

Anestesia epidural como factor protector en cirugía cardíaca: un estudio prospectivo aleatorizado.

Traducción al español

Nota editorial: El presente texto es una traducción al español, realizada por el autor, del artículo original: Sanchez DN, Diez ER, Renna NF. Epidural Anesthesia as a Protective Factor in Cardiac Surgery: A Prospective Randomized Study. *Anesthesiology Research and Practice*. 2026;2026:1869099. doi: 10.1155/anrp/1869099. El artículo original fue publicado en inglés bajo una licencia Creative Commons Attribution (CC BY). Esta traducción se publica con el propósito de favorecer su difusión entre los lectores hispanohablantes. Ante eventuales discrepancias, prevalecerá la versión original en inglés.

Diego Nicolás Sánchez, MD^{1,2}; Emiliano Raúl Diez, MD, PhD³; Nicolás Federico Renna, MD, PhD, ISHF FESC^{4,5}

1, Jefe del Servicio de Anestesiología, Hospital Central de Mendoza, Mendoza, Argentina. 2, Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, UNCuyo. 3, Área de Fisiología, Departamento de Fundamentos Científicos en Salud, Facultad de Medicina, UNCuyo. IMBECU-CONICET. 4, Área de Fisiología Patológica, Departamento de Fundamentos Científicos en Salud, Facultad de Medicina, UNCuyo. IMBECU-CONICET. 5, Departamento de Cardiología, Hospital Español de Mendoza.

RESUMEN

Antecedentes: La anestesia epidural (AE) ha cobrado importancia en los protocolos de recuperación posoperatoria rápida para cirugía cardíaca, con el objetivo de reducir el uso de opioides, acortar la estancia en cuidados intensivos y mejorar los resultados de los pacientes. Este ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y controlado evaluó los efectos protectores de la AE combinada con anestesia general (AG + AE) en comparación con la anestesia general sola (AG) en pacientes sometidos a revascularización miocárdica (RM), sin circulación extracorpórea (CEC).

Métodos: Sesenta pacientes varones sometidos a revascularización miocárdica electiva sin circulación extracorpórea fueron aleatorizados en dos grupos: AG (n = 30) y AG + AE (n = 30). Los procedimientos quirúrgicos se estandarizaron mediante la esqueletización de ambas arterias mamarias internas con un bisturí ultrasónico. Todas las cirugías se realizaron sin circulación extracorpórea para revascularizar las tres superficies del corazón. Los pacientes del grupo AG + AE recibieron anestesia epidural torácica confirmada radiológicamente a nivel de T2-T3 con infusión continua de bupivacaína.

Resultados: Se observaron beneficios significativos en el grupo AG + AE tales como la duración de la ventilación mecánica (4,59 vs. 5,72 horas; p = 0,011) y la estancia hospitalaria (5,43 vs. 6,73 días; p = 0,001). Se realizaron mediciones del flujo sanguíneo de la arteria mamaria interna para evaluar el impacto del bloqueo

nervioso, que fue significativamente mayor en el grupo AG + AE (p < 0,001). Los niveles plasmáticos de aldosterona fueron significativamente menores en los pacientes con AG + AE, lo que indica una menor respuesta hormonal inducida por el estrés (arteria izquierda: 13,38 vs. 17,68 ng/dL, p = 0,005; arteria derecha: 12,77 vs. 18,37 ng/dL, p = 0,003). Los resultados a largo plazo demostraron una supervivencia superior sin eventos cardiovasculares adversos mayores (ECAM) en el grupo AG + AE (p < 0,001). El análisis de regresión de Cox confirmó que la AG + AE redujo de forma independiente el riesgo cardiovascular, incluso después de ajustar por edad, fracción de eyección y niveles de dopamina (HR = 0,0118, p < 0,001). Los niveles más altos de aldosterona se correlacionaron significativamente con un mayor riesgo de ECAM (p < 0,05).

Conclusiones: Esta investigación destaca la supresión de la aldosterona como un posible mecanismo subyacente a los efectos cardioprotectores de la Anestesia Epidural, haciendo hincapié en su papel para mejorar la recuperación y reducir las complicaciones cardiovasculares. A pesar de limitaciones como el tamaño reducido de la muestra y el diseño unicéntrico, los hallazgos respaldan firmemente la integración de la electroacupuntura en la práctica de la cirugía cardíaca.

Palabras clave: Anestesia epidural, Aldosterona, Mortalidad, Cirugía de revascularización coronaria sin circulación extracorpórea.

INTRODUCCIÓN

Existe un creciente interés en las técnicas de anestesia multimodal y regional dentro de los protocolos de recuperación postoperatoria rápida, con el objetivo de reducir el uso de opioides, acortar la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y disminuir los costos de atención médica (1). El uso de la anestesia epidural (AE) se ha consolidado como un componente prometedor en el campo de la cirugía cardíaca, especialmente en aquellas realizadas sin circulación extracorpórea (CEC) (2).

La morbilidad y la mortalidad asociadas a la cirugía mayor suelen ser consecuencia de una cascada de respuestas al daño quirúrgico y al dolor, incluyendo la activación de vías neuronales, metabólicas, endocrinas y de coagulación. Estas respuestas pueden provocar complicaciones graves como isquemia, infarto de miocardio, tromboembolismo, disfunción pulmonar, íleo, infecciones y alteraciones cognitivas (3). La AE atenúa eficazmente estas respuestas al estrés, mejorando así los resultados quirúrgicos (4).

Si bien múltiples estudios han demostrado diversos beneficios fisiológicos de la anestesia epidural (AE), los mecanismos precisos mediante los cuales la AE reduce la morbilidad y la mortalidad perioperatorias aún no están claros.

La AE torácica alta proporciona analgesia superior (5), atenúa las respuestas al estrés quirúrgico (6-8), induce la dilatación de las arterias coronarias (9) y mejora la oxigenación miocárdica (10). Además, la AE puede reducir la inmunosupresión inducida por el estrés (11), lo que permite utilizar dosis más bajas de analgésicos sistémicos y anestésicos generales (5). Estos efectos, en conjunto, disminuyen la lesión miocárdica (12, 13), reducen el tiempo de asistencia ventilatoria mecánica (5, 14), mejoran el cumplimiento de la fisioterapia (6) y mitigan los trastornos cognitivos postoperatorios, como la confusión (15), la depresión (5, 16) y el trastorno de estrés postraumático (5). Si bien es difícil identificar un único mecanismo, la evidencia indica que la anestesia epidural reduce significativamente las tasas de infarto agudo de miocardio, lo que contribuye a una mejor supervivencia. Además, investigaciones previas respaldan tiempos de ventilación más cortos, lo que potencialmente reduce las complicaciones respiratorias.

Los metaanálisis recomiendan fuertemente la anestesia epidural (AE) en cirugía cardíaca, citando beneficios sustanciales en los resultados cardiovasculares, pulmonares y gastrointestinales (1-4, 10). La AE reduce el riesgo de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, hemorragia, complicaciones respiratorias e íleo intestinal (17). La simpaticólisis torácica proporcionada por la AE mejora la perfusión de las arterias coronarias y mamarias, estabiliza la hemodinámica, reduce la demanda de

oxígeno miocárdico y disminuye la incidencia de arritmias (5, 12, 15, 18).

La relación entre la AE y los niveles plasmáticos de aldosterona merece una especial atención. La aldosterona, es un regulador clave del equilibrio sodio-agua, el tono vascular y la remodelación miocárdica, que puede empeorar los resultados quirúrgicos cuando se eleva, al promover la hipertensión, la fibrosis y la disfunción ventricular (19). El estrés quirúrgico derivado de la cirugía de revascularización miocárdica (CRM) podría amplificar los efectos nocivos de la aldosterona, aumentando el riesgo de complicaciones como insuficiencia cardíaca y arritmias (20).

La evidencia emergente sugiere que mitigar los efectos de la aldosterona podría mejorar los resultados postoperatorios (21, 22).

La AE, particularmente en la CRM sin bomba de circulación extracorpórea (CEC), combina una menor inflamación sistémica, una menor lesión miocárdica y requerimientos mínimos de heparina, creando un entorno terapéutico óptimo (23-25). En cuanto a la mortalidad perioperatoria, las revisiones sistemáticas que evalúan los resultados a los 30 días ofrecen resultados mixtos. Algunos estudios no reportan diferencias significativas en la mortalidad con la utilización de AE en cirugía cardíaca (8, 26), mientras que otros sugieren posibles mejoras (6, 27). Por el contrario, se han observado beneficios más claros en poblaciones sometidas a cirugía no cardíaca (7). Más allá de los resultados inmediatos, algunos estudios sugieren las ventajas a largo plazo de la AE; por ejemplo, Hewson et al. demostraron una reducción significativa de la mortalidad a los 6 meses en cirugía cardíaca, posiblemente debido a mecanismos de protección renal (9).

Este estudio tiene como objetivo realizar nuevos aportes en el campo de la anestesia cardíaca, evaluando el papel protector de la AE en la cirugía de revascularización miocárdica sin bomba de circulación extracorpórea en un periodo de seguimiento de 5 años. Específicamente, investigamos los cambios perioperatorios en los niveles plasmáticos de aldosterona y su asociación con la morbilidad y la mortalidad a largo plazo. El estudio explora si la AE podría convertirse en una terapéutica estándar o complementaria en la cirugía cardíaca, para mejorar la recuperación, reducir los costos y aumentar la supervivencia de los pacientes.

MÉTODOS

Diseño del estudio y participantes

Este ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y controlado se llevó a cabo en el Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital Central de Mendoza, Argentina. Los participantes fueron asignados

aleatoriamente a dos grupos (proporción 1:1) mediante una herramienta de aleatorización segura en línea (www.randomizer.com). Los evaluadores de resultados desconocían la asignación a los grupos; sin embargo, el enmascaramiento no fue factible para los participantes ni para los cirujanos debido a la naturaleza de la intervención.

El reclutamiento de pacientes se realizó durante un año, de junio de 2017 a junio de 2018. Los participantes elegibles fueron pacientes varones adultos programados para cirugía electiva de revascularización miocárdica (CRM) sin circulación extracorpórea (CEC), utilizando ambas arterias mamarias internas (AMIs), esqueletizadas con bisturí ultrasónico. Todos los procedimientos quirúrgicos fueron realizados de forma consistente por el mismo equipo quirúrgico para mantener la uniformidad. Ninguno de los pacientes incluidos en el estudio recibía antagonistas de los receptores de mineralocorticoides antes de la cirugía, y no se realizaron cambios en la terapia antihipertensiva u hormonal durante el periodo perioperatorio. De acuerdo con el protocolo institucional para anestesia cardíaca y cuidados intensivos quirúrgicos, no se administró vasopresina intraoperatoria ni postoperatoriamente para soporte hemodinámico en ningún caso. Todos los pacientes recibieron soporte catecolaminérgico estándar según necesidad, sin desviarse de las guías de monoterapia.

El presente estudio se realizó de acuerdo con las guías CONSORT 2010 para ensayos controlados aleatorizados. (Material suplementario 1)

Criterios de Inclusión

Los participantes fueron elegibles si eran hombres adultos programados para cirugía de revascularización miocárdica (CRM) electiva sin circulación extracorpórea (CEC), utilizando arterias mamarias internas (AMIs) bilaterales esqueletizadas con bisturí ultrasónico. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito, y el protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Central de Mendoza.

Criterios de exclusión

Se excluyeron los pacientes que presentaban comorbilidades cardíacas o no cardíacas significativas, una fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior al 40 % (evaluada mediante el método de Simpson), que requerían cirugía de urgencia, presentaban angina inestable o bradicardia grave con una frecuencia cardíaca en reposo inferior a 40 lpm. Otros criterios de exclusión incluyeron enfermedad coronaria crítica confirmada mediante angiografía.

Las comorbilidades no cardíacas significativas se definieron como enfermedad renal crónica en estadio 4 o superior, neoplasia maligna activa, cirrosis hepática avanzada (clase B o C de Child-Pugh) o enfermedad autoinmune no controlada. Estas afecciones se verificaron mediante la historia clínica, análisis de laboratorio y estudios de imagen, y fueron evaluadas por un equipo multidisciplinario antes de la aleatorización.

Además, se excluyó específicamente del grupo de anestesia epidural (AE) a los pacientes con trastornos de la coagulación, que estuvieran recibiendo terapia anticoagulante sistémica, con anomalías espinales, antecedentes de cirugía o traumatismo espinal, deformidades vertebrales, afecciones que los predispusieran a infección o sepsis, infecciones sistémicas o hipersensibilidad conocida a los anestésicos administrados por vía epidural. Se presenta como información complementaria un resumen gráfico que sintetiza la justificación, el diseño y los resultados del estudio. (Material suplementario 2)

Procedimientos del estudio Grupo de anestesia general (AG)

Para los pacientes que recibieron únicamente anestesia general, la inducción anestésica se estandarizó con fentanilo (4 µg/kg), propofol (1,5 mg/kg) y atracurio (0,5 mg/kg). El mantenimiento de la anestesia incluyó sevoflurano (2 %) y dosis adicionales de fentanilo (2,5 µg/kg cada 2 horas). Los valores del índice bispectral (BIS) se mantuvieron entre 30 y 50. Se administró dopamina según fuera necesario para controlar los episodios transitorios de hipotensión.

Grupo de Anestesia General Combinada con Anestesia Epidural (AG+AE)

Los pacientes asignados al grupo combinado de AG+AE recibieron anestesia general idéntica a la del grupo AG, complementada con anestesia epidural torácica. Se colocó un catéter epidural radiopaco (Smiths Medical International Ltd, Reino Unido) en el espacio epidural T2-T3 una hora antes de la cirugía. Los pacientes recibieron un bolo inicial de 12 ml de bupivacaína isobárica al 0,375 % (45 mg), seguido de una infusión continua de bupivacaína isobárica al 0,25 % a 10 ml/h (25 mg/h). La colocación del catéter se realizó mediante la técnica de gota colgante, con el paciente en decúbito lateral izquierdo, y se confirmó mediante imágenes radiográficas y evaluación del bloqueo sensitivo en los dermatomas T1-T10.

Técnica quirúrgica

Todos los procedimientos quirúrgicos fueron realizados sistemáticamente por el mismo cirujano experimentado. Tras

la inducción anestésica, se practicó una esternotomía mediana. Ambas arterias mamarias internas (AMI) se disecaron desde su origen en la arteria subclavia hasta 2 cm proximales a su bifurcación, utilizando un bisturí ultrasónico. Se administró heparina sódica intravenosa (150 mg/kg) para lograr un tiempo de coagulación activado (TCA) superior a 400 segundos. El flujo sanguíneo en las AMI se midió mediante la recolección cronometrada del flujo sanguíneo en un recipiente estéril durante 10 segundos. La presión arterial media se mantuvo en 80 ± 5 mmHg y la frecuencia cardíaca se estabilizó en 75 ± 10 lpm durante la cirugía.

Toma de muestras de sangre y tejido

Se recolectaron muestras de sangre (2 ml) simultáneamente con las mediciones del flujo de la arteria mamarias internas (AMIs), inmediatamente después de la apertura arterial y antes de la anastomosis del injerto. Las muestras se extrajeron de sangre arterial y se centrifugaron a 3000 rpm durante 10 minutos. Las alícuotas de suero se almacenaron a -20 °C hasta su análisis. Las concentraciones séricas de adrenalina, noradrenalina y dopamina se cuantificaron mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Los niveles plasmáticos de aldosterona se midieron utilizando un sistema de inmunoensayo de quimioluminiscencia (CLIA) totalmente automatizado (DiaSorin LIAISON®, Saluggia, Italia), siguiendo el protocolo del fabricante. Todos los análisis bioquímicos se realizaron en un laboratorio central sin conocimiento de la asignación a los grupos.

Las muestras de tejido de la arteria mamaria interna distal se fijaron en paraformaldehído al 4 % durante 24 horas, se deshidrataron, se aclararon en xileno y se incluyeron en parafina. Se prepararon secciones de tejido (de 5 μ m de espesor) y se tiñeron con hematoxilina-eosina y tricrómico de Masson.

En esta investigación, no se dispuso de concentraciones preoperatorias de aldosterona. Todas las mediciones de aldosterona se realizaron intraoperatoriamente tras la apertura pericárdica y durante la evaluación de las arterias mamarias internas (AMIs). Esta limitación metodológica se reconoce y analiza con mayor detalle en la sección de Limitaciones. Las concentraciones de dopamina se midieron en ambas AMI, y los resultados comparativos entre los grupos se presentan como material complementario (Tabla suplementaria 3).

Análisis inmunohistoquímico

La actividad de la peroxidasa endógena en las secciones de tejido se bloqueó con peróxido de hidrógeno al 0,5 % en metanol durante 30 minutos. Las preparaciones se permeabilizaron con Triton X-100 y se incubaron durante la noche con un anticuerpo

policlonal de conejo anti-proteína S100 (dilución 1:8000; Dako, Italia). Las inmunorreacciones se procesaron con el sistema de tinción automatizado Ventana Benchmark XT (Ventana Medical Systems, Tucson, AZ, EE. UU.), utilizando el kit de detección Ultraview Universal DAB. La densidad óptica integrada (DOI) dentro de los vasos se cuantificó con el software ImageJ.

Monitorización postoperatoria y seguimiento a largo plazo

Los pacientes fueron monitorizados postoperatoriamente en la unidad de recuperación cardiovascular para controlar los signos vitales, la duración de la ventilación mecánica, la estancia hospitalaria y los niveles de dolor estático (evaluados mediante la Escala Analógica Visual). Las evaluaciones de seguimiento se prolongaron durante cinco años, documentando las visitas postoperatorias, los eventos cardíacos y la mortalidad. Las puntuaciones de dolor postoperatorio se presentan en la tabla suplementaria 4.

Criterios de valoración y definiciones

Los eventos cardiovasculares adversos mayores (ECAM) se definieron como un grupo compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio (IM) no mortal y accidente cerebrovascular (ACV) ocurridos durante el período de seguimiento. El infarto de miocardio se diagnosticó según la Cuarta Definición Universal de IM, que requiere la presencia de elevación del biomarcador cardíaco (troponina) junto con al menos uno de los siguientes: síntomas de isquemia, nuevos cambios isquémicos en el electrocardiograma o evidencia por imagen de nueva pérdida de miocardio viable. El ACV se definió como un déficit neurológico agudo de origen vascular con una duración superior a 24 horas, confirmado mediante neuroimagen (TC o RM). Todos los eventos cardiovasculares fueron evaluados por dos cardiólogos independientes, quienes desconocían la asignación del tratamiento. La codificación diagnóstica se realizó utilizando los criterios de la CIE-10 registrados en las historias clínicas de los pacientes.

Análisis estadístico

Los análisis de datos se realizaron con el software R (versión 4.0, R Core Team, 2021). La significación estadística se definió como $p < 0,05$. Las variables continuas se presentaron como media $\pm$ desviación estándar o mediana [rango intercuartílico], según su normalidad, y se compararon mediante la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney. Las variables categóricas se analizaron con la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, y se aplicó la prueba de Wilcoxon para los datos cuantitativos que no cumplieran con los supuestos de normalidad.

Se realizaron análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y pruebas de log-rank para evaluar los resultados a largo plazo. Se construyeron modelos de riesgos proporcionales de Cox para evaluar las asociaciones con eventos cardiovasculares adversos mayores (ECAM), ajustando por posibles factores de confusión como la edad, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, el uso de dopamina y otros factores de riesgo basales. Las variables se seleccionaron en función de su relevancia clínica y valores p univariados < 0,10. La multicolinealidad se evaluó mediante factores de inflación de la varianza (VIF), con un umbral de <2 para garantizar la validez del modelo. El supuesto de riesgos proporcionales se verificó mediante los residuos de Schoenfeld. Se utilizó el análisis de la curva de características operativas del receptor (ROC) para evaluar el rendimiento discriminatorio de los niveles de aldosterona para predecir la mortalidad postoperatoria.

Aprobación del Comité de Ética y consentimiento para participar

El protocolo del estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital Central de Mendoza, Argentina (fecha de aprobación: 30 de mayo de 2017). Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito antes de su inscripción.

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con las normas éticas del comité de investigación institucional y en cumplimiento de los principios de la Declaración de Helsinki y sus enmiendas posteriores.

RESULTADOS

Características basales

Este estudio incluyó a 60 pacientes sometidos a cirugía cardíaca, distribuidos aleatoria y equitativamente en dos grupos: anestesia general sola (AG; n=30) y anestesia general combinada con anestesia epidural (AG+AE; n=30).

Los pacientes del grupo AG+AE eran significativamente mayores que los del grupo AG ($57,17 \pm 0,74$ frente a $52,00 \pm 0,83$ años; $p < 0,001$). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en el índice de masa corporal (IMC; $p = 0,632$) ni en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FE; $p = 0,363$), entre ambos grupos (Tabla 1).

Los niveles de aldosterona medidos en las arterias mamarias internas (AMIs) izquierda y derecha fueron significativamente menores en el grupo AG+AE (AMI izquierda: $13,38 \pm 1,14$ frente a $17,68 \pm 0,92$ ng/dL, $p = 0,005$; AMI derecha: $12,77 \pm 0,99$ frente a $18,37 \pm 1,23$ ng/dL, $p = 0,003$).

Los niveles de catecolaminas no mostraron diferencias

significativas entre los grupos ($p > 0,05$).

El tiempo de ventilación mecánica y la estancia hospitalaria fueron significativamente más cortos en el grupo AG+AE en comparación con el grupo AG, lo que indica una mejor recuperación postoperatoria asociada al uso de AE (Tabla 1).

Tabla 1: Características basales

	GA	GA+AE	P-value
Edad (años)	52.00 ± 0.83	57.17 ± 0.74	0.0000
IMC (kg/m ²)	27.67 ± 0.57	27.33 ± 0.40	0.6323
Fracción de eyección (%)	51.90 ± 0.83	53.00 ± 0.87	0.3631
Aldosterona MI (ng/dL)	17.68 ± 0.92	13.38 ± 1.14	0.0050
Aldosterona MD (ng/dL)	18.37 ± 1.23	12.77 ± 0.99	0.0031
Dopamina MI (ng/ml)	17.00 ± 0.64	16.19 ± 0.56	0.2971
Dopamina MD (ng/ml)	18.46 ± 0.61	17.65 ± 0.49	0.3089
Ventilación Mecánica Tiempo (horas)	5.72 ± 0.33	4.59 ± 0.27	0.0112
Estadía hospitalaria (días)	6.73 ± 0.23	5.43 ± 0.26	0.0011

Además, las comorbilidades basales, como hipertensión, diabetes mellitus, dislipidemia y antecedentes de tabaquismo, fueron similares entre los grupos y se presentan en la Tabla Suplementaria 5. Ningún paciente presentaba enfermedad renal crónica, infarto de miocardio previo ni insuficiencia cardíaca. Los niveles de hemoglobina intraoperatoria, la duración de la cirugía y los objetivos hemodinámicos fueron comparables entre los grupos. Es importante destacar que ningún paciente recibía antagonistas de la aldosterona antes de la cirugía.

Resultados intraoperatorios

Flujo de la arteria mamaria interna (AMI)

Las mediciones del flujo sanguíneo de la arteria mamaria interna izquierda (AMII) y la arteria mamaria interna derecha (AMID) fueron significativamente mayores en el grupo AG+AE. Específicamente, el flujo de la AMII fue de $30,53$ mL/min en el grupo AG+AE frente a $23,63$ mL/min en el grupo AG ($p < 0,001$). De manera similar, el flujo de la AMID fue de $36,76$ mL/min en el grupo AG+AE en comparación con $20,60$ mL/min en el grupo AG ($p < 0,001$).

Hallazgos histológicos e inmunohistoquímicos

La evaluación histológica (tinción con hematoxilina-eosina y tricrómico de Masson) demostró que la integridad de la pared arterial se conservó en ambos grupos. El análisis inmunohistoquímico del tejido nervioso simpático, utilizando un anticuerpo anti-proteína S100, no reveló diferencias significativas en la densidad óptica entre los dos grupos.

Tiempo quirúrgico

El tiempo requerido para la sutura del injerto fue menor en el

grupo AG+AE, debido a una mayor estabilidad hemodinámica y un mejor control de la frecuencia cardíaca.

Eventos adversos

No se observaron eventos adversos importantes relacionados con los procedimientos anestésicos en ninguno de los grupos. Específicamente, no se reportaron casos de hematoma epidural, déficits neurológicos, lesión medular ni infecciones locales en pacientes que recibieron AE. Además, no hubo complicaciones perioperatorias como insuficiencia respiratoria, arritmias graves o colapso hemodinámico que pudieran atribuirse a la estrategia anestésica. Estos hallazgos respaldan la seguridad del procedimiento de AE en el contexto de la cirugía cardíaca realizada por cirujanos experimentados.

Recuperación postoperatoria

La duración de la ventilación mecánica se redujo significativamente en el grupo AG+AE en comparación con el grupo AG ($4,59 \pm 0,27$ horas frente a $5,72 \pm 0,33$ horas; $p = 0,011$). De igual modo, la estancia hospitalaria fue más corta en el grupo AG+AE ($5,43 \pm 0,26$ días frente a $6,73 \pm 0,23$ días; $p = 0,001$). Estos resultados sugieren un mejor perfil de recuperación postoperatoria en pacientes que recibieron AE.

Balance hídrico y manejo perioperatorio

La monitorización intraoperatoria incluyó el volumen de infusión, la pérdida de sangre estimada y la diuresis, así como el balance hídrico postoperatorio temprano en la unidad de recuperación cardiovascular. Estas variables se registraron y gestionaron sistemáticamente según los protocolos institucionales. El análisis comparativo no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos AG y AG+AE en cuanto a la administración intraoperatoria de líquidos, la diuresis o la pérdida de sangre.

Evaluación del dolor postoperatorio

El dolor postoperatorio se evaluó mediante la Escala Visual Analógica Numérica (EVA), donde 0 representa la ausencia de dolor y 10 indica el peor dolor experimentado. A las 10 horas del postoperatorio, los pacientes del grupo AG + AE reportaron puntuaciones de dolor significativamente menores en comparación con los del grupo AG ($4,6 \pm 1,0$ frente a $8,2 \pm 0,7$, $p < 0,0001$). Esta diferencia se mantuvo estadísticamente significativa a las 20 horas ($6,9 \pm 0,8$ frente a $7,5 \pm 0,6$, $p = 0,0022$). Un diagrama de cajas detallado de estos hallazgos está disponible en la Figura Suplementaria 6.

Resultados a largo plazo: Supervivencia libre de eventos cardiovasculares adversos mayores (ECAM)

Para evaluar el impacto a largo plazo de la anestesia epidural (AG+AE) en los eventos cardiovasculares adversos mayores (ECAM), realizamos un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y un modelo de riesgos proporcionales de Cox. El análisis de Kaplan-Meier demostró una supervivencia libre de ECAM superior en el grupo AG+AE en comparación con la AG. La divergencia en las curvas de supervivencia sugiere una menor incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes que recibieron anestesia epidural, lo que respalda su potencial papel protector en la cirugía cardíaca. La prueba de log-rank confirmó una diferencia altamente significativa entre los grupos ($p = 5,28 \times 10^{-1}$). (Figura 1)

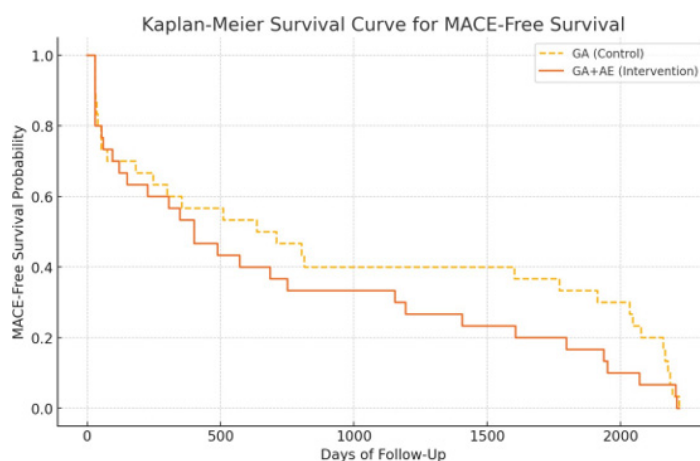


Figura 1: Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier que comparan la probabilidad acumulada de supervivencia libre de eventos cardiovasculares adversos mayores (ECAM) entre los grupos que recibieron anestesia general sola (AG, línea amarilla discontinua) y anestesia general más anestesia epidural (AG+AE, línea naranja continua) durante un período de seguimiento de hasta 5 años. La supervivencia libre de ECAM se evaluó desde el momento de la cirugía hasta la aparición del primer evento o el final del seguimiento.

Durante el seguimiento, se registraron un total de seis ECAM, todos ellos correspondientes a muertes cardiovasculares: cuatro en el grupo AG y dos en el grupo AG + AE. No se observaron infartos de miocardio ni accidentes cerebrovasculares no fatales. Estos eventos se utilizaron para construir las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y los modelos de riesgos proporcionales de Cox.

El análisis de regresión de Cox demostró además que la AG + AE se asoció de forma independiente con una reducción significativa del riesgo de ECAM (HR: 0,0118, $p < 0,001$) tras ajustar por edad, fracción de eyección y niveles de dopamina. No

se encontraron asociaciones significativas con la edad, la fracción de eyección ni la administración de dopamina, lo que refuerza la hipótesis de que el beneficio observado se debe principalmente a la adición de AE (Figura 2).

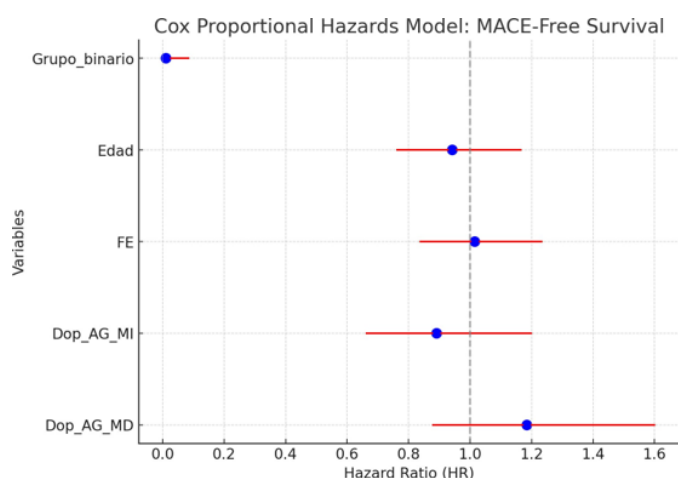


Figura 2: Análisis del modelo multivariante de riesgos proporcionales de Cox para la supervivencia libre de eventos cardiovasculares adversos mayores (ECAM). Las variables analizadas incluyeron el tipo de anestesia (Grupo_binario: anestesia general [AG] frente a anestesia general más anestesia epidural [AG+AE]), la edad (Edad), la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FE), la dosis de dopamina en la arteria mamaria interna izquierda (Dop_AG_MI) y la dosis de dopamina en la arteria mamaria interna derecha (Dop_AG_MD). Los puntos azules representan las razones de riesgo (HR) y las líneas rojas indican los intervalos de confianza del 95 %.

Estos hallazgos sugieren que la AG + AE podría desempeñar un papel clave en la mejora de los resultados cardiovasculares a largo plazo en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. En base a lo anterior, se justifican estudios adicionales para explorar los mecanismos subyacentes y confirmar estos resultados en cohortes más amplias.

Niveles de aldosterona y predicción de eventos cardiovasculares adversos mayores (ECAM)

El análisis de regresión logística demostró una asociación significativa entre niveles elevados de aldosterona en ambas arterias mamarias internas (izquierda y derecha) y un mayor riesgo de ECAM (arteria mamaria interna izquierda: $p = 0,018$; arteria mamaria interna derecha: $p = 0,049$). Estos hallazgos sugieren una posible relación entre la aldosterona elevada y los resultados cardiovasculares adversos. Los niveles más bajos de aldosterona observados en el grupo de AG + AE podrían contribuir a los efectos protectores a largo plazo de la anestesia epidural. (Figura 3).

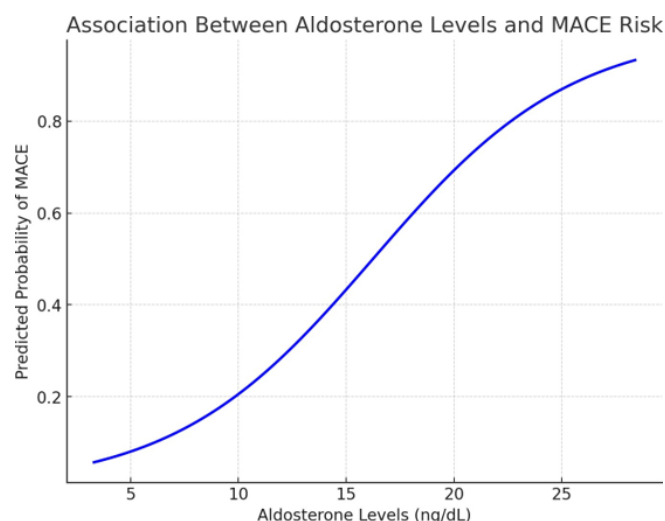


Figura 3: Curva que ilustra la asociación entre los niveles plasmáticos de aldosterona (ng/dL) y la probabilidad prevista de eventos cardiovasculares adversos mayores (ECAM). Se observa una relación directa y progresiva entre el aumento de los niveles de aldosterona y un mayor riesgo estimado de eventos cardiovasculares durante el seguimiento. Esta curva se generó mediante regresión logística ajustada.

Para explorar con mayor profundidad la relación entre los niveles de aldosterona y los resultados postoperatorios, se realizó un análisis de la curva ROC (curva característica de funcionamiento del receptor) utilizando la concentración media de aldosterona (promedio de las muestras de las arterias mamarias internas izquierda y derecha) como variable predictora y la mortalidad postoperatoria (ECAM) como resultado. El análisis arrojó un área bajo la curva (ABC) de 0,73, lo que sugiere una capacidad discriminatoria moderada. El valor de corte óptimo identificado mediante el índice de Youden fue de 18,3 ng/dL, que correspondió a una sensibilidad del 67 % y una especificidad del 74 % para predecir la mortalidad por todas las causas durante el seguimiento (Figura 4).

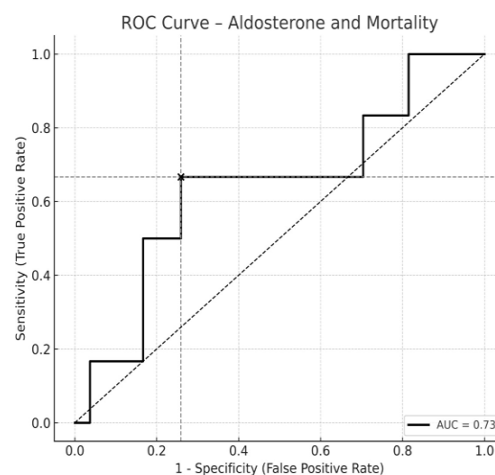


Figura 4. Curva ROC (Curva Característica Operativa del Receptor) para los Niveles de Aldosterona y la Mortalidad Postoperatoria.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio aporta evidencia sólida de que la adición de anestesia epidural (AG+AE) a la anestesia general (AG) durante la cirugía cardíaca mejora significativamente la recuperación posoperatoria, reduce la incidencia de eventos cardiovasculares adversos mayores (ECAM), y disminuye los niveles plasmáticos de aldosterona. Estos hallazgos respaldan la hipótesis de un vínculo mecanicista entre la supresión de la aldosterona y la mejora de los resultados cardiovasculares, lo que subraya la importancia de la modulación neurohormonal durante la atención perioperatoria.

RECUPERACIÓN POSOPERATORIA MEJORADA CON ANESTESIA GENERAL Y EPIDURAL (AG+EA)

Una recuperación posoperatoria óptima es crucial para el éxito de los resultados quirúrgicos y el pronóstico del paciente. Nuestros resultados demostraron que los pacientes que recibieron AG+EA experimentaron duraciones significativamente más cortas de ventilación mecánica y estancias hospitalarias en comparación con aquellos que recibieron solo AG. Estos hallazgos concuerdan con estudios previos que indican que la anestesia epidural torácica (AET) contribuye a una extubación más rápida y estancias más cortas en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (4,10).

Los mecanismos que explican la mejor recuperación posoperatoria con AG+EA probablemente involucran múltiples factores. Principalmente, la AE proporciona una analgesia superior y produce un bloqueo simpático, lo que reduce las respuestas al estrés quirúrgico y la liberación de catecolaminas. Esto resulta en una mejor estabilidad hemodinámica y una menor demanda de oxígeno miocárdico, particularmente beneficiosa en cirugía cardíaca (11,23). Además, las propiedades antiinflamatorias de la AE pueden disminuir la inflamación sistémica, mitigando así las complicaciones posoperatorias. La mejora de la mecánica pulmonar debido a la disminución del consumo de opioides y la mejora de la función diafragmática podría explicar aún más la reducción del tiempo de ventilación observada en nuestra cohorte (10).

Las diferencias observadas en el flujo sanguíneo entre las arterias mamarias internas izquierda y derecha (AMII y AMID) en los distintos grupos de estudio podrían reflejar una combinación de efectos hemodinámicos y neurohormonales asociados a la AE. En nuestro estudio, el flujo intraoperatorio se evaluó recolectando el volumen de sangre que sangraba pasivamente de cada arteria mamaria en un recipiente estéril durante un intervalo de tiempo fijo, lo que proporcionó una medición directa y reproducible de la perfusión. Este método permitió

una comparación objetiva entre los grupos sin necesidad de evaluaciones basadas en Doppler.

Es importante destacar que no hubo diferencias significativas en el uso intraoperatorio de dopamina para estimular el flujo de las arterias mamarias, lo que sugiere que la vasodilatación farmacológica no sesgó los resultados observados. Además, la evaluación histológica confirmó la integridad de la pared arterial y la ausencia de daño neural o estructural tanto en las muestras de AMII como de AMID.

Curiosamente, los pacientes del grupo AG + AE mostraron niveles de aldosterona posoperatoria significativamente más bajos, lo que indica una respuesta de estrés neurohormonal atenuada. Dadas las propiedades vasoconstrictoras, proinflamatorias y fibróticas conocidas de la aldosterona, su reducción podría haber favorecido una mejor distensibilidad vascular y perfusión microvascular. En conjunto, estos hallazgos respaldan una modulación funcional —más que estructural— del tono vascular, potencialmente mediada por mecanismos hormonales inducidos por la AE.

Las estancias hospitalarias más cortas tienen importantes implicaciones clínicas y económicas. La reducción de la hospitalización disminuye el riesgo de infecciones nosocomiales, optimiza la utilización de los recursos sanitarios y mejora la satisfacción del paciente. Las marcadas mejoras observadas en los resultados posoperatorios tempranos resaltan la utilidad potencial de la AE en los protocolos de recuperación de la cirugía cardíaca (13, 14). Más recientemente, grandes cohortes observacionales y evaluaciones de riesgo actualizadas han confirmado que, cuando se siguen los protocolos adecuados de manejo de anticoagulación y catéteres, las técnicas neuroaxiales pueden integrarse de forma segura en las vías perioperatorias, incluida la cirugía cardíaca (25, 28).

REDUCCIÓN DE EVENTOS CARDIOVASCULARES ADVERSOS MAYORES (ECAM) Y MECANISMOS POTENCIALES

Un hallazgo crucial de nuestro estudio es la reducción sustancial de ECAM observada en pacientes que recibieron AG+AE. El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier demostró una marcada mejoría en la supervivencia libre de ECAM, y el análisis de regresión de Cox confirmó que AG+AE reduce de forma independiente el riesgo de eventos cardiovasculares, incluso después de ajustar por variables de confusión como la edad, la fracción de eyección y los niveles de dopamina.

Una posible explicación de los efectos protectores observados implica la modulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Se ha documentado ampliamente que

la aldosterona tiene efectos cardiovasculares perjudiciales, contribuyendo a la inflamación, la disfunción endotelial, la fibrosis, la hipertensión y la remodelación miocárdica. Al disminuir los niveles de aldosterona, AG+AE podría mitigar estos mecanismos patológicos, reduciendo así el riesgo cardiovascular (22,29). Además, la AE mejora la relación entre el suministro y la demanda de oxígeno miocárdico mediante la reducción de la precarga y la poscarga cardíacas, lo que potencialmente disminuye las tasas de isquemia e infarto de miocardio. Esta ventaja hemodinámica directa complementa la supresión de la aldosterona, lo que potencia de forma acumulativa la protección cardiovascular (10).

LA ALDOSTERONA COMO MEDIADOR DEL DAÑO CARDIOVASCULAR

Un hallazgo relevante de nuestra investigación es la relación significativa entre los niveles elevados de aldosterona y el mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (ECAM). El análisis de regresión logística indicó que las concentraciones más altas de aldosterona en las AMII y AMID predijeron resultados cardiovasculares adversos, lo que refuerza el papel de la aldosterona como mediador de las complicaciones cardiovasculares postoperatorias.

La aldosterona ejerce efectos cardiovasculares perjudiciales a través de múltiples vías interrelacionadas. Promueve la inflamación vascular al activar los receptores de mineralocorticoides (RM) en las células endoteliales y del músculo liso, lo que conduce a la sobreexpresión de citocinas proinflamatorias como el TNF- α y la IL-6 (29). Además, la aldosterona estimula el estrés oxidativo al aumentar la actividad de la NADPH oxidasa, lo que contribuye a la disfunción endotelial y al aumento de la permeabilidad vascular (30). Estos cambios facilitan la infiltración de leucocitos, la remodelación vascular y la fibrosis miocárdica, incluso en ausencia de hipertensión. La activación crónica del receptor de mineralocorticoides (RM), también promueve la deposición de colágeno y la hipertrofia cardíaca, predisponiendo en última instancia a arritmias y daño isquémico. En conjunto, estos mecanismos respaldan el papel de la aldosterona como mediador clave del remodelado cardiovascular adverso y los eventos cardiovasculares (19,30). Al demostrar que la combinación de AG y AE reduce los niveles de aldosterona y se asocia con mejores resultados cardiovasculares, nuestro estudio respalda el potencial terapéutico de la supresión perioperatoria de la aldosterona. Estos hallazgos son consistentes con investigaciones previas que demuestran los beneficios cardiovasculares de los antagonistas de la aldosterona en pacientes con insuficiencia cardíaca y

después de un infarto de miocardio.

Si bien los presentes hallazgos deben interpretarse con precaución debido al tamaño limitado de la muestra, contribuyen al creciente conjunto de evidencia sobre la anestesia neuroaxial en cirugía cardíaca y respaldan la necesidad de ensayos multicéntricos más amplios destinados a evaluar el beneficio clínico a largo plazo.

IMPLICANCIAS CLÍNICAS Y PERSPECTIVAS FUTURAS

Nuestros resultados tienen implicancias significativas para la práctica clínica. La AE en cirugía cardíaca no solo mejora la recuperación posoperatoria inmediata, sino que también puede brindar protección cardiovascular a largo plazo. Este hallazgo exige una reconsideración de las estrategias anestésicas, especialmente en pacientes con alto riesgo cardiovascular.

Además, la monitorización de los niveles de aldosterona en el periodo perioperatorio puede tener valor pronóstico, y las intervenciones dirigidas a la supresión de la aldosterona podrían proporcionar beneficios adicionales. Futuras investigaciones deberían determinar si los efectos cardioprotectores observados se relacionan exclusivamente con la supresión de la aldosterona o si implican mecanismos adicionales, como la modulación de la función autonómica y las respuestas inflamatorias. (28)

Son esenciales estudios multicéntricos a gran escala posteriores para validar estos hallazgos y explorar si la terapia adyuvante con antagonistas de la aldosterona podría potenciar los beneficios para el paciente. Investigar el impacto cardiovascular a largo plazo de la supresión perioperatoria de la aldosterona promete avances adicionales en las estrategias de manejo anestésico y quirúrgico para pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

Nuestro estudio demuestra que la combinación de AE con AG en cirugía cardíaca mejora significativamente los resultados postoperatorios al reducir la duración de la ventilación mecánica, la estancia hospitalaria y la incidencia de eventos cardiovasculares adversos mayores. Un hallazgo mecanicista relevante de este estudio es la asociación entre la AE y la reducción de los niveles de aldosterona, lo que destaca la supresión de la aldosterona como una posible vía de cardioprotección. Estos resultados subrayan la relevancia clínica de integrar la AE en los protocolos anestésicos en cirugía cardíaca, para mejorar los resultados de los pacientes y reducir el riesgo cardiovascular (31).

En este estudio, observamos una asociación significativa entre los niveles elevados de aldosterona y la mortalidad postoperatoria. El análisis de la curva ROC mostró que la concentración media de aldosterona proporcionó una capacidad discriminatoria moderada (AUC = 0,73), con un punto de corte óptimo de 18,3

ng/dL que arrojó una sensibilidad del 67 % y una especificidad del 74 %. Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que las respuestas hormonales relacionadas con el estrés pueden contribuir a resultados cardiovasculares adversos y resaltan la utilidad potencial del perfil de aldosterona perioperatorio como biomarcador pronóstico. Si bien se requiere una mayor validación, la tendencia observada es biológicamente plausible y coincide con

INVESTIGACIONES PREVIAS SOBRE EL PAPEL PERJUDICIAL DE LA ALDOSTERONA EN LA REMODELACIÓN CARDIOVASCULAR Y LA ACTIVACIÓN SIMPÁTICA.

Limitaciones y consideraciones de seguridad de la anestesia epidural

Es importante reconocer varias limitaciones de nuestro estudio. En primer lugar, el tamaño reducido de la muestra (60 pacientes) y el hecho de que se haya realizado en un solo centro limitan la generalización de nuestros hallazgos. Se necesitan estudios multicéntricos a mayor escala para validar y ampliar nuestros resultados. En segundo lugar, si bien observamos una asociación significativa entre la reducción de los niveles de aldosterona y la disminución de la incidencia de eventos cardiovasculares adversos mayores (ECAM), no se obtuvieron mediciones preoperatorias de aldosterona. Por lo tanto, futuros estudios deberían investigar si la AE previene principalmente los aumentos perioperatorios de aldosterona o si su beneficio es particularmente pronunciado en pacientes con disregulación preexistente de la aldosterona. En tercer lugar, aunque nuestro análisis se ajustó a variables clínicas esenciales, no se evaluaron posibles factores de confusión residuales, como los marcadores inflamatorios y la actividad del sistema nervioso autónomo. La incorporación de estos parámetros adicionales podría proporcionar una comprensión más profunda de los mecanismos protectores asociados con la AE.

Es importante destacar que, si bien en este estudio no se observaron complicaciones mayores relacionadas con la colocación de la AE, su uso en cirugía cardíaca debe abordarse con precaución. Entre los riesgos potenciales se incluyen la hipotensión debida al bloqueo simpático y el riesgo de hematoma epidural, especialmente en pacientes que reciben anticoagulación perioperatoria. La selección adecuada de pacientes, el momento de la colocación del catéter en relación con la administración de anticoagulantes y el cumplimiento de los protocolos de seguridad son esenciales para minimizar estos riesgos. Estas consideraciones deben sopesarse frente a los

posibles beneficios clínicos demostrados en nuestros hallazgos. Este ensayo se realizó como un estudio exploratorio para determinar las asociaciones mecanicistas entre la modulación de la aldosterona y los resultados cardiovasculares. Si bien no se realizó un cálculo formal del tamaño de la muestra, el diseño permitió una evaluación inicial de los criterios de valoración biológicos y clínicos que requieren confirmación en ensayos de mayor envergadura. No obstante, la ausencia de una estimación predefinida del tamaño de la muestra constituye una limitación metodológica que debe abordarse en futuros estudios con la potencia estadística adecuada.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Departamento de Cirugía Cardíaca del Hospital Central de Mendoza y a la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Cuyo (UNCuyo), Argentina, por su apoyo institucional. Un agradecimiento especial al personal del quirófano y de la unidad de cuidados intensivos por su colaboración durante la atención al paciente y la recopilación de datos.

DECLARACIÓN DE ÉTICA

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Central de Mendoza, Argentina (Número de Aprobación: 18025/2018). Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito antes de su inclusión en el estudio. La investigación se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y cumplió con las directrices éticas nacionales e institucionales para la investigación biomédica con sujetos humanos.

FINANCIAMIENTO

Esta investigación fue financiada por una beca de investigación otorgada por la Secretaría de Ciencia, Técnica y Posgrado de la Universidad Nacional de Cuyo (UNCuyo), Mendoza, Argentina, como parte del Programa Internacional de Investigación y Estudios de Posgrado 2018.

REFERENCIAS

1. B. Dost, E. Turunc, M. E. Aydin, et al., "Pain Management in Mini-mally Invasive Cardiac Surgery: A Review of Current Clinical Evidence," *Pain and Therapy* 14, no. 3 (June 2025): 913-930, <https://doi.org/10.1007/s40122-025-00739-1>.
2. J. K. Chiew, C. J. W. Low, K. Zeng, et al., "Thoracic Epidural Anesthesia in Cardiac Surgery: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials," *Anesthesia & Analgesia* 137, no. 3

- (September 2023): 587–600, <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000006532>.
3. A. Ronald, K. A. Abdulaziz, T. G. Day, and M. Scott, "In Patients Undergoing Cardiac Surgery, Thoracic Epidural Analgesia Combined With General Anaesthesia Results in Faster Recovery and Fewer Complications But Does Not Affect Length of Hospital Stay," *In-terdisciplinary CardioVascular and Thoracic Surgery* 5, no. 3 (June 2006): 207–16, <https://doi.org/10.1510/icvts.2005.125054>.
 4. M. Ziyaeifard, R. Azarfarin, and S. E. Golzari, "A Review of Current Analgesic Techniques in Cardiac Surgery. Is Epidural Worth It?" *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research* 6, no. 3 (2014): 133–40, <https://doi.org/10.15171/jcvtr.2014.001>.
 5. M. Yang, X. Zhang, G. Liu, X. Zhang, W. Yan, and D. Zhang, "Regional Analgesia Techniques Following Thoracic Surgery: A Systematic Review and Network Meta-Analysis," *Pain Physician* 27, no. 8 (November 2024): E803–E818.
 6. J. Hruska and M. Darke, "Management of an Entrapped Epidural Catheter," *Cureus* 16, no. 3 (2024): e56919, <https://doi.org/10.7759/cureus.56919>.
 7. C. E. Guerra-Londono, A. Privorotskiy, C. Cozowicz, et al., "Assess-ment of Intercostal Nerve Block Analgesia for Thoracic Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis," *JAMA Netw Open* 4, no. 11 (November 2021): e2133394, <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.33394>.
 8. B. Dost, A. De Cassai, E. Balzani, S. Tulgar, and A. Ahiskalioglu, "Effects of Ultrasound-Guided Regional Anesthesia in Cardiac Surgery: A Systematic Review and Network Meta-Analysis," *BMC Anesthesiology* 22, no. 1 (December 2022): 409, <https://doi.org/10.1186/s12871-022-01952-7>.
 9. D. W. Hewson, T. R. Tedore, and J. G. Hardman, "Impact of Spinal or Epidural Anaesthesia on Perioperative Outcomes in Adult Noncardiac Surgery: A Narrative Review of Recent Evidence," *British Journal of Anaesthesia* 133, no. 2 (August 2024): 380–399, <https://doi.org/10.1016/j.bja.2024.04.044>.
 10. P. Laferrière-Langlois, S. Jeffries, R. Harutyunyan, and T. M. Hemmerling, "Epidural Catheterization in Cardiac Surgery: A Systematic Review and Risk Assessment of Epidural Hematoma," *Annals of Cardiac Anaesthesia* 27, no. 2 (April 2024): 111–120, https://doi.org/10.4103/aca.aca_160_23.
 11. F. Ivanos, S. Susen, F. Mouquet, et al., "Aldosterone, Mortality, and Acute Ischaemic Events in Coronary Artery Disease Patients Outside the Setting of Acute Myocardial Infarction or Heart Failure," *European Heart Journal* 33, no. 2 (January 2012): 191–202, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr176>.
 12. B. Vogt and M. Burnier, "Aldosterone and Cardiovascular risk," *Current Hypertension Reports* 11, no. 6 (December 2009): 450–5, <https://doi.org/10.1007/s11906-009-0076-8>.
 13. R. J. Chilton and J. Silva-Cardoso, "Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Cardiovascular Translational Biology," *Cardiovascular Endocrinology & Metabolism* 12, no. 3 (August 2023): e0289, <https://doi.org/10.1097/XCE>.
 14. N. S. Ferreira, R. C. Tostes, P. Paradis, and E. L. Schiffrin, "Aldosterone, Inflammation, Immune System, and Hypertension," *American Journal of Hypertension* 34, no. 1 (February 2021): 15–27, <https://doi.org/10.1093/ajh/hpaa137>.
 15. J. Diaper, A. Gonzalez-Salgado, X. Liang, et al., "Postoperative Pain Management After Cardiac Surgery: Multimodal Analgesia and Enhanced Recovery," *British Journal of Anaesthesia* 128, no. 6 (2022): 1005–1020, <https://doi.org/10.1016/j.bja.2021.12.024>.
 16. M. C. Grant, C. Crisafi, A. Alvarez, et al., "Perioperative Care in Cardiac Surgery: A Joint Consensus Statement by the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Cardiac Society, ERAS International Society, and The Society of Thoracic Surgeons (STS)," *Annals of Thoracic Surgery* 117, no. 4 (April 2024): 669–689, <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2023.12.006>.
 17. L. O. Lee, B. T. Bateman, S. Kheterpal, et al., "Risk of Epidural Hematoma After Neuraxial Techniques in Thrombocytopenic Parturients: A Report From the Multicenter Perioperative Outcomes Group," *Anesthesiology* 126, no. 6 (June 2017): 1053–1063, <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001630>.
 18. J. Guay and S. Kopp, "Epidural Analgesia for Adults Undergoing Cardiac Surgery With or Without Cardiopulmonary Bypass," *Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)* 3, no. 3 (March 2019): CD006715.
 19. H. Yang and Y. Ji, "Effect of Tattoos on Spinal or Epidural Anesthesia: A Narrative Review," *Pain Physician* 28, no. 2 (March 2025): E129–E135.
 20. S. Kopp, J. Guay, J. Børglum, et al., "Neuraxial Anesthesia and Perioperative Outcomes in Major Surgery: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis," *British Journal of Anaesthesia* 127, no. 2 (2021): 250–266, <https://doi.org/10.1016/j.bja.2021.03.029>.
 21. K. Zhou, D. Li, and G. Song, "Comparison of Regional Anesthetic Techniques for Postoperative Analgesia After

- Adult Cardiac Surgery: Bayesian Network Meta-Analysis," *Frontiers in Cardiovascular Medicine* 10 (May 2023): 1078756, <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1078756>.
22. J. M. Brown, "Adverse Effects of Aldosterone: Beyond Blood Pressure," *Journal of the American Heart Association* 13, no. 7 (April 2024): e030142, <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.030142>
23. E. Bignami, G. Landoni, G. G. L. Biondi-Zoccai, et al., "Epidural Analgesia Improves Outcome in Cardiac Surgery: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials," *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 24, no. 4 (August 2010): 586-97.
24. J. D. Hoang, V. Y. H. van Weperen, K. W. Kang, et al., "Antiarrhythmic Mechanisms of Epidural Blockade After Myocardial Infarction," *Circulation Research* 135, no. 3 (July 2024): e57-e75, <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.324058>.
25. J. Guay, "The Benefits of Adding Epidural Analgesia to General Anesthesia: A Meta-Analysis," *Journal of Anesthesia* 20, no. 4 (2006): 335-40.
26. D. Bracco, N. Noiseux, M. J. Dubois, et al., "Epidural Anesthesia Improves Outcome and Resource Use in Cardiac Surgery: A Single-Center Study of a 1293-Patient Cohort," *Heart Surgery Forum* 10, no. 6 (2007): E449-58, <https://doi.org/10.1532/HSF98.20071126>.
27. G. Crescenzi, G. Landoni, F. Monaco, et al., "Epidural Anesthesia in Elderly Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery," *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 23, no. 6 (December 2009): 807-12, <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2009.02.003>.
28. F. Monaco, C. Biselli, G. Landoni, et al., "Thoracic epidural Anesthesia Improves Early Outcome in Patients Undergoing Cardiac Surgery for Mitral Regurgitation: A Propensity-Matched Study," *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 27, no. 3 (June 2013): 445-50, <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2013.01.003>.
29. L. L. Camargo, F. J. Rios, A. C. Montezano, and R. M. Touyz, "Reactive Oxygen Species in Hypertension," *Nature Reviews Cardiology* 22, no. 1 (January 2025): 20-37, <https://doi.org/10.1038/s41569-024-01062-6>
30. W. MacDonald, T. J. Giordano, J. Leisring, et al., "Staining Patterns of Aldosterone Synthase in Patients Undergoing Surgery for Primary Aldosteronism: Proposal for System of Categorization and Investigation of Clinical and Biochemical Correlation," *Surgery* 177 (January 2025): 108841, <https://doi.org/10.1016/j.surg.2024.06.068>.
31. J. Spence and C. D. Mazer, "Shaping the Future of Cardiac Anesthesia: Emerging Trends and Research Directions," *Anesthesiology Clinics* 43, no. 2 (June 2025): 377-387, <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2025.02.008>.
32. G. Landoni, V. Lomivorotov, S. Silvetti, et al., "Nonsurgical Strategies to Reduce Mortality in Patients Undergoing Cardiac Surgery: An Updated Consensus Process," *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 32, no. 1 (February 2018): 225-235, <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.06.017>