

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
FACULTAD DE MEDICINA
FUNDACION CARDIOINFANTIL – INSTITUTO DE CARDIOLOGIA
Departamento de Anestesiología**

**COMPARACION DE DOS TECNICAS ANESTESICAS CON LA PRODUCCION
DE METABOLITOS DE ESTRÉS EN LACTANTES LLEVADOS A CIRUGIA
CARDIACA.**

**PRESENTADO POR:
Carlos Miguel Santacruz E.
FELLOW ANESTESIA CARDIOTORACICA**

**TUTORES:
Dr. Ismael Rincón Franco – Asesor Temático
Dr. Félix Montes – Asesor Metodológico**

**Bogotá, Mayo de 2009.
CONTENIDO**

1. INTRODUCCION Y JUSTIFICACIÓN

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

3. MARCO TEORICO

3.1 RESPUESTA AL ESTRES

3.2 RESPUESTA INFLAMATORIA EN CIRUGIA CARDIACA

3.3 METABOLITOS DE ESTRES

3.4 CORTISOL Y GLUCOSA

3.5 OPIOIDES

3.6 HIPERGLICEMIA Y LESION NEUROLOGICA

4. PREGUNTA DE INVESTIGACION

5. HIPOTESIS

6. METODOLOGIA

6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

6.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

6.2.1 Criterios de inclusión

6.2.1 Criterios de exclusión

6.2.3 Protocolo de realización del estudio

6.3 CALCULO DE LA MUESTRA

6.4 CONTROL DE SESGOS

7. ASPECTOS ETICOS

8. PLAN DE ANALISIS

9. ANALISIS

9.1 ANALISIS UNIVARIADO

9.2 DESENLACES

9.3 ANALISIS BIVARIADO

10. DISCUSION Y CONCLUSIONES

11. BIBLIOGRAFIA

COMPARACION DE DOS TECNICAS ANESTESICAS CON LA PRODUCCION DE METABOLITOS DE ESTRÉS EN LACTANTES LLEVADOS A CIRUGIA CARDIACA.

RESUMEN

A través del tiempo las técnicas anestésicas basadas en opioides y especialmente en fentanyl han sido las más frecuentemente utilizadas en cirugía cardiaca pediátrica con circulación extracorpórea (CEC). La población pediátrica y en especial los niños menores de 10 kilos de peso tienen mayor susceptibilidad a las complicaciones postoperatorias, una de las razones para esta especial susceptibilidad es la respuesta al estrés y la reacción inflamatoria sistémica que desencadena la CEC en estos pacientes. La utilización de nuevos opioides (Remifentanil) más potentes, puede tener un impacto importante en la disminución del estrés metabólico desencadenado por la cirugía cardiaca.

Mediante un estudio de cohortes realizado con los pacientes menores de 10 kilogramos de peso llevados a cirugía cardiaca con CEC se expusieron a dos diferentes técnicas anestésicas: la técnica "tradicional" basada en Fentanyl y otra basada en Remifentanil, se midieron las covariables que pudieran provocar altos niveles de estrés metabólico y se tomaron niveles basales y postoperatorios de tres metabolitos relacionados con el estrés (Lactato, Glucosa y Cortisol).

Los resultados del estudio muestran grupos comparables en las mediciones basales de metabolitos de estrés y características clínicas, además de una relación, estadísticamente significativa, entre una menor producción de glucosa durante la CEC en los pacientes que son anestesiados con infusiones de remifentanil, los demás metabolitos no tuvieron relación con la técnica anestésica.

Estos resultados abren caminos para la realización de estudios clínicos con el objetivo de establecer terapéuticas que permitan la disminución de la morbi-mortalidad asociada a cirugía cardiaca.

Palabras claves: Circulación extracorpórea pediátrica, estrés metabólico, glucosa, cortisol, lactato.

ABSTRACT

The anesthetic techniques based in opioids, especially fentanyl, have been frequently used across time for pediatric cardiac surgery, pediatric population and specially the child less than 10 kilos are particularly susceptible to postoperative complications, the reason for this particular susceptibility is the stress response and the systemic inflammatory response consequence of the extracorporeal circulation. Recently introduced opioids like remifentanyl, more potent than fentanyl, could impact these patients reducing the stress response secondary to cardiac surgery and extracorporeal circulation.

We designed a cohorts study with patients less than 10 kilos exposed to two different anesthetics techniques, the "traditional" fentanyl based technique versus the remifentanyl based. Factor that could alter the stress hormones preoperative were distributed equally in the two groups. We measured three metabolites (lactate, glucose and cortisol) before and after the extracorporeal circulation resulting in comparable groups and a difference in the glucose concentration between the two groups demonstrating a reduction in the glucose production in the remifentanyl group.

These results could be used like a reference point for the design of experimental studies that could establish therapeutic guides and reduction in complication and mortality.

COMPARACION DE DOS TECNICAS ANESTESICAS CON LA PRODUCCION DE METABOLITOS DE ESTRÉS EN LACTANTES LLEVADOS A CIRUGIA CARDIACA.

1. INTRODUCCION Y JUSTIFICACIÓN

Actualmente existe evidencia clara para demostrar la relación entre los altos niveles de estrés metabólico y el pobre desenlace postoperatorio en cirugía, medido por el aumento de complicaciones, morbilidad y la mortalidad postoperatoria.^{1,2} La efectividad de los opioides en la disminución del dolor intra y postoperatorio ha sido demostrada así como el aumento de las complicaciones postoperatorias y la estancia hospitalaria asociadas al mal control del dolor perioperatorio en cirugía cardiaca.^{3,4}

Dosis diferentes de opioides impactan de forma distinta en la liberación las hormonas de estrés, como lo presentan Duncan et al al corroborar que dosis de 2 mcg/kg de fentanyl mas isoflurano no suprimieron la respuesta del cortisol, la glucosa, las catecolaminas y la respuesta hemodinámica a diferencia de dosis de 25 mcg/Kg o superiores mas isoflurano, en el periodo pre bypass.⁵

Los niños que van a cirugía cardiaca tienen mayores complicaciones que los adultos, de éstas gran parte están relacionadas con compromiso hemodinámico, alteraciones de la coagulación e infecciones postoperatorias, todas a su vez, vinculadas con la repuesta metabólica.⁶

Como muestran diferentes estudios, existe una conexión clara entre los marcadores bioquímicos de estrés y la respuesta clínica de los pacientes sometidos a cirugía cardiaca: complicaciones postoperatorias, mortalidad, tiempo de ventilación mecánica, estancia en la Unidad de Cuidado Intensivo (UCI) y estancia hospitalaria.^{7,8}

El remifentanyl tiene algunas características especiales en su comportamiento farmacocinético y farmacodinámico en niños, muestra una depuración ultrarápida, como en los adultos, su vida media de eliminación no cambia con la edad, lo que contrasta con el resto de los opioides, por ejemplo el Fenatnyl, cuyo metabolismo

cambia con la edad haciéndose más posible la acumulación en los extremos de la vida.⁹

En niños menores de 5 años sometidos a cirugía cardiaca la infusión de remifentanyl de 1.0 mcg/Kg/min y mayores han probado suprimir el incremento de la glucosa y la taquicardia asociada con el periodo prebypass⁵

Las técnicas anestésicas basadas en Fentanyl han sido utilizadas desde 1960, año en que se introdujo a la práctica clínica y desde ese momento ha sido especialmente preferido para procedimientos de cirugía cardiaca debido a su gran estabilidad cardiovascular a su vez el Remifentanil, un opioide que fue introducido al mercado en 1996, por sus características farmacodinámicas podría presentar algunas ventajas, frente a la técnica "tradicional": es 2 a 3 veces más potente que el fentanyl, y ha demostrado inducir una mayor disminución de la respuesta metabólica como lo evidencia el estudio aleatorizado publicado por Winterhalter M. donde se comparó una infusión continua de remifentanil contra bolos de fentanyl y la producción de metabolitos de estrés en paciente llevados a revascularización miocárdica encontrando una atenuación de los metabolitos de estrés en el grupo de remifentanil. Los metabolitos medidos incluían cortisol, norepinefrina, C3, C5, hormona antidiuretica y factor de necrosis tumoral.¹⁰

Después de buscar en la literatura actual no ha sido encontrada ninguna publicación que demuestre que este mismo proceso se produce también en los niños y mucho menos en lactantes, que constituyen un grupo especialmente vulnerable al estrés metabólico. Tampoco se conocen datos de la respuesta al estrés en los pacientes en quienes se administra remifentanil durante el periodo *postbypass* en cirugía pediátrica cardiaca. Esta constituye la principal justificación para la realización del estudio, planteando así la posibilidad de una mayor y más profunda inhibición de la cadena de eventos que representa el estrés metabólico con el uso de remifentanil y del cual los metabolitos (p. ej lactato o cortisol) son una representación cuantitativa. Si se logra demostrar esta mayor inhibición, este podría ser el inicio de una serie de estudios que logren introducir cambios en la técnica anestésica que lleven a mejores resultados clínicos en la población pediátrica que va a ser sometido a cirugía cardiaca.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Establecer si existen diferencias en la producción de metabolitos de estrés comparando la técnica anestésica basada en fentanyl contra la técnica basada en remifentanil en lactantes llevados a cirugía con circulación extracorpórea.

2.2 OBJETIVO SECUNDARIO

- Determinar dentro de los generadores de estrés metabólico pre o intraoperatorios (hipoperfusión, falla cardíaca, hipoxemia, sepsis, tipo de procedimiento, tiempo de circulación extracorpórea) el más fuertemente relacionado con la generación de metabolitos de estrés en la población incluida en el estudio.

3. MARCO TEORICO

3.1 RESPUESTA AL ESTRES

En general se considera que la respuesta al estrés es el conjunto reacciones a cualquier injuria (P. ej cirugía o bypass cardiopulmonar) que tiene efectos hemodinámicos e inmunológicos a través de mediadores del sistema nervioso central y endocrino. Los neonatos y los niños responden ante situaciones de estrés con alteraciones de la homeostasis de la glucosa, acidosis metabólica, retención de sodio y agua, catabolismo y degradación de proteínas y lipólisis.¹¹ La respuesta neuroendocrina al estrés se activa a través de diferentes vías neuronales que transcurren en los cordones posteriores de la medula espinal hasta el hipotálamo, es allí donde las diferentes técnicas anestésicas pueden influir, modulando los efectos neuroendocrinos, mediante el bloqueo de estas vías

(analgesia), además de producir pérdida de la conciencia y por lo tanto reduciendo el estrés psíquico.

Las consecuencias de bloquear o no la respuesta metabólica al estrés han sido estudiadas comparando pacientes llevados a cirugía con diferentes niveles de atenuación de estrés metabólico y midiendo los resultados clínicos de las diferentes estrategias.

Los primeros reportes encontrados son dos estudios aleatorizados controlados, el primero de ellos comparaba anestesia con N₂O/O₂ y curare con y sin fentanyl en neonatos llevados a ligadura de Ductus Arterioso Persistente (DAP), además de un estudio en neonatos llevados a procedimientos de cirugía general anestesiados con halotano con o sin fentanyl y demostraron que dosis de este opioide de 10 a 15 µg/Kg eran suficientes para disminuir la respuesta hemodinámica a la intubación orotraqueal.¹² Sin embargo, es importante anotar que los efectos hemodinámicos al estrés pueden ser suprimidos por efectos directos sobre el miocardio y el tono muscular de los anestésicos y que esto no necesariamente disminuye las consecuencias neuroendocrinas del estrés conservando características como el catabolismo y la retención de agua y sodio.

En estudios posteriores se midieron desenlaces clínicos relacionados con el uso de grandes dosis de opioides. Así, Anand y Hickey compararon técnicas con altas dosis de sufentanil contra halotano y morfina en 45 neonatos llevados a cirugía cardíaca con hipotermia profunda con bypass cardiopulmonar y reportaron, no solo, mayor atenuación de la respuesta metabólica en el grupo de sufentanil sino además menor morbilidad y mortalidad en este grupo.¹³

El periodo de bypass cardiopulmonar tiene características especiales: Produce activación de el sistema de coagulación, una importante respuesta metabólica similar a la observada en los Síndromes de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) y que ha sido denominando Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica

Post Bypass o SIRAB por sus siglas en ingles. Algunos de los iniciadores de esta respuesta son el contacto de la sangre con el recubrimiento de la tubería de la bomba de circulación extracorpórea además de los efectos de la circulación no pulsátil, las fuerzas de cizallamiento, la microembolización y los periodos de hipoperfusión frecuentes durante la circulación extracorporea. Así también, la anestesia tiene características especiales durante este periodo, diferentes técnicas no han podido demostrar una disminución efectiva de las consecuencias al estrés, esto secundario a otros mecanismos de inicio del estrés (como los ya descritos) diferentes a la incisión quirúrgica conocido como fase aguda y que se encuentra relacionada con la liberación de citoquinas proinflamatorias.^{13, 14, 15}

La respuesta al estrés después de cirugía cardiaca ha sido valorada por cambios en las concentraciones de hormonas adrenales, cortisol, glucosa y lactato, y han sido reducidas por el efecto de opioides, estas también se han vinculado con aumento en la incidencia de sepsis, y enterocolitis necrotizante postoperatoria.¹⁶

3.2 RESPUESTA INFLAMATORIA EN CIRUGIA CARDIACA

Clínicamente la respuesta inflamatoria al bypass se manifiesta con reducción de la función pulmonar, disminución de la *compliance*, disminución en los índices de oxigenación, y necesidad de ventilación mecánica prolongada. La disfunción cardiovascular está dada por aumento en las necesidades de inotrópicos, estas manifestaciones ocurren en más del 50% de los niños llevados a cirugía cardiaca, además 3-7% de los niños tendrá disfunción renal o hepática, la disfunción neurológica se puede apreciar hasta en un 30% de los pacientes.¹⁷

3.3 METABOLITOS DE ESTRES

El ácido l-láctico se produce a partir del piruvato a través de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH). El lactato se produce constantemente durante el metabolismo y sobre todo durante el ejercicio. El estrés metabólico produce

grandes elevaciones de este metabolito. El índice de eliminación depende de varios factores, como por ejemplo: transportadores monocarboxilatos, concentración de LDH y capacidad oxidativa en los tejidos. La concentración de lactatos en la sangre usualmente es de 1 o 2 mmol/l en reposo, pero puede aumentar hasta 20 mmol/l durante el estrés.¹⁸

El aumento de la concentración de lactato ocurre generalmente cuando la demanda de energía en tejidos sobrepasa la disponibilidad de oxígeno en sangre. Bajo estas condiciones la piruvato deshidrogenasa no alcanza a convertir el piruvato a acetil-CoA lo suficientemente rápido y el piruvato comienza a acumularse. Esto generalmente inhibiría la glucólisis y reduciría la producción de Adenosín trifosfato, si no fuera por que la LDH reduce el piruvato a lactato, pudiéndose correlacionar los niveles de lactato con el aumento en el requerimiento energético celular asociadoa desabastecimiento de oxigeno para continuar el ciclo de Krebs.^{16, 18,19}

3.4 CORTISOL Y GLUCOSA

El cortisol es el principal glucocorticoide secretado por la corteza suprarrenal humana y el esteroide más abundante en la sangre periférica. En el hombre, estudios cinéticos de la conversión del colesterol libre del plasma en cortisol han demostrado que prácticamente todo el cortisol secretado deriva del colesterol circulante en condiciones basales y como resultado de la estimulación aguda la adrenocorticotropina (ACTH). La secreción de cortisol está determinada por el índice de secreción de ACTH por parte de la adenohipófisis bajo la estimulación del factor de liberación de corticotropina (CRF) procedente del hipotálamo.^{20, 21}

El índice de secreción de ACTH representa el balance entre las influencias estimuladoras del sistema nervioso central (como dolor o disminución de la perfusión). La disminución del cortisol plasmático produce un aumento en la secreción de ACTH, y un ascenso inhibe la secreción. Sin embargo, pueden

producirse variaciones diarias de los niveles de ACTH en el plasma. Esta secreción puede comenzar a concentración cero de cortisol en plasma o a una alta concentración de cortisol o ACTH. ²¹

En el hombre, el índice de secreción basal de ACTH se ha calculado en unos 10µg/día y la concentración plasmáticas entre las 6 y las 9 de la mañana en 20-100 pg/ml. En sujetos que tienen un ciclo sueño-vigilia normal, los niveles plasmáticos son el resultado de una serie de episodios secretorios distintos y son más elevados entre las 6 y las 9 de la mañana, para descender lentamente a continuación hasta alcanzar valores próximos a cero cerca de medianoche. Durante estos episodios, el índice de secreción de cortisol puede variar hasta 10 veces. ²²

El efecto metabólico del cortisol sobre el metabolismo de la glucosa es su capacidad para estimular la gluconeogénesis hepática; incrementando su velocidad hasta seis veces. Esto se debe a que el complejo enzimático que se requiere para convertir aminoácidos en glucosa se incrementan en las células hepáticas; como resultado de la activación de la transcripción de DNA en el núcleo de las células hepáticas. Además el cortisol moviliza aminoácidos de los tejidos extrahepáticos, principalmente de músculo. Como consecuencia se dispone de más aminoácidos en el plasma para entra el incremento en la velocidad de gluconeogénesis y la reducción moderada de la velocidad de consumo de la glucosa en las células son dos factores que elevan la glucemia. ²³ El incremento de la concentración de glucosa en sangre en ocasiones puede ser de 50% ó más sobre el basal. ²⁴

3.5 OPIOIDES

Un opioide es un agente con propiedades analgésicas que se une a receptores opioides situados principalmente en el SNC y en el tracto gastrointestinal, y puede

ser agonista puro, agonista parcial, agonista-antagonista, dependiendo del receptor específico al cual se une y a su actividad sobre este.²⁵

Existen tres tipos de receptores opioides: mu, kappa y delta, pero es probable que existan varios subtipos. Constituidos por una cadena proteica con siete segmentos transmembrana, asociados a proteínas G. Los receptores opioides reciben señales de las encefalinas, endorfinas y opioides, las consecuencias inmediatas de la activación de estos receptores consisten en una reducción de la actividad neuronal mediante la disminución del umbral de excitabilidad. Esto se debe a la inhibición de la adenilatociclasa con la consecuente apertura de canales de potasio y el cierre de canales de calcio. Las acciones a nivel celular son mediadas por segundos mensajeros cuya activación produce diferentes modificaciones en la activación celular así como cambios en la actividad genética neuronal.²⁶ Dentro de los segundos mensajeros se encuentran: La fosfolipasa A2, el incremento en la actividad de la MAP kinasa.^{25, 26}

El receptor tipo mu tiene una alta afinidad para los opioides producen analgesia, aumento del tono muscular, oliguria, depresión respiratoria y dependencia física. La morfina se une principalmente a este receptor. Se han identificado dos subtipos de receptores mu: el mu1, de alta afinidad a la morfina y el remifentanil con una relación de 1:1000 y que se encuentra principalmente en el sistema nervioso central, y el mu2, de baja afinidad a la morfina, descrito en el sistema nervioso periférico.²⁷

El remifenatnil, el fentanyl y la morfina son clasificados como agonistas puros y fundamentalmente activan receptores mu. En consecuencia producen analgesia espinal y supraespinal, euforia, depresión respiratoria, miosis, náuseas y vómitos, estreñimiento y aumento de la presión de vías biliares.²⁸

Los efectos son dependientes de la dosis y la analgesia que ejercen se debe a depresión de los mecanismos de transmisión aferente del dolor, a nivel del asta posterior de la médula espinal, del tronco cerebral y del cerebro límbico, afectando

no sólo la transmisión nerviosa específica de la sensibilidad nociceptiva sino también la asociación afectiva con el dolor.²⁹

El remifentanil, introducido al mercado en 1996 es un opioide con alta afinidad por los receptores μ_1 , químicamente es clasificado como ester y es esta la razón de su más notable característica, la vida media ultracorta, ya que es metabolizado en el plasma por esterasas plasmáticas independiente de la función renal o hepática, lo que le otorga una vida media contexto sensitiva de 4 minutos aun después de 4 horas de infusión.³⁰

En la literatura mas reciente encontramos descripciones del uso clínico de remifentanil demostrando ventajas y siendo seguro para sedación en uci, analgesia y anestesia obstétrica, neurocirugía, y cirugía torácica.^{31, 32, 33, 34} En pacientes pediátricos y neonatos donde se destaca su perfil farmacoinético único por su eliminación ultrarapida, y su alta potencia (2 a 3 veces mayor que el fentanyl) lo cual lo convierte en el único opioide realmente predecible según algunas publicaciones.³⁵

3.6 HIPERGLICEMIA Y LESION NEUROLOGICA

Los niveles elevados de glucosa se han relacionado con el agravamiento de las lesiones neurológicas isquémicas (evento frecuente durante el bypass cardiopulmonar pediátrico) especialmente en modelos animales.^{36, 37}

Aunque no existen datos concluyentes, existe una adecuada base fisiológica para soportar que cifras superiores a 250 mg/dL sean deletéreas especialmente cuando se asocian a otras comorbilidades o estados de hipoperfusión.³⁸

4. PREGUNTA DE INVESTIGACION:

¿Existe disminución sobre la producción de metabolitos de estrés al utilizar técnicas anestésicas basadas en Remifentanil contra Fentanyl en los pacientes

menores de 10 kilos que van a ser sometidos a cirugía con circulación extracorpórea?

5. HIPOTESIS:

HIPOTESIS 1:

Los lactantes (menores de 10 kilos) llevados a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea e infusiones de remifentanyl (μ_1) tienen una disminución en la producción de hormonas relacionadas con el estrés comparados con aquellos en quienes se usa fentanyl (μ_2).

Ho: $\mu_1 \geq \mu_2$

Hi : $\mu_1 < \mu_2$

HIPOTESIS 2:

La diferencia (Δ) en la producción de metabolitos es menor en los pacientes con infusiones de remifentanyl llevados a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea

Ho: $\Delta\mu_1 \leq \Delta\mu_2$

Hi: $\Delta\mu_1 > \Delta\mu_2$

6. METODOLOGIA

6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de cohortes.

Nota: A pesar de que el diseño ideal para responder esta pregunta es un estudio experimental, este no se realizó debido a las normas de la universidad del Rosario respecto a este tipo de diseños.

6.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes pediátricos con diagnóstico de cardiopatía que serán llevados a manejo quirúrgico con circulación extracorpórea en la Fundación Cardioinfantil–Instituto de Cardiología.

6.2.1 Criterios de inclusión

Pacientes llevados a cirugía cardiovascular que requieran circulación extracorpórea

Peso menor de 10 kg

6.2.2 Criterios de exclusión

-Cambios en el plan quirúrgico intraoperatorio que eliminen la necesidad de circulación extracorpórea

-Pacientes en quienes la recolección de muestras haya fallado por razones técnicas o por no toma de la muestra en el periodo de tiempo estipulado.

-Pacientes en quienes no se logre una muestra arterial después de 15 minutos de iniciada la infusión de remifentanyl por cualquier razón p.Ej: dificultad en la canalización arterial.

-Utilización de medicamentos que puedan alterar las hormonas de estrés. No se recogieron los pacientes en quienes se utilizó inductores intravenosos o corticoides.

6.2.3 Protocolo de realización del estudio

Previa presentación y autorización por el comité de ética de la Fundación Cardioinfantil así como autorización del departamento de epidemiología de la Universidad del Rosario se recolectaron los datos de los pacientes que fueron

llevados a cirugía cardíaca (programada o urgente) y circulación extracorpórea, fueron analizados para extraer los datos relevantes de la historia clínica, **(i) Generadores de estrés metabólico** previo a cirugía donde (hipoerfusión, Ventilación mecánica, Sepsis, falla cardíaca, edema pulmonar) **(ii) Tipo de procedimiento**, clasificados como de bajo, mediano y alto riesgo **(iii) Peso**, tomado en kilogramos y dividido en tercio así: menores de 3 kg, de 3kg a 5 kg y mayores de 5 kg.

Una vez se inició la monitoria y la inducción anestésica las dosis de remifentanyl se ajustaron según el criterio de cada anesthesiólogo, y se consignaron los medicamentos utilizados durante el periodo previo (Inductor, corticoide etc...). Una vez inducido el paciente, la intubación orotraqueal se realizó con el relajante muscular de escogencia por el anesthesiólogo según las necesidades del caso.

Se tomaron muestra de gases arteriales (muestra que se toma usualmente en los pacientes, previo al inicio de la circulación extracorpórea) y fue llamada muestra 1 en el análisis de resultados. De esta se extrajeron los valores de lactato (mmol/L) y la glucosa en sangre (mg/dL) los cuales son cuantificados en todas las muestras de gases arteriales tomadas en salas de cirugía. En caso de falla en la obtención de la muestra (falla del equipo, no calibración etc...) el paciente fue retirado del estudio. De esta sangre arterial se envió en tubo seco al laboratorio clínico para la cuantificación del cortisol.

Una vez terminado el periodo de bypass cardiopulmonar en los siguientes cinco minutos se tomó nueva muestra de sangre arterial para análisis de gases y electrolitos (muestra usualmente tomada a los pacientes después de la circulación extracorpórea) esta muestra fue llamada muestra No 2 en el análisis de los resultados. Nuevamente se envió parte de la sangre para cuantificar cortisol y se tomaron los valores de glucosa y lactato.

Durante el desarrollo de la cirugía no se realizaron intervenciones, excepto la cuantificación de la dosis de remifentanyl usada, que se obtuvo directamente de la bomba de infusión (total infundido en ml) así como el tiempo total de infusión hasta el momento en que se recolectó la muestra No2

A continuación se extrajeron del record anestésico las variables intraoperatorias a analizar **(iv) tiempo de circulación extracorpórea**, también se anotaron otros medicamentos utilizados especialmente inductores **anestésicos o corticoides**, sus dosis y momento de aplicación desde el inicio de la infusión fueron señalados.

6.3 CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

A pesar de que existen algunas referencias bibliográficas donde cuantifica el aumento del cortisol, el lactato y la glucosa durante el periodo de circulación extracorpórea en estos artículos no se aclara la técnica anestésica utilizada durante los procedimientos, además de encontrarse referencias solamente para adultos. Por lo anterior decidimos tomar un grupo piloto de 10 pacientes previos a la recolección de la muestra en los cuales se utilizó la técnica “tradicional” basada en fentanyl. Se determinaron el promedio de aumento de los metabolitos y se calculo el tamaño de muestra para obtener un error tipo I de 0,05 y un error tipo II de 0,2 (80%).

Se encontró el número de muestra para los tres metabolitos obteniendo el más alto para la glucosa con un promedio después de la intervención de 208 mg/dL con una desviación estándar de 55 obteniendo así una muestra de 30 pacientes, este fue el numero que se tomó como objetivo en la recolección.

6.4 CONTROL DE SESGOS

Aunque por tratarse de un diseño (estudio de cohortes o comparativo por grupos prospectivo) en donde no se realizó aleatorización los grupos fueron comparables en sus niveles de metabolitos previos a cirugía y así mismo se repartieron en

grupos comparables según las características recogidas como posibles inductores de sesgo: (i) Generadores de estrés metabólico previo a cirugía (ii) Tipo de procedimiento (iii) Peso. (iv) Duración de la circulación extracorpórea

7. ASPECTOS ETICOS:

La información fue extraída de la historia clínica y de muestras de laboratorio que son tomadas rutinariamente, por lo tanto no requirió de intervención, toma de muestras adicionales o aumento del volumen de sangre de las muestras, los padres y el paciente fueron informados de la realización del estudio y se firmó consentimiento informado en todos los casos.

No hubo cambios en la técnica anestésica o intervenciones que aumentaran el riesgo de los pacientes que ingresaron al estudio.

Las muestras y resultados fueron numerados y procesados en el laboratorio sin otros datos como nombre, antecedentes o patología del paciente

El comité de ética de la Fundación Cardioinfantil autorizó la realización del protocolo así como la Oficina de Investigaciones de la Universidad del Rosario

8. PLAN DE ANALISIS

Se realizó el análisis univariado, las variables continuas fueron evaluadas con la prueba de Shapiro – Wilk y expresadas según esta evaluación como media \pm desviación estándar o medianas con los rangos máximo y mínimo; las variables categóricas fueron expresadas en como frecuencias absolutas y relativas. Se realizó el análisis bivariado por grupo de tratamiento, las variables continuas se compararon con la prueba t de Student pareada (previa evaluación de las varianzas) o prueba de medianas, las variables categóricas se compararon con el test de Fisher.

Una p a dos colas menor a 0.05 fue considerada diferencia significativa, se reportan los intervalos de confianza del 95%. El análisis de los datos se realizó en Stata/SE 1

9. RESULTADOS

9.1 ANALISIS UNIVARIADO

Treinta y dos pacientes ingresaron al estudio. Todos los pacientes menores de 10 kilogramos, que fueron estratificados en 3 subgrupos por peso, los cuales se observan en la tabla 1.

Tabla 1. Peso de los pacientes por estratos

Subgrupo de peso	No	%
Menores de 2 Kg	8	25
2 – 5 Kg.	14	43,8
5 – 10 Kg.	10	31,2
Total	32	100

En la tabla 2 se observan los tipos de procedimiento a los cuales fueron sometidos los pacientes, y en la tabla 3 se observa el tipo de estrés metabólico previo a los procedimientos.

Tabla 2. Frecuencia del tipo de procedimiento realizado

Tipo de Procedimiento	NO	%
CIRUGIA DE BAJO RIESGO	13	40,6
CIRUGIA DE RIESGO INTERMEDIO	12	37,5
CIRUGIA DE REISGO ALTO	7	21,9
Total	32	100

Tabla 3. Tipo de estrés preoperatorio

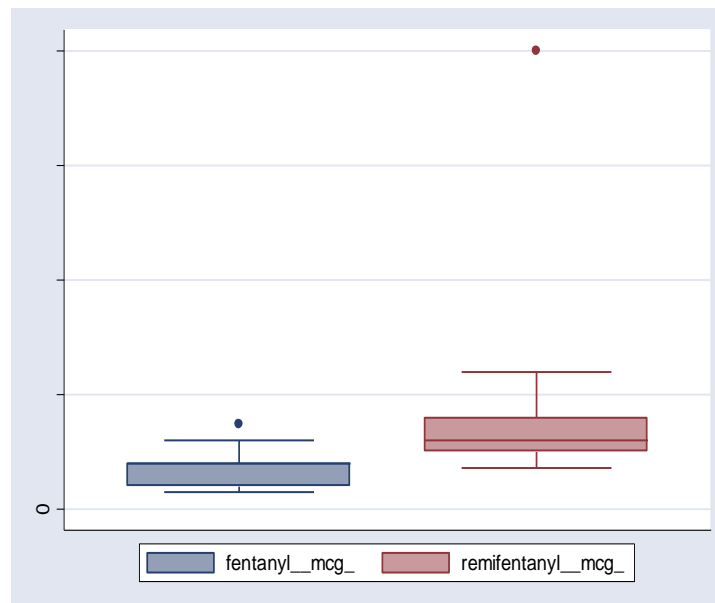
TIPO DE ESTRÉS	No.	%
SIN ESTRÉS	22	68,8
ESTADO DE HIPOPERFUSION	1	3,1
EDEMA PULMONAR, FALLA CARDIACA	9	28,1
Total	32	100

En la tabla 4 se observa la distribución de los pacientes por grupo de tratamiento anestésico, y en la figura 1 las dosis de anestésico.

Tabla 4. Grupos de tratamiento

GRUPO DE TRATAMIENTO	No	%
Fentanyl	15	45,9
Remifentanyl	17	53,1
Total	32	100

Figura1. Dosis en miligramos de anestésico por grupo de tratamiento



El promedio de dosis de fentanyl administrado fue de $367,1 \pm 159,5$ mcg, la mediana de dosis administrada de remifentanyl fue de 600 mcg (360 – 4000).

Todos los procedimientos fueron realizados con circulación extracorpórea, en la tabla 5 se observa el tiempo de circulación extracorpórea estratificado.

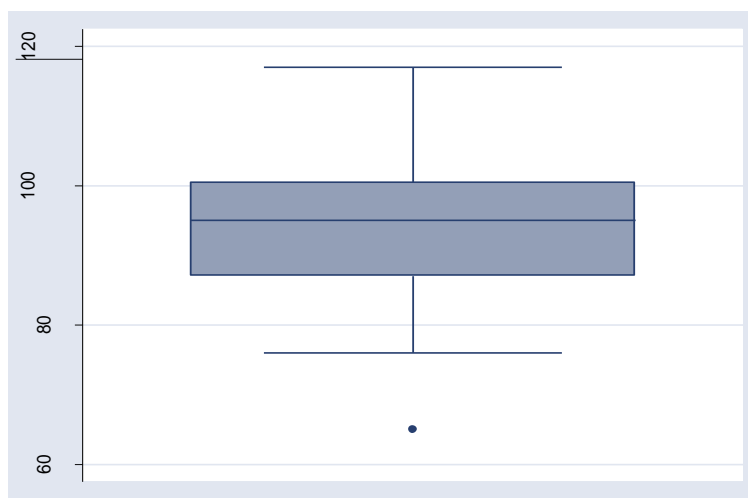
Tabla 5. Tiempo de Circulación extracorpórea estratificado

TIEMPO DE CEC	No	%
MENOR DE 30 MIN	5	15,6
30 – 60 MIN	17	53,1
60 – 90 MIN	7	21,9
90 – 120 MIN	3	9,4
Total	32	100

Hasta la mitad de los pacientes del estudio tuvieron tiempos de CEC entre 30 – 60 minutos.

En la figura 2, 3 y 4 se observan la distribución de los valores de glicemia, lactato y cortisol obtenidos antes del procedimiento.

Figura 2. Distribución de los valores de glicemia preoperatoria en mg/dl



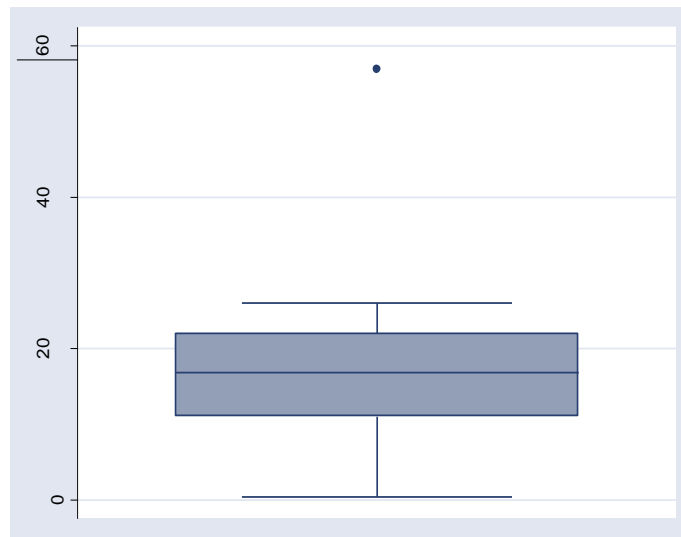
El promedio de glucosa fue de $93,6 \pm 11.5$ mg/dl (65 – 117), se observa un valor extremo de 65 mg/dl.

Figura 3. Distribución de los valores de Lactato preoperatorio en mmol/l



La mediana de lactato fue de 1.1 mmol/l, (0.4 – 3), se observan dos valores extremos 2.5 y 3 mmol/l.

Figura 4. Distribución de los valores de cortisol preoperatorio en mcg/dl

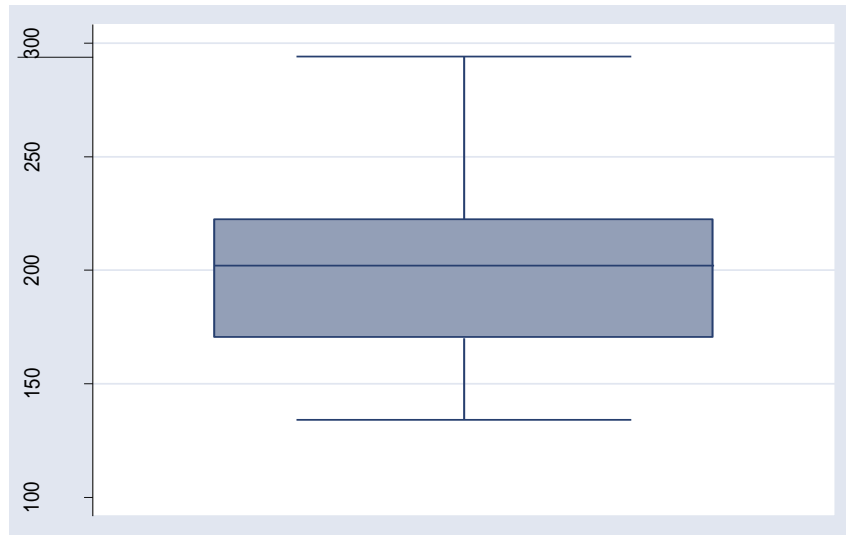


La mediana de cortisol fue de 16,8 mcg/dl (0.4 – 56.9), se observa un valor extremo 56.9 mcg/dl.

9.2 DESENLACES

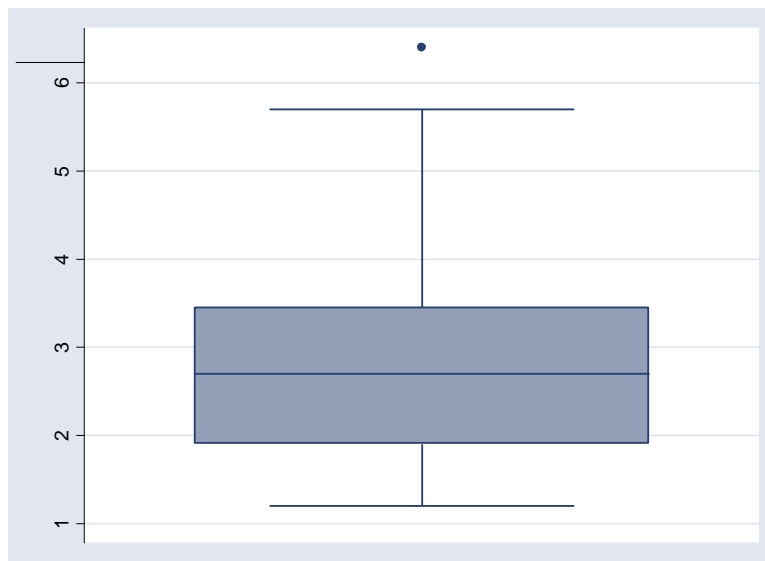
En la figura 5, 6 y 7 se observan la distribución de los valores de glicemia, lactato y cortisol obtenidos después del procedimiento

Figura 5. Distribución de los valores de glicemia postoperatoria en mg/dl



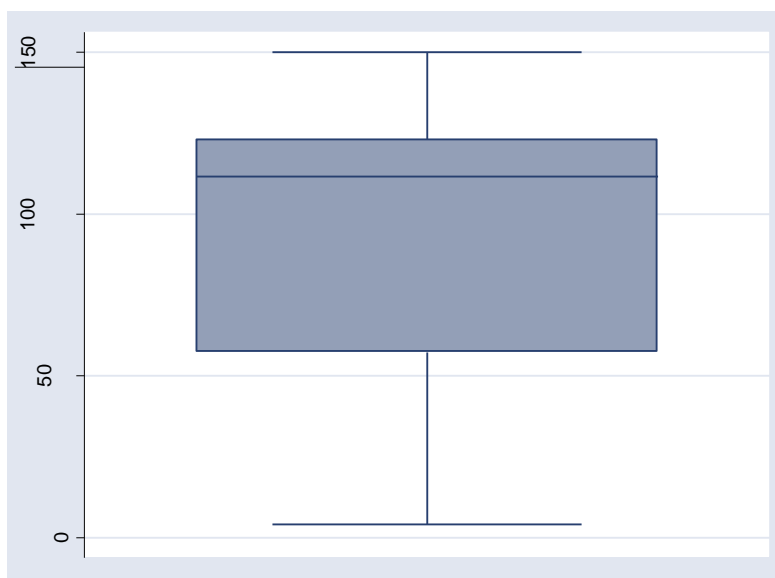
El promedio de glicemia fue de $204 \pm 43,8$ md/dl (134 – 294).

Figura 6. Distribución de los valores de Lactato postoperatorio en mmol/l



La mediana de lactato fue de 2,7 mmol/l, (1,2 – 6,4), se observa un valor extremo 6,4 mmol/l.

Figura 7. Distribución de los valores de cortisol postoperatorio en mcg/dl



El promedio de cortisol fue de 97,2 ±39,8 mcg/dl (4 – 150).

9.3 ANALISIS BIVARIADO

Se realizó el analisis bivariado teniendo en cuenta los dos grupos de tratamiento. En la tabla 6 se observan las características evaluadas.

Tabla. 6. Frecuencia observada de las covariables por grupo de tratamiento

VARIABLE	REMIFENTANYL no= 15	FENTANYL no= 17	P=
PESO no (%)			
MENORES DE 2 KG	3 (20)	5 (29,4)	
2 – 5 KG	7 (46,7)	7 (41,2)	0.8
5 -10 KG	5 (33,3)	5 (29,4)	

ESTRÉS PREVIO no (%)			
SIN ESTRÉS		13 (86,7)	8 (52,9)
ESTADO HIPOPERFUSION		0	1 (5,9)
EDEMA PULMONAR, FALLA CARDIACA		2 (13,3)	7 (41,2)
			0.08
TIPO DE PROCEDIMIENTO no (%)			
BAJO RIESGO		6 (40)	7 (41,2)
RIESGO INTERMEDIO		6 (40)	6 (35,3)
ALTO RIESGO		3 (20)	4 (23,5)
			0.9
DURACION DE LA CEC no (%)			
MENOR DE 30 MIN		2 (13,3)	3 (17,7)
30 – 60 MIN		8 (53,3)	9 (52,9)
60 – 90 MIN		3 (20,1)	4 (23,5)
90 – 120 MIN		2 (13,3)	1 (5,9)
			0.9

En la tabla 7 se describen los resultados preoperatorios de la glucosa plasmática, el lactato y el cortisol por grupo de tratamiento, y en las figura 8, 9 y 10 se observan respectivamente, la distribución de las mediciones.

Tabla 7. Resultado de las mediciones de metabolitos preoperatoria por grupo de tratamiento

VARIABLE	REMIFENTANYL no= 15	FENTANYL no= 17	P=
GLUCOSA			
mg/dl	94,7 ± 11,6	92,7 ± 11,7	0.64 Ic (-6.5 -10.4)
Media ±DE			
Lactato mmol/l			
Mediana	1.1 (0.4 – 3)	1.2 (0.4 – 2.5)	0.62
Cortisol mcg/dl			
Mediana	14,9 (3.1 – 23)	19,5 (0.4 – 56.9)	0.2

Figura 8. Distribución de valores de glicemia preoperatoria por grupo de tratamiento

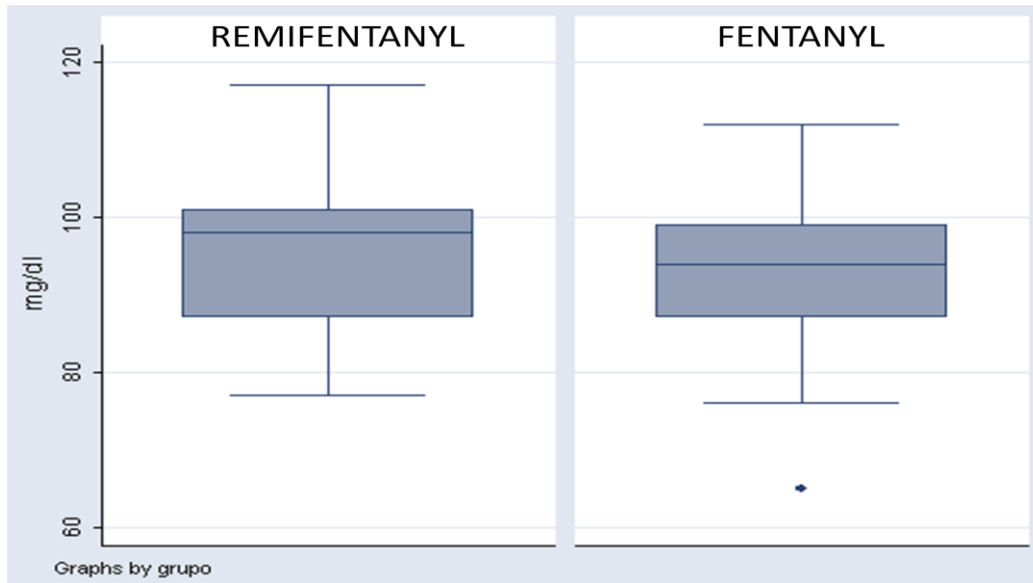


Figura 9. Distribución de valores de lactato preoperatorio por grupo de tratamiento

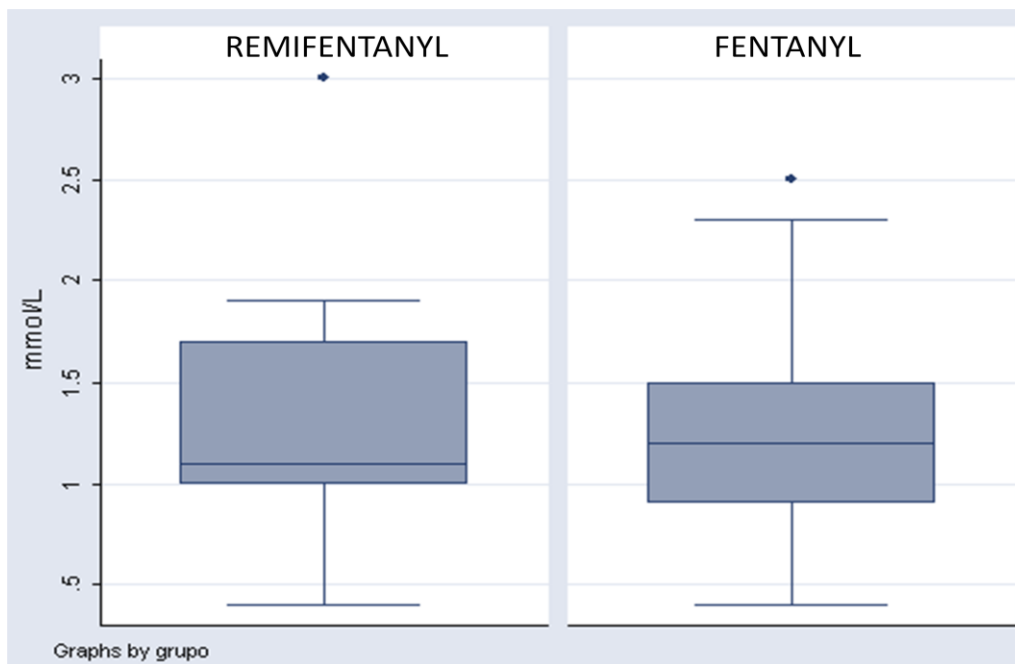
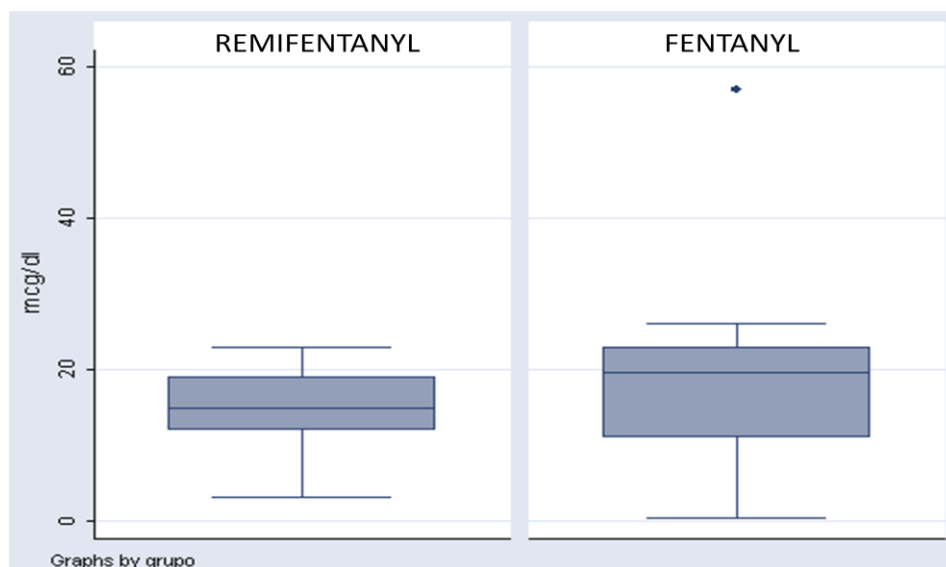


Figura 10. Distribución de valores de cortisol preoperatorio por grupo de tratamiento



En la tabla 8 se presentan los valores obtenidos de glucosa, lactato y cortisol en el postoperatorio por grupo de tratamiento.

Tabla 8. Valores de glicemia, lactato y cortisol en el postoperatorio por grupo de tratamiento

VARIABLE	REMIFENTANYL no= 15	FENTANYL no= 17	P (IC 95%)
GLUCOSA mg/dl			0.31
Media \pm DE	195 \pm 46,4	211,7 \pm 41,3	(-47.4 -15,9)
Lactato mmol/l			0.82
Mediana	2,5 (1.2 – 5.6)	2.8 (1.3 – 6.4)	
Cortisol mcg/dl			0.9
Media \pm DE	97,9 \pm 34,3	96.9 \pm 43.7	(-42.5 - 44,4)

En las figuras 11, 12 y 13 se observa la distribución respectiva de los valores de glicemia, lactato y cortisol postoperatorio por grupo de tratamiento

Figura 11. Distribución de valores de glicemia postoperatoria por grupo de tratamiento



Figura 12. Distribución de valores de lactato postoperatoria por grupo de tratamiento

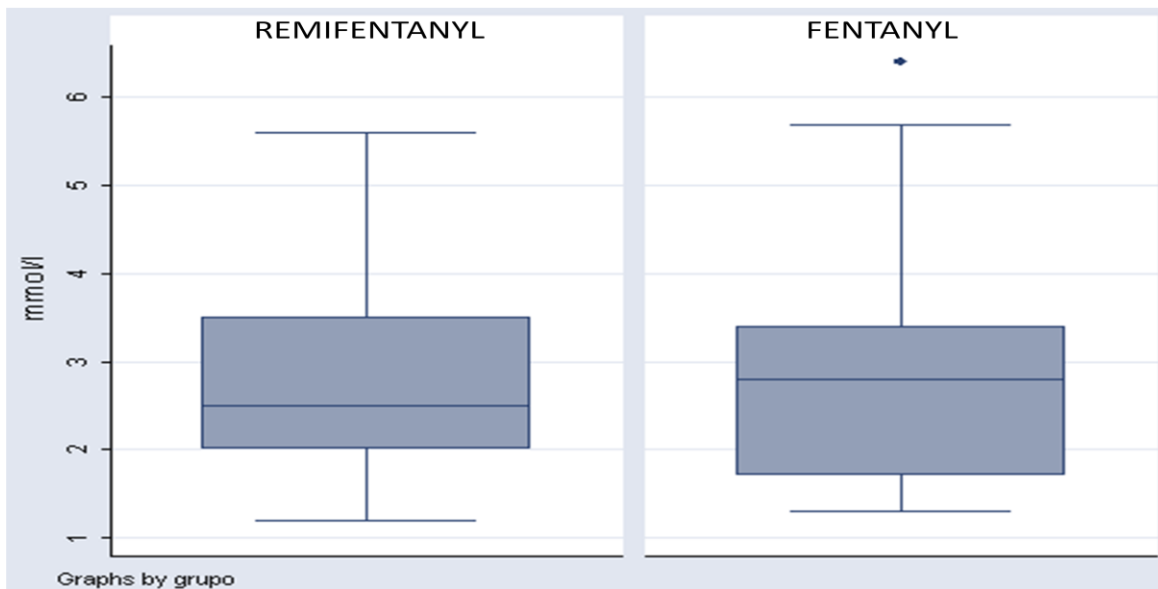
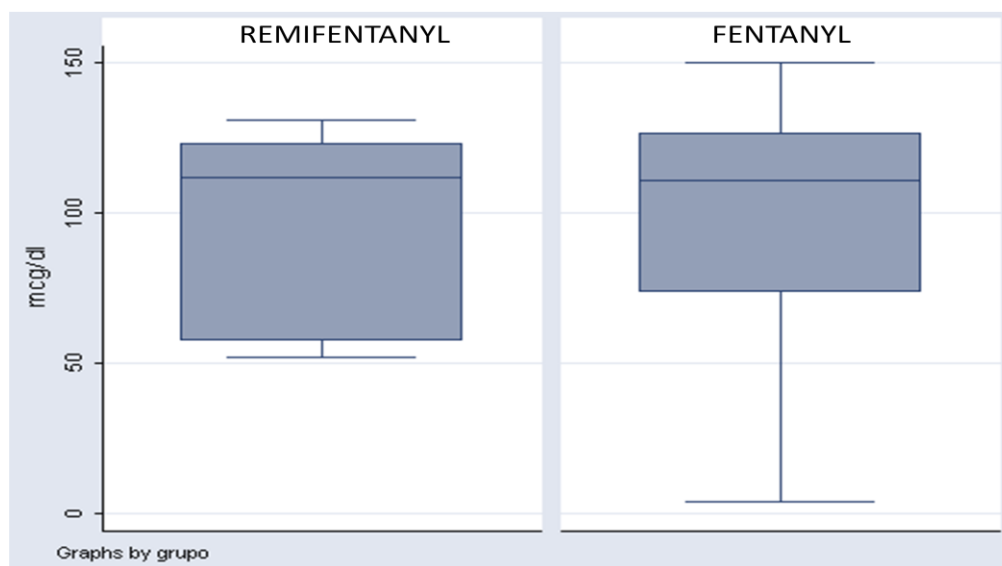


Figura 13. Distribución de valores de cortisol preoperatorio por grupo de tratamiento



En la tabla 9, 10 y 11 se observan las diferencias obtenidas entre las mediciones preoperatoria y postoperatoria de glucosa, lactato y cortisol por grupo de tratamiento

Tabla 9. Diferencia de glicemia pre y postoperatoria por grupo de tratamiento

VARIABLE	REMIFENTANYL no= 15	FENTANYL no= 17	Diferencia (IC 95%)	P para la diferencia
GLUCOSA mg/dl Media \pm DE	101.3 \pm 11,7	119 \pm 10.3	17,7 \pm -3,9 (9,8 -25,6)	0.0001

Tabla 10. Diferencia de lactato pre y postoperatorio por grupo de tratamiento

VARIABLE	REMIFENTANYL no= 15	FENTANYL no= 17	P de la diferencia de mediana
Lactato mmol/l Mediana	1.3 (0.3 – 3.8)	1.6 (0.2 – 4.9)	0.54

Tabla 9. Diferencia de cortisol pre y postoperatorio por grupo de tratamiento

VARIABLE	REMIFENTANYL no= 4	FENTANYL no= 8	Diferencia (IC 95%)	P para la diferencia
Cortisol mcg/dl Media ±DE	72,2 ± 16,3	76,1 ± 10,8	3.9 ±7.8 (-13.5 – 21,3)	0.62

En las figuras 14, 15 y 16 se observan la distribución de las diferencias por grupo de tratamiento.

Figura 14. Distribución de la diferencia de glucosa por grupo de tratamiento

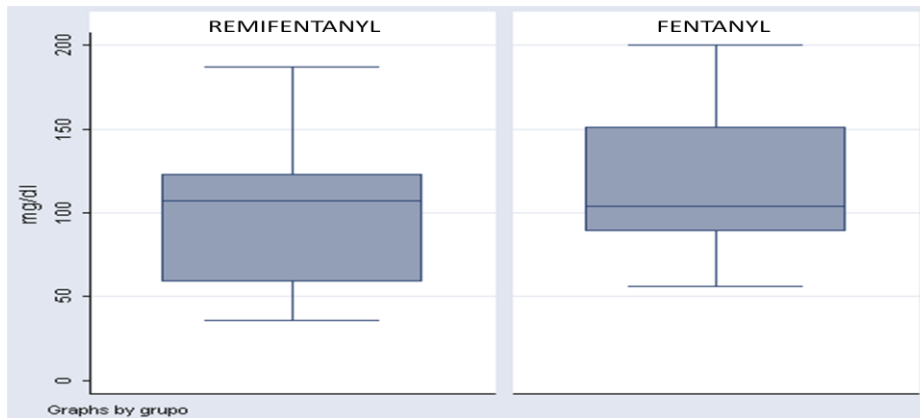
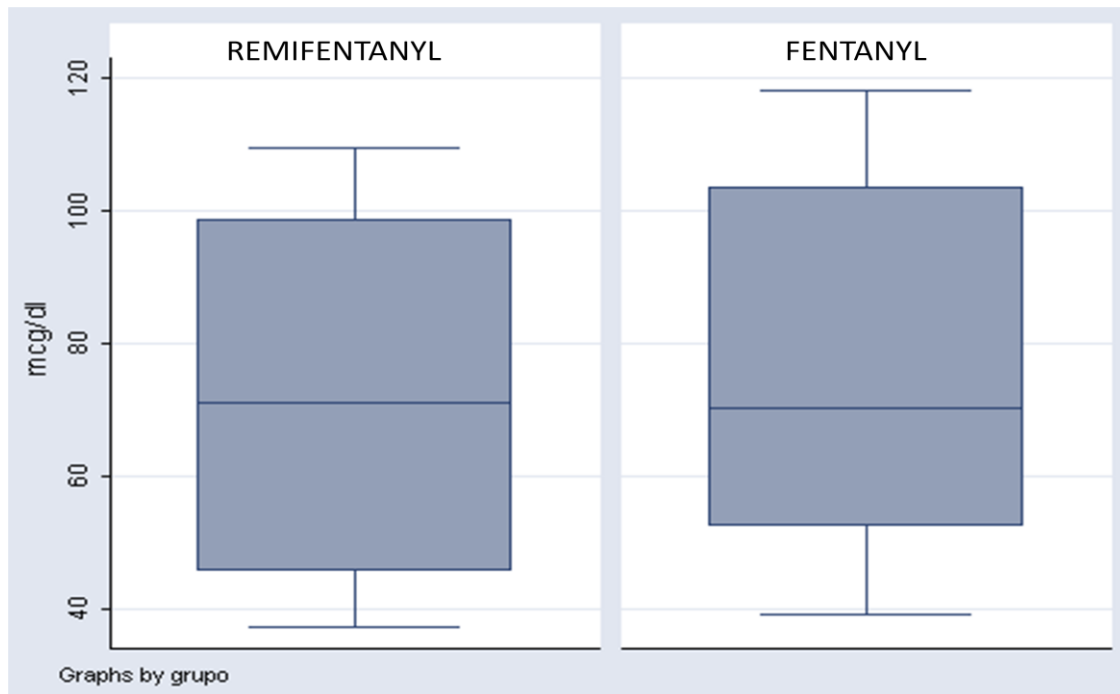


Figura 15. Distribución de la diferencia de lactato por grupo de tratamiento



Figura 16. Distribución de la diferencia de cortisol por grupo de tratamiento



10. DISCUSION Y CONCLUSIONES

Treinta y dos pacientes ingresaron al estudio de forma no aleatoria en 2 grupos de tratamiento.

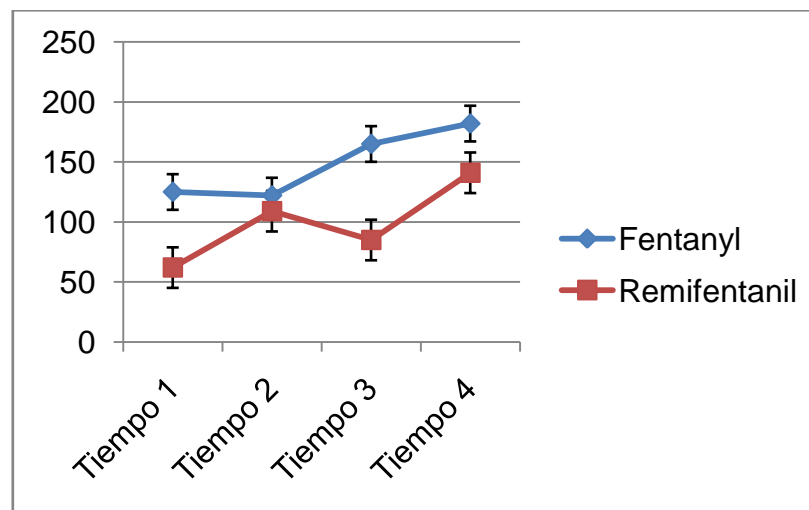
Características como : **(i) Generadores de estrés metabólico previo a cirugía (ii) Tipo de procedimiento (iii) Peso (iv) Duración de la circulación extracorpórea, se distribuyeron de manera uniforme en ambos grupos (Tab.6), sin diferencias significativas.** Durante el periodo de recolección de la muestra no se encontraron pacientes que recibieran inductor intravenoso corticoides por lo tanto no se excluyeron paciente por esta causa, solo un paciente no fue tenido en cuenta en el análisis ya que falleció durante el periodo de circulación extracorpórea

Hipótesis 1: En las 2 mediciones de metabolitos de stress realizadas a los pacientes durante el pre y postoperatorio **no se encontraron diferencia en los valores absolutos para cortisol y lactato** por grupo de tratamiento, teniendo en cuenta que no se rechazó la hipótesis nula. Para los niveles de glucosa postoperatoria (tabla 8) se encontró una **glucosa** media de $195 \pm 46,4$ y postoperatoria de $211 \pm 41,3$ con de 0.31 y un IC $-47.4 -15,9$) los cual **no muestra diferencias significativas en los valores absolutos.** (Mas si en el delta Δ como se muestra a continuación)

Hipótesis 2: Al analizar el delta (Δ) o la diferencia observada entre la medición preoperatoria y postoperatoria (tabla 9) de la **glucosa** plasmática por grupo de tratamiento se observó que **existe una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, siendo mayor el valor obtenido por el grupo de fentanyl** con una $p=0.0001$ IC 95% $(9,8 -25,6)$.

La figura 17 muestra el delta (Δ) de la glucosa en los dos grupos de tratamiento en el tiempo el cual fue dividido en cuartiles, y como se produce una disminución de las diferencias con las infusiones de remifenatnil en el tiempo, a excepción del tiempo 2 (de 30 minutos a 1 hora de circulación extracorpórea)

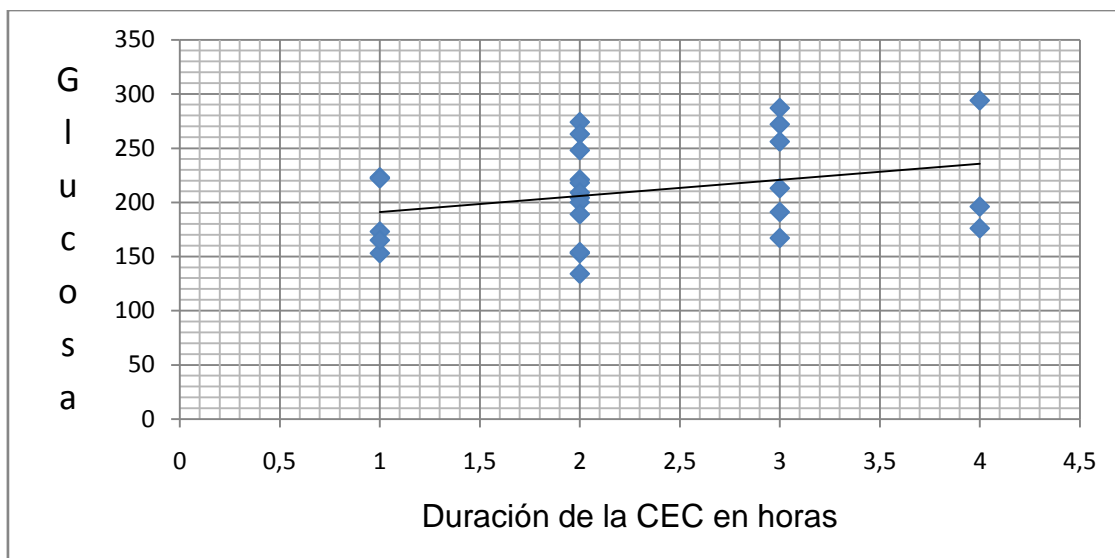
Figura 17. Comparación de Fentanyl Vs Remifenatnyl con el delta de glucosa en el tiempo



Con respecto a las mediciones de lactato no se encontraron diferencias entre los grupos (Fig 15.) y en la medición de cortisol se obtuvo información de 12 pacientes, información que no mostró diferencias significativas entre los grupos.

El diagnóstico para realizar un modelo de regresión lineal demostró una tendencia no lineal de los valores de glicemia, transformaciones iniciales sugieren que **el tiempo de circulación extracorpórea puede ser la variable que mas afecte el valor de los metabolitos de estrés**, caso contrario para el peso o los generadores de estrés previos Como lo demuestra la Figura 18 donde se compara el tiempo de circulación extracorpórea dividido en cuartiles con los valores netos de glucosa postoperatoria existe una relación directamente proporcional entre el tiempo de CEC y el valor neto postoperatorio de glucosa. En múltiples estudios se ha demostrado como el tiempo de circulación extracorpórea es uno de los mayores predictores de desenlaces clínicos negativos^{.3, 5, 6, 16, 18} También se ha descrito como el tiempo de circulación extracorpórea está directamente relacionado con la respuesta inflamatoria y por lo tanto con la producción de metabolitos de estrés.^{4,7,39} Estudios posteriores que incluyan modelos de regresión lineal con mayor número de pacientes deben evaluar la relación con otros factores que intervengan en la aparición de metabolitos de estrés.

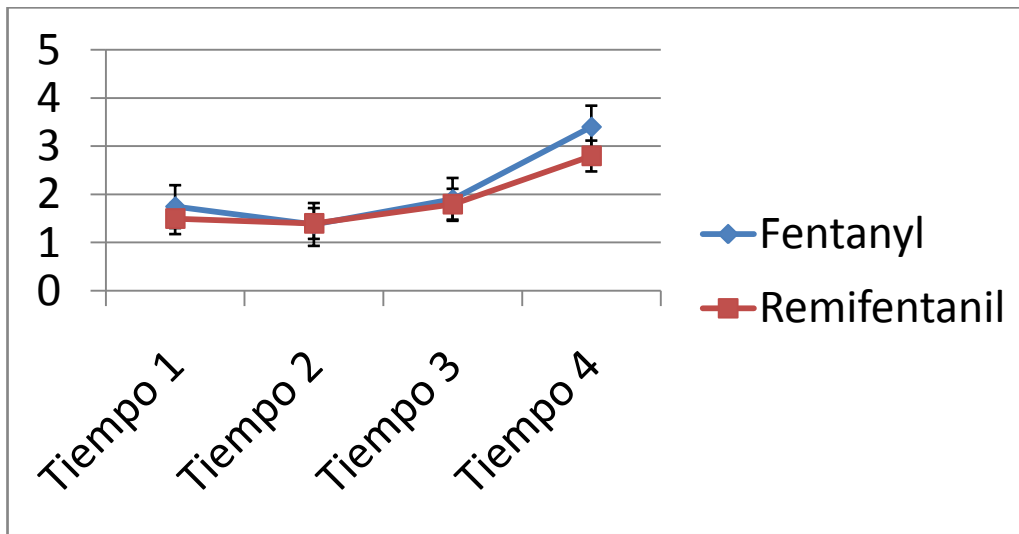
Figura 18. Comparación de las cifras del Glucosa postoperatoria



Al comparar los resultados con la literatura encontramos, con respecto a la producción de cortisol, un estudio aleatorizado comparando infusiones de remifentanil contra fentanyl¹⁰ donde 42 pacientes fueron llevados a cirugía de revascularización miocárdica y demostró una disminución para el cortisol con infusiones de remifentanil así: 185 +/- 86 vs. 131 +/- 82 ng mL(-1), P = 0.04). En nuestro estudio no pudimos demostrar disminución del cortisol. Esto plantea inquietudes sobre posibles diferencias en el metabolismo de esta hormona en los lactantes, que hayan alterado los resultados, aunque no es posible descartar que al aumentar lo muestra se encuentren diferencias.

Respecto al Lactato aunque ha demostrado su utilidad como un marcador de hipoperfusión durante la circulación extracorpórea,^{3, 16, 21} no se encuentran en la literatura estudios en donde se hayan comparado sus niveles con diferentes técnicas anestésicas. No pudimos demostrar una relación directa en el aumento de los niveles de lactato con las técnicas anestésicas ni tampoco diferencias significativas al compararlo con el tiempo de circulación extracorpórea dividido en cuartiles (Fig 19) probablemente porque este metabolito en particular tiene una relación más estrecha con las alteraciones hemodinámicas que con el estrés de otras causas⁴⁰ (p. Ej. : cascada inflamatoria o activación de la coagulación) lo cual abre la posibilidad de nuevos estudios en donde se involucre no solo el estrés fisiológico, sino que se divida y se estudien por aparte las alteraciones hemodinámicas relacionadas con la técnica anestésica donde este metabolito (lactato) puede jugar un papel importante como marcador de alteraciones e hipoperfusión.

Figura 19. Comparación Remifentanil Vs Fentanyl con delta de lactato en el tiempo



Este estudio reunió uno de los grupos más grandes reportados en la literatura de niños menores de 10 kilos que fueron llevados a cirugía cardíaca, y dió indicios de que la utilización de infusiones de remifentanil disminuye la concentración de la glucosa durante la circulación extracorpórea en comparación con la técnica “tradicional” del uso de fentanyl.

Este resultado debe promover la confirmación clínica (midiendo por ejemplo: tiempo de ventilación mecánica, morbilidad, tiempo de hospitalización, etc.) del beneficio que representa la disminución de este metabolito, (glucosa) no solo por sus efectos deletéreos especialmente en la morbilidad neurológica, donde existe clara evidencia de sus efectos negativos produciendo aumento de los eventos isquémicos,^{36, 37, 38} sino por representar toda la cadena de estrés metabólico producido por el bypass cardiopulmonar. Además plantea interrogantes sobre la capacidad de la glucosa, para predecir posibles desenlaces clínicos deletéreos, y la posibilidad de basar intervenciones en estos resultados. En conclusión debe confirmarse la posibilidad de que exista una disminución clínica de las complicaciones neurológicas isquémicas en los pacientes en quienes se usa

remifentanyl , así como una disminución del estrés metabólico demostrado con una disminución de la glucosa postoperatoria.

Se debe aclarar que como este estudio carece de aleatorización es posible que haya incurrido en sesgo de selección a pesar de que los valores iniciales de los metabolitos y sus características muestran la posibilidad de comparación entre los grupos. Por esto los resultados deben ser tomados con cautela. Es posible que al aumentar el número de pacientes o realizar un estudio experimental (disminuyendo los sesgos de selección) se puedan encontrar diferencias más acentuadas y plantear estrategias que mejoren la técnica y por lo tanto mejoren el desenlace clínico de los pacientes.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Anand KJ, Hickey PR. Halothane-morphine compared with high dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. *N Engl J Med* 1992; 326: 1-9
2. Hickey PR, Hansen DD. High-dose fentanyl reduces intraoperative ventricular fibrillation in neonates with hypoplastic left heart syndrome. *J Clin Anesth* 1991; 3: 295±300
3. Anand KJ, Hansen DD, Hickey PR. Hormonal-metabolic stress responses in neonates undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 1990; 73: 661±70.
4. Weale NK, Rogers CA, Cooper R, Nolan J. Effect of remifentanil infusion rate on stress response to the pre-bypass phase of paediatric cardiac surgery *Br J Anaesth* 2004; 92: 187±94
5. Duncan HP, Cloote A, Weir PM. Reducing stress responses in the prebypass phase of open heart surgery in infant and young children: a comparison of different fentanyl doses. *British Journal of Anaesthesia*, 2000; 84 (5) 556-64.
6. Moat NE, Shore DF, Evans TW. Organ dysfunction and cardiopulmonary bypass: the role of complement and complement regulatory proteins. *Eur J Cardiothorac Surg* 1993;7:563–73.
7. Casey WF, Hauser GJ, Hannallah RS,. Circulating endotoxin and tumor necrosis factor during pediatric cardiac surgery. *Crit Care Med* 1992;20:1090–6.
8. Seghaye MC, Engelhardt W, Grabitz RG, et al. Multiple system organ failure after open heart surgery in infants and children. *Thorac Cardiovasc Surg* 1993;41:49 –53.
9. Peter J. Davis, MD†, Guy deL. Dear, MB, Brian Ginsberg, MB, et al, Pharmacokinetics of Remifentanil in Anesthetized Pediatric Patients Undergoing Elective Surgery or Diagnostic Procedures *PharmD§, Cameron Huffman, MS§, and Keith T. Muir, PhD, ANESTH ANALG* 2001; 93:1393–1401

10. Winterhalter M, Brandl K, Rahe-Meyer N, Osthaus A, Hecker H, Hagl C, et al. Endocrine stress response and inflammatory activation during CABG surgery. A randomized trial comparing remifentanyl infusion to intermittent fentanyl. *Eur J Anaesthesiol*. 2008 Apr;25(4):326-35.
11. Shew SB, Jaksic T. The metabolic needs of critically ill children and neonates. *Semin Pediatr Surg* 1999; **8**: 131–9.
12. Yaster M. The dose response of fentanyl in neonatal anesthesia. *Anesthesiology* 1987; **66**: 433–5.
13. Anand KJ, Hickey PR. Halothane–morphine compared with high-dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. *N Engl J Med* 1992; **326**: 1–9.
14. Kussman BD, Gruber EM, Zurakowski D *et al*. Bispectral index monitoring during infant cardiac surgery: Relationship of BIS to the stress response and plasma fentanyl levels. *Paediatr Anaesth* 2001; **11**: 663–9.
15. Laussen PC, Murphy JA, Zurakowski D *et al*. Bispectral index monitoring in children undergoing mild hypothermic cardiopulmonary bypass. *Paediatr Anaesth* 2001; **11**: 567–73.
16. Brix-Christensen V. The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; **45**: 671–9.
17. Mollhoff T, Loick HM, Van Aken H *et al*. Milrinone modulates endotoxemia, systemic inflammation, and subsequent acute phase response after cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1999; **90**: 72–80.
18. Royston D. The inflammatory response and extracorporeal circulation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; **11**: 341–54.
19. Brix-Christensen V. The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; **45**: 671–9.
20. Kuntschen FR, Galletti PM, Hahn C. Glucose–insulin interactions during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1986 Mar;91(3):451-9.

21. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: Mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997; **112**: 676–92.
22. Shew SB, Jaksic T. The metabolic needs of critically ill children and neonates. *Semin Pediatr Surg* 1999; **8**: 131–9.
23. Kuntschen FR, Galletti PM, Hahn C. Glucose–insulin interactions during cardiopulmonary bypass. Hypothermia versus normothermia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;91:451–459.
24. Penicaud L, Ferre P, Kande J, et al. Effect of anesthesia on glucose production and utilization in rats. *Am J Physiol* 1987;252:E365–E369.
25. Gutstein HB, Akil H: Opioid analgesics. In Hardman JG, Limbird LE (eds): Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th ed. New York, McGraw-Hill, 2001, pp 569–619.
26. Minami M, Satoh M: Molecular biology of the opioid receptors: structures, functions and distributions. *Neurosci Research*, 1995; 23:121–145,.
27. Stein C: The control of pain in peripheral tissue by opioids. *N Engl J Med*, 1995 332:1685–1690.
28. McQuay H. Opioids in pain management. *Lancet* 1999;353:2229-32.
29. Portenoy RK, Foley KM. Chronic use of opioid analgesics in non-malignant pain. *Pain* 1986;25:171-86.
30. Panzer O, Moitra V, Sladen RN. Pharmacology of sedative-analgesic agents: dexmedetomidine, remifentanil, ketamine, volatile anesthetics, and the role of peripheral mu antagonists. *Crit Care Clin*. 2009 Jul;25(3):451-69.
31. Chamorro C, Romera MA; Control strategies for difficult sedation. Grupo de Trabajo de Analgesia y Sedación de la SEMICYUC, *Med Intensiva*. 2008 Feb;32 Spec No. 1:31-7.
32. Hill D. Remifentanil in obstetrics. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008 Jun;21(3):270-4.
33. Fodale V, Schifilliti D, Praticò C, Santamaria LB. Remifentanil and the brain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008 Mar;52(3):319-26.

34. Purugganan RV. Intravenous anesthesia for thoracic procedures. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008 Feb;21(1):1-7.
35. Marsh DF, Hodkinson B. Remifentanyl in paediatric anaesthetic practice. *Anaesthesia.* 2009 Mar;64(3):301-8
36. Pulsinelli WA, Levy DE, Sigsbee B, et al. Increased damage after ischemic stroke in patients with hyperglycemia with or without established diabetes mellitus. *Am J Med* 1983;74:540–544
37. Chopp M, Welch KM, Tidwell CD, et al. Global cerebral ischemia and intracellular pH during hyperglycemia and hypoglycemia in cats. *Stroke* 1988;19:1383–1387.
38. Frasco P, Croughwell N, Blumenthal J, et al. Association between blood glucose level during cardiopulmonary bypass and neuropsychiatric outcome. *Anesthesiology* 1991;75:A55
39. Landis C. Why the inflammatory response is important to the cardiac surgical patient. *J Extra Corpor Technol.* 2007 Dec;39(4):281-4.
40. Takala J, Uusaro A, Parviainen I, Ruokonen E. Lactate metabolism and regional lactate exchange after cardiac surgery. : *New Horiz.* 1996 Nov;4(4):483-92.