer que eventualmente se presentará un caso de embolismo aéreo masivo en centros de cirugía cardiovascular y según su incidencia se espera que ocurra en al menos 1 caso por cada 1000 eventos quirúrgicos. Dada la ausencia de evidencia con calidad alta sobre el tema, entender la importancia en términos de morbilidad agregada y su fisiopatología es el primer paso requerido para definir el manejo una vez se presenta el evento.

9.1. Fisiopatología del embolismo aéreo cerebral

Una vez se ha establecido el diagnóstico de embolismo aéreo cerebral masivo, o en casos de alta sospecha, el oxígeno hiperbárico constituye el tratamiento específico para la reducción del tamaño y disolución de burbujas de aire en la circulación cerebral (44,53). De esta manera se busca intentar resolver la obstrucción al flujo generada por la burbuja de aire intravascular. Las burbujas ejercen un efecto mecánico de obstrucción que finalmente se traduce en isquemia, y la zona involucrada estará determinada tanto por la cantidad y tamaño de burbujas como por el tiempo que permanezcan obstruyendo el vaso (53). A menor tamaño de la burbuja, más fácilmente ésta será reabsorbida (53,54). La composición de las burbujas de aire está dada en su mayoría por nitrógeno y oxígeno. Dado que el oxígeno es más soluble que el nitrógeno en sangre, el objetivo primordial es disolver rápidamente el contenido de nitrógeno y disminuir su proporción en la composición de las burbujas (53). En este orden de ideas, la hipotermia se ha propuesto como un factor que aceleraría la disolución de las burbujas de aire. El coeficiente de solubilidad del nitrógeno y así mismo disminuye la presión parcial del gas en el medio y según la ley de Henry: ambos factores, tanto coeficiente de solubilidad como presión parcial de un gas, determinarán la cantidad de éste que se disolverá en una solución a una temperatura determinada (53). De esta manera, la composición de la burbuja es importante dado que a mayor proporción de gases solubles (como dióxido de carbono u oxígeno) menos lesivo será el insulto (54).

9.2. Efectos moleculares y celulares del aire intravascular en la circulación cerebral

Se han descrito diversas reacciones en la interface burbuja-sangre , entre ellas se incluyen la agregación y activación plaquetaria, la activación de neutrófilos y desnaturalización de proteínas. Así mismo, también se ha descrito la presencia de burbujas como un factor desencadenante de microtrombos, para lo cual se ha descrito la heparina como un factor protector (54,55). Así mismo, las burbujas de aire generan reacciones en el endotelio, alterando la integridad de las células y desencadenando una respuesta inflamatoria en el vaso obstruido que eventualmente, a nivel cerebral, termina aumentando la permeabilidad vascular, induciendo edema vasogénico y también cictotóxico por mecanismos inmunitarios humorales (54,55). En resumen, diferentes mecanismos celulares y moleculares explican la forma en la que las burbujas de aire arterial obstruyen la circulación cerebral y generan daño tisular, como lo son la irritación del endotelio, edema neuronal intracelular, activación de la cascada inflamatoria generando edema vasogénico e hipoxia tisular, lo cual resulta finalmente en la lesión isquémica (3,55).

9.3. Fuentes de burbujas de aire en cirugía cardiovascular y detección

En términos generales, las fuentes de embolismo aéreo durante el bypass cardiopulmonar son diversas, sin embargo, las más importantes se pueden agrupar en dos: aquellas que provienen del campo quirúrgico con la manipulación de grandes vasos o el corazón, y las que provienen de los componentes del circuito de circulación extracorpórea (2,54). El embolismo aéreo masivo puede ser sospechado por visualización directa de entrada de aire desde el campo quirúrgico, en el circuito de circulación extracorpórea, vía ecocardiografía transesofágica o por las alarmas de la máquina de circulación extracorpórea (4,54). En nuestro estudio encontramos que en cerca de la mitad de los eventos no se tiene claridad en el reporte del origen del embolismo aéreo, y cuando se logra identificar su origen, provienen en una proporción similar tanto del circuito de circulación extacorpórea como del campo quirúrgico.

Sin embargo, las formas de detección convencional de entrada de aire pueden fallar en el contexto de un caso clínico complejo y quirúrgicamente difícil. Así mismo, la evaluación ecocardiográfica transesofágica, aunque altamente sensible y capaz de detectar hasta 0.0001ml/kg de aire en cavidades cardíacas (54), no puede ser utilizada de manera continua durante toda la cirugía no es posible, por lo que existen períodos en los que pueden pasar desapercibidos eventos catastróficos como el embolismo aéreo masivo, y retrasar el diagnóstico precoz.

La neuromonitoría en cirugía cardíaca intenta resolver el problema del diagnóstico preciso y temprano de la lesión del sistema nervioso central. El compromiso de funciones cognitivas y neurofisiológicas es una de las principales preocupaciones asociadas a la cirugía cardíaca. La neuromonitoría se refiere a las estrategias para identificar las injurias al sistema nervioso central durante la cirugía (56). Existen diferentes tipos de monitores y estrategias de neuromonitoría utilizadas ampliamente en el intraoperatorio de múltiples procedimientos quirúrgicos, con el fin de minimizar el daño neurológico asociado a la cirugía. Estas diferentes modalidades incluyen Potenciales Motores Evocados (MEPs), Potenciales Sensitivos Evocados (SSEPs), electroencefalografía, Índice Biespectral (BIS), entropía, doppler transcranial y espectroscopia cercana al infrarrojo (NIRS) (56–58). La neuromonitoría multimodal se refiere a la combinación de varias modalidades de monitoría para incrementar la sensibilidad y especificidad y poder detectar de manera más eficiente y temprana eventos lesivos para el sistema nervioso central (56,58). En nuestro estudio encontramos una baja tasa de uso de neuromonitoría durante el intraoperatorio, sin embargo, en los casos en los que se utilizó desde el inicio del procedimiento como parte de la monitorización para anestesia fue una herramienta fundamental en el diagnóstico precoz del evento.

Es así como se ha propuesto el uso de estas herramientas para detectar de manera indirecta la ocurrencia de un embolismo aéreo que comprometa la circulación cerebral. Entre estas,

el *doppler* transcraneal, el electroencefalograma o la saturación de bulbo yugular, que pueden ser poco prácticas y requieren de experticia en su realización e interpretación. En este contexto, los autores consideran que el NIRS ofrece una alternativa no invasiva, segura y rápida que refleja el metabolismo regional cerebral y el balance de la demanda y entrega de oxígeno (4). Así mismo, ha demostrado ser eficaz en la tarea de detectar cambios en la perfusión cerebral debidos a embolismo aéreo durante la circulación extracorpórea (8,11,59–61). De manera consistente con esto, nuestra revisión de la literatura encontró que en los casos de embolismo aéreo en los que se contaba con este dispositivo se reportaron cambios súbitos en la oxigenación tisular sincrónicos con el evento embólico (Ver Tabla 3). La capacidad del NIRS para detectar hipoperfusión cerebral ha sido reportada en la literatura, y puede jugar un rol crítico en el proceso de decisión en una situación compleja como el embolismo aéreo cerebral masivo (11). Las disminución absoluta del valor del NIRS en un 50%, o una reducción de un 20% por debajo de la línea de base inicial del paciente pueden ser considerados como puntos de corte para la saturación regional cerebral de oxígeno y han sido asociados con desenlaces neurológicos adversos (62).

9.4. Estrategias terapéuticas en el embolismo aéreo cerebral

Se reportaron una gran variedad de técnicas y estrategias de detección, diagnóstico y manejo del embolismo aéreo masivo cerebral durante circulación extracorpórea, las cuales se reportan y detallan en la Tabla 3. Cada estrategia varió de caso a caso, sin embargo para objetivos de la revisión se pueden agrupar así:

1. PASO 1: Diagnosticar e identificar tempranamente el problema y su causa (NIRS, BIS, *Doppler* transcraneal, Dispositivos de alarma del circuito de circulación extracorpórea, ecocardiografía transesofágica)
2. PASO 2: Detener la injuria: prevenir entrada y embolización de más aire (Posición *Trendelenburg* profundo, Detener circulación extracorpórea y purgar nuevamente el circuito si es pertinente, revisar fuentes anatómicas de entrada de aire, revisar adecuada conexión y funcionamiento del circuito de circulación extracorpórea, inundar sitio quirúrgico con solución salina, aspiración negativa en raíz aórtica)

3. PASO 3: Garantizar balance aporte/consumo de oxígeno: disminuir consumo y requerimiento metabólico de oxígeno cerebral (silencio eléctrico inducido farmacológicamente y monitorizado por BIS o electroencefalograma, hipotermia)
4. PASO 4: Disminuir el efecto de mecanismos pro inflamatorios de la injuria dada por isquemia – reperfusión (esteroides, manitol, diuréticos)
5. PASO 5: Mejorar la perfusión tisular y optimizar el aporte de oxígeno (mantener presiones arteriales medias más altas de lo usual con soporte vasopresor si es necesario, evitar anemia, mantener NIRS por encima de línea de base)
6. PASO 6: Definir si es pertinente la remoción mecánica de los émbolos aéreos en el intraoperatorio (perfusión cerebral retrógrada)
7. PASO 7: Manejo postoperatorio definitivo (oxígeno hiperbárico, medidas de soporte y neuroprotección postoperatorias)

En las siguientes secciones se describirán las bases fisiopatológicas de las posibles estrategias de tratamiento durante el intraoperatorio de un paciente en el cual exista una alta sospecha de embolismo cerebral aéreo.

9.4.1. Presión de perfusión

El uso de presiones arteriales medias altas durante el bypass cardiopulmonar ha demostrado efectos benéficos en desenlaces funcionales. Contrario a lo que se podría pensar, presiones arteriales medias no disminuyen la carga embólica al sistema nervioso central y empeora los desenlaces funcionales (13).

9.4.2. Esteroides

En cuanto a los mecanismo pro inflamatorios que median la lesión isquémica, en estudios in vitro de modelos celulares de daño oxidativo se ha establecido efectos neuroprotectores

de la metilprednisolona al suprimir la autofagia y la apoptosis en células expuestas a daño oxidativo (14). La terapia con esteroides como estrategia de neuroprotección aún es objeto de debate y en condiciones usuales no puede ser recomendada como estrategia de neuroprotección durante el bypass cardiopulmonar en pacientes adultos (63). Sin embargo, en el caso del bypass cardiopulmonar en el contexto de una lesión isquémica, hay evidencia que sugiere que su administración podría reducir los niveles de mediadores pro inflamatorios, mitigar la lesión por isquemia-reperfusión, limitar la citotoxicidad inducida por hipotermia-recalentamiento y mejorar desenlaces neurológicos (15,16,64,65).

9.4.3. Anestésicos endovenosos

Los anestésicos endovenosos han sido propuestos como posibles agentes neuroprotectores en cirugía cardíaca ampliamente. Nussmeier et al (66), encontró por primera vez un posible efecto neuroprotector del tiopental en cirugía cardíaca durante circulación extracorpórea. Sin embargo, sus resultados no han sido reproducidos clínicamente, y hasta el momento la evidencia es confusa o incongruente en cuanto a desenlaces neurocognitivos clínicos relevantes. El supuesto beneficio atribuible a los barbituratos se explica por su capacidad de reducir el consumo metabólico de oxígeno cerebral y el flujo sanguíneo cerebral, lo anterior podría reducir la carga embólica en circulación extracorpórea (63). El propofol es un anestésico endovenoso (2,6-diisopropilfenol) utilizado para la inducción y el mantenimiento anestésico. Se le han atribuido propiedades antiinflamatorias al reducir la producción de citoquinas e inhibir la función de neutrófilos e incluso inhibe la activación de la microglia inducida por polisacáridos a nivel in vitro y animal (67). Por esto, se ha propuesto como un agente terapéutico para neuroprotección prometedor, sin embargo, no hay estudios clínicos soporten su uso con este fin y menos aún en casos de accidentes isquémicos en circulación extracorpórea. Más allá de los efectos fisiológicos y farmacológicos del propofol en el metabolismo cerebral, no existen estudios con desenlaces clínicos que demuestren que el propofol mejora los desenlaces neurológicos en el caso de una injuria cerebral isquémica. Sin embargo, puede jugar un rol importante en el contexto de una estrategia de manejo multimodal para neuroprotección en casos de isquemia o

injurias cerebrales (68). Su uso en cirugía cardíaca en circulación extracorpórea se ha asociado a menores niveles de proteína S100B, un marcador de daño neuronal (69).

9.4.4. *Hipotermia*

La hipotermia profunda inducida se utiliza como un medio de protección cerebral de lesiones isquémicas al reducir la demanda metabólica de oxígeno y la excitotoxicidad (70). Ha sido utilizado en circulación extracorpórea con resultados favorables cuando se evita de manera activa la hipertermia posterior al calentamiento, manteniendo hipotermia leve (hasta 34°C) posterior a la salida de *bypass* cardiopulmonar (69–71). Así mismo, la hipotermia también influye en la solubilidad de los gases, lo que podría facilitar la disolución de burbujas de aire en la sangre (53). En el caso particular de lesiones isquémicas durante el *bypass* cardiopulmonar no hay una recomendación específica de qué temperatura se debe alcanzar. En el caso de la cirugía del arco aórtico la hipotermia terapéutica profunda no parece conferir mayor protección cerebral y en cambio si aumenta el riesgo de complicaciones por coagulopatía e infecciones (72). Por lo anterior, es lógico sugerir disminuir la temperatura del paciente en rangos de hipotermia moderada (28 a 32,1°C) es suficiente para ofrecer una adecuada protección cerebral sin aumentar de manera significativa el riesgo de sangrado o coagulopatía.

9.4.5. *Perfusión cerebral retrógrada*

La perfusión cerebral retrógrada es una herramienta llamativa para el manejo del embolismo aéreo cerebral masivo por su carácter dual: permite perfundir el tejido cerebral al mismo tiempo que barre los émbolos de la circulación cerebral (21). Aunque no garantiza un adecuado flujo capilar cerebral a largo plazo, sí permite la remoción de aire y detritus de la circulación cerebral, y extiende el periodo seguro del arresto circulatorio en hipotermia profunda a más de 60 minutos (17,18). Aunque no hay un estándar, en los reportes de caso encontrados en nuestra revisión de la literatura se sugiere utilizar la circulación cerebral retrógrada entre 1 a 2 minutos ó hasta que no se evidencia más salida

de burbujas de aire a través de la succión en raíz aórtica a 28°C entre 20 a 40 mmHg de presión, con resultados favorables (4,18–21). Otros autores reportan el uso de perfusión cerebral retrógrada por 5 minutos con un flujo de 300 a 500 ml/minuto, manteniendo una presión venosa yugular menor a 25mmHg (22).

9.4.6. Oxígeno hiperbárico

El oxígeno hiperbólico en el postoperatorio constituye el tratamiento específico para la reducción y disolución de las burbujas de aire que entren en la circulación cerebral. Se basa en el principio de la ley de Boyle que establece que a una temperatura constante, el volumen de un gas variará de manera inversamente proporcional a la presión del gas (53). De hecho, fue la estrategia de tratamiento más frecuentemente utilizada en nuestra revisión de la literatura y con mejores resultados en términos de dosis-respuesta. Esta terapia es efectiva al inducir una hiperoxia con presiones parciales de oxígeno arterial mayores a 2000 mmHg (55,73). Este gradiente enorme induce la entrada de oxígeno a la burbuja y la salida de nitrógeno de ella. Se presume que la hiperoxia también mejora la capacidad del plasma de cargar oxígeno y mejorar la entrega del mismo a nivel microvascular (55). El oxígeno hiperbólico puede reducir el diámetro de la burbuja de 79,3% hasta 55% del diámetro inicial, dependiendo de las atmósferas a las cuales se someta el paciente y el volumen de la burbuja de gas hasta a 1/6 de su tamaño inicial (4,41,53).

Otros beneficios moleculares y celulares han sido atribuidos al oxígeno hiperbólico: previene el edema cerebral al reducir la permeabilidad de los vasos sanguíneos, e incluso puede disminuir la adherencia leucocitaria al endotelio lesionado por las burbujas de aire (41,55,74). El beneficio del uso de esta terapia está limitado a la toxicidad por oxígeno. No se recomienda usar más de 3 ATA de oxígeno al 100% (53). Si bien es una herramienta de tratamiento sensible al tiempo (entre más rápido se administre, mejoran los efectos), varias series han demostrado que su uso aún de manera tardía puede mejorar los desenlaces neurocognitivos de los pacientes con embolismo aéreo intraarterial (3,4,32,44,73,75).

9.5. Propuesta de protocolo institucional para el manejo de embolismo aéreo cerebral masivo durante circulación extracorpórea en cirugía cardíaca

A partir de la revisión de la literatura se propone a continuación unas pautas de manejo susceptibles de adaptación a la disponibilidad de recursos institucionales. Se propone un esquema de manejo maleable a las consideraciones particulares del caso y de las consideraciones del anestesiólogo encargado. Se agrupan las posibles alternativas en diferentes ejes de manejo (ver Figura 3), las cuales aunque para efectos pedagógicos se muestran en orden secuencial, se deben iniciar de manera simultánea. Así mismo, los autores son claros en establecer que dada la limitación en la calidad de la evidencia, al final, la decisión de las estrategias de manejo del paciente que se utilizarán podrá estar sujeta a la situación particular de cada paso. Este protocolo pretende ayudar al anestesiólogo a establecer las herramientas de las cuales dispone para el manejo del embolismo aéreo cerebral masivo durante circulación extracorpórea.

1. En casos de alto riesgo (cirugía valvular, procedimientos múltiples, reintervenciones, procedimientos prolongados, pacientes con cortocircuitos intracardíacos, procedimientos que requieran aortotomía o manipulación de cavidades cardíacas izquierdas), el anestesiólogo podrá considerar utilizar monitoria adicional a la monitoria convencional
 - a. Se sugiere el uso de dispositivos de oximetría regional cerebral como NIRS
 - b. Según criterio del anestesiólogo tratante se puede considerar el uso del BIS
 - c. Se recomienda el uso de ecocardiografía transesofágica según disponibilidad del dispositivo
 - d. Dispositivos de detección y alarma de burbujas en el circuito de circulación extracorpórea
2. Ante una sospecha alta o detección de entrada de aire al circuito o las cavidades cardíacas del paciente, se deberá alertar rápidamente a todo el personal del quirófano.

- a. El equipo de perfusión deberá iniciar verificación de todas las partes del circuito para identificar posibles alteraciones en su conexión.
 - b. El cirujano deberá iniciar verificación de posibles fuentes anatómicas de entrada de aire y de ser posible establecer una línea de succión de la raíz aórtica del aire si esta aún no se ha posicionado. De ser posible, se sugiere inundar el campo quirúrgico con solución salina si existe una alta sospecha que el aire proviene de una estructura vascular o anatómica
 - c. El anestesiólogo hace un doble chequeo de catéteres y líneas para garantizar que estén cerrados al medio ambiente y en adecuado funcionamiento. Así mismo, asistirá en la verificación del adecuado funcionamiento del circuito de circulación extracorpórea una vez haya descartado sitios de entrada de aire en las vías de monitoria y líquidos del paciente.
3. Posicionar de manera inmediata al paciente en Trendelemburg profundo para evitar paso de aire a circulación cerebral
4. Si el paciente no cuenta con neuromonitoria se sugiere posicionar electrodos de NIRS y BIS según las consideración del anestesiólogo tratante.
5. Garantizar balance aporte/consumo de oxígeno
 - a. Disminuir consumo y requerimiento metabólico de oxígeno cerebral
 - i. Administrar anestésicos endovenosos a discreción del anestesiólogo tratante, los cuales pueden ser titulados según monitoria BIS si el paciente cuenta con ella.
 - ii. Hipotermia moderada (28°C a 20,1°C)
6. Disminuir el efecto de mecanismos pro inflamatorios de la injuria dada por isquemia – reperfusión: El anestesiólogo a cargo del paciente determinará pertinencia de uso de esteroides (metilprednisolona 30mg/kg).
7. Aumentar la fracción inspirada de oxígeno al 100% para disminuir el tamaño de las burbujas de aire embolizadas y optimizar el aporte de oxígeno tisular.

8. Mejorar la perfusión tisular y optimizar el aporte de oxígeno (Se aumentará flujo de circulación extracorpórea para mantener presiones arteriales medias de 70 a 100 mmHg con soporte vasopresor si es necesario. Se deberá corregir otras causas de aporte insuficiente de oxígeno como anemia, guiando las metas de perfusión con valores de NIRS si el paciente cuenta con electrodos de monitoria de saturación regional de oxígeno cerebral por encima de línea de base del paciente.
9. En conjunto con cirujano cardiovascular, perfusionista y anestesiólogo cardiovascular se debe definir rápidamente si es pertinente la remoción mecánica de los émbolos aéreos en el intraoperatorio (perfusión cerebral retrógrada), y si es considerada pertinente, debe ser iniciada tan pronto como sea posible.
 - a. Se sugiere, de acuerdo al caso específico del paciente:
 - i. Posicionar cánula venosa en vena cava superior
 - ii. Posicionar línea de succión o *vent* en raíz aórtica.
 - iii. A través de cánula en vena cava superior, y con el paciente en hipotermia moderada, iniciar perfusión ajustando el flujo para obtener una presión venosa central entre 25 mmHg hasta 40mmHg. No se recomienda superar 40 mmHg por el riesgo de inducir edema cerebral.
 - iv. Duración de la perfusión cerebral retrógrada: Hasta no detectar salida de aire de manera macroscópica a través de la succión o *vent* de raíz aórtica. No se recomienda superar más de 3 minutos a no ser que persista la salida de aire por el *vent* de raíz aórtica, en cuyo caso, se deberá continuar con la perfusión cerebral retrógrada hasta no detectar salida macroscópica de aire.
10. Evitar hipertermia en fase de recalentamiento del paciente. No se deberá aumentar la temperatura > 34°C en la fase de recalentamiento y a la salida de circulación extracorpórea, siempre y cuando el paciente se encuentre hemodinámicamente estable y sin coagulopatía.

11. Se debe definir el manejo postoperatorio definitivo en conjunto con cirugía cardiovascular, anestesiología cardiovascular y la unidad de cuidado intensivo postoperatorio (terapia con oxígeno hiperbárico postoperatorio si hay disponibilidad, medidas de soporte y neuroprotección postoperatorias según estado clínico del paciente)

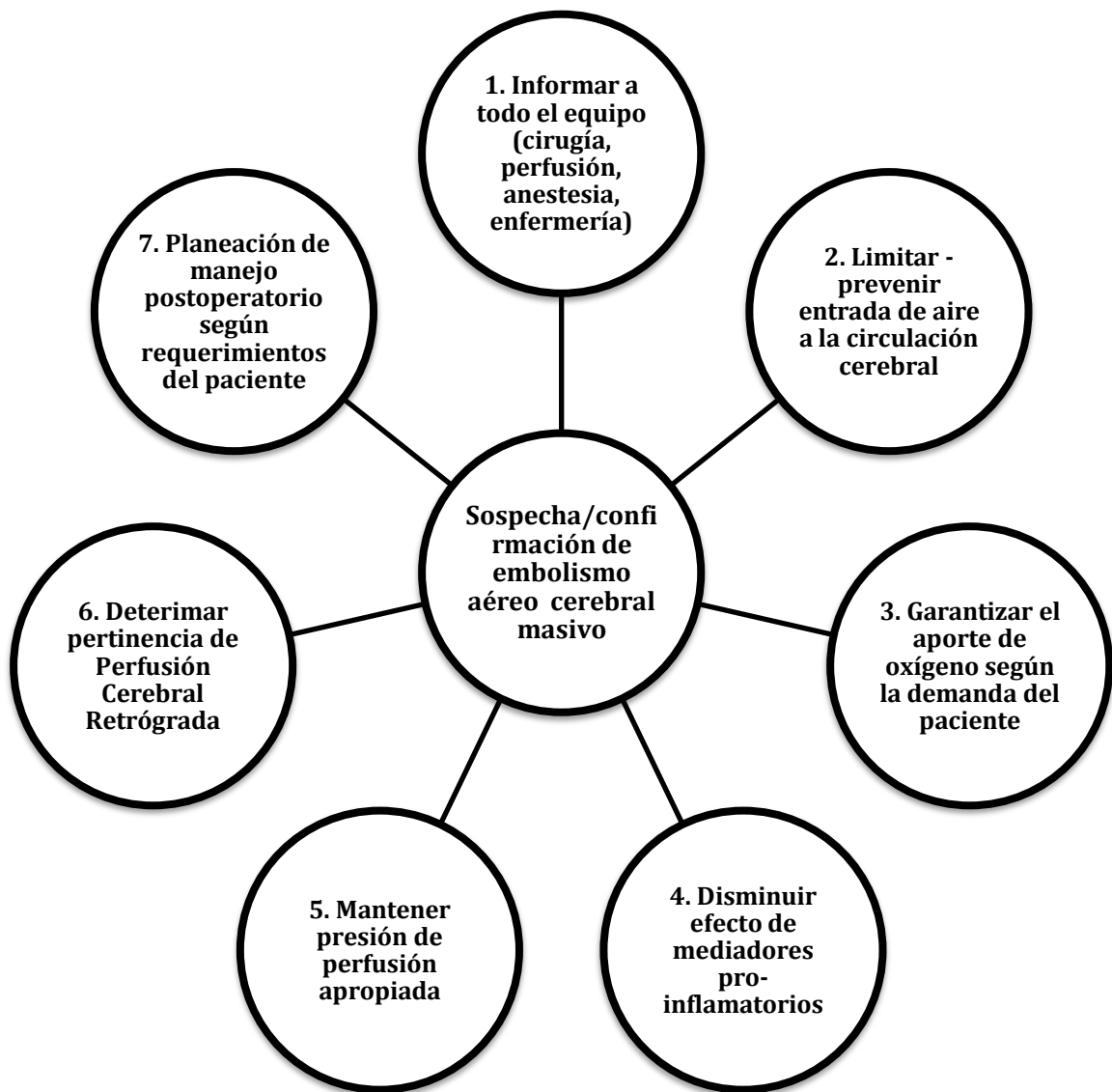


Figura 3. Propuesta de protocolo de manejo aéreo cerebral masivo durante circulación extracorpórea

10. Conclusiones

El embolismo aéreo masivo cerebral es sin duda un evento con serias complicaciones en cirugía cardiovascular, durante el bypass cardiopulmonar. Existe limitada evidencia acerca del impacto de intervenciones que reduzcan la mortalidad posterior al evento embólico transoperatorio. De no ser diagnosticado y manejado tempranamente sus efectos son devastadores e incluso fatales. Sin embargo, su ocurrencia deja importantes lecciones al equipo quirúrgico que lo enfrenta. La mejor estrategia de manejo para una complicación de estas características es su prevención. Sin embargo, es inminente que alguna vez nos veamos enfrentados a su ocurrencia pese a que se cumplan todas las estrategias preventivas. Es por esto que no se deben escatimar esfuerzos en estrategias costo efectivas para su detección temprana, y se debe establecer un protocolo de manejo claro, conciso y multimodal el cual debe ser implementado una vez se detecte la complicación. Es deber de cada equipo quirúrgico determinar cuáles estrategias se seguirán en caso de verse enfrentados a una complicación de esta magnitud.

Las limitaciones del estudio incluyen que no se cuenta con estudios de calidad alta para poder realizar un meta análisis contundente para cada intervención propuesta; Así mismo, se basa primariamente en estudios observacionales y en experiencias reportadas en la literatura a modo de reportes y series de caso. Dada la baja cantidad de estudios pertinentes, se considera que hay un campo de investigación listo a ser explorado, posiblemente inicialmente en modelos animales dada las limitaciones éticas, técnicas y metodológicas de un estudio intervencionista en humanos. Si bien la mayoría de las intervenciones propuestas por los autores no cuentan con estudios de alta calidad que soporten su uso, si presumen su efectividad según las bases fisiopatológicas del embolismo aéreo masivo y los posibles blancos terapéuticos para mejorar los desenlaces de los pacientes. A continuación se plantea la propuesta sugerida por los autores según la revisión de la literatura.

11. Referencias

1. Sahu MK, Ingole PR, Bisoi AK, Venugopal P. Successful management of a case of massive air embolism from cardiopulmonary bypass with retrograde cerebral perfusion in a child. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2006;20(1):80–1.
2. Lou S, Ji B, Liu J, Yu K, Long C. Generation, detection and prevention of gaseous microemboli during cardiopulmonary bypass procedure. *Int J Artif Organs*. 2011;34(11):1039–51.
3. Niyibizi E, Kembi GE, Lae C, Pignel R, Sologashvili T. Delayed hyperbaric oxygen therapy for air emboli after open heart surgery: case report and review of a success story. *J Cardiothorac Surg* [Internet]. 2016 Dec 5 [cited 2018 Jun 18];11(1):167. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27919270>
4. Guy TS, Kelly MP, Cason B, Tseng E. Retrograde cerebral perfusion and delayed hyperbaric oxygen for massive air embolism during cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* [Internet]. 2009 Dec 12 [cited 2018 Jun 18];8(April):382–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19064584>
5. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* [Internet]. 2015;4(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>
<http://www.systematicreviewsjournal.com/content/4/1/1>
Papers/M/Moher et al. 2015 - Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement.pdf
6. van der Zee MP, Koene BM, Mariani MA. Fatal air embolism during cardiopulmonary bypass: analysis of an incident and prevention measures. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;19(5):875–7.
7. Klein KU, Engelhard K. Perioperative neuroprotection. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2010;24(4):535–49.
8. Fischer GW, Stone ME. Cerebral air embolism recognized by cerebral oximetry.

Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2009;13(1):56–9.

9. Smith M. Shedding light on the adult brain: a review of the clinical applications of near-infrared spectroscopy. *Philos Trans R Soc A Math Phys Eng Sci.* 2011;
10. Scheeren TWL, Schober P, Schwarte LA. Monitoring tissue oxygenation by near infrared spectroscopy (NIRS): background and current applications. *J Clin Monit Comput* [Internet]. 2012;26(4):279–87. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10877-012-9348-y>
11. Murkin JM. NIRS: a standard of care for CPB vs. an evolving standard for selective cerebral perfusion? *J Extra Corpor Technol* [Internet]. 2009;41(1):11–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19361034> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4680225>
12. Haydin S, Onan B, Onan IS, Ozturk E, Iyigun M, Yeniterzi M, et al. Cerebral Perfusion During Cardiopulmonary Bypass in Children: Correlations Between Near-Infrared Spectroscopy, Temperature, Lactate, Pump Flow, and Blood Pressure. *Artif Organs.* 2013;37(1):87–91.
13. Qing M, Shim JK, Grocott HP, Sheng H, Mathew JP, MacKensen GB. The effect of blood pressure on cerebral outcome in a rat model of cerebral air embolism during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;142(2):424–9.
14. Gao W, Chen SR, Wu MY, Gao K, Li YL, Wang HY, et al. Methylprednisolone exerts neuroprotective effects by regulating autophagy and apoptosis. *Neural Regen Res.* 2016;11(5):823–8.
15. Shum-Tim D, Tchervenkov CI, Jamal AM, Nimeh T, Luo CY, Chedrawy E, et al. Systemic steroid pretreatment improves cerebral protection after circulatory arrest. *Ann Thorac Surg.* 2001;72(5):1465–72.
16. Schmitt KRL, Kern C, Berger F, Ullrich O, Hendrix S, Abdul-Khaliq H. Methylprednisolone attenuates hypothermia- and rewarming-induced cytotoxicity and IL-6 release in isolated primary astrocytes, neurons and BV-2 microglia cells.

Neurosci Lett. 2006;404(3):309–14.

17. Mukherji J, Hood RR, Edelstein SB. Overcoming challenges in the management of critical events during cardiopulmonary bypass. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;18(2):190–207.
18. Weiner MM, Wicker J, Fischer GW, Adams DH, Bronster D, Evans AS, et al. Early detection and treatment of an air embolism during cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2015;29(3):791–6.
19. Johnson CE, Faulkner SC, Schmitz ML, Drummond-Webb JJ. Management of potential gas embolus during closure of an atrial septal defect in a three-year-old. *Perfusion*. 2003;18(6):381–4.
20. Gregoric ID, Myers TJ, Kar B, Loyalka P, Reverdin S, La Francesca S, et al. Management of air embolism during HeartMate XVE exchange. *Texas Hear Inst J* [Internet]. 2007 [cited 2018 May 29];34(1):19–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17420788>
21. Yerlioglu ME, Wolfe D, Mezrow CK, Weisz DJ, Midulla PS, Zhang N, et al. The effect of retrograde cerebral perfusion after particulate embolization to the brain. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;110(5):1470–85.
22. Shrinivas VG, Sankarkumar R, Rupa S, Rupa S. Retrograde Cerebral Perfusion for Treatment of Air Embolism After Valve Surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* [Internet]. 2004 Mar 25 [cited 2018 Jun 21];12(1):81–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14977750>
23. Sanabria A, Rigau D, Rotaecche R, Selva A, Marzo-castillejo M. Sistema GRADE : metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica. 2015;47(9):48–55.
24. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an american college of chest physicians task force. *Chest* [Internet]. 2006 Jan [cited 2012 Jul 23];129(1):174–81. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16424429>

25. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. 2017. Available from: <https://www.wma.net/es/policias-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
26. Ministerio de Salud. Resolución 8430 de 1993. Minist Salud y Protección Soc República Colomb. 1993;1993(Octubre 4):1–19.
27. Shah J, Jiwa N, Mamdani N, Hill D. Venous and arterial air embolism: a rare phenomenon with fatal consequences. *BMJ Case Rep* [Internet]. 2016 Dec 5 [cited 2018 Jun 18];2016:bcr2016217550. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27920021>
28. Maddali M, Thomas E, Malik M. Air embolism during fontan operation. *Ann Card Anaesth* [Internet]. 2014 [cited 2018 Jun 18];17(3):229. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24994734>
29. Fouilloux V, Davey L, Van Arsdell GS, Honjo O. Foam formation and acute air emboli with the maquet paediatric Quadrox I: A word of caution. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* [Internet]. 2014 Jul [cited 2018 Jun 18];19(1):163–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24706171>
30. Matte GS, Kussman BD, Wagner JW, Boyle SL, Howe RJ, Pigula FA, et al. Massive air embolism in a Fontan patient. *J Extra Corpor Technol* [Internet]. 2011 Jun [cited 2018 Jun 18];43(2):79–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21848177>
31. Brito T, Pithan N, Martins G, Jessen B, Assumpção C, Porto T, et al. Case reports: hyperbaric oxygen therapy for the treatment of cerebral air embolism. *Undersea Hyperb Med*. 2011;38(3):207–12.
32. Gibson AJ, Davis FM. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of post cardiac surgical strokes - A case series and review of the literature. *Anaesth Intensive Care*. 2010;38(1):175–84.

33. Frenkel G, Birk E, Vidne B, Shukrun G, Bachar O, Katz Y, et al. A word of caution: Cerebral air emboli caused by tubing elastic recoil while performing low-flow antegrade cerebral perfusion in a low-birth-weight neonate. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2010 Feb [cited 2018 Jun 18];139(2):e25–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19660303>
34. Newcomb A, Frawley G, Fock A, Bennett M, d'Udekem Y. Hyperbaric Oxygenation in the Management of Cerebral Arterial Gas Embolism During Cavopulmonary Connection Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2008;22(4):576–80.
35. Neema PK, Pathak S, Varma PK, Manikandan S, Rathod RC, Tempe DK, et al. Systemic Air Embolization After Termination of Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2007;21(2):288–97.
36. Villacorta J, Kerbaul F, Collart F, Guidon C, Bonnet M, Guillen JC, et al. Perioperative cerebral ischaemia in cardiac surgery and BIS. *Anaesth Intensive Care*. 2005;33(4):514–7.
37. Kin N, Konstadt SN, Sato K, Hanaoka K. Reduction of Bispectral Index Value Associated with Clinically Significant Cerebral Air Embolism. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;
38. Gomes WJ, Strisiver DA, Penco AJF, Rampersad K, Angelini GD. Successful treatment of accidental air embolism in warm heart surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2003;11(1):68–9.
39. Yeh T, Austin EH, Sehic A, Edmonds HL. Rapid recognition and treatment of cerebral air embolism: The role of neuromonitoring. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126(2):589–91.
40. Huber S, Rigler B, Mächler HE, Metzler H, Smolle-Jüttner FM. Successful treatment of massive arterial air embolism during open heart surgery. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2000;69(3):931–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10750789>
41. Ziser A, Adir Y, Lavon H, Shupak A. Hyperbaric oxygen therapy for massive

arterial air embolism during cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;117(4):818–21.

42. Jones N, Howell C. Massive arterial air embolism during cardiopulmonary bypass: antegrade blood cardioplegia delivered by the pump: an accident waiting to happen. *Perfusion.* 1996;11:157–61.
43. Rozanski J, Szufladowicz M. Successful treatment of massive air embolism. *J Card Surg* [Internet]. 1994;9(4):430–2. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7949671
44. Kol S, Ammar R, Weisz G, Melamed Y. Hyperbaric oxygenation for arterial air embolism during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 1993;55(2):401–3.
45. Bayindir O, Paker T, Akpinar B, Bilal M, Nolens I, Wijers T, et al. A 58-Year-Old Man Had a Massive Air Embolism During Cardiopulmonary Bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1991;5(6):627–34.
46. Kumar AS, Jayalakshmi TS, Kale SC, Saxena BK, Singh V, Paul SJ. Management of massive air embolism during open heart surgery. *Int J Cardiol.* 1985;9(4):413–6.
47. Winter PM, Alvis HJ, Gage AA. Hyperbaric treatment of cerebral air embolism during cardiopulmonary bypass. *Jama.* 1971;215(11):1786–8.
48. Leach RM, Rees PJ, Wilmschurst P. Hyperbaric oxygen therapy Dangers of hyperbaric oxygen. *Br Med J.* 1998;317(0831):1140–3.
49. Antonelli C, Franchi F, Della Marta ME, Carinci A, Sbrana G, Tanasi P, et al. Guiding principles in choosing a therapeutic table for DCI hyperbaric therapy. *Minerva Anesthesiol.* 2009;75(3):151–61.
50. Martens S, Neumann K, Sodemann C, Deschka H, Wimmer-Greinecker G, Moritz A. Carbon Dioxide Field Flooding Reduces Neurologic Impairment After Open Heart Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(2):543–7.
51. Martens S, Dietrich M, Wals S, Steffen S, Wimmer-greinecker G, Moritz A.

Conventional carbon dioxide application does not reduce cerebral or myocardial damage in open heart surgery. *Ann Thorac Surg*. 2001;72:1940–4.

52. Murkin JM, Newman SP, Stump DA, Blumenthal JA. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 1995;59(5):1289–95.
53. Tovar EA, Del Campo C, Borsari A, Webb RP, Dell JR, Weinstein PB. Postoperative management of cerebral air embolism: gas physiology for surgeons. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 1995;60(4):1138–42. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7574975
54. Kurusz M, Butler BD, Katz J, Conti VR. Air embolism during cardiopulmonary bypass. *Perfusion* [Internet]. 1995 Nov [cited 2018 Jun 21];10(6):361–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8747895>
55. Muth CM, Shank E. Gas embolism. *N Engl J Med*. 2000;342(7):476–82.
56. Mitnacht AC, Rodriguez-Diaz C. Multimodal neuromonitoring in pediatric cardiac anesthesia. *Ann Card Anaesth* [Internet]. 2014 [cited 2018 Sep 28];17(1):25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24401298>
57. Saidi N, Murkin JM. Applied Neuromonitoring in Cardiac Surgery: Patient Specific Management. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 2005 Mar 17 [cited 2018 Sep 28];9(1):17–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15735841>
58. Murkin JM. Applied Neuromonitoring and Improving CNS Outcomes. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 2005 Jun 17 [cited 2018 Sep 28];9(2):139–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15920638>
59. Moerman A, Meert F, De Hert S. Cerebral near-infrared spectroscopy in the care of patients during cardiological procedures: a summary of the clinical evidence. *J Clin Monit Comput* [Internet]. 2016 Dec 8 [cited 2018 Jun 19];30(6):901–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26449691>

60. Taillefer M-C, Denault AY. Cerebral near-infrared spectroscopy in adult heart surgery: systematic review of its clinical efficacy. *Can J Anesth Can d'anesthésie* [Internet]. 2005 Jan [cited 2018 Jun 19];52(1):79–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15625262>
61. Urbanski PP, Lenos A, Kolowca M, Bougioukakis P, Keller G, Zacher M, et al. Near-infrared spectroscopy for neuromonitoring of unilateral cerebral perfusion. *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2013;43(6):1140–4.
62. Chan MJ, Chung T, Glassford NJ, Bellomo R. Near-Infrared Spectroscopy in Adult Cardiac Surgery Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* [Internet]. 2017 Aug [cited 2018 Jun 20];31(4):1155–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28800981>
63. Grocott HP. Pharmacologic neuroprotection: the search continues. *J Extra Corpor Technol* [Internet]. 2007;39(4):296–301. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18293824> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4680702>
64. Demir T, Demir H, Tansel T, Kalko Y, Tireli E, Dayioglu E, et al. Influence of Methylprednisolone on Levels of Neuron-Specific Enolase in Cardiac Surgery: A Corticosteroid Derivative to Decrease Possible Neuronal Damage. *J Card Surg* [Internet]. 2009 Jul [cited 2018 Jul 27];24(4):397–403. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19583607>
65. Krüger T, Hoffmann I, Blettner M, Borger MA, Schlensak C, Weigang E. Intraoperative neuroprotective drugs without beneficial effects? Results of the german registry for acute aortic dissection type a (GERAADA). *Eur J Cardio-thoracic Surg*. 2013;44(5):939–46.
66. Nussmeier NA, Arlund C, Slogoff S. Neuropsychiatric complications after cardiopulmonary bypass: cerebral protection by a barbiturate. *Anesthesiology* [Internet]. 1986 Feb [cited 2018 Sep 21];64(2):165–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3946803>
67. Zhou R, Yang Z, Tang X, Tan Y, Wu X, Liu F. Propofol protects against focal

cerebral ischemia via inhibition of microglia-mediated proinflammatory cytokines in a rat model of experimental stroke. *PLoS One*. 2013;8(12):1–12.

68. Adembri C, Venturi L, Pellegrini-Giampietro DE. Neuroprotective effects of propofol in acute cerebral injury. *CNS Drug Rev*. 2007;13(1080–563X (Print)):333–51.
69. Salameh A, Dhein S, Dähnert I, Klein N. Neuroprotective strategies during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Int J Mol Sci*. 2016;17(11).
70. Grogan K, Stearns J, Hogue CW. Brain protection in cardiac surgery. *Anesth Clin* [Internet]. 2008;26(3):521–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2607116/pdf/nihms71288.pdf>
71. Nathan HJ, Wells GA, Munson JL, Wozny D. Neuroprotective Effect of Mild Hypothermia in Patients Undergoing Coronary Artery Surgery With Cardiopulmonary Bypass. *Circulation* [Internet]. 2001;104(suppl 1):I-85-I-91. Available from: <http://circ.ahajournals.org/lookup/doi/10.1161/hc37t1.094710>
72. Bergeron EJ, Mosca MS, Aftab M, Justison G, Reece TB. Neuroprotection strategies in aortic surgery. *Cardiol Clin*. 2017;35(3):453–65.
73. Malik N, Claus PL, Illman JE, Kligerman SJ, Moynagh MR, Levin DL, et al. Air embolism: diagnosis and management. *Future Cardiol* [Internet]. 2017 Jul [cited 2018 Jun 21];13(4):365–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28644058>
74. Thom SR. Functional inhibition of leukocyte B2 integrins by hyperbaric oxygen in carbon monoxide-mediated brain injury in rats [Internet]. Vol. 123, *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1993. p. 248–56. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0027521312&partnerID=40&md5=43526ab5537edb3c2d34ca8837a09614>
75. Blanc P, Boussuges A, Henriette K, Sainty J, Deleflie M. Iatrogenic cerebral air embolism: Importance of an early hyperbaric oxygenation. *Intensive Care Med*. 2002;28(5):559–63.

12. Anexos

12.1. Anexo 1.

Formato de recolección de información

1. Información general
a. Investigador que realiza la extracción de datos:
b. Fecha:
c. Identificación del estudio
i. Número de registro:
ii. Autor
iii. Título
iv. Citación
v. Tipo de publicación
vi. País de publicación
vii. Fuente de financiación
2. Características del estudio
a. Objetivos del estudio
b. Diseño del estudio
c. Criterios de inclusión y exclusión
d. Procedimientos de reclutamiento (aleatorización, ciego)
3. Características de los participantes
a. Número de participantes
b. Edad
4. Intervención/ Intervenciones
5. Total de pacientes completaron seguimiento
6. Desenlace o resultados

12.2. Anexo 2.

Estrategia de búsqueda final

Términos de búsqueda	Resultados
Embolism, Air[Mesh] AND Cardiac Surgical Procedures[Mesh]	118
("Embolism, Air"[Mesh] AND "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Neuroprotection"[Mesh] AND ((Case Reports[ptyp] OR Clinical Study[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Clinical Trial, Phase I[ptyp] OR Clinical Trial, Phase II[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb] OR Review[ptyp]) AND "loattrfull text"[sb] AND ("1995/01/01"[PDAT] : "2018/12/31"[PDAT]) AND (English[lang] OR Spanish[lang]))	0
Embolism, Air[Mesh] AND "Neuroprotection"[Mesh] AND ((Case Reports[ptyp] OR Clinical Study[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Clinical Trial, Phase I[ptyp] OR Clinical Trial, Phase II[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb] OR Review[ptyp]) AND "loattrfull text"[sb] AND ("1995/01/01"[PDAT] : "2018/12/31"[PDAT]) AND (English[lang] OR Spanish[lang]))	0
("Embolism, Air"[Mesh]) AND "Hypothermia, Induced"[Mesh]	5
("Embolism, Air"[Mesh]) AND "Circulatory Arrest, Deep Hypothermia Induced"[Mesh]	4
("Embolism, Air"[Mesh]) AND "Cardiopulmonary Bypass"[Mesh]	76
("Embolism, Air"[Mesh]) AND "Spectroscopy, Near-Infrared"[Mesh]	1
("Embolism, Air"[Mesh]) AND "Echocardiography, Transesophageal"[Mesh]	17
("Embolism, Air"[Mesh]) AND "Consciousness Monitors"[Mesh]	0
Consciousness Monitors[Mesh] AND "Neuroprotection"[Mesh] AND ((Clinical Study[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Clinical Trial,	0

Phase I[ptyp] OR Clinical Trial, Phase II[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb] OR Review[ptyp] OR Case Reports[ptyp]) AND "loattrfull text"[sb] AND ("1995/01/01"[PDAT] : "2018/12/31"[PDAT]) AND (English[lang] OR Spanish[lang]))	
("Spectroscopy, Near-Infrared"[Mesh]) AND "Neuroprotection"[Mesh]	0
("Cognitive Dysfunction"[Mesh]) AND "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]	14
("Embolism, Air"[Mesh]) AND "Cognitive Dysfunction"[Mesh]	0
("Steroids"[Mesh]) AND "Neuroprotection"[Mesh]	6
("Embolism, Air"[Mesh]) AND "Steroids"[Mesh]	4
("Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Neuroprotection"[Mesh]	2
("Cardiopulmonary Bypass"[Mesh]) AND "Neuroprotection"[Mesh]	0
("Circulatory Arrest, Deep Hypothermia Induced"[Mesh]) AND "Neuroprotection"[Mesh]	1
("Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Spectroscopy, Near-Infrared"[Mesh]	58
("Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Consciousness Monitors"[Mesh]	16
("Consciousness Monitors"[Mesh]) AND "Neuroprotection"[Mesh]	0
("Cognitive Dysfunction"[Mesh]) AND "Consciousness Monitors"[Mesh]	0
("Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Cognitive Dysfunction"[Mesh]	10
((("Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]) AND "complications" [Subheading] AND ((Clinical Study[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp] OR Clinical Trial, Phase I[ptyp] OR Clinical Trial, Phase II[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Controlled Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic[sb]) AND full text[sb] AND ("1995/01/01"[PDat] : "2018/12/31"[PDat]) AND (English[lang] OR Spanish[lang])))) AND "air embolism"	5

((("air embolism") AND "cardiopulmonary bypass") AND "cardiopulmonary bypass/adverse effects")	20
retrograde cerebral perfusion Sort by: Best Match Filters: Clinical Study; Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Controlled Clinical Trial; Meta-Analysis; Multicenter Study; Practice Guideline; Randomized Controlled Trial; Systematic Reviews; Full text; Publication date from 1995/01/01 to 2018/12/31; English; Spanish	35
((((((((((((((("Embolism, Air"[Mesh]) OR "Brain Ischemia"[Mesh]) OR "Brain Injuries"[Mesh]) AND "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Cardiopulmonary Bypass"[Mesh]) AND "intravenous anesthetics"))))))))	2
(((((((((("Embolism, Air"[Mesh]) OR "Brain Ischemia"[Mesh]) OR "Brain Injuries"[Mesh]) AND "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Cardiopulmonary Bypass"[Mesh]) AND "Postoperative Complications"[Mesh]) AND "Mortality"[Mesh]	11
((("Embolism, Air"[Mesh]) AND "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Neuroimaging"[Mesh]	28
((("Embolism, Air"[Mesh]) AND "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Cerebrovascular Circulation"[Mesh]	14
((("Embolism, Air"[Mesh]) AND "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Mortality"[Mesh]	13
((("Intracranial Embolism"[Mesh]) AND "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Cardiopulmonary Bypass"[Mesh]) AND "Mortality"[Mesh]	5
((("Embolism, Air"[Mesh]) AND "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Cardiopulmonary Bypass"[Mesh]) AND "Circulatory Arrest, Deep Hypothermia Induced"[Mesh]	5
((("Embolism, Air"[Mesh]) AND "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Cardiopulmonary Bypass"[Mesh]) AND "Perfusion/methods"[Mesh]	4
((("Embolism, Air"[Mesh]) AND "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Cardiopulmonary Bypass"[Mesh]) AND "Perfusion/methods"[Mesh]	4
((("Embolism, Air"[Mesh]) AND "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Cardiopulmonary Bypass"[Mesh]) AND "Hypothermia"[Mesh]	0

((("Embolism, Air"[Mesh]) AND "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Cardiopulmonary Bypass"[Mesh]) AND "Circulatory Arrest, Deep Hypothermia Induced"[Mesh]	5
((("Embolism, Air"[Mesh]) AND "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Cardiopulmonary Bypass"[Mesh]) AND "Steroids"[Mesh]	0
(("Embolism, Air"[Mesh]) AND "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Mannitol"[Mesh]	0
(("Embolism, Air"[Mesh]) AND "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Mortality"[Mesh]	13
((("Intracranial Embolism"[Mesh]) AND "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Cardiopulmonary Bypass"[Mesh]) AND "Mortality"[Mesh]	5
(("Embolism, Air"[Mesh]) AND "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Cerebrovascular Circulation"[Mesh]	18
(("Embolism, Air"[Mesh]) AND "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Neuroprotection"[Mesh]	0
(("Embolism, Air"[Mesh]) AND "Cardiac Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Neuroimaging"[Mesh]	20
'air embolism' AND 'heart surgery' AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim) AND ('case report'/de OR 'case study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical protocol'/de OR 'clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'human'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de) AND ('article'/it OR 'review'/it)	91
'air embolism' AND 'induced hypothermia' AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim) AND ('case report'/de OR 'case study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical protocol'/de OR 'clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'human'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de) AND ('article'/it OR 'review'/it)	7
'air embolism' AND 'deep hypothermic circulatory arrest' AND ([adult]/lim	5

OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim) AND ('case report'/de OR 'case study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical protocol'/de OR 'clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'human'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de) AND ('article'/it OR 'review'/it)	
'air embolism' AND 'cardiopulmonary bypass' AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim) AND ('case report'/de OR 'case study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical protocol'/de OR 'clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'human'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de) AND ('article'/it OR 'review'/it)	115
'air embolism' AND 'near infrared spectroscopy' AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim) AND ('case report'/de OR 'case study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical protocol'/de OR 'clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'human'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de) AND ('article'/it OR 'review'/it)	2
'air embolism' AND 'transesophageal echocardiography' AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim) AND ('case report'/de OR 'case study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical protocol'/de OR 'clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'human'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de) AND ('article'/it OR 'review'/it)	190
'air embolism' AND 'consciousness monitor'	0
'consciousness monitor' AND 'neuroprotection'	0
'near infrared spectroscopy' AND 'neuroprotection'	100
'near infrared spectroscopy' AND 'neuroprotection' AND ([adult]/lim OR	12

[aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim) AND ('case report'/de OR 'case study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical protocol'/de OR 'clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'human'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de) AND ('article'/it OR 'review'/it)	
'cognitive defect' AND 'heart surgery' AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim) AND ('case report'/de OR 'case study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical protocol'/de OR 'clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'human'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de) AND ('article'/it OR 'review'/it)	183
'air embolism' AND 'cognitive defect' AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim) AND ('case report'/de OR 'case study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical protocol'/de OR 'clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'human'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de) AND ('article'/it OR 'review'/it)	6
'steroid' AND 'neuroprotection' AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim) AND ('case report'/de OR 'case study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical protocol'/de OR 'clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'human'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de) AND ('article'/it OR 'review'/it)	83
'air embolism' AND 'steroid' AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim) AND ('case report'/de OR 'case study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical protocol'/de OR 'clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'human'/de OR 'major clinical study'/de OR	15

'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de) AND ('article'/it OR 'review'/it)	
'heart surgery' AND 'neuroprotection' AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim) AND ('case report'/de OR 'case study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical protocol'/de OR 'clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'human'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de) AND ('article'/it OR 'review'/it)	42
'cardiopulmonary bypass' AND 'neuroprotection' AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim) AND ('case report'/de OR 'case study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical protocol'/de OR 'clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'human'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de) AND ('article'/it OR 'review'/it)	86
'deep hypothermic circulatory arrest' AND 'neuroprotection' AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim) AND ('case report'/de OR 'case study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical protocol'/de OR 'clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'human'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de) AND ('article'/it OR 'review'/it)	41
'heart surgery' AND 'near infrared spectroscopy' AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim) AND ('case report'/de OR 'case study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical protocol'/de OR 'clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'human'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de) AND ('article'/it OR 'review'/it)	85

'heart surgery' AND 'consciousness monitor' AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim) AND ('case report'/de OR 'case study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical protocol'/de OR 'clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'human'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de) AND ('article'/it OR 'review'/it)	1
'cognitive defect' AND 'consciousness monitor' AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim) AND ('case report'/de OR 'case study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical protocol'/de OR 'clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'human'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de) AND ('article'/it OR 'review'/it)	1
'heart surgery' AND 'cognitive defect' AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim) AND ('case report'/de OR 'case study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical protocol'/de OR 'clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'human'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de) AND ('article'/it OR 'review'/it)	183
'heart surgery' AND 'complication' AND 'air embolism' AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim) AND ('case report'/de OR 'case study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical protocol'/de OR 'clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'human'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de) AND ('article'/it OR 'review'/it)	67
'air embolism' AND 'cardiopulmonary bypass' AND 'adverse event' AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim) AND ('case report'/de OR 'case study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical protocol'/de OR 'clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR	3

'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'human'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de) AND ('article'/it OR 'review'/it)	
('air embolism' OR 'brain ischemia' OR 'brain injury') AND 'heart surgery' AND 'cardiopulmonary bypass' AND 'intravenous anesthetic agent'	3
('air embolism' OR 'brain ischemia' OR 'brain injury') AND 'heart surgery' AND 'cardiopulmonary bypass' AND 'intravenous anesthetic agent' AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim) AND ('case report'/de OR 'case study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical protocol'/de OR 'clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'human'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de) AND ('article'/it OR 'review'/it)	0
('air embolism' OR 'brain ischemia' OR 'brain injury') AND 'heart surgery' AND 'cardiopulmonary bypass' AND 'postoperative complication' AND 'mortality'	18
('air embolism' OR 'brain ischemia' OR 'brain injury') AND 'heart surgery' AND 'cardiopulmonary bypass' AND 'postoperative complication' AND 'mortality' AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim) AND ('case report'/de OR 'case study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical protocol'/de OR 'clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'human'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de) AND ('article'/it OR 'review'/it)	4
'air embolism' AND 'heart surgery' AND 'neuroimaging' AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim) AND ('case report'/de OR 'case study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical protocol'/de OR 'clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'human'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR	2

'retrospective study'/de) AND ('article'/it OR 'review'/it)	
'air embolism' AND 'heart surgery' AND 'brain circulation' AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim) AND ('case report'/de OR 'case study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical protocol'/de OR 'clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'human'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de) AND ('article'/it OR 'review'/it)	1
'air embolism' AND 'heart surgery' AND 'mortality' AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim) AND ('case report'/de OR 'case study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical protocol'/de OR 'clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'human'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de) AND ('article'/it OR 'review'/it)	11
'brain embolism' AND 'heart surgery' AND 'cardiopulmonary bypass' AND 'mortality' AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim) AND ('case report'/de OR 'case study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical protocol'/de OR 'clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'human'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de) AND ('article'/it OR 'review'/it)	5
'air embolism' AND 'heart surgery' AND 'cardiopulmonary bypass' AND 'deep hypothermic circulatory arrest'	5
'air embolism' AND 'heart surgery' AND 'cardiopulmonary bypass' AND 'deep hypothermic circulatory arrest' AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim) AND ('case report'/de OR 'case study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical protocol'/de OR 'clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'human'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective	0

study'/de) AND ('article'/it OR 'review'/it)	
'air embolism' AND 'heart surgery' AND 'cardiopulmonary bypass' AND ([adult]/lim OR [aged]/lim OR [middle aged]/lim OR [very elderly]/lim OR [young adult]/lim) AND ('case report'/de OR 'case study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical protocol'/de OR 'clinical trial'/de OR 'comparative study'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'human'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'prospective study'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'retrospective study'/de) AND ('article'/it OR 'review'/it)	30
Air embolism AND Cardiac Surgery	1
Cerebral air embolism	2
Intracranial embolism and cardiac surgery	20
Steroids and cardiac surgery	68
(brain ischemia and cardiac surgery	31
Air embolism AND heart surgery	2
Air embolism AND cardiopulmonary bypass	2
Cardiopulmonary bypass AND complications AND air embolism	0
Hyperbaric oxygen therapy AND air embolism	0
air embolism AND treatment AND cardiac surgery	4
Total	2066