

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



**ESTUDIO DE LA RESPUESTA AL ESTRÉS QUIRÚRGICO
BAJO DOS TÉCNICAS ANESTÉSICAS EN LA CIRUGIA
ONCOLÓGICA COLO - RECTAL**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María Victoria Acedo Díaz - Pache

Bajo la dirección del doctor

Francisco López Timoneda

Madrid, 2002

ISBN: 84-669-2087-0

**Facultad de Medicina.
Universidad Complutense de Madrid.**

**“Estudio de la respuesta al estrés quirúrgico
bajo dos técnicas anestésicas en la cirugía
oncológica colo-rectal.”**

Director de la tesis
Prof. Francisco López Timoneda

M^a Victoria Acedo Diaz-Pache.

A mi Madre que me dedicó toda una vida, y a mi Padre que me ha respaldado y aconsejado para poder llegar hasta aquí.

AGRADECIMIENTOS.

- Al Prof. Dr. Francisco Lopez Timoneda, Catedrático de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del dolor, por su apoyo, dedicación y paciencia, sin cuya ayuda este trabajo no habría sido posible.
- A la Profa Carmen Gasco que me orientó y ayudó en la búsqueda del tema de este trabajo y por su colaboración.
- Al Dr Javier Cerdán, Jefe Clínico del servicio de Cirugía II, por permitirme realizar este trabajo en sus enfermos a los que trata con tanta dedicación. Es bueno tener un amigo al otro lado del paño.
- A la Dra Carmen Ruiz Gonzalez, Jefe Clínico del servicio de Análisis Clínicos, por permitirme realizar todas las determinaciones hormonales necesarias para este trabajo y por su orientación a la hora de interpretarlas.
- A la Dra Cristina Fernández Perez, médico adjunto del servicio de Medicina Preventiva, por su colaboración en el tratamiento estadístico de los datos de este estudio y su posterior explicación.
- A las enfermeras Angela y Rosa y al celador Demetrio, que durante el año que duró el estudio colaboraron conmigo en todo momento de manera desinteresada.
- A los pacientes, sujeto de este estudio, por confiar en mi como anesthesióloga y por su colaboración esperando que mejoren en su dolencia.

- A mi familia por estar siempre ahí apoyándome en los momentos buenos y en los malos, sin ellos este trabajo no habría salido adelante.

ÍNDICE

1. <u>INTRODUCCIÓN:</u>	9
1.1 .- RESPUESTA AL ESTRÉS, FISIOLÓGÍA.	13
1.1.1 .- SISTEMA HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO-ADRENAL. ...	19
1.1.2 .- SISTEMA SIMPÁTICO ADRENO-MEDULAR.	24
1.2 .- MEDIADORES DE LA RESPUESTA AL ESTRÉS.	
1.2.1 .- SISTEMAS HORMONALES.	29
1.2.2 .- MEDIADORES DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO.	49
1.2.3 .- MEDIADORES DE LAS CÉLULAS ENDOTELIALES. .	61
1.2.4 .- MEDIADORES INTRACELULARES.	67
1.3 .- ESTÍMULOS QUE DESENCADENAN LA RESPUESTA NEURO- ENDOCRINA DURANTE LA AGRESIÓN QUIRÚRGICA.	70
1.3.1 .- Volumen circulante efectivo	
1.3.2 .- Intercambio gaseoso.	
1.3.3 .- Dolor.	
1.3.4 .- Estímulos emocionales.	
1.3.5 .- Sustratos de energía.	
1.3.6 .- Temperatura.	
1.3.7 .- Herida quirúrgica.	

1.4.- TRATAMIENTO DEL DOLOR POSTOPERATORIO Y RESPUESTA AL ESTRÉS.	79
1.4.1 .- AINES.	
1.4.2 .- OPIACEOS	
1.4.3 .- ANESTÉSICOS LOCALES.	
1.5.- RESPUESTA FISOPATOLÓGICA AL DOLOR POST- OPERATORIO.	82
1.5.1 .- Nauseas y vómitos postoperatorios	
1.5.2 .- Complicaciones pulmonares.	
1.5.3 .- Complicaciones cardíacas.	
1.5.4 .- Complicaciones tromboembólicas.	
1.5.5 .- Disfunción cerebral.	
1.5.6 .- Estancia hospitalaria y recuperación.	
1.6.- EFECTOS DE LA TÉCNICA ANESTÉSICA SOBRE LA RESPUESTA AL ESTRÉS.	90
2. <u>JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO Y OBJETIVOS</u>	96
3. <u>MATERIAL Y MÉTODO</u>	
3.1 .- MATERIAL	100
3.1.1 .- Datos demográficos de la población a estudio	
3.1.2 .- Monitorización	

3.2 .- MÉTODO.	104
3.2.1 .- Cirugía	
3.2.2 .- Técnicas anestésicas.	
3.2.3 .- Muestras para determinaciones hormonales.	
3.2.4 .- Análisis estadístico	
4. <u>RESULTADOS.</u>	112
5. <u>TABLAS.</u>	153
6. <u>DISCUSIÓN</u>	164
6.1 .- CAMBIOS HEMODINÁMICOS INTRAOPERATORIOS.	
6.2 .- REDUCCIÓN DE LAS NECESIDADES DE MÓRFICOS.	
6.3 .- REDUCCIÓN DE LA RESPUESTA NEUROHORMONAL.	
6.4 .- CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO.	
6.5 .- REDUCCIÓN DEL ILEO POSTOPERATORIO.	
6.6 .- REDUCCIÓN DE LA ESTANCIA MEDIA/COSTE.	
7. <u>CONCLUSIONES.</u>	221
8. <u>BIBLIOGRAFIA.</u>	224

INTRODUCCIÓN

La vida independiente de cualquier ser vivo exige de él una cierta capacidad para adaptarse a los cambios del entorno y para restaurar su integridad y su nivel energético. Cualquier tipo de agresión quirúrgica desencadena una reacción por parte del organismo en dos formas: una respuesta local (reacción inflamatoria) que asienta en los tejidos directamente sometidos al trauma quirúrgico y una respuesta sistémica del organismo encaminada a restaurar la homeostasis y mantener su integridad para hacerlo salir cuanto antes de la situación anormal a la que se ve sometido. Dichas respuestas se consideran normales, y por lo tanto fisiológicas e inespecíficas dependientes de manera proporcional a la intensidad y gravedad de la agresión quirúrgica.

El mantenimiento de la homeostasis se consigue activando el metabolismo energético partiendo de una serie de estímulos de variada índole que producen la liberación de ciertas hormonas que se consideran **marcadores** de la respuesta al estrés o de la respuesta del organismo a la lesión quirúrgica

En 1914, Cannon¹ demostró que tras una lesión existía una alteración neuroendocrina, el organismo reaccionaba a la cirugía con una respuesta específica. Cuthberston en 1932 puso de manifiesto la pérdida de nitrógeno que seguía a la acción quirúrgica, concluyendo que era fruto de una respuesta metabólica del organismo a dicha agresión . Hoy es un hecho demostrado la negatividad del balance nitrogenado en los primeros días del postoperatorio.

Ésta pérdida de nitrógeno y a la serie de acontecimientos fisiopatológicos que ocurren tras la cirugía fueron denominados por Leriche “enfermedad postoperatoria”.

El concepto de estrés fue introducido en medicina en 1936 por Hans Selye ² que lo definió como “el estado que se manifiesta por un síndrome específico consistente en todos los cambios inespecíficos inducidos dentro de un sistema biológico”. El **síndrome general de adaptación** como él lo llamó, presentaba una serie de características:

- La primera era el efecto general del síndrome con una respuesta similar ante distintos tipos de estímulos.
- La segunda, su capacidad de adaptación o resistencia al estimular las defensas del organismo frente a los agentes nocivos.
- La tercera, la importancia del eje adrenocortical con su secreción de glucocorticoides durante el estrés.

En 1953, Moore ³ describió las fases de la convalecencia quirúrgica, teniendo el mérito de relacionar las manifestaciones clínicas observadas en los enfermos con los hechos fisiopatológicos. Describió una primera fase de reacción o adrenocorticoidea, una segunda fase de crisis o de retirada corticoidea, una tercera fase anabólica y una cuarta y última fase de aumento de grasa.

La respuesta a una lesión no sólo incluye una interrelación compleja de sustancias entre el eje hipotálamo-hipófisis, el sistema nervioso autónomo

(SNA) y el sistema hormonal clásico, sino también implica mediadores que pueden tener acciones locales y sistémicas, productos de células del endotelio vascular e incluso sustancias intracelulares de células aisladas.⁴

En la actualidad, incluso expertos como Kehlet H, Hall GM y Weissman C., no comprenden del todo la importancia fisiológica de los hallazgos experimentales y clínicos recientes sobre mediadores y otras sustancias, y sus posibles interacciones con respuestas endocrinas y neurales establecidas. Existen múltiples mecanismos integrados de vías estimuladoras e inhibitoras, y sin duda todas tienen acciones importantes en el control y modulación finos de la homeostasia. Es difícil trasladar a situaciones clínicas estos grados de complejidad. Parece inevitable que en los próximos años se vea una evolución constante de los conocimientos que se relacionan con la importancia de los sistemas neuroendocrino e inmunitario y del endotelio vascular en la integración y modulación de la respuesta metabólica a una lesión.

En resumen, el organismo, frente a un incremento de demanda psicológica y/o fisiológica, responde activando un conjunto coordinado de sistemas (neuroendocrinos, metabólicos e inmunológicos) cuyo éxito dependerá no solo de la rapidez y adecuación de la respuesta, sino también de la capacidad para frenarlo cuando se haga innecesaria y restaurar la energía del sistema.

1.1.- RESPUESTA AL ESTRÉS, FISIOLÓGIA.

Cualquier estímulo estresante o agresión determina una reacción del organismo que tiene como objetivo restaurar la homeostasis o contrarrestar la amenaza mediante cambios fisiológicos y/o de conducta. A estos cambios se les denomina **respuesta de adaptación**.²

Por una parte, tendríamos la adaptación de la conducta o reorientación adaptativa del comportamiento del individuo como respuesta a una situación de estrés, que estaría constituida por los siguientes elementos:

- Actitud alerta y vigilante
- Aumento de la actividad intelectual
- Inhibición alimentaria y sexual
- Tolerancia al dolor
- Control de la respuesta al estrés

Por otra parte, contaríamos con la adaptación fisiológica o reorientación adaptativa de la energía disponible de manera que se produzca un mayor aporte de O₂ y nutrientes hacia el SNC y órganos implicados.

- Aumento de la actividad simpática.
- Incremento de la frecuencia respiratoria.
- Aumento de la actividad hipotálamo-hipofiso-suprarrenal.

- Cambios metabólicos consecuentes a la respuesta endocrino-adrenal.
- Aumento de la eliminación de toxinas (urea y amonio)
- Aumento de la respuesta inmuno/inflamatoria en las zonas lesionadas.

En situaciones de estrés, el sistema nervioso central (SNC) recibe estímulos aferentes del sistema nervioso periférico, de los quimiorreceptores y barorreceptores. La respuesta neuroendocrina a estos estímulos aferentes se puede considerar la respuesta eferente del SNC a nivel suprasegmentario. Trabajos experimentales clásicos demostraron que para que ocurran ciertas respuestas endocrinas, como la que media la liberación de cortisol a través de ACTH, es necesario que estén intactos el estímulo neural y la transducción de la señal a SNC ⁴. De manera similar, no existe respuesta de ACTH a operaciones en pacientes parapléjicos con transección de la médula espinal a nivel de T₄.

Wilmore ⁵ en 1976, demostró que los cambios en los impulsos neuronales aferentes al área hipotalámica alteraban los mecanismos homeostáticos centrales con los consecuentes cambios en las funciones pituitarias y autónomas. La actividad aferente, tanto somática como autónoma, es importante para inicializar la respuesta al estrés. La respuesta a estímulos nociceptivos requiere vías neurales intactas. La analgesia “per sé” no inhibe los cambios hormonales.⁶ Los fármacos anestésicos pueden iniciar, inhibir o

aumentar reflejos neuroendocrinos y por tanto deben considerarse como un factor adicional en la respuesta de lesión a una intervención quirúrgica.

Engquist y cols.^{7, 8} y Kehlet⁹, demostraron que la anestesia locorreional, tanto la subaracnoidea como la epidural, bloquean el estímulo neurogénico desde el área lesionada y pueden atenuar la respuesta hormonal limitando el aumento plasmático de las catecolaminas, ACTH, aldosterona, cortisol, renina, prolactina y VPA. A pesar de atenuar la respuesta al estrés, la anestesia regional no puede bloquear completamente la inervación autónoma, de ahí un efecto limitado sobre el incremento de la secreción hipotálamo-hipofisaria observada durante la cirugía.^{7, 10-14}

Las dosis altas de opiáceos también pueden atenuar las elevaciones de las catecolaminas y cortisol. La morfina a altas dosis (4 mg/Kg) y el fentanilo (75 µg/Kg) son capaces de inhibir la respuesta hormonal y metabólica durante la cirugía cardíaca hasta el comienzo de la circulación extracorporea.^{15, 16} También Hall^{10, 17} observó que el fentanilo a dosis menores (50 µg/Kg) evitaba el aumento de la glucemia, cortisolemia y GH en plasma durante la cirugía mayor.

Todas estas tentativas realizadas para inhibir o atenuar la respuesta a la agresión quirúrgica, tanto las técnicas locorreionales como las anestias generales con altas dosis de mórficos, demuestran claramente la complejidad de la interrelación entre la actividad hormonal y la movilización de sustratos.¹³

No todos los mecanismos que inician, regulan y mantienen esta respuesta han sido aún identificados. Desde hace tiempo se sabe que un individuo sometido a una agresión presenta una elevación en los niveles plasmáticos de las hormonas contrarreguladoras (o antiinsulina): cortisol, glucagón y catecolaminas. Estas hormonas producen una hiperglucemia que a pesar de elevar de manera sustancial los niveles de insulina, esto no es suficiente para contrarrestarla. Se han observado también la elevación de otras sustancias como la hormona del crecimiento (GH), la aldosterona y vasopresina arginina (VPA), cuya liberación está mediada, al menos parcialmente, por mecanismos nerviosos.^{14, 18} El hipotálamo tiene un efecto coordinador central sobre la respuesta endocrina. Los impulsos aferentes estimulan la secreción de factores hipotalámicos liberadores que a su vez estimulan la hipófisis produciendo la secreción de: proopiomelanocortina (POMC), prolactina, vasopresina y GH.¹⁹ Más adelante se describirá todo el proceso de regulación hormonal frente a la agresión quirúrgica.

En la respuesta al estrés no solo está implicado el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, sino también el sistema opioide endógeno. El factor liberador de la hormona corticotropa (CRH) actúa sinérgicamente con la vasopresina estimulando la secreción de la POMC por la hipófisis. La POMC es metabolizada a ACTH y a beta-endorfinas, de ahí que exista un eslabón entre los opioides endógenos y el eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal.²⁰

Otro nexo de unión es la estimulación de la médula suprarrenal por el CRH con la consiguiente liberación de catecolaminas y encefalinas.

La secreción hipofisaria de prolactina se cree mediada parcialmente por el péptido intestinal vasoactivo y por la dopamina, aunque también pueden intervenir otros mediadores.¹⁴ El papel de la prolactina frente al estrés no está aún claro, aunque parece ser que la determinación de prolactina es de las más sensibles en la valoración de la protección frente al estrés quirúrgico.²¹

El descubrimiento de mediadores neuroendocrinos en tejidos diferentes a los hipotalámicos e hipofisarios ha originado interrogantes a cerca de sus acciones en estas localizaciones y a nivel sistémico.

Las principales señales que inician la respuesta neuroendocrina a una lesión son la hipovolemia y el dolor. La respuesta hormonal es difusa y estimula la liberación de múltiples hormonas (como veremos más adelante). En cada caso, el comienzo rápido de la secreción hormonal depende de un reflejo activado por nervios aferentes. Aunque el reflejo inicial de aumento de la actividad simpática puede ocurrir a nivel del bulbo o de la médula espinal únicamente, al parecer, incluso estos reflejos requieren una coordinación hipotalámica similar a la que se observa en el control de la liberación de hormonas de la hipófisis anterior. Se han estudiado con detalle las vías precisas de terminaciones nerviosas aferentes al hipotálamo, en especial de

ACTH y en menor grado VPA y catecolaminas. Los datos disponibles sobre el control de otras hormonas parecen análogos y es muy probable que las vías aferentes se compartan en gran medida. El control de ACTH y VPA como respuesta a los estímulos de hipovolemia y dolor es un ejemplo de un sistema neuroanatómico por el cual se integran respuestas humorales después de una lesión. Otros núcleos del hipotálamo tienen una acción central en estos reflejos mediante la regulación de la producción de factores de liberación, que a su vez rigen la secreción de diversas hormonas de la hipófisis anterior y la actividad del sistema nervioso autónomo.²²

Los estímulos consecutivos a lesión, sépsis e inanición rara vez ocurren aislados; en casi todas las situaciones se perciben muchos simultáneamente. La respuesta neuroendocrina a una lesión es la suma de estos estímulos y con frecuencia difiere de la respuesta al estímulo aislado.⁹

En resumen, una situación de estrés implica la interacción y suma de estímulos aferentes de muy diversa índole que deben ser integrados en el SNC y que originan una respuesta humoral que es directamente proporcional a la intensidad del estímulo.^{11, 12, 13} Una vez procesada la información recibida en los centros superiores, el hipotálamo juega un papel fundamental en la respuesta eferente. Las respuestas hipotalámicas que desencadenan las metabólicas se coordinan y se llevan a cabo mediante un doble sistema efector:

- SISTEMA HIPOTALAMO-HIPOFISARIO-ADRENAL (**SPHA**)
- SISTEMA SIMPÁTICO ADRENO MEDULAR (**SAM**)^{23, 24}

La respuesta autonómica-adrenal suele ser inmediata, comparada con la hipotálamo-hipofisaria que es más tardía y de mayor duración. El hipotálamo está en comunicación directa con todas las áreas del sistema autónomo y controla la hipófisis por medios directos e indirectos.

1.1.1.- SISTEMA HIPOTALAMO-HIPOFISARIO-ADRENAL (SPHA) **(CRH-ACTH-CORTISOL)**

El núcleo paraventricular del hipotálamo (área hipofisotropa) controla la producción de hormona liberadora de corticotropina (CRH) de vasopresina arginina (VPA) y oxitocina. Los axones de estas células alcanzan la eminencia media y establecen contacto con el sistema portal hipofisario, actuando como potentes factores liberadores de corticotropina (ACTH). El núcleo paraventricular se divide en tres áreas parvocelulares: medial, intermedia y lateral. La medial y la intermedia secretan CRH y VPA respectivamente al sistema portal hipofisario, la división lateral, secreta CRH directamente en el Locus Coeruleus (LC). Otras neuronas productoras de CRH se proyectan hacia el núcleo arcuato (área

propiomelanocortínica) hacia áreas reguladoras del dolor. Las neuronas del núcleo mágnocelular secretan VPA en el sistema portal hipofisario y en la pituitaria posterior. Además, el núcleo ventromedial participa en la regulación de la hormona del crecimiento y ACTH; el arqueado controla la hormona liberadora de gonadotropinas; el supraóptico es activo en la regulación de VPA y oxitocina y, al parecer, el núcleo supraquiasmático dirige los ritmos circadianos de ACTH y de gonadotropinas. La regulación hipotalámica de la hipófisis anterior se lleva a cabo por la secreción de neurohormonas hacia las asas capilares de la eminencia media. La liberación de CRH al sistema venoso portal hipofisario es estimulada por impulsos hipotalámicos neurógenos y potenciada por la angiotensina II; también puede estimularse por mediadores como IL1, IL6 y TNF a través de prostaglandinas²⁵.

CRH y VPA actúan sinérgicamente sobre la hipófisis anterior promoviendo la liberación de corticotropina (ACTH), que al pasar a la circulación sistémica actúa estimulando la síntesis y liberación de cortisol en la corteza suprarrenal. Además de su acción sobre el metabolismo intermediario, el cortisol posee un potente efecto inmunosupresor y antiinflamatorio.²⁵

En la zona glomerular de la corteza suprarrenal también aumenta la síntesis y liberación de Aldosterona por el incremento de ACTH y por estímulo directo del sistema Renina-Angiotensina. Esto hace que se

produzca retención de agua y sodio, favoreciendo a su vez la eliminación de potasio e hidrogeniones.²³

El control fino de este eje neuroendocrino se lleva a cabo por un asa de retroalimentación, integración neural, efectos hormonales y de sustancias mediadoras que actúan a cada nivel del sistema.

La ACTH se sintetiza, almacena y libera en células cromóforas de la hipófisis anterior como un fragmento de una molécula grande, la proopiomelanocortina (POMC). Esta molécula también contiene lipotropinas gamma y beta, hormona estimulante del melanocito alfa (MSH) y endorfina beta. La liberación de ACTH por la hipófisis se estimula por CRH y se potencia por VPA, angiotensina II y tal vez oxitocina. Los mediadores como IL-1 pueden estimular la liberación de ACTH a través de vías noradrenérgicas o dopaminérgicas que se proyectan al hipotálamo. La liberación de ACTH está controlada por un asa corta de retroalimentación negativa y mediante la acción del cortisol por un asa larga de retroalimentación. Los clínicos conocen bien las consecuencias metabólicas y sistémicas de la supresión suprarrenal secundaria a la administración de corticosteroides.²²

El cortisol se sintetiza, almacena y libera de células de la zona fascicular suprarrenal. A la liberación de cortisol la controla principalmente la unión de

ACTH a receptores e superficie y es mediada por cambios en cAMP intracelular.

Casi todos los tipos de traumatismo se caracterizan por un aumento de la secreción de CRH, ACTH y cortisol, que se correlaciona de manera positiva con la magnitud de la lesión traumática o térmica. La concentración plasmática de cortisol, que pierde su ritmo circadiano normal, permanece elevada en el tiempo en función de la intensidad de la lesión, siendo su duración de hasta cuatro semanas después de una lesión térmica, menos de una semana en un traumatismo de tejidos blandos y algunos días después de una hemorragia. En la hipovolemia pura, la concentración de cortisol en plasma se normaliza con rapidez cuando se restablece el volumen sanguíneo. La presencia de una infección prolonga el aumento de cortisol consecutivo a una lesión. Los incrementos persistentes de cortisol sérico se acompañan de una disminución de la supervivencia.²⁵

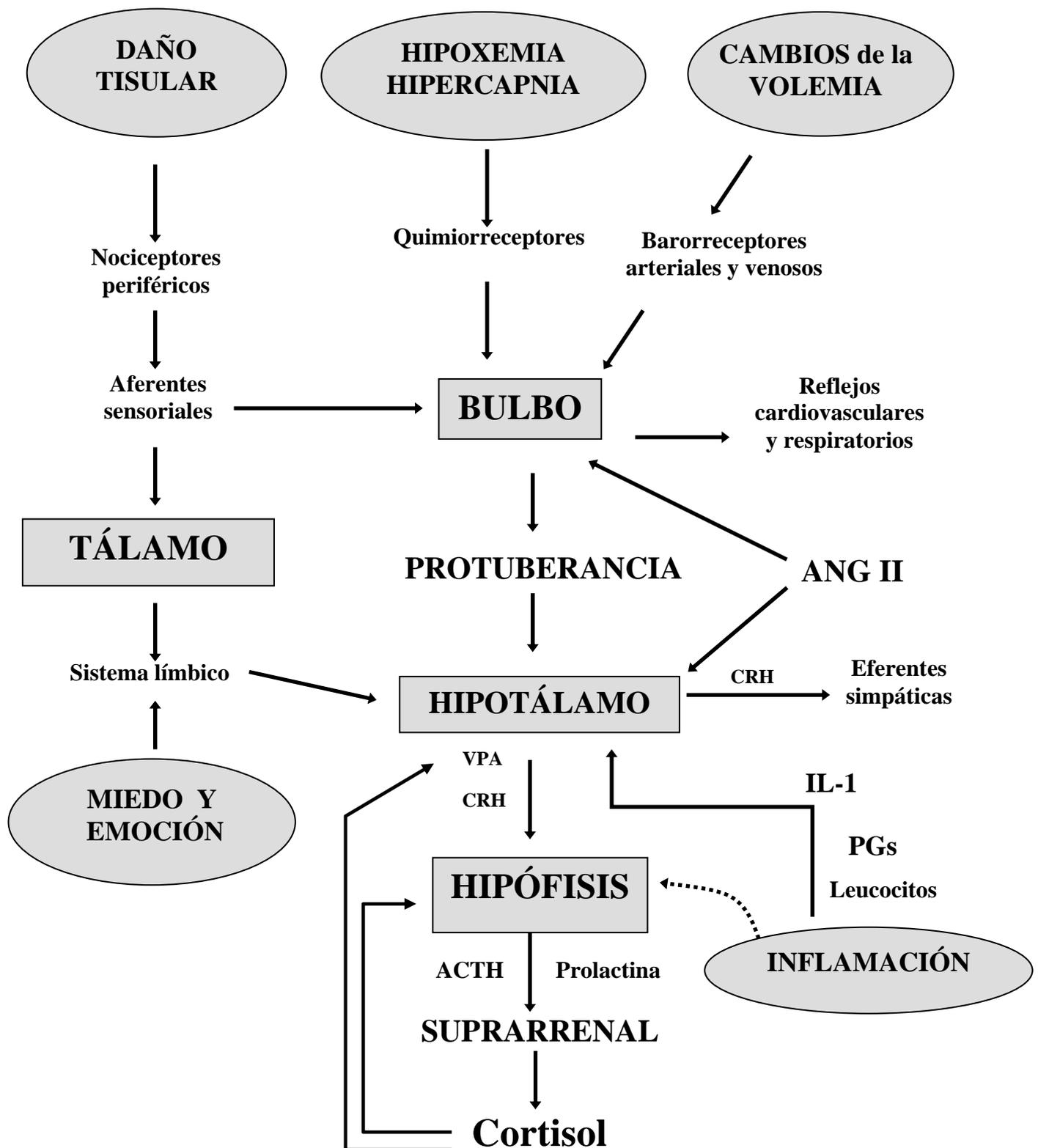


Figura A.- Algoritmo de la regulación del sistema Hipotálamo-Hipofiso-Adrenal. Modificado de Lilly MP, Gann DS. The hypothalamic- pituitary-adrenal-immune axis. Arch Surg. 1992; 127: 1463-74.

1.1.2.- SISTEMA SIMPÁTICO ADRENO-MEDULAR (SAM)

El locus coeruleus (LC) del tronco cerebral controla la activación del sistema nervioso simpático central y periférico. El LC está a su vez, modulado por la secreción de CRH hipotalámica desde el núcleo paraventricular lateral. La estimulación simpática de la médula suprarrenal que se produce mediante una sinapsis preganglionar de tipo colinérgico, determina la liberación de catecolaminas, principalmente adrenalina (AD).²³

En las terminales de los axones de neuronas postganglionares simpáticas se libera noradrenalina hacia la hendidura sináptica. Su tasa de secreción se relaciona con la actividad del sistema nervioso simpático. En la hendidura, la noradrenalina es metabolizada por recaptación neuronal y mecanismos no neuronales y al parecer sigue cinéticas de dos compartimentos, como lo sugieren estudios con marcadores radiactivos que emplean técnicas de modelos matemáticos. Los valores de noradrenalina en plasma representan su escape de la hendidura sináptica, que es el resultado neto de los procesos de su producción, depuración y captación. La adrenalina del plasma es secretada principalmente por la médula suprarrenal a la circulación para actuar hormonalmente en sitios locales y distantes. No se comprenden bien los mecanismos exactos que se relacionan con el control suprarrenomedular de la secreción de catecolaminas.²⁴

El efecto sistémico de las catecolaminas es inmediato dando principalmente lugar a respuestas mediadas por los receptores alfa (α): Hipertensión, taquicardia y sudoración. Los efectos metabólicos mediados por estos receptores también están presentes. Se activa la glucogenolisis en hígado y músculo, sobre el músculo estriado se transforma el glucógeno en ácido láctico, el cual se transforma en glucosa en el hígado. La liberación de insulina disminuye y se estimula la producción de glucagón. También se promueve la movilización de ácidos grasos libres. Todo esto constituye una situación de catabolismo que tiene efecto calorígeno.⁹

En el ámbito central, estos dos sistemas (SPHA y SAM) se encuentran sometidos a complejos mecanismos de regulación que podemos resumir en:

1. Activación mutua.
2. Autorregulación: cada núcleo se inhibe a sí mismo por un mecanismo de feed-back ultracorto. CRH y noradrenalina actúan sobre receptores presinápticos CRH y α_2 adrenérgicos respectivamente.
3. Responden de forma similar a diferentes moduladores neuroquímicos. Ambos se activan mediante la Serotonina y Acetilcolina y se inhiben por el sistema GABA (ácido gamma amino butírico) y por benzodiazepinas y opioides.

4. El núcleo paraventricular liberador de CRH es inhibido de forma retroactiva por la CRH y por las beta endorfinas producidas en el núcleo arcuato.
5. La VPA actúa de forma sinérgica con la CRH estimulando la síntesis y liberación de ACTH.
6. Ambos son regulados por mediadores periféricos: son inhibidos por glucocorticoides y activados por mediadores de la respuesta inflamatoria (interleukinas 1 y 6, y factor de necrosis tumoral alfa principalmente. Esta regulación sería la responsable de la respuesta que aparece cuando se produce la agresión en una zona denervada o bloqueada por anestésicos locales, ya que no existe estímulo neurológico aferente.²⁵

En el siguiente esquema podemos ver estas interacciones numeradas y resumidas con las siguientes siglas:

- **SHPA.**- Sistema hipotálamo-pituitario-adrenal.
- **CRH.**- Hormona liberadora de corticotropina.
- **VPA.**- vasopresina.
- **SNS.**- Sistema nervioso simpático.
- **NA.**- Noradrenalina.
- **POMC.**- Sistema proopiomelanocortínico.
- **ACTH.**- Corticotropina.
- **GABA.**- ácido gamma aminobutírico.
- **BZN.**- benzodiazepinas.
- **FNT.**- Factor de necrosis tumoral.
- **IL.**- Interleuquinas
- **Línea continua:** activación.
- **Línea discontinua:** inhibición.

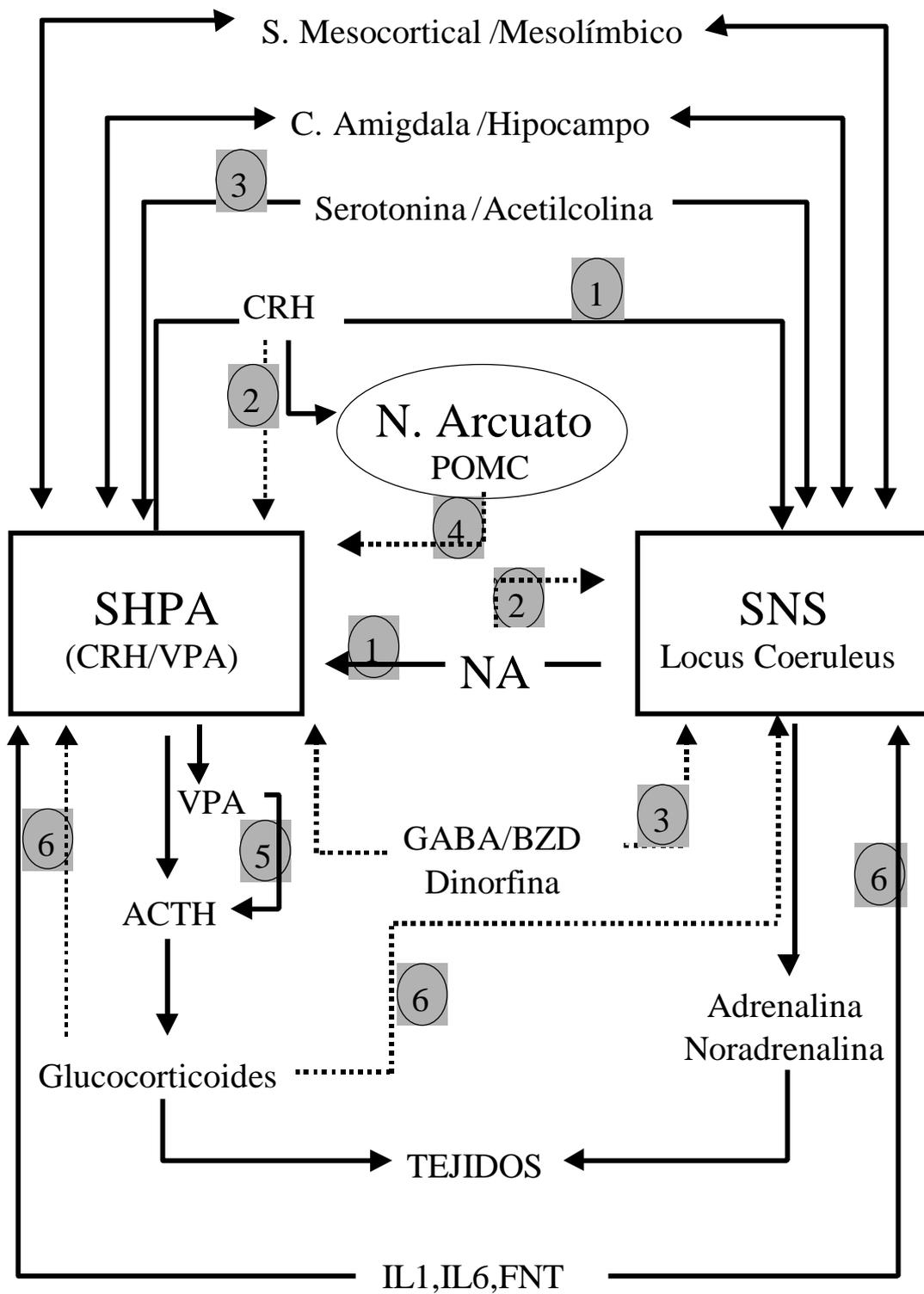


Figura B.- ESQUEMA DE LA REGULACIÓN DE LA RESPUESTA AL ESTRÉS. Modificado de Besedowsky HO, del Rey A. Inmune-neuroendocrine circuits. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 1992; 13: 61-65.

Este sistema efector/modulador de la reacción de adaptación al estrés, modifica el grado de alerta, la atención y otras funciones cerebrales superiores. Esto es posible en virtud de su acción activadora en tres sistemas cerebrales: el sistema dopaminérgico mesocortical-mesolímbico (respuesta anticipatoria, función cognitiva, motivación); el sistema amígdala-hipocampo (elementos emocionales, afectividad); y el sistema proopiomelanocortínico (analgesia asociada al estrés, tono emocional).^{26, 27}

La activación del sistema endocrino CRH-ACTH-cortisol inhibe la liberación de hormonas sexuales, hormona de crecimiento, hormonas tiroideas y mediadores de la respuesta inmune (citoquinas, interleukina 1, interleukina 6 y factor de necrosis tumoral). Durante el estrés quirúrgico se producen otros cambios hormonales entre los que encontramos el aumento de los niveles plasmáticos de prolactina y de la hormona del crecimiento (GH). Estos cambios son de menor importancia desde el punto de vista clínico para explicar la fenomenología de la respuesta al estrés, pero servirán como marcadores de esta respuesta a nivel sistémico.^{25, 27}

La respuesta refleja a una lesión no solo incluye la reacción neuroendocrina que hemos estudiado, sino que además podemos observar otras respuestas: tisular local, del sistema celular endotelial vascular y de la célula aislada.

1.2 .- MEDIADORES DE LA RESPUESTA AL ESTRÉS.

1.2.1.- SISTEMAS HORMONALES:

A.- CORTISOL

Ya en 1946 Long²⁸ había evidenciado que la estimulación del sistema neuronal aferente producía una compleja respuesta endocrina que incluía un aumento de los niveles plasmáticos de ACTH y cortisol. También se observó durante años el aumento de 17-cetoesteroides en orina en los primeros días del postoperatorio.³ Tras una intervención de cirugía mayor o un traumatismo considerable, los niveles de cortisol aumentan hasta cinco veces su valor normal manteniéndose elevados en función de la intensidad de la agresión^{3, 18,}
29

Por lo tanto, el cortisol va a ser una hormona fundamental en la respuesta neuroendocrina al estrés; desvía la utilización de la glucosa de los músculos al sistema nervioso central, facilita la acción de las catecolaminas (manteniendo así la estabilidad hemodinámica durante el estrés quirúrgico) y previene la reacción excesiva del sistema inmunológico ante la lesión.¹⁴

En general, la intensidad y duración de las concentraciones intra y postoperatorias de ACTH y cortisol se correlacionan bien con la agresividad de la intervención quirúrgica.²⁹ El ritmo circadiano, con niveles máximos entre las 6 y las 8 de la mañana, también puede alterarse con el estrés aunque si no hay

complicaciones perioperatorias, los niveles vuelven a sus valores basales en un período de varias horas o días en función de la agresión.³⁰

Los cambios en las concentraciones del cortisol durante el estrés se deben también a modificaciones en su unión a la transcortina y a la albúmina. Se ha comprobado que existe una disminución en la unión a la transcortina y otras proteínas plasmáticas durante el estrés, que da lugar a una mayor proporción de cortisol libre. Este incremento de la fracción libre del cortisol se debe tanto al aumento del cortisol plasmático total como a la menor capacidad de unión a la transcortina.²⁹ Barton y Passingham³¹ encontraron una relación constante aunque no lineal entre el cortisol libre y el plasmático concluyendo que la determinación del cortisol plasmático total era una medida adecuada de la respuesta del cortisol ante el estrés.

El cortisol tiene grandes efectos en el metabolismo y uso de la glucosa, aminoácidos y ácidos grasos en tejido hepático y extrahepático. En el hígado inhibe la vía de la pentosafofato, la acción de la insulina y varias enzimas glucolíticas reguladoras.³² A través de acciones de la ACTH y la adrenalina, la actividad de la piruvato deshidrogenasa se reduce de manera indirecta y, como consecuencia, aumenta la disponibilidad de piruvato para gluconeogenia. El cortisol estimula la actividad y síntesis nueva de varias enzimas gluconeogénicas reguladoras, la captación de aminoácidos y las actividades de transaminasas. Al parecer tiene una acción importante en la conservación, cuando menos, de la euglucemia durante estados de estrés ya que aumenta la disponibilidad de sustratos gluconeogénicos al hígado. El cortisol sensibiliza al

hígado frente a las acciones gluconeogénicas de la adrenalina y glucagón, con una mayor disponibilidad del glicerol para la lipólisis hepática.¹⁴

En tejido muscular esquelético, el cortisol quizá carezca de efectos gluconeogénicos directos, pero inhibe la captación de glucosa mediada por insulina; también impide la captación de aminoácidos y estimula su liberación. Aparentemente el efecto proteolítico del factor de necrosis tumoral (TNF) en la sépsis depende del cortisol.^{14, 33}

En tejido adiposo, el cortisol estimula la lipólisis y disminuye la captación de glucosa. Además, potencia la acción de otras hormonas lipolíticas, incluso ACTH, hormona del crecimiento, glucagón y adrenalina. Las concentraciones de ácidos grasos libres y glicerol en plasma aumentan.^{32, 34}

A nivel periférico, tras la elevación del cortisol puede observarse resistencia a la insulina y una reducción en el transporte y utilización de la glucosa. Los niveles de insulina están elevados, pero menos de lo esperado para esos niveles de glucemia.³²

Ingle³⁵ propuso por primera vez la acción permisiva del cortisol para explicar el hecho de que los animales suprarrenalectomizados que recibieron dosis sustitutivas de corticosteroides mostraron algunos de los cambios metabólicos atribuidos con anterioridad a un aumento de la secreción de corticosteroides. Propuso que la principal acción del cortisol en traumatismos

era permitir o aumentar la acción de otras hormonas. En presencia de cortisol, aumenta notablemente la gluconeogenia hepática estimulada por adrenalina o glucagón, lo que apoya esta hipótesis.

El cortisol también tiene acciones directas importantes después de un traumatismo. Por ejemplo, se demostró experimentalmente que para lograr la restitución completa del volumen sanguíneo consecutivo a una hemorragia es necesario que aumenten las concentraciones de cortisol.³⁶

Los corticosteroides administrados a dosis farmacológicas tienen efectos inhibidores potentes en las respuestas inmunológica e inflamatoria. Las concentraciones fisiológicas de corticosteroides circulantes causan desmarginalización y suprimen la síntesis leucocitaria de IL-1, IL-2, interferón gamma, endorfina beta y diversas cininas y proteasas que se relacionan con la respuesta inflamatoria. El cortisol inhibe la fosfolipasa A₂, limitando así la producción de prostaglandinas y leucotrienos. Asimismo, por acción directa o inhibición de la liberación de citocina, suprime la proliferación de linfocitos, la formación de anticuerpos y la actividad de las células asesinas naturales.^{25, 26}

La hipótesis reciente de que la producción descontrolada o excesiva de citocinas, de otros mediadores o todos ellos pueden ser importante en la fisiopatología del fracaso multiorgánico; también, sugiere que los corticosteroides endógenos interactúan con estas sustancias mediadoras para controlar o contener la respuesta inmunológica de defensa.^{25, 26}

La producción de otras hormonas esteroideas también se ven alteradas por la agresión quirúrgica.³⁷ La producción adrenal de dehidroepiandrosterona está muy reducida y los niveles de testosterona y estradiol plasmáticos también están disminuidos.³⁸ Esto explicaría la amenorrea que se presenta durante las situaciones de estrés. La causa no está clara pero puede deberse a una secreción inadecuada (alterada o disminuida) de mediadores intrahipofisarios y/o suprahipofisarios (FSH, LH) o a una respuesta atenuada de la hipófisis a la hormona liberadora de gonadotropinas.³⁹

A.2.- ACTH

Es un polipéptido compuesto por una secuencia de 39 aminoácidos cuya vida media plasmática es de aproximadamente 10 minutos. Es el responsable de mantener la estructura y función adrenal y de estimular la secreción de glucocorticoides, en particular, la secreción de cortisol en el ser humano. También es responsable de un moderado aumento de la secreción de aldosterona.¹⁴

La secreción de ACTH está normalmente sujeta a tres variables: el ritmo circadiano, la retroalimentación (feedback) negativa de los corticosteroides y la respuesta al estrés. Estas variables actúan predominantemente a través del hipotálamo que controla la producción de ACTH a través del CRF. El ritmo circadiano depende del sexo y de los hábitos individuales de sueño originando

cambios cíclicos en la secreción de ACTH y por lo tanto en la de corticoides. Tales cambios se producen generalmente cuando los niveles plasmáticos circulantes son más altos, en el periodo del despertar durante la mañana, y cuando están en los límites más bajos, durante las primeras horas del sueño.⁴⁰

El feedback disminuye la secreción de ACTH cuando los niveles circulantes de corticoides son inapropiadamente altos, y aumenta su secreción cuando éstos decaen. En respuesta a varios tipos de estrés, entre los que se incluye la anestesia y la cirugía, la secreción de ACTH y corticoides aumenta de forma muy importante pudiendo contrarrestar las influencias del ritmo circadiano y del mecanismo de feedback.^{14,40}

En condiciones normales, la liberación de ACTH no es continua, sino intermitente, viéndose igualmente durante la cirugía y la anestesia.⁴⁰ Los cambios circadianos paralelos, en las β -endorfinas, ACTH y cortisol son mucho menores que los que siguen al estrés y parecen no estar implicados en una retroalimentación negativa entre la hipófisis y las glándulas suprarrenales.^{20,41}

El incremento en la producción de cortisol que se observa durante el estrés quirúrgico, es secundario a un aumento previo de la secreción de ACTH, pero éstas concentraciones plasmáticas elevadas de ACTH son mucho mayores que las necesarias para producir una respuesta adrenocortical máxima.^{7, 42} Además, el mecanismo normal de retroalimentación hipófiso-adrenocortical no es efectivo durante una situación de estrés ya que los niveles

plasmáticos de ambas hormonas se mantienen elevados simultáneamente. La administración de ACTH durante la cirugía no produce un incremento de la cortisolemia establecida y la administración de corticosteroides en el periodo postoperatorio no inhibe la respuesta ACTH-cortisol.^{13, 42}

A.3.- TRH-TSH-T₃/T₄.

La hormona hipotalámica liberadora de tirotropina (TRH) estimula la liberación de hormona estimulante del tiroides (TSH) que se sintetiza, almacena y libera por células basófilas en la hipófisis anterior. La TSH estimula principalmente la liberación de tiroxina (T₄) de la glándula tiroides, que se convierte en triyodotiroxina (T₃) en tejidos periféricos. Tanto T₄ como T₃ se unen a proteínas del plasma y en consecuencia existen en formas libre y unida.⁴³

La TRH no se limita al hipotálamo y, aunque no es específica para la liberación de TSH, quizá sea el principal agente para su secreción hipofisaria.

Las hormonas tiroideas tienen numerosas acciones en el metabolismo celular, el crecimiento y la diferenciación. Entre ellas se encuentran su capacidad para aumentar el consumo de oxígeno, la producción de calor y las actividades del sistema nervioso simpático. Las hormonas tiroideas también pueden tener efectos metabólicos intensos cuando existen en exceso; éstos incluyen incremento de la oxidación de glucosa, gluconeogenia, glucogenólisis,

proteolisis, lipólisis y cetogenia. A pesar de estas acciones, las hormonas tiroideas no parecen tener importancia en la regulación momento a momento de los sustratos del plasma, como la glucosa.⁴⁴

Después de una lesión, quemaduras y operaciones mayores, la conversión periférica de T_4 en T_3 se deteriora, lo que origina concentraciones circulantes reducidas de T_3 libre y total. En parte esto resulta de un bloqueo de la conversión de T_4 en T_3 mediado por el cortisol y de un aumento de la conversión de T_4 en la molécula biológicamente inactiva, T_3 inversa. El incremento de esta última también es característico en presencia de lesiones. Con frecuencia, las concentraciones de T_4 total en plasma disminuyen después de una lesión, pero los valores de T_4 libre suelen permanecer normales.^{45, 46}

Esta situación hormonal se denomina el “síndrome del eutiroideo enfermo” y se caracteriza por todo lo descrito anteriormente y unos niveles de TSH normales.¹⁴

El incremento de la conversión de T_4 en T_3 inversa ha sido observado en enfermedades sistémicas severas como en lesiones cerebrovasculares agudas, enfermedad hepática, malnutrición, ayuno extremo, infarto agudo de miocardio, pacientes en tratamiento con corticoides, en grandes quemados y pacientes postquirúrgicos.¹⁴

Algunos autores han observado el aumento de la morbilidad y mortalidad en aquellos pacientes con un descenso significativo en las concentraciones de T_3 y T_4 y un aumento de T_3 inversa, pudiendo ser utilizado como factor pronóstico en pacientes críticos.^{47, 48}

A.4.- HORMONA DEL CRECIMIENTO.

El hipotálamo modula la liberación de hormona del crecimiento (GH) mediante el efecto estimulante de la hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH) y los efectos inhibidores de la somatostatina. La GHRH y la somatostatina penetran en la circulación a través del sistema porta hipotálamo-hipófisis. La GH se sintetiza, almacena y libera por células acidófilas de la hipófisis anterior. Los efectos de GH se deben a una acción directa y a la liberación secundaria de los factores de crecimiento tipo insulina I y II (IGF-I e IGF-II), sustancias antes llamadas somatomedinas. Estos factores de crecimiento son hormonas pépticas que liberan muchos tipos de células y actúan como sustancias endocrinas, paracrinas y autocrinas.⁴³

La secreción de GH está regida por factores hipotalámicos, estimulación autónoma y señales hormonales y no hormonales. La estimulación adrenérgica alfa, la tiroxina, VPA, ACTH, $MSH\alpha$, el glucagón, la testosterona y el estrógeno producen la liberación de GH. También se secreta por ejercicio, estrés, reducción del volumen circulante efectivo, hipoglucemia en ayuno, disminución de las concentraciones de ácidos grasos en plasma y aumento de

los valores de aminoácidos como arginina. La liberación de GH se suprime por la producción hipotalámica de Somatostatina, la estimulación adrenérgica beta y el cortisol. Asimismo, se inhibe por hiperglucemia y concentraciones crecientes de ácidos grasos en plasma.^{14, 43}

Las principales acciones metabólicas de GH durante el estrés son promover la síntesis de proteínas y aumentar el catabolismo de los depósitos de lípidos y carbohidratos. Los efectos en las proteínas son mediados principalmente por IGF-I que se libera de células hepáticas y otras células blanco para suprimir la proteólisis, aumentar la captación de aminoácidos y la proliferación celular en hígado y músculo esquelético. La GH aumenta los ácidos grasos y cuerpos cetónicos en plasma por estimulación directa de la lipólisis, potenciación de los efectos de las catecolaminas en tejido adiposo y estimulación de la cetogénesis hepática. La liberación de GH también se acompaña de una disminución de los valores de insulina. En consecuencia, aumenta la glucemia porque inhibe el transporte de glucosa en hígado y músculo esquelético y disminuye su oxidación.^{14, 18}

Las concentraciones plasmáticas de GH aumentan en lesiones, hemorragias, intervenciones quirúrgicas y con la anestesia. Este incremento de GH es directamente proporcional a la intensidad de la agresión.¹⁴

Paradójicamente, los valores de IGF-I (somatomedina) disminuyen 2-3 días después de una lesión y se correlacionan bien con el equilibrio negativo

del nitrógeno que se observa. La desnutrición y el ayuno también se acompañan de disminuciones notables de las concentraciones de IGF-I, que se contrarrestan con la ingestión adecuada de proteínas y calorías. En estudios de pacientes críticos la IGF-1 se correlaciona de forma consistente y positiva con las medidas del balance nitrogenado.¹⁴

Algunos autores han estudiado el efecto de la infusión de GH en pacientes postoperados y grandes quemados. En estos estudios, se observaron aumentos en la retención de nitrógeno, del balance nitrogenado, del índice metabólico y de la oxidación de grasas, pero no quedó clara la utilidad real de esta infusión en la recuperación de estos pacientes.⁴⁹

A.5.- PROLACTINA.

La prolactina es una hormona polipeptídica constituida por 198 aminoácidos, estructuralmente similar a la GH, siendo también liberada, sintetizada y almacenada por las células acidófilas de la adenohipófisis anterior. Junto a su similitud estructural, comparte los mismos efectos metabólicos, que incluyen una resistencia aumentada a la insulina de tipo reversible. Sin embargo, sus acciones primarias se ejercen sobre el desarrollo mamario y la lactancia. Los niveles circulantes tanto basales como tras la estimulación con TRH son un 30 % mayores en mujeres que en hombres, independientemente de la edad.⁵⁰

El control hipotalámico de la liberación de prolactina está modulado por hormonas y neuropéptidos estimulantes (CRF, TRH, GHRH, serotonina, péptido intestinal vasoactivo y péptido metionina de histidina) e inhibidores (dopamina, GnRH y péptido relacionado con gonadotropinas). A diferencia de otras hormonas, el efecto predominante del hipotálamo en la secreción de prolactina es de supresión tónica.

Además, la prolactina está regulada por una serie de estímulos provenientes del medio externo, entre los cuales se encuentra el estrés. Así pues, los niveles de prolactina están aumentados tras la agresión y el estrés emocional.^{21, 51} Los cambios, durante el estrés, en las concentraciones de prolactina no son paralelos a los de las β -endorfinas y cortisol, por lo que se cree que la liberación de la prolactina está mediada por un mecanismo diferente, aunque los datos existentes son bastante controvertidos.^{40, 41}

La prolactina actúa metabólicamente para promover el aumento de la retención de nitrógeno y aumentar el movimiento de lípidos. También se han descrito efectos de retención de líquido en las células tubulares renales.⁵⁰

A pesar de estas funciones, en el hombre no se comprende por completo la importancia fisiológica de la prolactina después de una lesión. En adultos, la prolactina en plasma aumenta después de traumatismos y operaciones, y se correlaciona con la gravedad de la lesión. En niños y adolescentes, los valores de prolactina disminuyen después de lesiones

térmicas y es probable que se relacionen con diferencias en la maduración del SNC y el aparato reproductor.⁵²

El incremento de la secreción de prolactina que ocurre después de lesiones al parecer se debe a estimulación directa y no a una disminución de la inhibición tónica dopaminérgica de la prolactina. Además se ha observado que estímulos aferentes (mediados por fibras C) capaces de estimular la secreción de ACTH y cortisol, no liberan prolactina; mientras que el estrés emocional y cognitivo libera no solo ACTH sino que aumenta considerablemente la prolactinemia.⁵²

A.6.- OPIOIDES ENDÓGENOS.

Las β -endorfinas son polipéptidos opioides que se aislaron por primera vez de la hipófisis. La β -endorfina está formada por una secuencia de 31 aminoácidos de una β -lipoproteína que proviene de la preproopiomelanocortina (pre-POMC).

La preproopiomelanocortina (pre-POMC) contiene, no sólo las secuencias para ACTH, sino también para β -endorfina, por lo que la hipófisis anterior secreta al mismo tiempo ambas sustancias. Se ha detectado en muchos tipos de células humanas la expresión del gen para proopiomelanocortina.^{20, 40, 53}

Las endorfinas son transmisores sinápticos o moduladores similares a la noradrenalina, acetil-colina, serotonina o dopamina. Las β -endorfinas están probablemente implicadas en el mecanismo fisiológico de la percepción del dolor. Estos compuestos opioides actúan en varios receptores y pocos opioides endógenos tienen especificidad completa para subtipos de receptor únicos.⁵⁴

Además de su efecto analgésico, los opioides endógenos tienen acciones cardiovasculares, metabólicas e inmunológicas. La β -endorfina ejerce un efecto hipotensor mediado a través de una vía serotoninérgica. Las encefalinas causan hipertensión. Se conoce bien el efecto hiperglucemiante de la morfina y la β -endorfina administrada centralmente. Además, la última, que al parecer no tiene efecto directo en la captación de glucosa por el músculo esquelético o en la producción hepática de la misma, estimula la liberación pancreática de glucagón e insulina. Los opioides endógenos pueden tener un efecto regulador central importante en el metabolismo de la glucosa, como lo sugieren los incrementos importantes de la β -endorfina que se deben a la hipoglucemia inducida por insulina. También se sabe que los péptidos opioides tienen acciones supresoras inmunológicas.^{54, 55}

Durante los periodos de estrés se liberan β -endorfinas a la circulación sistémica formando parte de la respuesta endocrina a la agresión quirúrgica.⁴⁰ Después de operaciones mayores, sépsis, traumatismos, choque y estrés, los

valores de opioides endógenos aumentan. El interés clínico en los péptidos opioides surgió por la mejoría hemodinámica y de la supervivencia que se observa después de administrar naloxona en el choque hemorrágico, séptico y espinal. Aún se investiga activamente el efecto humoral e inmunológico preciso de los opioides en la respuesta a hemorragias y sépsis.^{41, 56}

A.7.- VASOPRESINA ARGININA. (VPA)

La vasopresín arginina (llamada con anterioridad hormona antidiurética, ADH) se sintetiza en células de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo anterior y se transporta por flujo axoplásmico a la hipófisis posterior, donde se almacena hasta que se libera por mediación neural. A la secreción de VPA la modulan estímulos neuroendocrinos, aferentes neuronales y no neuronales.⁴³

Diferentes estudios han demostrado que la histamina a nivel central estimula la liberación de VPA en la circulación sistémica. Además, también parece ser que la liberación de los péptidos derivados de la pre-POMC de la hipófisis está mediada por la activación de neuronas secretoras de VPA en el hipotálamo.⁵⁷

El principal estímulo para la secreción de VPA es el aumento de la osmolaridad del plasma, detectado por osmorreceptores hipotalámicos

sensibles al sodio y quizá por osmorreceptores extracerebrales que se localizan en el hígado o en la circulación portal.⁵⁸ La liberación de VPA aumenta por estimulación central y periférica adrenérgica beta y de angiotensina II, agentes como opioides y anestésicos, y por un efecto no osmótico de concentraciones elevadas de glucosa.⁵⁸

El dolor también estimula la liberación de VPA, en tanto que los agonistas adrenérgicos alfa y el péptido auricular natriurético suprimen su liberación. Los cambios en el volumen circulante efectivo estimulan la liberación de VPA a través de barorreceptores, receptores de estiramiento en aurícula izquierda y quimiorreceptores. Disminuciones de 10% del volumen circulante efectivo, que equivalen al que se observa después de cambiar de la posición supina a erecta, originan un incremento del doble al triple de VPA en plasma.⁵⁹

Las acciones de VPA pueden clasificarse de manera general en osmorreguladora, vasoactiva y metabólica. La osmorregulación ocurre a través de la resorción de agua libre en los túbulos distales renales y los conductos colectores mediada por cAMP.⁵⁸ Las propiedades vasoactivas de VPA median vasoconstricción periférica, en especial en el lecho esplácnico. La VPA, en base molar, es más potente que el glucagón como estimulante de la glucogenólisis y gluconeogénesis hepáticas y puede tener efectos adicionales que disminuyen las concentraciones de cuerpos cetónicos y ácidos grasos no esterificados.⁶⁰

La secreción de VPA aumenta durante una intervención mayor, circulación extracorpórea, traumatismos, hemorragias, sépsis y quemaduras. El aumento típico de VPA del quinto al séptimo días que se observa después de una operación, sin anormalidades de la osmolaridad o alteraciones del volumen sanguíneo, puede deberse al estímulo del dolor postoperatorio por la herida quirúrgica. La liberación inmediata de VPA que ocurre después de reducciones agudas del volumen circulante es un fenómeno complejo que actúa a través de aferentes que incluyen barorreceptores, quimiorreceptores y receptores de la aurícula izquierda. La vasoconstricción periférica en vasos espláncnicos mediada por VPA puede disminuir el riego de células intestinales y tener un efecto en el fenómeno de translocación bacteriana intestinal.⁶¹

Durante la agresión quirúrgica se producen niveles elevados de VPA. Estas concentraciones plasmáticas pueden producir depresión miocárdica (>18 pg/ml) e incluso vasoconstricción coronaria (>25 pg/ml). Es decir, la mayoría de los pacientes quirúrgicos pueden sufrir alteraciones cardiovasculares deletéreas inducidas por niveles aumentados de VPA, que también producen efectos farmacológicos en la vascularización periférica.⁶⁰

La hiperglucemia por VPA origina alteraciones en la osmolalidad del plasma que ayudan, mediante las fuerzas de Starling, a restablecer el volumen sanguíneo circulante efectivo.⁶¹

La secreción inadecuada de VPA, conocida también como síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Éste es un término que introdujeron Bartter y Schwartz en 1967 para describir la secreción excesiva de vasopresina que origina una diuresis baja, sumamente concentrada e hiponatremia dilucional intensa. El SIADH se presenta en traumatismos craneoencefálicos y en grandes quemados. El estado contrario en el que no se secreta vasopresina por daño del sistema supraóptico hipofisario (diabetes insípida), se caracteriza por la producción de grandes cantidades de orina diluida hipoosmolar y osmolaridad elevada del plasma.⁷⁷ Como es frecuente que se presente en pacientes comatosos que no pueden manifestar sed o regular la ingestión de agua, la poliuria excesiva continua relacionada con la diabetes insípida origina hipernatremia y por último hipotensión si no se trata con la administración de agua libre y vasopresina exógena.^{58, 61}

A.8.- CATECOLAMINAS.

Las catecolaminas tienen acciones metabólicas, hormonales moduladoras y hemodinámicas que difieren según el tipo de receptor de la célula diana, la densidad de receptores y la concentración de catecolamina circulante.¹⁴

Se ha observado que tras someter al individuo a una situación de estrés, los niveles plasmáticos de adrenalina, noradrenalina y dopamina están

elevados. Estas concentraciones plasmáticas aumentan de forma proporcional a la intensidad y gravedad de la lesión.¹⁸ La adrenalina es secretada por la médula suprarrenal como respuesta a la activación del sistema nervioso simpático, mientras que la noradrenalina pasa al plasma desde la hendidura sináptica, tras su liberación en las terminaciones nerviosas simpáticas. A pesar de que la mayoría de la noradrenalina liberada por los ganglios simpáticos es recaptada de la sinapsis por las propias terminaciones nerviosas, la noradrenalina que se detecta en plasma es la que sobrepasa la capacidad de recaptación sináptica. Por ello, las concentraciones plasmáticas de adrenalina reflejan la actividad secretora suprarrenal, mientras que las concentraciones plasmáticas de noradrenalina se utilizan como índice de actividad del sistema nervioso simpático.¹⁴

La adrenalina del plasma, a dosis fisiológicas, causa glucogenólisis, gluconeogénesis, lipólisis y cetogénesis hepáticas, incrementa la lipólisis en tejido adiposo e inhibe la captación de glucosa en músculo esquelético estimulada por insulina. La adrenalina, por lo tanto, promueve la hiperglucemia por estrés aumentando la producción hepática de glucosa y disminuyendo su captación periférica. Después de una agresión quirúrgica se observa una correlación positiva entre la glucemia y las concentraciones de catecolaminas.¹⁸

Las modulaciones hormonales que producen las catecolaminas incluyen aumento de la secreción de T_4 y T_3 , renina y hormona paratiroidea, y disminución de la secreción de aldosterona. La estimulación alfa adrenérgica

promueve la liberación de GH de la hipófisis; e incluso de CRF, determinando el aumento de ACTH y de los niveles de cortisol. La estimulación pancreática por catecolaminas disminuye la secreción de insulina y aumenta la de glucagón. Los efectos hemodinámicos de las catecolaminas, como es sabido, dependen del subtipo de receptor y la dosis.¹⁸

Las catecolaminas aumentan inmediatamente después de lesiones y alcanzan sus concentraciones máximas unas 24 a 48 h más tarde y la duración de la respuesta puede variar desde unas horas como en las intervenciones de cirugía menor, a varios días o semanas en pacientes politraumatizados o grandes quemados. A pesar de las cinéticas hormonales diferentes, las concentraciones de noradrenalina y adrenalina en plasma aumentan en forma paralela después de lesiones. Se han identificado múltiples estímulos que incrementan la secreción de catecolaminas; la mayoría de estas respuestas se observan después de lesiones mayores y situaciones de estrés. Entre los estímulos que promueven la secreción de catecolaminas se incluyen hipovolemia, hipotensión, hipotermia, hipercarbia, hipoglucemia, hipoxemia, dolor, ansiedad y miedo.¹⁴ Entre estos estímulos, las concentraciones de catecolaminas en plasma consecutivas a una lesión se correlacionan mejor con el volumen de la pérdida sanguínea y se observan después de casi todas las formas de shock.³⁵

1.2.2.- MEDIADORES DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO

Las complejas técnicas celulares y moleculares que surgieron en la última década permiten identificar y conocer preliminarmente los factores liberados por células activadas. En un nivel muy básico, estos factores actúan como mensajeros en la comunicación celular (CITOCINAS), derramándose en ocasiones hacia la circulación para actuar como hormonas en respuesta a hemorragias, sépsis, inflamación y otras formas de lesión como la agresión quirúrgica. Estos mediadores incluyen citocinas, eicosanoides y factores celulares endoteliales. Las sustancias mediadoras tienen efecto local paracrino, como en el caso de las linfocinas que actúan en linfocitos, y pueden actuar como hormonas en células u órganos distantes. Algunos factores que se almacenan en las células se liberan por exocitosis de grupos intracelulares preformados; otros ejercen sus efectos durante el proceso complejo de la fagocitosis. Los mediadores pueden liberarse como consecuencia de muerte celular y actuar por difusión. Otros no se transportan al interior de las células sino que circulan como formas inactivas en el plasma para intervenir instantáneamente mediante procesos de activación local; por ejemplo, los sistemas de complemento, coagulación, cininas y angiotensina.⁶²

Las citocinas son una clase de proteínas que aún no se conoce por completo; son estimuladas por el sistema de defensas del huésped y tienen efectos paracrinos, autocrinos y endocrinos. Las citocinas son bioactivas en concentraciones bajas (menores de 10^{-11} mol/L) y se relacionan principalmente

con las comunicaciones intercelulares. Algunas de las interleucinas, como IL-2, al parecer tienen efectos que se limitan al sistema inmunológico y en consecuencia se denominan adecuadamente linfocinas. Otras, como IL-1, IL-3 e IL-6, tienen acciones más diversas y se llaman más apropiadamente citocinas.²⁷

A.- INTERLEUCINA 1.

En la actualidad se sabe que la actividad de IL-1 es mediada por dos moléculas péptidas denominadas IL-1 α e IL-1 β ; la segunda se produce en cantidades 10 veces mayores y se cree que es la especie fisiológicamente más importante. Al parecer, cada forma de IL-1 tiene diferentes mecanismos de acción y estados de bioactividad. La IL-1 α tiene bioactividad como precursor, se degrada con rapidez a una forma más pequeña que se une principalmente a las membranas y a continuación puede inducir la citotoxicidad de células asesinas y otras funciones de las células T por contacto celular sin liberación medible de IL-1 adicional. La forma precursora de IL-1 β no es bioactiva y hasta 80% de esta proteína se retiene en el citosol después de sintetizarse para ser degradada por proteasas celulares a la especie activa más pequeña cuando ocurren muerte y lisis celulares. Se piensa que los estímulos para la liberación de IL-1 incluyen casi todos los procesos inflamatorios, infecciosos e inmunológicos y todos aquellos procesos en los que se produzca muerte o lesión celular.^{63, 64}

Aún no se establece claramente si IL-1 tiene acción fisiológica a concentraciones no detectables con las biovaloraciones con que se cuenta en la actualidad. Muchos de los efectos descritos de IL-1 en condiciones experimentales corresponden a la categoría de acciones hormonales, es decir, efectos de IL-1 en órganos o células distantes como mensajero celular circulante, además de las acciones paracrina y autocrina conocidas. Sin embargo, aún quedan por demostrar muchas de estas acciones en el hombre.²⁶

Los efectos inmunológicos paracrinicos de IL-1 se conocen. Esta interleucina aumenta la proliferación de células T mediante un incremento de la producción de IL-2 y de la expresión de su receptor, y en consecuencia actúa como un adyuvante inmunológico.⁶³

La IL-1 actúa en el SNC; induce fiebre porque estimula la liberación local de prostaglandinas en el hipotálamo anterior; causa anorexia por acción directa en el centro de la saciedad; disminuye la percepción del dolor al incrementar la liberación de betaendorfina y aumenta el número de receptores tipo opiáceos en el cerebro. Asimismo eleva el índice metabólico basal y el consumo de oxígeno.⁶⁵

La IL-1 actúa con IL-6, TNF e IFN para promover la síntesis rápida de proteínas hepáticas de fase aguda. Bajo la presencia moduladora del cortisol,

induce proteínas de fase aguda, como ceruloplasmina, fibrinógeno, haptoglobina, proteína C reactiva, factores del complemento, antitripsina alfa 1 y macroglobulina alfa 2, y suprime la síntesis de albúmina.⁶²

Las acciones de IL-1 también pueden modular en parte las demandas de energía y sustrato para el aumento de la síntesis hepática. Aún no se establece la acción precisa de IL-1 en el metabolismo del músculo esquelético, pero se demostró claramente que un fragmento de la descomposición de IL-1 promueve la proteólisis de músculo esquelético, un efecto que quizá requiera PGE₂. Al parecer, IL-1 tiene un efecto endocrino importante en la modulación del metabolismo de proteínas para satisfacer las demandas en lesiones al inducir la síntesis hepática de proteínas de fase aguda y promover la descomposición de aminoácidos del músculo esquelético. Aparentemente, los aminoácidos que se liberan los utiliza el hígado para energía y síntesis de proteínas, ya que se oxida una cantidad apreciable de ellos. En este efecto también participan otros mediadores, como TNF, IFN y PGE.^{63, 64}

Es posible que los efectos metabólicos de IL-1 se relacionen en parte con acciones centrales como las del eje hipotálamo-hipófisis que estimulan CRF y ACTH. Los valores sanguíneos de GH, MSH- α y prolactina no se afectan de manera notable por IL-1 y las catecolaminas sólo aumentan marginalmente. La IL1 también puede actuar en las células de los islotes pancreáticos estimulando la secreción de insulina y glucagón. Se describió asimismo que IL-1 y TNF

tienen efectos citotóxicos en las células beta que producen insulina. Sin embargo, IL-1 estimula vías noradrenérgicas centrales y quizá otros mecanismos centrales (células no-beta) también median las acciones de IL-1 en el metabolismo de los carbohidratos. Estudios experimentales sugieren que el efecto de IL-1 en el metabolismo de la glucosa, que es una respuesta de hipoglucemia leve, se relaciona con una alteración central del punto de ajuste de la glucosa, ya que al parecer la acción de IL-1 es independiente de la función de las células endocrinas pancreáticas, la sensibilidad periférica a la insulina y el valor sérico de la glucosa.^{64, 65, 66}

B.- INTERLEUCINA 2.

IL-2 es una linfocina verdadera que, al parecer y a diferencia de las citocinas IL-1, IL-6 y TNF, actúa de manera predominante como estimulante inmunológico. Se aisló originalmente como un factor de crecimiento de células T y después se ha clonado y secuenciado. La estimulación antigénica de linfocitos desencadena un incremento de la transcripción de los genes de IL-2 y sus receptores. Se investiga el uso de IL-2 para generar células asesinas activadas por linfocina para el tratamiento de enfermedades malignas. La producción de IL-2 se deteriora después de traumatismos y lesiones térmicas.⁶³

C.- INTERLEUCINA 6.

La interleucina 6 (IL-6) es una familia de glucoproteínas que también se conoce con otros nombres como factor estimulante de hepatocitos, interferón β 2 y factor 2 estimulador de células B. Al parecer, las principales funciones biológicas de los compuestos IL-6 son un estímulo de la función inmunitaria y su acción con IL-1 para promover la síntesis hepática de proteínas de fase aguda. La IL-6 también puede tener efectos moduladores hormonales centrales, por ejemplo, la estimulación de CRF mediada por prostaglandinas. Es liberada con rapidez por diversos tipos de células, que incluyen monocitos, fibroblastos y células endoteliales, como respuesta a productos bacterianos, virus y las citocinas IL-1 y TNF. En el hombre se detecta en la circulación en el transcurso de una hora de la administración intravenosa de endotoxina, así como después de operaciones electivas y lesiones térmicas.^{27, 67}

D.- FACTOR DE NECROSIS TUMORAL. (TNF)

TNF, o caquectina, es una proteína citocina que se aisló originalmente por su capacidad para producir la muerte celular en ciertos tumores y causar caquexia e hipertrigliceridemia durante infecciones experimentales. El TNF se produce en una gran variedad de células, que incluyen monocitos, macrófagos pulmonares y peritoneales, células de Kupffer, cebadas y endoteliales, en el

transcurso de minutos de una estimulación. En la producción de TNF e IL-1 participan productos de la activación del complemento, en particular C5a.⁶³

Se piensa que TNF actúa de manera sinérgica con IL-1 para inducir hipotensión, lesión tisular y la muerte en animales que se someten a sépsis experimental, y causar la liberación de prostaglandina E₂ (PGE₂), agregación de neutrófilos, síntesis de tromboxano y citotoxicidad en células beta productoras de insulina. El TNF y la IL-1 inducen eicosanoides y factor activador de plaquetas (PAF). El TNF también suprime la actividad de lipasa de lipoproteína en células adiposas y disminuye el potencial transmembrana en el músculo esquelético. No se considera que TNF tenga efectos directos en la proteólisis, pero tiene acciones mediadas por corticosteroides. Trabajos experimentales con antagonistas del receptor IL-1 sugieren que es posible que TNF medie la hipotensión inicial de la sépsis e IL-1, o factores controlados por esta última pueden participar en las fases posteriores del choque por sépsis.^{63, 68}

Aunque gran parte de la investigación inicial de las citocinas se dirigió a la sépsis o endotoxemia, estudios experimentales recientes sugieren que pueden tener una función importante en la respuesta a la pérdida del volumen sanguíneo efectivo.

E.- INTERFERÓN

El interferón gamma (IFN) es una glucoproteína liberada por linfocitos T estimulados que activa macrófagos para que liberen IL-1 y TNF, aumenta los receptores IL-2 en monocitos e inhibe la replicación viral. El IFN reduce la actividad supresora inmunológica al inhibir la liberación de PGE₂. Se han observado valores elevados de IFN en pacientes con enfermedades pélvicas inflamatorias. También se detectó una estimulación de la producción de cortisol después de la administración intravenosa de IFN en pacientes con cáncer, pero no se comprende por completo el mecanismo.⁶⁴

F.- EICOSANOIDES.

Son productos de la oxidación de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga derivados del ácido araquidónico y, con excepción de los linfocitos, los secretan en forma diversa todas las células nucleadas. Estas sustancias incluyen prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, ácidos hidroxieicosatetraenoicos (HETE) y lipoxinas. Las hidrolasas de acilo, como la fosfolipasa A, liberan ácidos grasos precursores esterificados para formar ácido araquidónico. Para el metabolismo intracelular adicional a prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos se requieren las enzimas ciclooxigenasa, sintetasa de tromboxano y lipooxigenasa, respectivamente. Las fosfolipasas son activadas por muchos compuestos, como adrenalina, angiotensina II,

bradicinina, histamina y trombina. La activación de fosfolipasas puede inhibirse con lipocortina, que es inducida por cortisol.⁶⁹

Los eicosanoides no se almacenan en las células sino que se sintetizan en el momento necesario. Sus efectos dependen de la naturaleza del estímulo y del tipo de célula que los produce. Por ejemplo, mediante la enzima sintetasa de prostaciclina las células endoteliales vasculares convierten el ácido araquidónico principalmente en prostaciclina (PGI₂), que causa vasodilatación e inhibe la agregación plaquetaria. Las plaquetas convierten la prostaglandina, a través de la sintetasa de tromboxano, en tromboxano A₂ (TxA₂), un vasoconstrictor potente que promueve la agregación plaquetaria.⁶²

En contraste, los macrófagos sintetizan una combinación de la mayor parte de los productos ciclooxigenasa y lipooxigenasa. Los estímulos para la síntesis de eicosanoides incluyen hipoxia, isquemia, lesión tisular, pirógenos, endotoxina, noradrenalina, VPA, angiotensina II, bradicinina, serotonina, acetilcolina e histamina. Originan la liberación de varias prostaglandinas cuya estructura depende del tejido estimulado y no necesariamente del estímulo en sí.^{62, 64}

Las acciones biológicas de los eicosanoides resultan de sus efectos en segundos mensajeros intracelulares. Por ejemplo, las acciones inhibitoras de compuestos PGE en la actividad de VPA y la lipólisis estimulada por hormonas se deben a una disminución de la expresión de la adenilatociclasa. Los

compuestos PGE simulan los efectos de ACTH, TSH y LH estimulando cAMP intracelular. El tromboxano y los leucotrienos tienen acciones opuestas a los compuestos PGE porque aumentan el calcio libre intracelular a través de mecanismos de transducción de fosfatidilinositol.²⁶

Los eicosanoides tienen efectos extensos en la vasorregulación sistémica, pulmonar y regional; en la neurotransmisión central y periférica; en los efectos locales de hormonas y en la función inmunológica. Los leucotrienos se producen en diversos tipos de células que incluyen pulmonares, de tejido conjuntivo, músculo liso, macrófagos, células cebadas y monocitos. Causan adherencia y quimiotaxis y estimulan la agregación, liberación de enzimas y formación de superóxido en neutrófilos. Las lipoxinas son una clase recién aislada de metabolitos del ácido araquidónico que estimulan la formación de superóxido y la desgranulación de neutrófilos. La administración de prostaglandina estimula la liberación de ACTH, CH y prolactina en modelos experimentales, en tanto que los leucotrienos pueden inducir la de hormona luteinizante.^{26, 62}

La respuesta inflamatoria, que se caracteriza por aumento de la permeabilidad vascular, migración de leucocitos y vasodilatación, es un grupo de fenómenos celulares que corresponde a las manifestaciones clínicas clásicas de rubor, dolor, tumor y calor. Cada uno de estos síntomas y signos puede resultar de las acciones de eicosanoides. Las concentraciones en plasma de estas sustancias aumentan durante hemorragias, sépsis,

endotoxemias, traumatismos y lesiones térmicas. Su presencia en valores más elevados se relaciona con el síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto (DRAS), pancreatitis e insuficiencia renal.⁶⁴

G.- CALICREINAS-CININAS.

La bradicinina en plasma y la calicreína en los tejidos se producen a través de la degradación de cininógeno por la proteasa de serina calicreína que existe en el plasma como precalicreína inactiva (o factor de Fletcher) y que se activa por el factor Hageman del sistema de coagulación. La hipoxia y la isquemia estimulan la liberación de bradicinina. Se observa aumento de calicreína y bradicinina después de hemorragias, sépsis, endotoxemia y lesión tisular. Al parecer, estos cambios se correlacionan con la gravedad de la lesión y la supervivencia.⁷⁰

Las cininas son vasodilatadores potentes que aumentan la permeabilidad capilar, producen edema, despiertan dolor, aumentan la resistencia bronquial y estimulan la depuración de glucosa. Se piensa que el incremento de prostaglandinas hepáticas que induce la bradicinina puede inhibir la gluconeogénesis al suprimir la formación de cAMP inducida por glucagón. Las cininas quizá participan en la regulación de líquidos y electrolitos porque causan vasodilatación renal, reducen el flujo sanguíneo del riñón, aumentan la

formación de renina y elevan la retención de sodio y agua cuando se administran a dosis farmacológicas.⁷¹

H.- SEROTONINA.

Esta sustancia (5-hidroxitriptamina) es un neurotransmisor derivado del triptófano que se encuentra en células enterocromafines del intestino y en plaquetas. En ocasiones se produce en cantidades excesivas en pacientes con síndromes carcinoides de intestino medio, pulmón o tipo embrionario y puede causar fibrosis endocárdica grave. Produce vasoconstricción y broncoconstricción y aumenta la agregación plaquetaria, la frecuencia cardíaca y la contractilidad del miocardio. Se libera en lesiones tisulares, pero no se conoce por completo su acción precisa después de una lesión.⁷²

I.- HISTAMINA.

Esta amina se sintetiza a partir de la histidina y se almacena principalmente en neuronas, epidermis, células de la mucosa gástrica, células cebadas, basófilos y plaquetas. La disminución de cAMP y el aumento de calcio intracelular estimulan la liberación de histamina. Esta actúa en dos subtipos de receptores de superficie celular. Los receptores H₁ median el aumento del precursor de histamina, L-histidina, y estimulan la

broncoconstricción, la motilidad intestinal y la contractilidad del miocardio. Los receptores H_2 inhiben la liberación de histamina y median cambios en la secreción gástrica, la frecuencia cardiaca y la función inmunológica. Ambos receptores causan vasodilatación local y aumento de la permeabilidad vascular.⁷²

Se encuentran concentraciones elevadas de histamina después de choques hemorrágicos, traumatismos y lesiones térmicas. Sus valores más altos se detectan en sepsis y endotoxemia y se correlacionan con las disminuciones de la presión arterial y del recuento plaquetario relacionadas con endotoxinas. Aunque en el choque séptico las concentraciones de histamina se relacionan inversamente con la supervivencia, no se observa una correlación importante en pacientes con lesiones térmicas. Las administraciones intravenosas de histamina causan hipotensión, enlentecimiento del flujo periférico de sangre, aumento de la permeabilidad capilar, disminución del retorno venoso e insuficiencia miocárdica, reacciones similares a las observadas en el choque y la sepsis.⁷³

1.2.3.- MEDIADORES DE LAS CÉLULAS ENDOTELIALES

El peso agregado estimado del endotelio en un adulto es de casi 1.5 Kg, en un área de superficie de unos 400 m². Al parecer, las sustancias que las células endoteliales elaboran tienen principalmente acciones locales, con vidas

medias muy breves que sugieren efectos paracrinos primarios. Sin embargo, en ciertos trastornos se describen aumentos de los valores urinarios o plasmáticos de algunos factores endoteliales, por lo que posiblemente produzcan efectos fisiopatológicos o sistémicos.⁷⁴

El endotelio puede considerarse un órgano endocrino por derecho propio, que responde a estímulos externos con la producción de hormonas paracrinas y factores de crecimiento que actúan en células de músculo liso vecinas, monocitos, macrófagos, fibroblastos y células específicas de órganos. Los productos de las células endoteliales también pueden modular funciones cardiovasculares cuando actúan en los sistemas vascular periférico, barorreceptor y neuroefector central. Sin embargo, se piensa que las principales acciones de las sustancias derivadas del endotelio son la regulación vasomotora local y la modulación de la coagulación. Investigaciones recientes sugieren también que las células endoteliales participan en la función inmunitaria elaborando sustancias como moléculas de adherencia intracelular, de adherencia endotelial de leucocitos y otras que promueven la unión de plaquetas y linfocitos, con secreción de citocinas como IL-1, TNF e IFN. En consecuencia, puede considerarse que el sistema vascular también es un órgano inmunológico además de ser un órgano endocrino.⁷⁴

A.- OXIDO NÍTRICO. (NO)

Desde hace algún tiempo se sabe que para la acción vasodilatadora de la acetilcolina en el receptor muscarínico se requieren células endoteliales; las cuales producen una sustancia denominada factor relajante derivado del endotelio (EDRF). Sólo hasta fecha reciente se reconoció que el efecto del EDRF se debe a la liberación de óxido nítrico. Igual que los nitratos vasodilatadores de uso clínico, el NO endógeno actúa estimulando la guanilatociclasa. Esta enzima forma cGMP que a continuación activa las proteínquinasas dependientes de cGMP y finalmente origina la desfosforilación de las cadenas ligeras de miosina y como consecuencia se produce la relajación muscular. La formación de NO depende de la presencia de L-arginina y es liberado por muchos tipos de células además de las endoteliales, como neutrófilos, macrófagos, neuronas cerebelosas y células renales y de Kupffer.⁷⁵

Los vasos sanguíneos están dilatados constantemente por EDRF-NO endotelial, que actúa como un compuesto paracrino verdadero con inactivación inmediata por la hemoglobina en el torrente sanguíneo y con acciones vasodilatadoras sinérgicas por la prostaciclina a través de la adenilatociclasa. Al parecer, a las acciones vasodilatadoras de estos compuestos las contrarrestan productos potentes de las células endoteliales llamados endotelinas, que se describen más adelante.⁷⁶

El óxido nítrico causa vasodilatación en el hombre. Aunque aún no se establece con claridad la fuente precisa del NO, se observa una correlación positiva importante entre su concentración sérica elevada, la presencia de endotoxina y un estado clínico de resistencia vascular baja en pacientes después de traumatismos y durante sepsis.⁷⁷

El hecho de que además del endotelio vascular, otros tipos de células produzcan NO, como hepatocitos, células de Kupffer, macrófagos, neutrófilos y neuronas cerebelosas, sugiere una gama amplia de posibles efectos fisiológicos. El NO también media la síntesis de proteínas en hepatocitos y el transporte de electrones en las mitocondrias del hepatocito.⁷⁵

B.- ENDOTELINAS.

Como respuesta a una lesión, las células del endotelio vascular también elaboran endotelinas (ET), una familia de péptidos de 21 aminoácidos con propiedades vasoconstrictoras potentes, que se relacionan estructuralmente con el veneno del áspid horadador israelí y el péptido intestinal vasoactivo que contrae el intestino. Es posible que las ET sean el vasoconstrictor más potente conocido, con una acción casi 10 veces más intensa que la de la angiotensina II. El mecanismo de acción de las ET incluye su unión a receptores acoplados con proteína C, activación de fosfolipasa con aumento de trifosfato de inositol, diacilglicerol, eicosanoides y calcio.⁷⁸

Los valores séricos elevados de endotelina se correlacionan con la gravedad de las lesiones después de traumatismos y operaciones mayores y durante el choque cardiogénico y la sepsis. Se piensa que las principales acciones de las ET son paracrinas, ya que sus concentraciones circulantes son muy bajas para ejercer efectos sistémicos. Los factores que afectan la liberación de ET son trombina, catecolaminas y anoxia. Es posible que las ET contrarresten los valores basales de EDRF- NO y prostaciclina a nivel del músculo liso de los vasos sanguíneos para conservar el tono fisiológico. A estas células endoteliales también las estimulan mediadores como IL-1, TNF y endotoxina. En presencia de citocinas como IL-1, TNF y endotoxinas, el endotelio produce y libera endotelina, NO y sustancias como la molécula-1 de adherencia endotelial de leucocitos y radicales libres de oxígeno.⁷⁸

C.- OTROS FACTORES DE LAS CÉLULAS ENDOTELIALES.

Prostaglandinas. Como se comentó en la sección de eicosanoides, las células endoteliales sintetizan de manera predominante prostaciclina y PGE₂ y sólo cantidades pequeñas de TxA₂. Estos productos promueven la vasodilatación y reducen la agregación plaquetaria. Las principales prostaglandinas de las plaquetas, TxA₂ y 12-HETE, tienen efectos opuestos.⁶⁹

Factor activador de plaquetas. El TNF, la IL-1, la VPA y la angiotensina II aumentan la liberación por las células endoteliales del factor activador de plaquetas (PAF), un constituyente fosfolípido de las membranas celulares también conocido como éter de acetil-gliceril-fosforilcolina. El aumento de la producción de angiotensina II se facilita por la enzima convertidora de angiotensina unida a la membrana de las células endoteliales. Las plaquetas en contacto con PAF producen TxA_2 a través de la vía de la ciclooxigenasa para originar agregación plaquetaria y vasoconstricción. El PAF también media cambios citosqueléticos en células endoteliales que aumentan la permeabilidad de barrera a la albúmina. Entre otras acciones potenciales, se piensa que el PAF quizá sea un mediador de los efectos hemodinámicos y metabólicos de la endotoxina y se ha aislado en el líquido peritoneo después de choques traumáticos experimentales. La administración de antagonistas específicos del receptor PAF mejoró la supervivencia en modelos experimentales de choques endotóxico, traumático y hemorrágico. La infusión endovenosa experimental de PAF altera las cinéticas de la glucosa y sugiere que el PAF promueve la liberación de glucagón y catecolaminas.⁷⁹

Péptidos auriculares natriuréticos. Los péptidos, o factores auriculares natriuréticos (PAN) se liberan en el SNC y tejido auricular como respuesta a cambios en la distensión de esta cámara. Se incluyen aquí porque el endocardio es un endotelio especializado. Los PAN son inhibidores potentes de la secreción de aldosterona. Bloquean la reabsorción tubular perirrenal de sodio, pero no hay acuerdo acerca de su función en el control normal del

equilibrio de líquidos y electrolitos. De igual manera, la reanimación con líquidos no parece modificar las concentraciones de PAN en plasma. Todavía no se esclarece la acción de PAN en respuestas después de lesiones.⁸⁰

1.2.4.- MEDIADORES INTRACELULARES

A.- PROTEINAS DE CHOQUE TÉRMICO.

Como consecuencia de diversos estímulos experimentales, que incluyen hipoxia, anestesia con éter, traumatismo y hemorragia, se induce la formación de un grupo de proteínas intracelulares conocidas como proteínas de choque térmico (Heat shock proteins: HSP), que se denominaron así originalmente por su expresión después de una estimulación térmica. Estas sustancias se encuentran entre las proteínas que se conservan mayormente como reserva y se supone que tienen una acción importante en la protección celular frente a los efectos perjudiciales del estrés. Estudios actuales sugieren que las HSP interactúan con diversas proteínas intracelulares y ayudan a su ensamblaje, desensamblaje, estabilidad y transporte intracelular.⁸¹

No se conoce con precisión aún el efecto de las HSP en la respuesta celular del hombre al estrés. Estudios experimentales demostraron que la expresión del gen de HSP es paralela a la activación del eje hipotálamo-hipófisis y puede ser específica de la corteza suprarrenal y de células

vasculares, lo que proporciona pruebas de las interacciones del sistema neurohormonal inducidas por el estrés y de la respuesta molecular al mismo. Esta respuesta puede ser sensible a ACTH y dependiente de la edad. Pruebas recientes sugieren que la síntesis de HSP en el choque puede inhibir la síntesis hepática de proteínas de fase aguda. No se conoce aún por completo la naturaleza ni la importancia de las interacciones posibles entre HSP y otros mediadores de la respuesta a lesiones.⁸¹

B.- RADICALES LIBRES DE OXÍGENO.

La formación de especies de oxígeno molecular altamente reactivo, de vida corta, con un electrón impar en la órbita externa (radicales libres de oxígeno: OFR) se relaciona con daño a tejidos vivos principalmente por la peroxidación de ácidos grasos no saturados de la membrana celular. Las especies de OFR, como los radicales superóxido e hidroxilo y el peróxido de hidrógeno endógeno que contribuyen al daño mediado por radicales, se producen después de isquemia (revascularización) y choque por granulocitos activados y oxidasas, como la xantinaoxidasa, que se encuentran en el endotelio.⁸²

Para la protección contra OFR se requiere que varios mecanismos estén disponibles. En el espacio intracelular se encuentra la enzima superóxidodismutasa (SOD) a concentraciones altas que reaccionan con el radical superóxido durante la formación de peróxido de hidrógeno y oxígeno. La

catalasa y la peroxidasa del glutatión descomponen el peróxido de hidrógeno en agua. En el espacio extracelular la actividad tipo SOD es muy baja y tiene afinidad por el endotelio.⁸²

La inactivación del factor relajante derivado del endotelio por aniones superóxido puede ser importante en los mecanismos de regulación del flujo sanguíneo local durante isquemia y choque y después de los mismos. Se ha demostrado experimentalmente y en clínica que la administración de sustancias que se sabe impiden la formación de OFR como el alopurinol, que inhibe la xantina oxidasa o el manitol, que actúa como eliminador de radicales hidroxilo, tiene efectos benéficos en la conservación de órganos y en la supervivencia total.⁸³

1.3.- ESTÍMULOS QUE DESENCADENAN LA RESPUESTA NEUROENDOCRINA DURANTE LA AGRESIÓN QUIRÚRGICA.

El patrón de la respuesta hormonal a una lesión resulta de los reflejos fisiológicos iniciados por aspectos específicos de la lesión en sí. Los estímulos son percibidos por receptores periféricos y centrales especializados, los cuales los traducen a señales neurales aferentes discretas que se transmiten al sistema nervioso central (SNC) por vías específicas y se integran con otras señales, originando un impulso eferente que determina la liberación de numerosas sustancias neuroendocrinas que actúan para conservar la homeostasia. La respuesta a una lesión la modulan diversos factores, como edad del paciente, estado nutricional, enfermedad concurrente, medicamentos e intensidad de la lesión.

Cuando no existe una hemorragia importante, traumatismos o sépsis, las alteraciones de la homeostasia suelen ser pequeñas y la respuesta se dirige a un ajuste fino del medio interno. Sin embargo, si existe una lesión mayor, estímulos múltiples e intensos pueden iniciar varios reflejos y originar la liberación de sustancias que al parecer tienen por objeto restablecer el volumen circulante efectivo y proporcionar sustratos de energía importantes. Es decir, existen muchos otros factores que pueden amplificar la respuesta al estrés: la extensión de la lesión, desnutrición preoperatoria, hemorragia e hipovolemia,

infección, etc. Cuando son exageradas, algunas de estas respuestas pueden tornarse perjudiciales. ^{10,13,14}

Los estímulos primarios de reflejos neuroendocrinos incluyen alteraciones en:

- a) Volumen circulante efectivo.
- b) intercambio gaseoso
- c) Dolor.
- d) Estímulos emocionales como miedo y ansiedad.
- e) Sustratos de energía.
- f) Temperatura.
- g) La herida quirúrgica.⁴³

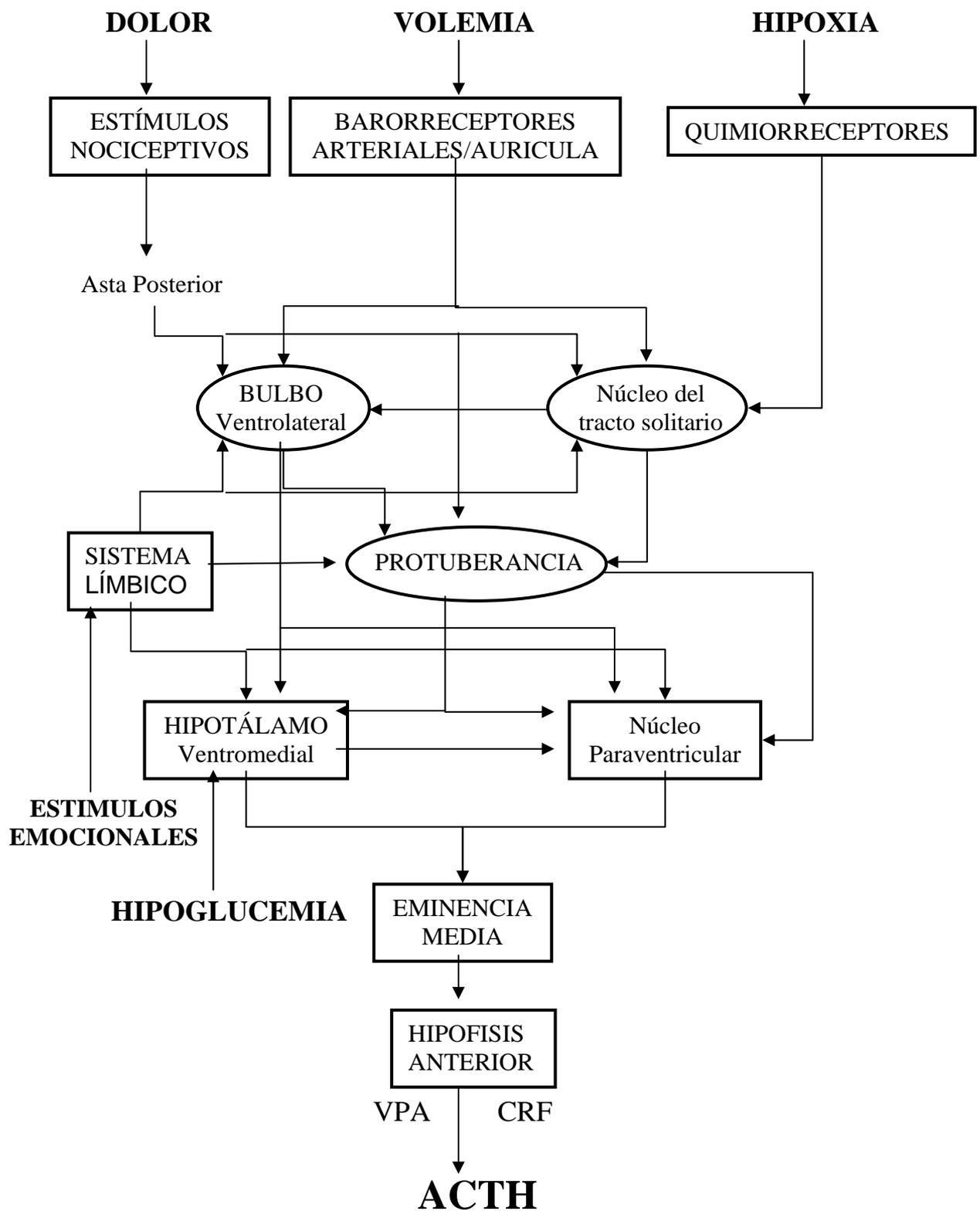


Figura C.- ESTIMULOS QUE DESENCADENAN LA RESPUESTA AL ESTRÉS. Modificado de Kehlet H. Surgical Stress. En: Kinney JM, Tucker HN, editores. Physiology, Stress and Malnutrition. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.

1.3.1.- VOLUMEN CIRCULANTE EFECTIVO.

Prácticamente todas las lesiones se caracterizan por pérdida del volumen circulante efectivo. Las causas incluyen hemorragia (traumatismo, aneurisma aórtico roto), secuestro de plasma (pancreatitis aguda, sépsis, quemaduras), deterioro de la circulación (insuficiencia cardiaca, infarto del miocardio, taponamiento, embolismo pulmonar), formación de tercer espacio (lesión por aplastamiento, disección quirúrgica, inflamación) o secuestro de sangre (sépsis, colapso neurógeno). La pérdida del volumen circulante efectivo la detectan barorreceptores de presión alta situados en la aorta, arterias carótidas y renales y receptores de estiramiento de presión baja, sensibles a los cambios de volumen, situados en las aurículas. En el aparato yuxtaglomerular del riñón se encuentran otros receptores de presión arterial que desencadenan la liberación de renina y activación del eje renina-angiotensina-aldosterona.

Estas señales aferentes ejercen una inhibición tónica sobre la liberación de muchas hormonas y las actividades de SNC y SNA. La disminución del volumen circulante efectivo reduce las actividades del barorreceptor y del receptor de estiramiento que actúan de manera directa a través de vías autónomas centrales para activar la liberación de hormonas hipofisarias, como adrenocorticotropina (ACTH), vasopresina, hormona del crecimiento y betaendorfinas, e indirectamente por mediación del sistema nervioso simpático para activar la liberación de catecolaminas, glucagón y renina e inhibir la de insulina para un valor determinado de glucosa. Las disminuciones del volumen

circulante efectivo detectadas por receptores de estiramiento de presión alta en los complejos yuxtaglomerulares del riñón también pueden aumentar la secreción de renina y en consecuencia promover la formación de angiotensina y la secreción de aldosterona. La disminución en la descarga del barorreceptor y del receptor de estiramiento también estimula el componente vascular del SNA.^{84, 85}

Todo esto causa vasoconstricción periférica y aumento de la contractilidad cardíaca por estimulación simpática del corazón e incremento de la frecuencia cardíaca secundario a inhibición parasimpática.

Las respuestas neuroendocrinas y autónomas que inician una disminución del volumen circulante efectivo son proporcionales a la magnitud de la pérdida de volumen. La respuesta neuroendocrina a una hemorragia de 20% es mayor que la que se observa en una hemorragia de 10%. Cuando el volumen circulante efectivo disminuye 30 a 40% hay respuestas neuroendocrinas y cardiovasculares máximas. Los mecanismos compensadores no pueden tratar adecuadamente una disminución adicional del volumen circulante efectivo y se presenta shock..^{36, 84}

1.3.2.- INTERCAMBIO GASEOSO.

Los cambios en la concentración de oxígeno, dióxido de carbono e iones hidrógeno en la sangre inician respuestas cardiovasculares pulmonares y neuroendocrinas mediante la activación de quimiorreceptores periféricos que

se localizan en los cuerpos carotídeo y aórtico. Estos receptores perciben las disminuciones en la concentración de oxígeno o, en menor grado, los aumentos de los iones hidrógeno y el dióxido de carbono. Las disminuciones del flujo sanguíneo arterial o de la tensión arterial de oxígeno aumentan la extracción de oxígeno por el quimiorreceptor, disminuyen la pO_2 venosa y, por un mecanismo desconocido, activan el quimiorreceptor que estimula el hipotálamo y el componente vascular del sistema nervioso simpático. La activación del quimiorreceptor aumenta la actividad del sistema nervioso simpático cardíaco y disminuye la del sistema nervioso parasimpático, lo que origina un aumento de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad del corazón; también estimula el centro respiratorio e incrementa la frecuencia respiratoria y la liberación de ACTH y vasopresina. La hipovolemia puede acompañarse de hiperventilación porque la disminución del volumen circulante efectivo y del flujo sanguíneo estimula el quimiorreceptor. Más aún, la hipoxia puede potenciar la respuesta refleja hormonal a la hipovolemia.^{86, 87}

1.3.3.- DOLOR.

El dolor actúa como un estímulo del sistema neuroendocrino a través de proyecciones de fibras nociceptivas ($A\delta$ y C) periféricas al SNC y la estimulación consiguiente del tálamo y el hipotálamo. Los estímulos nociceptivos no activan la respuesta hormonal a menos que estén intactas las vías neurales. La respuesta puede amortiguarse o evitarse por lesiones neurales, bloqueos con anestésicos locales o lesiones de la médula espinal como hemos visto antes.⁸⁸

1.3.4.- ESTIMULOS EMOCIONALES.

El despertar emocional, como en la percepción o amenaza de lesiones, actúa a través del sistema límbico hacia proyecciones en los núcleos hipotalámicos y del tallo encefálico bajo. Por mediación del sistema hipofisario, estas vías estimulan la secreción de VPA, ACTH, cortisol y opiáceos endógenos y, por la vía de SNA, la de catecolaminas y aldosterona.⁸⁸

1.3.5.- SUSTRATOS DE ENERGÍA.

La glucosa es el sustrato principal que activa reflejos neuroendocrinos a través de receptores en el núcleo ventromedial hipotalámico. También participan receptores periféricos no identificados aún. Una disminución importante de la glucemia estimula la liberación de muchas hormonas a través de vías centrales y autónomas. Estas hormonas incluyen ACTH, cortisol, hormona del crecimiento (GH), betaendorfinas, VPA y catecolaminas. La consecuente liberación de glucagón e inhibición de insulina son mediadas por el SNA y por acción directa de las células pancreáticas.^{89, 90}

Aunque los cambios en las concentraciones de aminoácidos individuales alteran la secreción de diversas hormonas, su potencia varía de un aminoácido a otro y no se comprenden por completo los mecanismos por los que originan estas alteraciones. Por ejemplo, en las células beta de los islotes, la arginina estimula la secreción de insulina y glucagón, tal vez a través de la producción

de óxido nítrico, un radical libre con propiedades neurotransmisoras, pero la leucina sólo estimula la secreción de insulina. En esta secreción hormonal participan receptores de superficie celular, porque los análogos no metabolizables de la arginina y la leucina también son estímulos eficaces.

Al parecer, la situación neurohormonal afecta la biodisponibilidad de ciertos aminoácidos. Por ejemplo, la glutamina circulante es esencial para conservar la integridad de las células de la mucosa intestinal. Sin embargo, durante períodos de sépsis e isquemia estas células no disponen de glutamina, la cual debe administrarse por vía enteral. Otro ejemplo se observa en las células del endotelio vascular que liberan óxido nítrico para actuar con el factor relajante de las células endoteliales a fin de conservar un tono vascular local normal, un proceso que depende de la L-arginina circulante.^{91, 92}

1.3.6.- TEMPERATURA.

Los cambios de la temperatura central se perciben en el área preóptica hipotalámica y alteran la secreción de hormonas, incluyendo ACTH, cortisol, VPA, hormona del crecimiento, aldosterona, tiroxina y catecolaminas. La temperatura se altera en varias situaciones clínicas como: hipovolemia con flujo sanguíneo hepático inadecuado, inanición, sépsis con pérdida del control vasomotor periférico y quemaduras con pérdida del aislamiento térmico. Se sabe que la hipotermia moderada inducida, como la que se utiliza durante la derivación cardiopulmonar, y la hipotermia profunda, como la que se emplea

durante el paro circulatorio total y las reparaciones cardíacas congénitas, tienen efectos neuroendocrinos y metabólicos de gran trascendencia.⁹³

1.3.7.- HERIDA QUIRÚRGICA.

También las heridas estériles activan la inflamación y en consecuencia involucran sistemas dirigidos a las defensas del huésped. La presencia de células inflamatorias y la activación de los sistemas inmunológicos de defensa implican automáticamente sustancias secretadas por las células, como las citocinas y otros mediadores, en respuesta a la herida.

La magnitud y gravedad de la herida tienen una relación directa con las manifestaciones de la respuesta del huésped. Se ha demostrado que la liberación de estas sustancias mediadoras causa efectos sistémicos en el huésped, afecta órganos distantes, y desencadena reflejos neuroendocrinos. Las exotoxinas, proteínas termolábiles producidas por bacterias grampositivas, y las endotoxinas, moléculas lípopolisacáridas de las paredes celulares de bacterias gramnegativas, originan la liberación de sustancias mediadoras, como interleucina 1 (IL1) y factor de necrosis tumoral (TNF), de diversas células y estimulan la liberación de hormonas como ACTH. Muchas de estas sustancias tienen acciones complejas e interrelacionadas como mensajeros en el “eje neuroinmunitario”.¹⁸

1.4.- TRATAMIENTO DEL DOLOR POSTOPERATORIO

El control del dolor postoperatorio se debe realizar no solo como tratamiento sintomático sino también para reducir las respuestas inducidas por la nocicepción a nivel segmentario, suprasegmentario y central (respuesta endocrina). Estas respuestas influyen de forma adversa en la función de los diferentes órganos y contribuyen al aumento de la morbilidad postoperatoria.⁹⁴

Se ha avanzado mucho en la comprensión de la fisiología del dolor agudo postoperatorio y en el estudio de la efectividad y efectos colaterales de los diversos tratamientos analgésicos y técnicas de administración. Basándonos en estos conocimientos, podemos asegurar que en condiciones normales se puede obtener una analgesia postoperatoria óptima con una mínima repercusión orgánica tras la mayoría de los procedimientos quirúrgicos. Sobre todo cuando usamos técnicas analgésicas multimodales o balanceadas.⁹⁵ Estas técnicas proporcionan una buena analgesia aprovechando el efecto aditivo o sinérgico de diferentes analgésicos y/o técnicas analgésicas. De manera que se utilizan menos dosis de cada fármaco y con ello se reducen importantemente los efectos secundarios y colaterales.⁹⁶

En los últimos años se ha ido introduciendo en la literatura quirúrgica el concepto de alivio del dolor y educación del dolor. Han aparecido unidades de

control del dolor agudo que han mejorado la calidad de la analgesia postoperatoria y de la evolución del paciente hasta su alta hospitalaria.⁹⁷

Una característica común a todos los pacientes quirúrgicos son los cambios generalizados que se producen en los diversos sistemas biológicos de cascada, incluyendo la predominancia de las hormonas catabólicas y la activación de citocinas, complemento, ácido araquidónico, óxido nítrico y radicales libres. Todo ello puede, de forma secundaria, llevar a la disfunción de los diversos órganos y por lo tanto a aumentar la morbilidad postoperatoria. El dolor se puede considerar como parte de la respuesta neurofisiológica a la agresión quirúrgica pero con sus propios efectos secundarios en las funciones biológicas. Como consecuencia de un tratamiento efectivo del dolor postoperatorio, se producen modificaciones en las respuestas biológicas a la agresión quirúrgica, pero, la extensión de estas modificaciones depende del tipo de técnica analgésica empleada.^{98, 99}

a) ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES).

Estos fármacos son utilizados de forma rutinaria para el tratamiento del dolor postoperatorio. La mayoría de los estudios realizados con AINES durante el postoperatorio han demostrado que no tienen efectos o quizás un mínimo efecto inhibitorio sobre la respuesta clásica al estrés: hormonas catabólicas, fase aguda proteica, respuesta inmunológica o metabolismo proteico.⁹⁹ De todas formas, se ha demostrado de forma consistente que los AINES reducen las necesidades de morfínicos en el

postoperatorio en un 20 a un 30%. Por lo tanto, aunque el efecto sea indirecto, mejoran considerablemente la recuperación del paciente quirúrgico al reducir los efectos colaterales del tratamiento con opioides (sedación, náuseas, vómitos, íleo intestinal, depresión respiratoria, alteraciones del sueño y retención urinaria.) hasta en un 25% según los estudios randomizados sobre tratamiento del dolor postoperatorio con AINES.^{100, 101}

b) OPIACEOS SISTÉMICOS Y EPIDURALES

Los opiáceos administrados de forma sistémica en dosis convencionales intermitentemente o con sistemas de PCA (analgesia controlada por el paciente), no tienen efectos inhibitorios sobre la respuesta al estrés.⁹⁹ A pesar de que los opioides a altas dosis pueden reducir la respuesta neuroendocrina durante el periodo intraoperatorio, esta protección no produce cambios endocrinos en el postoperatorio.⁹⁹ El efecto de la analgesia con opiáceos en la función inmunológica es controvertido ya que han sido descritos efectos tanto inmunosupresores como inmunoestimuladores.^{101, 102} Los resultados de los estudios sobre la capacidad de los morfínicos por vía epidural de reducir los efectos de estrés son inconsistentes; pero en general, los efectos de esta técnica sobre la función neuroendocrina y la economía proteica son mínimos o inexistentes sobre todo en la cirugía mayor.^{99, 100}

c) BLOQUEOS CON ANESTÉSICOS LOCALES

La activación del sistema nervioso periférico y el sistema nervioso central juega un papel esencial en la iniciación del dolor y las respuestas endocrina y metabólica a la agresión quirúrgica.⁹⁹ De acuerdo con esto, la mayoría de los estudios han demostrado que el bloqueo central (anestesia epidural o intradural) con anestésicos locales, reduce las clásicas respuestas hipófiso-suprarrenal y simpática además de disminuir los niveles de glucagón y la inhibición adrenérgica de la secreción de insulina. Estos efectos del bloqueo con anestésicos locales han llevado a un mejor manejo del metabolismo proteico y a reducir la intolerancia a la glucosa en el paciente postoperado.^{98, 99}

1.5.- RESPUESTAS FISIOPATOLÓGICAS AL DOLOR

POSTOPERATORIO.

Como hemos visto hasta ahora, durante y tras una agresión quirúrgica, el organismo responde con cambios profundos en los sistemas neuroendocrinos y metabólicos además de alterar las funciones de los diferentes órganos^{9,14}. Estos cambios se caracterizan por alteraciones hormonales que dan lugar a hipermetabolismo, aumento del trabajo miocárdico producido por la activación del sistema autónomo, depresión de la función respiratoria, dolor, efectos colaterales gastrointestinales (nauseas, vómitos, ileo

paralítico...), cambios en la coagulación (aumento de la trombosis por activación de la coagulación), pérdida de tejido muscular e inmunosupresión.⁹⁸

La cuestión primordial a la hora de entender la patogénesis de la morbilidad postoperatoria está relacionada con el papel fisiopatológico de los diversos componentes de la respuesta al estrés quirúrgico y si la modificación de tal respuesta puede o no mejorar el resultado postoperatorio. Si llegamos a ser capaces de controlar las disfunciones postoperatorias disminuyendo con las diferentes técnicas el dolor y el estrés, podríamos realizar las intervenciones de cirugía mayor en régimen ambulatorio o de hospitalización de corta estancia.⁹⁸

Hipotéticamente los tratamientos multimodales postoperatorios llevan a una reducción de la morbilidad postoperatoria con una recuperación acelerada y una reducción de la estancia hospitalaria y por lo tanto de los costes.^{95, 103}

a) NAUSEAS, VÓMITOS E ILEO INTESTINAL.

La patogenia de las náuseas y vómitos postoperatorios y el íleo tras un proceso anestésico quirúrgico es multifactorial, incluyendo el estímulo neurogénico directo al área postrema por la agresión, la manipulación quirúrgica del tracto gastrointestinal, los diversos fármacos anestésicos y el uso de opiáceos.^{96, 104}

La asociación de AINES al tratamiento con opiáceos en el postoperatorio ha permitido reducir las dosis de estos últimos por lo que se reduce también la incidencia de náuseas, vómitos e íleo intestinal hasta en un 25%.¹⁰¹ Esto indica la importancia que puede tener el uso y posterior desarrollo de pautas analgésicas multimodales con dosis reducidas de opiáceos o incluso sin opiáceos acelerando así la recuperación gastrointestinal postoperatoria.⁹⁵

Como la nutrición enteral precoz es importante para mejorar los resultados y disminuir las complicaciones infecciosas,⁹⁸ la reducción o eliminación del íleo en los procedimientos quirúrgicos abdominales es de suma importancia. Los datos experimentales han demostrado que el íleo post-laparotomía se produce fundamentalmente por un reflejo simpático inhibitorio.^{99, 105} Varios estudios clínicos randomizados han demostrado que la administración de anestésicos locales vía epidural tras los procesos abdominales reduce el íleo paralítico postoperatorio ¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ y conserva la dinámica gástrica manteniendo un vaciado normal.¹⁰⁸ Este efecto beneficioso de los anestésicos locales epidurales se ha obtenido comparando esta técnica con la administración sistémica o epidural de opiáceos. Las combinaciones de anestésicos locales y opiáceos también son efectivas ya que además se reducen los efectos colaterales de ambos fármacos al utilizar dosis menores con efectos sinérgicos.^{99, 105,106}

b) COMPLICACIONES PULMONARES

La mayoría de los facultativos asumen que el dolor postoperatorio puede reducir la función pulmonar y que pacientes postoperados que están relativamente sin dolor tienen menores complicaciones pulmonares. A pesar de que el tratamiento del dolor postoperatorio puede mejorar la función pulmonar existe controversia sobre qué técnica es más adecuada.¹⁰⁶ Existen estudios que no ha encontrado diferencias significativas con respecto a las complicaciones pulmonares utilizando anestésicos locales vía epidural frente a la morfina parenteral.¹⁰⁹ De todas formas, en un meta-análisis acumulativo basado en estudios randomizados, se demostró que la analgesia proporcionada por los anestésicos locales epidurales mejora pero no elimina las complicaciones pulmonares; mientras que otras técnicas analgésicas como opiáceos epidurales o sistémicos, bloqueos de nervios intercostales, o infiltración de la herida quirúrgica con anestésicos locales, no fueron efectivos a la hora de modificar la morbilidad pulmonar.¹¹⁰

La dificultad que existe en los estudios individuales para demostrar que una analgesia efectiva en el postoperatorio mejora la situación pulmonar y la morbilidad puede deberse a todo lo siguiente:¹⁰⁹

- Los estudios no son siempre realizados en grandes grupos homogéneos sometidos al mismo tipo de cirugía.

- Las definiciones de complicación pulmonar son diferentes y no siempre se incluyen en el estudio.
- El índice de complicaciones por lo tanto, depende del criterio que se use.
- Los niveles de analgesia alcanzados han podido ser insuficientes para compensar el mecanismo subyacente al desarrollo de la complicación pulmonar.¹⁰⁹

c) COMPLICACIONES CARDIACAS

La mayor parte de las disfunciones cardíacas postoperatorias (taquicardia, arritmias o infarto agudo) pueden ser causadas por las respuestas al estrés quirúrgico y la activación simpática que llevan a un aumento de las demandas de la función miocárdica. Además la oferta de oxígeno puede estar reducida durante el periodo de hipoxemia postoperatoria incrementando así las posibles complicaciones isquémicas.¹¹¹ A pesar de que estas respuestas pueden ser atenuadas por las técnicas de bloqueo con anestésicos locales, todavía está en controversia que éstas sean mejores que las diferentes técnicas analgésicas que se utilizan habitualmente a la hora de valorar la morbilidad cardíaca.^{99, 106}

d) COMPLICACIONES TROMBOEMBÓLICAS

La patogénesis del tromboembolismo postoperatorio es el resultado de los cambios desfavorables que se producen en los tres componentes de la triada de Virchow, con descenso del flujo sanguíneo en las extremidades inferiores, hipercoagulabilidad, incremento en la agregabilidad plaquetaria, pérdida de la integridad de la pared de los vasos y alteración de la fibrinólisis. De acuerdo con los efectos favorables demostrados de la analgesia epidural continua con anestésicos locales sobre los tres componentes de la triada de Virchow, varios estudios controlados y randomizados en cirugía de prótesis de cadera y rodilla, prostatectomías y cirugía vascular periférica, han demostrado que reduce las complicaciones tromboembólicas, incluyendo la reducción del tromboembolismo pulmonar; en cambio, en los estudios similares en cirugía abdominal el resultado ha sido negativo.^{99, 106}

En el meta-análisis realizado por Rodgers y cols.⁹⁵ con estudios randomizados, compara la anestesia regional versus anestesia general y concluye que la anestesia regional reduce de forma significativa (alrededor del 50%) las complicaciones tromboembólicas postoperatorias. A pesar de todo, las complicaciones tromboembólicas no han sido eliminadas, pero pueden ser reducidas más aún combinando las técnicas locorregionales con una analgesia y recuperación multimodal.⁹⁵

e) DISFUNCIÓN CEREBRAL

El delirio postoperatorio y otros cuadros confusionales agudos que se pueden presentar en el postoperatorio, contribuyen a la morbilidad, mortalidad y prolongan la estancia hospitalaria. La patogénesis es multifactorial, incluyendo el uso de medicación psicotrópica (opioides y benzodiazepinas), la hipoxemia postoperatoria y las alteraciones del sueño.^{98, 111} El papel de las diversas técnicas analgésicas en la reducción de la disfunción cerebral postoperatoria está en debate actualmente, y por ahora las técnicas de analgesia regional no han demostrado ser efectivas.⁹⁹ La utilización cada vez más limitada de los opioides en el dolor postoperatorio, cuando se utilizan técnicas multimodales sin opioides o técnicas combinando AINES con bajas dosis de opioides, sugiere un descenso de la sedación y la confusión en el periodo de recuperación.¹⁰¹

f) ESTANCIA HOSPITALARIA Y RECUPERACIÓN

A pesar de los efectos fisiológicos significativamente beneficiosos de las técnicas de bloqueo locorregional con anestésicos locales sobre las diversas funciones orgánicas y sobre ciertos parámetros de morbilidad postoperatoria, los efectos globales sobre la morbimortalidad postoperatoria y la estancia hospitalaria no están claros y están en discusión.^{94, 110}

Obviamente, los resultados negativos de los estudios realizados con las diferentes técnicas analgésicas, han sido sorprendentes a la vez que contradictorios, mucho más si tenemos en cuenta el esfuerzo (económico y humano) que se ha hecho, en los últimos años, para introducir las Unidades de Dolor Agudo Postoperatorio. Además, estos resultados fueron tan inesperados si tenemos en cuenta que las diversas técnicas analgésicas, especialmente los bloqueos con anestésicos locales, han demostrado tener efectos beneficiosos sobre diferentes disfunciones orgánicas postoperatorias.^{99, 106} Por lo tanto, se debe investigar cuales son las causas de esta falta de significación clínica en la reducción de la morbilidad postoperatoria global cuando se realizan técnicas analgésicas adecuadas.

De todas formas, debemos tener en cuenta que:

- Técnicas analgésicas efectivas que permiten una función orgánica normal han sido utilizadas solo en unos pocos estudios.
- La analgesia obtenida normalmente es demasiado corta para producir los resultados esperados de recuperación.
- Los programas de cuidados postoperatorios no han sido ajustados para aprovechar las ventajas de los efectos fisiológicos de la analgesia administrada.
- Los estudios no han integrado las técnicas de analgesia eficaces en programas de rehabilitación activa para un alta precoz.⁹⁵

1.6.- EFECTOS DE LAS TÉCNICAS ANESTÉSICAS SOBRE LA RESPUESTA AL ESTRÉS.

En los últimos años se han venido realizando numerosos estudios relacionados con la respuesta endocrino-metabólica al trauma quirúrgico y a la anestesia. Esta respuesta hormonal está en relación con los ejes hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y simpático-suprarrenal.

Ya en 1987, Chernov ⁵ defendía que la respuesta hormonal es proporcional a la intensidad del trauma quirúrgico y hoy día se mantiene. Los trabajos realizados hasta ahora, han demostrado que la respuesta al estrés está mediada por complejas interacciones entre los sistemas nervioso, endocrino, inmune y hematopoyético. Esta respuesta además, se ve afectada por el traumatismo mismo y/o por los efectos farmacológicos directos de los fármacos anestésicos.^{5,10}

Existen en la literatura autores que desde hace años defienden que la respuesta endocrino-metabólica al estrés quirúrgico puede ser atenuada o incluso bloqueada por altas dosis de ciertos anestésicos como son los derivados de la morfina y las benzodiazepinas, ^{15-17, 112} o por técnicas especiales de anestesia locorregional .^{6-8, 99, 113} Desde entonces, son muchos los trabajos basados en la comparación de técnicas anestésicas en busca de aquella que proteja mas eficazmente al paciente frente al trauma quirúrgico. Es decir, una técnica anestésica que sea capaz de reducir significativamente o

atenuar la respuesta al estrés que tan graves consecuencias puede tener en el postoperatorio del paciente.

Como hemos visto anteriormente, los receptores nerviosos nociceptivos periféricos localizados en el área de la agresión, alertan al cerebro a través de las vías aferentes para que inicie las respuestas neurohumorales, mientras que los componentes del sistema inmunitario inician una serie de acontecimientos que contribuyen a las alteraciones homeostáticas.¹⁴

Los anestesiólogos se enfrentan a diario a los efectos de la respuesta del organismo frente al estrés anestésico-quirúrgico. Esta respuesta se manifiesta no solo en el intra y postoperatorio, sino que a menudo también antes de la cirugía.^{27, 114}

El miedo y la ansiedad preoperatorios hacen que muchos pacientes tengan elevados los niveles de catecolaminas. Estos pueden ser, en parte al menos, contrarrestados con la premedicación.^{26, 115} No obstante, la mayoría de los autores no encuentran relación entre la ansiedad preoperatoria y los niveles plasmáticos de β -endorfinas ni ACTH o cortisol.¹¹⁶ Por otro lado, hay indicios que evidencian que la ansiedad crónica puede producir una supresión del sistema inmune y una alteración en la respuesta del eje neuroendocrino.^{117,}

Los anesthesiólogos también deben conocer los efectos de los anestésicos sobre la respuesta al estrés. Como se ha mencionado anteriormente, la anestesia loco-regional puede suprimir de forma importante, pero no totalmente, la respuesta neuroendocrina al estrés quirúrgico.^{4, 6-8, 19}

El principal mecanismo iniciador de la respuesta al estrés son los estímulos neurogénicos aferentes procedentes de la zona quirúrgica. Si el nivel de bloqueo se sitúa entre T4 y S5, se inhiben o atenúan la respuesta al estrés y sus consecuencias metabólicas, cuando la cirugía es infraumbilical o de miembros inferiores. En cambio, el bloqueo epidural no consigue contrarrestar totalmente la respuesta endocrino-metabólica cuando la cirugía es supraumbilical, ya que en la cirugía abdominal alta intervienen vías más complejas.^{6, 124} La imposibilidad para suprimir totalmente esta elevación de las hormonas relacionadas con la respuesta al estrés, puede ser debida a múltiples factores. Entre ellos se pueden incluir la incapacidad del bloqueo nervioso por anestésicos locales de inhibir totalmente todos los impulsos aferentes (por ejemplo los autonómicos),¹⁰ además de la posible influencia de la liberación local de mediadores de la inflamación (citokinas) con probable acción sistémica.^{62-65, 119, 120}

Los anestésicos inhalatorios fluorados son incapaces, en general, de suprimir cualquier respuesta frente al estrés quirúrgico.^{18, 121} Cuando se ha estudiado en humanos la influencia de los anestésicos inhalatorios sobre el cortisol plasmático en una situación sin estrés añadido, se observa un efecto

depresor sobre el sistema adrenocortical.¹²² Los resultados de los estudios realizados con isoflurano (el anestésico utilizado en nuestro estudio) son controvertidos. Parece ser que ejerce un escaso efecto sobre la liberación de noradrenalina debida a un estímulo quirúrgico, pero si se asocia a pequeñas dosis de opiáceos, éstos hacen que el isoflurano tenga un potente efecto inhibitor sobre la liberación de adrenalina en respuesta al estrés quirúrgico.^{123,}

124

En estudios con altas dosis de opiáceos, se ha conseguido una disminución marcada de la respuesta hormonal a la cirugía.^{15- 18} La morfina y otros opiáceos actúan produciendo una inhibición dosis-dependiente de la respuesta al estrés, disminuyendo de forma proporcional la elevación de las catecolaminas plasmáticas inducidas quirúrgicamente.^{15, 16} Sin embargo, la dosis de opioides sistémicos necesaria para producir una completa abolición de la respuesta hormonal debe ser muy alta (en el caso del fentanilo 100 µgr/Kg) dando lugar a una depresión respiratoria que precisaría de ventilación mecánica en el periodo postoperatorio.¹⁶

La asociación del bloqueo epidural y la anestesia general en lo que se denomina una técnica combinada, aporta básicamente dos ventajas: La reducción de las necesidades de los agentes anestésicos generales y la adición a la anestesia general de los diferentes beneficios o efectos favorables que se pueden obtener del bloqueo epidural.¹²⁵ En general, dichos efectos favorables son:

a) Efectos cardiovasculares:

La técnica combinada durante el intraoperatorio es capaz de producir una disminución de la demanda miocárdica de oxígeno ya que disminuye la precarga y la frecuencia cardiaca. El bloqueo epidural disminuye importantemente la actividad simpática y por lo tanto, su efecto sobre la presión sanguínea, la frecuencia cardiaca y la volemia a la vez que mantiene una gran estabilidad hemodinámica.^{125 - 128.}

a) Efectos endocrinos:

Reduce importantemente la respuesta neurohormonal al estrés quirúrgico, como veremos mas adelante, inhibe la liberación de ACTH , cortisol, prolactina, GH, catecolaminas, etc. Al disminuir esta respuesta endocrina, disminuye también los efectos deletéreos en el metabolismo, mejora el balance nitrogenado y el balance hidrosalino.^{9, 18, 19, 99, 125}

b) Efectos pulmonares:

Mejora la diferencia alveoloarterial de oxígeno, disminuye la incidencia de atelectasias, infecciones pulmonares y de tromboembolismo pulmonar, aporta un mejor control de los parámetros ventilatorios del paciente y mejora la relación ventilación/perfusión en la ventilación controlada.^{110, 125,}

128, 129

c) Efectos renales:

Incrementa el flujo sanguíneo en la corteza renal y disminuye la vasoconstricción renal. Estos efectos están fundamentalmente debidos al bloqueo simpático producido por la técnica epidural, evitando así la redistribución sanguínea que se produce en las situaciones de estrés.¹²⁵

d) Efectos inmunológicos:

La anestesia epidural continuada con analgesia epidural postoperatoria con anestésicos locales (amidas) se ha asociado en la literatura con una mejor conservación de la función inmunológica tanto celular como humoral, especialmente en procedimientos infraumbilicales. La conservación de la función inmune continua durante el postoperatorio y mas allá de la duración del bloqueo epidural, por lo que se piensa que es resultado de la atenuación de la respuesta al estrés producido por esta técnica.^{125, 130.}

e) Otros efectos:

Aumenta la precocidad de la extubación, de la deambulación y del alta, da un mayor control del dolor postoperatorio, parece reducir el ileo parálítico postoperatorio y hay menos afectación en sus funciones cardiorrespiratorias y mejora el estado mental postoperatorio.¹²⁵

OBJETIVOS

JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO Y OBJETIVOS

El trauma quirúrgico produce profundos cambios en la función endocrino-metabólica y en otros mecanismos defensivos del paciente (inflamatorio, inmunológico) que dan lugar a catabolismo, inmunosupresión, íleo intestinal, alteración de la función pulmonar e hipoxémia. Estos cambios fisiológicos en relación con el estrés supuestamente están involucrados en la morbilidad postoperatoria.

Se han descrito múltiples técnicas anestésicas y quirúrgicas que pretenden modificar la respuesta al estrés en el paciente sometido a cirugía electiva. El efecto de estas técnicas, en cuanto a su capacidad de atenuar las respuestas endocrina, metabólica e inflamatoria en la cirugía mayor aún no ha sido bien definido ni demostrado.

Nosotros hemos pretendido realizar una anestesia para una cirugía oncológica de colon con la que se atenúe la respuesta al estrés. Se realiza una técnica en la que la asociación de una anestesia combinada intraoperatoria (a. general y a. epidural), un control efectivo del dolor postoperatorio (analgesia epidural), una movilización precoz del paciente y el comienzo de la tolerancia oral

temprana, hacen que el paciente esté mas protegido frente a la agresión quirúrgica, se recupere mas rápidamente, reduzca su morbilidad postoperatoria y la estancia media hospitalaria.

OBJETIVOS:

1. Estudiar la respuesta neuroendocrina al estrés producida en pacientes sometidos a cirugía mayor oncológica de colon, comparando dos técnicas anestésicas: anestesia general y anestesia combinada.
2. Determinar que técnica anestésica proporciona una mayor estabilidad hemodinámica intraoperatoria, además de su repercusión en el manejo de la volemia y el mantenimiento de la función renal.
3. Evaluar la eficacia de las pautas para analgesia postoperatoria: analgesia IV convencional (AINES) frente a analgesia epidural con anestésicos locales
4. Determinar que técnica anestésica proporciona una recuperación mejor de la función intestinal reduciendo así la duración del íleo postoperatorio.
5. Evaluar la eficacia de una terapia multimodal en la recuperación postoperatoria del paciente, en la estancia hospitalaria y coste del proceso.

MATERIAL Y MÉTODO

3.1.- MATERIAL

3.1.1.- DATOS DEMOGRÁFICOS. Población de pacientes

Se estudió una muestra de 30 pacientes, 17 hombres y 13 mujeres, con neoplasia de intestino grueso programados durante un año, en el mismo quirófano, para resección quirúrgica (septiembre de 1996 a julio de 1997). La muestra contaba originalmente con 50 pacientes pero hubo que descartar aquellos en los que el estudio hormonal no pudo completarse y aquellos que no quisieron colaborar. Estos enfermos fueron siempre intervenidos por el mismo equipo quirúrgico y anestesiados por el mismo facultativo, siendo así el tratamiento anestésico quirúrgico lo más homogéneo posible.

Se establecieron los siguientes criterios de inclusión:

- Lesión neoplásica primitiva de colon o recto, siendo ésta la primera cirugía a la que se somete al paciente
- Riesgo preoperatorio menor o igual a III según la escala de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA).
- El comienzo de las intervenciones se estableció entre las 8:00 y las 12:00 horas y su finalización antes de las 14:30 horas. Fuera de este horario las muestras que se obtuviesen de los pacientes no podrían ser procesadas por el laboratorio de hormonas de nuestro hospital.
- Todos los pacientes fueron vistos en la consulta de preanestesia donde se realizó una historia clínica detallada y una evaluación del estudio preoperatorio: radiografía de tórax, ECG, analítica completa (sistemático, bioquímica, iones y estudio de coagulación) y grupo sanguíneo.

- Información adecuadamente a cada paciente sobre la técnica anestésica y obtención del consentimiento informado.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Historia de alergias medicamentosas.
- Alteraciones graves de la función diastólica (cardiopatía isquémica severa o cardiomiopatía hipertrófica).
- Insuficiencia renal o hepática clínicamente significativa.
- Insuficiencia respiratoria
- Trastornos metabólicos graves, incluyendo DIABETES MELLITUS.
- Malnutrición. (proteinograma)
- Discrasias sanguíneas.
- Tratamiento con fármacos que puedan interferir con la estabilidad hemodinámica: IECA.
- Tratamiento con fármacos que puedan interferir con la respuesta endocrino-metabólica.
 - Corticoides
 - Catecolaminas.
 - AINES en tratamientos crónicos de larga duración.
 - Opiáceos.
 - Droperidol.
 - Cimetidina.
 - Ketorolaco.
 - Etomidato.
 - Bloqueantes adrenérgicos.

3.1.2.- MONITORIZACIÓN.

La monitorización básica realizada en el momento que el paciente pasa a quirófano fue la recomendada por la Sociedad Española de Anestesiología Reanimación y Terapéutica del dolor (SEDAR): frecuencia cardíaca, electrocardiografía, pulsioximetría y presión arterial incruenta. Para ello se utilizó el monitor SC6000 de SIEMENS.

Además, bajo anestesia local se canalizó percutáneamente la arteria radial izquierda con un catéter del 20G para la medida cruenta de la presión arterial (monitor SC 6000) y extracción de muestras sanguíneas. Se utilizó un set de monitorización TRANSPAC con transductor de presión desechable Intraflo y Microdip de Abbott C.C.S. (Ref. no. L977-A07).

También se canalizó la vena yugular interna derecha [catéter de doble luz (18G y 14G) de Arrow (catéter 7F, 2.4 mm diámetro, 20 cm de longitud)] y se realizó el sondaje nasogástrico y vesical .

Durante la intervención se utilizó el respirador volumétrico Smartvent 7900 de OHMEDA con el monitor OHMEDA 5250 RGM que incluyen la monitorización de los siguientes parámetros respiratorios:

- Analizador de gases: Fracción inspirada de oxígeno (FiO_2), concentración inspiratoria/teleespiratoria de dióxido de carbono ($Fi CO_2/ET CO_2$) y concentración de agentes anestésicos (N_2O e ISOFLURANO).

- Monitorización de presiones y volúmenes: volumen tidal inspirado/espirado, volumen minuto, frecuencia respiratoria, y presión en vía aérea.
- Las alarmas con las que contamos fueron: hiperpresión en vía aérea, desconexión, volumen minuto y concentración de gases; además de las alarmas que controlan las constantes hemodinámicas.

Obtención de los parámetros hemodinámicos:

Se realizaron registros antes de la inducción anestésica (tras la premedicación), tras la inducción, a los 15, 30, 60, 90 minutos de la inducción y posteriormente cada hora hasta el despertar, de los siguientes parámetros:

- Presión arterial: Sistólica, diastólica y media (mmHg) que se verificaba con esfigmomanómetro.
- Frecuencia cardiaca.
- Presión venosa central. (cm de agua).

Otras determinaciones:

- Diuresis horaria.
- Administración de cristaloides, coloides y sangre (ml/h)
- Analgesia intraoperatoria. (mg de fentanilo/hora).
- Duración del acto anestésico-quirúrgico.

3.2.- MÉTODO

3.2.1.- CIRUGÍA.

La preparación prequirúrgica de la luz intestinal se inició en todos los pacientes 24 horas antes de la intervención con la administración por vía oral de una solución evacuante de Bohm. La profilaxis antibiótica se realizó con metronidazol 500 mg y gentamicina 80 mg vía intravenosa antes de la inducción anestésica.

Según la localización anatómica de la lesión neoplásica, se efectuaron las distintas técnicas quirúrgicas: hemicolectomía derecha, hemicolectomía izquierda, resección anterior de recto o amputación abdomino-perineal. 18 pacientes fueron intervenidos por patología rectal y los 12 pacientes restantes por neoplasia cólica.

3.2.2.- TÉCNICAS ANESTÉSICAS.

Todos los pacientes fueron premedicados en el antequirófano con Midazolam (1-3 mg) y fentanilo (0,15 mg) en función del peso y estado general del paciente, vía intravenosa, tras la canalización de una vía periférica (16G).

Una vez en el quirófano se aplicaron dos técnicas anestésicas que previamente se seleccionaron de forma randomizada, creando así dos grupos que resultaron ser homogéneos: a 14 pacientes se les administró anestesia general (grupo G), mientras que al resto de la muestra, 16 pacientes, se les

realizó una técnica combinada (bloqueo epidural con anestésicos locales asociado a una anestesia general) (grupo C).

La inducción anestésica se realiza en todos los pacientes con tiopental sódico a 5 mg/Kg de peso. El bloqueo neuromuscular necesario para la intubación endotraqueal y el mantenimiento durante la intervención, igual en ambos grupos, se llevó a cabo con atracurio 0,5 mg/Kg (intubación) y 0,5 mg/Kg/h (infusión de mantenimiento). Se utilizó el fentanilo como mórfico intraoperatorio a demanda solo en el grupo de anestesia general mientras que se utilizó únicamente como medicación de rescate en el grupo de anestesia combinada. En todos los pacientes el mantenimiento de la anestesia se efectuó con isoflurano a concentraciones inspiratorias de 0,5 a 1% vol. y con oxígeno/óxido nítrico en una mezcla 33% / 66%. El volumen minuto con el que se ventiló a cada paciente se ajustó según peso y talla para mantener la $ETCO_2$ en 35 ± 3 mmHg.

A los pacientes a los que correspondió el grupo de la técnica combinada, se les realiza el bloqueo epidural una vez premedicados, en el quirófano y previamente a la inducción anestésica. En el bloqueo epidural se utilizó un equipo ABBOTT de epidural continuo con una aguja Tuohy del número 18 G y catéter epidural de nylon de 918 mm de longitud y 1 mm de diámetro externo con filtro de 0.22 micras con cierre luer. En todos los casos el nivel de punción entre los espacios L2-L3 y L3-L4 (la localización del punto de punción se realiza por referencias anatómicas) menos en los casos de resección del colon

derecho en los que la punción se realizó a nivel de T8-T10 con el paciente en sedestación.

La dosis inicial de anestésicos locales utilizados por vía epidural se realiza con Bupivacaina al 0,125% sin vasoconstrictor asociado a 0,05 mg de fentanilo, en 10 ml antes de la inducción anestésica. Las dosis de mantenimiento se administran en bolos de Bupivacaina al 0,125% sin vasoconstrictor para control de la analgesia intraoperatoria. El volumen a infundir depende fundamentalmente del peso y talla del paciente y los periodos entre dosis se realizaron a demanda. Una vez comprobado la presencia del bloqueo sensitivo (sensibilidad frío/calor), se procedió a realizar la inducción de la anestesia general.

La profundidad anestésica se valoró según criterios clínicos. Así pues, aquellos pacientes que presentaban un aumento de la frecuencia cardiaca y de la PAM por encima del 25% del valor previo a la incisión quirúrgica, eran suplementados por una o varias de las siguientes acciones terapéuticas:

1. Aumento de la concentración inspirada de ISOFLURANO para aumentar la profundidad anestésica.
2. Administración de un bolo IV de FENTANILO como suplemento analgésico.
3. Administración de un bolo epidural de BUPIVACAINA 0,125% para reforzar el bloqueo.

Estos gestos terapéuticos tenían como finalidad mantener en todos los casos la mayor estabilidad hemodinámica posible en el periodo intraoperatorio.

En el momento de comenzar el cierre de la piel, se procedió a interrumpir la infusión continua del relajante muscular y a reducir paulatinamente las concentraciones inspiradas de isoflurano. Al final de la intervención, el bloqueo neuromuscular residual fue revertido con neostigmina 0,07 mg/Kg y atropina 1 mg. Una vez que se constata la presencia de tono muscular y respiración espontánea, se suspende el NO₂ y se ventila al paciente con oxígeno/aire hasta que éste abre espontáneamente los ojos, responde a órdenes verbales y presenta una ventilación espontánea adecuada procediendo a la extubación. En ninguno de los casos fue necesario revertir los efectos de los mórnicos con naloxona.

Todos los pacientes fueron extubados en quirófano y pasaron a la sala de recuperación conscientes y orientados temporoespacialmente donde permanecieron hasta su traslado a la cama de hospitalización.

En la recuperación se les administró oxígeno al 40% con Ventimask a 6 l/min., terapia antibiótica, antitrombótica y de protección gástrica. Los pacientes que presentaron náuseas y/o vómitos postoperatorios fueron tratados con metoclopramida 10-20 mg en bolo intravenoso.

La analgesia postoperatoria se realizó con pautas terapéuticas fijas que se establecieron según los grupos del estudio:

- Grupo de anestesia general: Dipirona magnésica 1 amp/ 6 h IV.
- Grupo de anestesia combinada: de forma alterna se administró cada 4 horas un bolo por el catéter epidural de:

- Bupivacaina 0,125% 10 ml / 8h
- Cloruro mórfico 2 mg / 8h en 5 ml de suero salino
- Meperidina 1mg/Kg de peso se utilizó como medicación de rescate en ambos grupos.

Se evaluó el dolor postoperatorio utilizando la escala visual analógica. Esta escala fue presentada al paciente uno o dos días antes de la cirugía para que el paciente la conociera y comprendiera su significado y así la pudiera identificar fácilmente el día de la intervención. Esta escala varia de 0 (ausencia de dolor) a 10 (dolor insoportable). La evaluación del dolor postoperatorio se realizó en los siguientes tiempos:

- En el postoperatorio inmediato, a su llegada a la recuperación.
- 2 horas después de la intervención.
- 8 horas después de la intervención, durante la noche.
- A las 24 horas de la cirugía, a la mañana siguiente.

3.2.3.- MUESTRAS PARA DETERMINACIONES HORMONALES.

Las muestras sanguíneas fueron todas obtenidas a través del catéter arterial (a. radial) a excepción de la muestra basal que se obtuvo por venoclisis.

Se determinaron los niveles sanguíneos de:

- ACTH
- CORTISOL
- PROLACTINA
- GH.

en los siguientes tiempos:

- **T1.- BASAL.-** 30 minutos antes de entrar en quirófano y cuando fue posible, el día anterior a primera hora de la mañana.
- **T2.-** Tras la inducción anestésica, maniobras de intubación e incisión en la piel.
- **T3.-** Al despertar de la anestesia, tras la extubación.
- **T4.-** A las 24 horas de la intervención, a primera hora de la mañana del día siguiente.

Otras determinaciones:

- gasometría y hemograma completo tras la inducción anestésica en todos los casos y durante la intervención, solo cuando fue necesario.

Las muestras sanguíneas fueron procesadas y analizadas en el laboratorio de Hormonas de nuestro hospital tal y como se explica seguidamente.

Las muestras para ACTH fueron recogidas en tubos con EDTA K3E previamente enfriados, mantenidas en hielo hasta su centrifugación en frío dentro de los 20 minutos siguientes a su extracción. Las muestras para determinación de CORTISOL, PROLACTINA y GH se recogieron en tubos secos a temperatura ambiente que posteriormente se centrifugaron. Tanto el plasma como el suero resultantes fueron congelados a -30°C . Todas las muestras del mismo individuo se analizaron en un mismo ensayo para eliminar las variaciones interensayos.

El cortisol sérico se determinó con un equipo (kit) de inmunoensayo de polarización fluorescente (Tdxanalyzer, Abbott Laboratories, Dallas, TX). La determinación de los niveles de prolactina se realizó con un método inmunoenzimático (IEMA) basada en la cuantificación de la prolactina ligada a dos anticuerpos monoclonales.

Los niveles plasmáticos de ACTH se analizaron utilizando técnicas de radioinmunoensayo (RIA). El ACTH se medía utilizando un anticuerpo de conejo que se dejaba incubar con la muestra y el marcador. El ACTH unido al anticuerpo se separaba con un segundo anticuerpo, y los niveles hormonales se determinaban comparando el contaje radioactivo con una curva estándar. Las determinaciones de GH, también se determinaron por radioinmunoensayo.

3.2.4.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Diseño: ESTUDIO EXPERIMENTAL

Las variables cualitativas se describirán con su distribución de frecuencias y las variables cuantitativas en su media, desviación estándar e intervalo de confianza al 95%. En las variables de tiempo se presentan las medianas de la distribución.

Se analizó el comportamiento de las variables cuantitativas por cada una de las variables independientes categorizadas mediante el test de la t de

Student (en comparaciones de una variable con dos categorías) y los contrastes en el tiempo con la t de Student apareada.

Se realizará un análisis de la variancia multivariante para medidas repetidas (MANOVA) con un factor de efectos aleatorios (variable procedimientos de anestesia). Mediante esta técnica se evalúan las diferencias de medias debido al efecto individual en el seguimiento, el efecto entre sujetos (anestesia) y/o el efecto de sus interacciones. Se corregirá el efecto de comparaciones múltiples mediante el test a posteriori de Bonferroni.

En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos y se contrastará la hipótesis de homogeneidad de varianzas.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazará la hipótesis nula con error de tipo I o error α menor a 0,05.

Los paquetes estadísticos que se utilizarán en el análisis de los datos serán SPSS para WINDOWS versión 9.0.

RESULTADOS

RESULTADOS

DATOS DEMOGRAFICOS

Contamos con una población de 30 pacientes intervenidos quirúrgicamente para el tratamiento del cáncer colorectal, comprendidos entre los 43 y los 86 años, cuya edad media es de 68,1 años con una desviación típica de 11,08.

EDAD

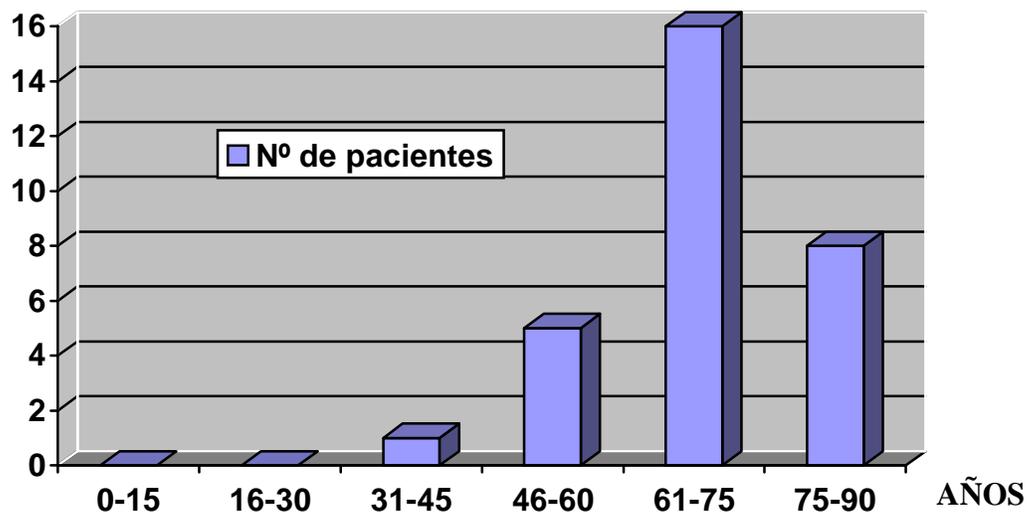


Figura 1. - Distribución de la población por edades.

Con respecto al sexo, el 56,66 % de la población son varones (17 v) y el 43,33 % son mujeres (13 m).

La distribución de la población en función del riesgo preoperatorio, según la American Society of Anesthesiology, fue la siguiente: 2 pacientes ASA I, 17 pacientes ASA II y 11 pacientes ASA III.

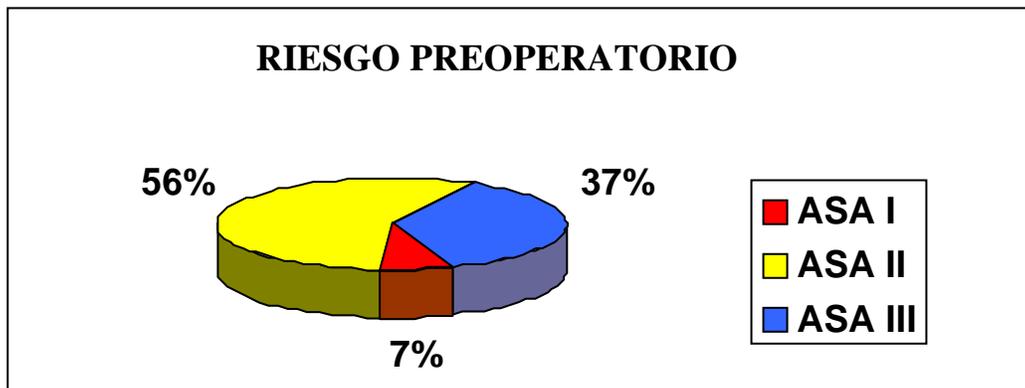


Figura 2.- Clasificación del riesgo preoperatorio según la AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGY (ASA).

En esta población oncológica 18 pacientes fueron intervenidos de cáncer de recto y 12 de ellos de cáncer de colon, lo que corresponde a un 60 % y un 40 % respectivamente.

Los grupos de estudio, anestesia general y anestesia combinada, se realizaron de forma aleatoria y resultaron ser homogéneos con respecto a todas las variables anteriormente citadas: 14 pacientes sometidos a anestesia combinada y 16 pacientes a anestesia general.

ESTUDIO HEMODINÁMICO

Presión arterial sistólica:

La presión arterial sistólica fue medida en 7 tiempos diferentes: en el preoperatorio inmediato, tras la inducción anestésica, a los 15, 30, 60, 90 min. de la inducción y posteriormente cada hora hasta una medida al final de la intervención.

En la primera medida, PAS1, la media del grupo de a. general fue de 153,25 mmHg con una desviación típica de 21,16 frente a la media del grupo de a. combinada que fue de 135,08 mmHg y una desviación típica de 16,84; diferencias que son estadísticamente significativas para $p < 0.05$. La PAS2 presenta valores medios de $142,13 \pm 27,16$ mmHg y $126,16 \pm 12,71$ mmHg para el grupo de a. general y a. combinada respectivamente, siendo estas diferencias significativas con $p < 0,05$. La PAS3 también presenta diferencias significativas en ambos grupos con valores de $142,06 \pm 18,77$ mmHg para la a. general y de $122,42 \pm 10,25$ mmHg para la técnica combinada ($p < 0,05$). En la medida de la PAS4 se mantienen las diferencias significativas ($p < 0,05$) con valores de $136,38 \pm 16,59$ mmHg en la a. general y $125,42 \pm 10,16$ mmHg en la a. combinada. No ocurre así con la PAS5, no pudiéndose obtener diferencias significativas $p < 0,09$ siendo sus medidas de $128,25 \pm 13,67$ mmHg para la técnica combinada y $131,12 \pm 14,97$ mmHg para la general. Las diferencias entre las medias del tiempo seis (PAS6) son significativas, $139,13 \pm 13,26$ mmHg en la técnica general y $128,08 \pm 8,49$ mmHg en la combinada. Las presiones sistólicas medidas al final de la

intervención fueron significativamente diferentes entre ambos grupos con $p < 0.05$ correspondiéndoles los valores de $162,67 \pm 15,87$ mmHg para el grupo de a. general y $135,92 \pm 8,96$ mmHg en el de la a. combinada.

VALORES MEDIOS DE PAS

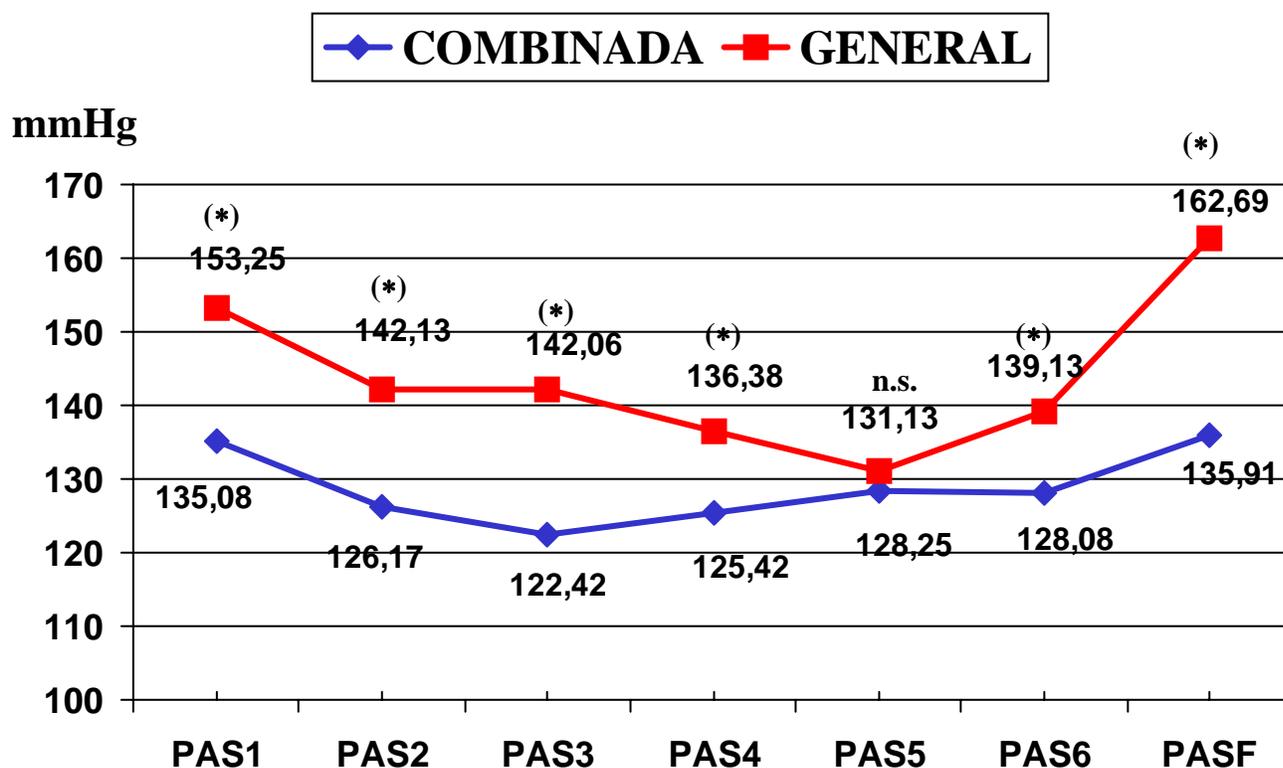


Figura 3. - Valores medios de la PRESION ARTERIAL SISTOLICA en mmHg en los diferentes tiempos en los grupos de estudio (A. general y A. combinada).

(*) diferencias significativas con $p < 0,05$

Al realizar el análisis intrasujeto en el total de la población con respecto a la PAS, se comparó la medida realizada al final de la intervención ($PASF = 151,21 \pm 18.83$ mmHg) con todas las demás, encontrando diferencias significativas con $p < 0.001$ en todos los tiempos excepto con la medida realizada como basal al comienzo de la intervención ($PAS1 = 145.46 \pm 21.17$ mmHg). Es decir, la PAS presenta diferencias significativas entre la situación de “paciente despierto” y “paciente dormido”. También se analizó la posible influencia del tipo de anestesia como factor por el tiempo, no encontrando significación estadística a esta posible interacción en los tiempos PAS1, PAS2 y PAS3. No obstante si se observa una influencia significativa del tipo de anestesia en los tiempos PAS4, PAS5 y PAS6 con $p < 0.05$, $p < 0.001$ y $p < 0.01$ respectivamente.

Cuando se realiza el análisis entre sujetos sometidos a las diferentes técnicas anestésicas, se tiene en cuenta que son medidas repetidas en el tiempo, existe un contraste entre los grupos de anestesia que es estadísticamente significativo con $p < 0.01$.

Presión arterial diastólica (PAD):

Las medidas de la presión arterial diastólica fueron realizadas en los mismos tiempos especificados anteriormente: PAD1, PAD2, PAD3, PAD4, PAD5, PAD6, PADF.

Los valores medios de la presión arterial diastólica realizada en el tiempo 1 (PAD1) en los grupos de a. general y a. combinada fueron de 89 ± 8.56 mmHg y 79.25 ± 4.94 mmHg respectivamente siendo estas diferencias estadísticamente significativas para $p < 0.05$. No ocurre igual con las medidas PAD2, las diferencias entre los dos grupos no son significativas con $p > 0.05$; los valores fueron de 82.25 ± 15.15 mmHg para el grupo de a. general y 74.33 ± 6.77 mmHg para el grupo de la combinada. . La PAD3 presenta valores medios de 83.44 ± 14.05 mmHg y 69.67 ± 6.39 mmHg para el grupo de a. general y a. combinada respectivamente, siendo estas diferencias significativas con $p < 0,05$. La PAD4 también presenta diferencias significativas en ambos grupos con valores de 78.75 ± 16.54 mmHg para la a. general y de 70.00 ± 8.91 mmHg para la técnica combinada ($p < 0,05$). En la medida de la PAD5 se mantienen las diferencias significativas ($p < 0,05$) con valores de 79.13 ± 10.39 mmHg en la a. general y 70.25 ± 9.15 mmHg en la a. combinada. No ocurre así con la PAD6, no pudiéndose obtener diferencias significativas $p > 0,05$ siendo sus medidas de 72.92 ± 11.72 mmHg para la técnica combinada y 79.38 ± 15.27 mmHg para la general. Las presiones diastólicas medidas al final de la intervención fueron significativamente diferentes entre ambos grupos con $p < 0.05$ correspondiéndoles los valores de 94.38 ± 13.32 mmHg para el grupo de a. general y 75.75 ± 7.24 mmHg en el de la a. combinada. (Ver figura 4).

VALORES MEDIOS DE PAD

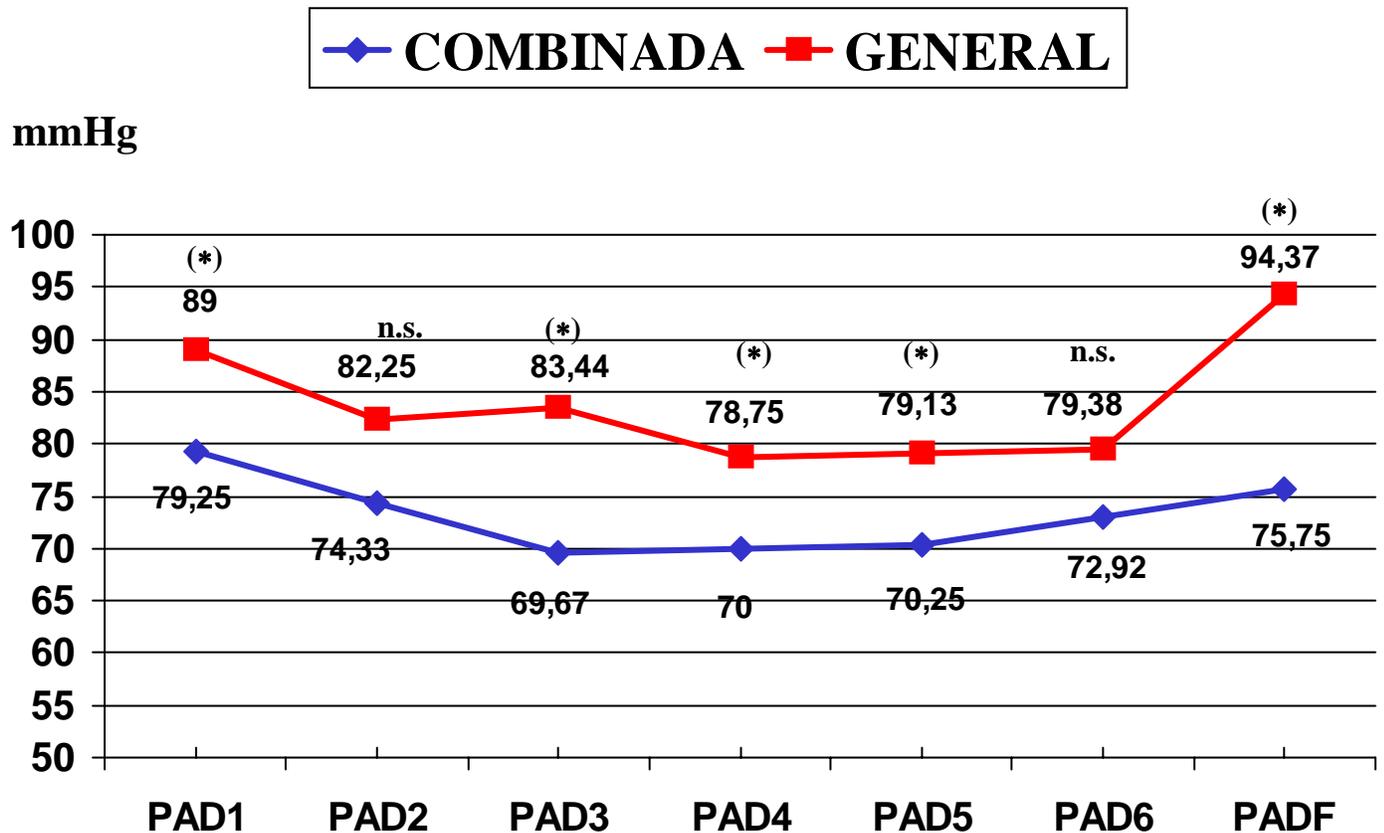


Figura 4. - Valores medios de la PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA en mmHg en los grupos de anestesia general y anestesia combinada en los diferentes tiempos.

(*) diferencias significativas con $p < 0,05$

En el estudio intrasujeto de la PAD en el total de nuestra población, se compararon las medias obtenidas en todos los tiempos con la media de la PADF (86.39 ± 14.43 mmHg) obtenida al final de la intervención quirúrgica y encontramos diferencias significativas con $p < 0.03$ en todas ellas excepto cuando se compara la PAD1 (84.82 ± 8.66 mmHg) con la PADF ($p > 0.05$). Es decir, también la PAD se comporta diferente de forma significativa cuando el paciente está “despierto” con relación a las medidas realizadas cuando está “dormido”. Al analizar la posible interacción de la técnica anestésica en este análisis, no hemos encontrado significación estadística en la evolución de la PAD en los dos grupos y en todos los tiempos.

Al comparar la evolución en el tiempo (MANOVA) de la PAD en el grupo de la anestesia general con el de la anestesia combinada, se observan diferencias significativas con $p < 0.01$.

Presión arterial media:

La medida de esta variable se realiza de forma automática por el monitor de presión arterial y la obtiene calculándola a partir de los valores de PAS y PAD.

$$\text{PAM} = \text{PAS} + 2\text{PAD} / 3 \text{ (mmHg)}$$

Los valores medios de la presión arterial diastólica realizada antes de la inducción anestésica (PAM1) en los grupos de a. general y a. combinada fueron

de 110.42 ± 12.41 mmHg y 97.86 ± 6.17 mmHg respectivamente siendo estas diferencias estadísticamente significativas para $p < 0.05$. La PAM2 presenta diferencias estadísticas con $p < 0,05$ entre ambos grupos y sus valores medios son de 91.61 ± 7.20 mmHg para la técnica combinada y de 102.21 ± 18.17 mmHg para la general. La PAM3 presenta valores medios de 102.97 ± 14.95 mmHg y 87.25 ± 6.47 mmHg para el grupo de a. general y a. combinada respectivamente, siendo estas diferencias significativas con $p < 0,05$. La PAM4 también presenta diferencias significativas en ambos grupos con valores de 97.96 ± 15.60 mmHg para la a. general y de 88.47 ± 6.32 mmHg para la técnica combinada ($p < 0,05$). En la medida de la PAM5 se mantienen las diferencias significativas ($p < 0,05$) con valores de 96.46 ± 9.82 mmHg en la a. general y 89.58 ± 8.07 mmHg en la a. combinada. Finalizando la cirugía se mantienen las diferencias significativas con $p < 0.05$ siendo las medidas de PAM6: 91.31 ± 8.21 mmHg para el grupo de a. combinada y 99.29 ± 13.37 mmHg para el de la a. general. Las presiones arteriales medias medidas al final de la intervención fueron significativamente diferentes entre ambos grupos con $p < 0.05$ correspondiéndoles los valores de 117.15 ± 10.02 mmHg para el grupo de a. general y 95.81 ± 4.31 mmHg en el de la a. combinada. (ver figura 5).

VALORES MEDIOS DE PAM

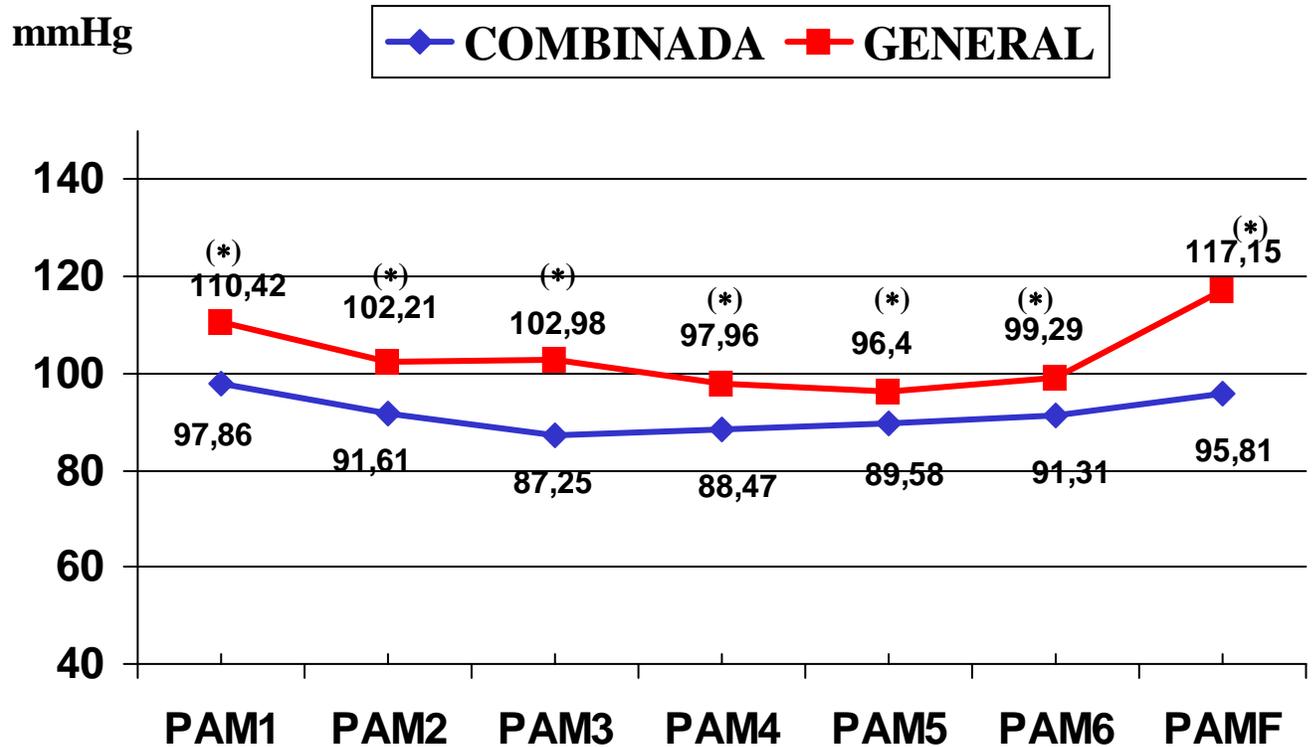


Figura 5. - Valores medios de la PRESION ARTERIAL MEDIA en mmHg en los diferentes tiempos. Evolución de los dos grupos de estudio, a. general vs a. combinada.

(*) diferencias significativas con $p < 0,05$

Al realizar el análisis intrasujeto de la PAM en el total de la población, se comparó la medida realizada al final de la intervención (PAMF = 108.00 ± 13.38 mmHg) con todas las demás, encontrando diferencias significativas con $p < 0.002$ en todos los tiempos excepto con la medida realizada como basal al comienzo de la intervención (PAM1 = 105.4 ± 11.88 mmHg). Es decir, la PAM se comporta como las presiones sistólica y diastólica presentando diferencias significativas entre la situación de “paciente despierto” y “paciente dormido”. También se analizó la posible influencia del tipo de anestesia como factor en el estudio intrasujeto, no encontrando significación estadística a esta posible interacción en los tiempos PAM2, PAM3, PAM4 y PAM5. No obstante, si se observa una influencia significativa del tipo de anestesia en los tiempos PAM1, y PAM6 con $p < 0.035$ y $p < 0.027$ respectivamente.

Cuando se realiza el análisis entre sujetos sometidos a las diferentes técnicas anestésicas, y las medidas de PAM repetidas en el tiempo, existen diferencias entre los grupos de anestesia que son estadísticamente significativas con $p < 0.01$.

Frecuencia cardíaca:

Se compararon las medias de la frecuencia cardíaca en cada uno de los tiempos entre las dos técnicas anestésicas. La FC1 presentó valores de 81.88 ± 12.79 lat/min para el grupo de a. general y de 83.31 ± 12.58 lat/min para el de a. combinada no siendo estas diferencias estadísticamente significativas con $p >$

0.05. En el tiempo 2, no se observaron diferencias significativas entre el valor obtenido de FC2 en el grupo de a. general (81.06 ± 12.83 lat/min) y el del grupo de a. combinada (81.46 ± 12.05 lat/min). Lo mismo ocurre con la FC3, no pudiéndose obtener diferencias significativas $p > 0,05$ siendo sus medidas de 78.77 ± 12.55 lat/min para la técnica combinada y 81.44 ± 17.25 lat/min para la general. Los valores obtenidos en la FC4 fueron de 74.31 ± 10.92 lat/min para el grupo de la a. combinada y de 80.56 ± 16.82 lat/min para el grupo de la a. general no pudiéndose obtener diferencias significativas entre ellos. Las medidas obtenidas de FC5 para ambos grupos (69.69 ± 11.88 lat/min en el grupo de a. combinada y 83.44 ± 17.66 lat/min en el de la a. general) no se diferencian de forma significativa con $p > 0.05$. Tampoco se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos al comparar los valores obtenidos en el tiempo 6 (FC6), 71.92 ± 8.11 lat/min en a. combinada y 77.38 ± 16.11 lat/min en el grupo de a. general. Esta situación se mantiene hasta finalizar la intervención donde tampoco se observaron diferencias significativas con $p > 0.05$ entre los grupos (a. general = 87.81 ± 16.79 lat/min y a. combinada = 79.54 ± 8.34 lat/min.).

VALORES MEDIOS DE FC

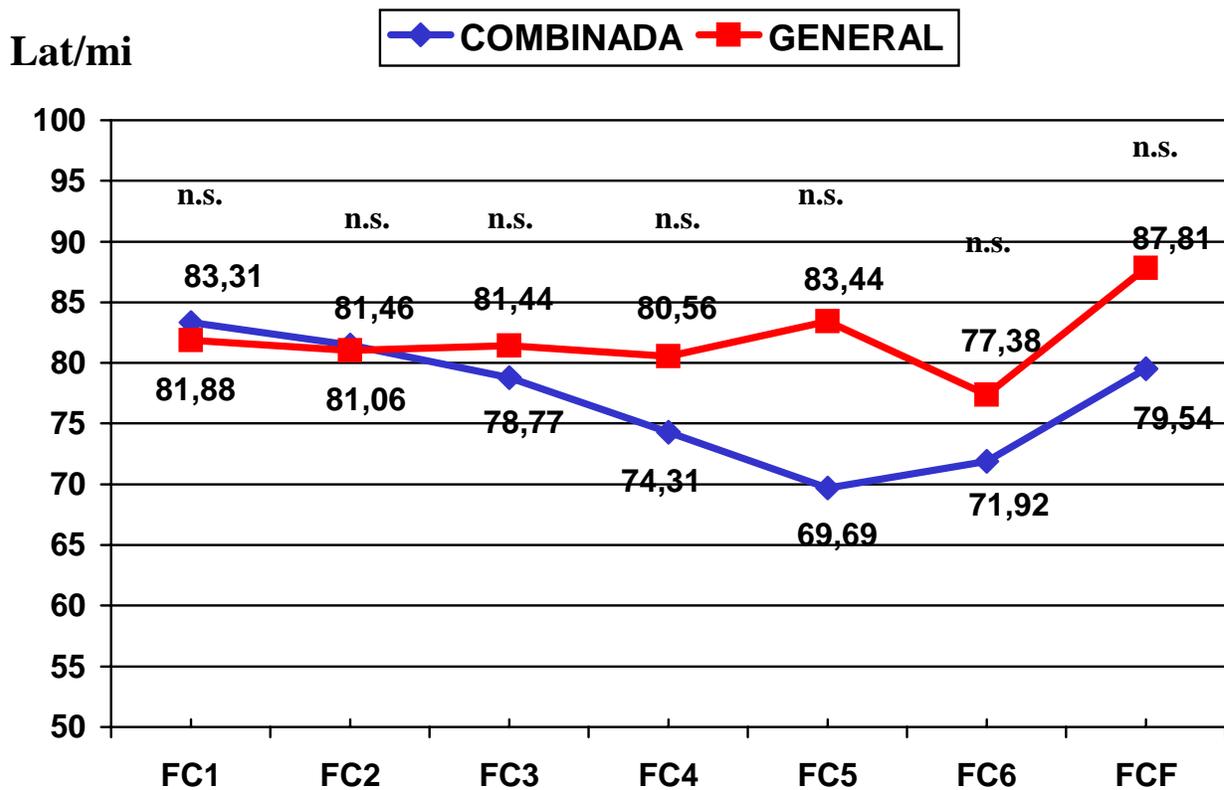


Figura 6. - Valores medios de la FRECUENCIA CARDIACA (latidos/min) en los diferentes tiempos y para los dos grupos: anestesia general vs anestesia combinada.

No existen diferencias significativas en ninguno de los tiempos.

En el estudio intrasujeto con los valores de la frecuencia cardiaca en el total de nuestra población, se compararon las medias obtenidas en todos los tiempos con la media de la FCF (84.10 ± 14.08 lat/min) obtenida al final de la intervención quirúrgica y no encontramos diferencias significativas con $p > 0.05$ en todas ellas excepto cuando se compara la FC5 (77.28 ± 16.62 lat/min) y la FC6 (74.93 ± 13.22 lat/min) con la FCF. Es decir, aparecen diferencias significativas $p < 0.02$ al finalizar la intervención cuando se produce la emergencia anestésica. Al analizar la posible interacción de la técnica anestésica en este análisis, no hemos encontrado significación estadística en la evolución de la FC en los dos grupos y en todos los tiempos.

Al comparar la evolución en el tiempo de las medidas repetidas de la FC en el grupo de anestesia general frente al de anestesia combinada, no se observan diferencias significativas con $p > 0.2$.

Presión venosa central:

Se compararon las medias de la presión venosa central en cada uno de los tiempos entre los dos grupos del estudio. La PVC1 presentó valores medios de 5.5 ± 3.2 cmH₂O para el grupo de a. general y de 5.46 ± 2.6 cmH₂O para el de a. combinada no siendo estas diferencias estadísticamente significativas con $p > 0.05$. En el tiempo 2, no se observaron diferencias significativas entre el valor obtenido de PVC2 en el grupo de a. general (6.31 ± 2.66 cmH₂O) y el del grupo de a. combinada (6.31 ± 3.44 cmH₂O). Lo mismo ocurre con la PVC3, no pudiéndose obtener diferencias significativas $p > 0,05$ siendo sus medidas de 7.46 ± 2.37

cmH₂O para la técnica combinada y 7.06 ± 3.26 cmH₂O para la general. Los valores obtenidos para PVC4 fueron de 7.54 ± 2.3 cmH₂O para el grupo de la a. combinada y de 7.63 ± 2.5 cmH₂O para el grupo de la a. general no pudiéndose obtener diferencias significativas entre ellos. Las medidas obtenidas de PVC5 en ambos grupos (7.85 ± 2.27 cmH₂O en el grupo de a. combinada y 7.06 ± 2.59 cmH₂O en el de la a. general) no se diferencian de forma significativa con $p > 0.05$. Tampoco se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos al comparar los valores obtenidos en el tiempo 6 (PVC6), 7.92 ± 2.22 cmH₂O en a. combinada y 7.19 ± 2.59 cmH₂O en el grupo de a. general. Esta situación se mantiene hasta finalizar la intervención donde tampoco se observaron diferencias significativas con $p > 0.05$ entre los grupos (a. general = 7.44 ± 2.3 cmH₂O y a. combinada = 7.92 ± 2.02 cmH₂O). Ver figura 7.

VALORES MEDIOS DE PVC

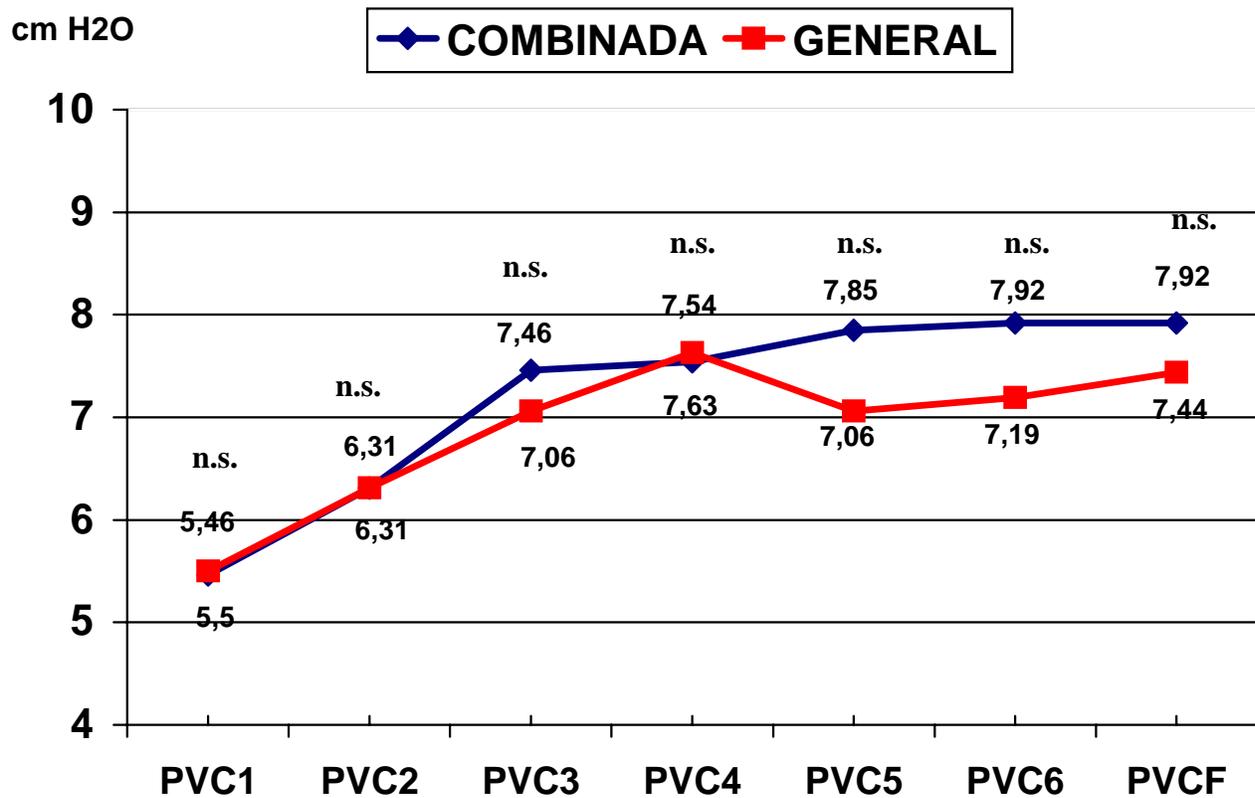


Figura 7.- Valores medios de la PRESIÓN VENOSA CENTRAL (cm de H₂O) en los dos grupos del estudio (Anestesia general / anestesia combinada) y en los diferentes tiempos. En ninguno de los tiempos se obtuvieron diferencias significativas entre los grupos.

En el estudio intrasujeto con las medidas de la presión venosa central en el total de nuestra población, se compararon las medias obtenidas en todos los tiempos con la media de la PVCF (6.66 ± 2.16 cmH₂O) obtenida al final de la intervención quirúrgica y no encontramos diferencias significativas con $p > 0.05$ en todas ellas excepto cuando se compara la PVC1 (5.48 ± 2.9 cmH₂O) y la PVC2 (6.31 ± 3.06 cmH₂O) con la PVCF. Es decir, aparecen diferencias significativas $p < 0.02$ al comienzo la intervención cuando se produce la reposición de volemia inicial. Al analizar la posible interacción de la técnica anestésica en este análisis, no hemos encontrado significación estadística en la evolución de la PVC en los dos grupos y en todos los tiempos.

Al comparar la evolución en el tiempo de las medidas repetidas de la PVC en el grupo de anestesia general frente al de anestesia combinada, no se observan diferencias significativas con $p > 0.7$.

ESTUDIO HORMONAL

Hormona de crecimiento (GH):

Las muestras para las determinaciones hormonales se extrajeron en cuatro tiempos durante el perioperatorio: basal, tras la inducción anestésica e intubación endotraqueal del paciente, tras finalizar la intervención quirúrgica y a las 24 horas.

Las determinaciones de GH basales (GH1) presentaron valores medios de 1.76 ± 1.58 ng/MI en el grupo de la anestesia combinada y 1.27 ± 1.88 ng/MI sin que se observen diferencias significativas entre ellos ($p > 0.05$). La GH2 presentó diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.04$) entre los valores medios de ambos grupos, sus determinaciones fueron de 6.42 ± 1.40 ng/MI para el grupo de a. general y de 2.91 ± 4.01 ng/MI para el de a. combinada, siendo mucho mayor la dispersión de los datos en el grupo de la a. combinada. Al determinar la GH3, no se observaron diferencias significativas entre el valor obtenido en el grupo de a. general (1.11 ± 2.19 ng/MI) y el del grupo de a. combinada (0.80 ± 0.72 ng/MI). Lo mismo ocurre con la GH4, no pudiéndose obtener diferencias significativas $p > 0,05$ siendo sus valores medios de 2.48 ± 3.37 ng/MI para la técnica combinada y 2.18 ± 2.46 ng/MI para la general. (Figura 8)

En el estudio intrasujeto de las determinaciones hormonales de GH en el total de nuestra población, se compararon las medias obtenidas en todos los tiempos con la media de la GH1 (1.51 ± 1.73 ng/MI) obtenida en condiciones basales que se consideró como valor de referencia. No se observaron diferencias significativas con $p > 0.05$ en todas ellas excepto cuando se compara la GH2 (4.72 ± 3.70 ng/MI) con la basal en la que se observan diferencias significativas para $p < 0.019$. Es decir, se producen elevaciones significativas de los niveles plasmáticos de GH tras la inducción anestésica e intubación

endotraqueal. Al analizar la posible interacción de la técnica anestésica en este análisis, no hemos encontrado significación estadística en la evolución de la GH en los dos grupos y en todos los tiempos.

Al comparar la evolución en el tiempo de las determinaciones plasmáticas repetidas de GH en el grupo de anestesia general frente al de anestesia combinada, no se observan diferencias significativas con $p > 0.5$.

NIVELES PLASMATICOS DE GH

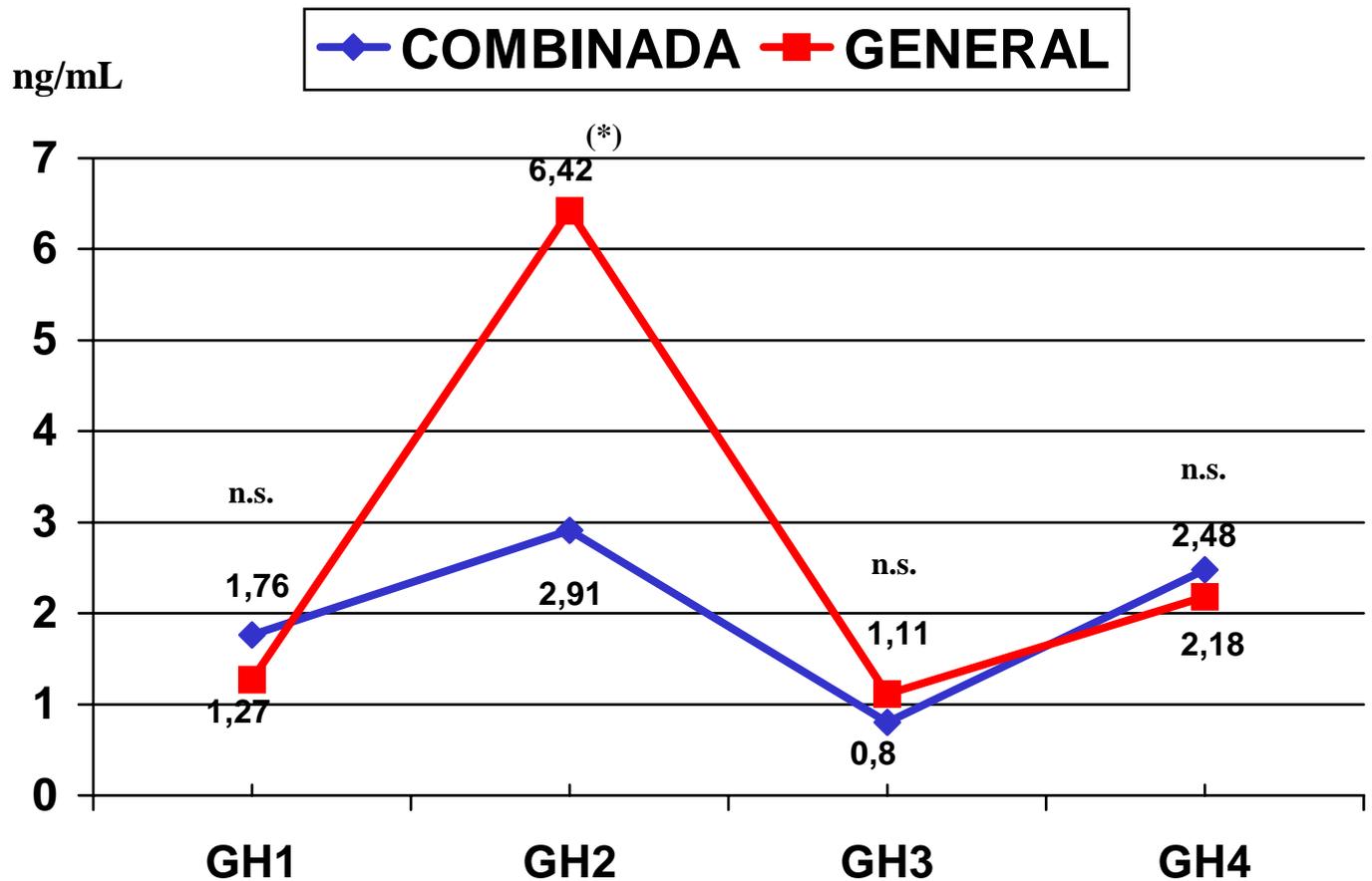


Figura 8.- Evolución de los valores medios de las determinaciones plasmáticas de GH (hormona del crecimiento) en ng/mL, en diferentes tiempos en el grupo de a. general y a. combinada.

(*) diferencias significativas para $p < 0,04$.

Hormona adenocorticotropa (ACTH):

En las determinaciones plasmáticas basales de ACTH (ACTH1) se obtuvieron valores de 26.00 ± 15.80 pg/mL en el grupo de a. combinada frente a 34.94 ± 27.98 pg/ mL en el de a. general, sin que se observasen diferencias significativas entre ambos grupos. Es decir, la situación hormonal basal es similar en el total de la población. Las determinaciones ACTH2 presentaron valores medios de 160.50 ± 117.76 pg/ mL en el grupo de la anestesia combinada y 107.25 ± 111.58 pg/ mL sin que se observen diferencias significativas entre ellos ($p > 0.05$). La ACTH3 presentó diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.04$) entre los valores medios de ambos grupos, sus determinaciones fueron de 473.94 ± 240.38 pg/ mL para el grupo de a. general y de 260.64 ± 106.2 pg/ mL para el de a. combinada, siendo también mayor la dispersión de los datos en el grupo de la a. general. Al determinar la ACTH4, no se observaron diferencias significativas entre el valor obtenido en el grupo de a. general (42.56 ± 39.74 pg/ mL) y el del grupo de a. combinada (34.36 ± 66.13 pg/ mL). (ver figura 9)

NIVELES PLASMÁTICOS DE ACTH

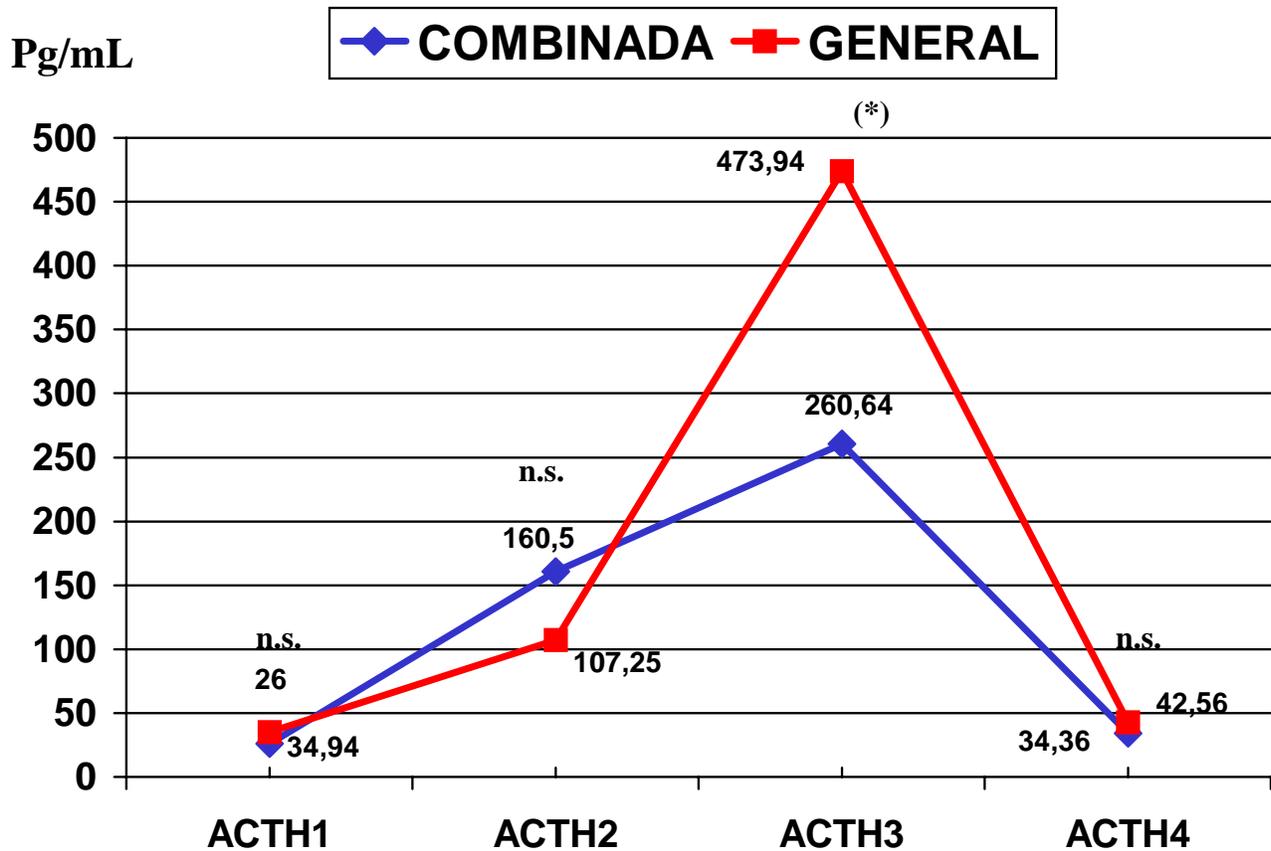


Figura 9.- Evolución de las medias de los valores plasmáticos de ACTH (Pg/mL) en los diferentes tiempos y en los dos grupos de estudio, a. combinada y a. general.

(*) diferencias entre los grupos significativas para $p < 0.04$

En el estudio intrasujeto de las determinaciones hormonales de ACTH en nuestra población, se compararon las medias obtenidas en todos los tiempos con la media de la determinación basal ACTH1 (30.77 ± 23.18 pg/ mL) que se consideró como referencia. Se observaron diferencias significativas con $p < 0.001$ al comparar las medias obtenidas en ACTH2 (132.10 ± 115.69 pg/ mL) y ACTH3 (374.40 ± 172.05 pg/ mL) con la basal. Es decir, se producen elevaciones significativas de los niveles plasmáticos de GH tras la inducción anestésica y al final de la intervención quirúrgica. A las 24 horas la media de la determinación plasmática de ACTH (ACTH4 = 38.77 ± 52.86 pg/ mL) no difiere de la basal ya que no se observaron diferencias significativas entre ellos ($p > 0.4$). Al analizar la posible interacción de la técnica anestésica en este análisis, no hemos encontrado significación estadística en la evolución de la ACTH en los dos grupos y en todos los tiempos.

En el estudio entre sujetos, al comparar la evolución en el tiempo de las determinaciones plasmáticas repetidas de ACTH en el grupo de anestesia general frente al de anestesia combinada, no se observan diferencias significativas con $p > 0.2$.

Cortisol:

Se compararon las medias de la determinación plasmática de cortisol en cada uno de los tiempos entre los dos grupos del estudio. Cortisol1 presentó valores medios de 12.64 ± 4.89 nmol/L para el grupo de a. general y de 13.91 ± 4.68 nmol/L para el de a. combinada no siendo estas diferencias estadísticamente significativas con $p > 0.05$. En el tiempo 2, no

se observaron diferencias significativas entre el valor obtenido de cortisol2 en el grupo de a. general (13.83 ± 7.41 nmol/L) y el del grupo de a. combinada (17.78 ± 11 nmol/L). Lo mismo ocurre con el cortisol3, no pudiéndose obtener diferencias significativas $p > 0,05$ siendo sus medidas de 30.59 ± 12.29 nmol/L para la técnica combinada y 25.44 ± 14.08 nmol/L para la general. Los valores obtenidos para cortisol4 fueron de 16.71 ± 9.6 nmol/L para el grupo de la a. combinada y de 12.23 ± 7.07 nmol/L para el grupo de la a. general no pudiéndose obtener diferencias significativas entre ellos.

En el estudio intrasujeto con las determinaciones del cortisol en el total de nuestra población, se compararon las medias obtenidas en todos los tiempos con la media del cortisol1 (13.24 ± 4.75 nmol/L) obtenida en situación basal y no encontramos diferencias significativas con $p > 0.05$ en todas ellas excepto cuando se compara la determinación en el tiempo 3 (cortisol3 = 27.84 ± 13.30 nmol/L) con el valor de referencia cortisol1. Es decir, aparecen diferencias significativas $p < 0.001$ al finalizar la intervención. Al analizar la posible interacción de la técnica

anestésica en este análisis, no hemos encontrado significación estadística en la evolución de la cortisolemia en los dos grupos y en todos los tiempos con $p > 0.4$.

Al comparar la evolución en el tiempo de las medidas repetidas de la cortisolemia en el grupo de anestesia general frente al de anestesia combinada, no se observan diferencias significativas con $p > 0.1$.

NIVELES PLASMÁTICOS DE CORTISOL

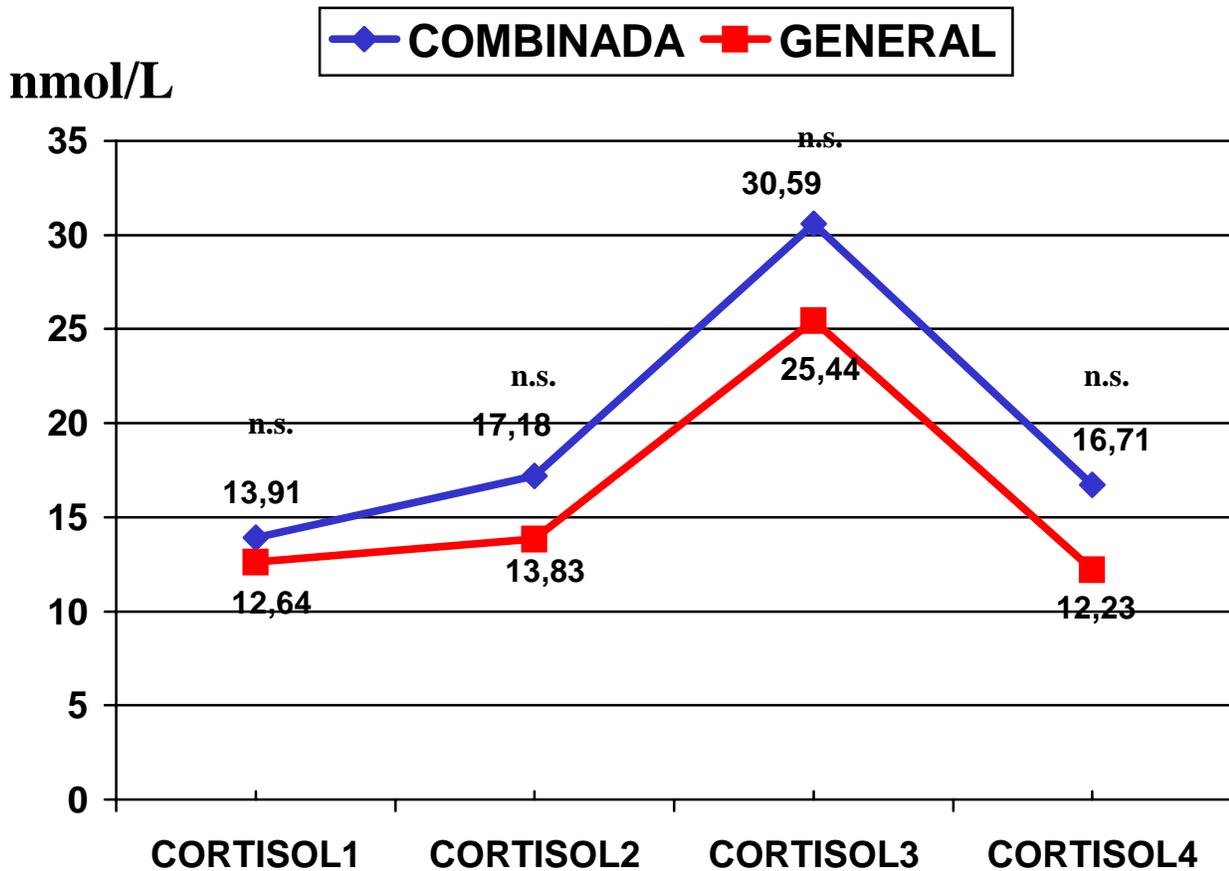


Figura 10.- Evolución de las medias de los valores plasmáticos de CORTISOL (nmol/L) en los diferentes tiempos del estudio y en ambos grupos (A. general y A. combinada). No se hallaron diferencias significativas entre los grupos en ninguno de los tiempos.

Prolactina:

Se compararon las medias de la prolactinemia en cada uno de los tiempos entre las dos técnicas anestésicas. La PROL1 presentó valores de 15.48 ± 10.15 $\mu\text{g/L}$ para el grupo de a. general y de 19.43 ± 7.98 $\mu\text{g/L}$ para el de a. combinada no siendo estas diferencias estadísticamente significativas con $p > 0.05$. En el tiempo 2, no se observaron diferencias significativas entre el valor obtenido de PROL2 en el grupo de a. general (65.19 ± 26.44 $\mu\text{g/L}$) y el del grupo de a. combinada (80.86 ± 41.42 $\mu\text{g/L}$). Lo mismo ocurre con la PROL3, no pudiéndose obtener diferencias significativas $p > 0,05$ siendo sus determinaciones de 55.36 ± 25.73 $\mu\text{g/L}$ para la técnica combinada y 38.88 ± 16.84 $\mu\text{g/L}$ para la general. Los valores obtenidos en la PROL4 fueron de 24.43 ± 10.55 $\mu\text{g/L}$ para el grupo de la a. combinada y de 23.19 ± 13.94 $\mu\text{g/L}$ para el grupo de la a. general no pudiéndose obtener diferencias significativas entre ellos. (Ver figura 11)

En el estudio intrasujeto con los valores de la prolactinemia en el total de nuestra población, se compararon las medias obtenidas en todos los tiempos, con la media de la PROL1 (17.32 ± 9.29 $\mu\text{g/L}$) obtenida antes de la intervención y en condiciones basales y se encontraron diferencias significativas con $p < 0.005$ en todas ellas. Es decir, aparecen diferencias significativas (prolactinemia elevada de forma significativa) tras la intubación endotraqueal (PROL2), cuando se produce la emergencia anestésica (PROL3) e incluso a las 24 horas (PROL4) en la que todavía no se observa la normalización de los niveles plasmáticos. Al analizar la posible interacción de la técnica anestésica en este análisis, no hemos encontrado

significación estadística en la evolución de la prolactinemia en los dos grupos y en todos los tiempos.

NIVELES PLASMÁTICOS DE PROLACTINA

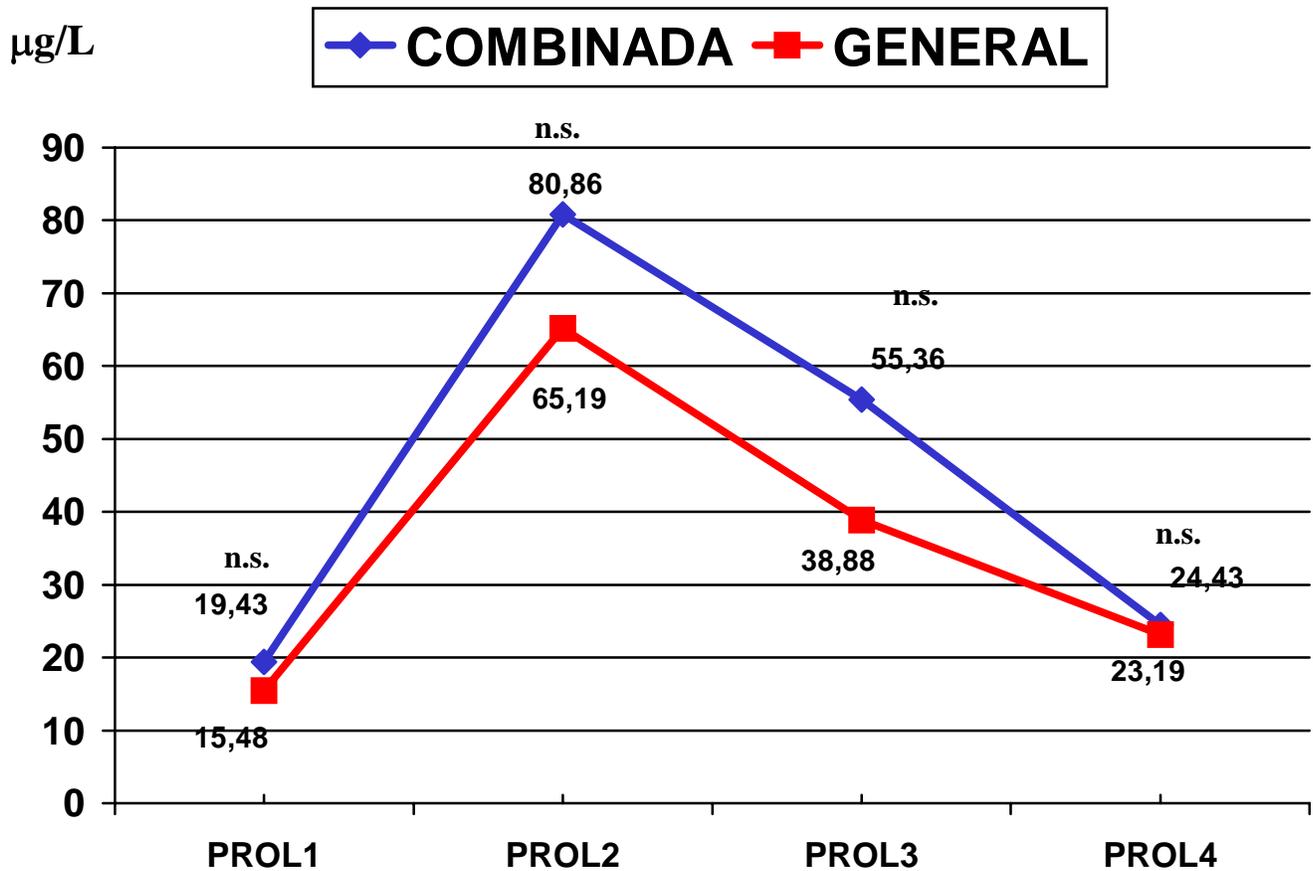


Figura 11.- Valores medios de la prolactinemia ($\mu\text{g/L}$) en los dos grupos de estudio en los diferentes tiempos. No se hallaron diferencias significativas en ninguno de los tiempos.

Al comparar la evolución en el tiempo de las determinaciones repetidas de la prolactina en el grupo de anestesia general frente al de anestesia combinada, no se observan diferencias significativas con $p > 0.09$.

OTRAS VARIABLES INTRAOPERATORIAS

Líquidos administrados

Se determinó el volumen de cristaloides y coloides administrados a los pacientes de nuestra población. La media de volumen administrado fue de 4539.7 ± 1723.8 ml en el transcurso de la intervención quirúrgica. Sin embargo se decidió calcular los líquidos administrados/hora debido a las diferencias en los tiempos quirúrgicos; obteniéndose una media de 1257.3 ± 237.11 ml/h. Al comparar los dos grupos no se obtuvieron diferencias significativas al calcular las medias de volumen/hora. En el grupo de a. combinada la media de líquidos administrados fue de $1310,18 \pm 269.39$ ml/h y en de a. general de 1214.34 ± 187.9 ml/h con una $p > 0.05$.

Con respecto a la administración de concentrados de hemáties, siempre se realizó en base a las determinaciones de hemoglobina y hematocrito. De la totalidad de la población, 10 pacientes requirieron la transfusión de 2 unidades y 1 paciente fue transfundido con 3 unidades. Es decir, la media de sangre utilizada fue de 2.09 unidades en el grupo de los pacientes transfundidos que suponen el 36.67% de la población. En el total de los pacientes la media de sangre

administrada sería de 0.79 ± 1.05 unidades. No se observaron diferencias significativas entre los grupos de a. general (0.938 ± 1.09 U) y a combinada (0.615 ± 0.923 U) con respecto a la sangre transfundida siendo la $p > 0.05$.

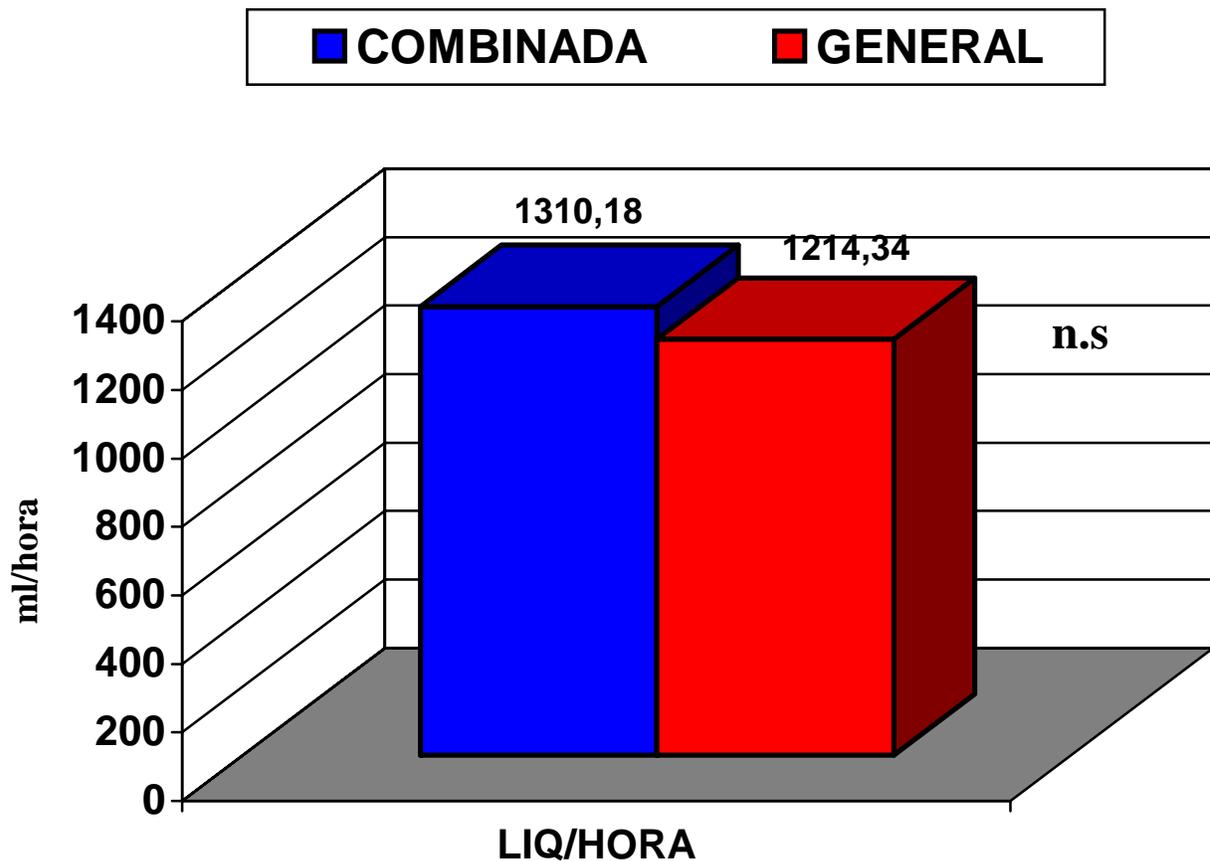


Figura 12.- Valores medios del volumen de líquidos (cristaloides + coloides) administrados por hora en los dos grupos del estudio, a. general y a. combinada.

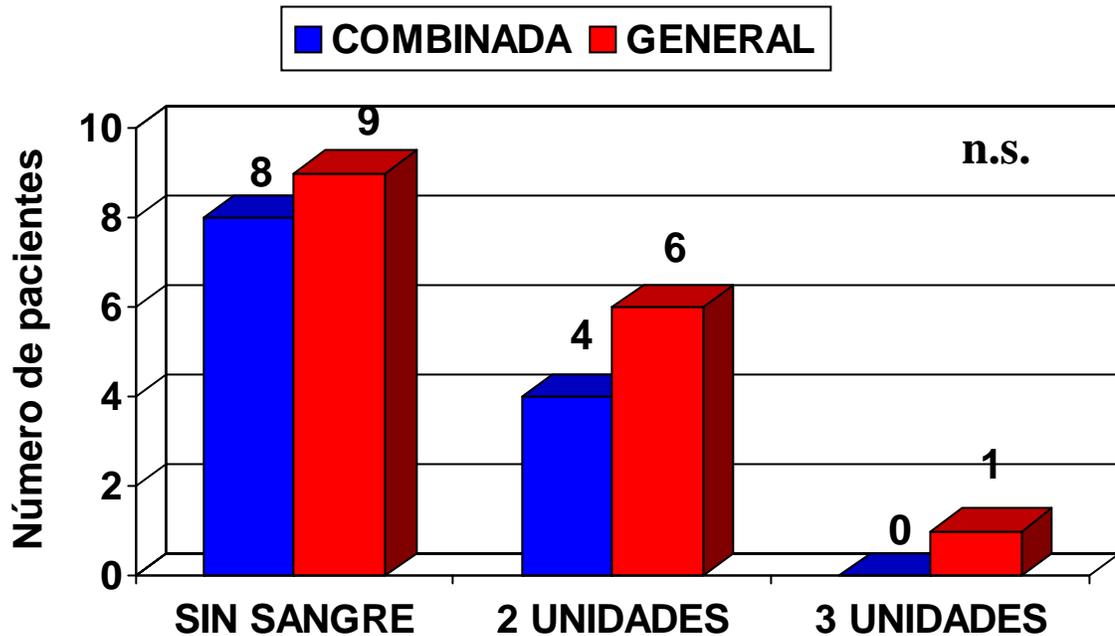


Figura 13.- Pacientes transfundidos en los dos grupos del estudio por número de unidades de concentrado de hematies. Las diferencias entre grupos no fueron significativas

Diuresis intraoperatoria:

Se determinó la diuresis horaria en ambos grupos presentando los valores medios de 204.58 ± 83.06 ml/h en el grupo de la técnica combinada y de 149.09 ± 73.16 ml/h en el grupo de la a. general. Estas diferencias no son significativas para $p > 0.05$, es decir, se observa un incremento de la diuresis en los pacientes sometidos a la técnica combinada que no es significativo.

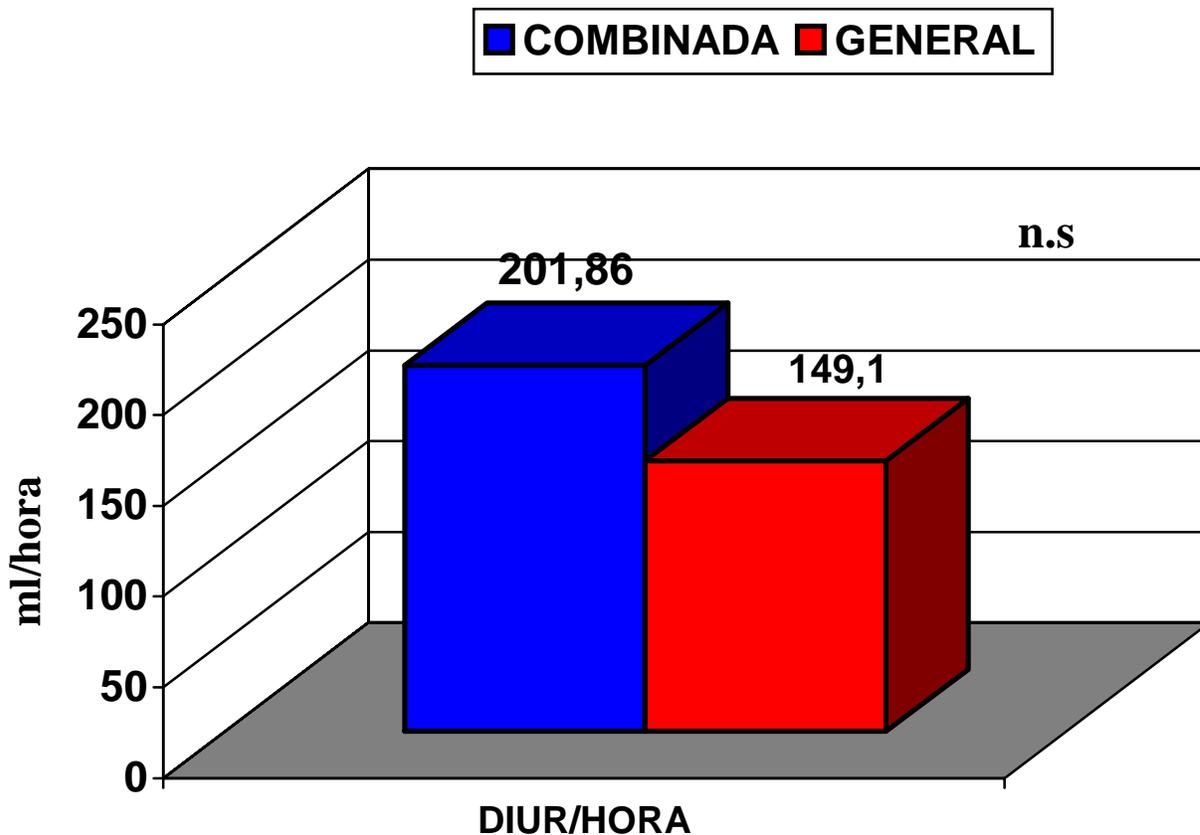


Figura 14.- Valores medios de la diuresis horaria en ambos grupos de estudio. No se hallaron diferencias significativas.

Mórficos administrados intraoperatoriamente

Todos los pacientes recibieron como premedicación 0.15 mg de fentanilo. En el grupo de anestesia general se utilizaron los mórficos como analgésicos de mantenimiento mientras que en el grupo de anestesia combinada fueron utilizados

solo como medicación de rescate. Esto hace que las diferencias de dosis entre grupos sea obviamente significativa con una $p < 0.001$. La dosis media horaria administrada en el grupo de anestesia general fue de 0.199 ± 0.055 mg/h, mientras que la dosis media del grupo de la combinada fue de 0.0489 ± 0.017 mg/h, que es significativamente menor.

Duración de la intervención:

La duración media de la intervención es similar en ambos grupos sin que existan diferencias significativas entre ellas. La cirugía realizada bajo anestesia general tuvo una duración media de $220,88 \pm 49,71$ minutos, mientras que la que se llevó a cabo con la técnica combinada tuvo una duración media de $218,46 \pm 52,16$ minutos. Es decir, la realización preoperatoria de un bloqueo epidural no modifica de forma alguna la duración total del acto anestésico-quirúrgico.

VARIABLES ESTUDIADAS EN EL POSTOPERATORIO

Analgesia postoperatoria:

La cuantificación de la analgesia postoperatoria se realizó mediante una escala visual analógica que puntuaba de 0 a 10.

El primer control se realiza tras el ingreso del paciente en la unidad de reanimación (EVA1), siendo el valor de la media de los pacientes del grupo de a. combinada de 0.5 ± 1.16 significativamente menor ($p < 0.05$) que la obtenida en el grupo de la general que fue de 2.56 ± 1.79 . En la segunda determinación, EVA2, existen diferencias significativas entre los grupos de estudio con valores medios de 1.36 ± 1.08 en el grupo controlado con catéter epidural frente a 5.75 ± 1.69 en el grupo que recibió la analgesia habitual. Estas diferencias se mantienen también en el EVA3 siendo estadísticamente significativas: el grupo de analgesia epidural presentó una media de 1.93 ± 1 , significativamente menor que la que se observó en el grupo de analgesia habitual 5.38 ± 1.36 . A las 24 horas de la intervención, el dolor postoperatorio esta controlado en ambos grupos pero se mantienen las diferencias significativas ($p < 0.05$) entre el EVA4 del grupo epidural (0.86 ± 0.86) y el del grupo analgesiado de forma habitual (3.19 ± 1.42).

Al realizar el análisis intrasujeto de la analgesia postoperatoria en el total de la población, se comparó la medida realizada al comienzo de la intervención (EVA1 = 1.60 ± 1.83) con todas las demás, encontrando diferencias significativas

con $p < 0.001$ en todos los tiempos excepto con la medida realizada a las 24 horas (EVA4 = $2.10 \pm 1,67$). . También se analizó la posible influencia del tipo de anestesia como factor en el estudio intrasujeto, encontrando significación estadística a esta posible interacción en los tiempos EVA2 y EVA3 con $p < 0.001$ y $p < 0.04$ respectivamente.

Cuando se realiza el análisis entre sujetos sometidos a las diferentes técnicas anestésicas, y las medidas de EVA repetidas en el tiempo, existen diferencias entre los grupos de anestesia que son estadísticamente significativas con $p < 0.001$.

VALORACIÓN DEL DOLOR POSTOPERATORIO

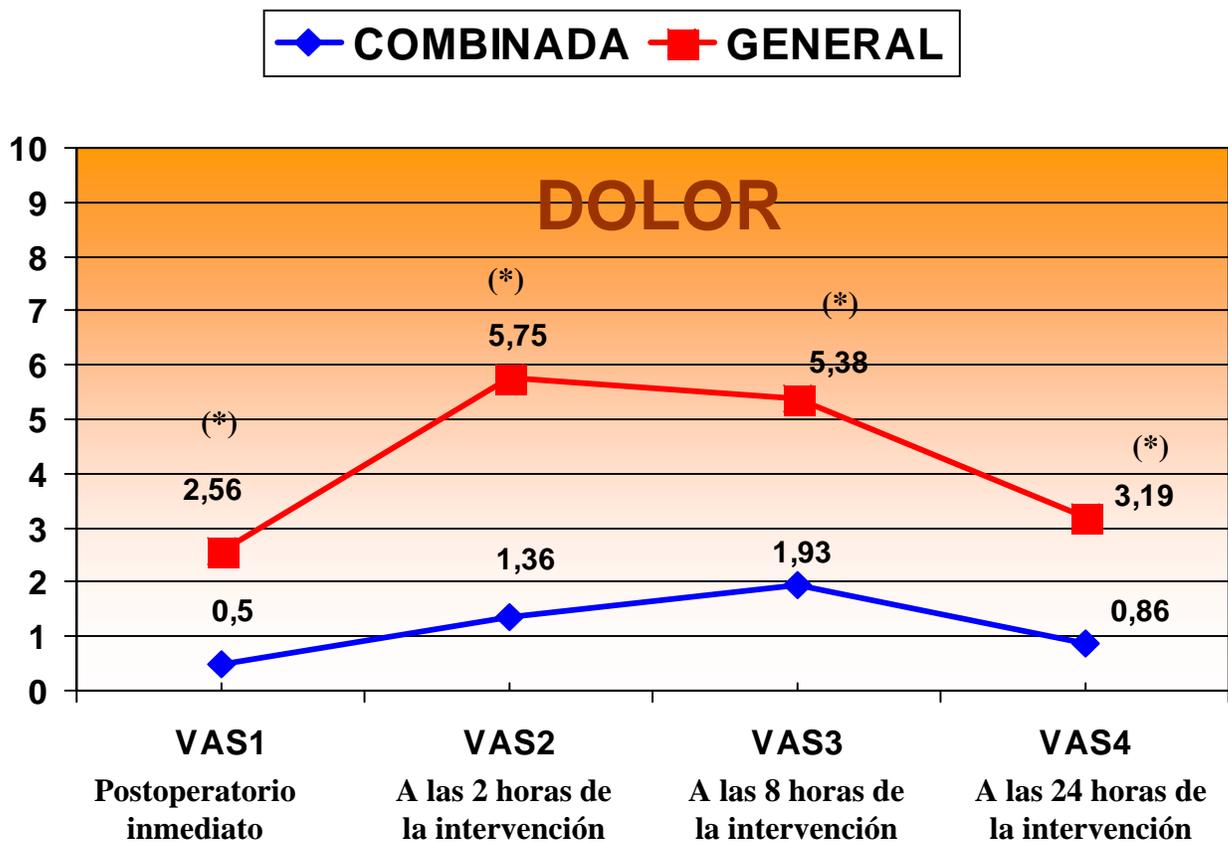


Figura 16.- Puntuaciones medias en la ESCALA VISUAL ANALÓGICA (EVA) en los dos grupos de estudio (anestesia general / anestesia combinada) y en los diferentes tiempos.

La escala tiene un rango del 0 al 10.

(*) Las diferencias son significativas para $p < 0,05$.

Ileo paralítico postoperatorio:

El ileo postoperatorio fue calculado en horas y al realizar el estudio de las medias se observó una gran dispersión de los valores. Es decir, las medias variaban mucho dentro de cada grupo, presentando desviaciones típicas muy altas sobre todo en el grupo de la anestesia general (desviación típica 132.84 h). Por lo tanto, se decidió hacer la comparación de medianas.

En el grupo de anestesia general la mediana era de 72 horas y en el de a. epidural de 48 horas. Las diferencias entre los grupos son estadísticamente significativas con $p < 0.001$.

Inicio de la tolerancia oral:

Para determinar el comienzo de la tolerancia se evaluó en días. En el grupo de la técnica combinada la media es de 3.86 ± 1.61 días frente a la media obtenida en el grupo de la general que fue de 8.19 ± 5.52 días. Las diferencias observadas son estadísticamente significativas con una $p < 0.001$

Alta de la unidad de reanimación y hospitalaria:

En este caso también, como consecuencia de la distribución asimétrica del tiempo, al valorar las medias se observó una gran dispersión por lo que se compararon las medianas ya que la media se ve afectada por los valores extremos.

El alta de la reanimación presenta un tiempo mediano de estancia de 48 horas en el grupo de anestesia combinada y de 60 horas en el grupo de anestesia general, siendo estas diferencias significativas para $p < 0.05$.

Con respecto a los tiempos medianos de estancia hospitalaria, el grupo de la t. combinada presenta un valor de 12 días y la general de 17 días. Estas diferencias son casi significativas $p > 0.05$ debido a la gran dispersión de los datos.

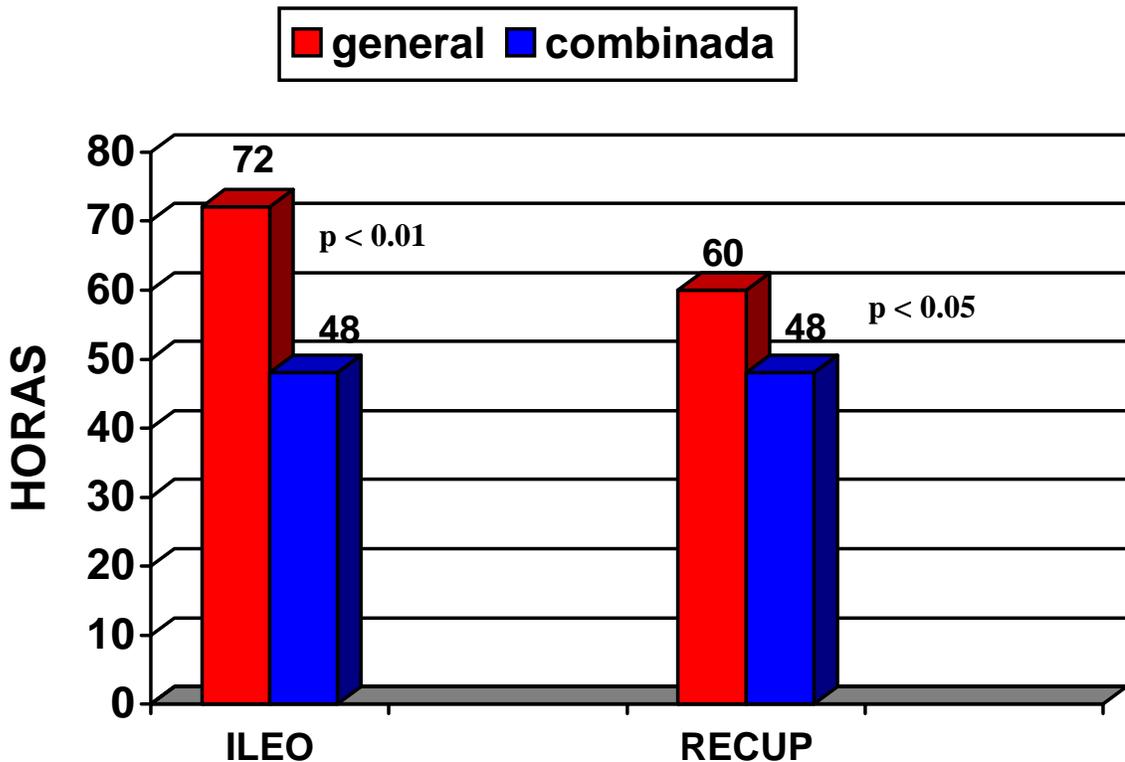


Figura 17 .- Evolución en horas del ileo postoperatorio y de la estancia en el área de recuperación en ambos grupos (anestesia general vs anestesia combinada).

Los valores corresponden a medianas.

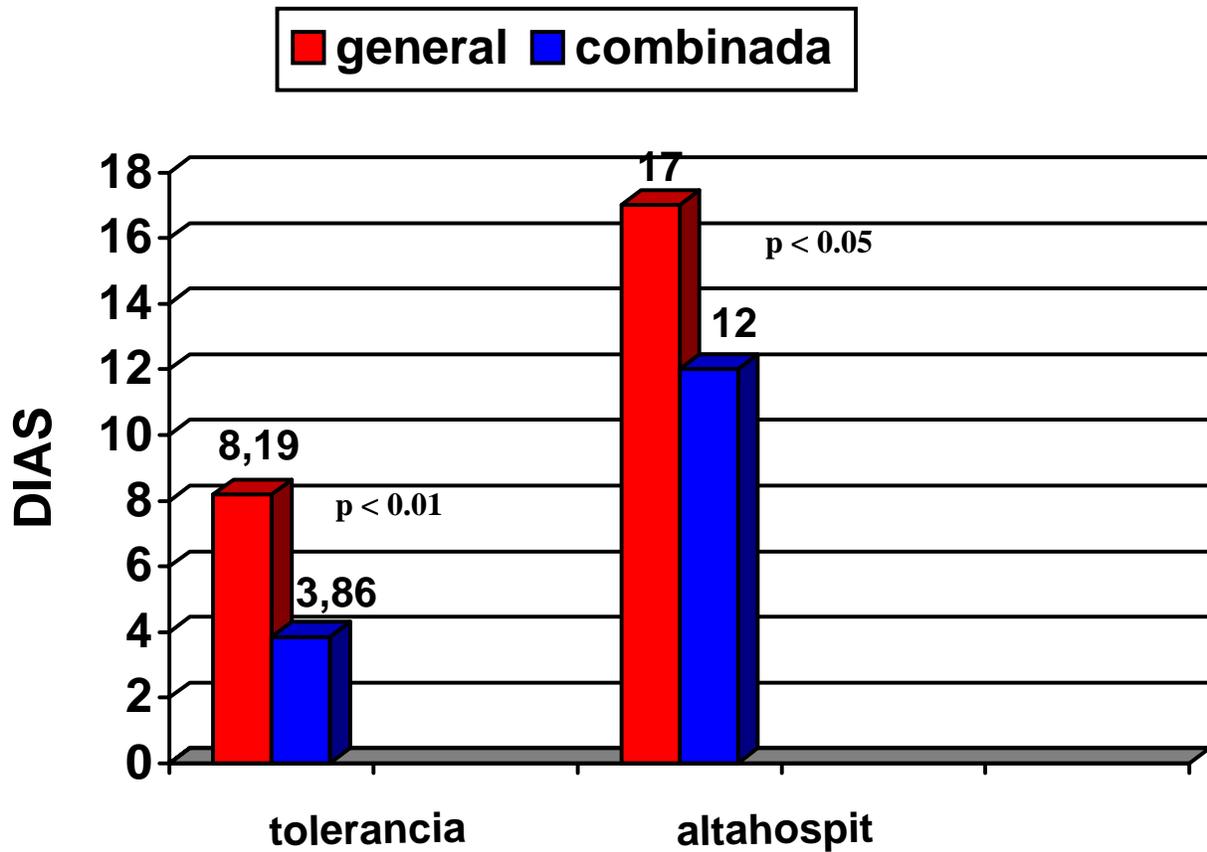


Figura 18 .- Evolución en días del comienzo de la tolerancia oral y posterior alta hospitalaria en los dos grupos de estudio (a. general vs a. combinada). Los valores de la tolerancia corresponden a medias y los del alta hospitalaria a medianas.

Morbilidad postoperatoria.

Nuestra población no es lo suficientemente grande como para realizar un estudio de morbimortalidad postoperatoria. Solo podemos enumerar los episodios de complicaciones que encontramos en los dos grupos:

- ANESTESIA GENERAL
 - Sangrado postoperatorio (1 caso)
 - Trombosis venosa profunda (1 caso)
 - Evisceración (2 casos)
 - Infección urinaria (2 casos)
 - Infección herida quirúrgica (1 caso)
- ANESTESIA COMBINADA
 - Atelectasia (1 caso)
 - Temblores postoperatorios (1 caso)
 - Infección herida quirúrgica (2 casos)
 - Sepsis SAMR (1 caso)

En general podemos considerar que la morbilidad en el grupo de A. general es mas alta y de mayor trascendencia clínica, pero no podemos realizar un estudio significativo con una muestra tan pequeña.

TABLAS DE DATOS

VARIABLE	ANESTESIA	MEDIA	DESV. TIPICA
PAS1 mmHg	COMBINADA	135.08	16.85
	GENERAL	153.25	21.16
	TOTAL	145.46	21.17
PAS2 mmHg	COMBINADA	126.17	12.71
	GENERAL	142.13	27.16
	TOTAL	135.29	23.24
PAS3 mmHg	COMBINADA	122.42	10.25
	GENERAL	142.06	18.77
	TOTAL	133.64	18.34
PAS4 mmHg	COMBINADA	125.42	10.16
	GENERAL	136.38	16.59
	TOTAL	131.68	15.01
PAS5 mmHg	COMBINADA	128.25	13.67
	GENERAL	131.13	14.97
	TOTAL	129.89	14.24
PAS6 mmHg	COMBINADA	128.08	8.49
	GENERAL	139.13	13.26
	TOTAL	134.39	12.57
PASF mmHg	COMBINADA	135.92	8.96
	GENERAL	162.69	15.87
	TOTAL	151.21	18.83

TABLA I: VALORES DE LA PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA

VARIABLE	ANESTESIA	MEDIA	DESV. TIPICA
PAD1 mm _{Hg}	COMBINADA	79.25	4.97
	GENERAL	89.00	8.56
	TOTAL	84.82	8.66
PAD2 mm _{Hg}	COMBINADA	74.33	6.77
	GENERAL	82.25	15.15
	TOTAL	78.86	12.74
PAD3 mm _{Hg}	COMBINADA	69.67	6.39
	GENERAL	83.44	14.05
	TOTAL	77.54	13.21
PAD4 mm _{Hg}	COMBINADA	70.00	8.91
	GENERAL	78.75	16.54
	TOTAL	75.00	14.28
PAD5 mm _{Hg}	COMBINADA	70.25	9.15
	GENERAL	79.13	10.39
	TOTAL	75.32	10.68
PAD6 mm _{Hg}	COMBINADA	72.92	11.72
	GENERAL	79.38	15.27
	TOTAL	76.61	14.00
PADF mm _{Hg}	COMBINADA	75.75	7.24
	GENERAL	94.38	13.33
	TOTAL	86.39	14.43

TABLA II: VALORES DE LA PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA.

VARIABLE	ANESTESIA	MEDIA	DESV. TIPICA
PAM1 mmHg	COMBINADA	97.86	6.17
	GENERAL	110.42	12.41
	TOTAL	105.04	11.88
PAM2 mmHg	COMBINADA	91.61	7.20
	GENERAL	102.21	18.17
	TOTAL	97.67	15.27
PAM3 mmHg	COMBINADA	87.25	6.47
	GENERAL	102.98	14.95
	TOTAL	96.24	14.28
PAM4 mmHg	COMBINADA	88.47	6.32
	GENERAL	97.96	15.60
	TOTAL	93.89	13.20
PAM5 mmHg	COMBINADA	89.58	8.07
	GENERAL	96.46	9.82
	TOTAL	93.51	9.60
PAM6 mmHg	COMBINADA	91.31	8.21
	GENERAL	99.29	13.37
	TOTAL	95.87	11.96
PAMF mmHg	COMBINADA	95.81	4.31
	GENERAL	117.15	10.06
	TOTAL	108.00	13.38

TABLA III: VALORES DE LA PRESIÓN ARTERIAL MEDIA

VARIABLE	ANESTESIA	MEDIA	DESV. TIPICA
FC1 lat/min	COMBINADA	83.31	12.58
	GENERAL	81.88	12.79
	TOTAL	82.52	12.49
FC2 lat/min	COMBINADA	81.46	12.05
	GENERAL	81.06	12.83
	TOTAL	81.24	12.27
FC3 lat/min	COMBINADA	78.77	12.55
	GENERAL	81.43	17.25
	TOTAL	80.24	15.13
FC4 lat/min	COMBINADA	74.31	10.92
	GENERAL	80.56	16.82
	TOTAL	77.76	14.59
FC5 lat/min	COMBINADA	69.69	11.90
	GENERAL	83.44	17.66
	TOTAL	77.28	16.62
FC6 lat/min	COMBINADA	71.92	8.11
	GENERAL	77.38	16.11
	TOTAL	74.93	13.22
FCF lat/min	COMBINADA	79.54	8.34
	GENERAL	87.81	16.79
	TOTAL	84.10	14.08

TABLA IV: VALORES DE LA FRECUENCIA CARDIACA

VARIABLE	ANESTESIA	MEDIA	DESV. TIPICA
PVC1 cm H ₂ O	COMBINADA	5.46	2.60
	GENERAL	5.50	3.20
	TOTAL	5.48	2.90
PVC2 cm H ₂ O	COMBINADA	6.31	2.66
	GENERAL	6.31	3.44
	TOTAL	6.31	3.06
PVC3 cm H ₂ O	COMBINADA	7.46	2.37
	GENERAL	7.06	3.26
	TOTAL	7.24	2.85
PVC4 cm H ₂ O	COMBINADA	7.54	2.30
	GENERAL	7.63	2.50
	TOTAL	7.59	2.37
PVC5 cm H ₂ O	COMBINADA	7.85	2.27
	GENERAL	7.06	2.59
	TOTAL	7.41	2.44
PVC6 cm H ₂ O	COMBINADA	7.92	2.22
	GENERAL	7.19	2.59
	TOTAL	7.52	2.41
PVCF cm H ₂ O	COMBINADA	7.92	2.02
	GENERAL	7.44	2.31
	TOTAL	7.66	2.16

TABLA V: VALORES DE LA PRESIÓN VENOSA CENTRAL

VARIABLE	ANESTESIA	MEDIA	DESV. TIPICA
GH1 ng/mL	COMBINADA	1.76	1.58
	GENERAL	1.27	1.88
	TOTAL	1.51	1.73
GH2 ng/mL	COMBINADA	2.91	4.01
	GENERAL	6.42	1.41
	TOTAL	4.72	3.70
GH3 ng/mL	COMBINADA	0.80	0.72
	GENERAL	1.11	2.19
	TOTAL	0.96	1.63
GH4 ng/mL	COMBINADA	2.48	3.37
	GENERAL	2.18	2.46
	TOTAL	2.32	2.89

TABLA VI: VALORES DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE GH.

VARIABLE	ANESTESIA	MEDIA	DESV. TIPICA
CORTISOL1 nmol/L	COMBINADA	13.91	4.68
	GENERAL	12.64	4.89
	TOTAL	13.24	4.75
CORTISOL2 nmol/L	COMBINADA	17.18	10.99
	GENERAL	13.83	7.41
	TOTAL	15.67	9.31
CORTISOL3 nmol/L	COMBINADA	30.59	12.29
	GENERAL	25.44	14.08
	TOTAL	27.84	13.30
CORTISOL4 nmol/L	COMBINADA	16.71	9.60
	GENERAL	12.23	7.07
	TOTAL	14.32	8.51

TABLA VII: VALORES DE LA CORTISOLEMIA

VARIABLE	ANESTESIA	MEDIA	DESV. TIPICA
ACTH1 Pg/mL	COMBINADA	26.00	15.80
	GENERAL	34.94	27.98
	TOTAL	30.77	23.18
ACTH2 Pg/mL	COMBINADA	160.50	117.76
	GENERAL	107.25	111.58
	TOTAL	132.10	115.69
ACTH3 Pg/mL	COMBINADA	260.64	206.20
	GENERAL	473.94	340.38
	TOTAL	374.40	262.05
ACTH4 Pg/mL	COMBINADA	34.36	66.13
	GENERAL	42.56	39.74
	TOTAL	38.73	52.86

TABLA VIII: VALORES DE ACTH PLASMÁTICOS

VARIABLE	ANESTESIA	MEDIA	DESV. TIPICA
----------	-----------	-------	--------------

PROL1 $\mu\text{g/L}$	COMBINADA	19.43	7.98
	GENERAL	15.48	10.15
	TOTAL	17.32	9.26
PROL2 $\mu\text{g/L}$	COMBINADA	80.86	41.42
	GENERAL	65.19	26.44
	TOTAL	72.50	34.56
PROL3 $\mu\text{g/L}$	COMBINADA	55.36	25.73
	GENERAL	38.88	16.84
	TOTAL	46.57	22.66
PROL4 $\mu\text{g/L}$	COMBINADA	24.43	10.55
	GENERAL	23.19	13.93
	TOTAL	23.77	12.28

TABLA IX: VALORES DE LA PROLACTINEMIA

VARIABLE	ANESTESIA	MEDIA	DESV. TIPICA
-----------------	------------------	--------------	---------------------

EVA1	COMBINADA	0.5	1.16
	GENERAL	2.56	1.79
	TOTAL	1.6	1.83
EVA2	COMBINADA	1.36	1.08
	GENERAL	5.75	1.69
	TOTAL	3.70	2.64
EVA3	COMBINADA	1.93	1.00
	GENERAL	5.38	1.36
	TOTAL	3.77	2.11
EVA4	COMBINADA	0.86	0.86
	GENERAL	3.19	1.42
	TOTAL	2.10	1.67

**TABLA X: VALORACIÓN DE LA ANALGESIA POSTOPERATORIA.
(Escala visual analógica)**

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Los procedimientos quirúrgicos, tanto por la agresión tisular que se produce como por la técnica anestésica, evocan una respuesta neuroendocrina que produce la movilización de sustratos, un cambio en el metabolismo hacia un catabolismo con un balance nitrogenado negativo y retención de agua y sal. La magnitud de esta respuesta es proporcional a la intensidad del trauma quirúrgico.

Los niveles hormonales y de sustratos circulantes constituyen para todos los autores unos indicadores directos del estrés, mientras que los cambios hemodinámicos se consideran los indicadores indirectos por excelencia de esta respuesta.

Nuestro estudio demuestra que los pacientes de cáncer colorectal que son intervenidos bajo anestesia combinada (anestesia general asociada a analgesia epidural con anestésicos locales) no solo presentan una menor respuesta al estrés quirúrgico sino que además tienen un mejor control del dolor postoperatorio que aquellos que fueron intervenidos bajo anestesia general. Esto hace que los pacientes del grupo de anestesia combinada se recuperen más rápidamente en el postoperatorio teniendo menores estancias medias que el grupo intervenido bajo anestesia general y por lo tanto menores costes hospitalarios.

DATOS DEMOGRÁFICOS

Nuestro estudio está basado en una población de 30 pacientes de cáncer colorrectal que recibieron tratamiento quirúrgico por primera vez. Se eligió esta patología por ser el tercer cáncer más frecuente tanto en varones como en mujeres, además, el cáncer de colon es la segunda causa de muerte oncológica después del cáncer de pulmón. Su incidencia según la *American Cancer Society* es de aproximadamente 50:100.000 hab. en mujeres y de 60:100.000 hab. en varones. Esta relación se mantiene en los datos demográficos de nuestro estudio ya que la razón es de 17:13. Según esa sociedad el cáncer colorrectal generalmente aparece a partir de los 50 años, tal y como podemos ver en la distribución por edad de nuestra población. En el año 2000 se diagnosticaron en los Estados Unidos 130.200 nuevos casos a pesar de que en los últimos años la incidencia halla descendido significativamente (-2.1% anual). De estos 130.200 casos: 93.800 son cánceres de colon (72.04%) y 36.400 cánceres rectales (28.05%). Esta distribución es similar a la que observamos en nuestro estudio: 60% cánceres de colon y 40% de recto.

EFFECTOS FAVORABLES DE LA TÉCNICA COMBINADA.

(Anestesia general asociada al bloqueo epidural).

En el estudio realizado en 1987 por Yeager y cols.¹³¹ al comparar dos grupos de pacientes quirúrgicos de alto riesgo, unos bajo anestesia general y otros bajo anestesia general asociada a un bloqueo epidural lumbar alto o torácico bajo, estos autores observaron como el segundo grupo de pacientes recuperaban precozmente la conciencia y la ventilación espontánea, precisaban menos sedación y tenían muchas menos complicaciones postoperatorias pulmonares, cardiovasculares e infecciosas.

Para valorar las ventajas obtenidas de la asociación del bloqueo epidural lumbar a la anestesia general hemos analizado previamente los beneficios o efectos favorables reseñados por otros autores. Estos múltiples beneficios aportados por la anestesia combinada son mayores y más evidentes en procedimientos quirúrgicos infraumbilicales que en procedimientos abdominales supraumbilicales y torácicos, quizás porque en éstos últimos no se consiga un bloqueo neural aferente completo.^{7, 10, 19, 99, 113.} Otros autores han intentado mejorar la atenuación de la respuesta neuroendocrina que produce el bloqueo epidural realizando un bloqueo esplácnico intraoperatorio (con acceso quirúrgico)¹³² o extendiendo el bloqueo epidural a niveles torácicos,¹³³ con buenos resultados.

Apoyándonos en esta serie de beneficios se decidió utilizar la anestesia general asociada a un bloqueo epidural lumbar y torácico bajo en uno de los grupos de pacientes de nuestro estudio y compararlo con el otro grupo de pacientes (intervenido bajo anestesia general), realizándose en ambos el estudio de su situación hemodinámica intraoperatoria, el manejo de la volemia, la respuesta hormonal al estrés quirúrgico, el control del dolor postoperatorio y su evolución hasta el alta hospitalaria.

Nos interesaba constatar en nuestra muestra los efectos de la anestesia combinada: los cambios hemodinámicos, la reducción de la respuesta al estrés quirúrgico, la disminución del sangrado intraoperatorio, la reducción de las complicaciones respiratorias, el efecto antitrombótico, la reducción del ileo paralítico postoperatorio, el control óptimo del dolor postoperatorio y en el alta definitiva precoz.

5.1.- CAMBIOS HEMODINÁMICOS INTRAOPERATORIOS.

El control de la presión arterial depende esencialmente de dos arcos reflejos inhibitorios. Los barorreceptores de alta presión (aórticos y del seno carotídeo) son mecanorreceptores que generan estímulos vehiculados por el IX^o y X^o pares craneales; los barorreceptores de baja presión (situados en las cavidades

cardíacas) generan aferencias que son conducidas por el X⁰ par craneal. Aunque las aferencias difieren, los centros y las eferencias de estos arcos son comunes y tienden a frenar el tono simpático de forma proporcional a la intensidad del estímulo. La estimulación del sistema simpático provoca una vasoconstricción arteriolar y venosa instantánea y una elevación de la presión arterial, es decir, la vasomotricidad es el mecanismo compensador principal de la hipotensión (vasoconstricción arterial para mantener la presión de perfusión y venoconstricción para mantener el llenado cardíaco).¹³⁴

Durante la anestesia, sea general o locorreional, existe una depresión del control reflejo de la presión arterial, de modo que la asociación de la anestesia epidural y la anestesia general puede exacerbarlo, ya que la anestesia general actúa esencialmente sobre los centros hipotálamo-bulbares (y también de forma periférica cuando se utilizan agentes anestésicos depresores miocárdicos y vasodilatadores) mientras que la anestesia epidural actúa a nivel de las neuronas preganglionares del sistema nervioso simpático.^{125, 134}

Los agentes anestésicos inhalatorios (halogenados) actúan deprimiendo de forma global todas las variables hemodinámicas principalmente por inotropismo negativo e interfiriendo con la regulación del flujo sanguíneo a nivel microcirculatorio por efecto directo e indirecto. A dosis equianestésicas la potencia depresora del reflejo barorreceptor carotídeo y el inotropismo negativo son menores con el isoflurano que con el halotano o enflurano, de ahí la mayor

preservación del gasto cardiaco en una anestesia con isoflurano. El isoflurano produce principalmente una disminución de las resistencias vasculares sistémicas e incrementa el flujo intestinal, disminuyendo así la presión arterial media (PAM).¹³⁵

En nuestro estudio no hemos tenido en cuenta el posible efecto hemodinámico del anestésico inhalatorio (en este caso isoflurano) porque todos los pacientes de la muestra recibieron una dosis similar de forma continua durante toda la intervención (concentraciones del 0,75% al 1% vol).

La denervación simpática preganglionar que produce el bloqueo epidural conduce a la supresión del tono vasoconstrictor que está continuamente presente tanto en los vasos de capacitancia como en los de resistencia. La venodilatación es más importante que la vasodilatación arterial ya que en situación basal el tono simpático juega un importante papel en la adaptación del tono de los vasos de capacitancia. Este efecto es normalmente contrarrestado, incluso con un bloqueo sensorial hasta T4, mediante una vasoconstricción compensadora de los vasos de capacitancia de las áreas cutáneas y músculos que permanecen inervados. En estas áreas no bloqueadas se produce un aumento del tono simpático y también una vasoconstricción de los vasos de capacitancia en el área esplácnica (a mayor extensión del bloqueo menor territorio compensador está disponible para la vasoconstricción). Si la respuesta vasoconstrictora del área esplácnica falta, puede sobrevenir un colapso cardiocirculatorio (ya que entre los diferentes circuitos circulatorios regionales, el circuito del área esplácnica goza de una

particular importancia puesto que su capacidad corresponde al 20% del volumen sanguíneo circulante), a pesar de que el bloqueo simpático parece ser incompleto en presencia de analgesia sensorial. En el caso de la anestesia epidural lumbar y torácica baja se suele abolir la actividad de todas las fibras simpáticas en el área de analgesia sensorial.^{136, 137}

Los efectos de la anestesia general unidos a los del bloqueo epidural pueden ejercer una gran influencia sobre la vasoconstricción compensadora al deprimir centralmente el tono simpático. La taquicardia refleja asociada a la hipotensión está normalmente ausente (según la altura del bloqueo) durante la anestesia combinada y se debe al bloqueo de las fibras cardioaceleradoras.¹³⁸

La asociación de anestesia epidural torácica y anestesia general superficial, seguida por analgesia balanceada postoperatoria ha sido propuesta para cirugía abdominal supraumbilical¹³⁷ y para cirugía torácica.¹³⁹ Esto se debe a la estabilidad hemodinámica que proporciona (cuya traducción clínica es la escasa fluctuación en la variación de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial a lo largo del acto quirúrgico),¹⁴⁰ a la facilitación de una extubación precoz y al control efectivo del dolor postoperatorio. De la misma manera, la anestesia general asociada a la anestesia epidural lumbar, presenta un doble producto (frecuencia cardíaca por presión arterial media) más bajo durante el período perioperatorio con respecto a la anestesia general sola^{140, 141, 142, 143}

Durante la cirugía abdominal bajo anestesia combinada se puede presentar una hipotensión sustancial que resulta de la disminución de la precarga del corazón y de los efectos cardiodepresores de los fármacos anestésicos. La precarga en estos casos no solo se ve disminuida por los efectos del bloqueo simpático extenso sino que también acusa los efectos depresores que se asocian a la ventilación mecánica con presión positiva intermitente.^{136 – 138, 144}

Saada y cols.¹⁴⁴ demostraron mediante ecocardiografía transesofágica en pacientes de cirugía vascular con riesgo de isquemia miocárdica (en los que la corrección de hipotensión mediante efedrina podía inducir isquemia miocárdica) la asociación de la anestesia general y la anestesia epidural torácica no afecta al movimiento segmentario de la pared miocárdica, sin embargo, sí existe una disminución de la contractilidad cardíaca debida a una disminución de la precarga y a un efecto inotrópico negativo secundario tanto al bloqueo simpático como al efecto depresor miocárdico directo debido a la anestesia general.¹³⁸

Por ello existe la posibilidad de que durante la anestesia general asociada a anestesia epidural torácica se produzca una disminución significativa de la presión arterial que haga necesario incluso el uso de agentes vasopresores, a pesar de un correcto mantenimiento del volumen intravascular,^{128, 138} pudiendo este hecho ocurrir también en la aplicación de anestesia combinada: general con epidural lumbar, pero con una incidencia mucho menor debido a la menor extensión del bloqueo simpático.¹⁴⁰

No obstante, en nuestro estudio decidimos utilizar un bloqueo epidural lumbar e incluso extendido a la zona torácica baja (asociado a la anestesia general) ya que utilizamos dosis de anestésico local mucho menores de las que utilizan los diferentes autores (bupivacaina 0.25% en el bolo inicial + bupivacaina 0.125% en los siguientes bolos). Con estas concentraciones analgésicas de bupivacaina, las modificaciones hemodinámicas son menos importantes y se pueden controlar más fácilmente.

Se sabe que los haces nerviosos simpáticos del intestino delgado nacen en los segmentos medulares entre T8-T12 en el lado derecho y desde T8-T11 en el lado izquierdo. Las fibras simpáticas del colon derecho y transversal hasta el ángulo esplénico salen de los segmentos T10-T12 y del ganglio de L1. A este nivel la inervación sensitiva y simpática suelen ir juntas.¹⁴⁵

De los segmentos medulares L1-L2 nace la inervación simpática de todo el colon descendente hasta el sigma y de la porción sacra de la cadena simpática salen las fibras para el sigma y el recto.¹⁴⁵

La inervación parasimpática intraabdominal se realiza a través de los nervios hipogástricos y vago que parten de los segmentos medulares S2, S3 y S4 y del núcleo dorsal del vago respectivamente. Las fibras sensitivas del colon izquierdo acompañan a la cadena nerviosa parasimpática y penetran en los segmentos medulares S2, S3 y S4. El nervio pudendo vehiculiza la sensibilidad nociceptiva del recto.¹⁴⁶

Por lo tanto, al realizar en nuestro trabajo los bloqueos epidurales anteriormente descritos, cubrimos el impulso aferente que se genera como consecuencia de la lesión quirúrgica y nuestros pacientes están teóricamente protegidos de una respuesta endocrino-metabólica y simpática de gran intensidad.

En nuestro estudio, durante la anestesia combinada, los cambios hemodinámicos resultantes de la vasodilatación arteriolar y venosa inducida por el bloqueo simpático epidural tienden a ser compensados por reflejos cardiovasculares de las áreas no afectadas por dicho bloqueo (mejor tono y reactividad vascular arterial) y por la hidratación preoperatoria del paciente (500 ml ringer lactato), limitando el descenso de la presión arterial. Baron y cols¹⁵⁰ estudiaron como los cambios hemodinámicos iban siendo más acusados según aumentaba el nivel del bloqueo, aunque para niveles de bloqueo como los realizados en nuestra población (hasta T8) dichos cambios eran mínimos y fácilmente compensables.

Hemos querido demostrar que la anestesia combinada (anestesia general con bloqueo epidural) proporciona una estabilidad hemodinámica independiente de la intensidad del estímulo quirúrgico. Los mecanismos involucrados en la mayor estabilidad hemodinámica son el bloqueo de las aferencias sensoriales, la disminución del tono adrenérgico y la vasodilatación coronaria y sistémica con una reducción en la precarga y en la postcarga del corazón.¹³¹

Los efectos beneficiosos derivados de los cambios hemodinámicos dependientes del bloqueo epidural son aprovechados por algunos autores para mantener la estabilidad hemodinámica intraoperatoria y minimizar la liberación de catecolaminas incluso en pacientes con feocromocitoma, ¹⁴⁷ y también, para propiciar una extubación precoz y mejor manejo postoperatorio del paciente de alto riesgo, acortando su estancia hospitalaria.¹⁴⁸

Para estudiar la estabilidad hemodinámica se registraron las PAS, PAD y PAM en los diferentes tiempos (basal, intraoperatorio (varias medidas) y postquirúrgico) en ambos grupos en busca de diferencias significativas. Ante todo, se rechazaron aquellos pacientes que pudieran descompensarse hemodinamicamente ante un bloqueo simpático extenso: ¹³⁸

1. Pacientes con un tono simpático exacerbado preoperatoriamente.
2. Constatación de hipovolemia severa.
3. Presencia de alteraciones de la función diastólica: Cardiopatía isquémica severa o miocardiopatía hipertrófica.
4. Tratamiento preoperatorio con inhibidores de la ECA.¹³⁸

Cuando estudiamos la presión arterial sistólica (PAS) se observó que aparecen desde el principio diferencias significativas entre las medidas de PAS1 basales de ambos grupos. Los pacientes que fueron sometidos a anestesia combinada son los que presentan una PAS1 media de 135,08 mmHg que es significativamente menor que la media que presentaba el grupo de anestesia general (153,25 mmHg) con una $p < 0,05$. Probablemente el grupo de anestesia

combinada al haber sido informado más extensamente de la técnica y de las ventajas que ofrecía fundamentalmente en el postoperatorio, presentaba una situación emocional mejor. Ya Ricci y col.⁸⁸ demostraron en 1995 que los estados emocionales y la ansiedad que se produce en el periodo preoperatorio puede actuar como desencadenante de la respuesta al estrés y en este caso de la respuesta simpática generadora de hipertensión. También observaron como disminuía esta respuesta al informar adecuada y extensamente al paciente preoperatoriamente.⁸⁸

En el periodo intraoperatorio se observó la evolución de la PAS. En el grupo de anestesia combinada (AC) se mantuvo estable y significativamente por debajo de los valores obtenidos en el grupo de anestesia general (AG) durante los tiempos PAS2, PAS3 y PAS4 con $p < 0,05$.

La técnica epidural se realiza de forma intermitente mediante bolos de Bupivacaina 0.125 %. Esto hace que cuando la anestesia epidural se superficializa (PAS5) se procede a la administración del siguiente bolo. Esta es la razón por la que no encontramos diferencias significativas entre las PAS5 de ambos grupos ya que comenzaba a revertir el bloqueo simpático producido hasta entonces. Una vez administrado el bolo de anestésico local por el catéter epidural, la situación se mantiene como habíamos visto hasta entonces. La TAS6 del grupo de AC se mantuvo por debajo de los valores registrados en el grupo de AG de forma significativa $p < 0,05$.

En el último registro de PAS que se realiza al finalizar la intervención, se observó un aumento de la tensión en ambos grupos como consecuencia del estímulo tan intenso que sufre el paciente al recuperar la conciencia y tras la extubación (maniobra muy reflexógena). A pesar de este estímulo, la PASF de los pacientes del grupo de AC no sufrió un incremento importante ya que se mantuvo similar a los valores registrados basalmente (135,91 mmHg). Contrariamente, en el grupo de AG se produce una elevación importante de la PASF y es significativamente mayor que la que se registra en el grupo de AC. (Fig.3)

Al realizar el estudio de la PAS en el total de la muestra comparando la PASF con todas las anteriores, observamos que la PASF es significativamente más alta que las PAS registradas a lo largo de la intervención ($p < 0.001$) y por el contrario no difiere significativamente de la que se registró como basal PAS1. Es decir, independientemente de la técnica anestésica utilizada, la PAS disminuye durante el periodo intraoperatorio (mientras el paciente está *anestesiado*) y se mantiene la estabilidad hemodinámica.

Al valorar la evolución de la PAS en el tiempo, si pudimos demostrar que la técnica anestésica fue un factor significativo. En el grupo de AC la TAS tiene una evolución más estable en el tiempo y controlada dentro de unos límites más estrechos que la evolución del grupo de AG. En este último grupo podemos observar como a partir de PAS4 y al final de la intervención se pierde la estabilidad obtenida en el intraoperatorio bajo anestesia general y se produce una evolución

hacia la hipertensión. Por lo tanto la técnica anestésica es un factor significativo (fundamentalmente desde PAS4) en la estabilidad de la PAS con $p < 0,05$.

Cuando estudiamos los valores medios de la presión arterial diastólica (PAD) se observaron diferencias significativas en casi todos los tiempos entre ambos grupos. En el grupo de la AC, la PAD1 es significativamente inferior a la del grupo de la AG probablemente porque estos pacientes presentaron una situación emocional más controlada tal y como ocurría con la PAS1.⁸⁸ A lo largo de la intervención quirúrgica la PAD evoluciona de una forma estable manteniéndose las diferencias significativas entre los grupos del estudio $p < 0,05$.

En el estudio de la PAD en la totalidad de la muestra se observaron resultados similares a los de la PAS. Cuando se comparó la PADF con todas las registradas durante la intervención, ésta es significativamente más alta ($p < 0,03$). No obstante, no se hallaron diferencias significativas entre la PADF y la que se consideró basal previa a la intervención PAD1. Como podemos ver, la PAD disminuye durante el periodo en el que el paciente se encuentra inconsciente bajo anestesia y estos valores se modifican significativamente al despertar alcanzando valores similares a los iniciales. Esta situación se mantiene independientemente de la técnica anestésica empleada, con lo que podemos suponer que ambas técnicas protegen al paciente de la respuesta adrenérgica asociada al trauma quirúrgico.

La evolución de la PAD en el tiempo si se ve influida de forma significativa ($p < 0,01$) por la técnica anestésica que se utiliza. Al comparar los dos grupos concluimos que la técnica de AC proporciona un mejor control hemodinámico, más estable y en valores significativamente menores que los que se registraron en el grupo de AG.

Se realizó el cálculo de la presión arterial media (PAM) para tener una variable menos dispersa y los resultados de su análisis fueron similares a lo expuesto hasta ahora.

Al estudiar las PAM en cada uno de los tiempos, observamos que los valores pertenecientes al grupo de AC eran menores en todos los tiempos siendo estas diferencias significativas con $p < 0,05$. En principio las diferencias significativas entre las PAM1 son justificables por la situación anímica del paciente. Pero el resto de la evolución está de acuerdo con el bloqueo simpático y de aferencias nociceptivas al que están sometidos los pacientes del grupo de AC.

Como era de esperar, en el estudio del total de la muestra, la PAM se comporta de forma similar a las presiones sistólica y diastólica. La PAMF es significativamente más alta que las que se obtuvieron durante el intraoperatorio mientras el paciente estaba inconsciente con una $p < 0,002$. Pero cuando comparamos la PAMF con la PAM1 no se encontraron diferencias significativas y en ambas situaciones el paciente estaba consciente. Podemos decir que ambas técnicas anestésicas producen una atenuación de la respuesta cardiovascular

existiendo una protección mayor cuando el paciente está bajo los efectos de la anestesia general en ambos grupos.

No obstante, es significativamente mayor la atenuación de la respuesta cardiovascular que produce la técnica combinada ($p < 0.01$) ya que cuando se analiza la evolución de la PAM en el tiempo los valores del grupo de AC muestran un mayor control hemodinámico, más estable, sin grandes variaciones y con valores menores de los registrados en el grupo de AG.

Es decir, la anestesia combinada puede atenuar de forma significativa la respuesta cardiovascular que se produce frente a un estímulo nociceptivo quirúrgico que en condiciones normales produciría una respuesta simpática evidente (HTA y taquicardia).¹⁴⁹

Por otro lado, la taquicardia refleja normal asociada a la hipotensión o disminución de la precarga está normalmente ausente durante la anestesia epidural lumbar, incluso aunque el nivel alcanzado por el bloqueo sea tan bajo como para no afectar a las fibras cardioaceleradoras. Así pues, la modulación del control barorreceptor de la frecuencia cardíaca también está abolida, lo que sugiere que durante la anestesia epidural existe una disminución del retorno venoso hacia el corazón y, en consecuencia, una reducción de la estimulación de los receptores cardiopulmonares localizados en la aurícula derecha (la estimulación de dichos receptores inhibe tónicamente las respuestas barorreflejas de modo que sí dicha estimulación está reducida, al estar disminuido el retorno ve-

noso hacia el corazón derecho, la inhibición tónica de la respuesta barorrefleja también disminuye.¹⁵⁰

De esto se desprenden dos consecuencias: La primera es que puede sobrevenir una bradicardia intensa, incluso cuando el nivel alcanzado en el bloqueo epidural es bajo, si el retorno venoso está muy disminuido por una pérdida aguda de sangre o en el caso de nuestros pacientes por el hecho de que presentan una hipovolemia relativa por la deshidratación que produce la preparación quirúrgica del colon. La segunda es que los cambios de posición del paciente (sometido a un bloqueo simpático) producirán variaciones en el retorno venoso hacia el corazón que pueden modificar la frecuencia cardíaca. Por el contrario, la combinación de anestesia general y anestesia epidural reduce el tono parasimpático y modifica el balance entre la restricción vagal cardíaca y el tono simpático a nivel periférico.

En nuestro estudio, al analizar la frecuencia cardíaca de los pacientes durante la intervención, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos ni siquiera tras la inducción de la anestesia general. Es decir, la anestesia combinada comparada con la anestesia general no presentó ninguna situación de bradicardia significativa. Probablemente se deba a que a estos pacientes en el antequirófano se les repuso adecuadamente la volemia ya que suponíamos su deshidratación por la preparación quirúrgica del colon. Tampoco se presentó taquicardia refleja tras la intubación endotraqueal ya que los pacientes estaban adecuadamente premedicados e inducidos a una buena profundidad anestésica.

Los pacientes pertenecientes al grupo de anestesia general presentaban frecuencias cardiacas ligeramente superiores a las que obtuvimos del grupo de anestesia combinada, aunque estas diferencias no fueron significativas en ninguno de los tiempos estudiados.

Cuando estudiamos la evolución en el tiempo de la FC en la totalidad de la muestra, observamos que en ambos grupos aparecen diferencias significativas con $p < 0.02$ entre los valores intraoperatorios de FC y los obtenidos al finalizar la intervención, cuando se produce la emergencia anestésica. Es decir, independientemente de la técnica anestésica utilizada se produce un aumento de la frecuencia cardiaca cuando el paciente recupera la conciencia y se procede a la extubación (maniobra muy reflexógena), y este aumento de la frecuencia es significativo. Consecuentemente, la evolución en el tiempo de la FC es similar en ambos grupos y no se observan diferencias significativas.

La última de las variables que utilizamos para el estudio hemodinámico del paciente fue la presión venosa central (PVC) medida por columna de agua a través de un catéter central situado en yugular interna derecha. La PVC se utiliza habitualmente como expresión del grado de replección del sistema venoso, de precarga del ventrículo derecho y de función ventricular. En general, los factores que debemos considerar al valorar la PVC son: el retorno venoso, la función miocárdica y la presión endotorácica.¹⁵¹

La presión en aurícula derecha resulta de la interacción entre el retorno venoso y el gasto cardiaco, que en situación de equilibrio son iguales. El retorno venoso es a su vez función de la presión circulatoria media dinámica, o sea, la presión en el reservorio venoso sistémico originada por la circulación activa,¹⁵² la cual depende del grado de replección del sistema y de la capacidad del mismo. Esta relación entre grado de replección del sistema y presión autoriza a utilizar la PVC para valorar clínicamente el estado de la volemia y guiar la reposición de volumen.¹⁵³

Para realizar las medidas de la PVC en nuestro estudio, el cero se estableció exactamente en la vertical del cuarto espacio intercostal con la línea medio-clavicular. Se comprobó que el menisco de la columna de agua oscilaba con los movimientos respiratorios y se determinó siempre con el paciente desconectado del respirador (valor teleespiratorio) para así eliminar la influencia de éste en la presión endotorácica. Nuestro objetivo fue mantener la PVC intraoperatoria entre 7 y 8 cm de H₂O.

Como se ha descrito previamente, durante la anestesia combinada y el consiguiente bloqueo simpático se produce un aumento del reservorio venoso sistémico. La venodilatación es más importante que la vasodilatación arterial ya que en situación basal el tono simpático determina la adaptación del tono de los vasos de capacitancia^{136, 137}. No obstante, en este trabajo hemos realizado el bloqueo epidural con dosis analgésicas, que no anestésicas, y por lo tanto el bloqueo simpático fue menos profundo de lo que describen otros autores.^{128, 138}

Por consiguiente, para nuestro estudio, sobre todo en los pacientes del grupo de AC era fundamental el mantenimiento del volumen intravascular. Para ello utilizamos la PVC como valor estimativo del estado de la volemia y así se monitorizó la reposición de volumen.

Se realizaron medidas de la PVC basalmente y en todo el periodo intraoperatorio. En ninguno de los tiempos se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos. Esto se explica por el hecho de que se trataba de un valor de referencia clínica intraoperatoria, que permanentemente se quiso mantener dentro de unos valores predeterminados mediante la reposición hídrica intravenosa.

En el estudio en el total de nuestra población, no encontramos diferencias significativas en la evolución de la PVC, solo cuando comparamos la PVC1 (basal) con la PVCF. Es decir, aparecen diferencias significativas ($p < 0.02$) entre la situación basal del enfermo y la situación final intraoperatoria. Esto se debe a que el paciente llega en una situación de hipovolemia por deshidratación debida a la preparación quirúrgica del colon y a pesar de la reposición hídrica preoperatoria, esta situación se mantiene y se va corrigiendo a lo largo de la intervención donde se pretende mantener el volumen intravascular dentro de los límites de la normalidad. No hemos encontrado significación estadística a la posible interacción de la técnica anestésica en este análisis.

Al analizar la posible influencia de la técnica anestésica en la evolución en el tiempo de los valores de la PVC no hemos encontrado significación estadística de este factor. Es decir, ambos grupos (AG y AC) presentan una situación de deshidratación a su llegada al quirófano y a ambos se les realiza una reposición de volemia hasta niveles aceptables guiados por los valores de PVC. De ahí que no encontremos diferencias significativas en ningún tiempo ni en función de la técnica anestésica empleada.

Solo nos queda por determinar si para el mantenimiento del volumen intravascular se utilizaron más o menos líquidos intravenosos en ambos grupos y si esto dependió de la técnica anestésica empleada. Se determinó de forma conjunta el volumen de cristaloides y coloides administrados a los pacientes de nuestra población. Los coloides se administraron (500 ml de Expafusín) a lo largo de toda la intervención para prevenir la formación de un tercer espacio significativo. En el caso de que apareciera una hipotensión arterial ($PAS < 90$ mmHg) se administró de forma rápida. Esta situación de hipotensión solo apareció en uno de los pacientes de nuestra población y curiosamente pertenecía al grupo sometido a anestesia general, a pesar de que supuestamente debería ser más frecuente en el grupo de AC como consecuencia del bloqueo simpático epidural.

Los cristaloides se administraron a una velocidad inicial de 10 ml/Kg/h ajustándola en función de la PVC para mantener una volemia estable. Los líquidos administrados fueron calculados en ml/h para eliminar la influencia de los

diferentes tiempos quirúrgicos. El grupo de AC presenta unos valores ligeramente superiores (1310,18 ml/h) a los del grupo de AG (1214,34 ml/h) pero esta diferencia no tiene significación estadística alguna.

Podemos decir pues, que el aumento de capacitancia que se produce durante el bloqueo epidural como consecuencia del bloqueo simpático no es significativo. Probablemente esto se deba a que el aumento de capacitancia ha sido contrarrestado mediante una vasoconstricción compensadora de los vasos de capacitancia de las áreas que permanecen inervadas y al hecho de que nosotros utilizamos dosis analgésicas limitando así la profundidad del bloqueo simpático.
136, 137, 140.

También nos interesó estudiar los requerimientos transfusionales en nuestra población durante el periodo intraoperatorio. En la experiencia de diversos autores como Modig¹⁵¹, Henny y cols¹⁵⁴, la utilización de la anestesia combinada ha demostrado reducir la pérdida perioperatoria de sangre frente a la anestesia general en relación al mismo tipo de intervención quirúrgica.

En 1964, Siade y cols.¹⁵¹ encontraron diferencias respecto al sangrado intraoperatorio en diferentes tipos de cirugía según que los pacientes fueran intervenidos bajo anestesia general, epidural o intradural y algunos otros autores han llegado a encontrar una reducción del sangrado intraoperatorio en un 30-40% de los pacientes intervenidos de prótesis de cadera utilizando anestesia epidural *versus* anestesia general^{151, 155}

Igualmente, Sharrock y cols.¹⁵⁶ han demostrado que la anestesia epidural lumbar reduce significativamente el sangrado intraoperatorio en pacientes intervenidos de prótesis total de cadera y que éste es menor cuanto mayor es el grado de hipotensión inducida por el bloqueo epidural.

Con respecto a la anestesia combinada, Hjortso y cols.¹⁵⁷ encontraron una reducción del sangrado en un 30% de los pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor bajo anestesia combinada respecto a los intervenidos bajo anestesia general sólo y Temeck y cols.¹³⁹ han demostrado una reducción de la pérdida de sangre intraoperatoria en pacientes sometidos a cirugía torácica bajo anestesia epidural torácica baja combinada con anestesia general con respecto a pacientes intervenidos sólo bajo anestesia general.

Sin embargo, Jensen y Stokke¹⁵⁸ no fueron capaces de demostrar una reducción significativa de la pérdida perioperatoria de sangre en un estudio retrospectivo de 96 pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor y bajo anestesia general combinada con anestesia epidural lumbar (bupivacaina al 0,5% más adrenalina; dosis media de 24 ml con un rango de 16-28 ml; infusión continua en el 50% de los casos), a pesar de existir una menor presión arterial durante la cirugía. Hay que reseñar que a todos los pacientes de este estudio se les administró drogas vasoconstrictoras de forma profiláctica para evitar una excesiva hipotensión y quizás esto pudo contrarrestar el efecto de "remanso sanguíneo" del bloqueo epidural.

Aunque la reducción de la presión arterial media parece ser el principal no es el único factor implicado en la reducción del sangrado intraoperatorio, el cual también depende de las diferencias anatómicas y fisiológicas de cada paciente, del cirujano y de las técnicas quirúrgica y anestésica que se utilicen en las diferentes intervenciones quirúrgicas, así como de la reducción de la presión venosa periférica y central ¹⁵⁹

Todavía no está bien explicado cuáles son los mecanismos que justifican esta reducción del sangrado intraoperatorio habiéndose propuesto una conjunción de varios: Redistribución del volumen sanguíneo circulante, vasodilatación de los vasos del área quirúrgica con un llenado gravitacional de los vasos del área opuesta, bloqueo simpático que evita las crisis hipertensivas, etc. ¹⁵⁵

Los pacientes de nuestro estudio fueron transfundidos en base a las determinaciones de hemoglobina y hematocrito realizadas en el laboratorio de urgencias durante el intraoperatorio. De la totalidad de nuestra población fueron transfundidos 11 pacientes (36.67%): 10 de ellos con 2 concentrados de hematies y 1 con 3 concentrados. Aparentemente el grupo de AC recibió menos sangre ($0,615 \pm 0,923$ concentrados de hematies) que el grupo de AG ($0,938 \pm 1,09$ U) pero no hemos podido demostrar que esta diferencia sea estadísticamente significativa. Probablemente si ampliásemos la muestra esta diferencia alcanzaría la significación.

Para terminar, se registro la diuresis horaria de los pacientes de nuestra población para así poder valorar el balance hídrico intraoperatorio. La diuresis horaria es la técnica de monitorización más básica y fácil de obtener; la cifra normal oscila entre 0,5 – 1 ml/Kg/h, que para un adulto de 70 Kg representa de 800 a 1600 ml/día.¹⁵³ Las alteraciones de la diuresis durante el acto anestésico-quirúrgico dependen de múltiples factores:

1. INTERCAMBIO GASEOSO: tanto la hipoxia como la hipercarbia se han asociado a una disminución del flujo sanguíneo renal y por tanto de la diuresis.
2. VENTILACIÓN MECÁNICA (IPPV): la mayoría de los autores han demostrado el descenso significativo del FSR y de la excreción de Na⁺ asociado a la presión positiva intratorácica durante la IPPV.
3. PRESIÓN DE PERFUSIÓN (PAM): durante la intervención la estabilidad hemodinámica y el mantenimiento de la Presión arterial media en valores por encima de 70 - 80 mmHg aseguran la correcta perfusión renal y la función renal.
4. AGENTES ANESTÉSICOS: los efectos directos de los fármacos anestésicos sobre la función renal son mínimos exceptuando aquellos halogenados que contiene flúor (metoxiflurano) y que pueden alcanzar concentraciones plasmáticas nefrotóxicas. En el perioperatorio, el efecto neto que se produce sobre la perfusión y la función renal depende de una serie de interacciones complejas entre los efectos

directos de los anestésicos y los efectos indirectos mediados por cambios hemodinámicos y de la función neuroendocrina.^{160, 161}

En general podemos decir que los pacientes pueden someterse a una cirugía mayor como es la resección del colon sin que aparezca una disfunción renal perioperatoria siempre que se mantenga una estabilidad hemodinámica lo más estricta posible. La prevención del FRA intraoperatorio incluiría una expansión del volumen intravascular agresiva si es necesario, un mantenimiento de una buena presión de perfusión renal (que depende de la PAM), una adecuada ventilación y oxigenación y la reducción de los tiempos de agresión isquémica o hipovolémica en lo posible durante la cirugía.^{162, 163}

La anestesia epidural y espinal solo disminuyen ligeramente el FSR y el filtrado glomerular y no se debe a una acción directa de esta técnica locorregional sino que es proporcional al descenso que puedan producir de la PAM. Obviamente, el volumen intravascular preexistente y la cantidad de fluidos intravenosos administrados van a determinar la respuesta renal a la anestesia epidural o espinal.¹⁶⁴ Además, en 1997 Suleiman MY y cols¹⁶⁵ concluyeron que la instauración del bloqueo epidural en pacientes sanos no dio lugar a cambios significativos ni en el flujo sanguíneo renal, la función renal ni la diuresis horaria.

En nuestra población se realizó la medida de la diuresis horaria durante el periodo intraoperatorio. El grupo de AC presentó un valor medio de 204,58 ml/h ligeramente superior al registrado en el grupo de AG (149.09 ml/h). Esta

diferencia puede ser atribuible a una mayor estabilidad hemodinámica en el grupo de AC. Sin embargo, la diferencia observada no es estadísticamente significativa.

En otro orden de cosas, la anestesia epidural combinada con anestesia general reduce el umbral para la vasoconstricción termorreguladora con respecto a la anestesia general sola. Durante la primera hora tras la inducción de la anestesia general se produce una redistribución interna del calor corporal que disminuye rápidamente la temperatura corporal, debido a que la pérdida de calor excede a la producción del mismo. En las horas siguientes, el descenso de la temperatura corporal tiende a detenerse al equilibrarse la pérdida de calor con su producción metabólica y por la acción de la vasoconstricción termorreguladora, que limita la pérdida de calor corporal.

La anestesia epidural inhibe directamente la vasoconstricción en los miembros inferiores, impidiendo el proceso normal por el que la termorregulación disminuye usualmente la hipotermia corporal intraoperatoria. La peor capacidad termorreguladora durante la anestesia combinada agrava significativamente la hipotermia frente a la anestesia general.¹⁶⁶ Para minimizar este hecho, todos los líquidos intraoperatorios administrados a los pacientes de nuestro estudio eran calentados previamente para evitar descensos importantes de la temperatura corporal.

5.2.- REDUCCIÓN DE LAS NECESIDADES DE MÓRFICOS.

Hemos considerado la reducción de los opiáceos en el periodo intraoperatorio por dos motivos: El primero es que el resto de los agentes anestésicos utilizados (tiopental sódico, óxido nitroso, atracurio, isoflurano...) se ajustan a pautas de manejo que varían siempre muy poco de unos pacientes a otros; el segundo motivo es que los opiáceos son el agente anestésico que, por sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas, tiene mayor variabilidad individual y posológica y con efectos secundarios más deletéreos (depresión respiratoria, prolongación del tiempo de recuperación postanestésica, náuseas y vómitos postoperatorios, ileo paralítico postoperatorio, etc.).

El hecho de que los enfermos hallan recibido concentración de isoflurano similares hace suponer que el anestésico halogenado no influye respecto a las diferencias que existen en la cantidad administrada de fentanilo en cada grupo. Si la concentración de isoflurano fuera significativamente superior en cualquiera de los grupos del estudio, ésta podría enmascarar una supuesta mayor necesidad de fentanilo en este grupo.

Todos los pacientes de la muestra fueron premedicados en el antequirófano con midazolam (2 mg) y 0,15 mg de fentanilo de forma rutinaria. Esta dosis fue también contabilizada como opiáceos intraoperatorios.

En el grupo de anestesia general se utilizó el fentanilo como analgésico de mantenimiento durante la intervención. Por el contrario, el grupo de AC contaba con el bloqueo sensitivo que proporciona la técnica epidural y solo se utilizó el fentanilo como medicación de rescate. Esto hace que las diferencias entre las dosis totales y horarias (para eliminar el factor duración de la intervención) fueran claramente significativas $p < 0,001$. En el grupo de anestesia general se utilizaron una media de $0,199 \pm 0,055$ mg/h mientras que en el grupo de AC solo fue necesaria una media de $0,0489 \pm 0,017$ mg/h.

La disminución de la dosis de opiáceos en el periodo intraoperatorio constituye uno de los objetivos de la técnica combinada con el que se pretende minimizar los efectos secundarios de estos fármacos que tienen tanta relevancia en el postoperatorio. Ésta técnica está basada en los principios de analgesia multimodal o analgesia balanceada, que pretende una analgesia óptima manteniendo las funciones fisiológicas en lo posible. Es decir, proporcionar un alivio completo del dolor (intraoperatorio en nuestro caso) mediante el efecto sinérgico de varias técnicas o fármacos, con la consiguiente reducción de dosis de las drogas individuales y por lo tanto de sus efectos secundarios deletereos.¹⁶⁷ Como veremos más adelante, el uso de menores dosis de mórficos colabora a la menor duración del ileo postoperatorio y mejora la recuperación del paciente.

5.3.- REDUCCIÓN DE LA RESPUESTA NEUROHORMONAL.

Como hemos estado viendo, la agresión quirúrgica del organismo desencadena una serie de respuestas metabólicas, hormonales, inmunológicas y hemodinámicas caracterizadas por una situación de hipermetabolismo en la que hay una alteración de la homeostásis proteica (aumento del catabolismo proteico con un balance nitrogenado negativo), alteración del metabolismo de los carbohidratos (aumento de la gluconeogénesis y disminución de la glucólisis, que llevan a una hiperglucemia), incremento de la lipólisis (con disminución de la lipogénesis) y retención de sodio y agua.¹⁴ La magnitud de estos cambios es proporcional a la intensidad de la lesión quirúrgica.^{11, 12, 13, 45.}

La traducción neuroendocrina de la agresión quirúrgica es la elevación de los niveles plasmáticos de las hormonas contrarreguladoras (glucagón, cortisol, y catecolaminas), así como de la hormona de crecimiento, aldosterona, ACTH, prolactina y vasopresina, elevaciones que representan la respuesta hipotalámica a los impulsos nociceptivos aferentes desde la zona quirúrgica y probablemente a una serie de mecanismos humorales todavía por dilucidar.¹⁶⁸

En nuestro estudio utilizamos como marcadores de estrés intraoperatorio, tal y como se ha hecho en la literatura, a las siguientes hormonas: ACTH, CORTISOL, PROLACTINA Y HORMONA DEL CRECIMIENTO.^{39, 112, 121, 169-171}

La anestesia combinada inhibe la respuesta endocrino-metabólica frente al estrés quirúrgico ya que prepara un campo quirúrgico desaferentado y bloquea la excitabilidad nociceptiva espinal, con lo que se inhiben la liberación de catecolaminas y la respuesta simpática, si bien parece no es capaz de atenuarla completamente en la cirugía mayor abdominal^{14, 157} ni en la cirugía torácica.^{131, 172}

En el caso de cirugía electiva de aorta abdominal, Smeets y cols.¹⁶⁹ en el 1993 demostraron que la anestesia combinada, con el catéter epidural insertado a nivel de T9-T11, inhibe la respuesta endocrino-metabólica frente al estrés quirúrgico al compararla con la anestesia general clásica. A sí mismo, se han realizado estudios en los pacientes pediátricos con anestesia combinada para reducir la respuesta al estrés con buenos resultados, no obstante, los niños necesitan concentraciones menores de bupivacaina y bloqueos menos extensos.¹⁷³

En nuestro estudio hemos querido demostrar que el bloqueo neural central con anestésicos locales, que utilizamos en la anestesia combinada, tiene un efecto inhibitorio en la respuesta al estrés quirúrgico al reducir el impulso nociceptivo aferente. Por lo tanto, tiene que tener repercusión en la recuperación postoperatoria del paciente.

PROLACTINA

Nuestros resultados indican que el mayor aumento de la prolactina se produce al comienzo de la intervención quirúrgica tras la intubación endotraqueal (maniobra muy agresiva y reflexógena). Es una de las hormonas que más precozmente responde a la agresión anestésico-quirúrgica como constatamos en la literatura.^{121, 170, 174}

El aumento de prolactina plasmática durante la cirugía ha sido ampliamente documentado en estudios previos.^{13, 175, 176, 177} En todos ellos se aprecia un aumento marcado de la prolactina tras la intubación endotraqueal, cuyos reflejos no son eliminados totalmente con la anestesia general. A pesar de la utilización de lidocaina tópica intratraqueal, Lehtinen¹⁷⁸ y colaboradores no consiguen contrarrestar con diferentes concentraciones de halotano el aumento de la prolactina durante la intubación endotraqueal. Esto parece indicar que el aumento de la prolactina no es debido únicamente a las maniobras de la intubación.¹⁷⁸

Durante una intervención quirúrgica se registran elevaciones por encima de los valores normales de los niveles de prolactina tanto en pacientes varones como en mujeres sin intervenir el factor sexo.^{179, 180} En nuestro estudio tampoco hemos encontrado diferencias significativas de los niveles de prolactina con respecto al sexo.

Como hemos visto en nuestros resultados, la prolactina se eleva considerablemente tras la inducción anestésica y posteriormente los niveles van descendiendo hasta que alcanza tasas normales en las primeras horas del postoperatorio independientemente de la técnica anestésica. Está en discusión que esta elevación de la prolactinemia pueda estar directamente relacionada con la anestesia general más que con el trauma quirúrgico.^{180, 181}

En nuestro trabajo la evolución de la prolactinemia fue similar en ambos grupos (ambos están sometidos a anestesia general) de hecho no encontramos diferencias significativas ni interacción alguna por parte del factor técnica anestésica.

Bertolini y cols¹⁸² estudiaron el incremento de los valores de la prolactina durante el estrés quirúrgico comparando tres técnicas de anestesia general (Propofol en una técnica intravenosa total, neuroleptoanalgesia e isoflurano). La elevación de la prolactinemia fue menor en el grupo de anestesia inhalatoria con isoflurano. En nuestro estudio este factor no se tuvo en cuenta ya que todos los pacientes de la muestra recibieron dosis similares de isoflurano.

Crozier¹⁸³ comparando dos grupos, uno de anestesia intravenosa con alfentanil-propofol y el otro con isoflurano-óxido nitroso, encuentra como nosotros el aumento más acusado de la prolactina durante la inducción e inicio de la cirugía en ambos grupos, disminuyendo progresivamente hasta alcanzar los valores basales dentro de las primeras seis horas postoperatorias, aunque más rápidamente en el grupo con isoflurano. Tampoco Salomaki y cols¹⁸⁴ consiguen

eliminar completamente el aumento de la prolactina cuando utiliza analgésicos opiáceos como el fentanilo ya sea por vía epidural o IV.

Se escogió la prolactina como marcador del estrés quirúrgico ya que la literatura lo considera uno de los tests hormonales más sensible (incluso que el cortisol) para cuantificarlo por tener una respuesta rápida y evidente.¹⁸⁵ Esta respuesta, como hemos visto hasta ahora, está presente en todos los pacientes sometidos a anestesia general independientemente de la técnica anestésica empleada. Incluso podemos observar esta misma respuesta invariablemente en pacientes intervenidos de colecistectomía por vía laparoscópica y convencional abierta.¹⁸⁶ Por lo que podemos decir que también parece ser independiente de la intensidad de la agresión quirúrgica. En nuestra población no hemos encontrado diferencias de respuesta al estrés utilizando la prolactinemia ya que todos los pacientes fueron sometidos a anestesia general (intubación endotraqueal).

HORMONA DE CRECIMIENTO

La activación del eje hipotálamo-hipofisario es la responsable de la elevación de GH plasmática que se observa durante la cirugía.¹³ Es probable que la hormona de crecimiento tenga un papel menor en los cambios metabólicos que acontecen durante y tras una agresión quirúrgica ya que una respuesta metabólica normal al estrés se produce en pacientes hipofisectomizados mantenidos con terapia corticoesteroidea sustitutiva.⁴²

A pesar de ello, se considera un marcador fiable de las situaciones de estrés que aumenta sus niveles plasmáticos en función de la intensidad del trauma quirúrgico y por ello se utilizó en nuestro estudio.¹⁸⁷

En nuestros resultados podemos observar que se produce un aumento de las tasas de hormona de crecimiento tras la intubación endotraqueal y el comienzo de la intervención quirúrgica en ambos grupos que desciende paulatinamente. Tras lesiones musculo-esqueléticas quirúrgicas se han descrito elevaciones precoces de los niveles plasmáticos de GH que se normalizan muy rápidamente alcanzando niveles plasmáticos normales en menos de 24 horas.^{18, 187, 188} Esta respuesta es tan precoz como la que hemos visto en el caso de la prolactina.

En el grupo de anestesia general la elevación de los niveles de GH fue significativamente mayor alcanzando valores medios de 6,42 ng/mL. La evolución en el tiempo de los niveles plasmáticos de GH fue similar en ambos grupos (no existe diferencia estadísticamente significativa) alcanzándose niveles dentro del rango normal a las 24 horas de la intervención quirúrgica, coincidiendo con los resultados de la literatura revisada.^{18, 187, 188}

Probablemente el hecho de que el grupo de anestesia combinada no presente la fuerte elevación de las tasas de GH se deba al bloqueo neurogénico producido por la técnica epidural evitando la aferencia de estímulos nociceptivos al SNC. Hagen y colaboradores¹⁷⁰ también describen este efecto protector del bloqueo epidural frente a la respuesta neurohormonal y como en nuestros

resultados, obtiene niveles mas elevados de GH en pacientes intervenidas bajo anestesia general (Anestesia inhalatoria con halotano) que en aquellas que fueron intervenidas con bloqueo epidural (Bupivacaina 0,5 %) en pacientes ginecológicas a las que se les practicó una histerectomía.

También Salomaki y cols.¹⁸⁴ analizando los niveles hormonales de GH observaron que la respuesta hormonal a la cirugía se atenuaba de una forma más eficaz con bloqueos epidurales que con anestesia general con altas dosis de mórnicos. Es decir, un adecuado control del dolor intraoperatorio por bloqueo de aferencias al SNC disminuye la respuesta de la hormona de crecimiento a la agresión quirúrgica.

ACTH Y CORTISOL

En la literatura ya se discutía si la duración de la cirugía pudiese ser un factor determinante del ritmo nictameral de la liberación de ACTH y cortisol,^{33, 55} aunque no está claro si factores como la magnitud de la cirugía y la duración de la anestesia contribuyen a ello. En nuestro estudio, la duración de la cirugía no ha permitido observar grandes alteraciones en el ritmo circadiano.

Los resultados muestran que en el grupo de AC la respuesta del ACTH ante la cirugía está disminuida de forma significativa frente a la que se produce en el grupo de AG. Esta respuesta atenuada aparece como resultado de la inhibición

de los estímulos dolorosos procedentes de la herida quirúrgica por parte del bloqueo epidural. Las tasas de ACTH en los pacientes estudiados sometidos a anestesia general, fueron más elevadas tras el despertar en el postoperatorio inmediato, momento en el cual se produce una activación más intensa del eje hipotálamo-hipofisario y del sistema simpático adrenomedular, con aumentos sustanciales del ACTH, endorfinas, prolactina, cortisol y catecolaminas.¹⁴

Estos resultados concuerdan con lo publicado en la literatura. Hagen y cols.¹⁷⁰ compararon la anestesia general inhalatoria (halotano) con la anestesia epidural lumbar (bupivacaina 0,5 %) en pacientes sometidas a histerectomías y concluyeron que el bloqueo epidural disminuía la respuesta del ACTH, cortisol, prolactina y GH frente al estrés quirúrgico. Segawa y colaboradores¹⁸⁹ también obtienen una atenuación de la respuesta al estrés del ACTH al realizar un bloqueo epidural alto en cirugías supraumbilicales e incluso consigue el bloqueo total de la respuesta cuando asocia la anestesia general a un bloqueo epidural cervical (C3-C4). Probablemente se deba al hecho de que durante el estadio embrionario el diafragma migra de los miotomos C2-C5 y éste es la pared superior de la cavidad abdominal.¹⁸⁹

Cuando se ha estudiado la anestesia epidural lumbar continua durante la fase de dilatación y el parto se ha observado también que el bloqueo de las aferencias nociceptivas previenen la elevación de los niveles plasmáticos de ACTH y beta-endorfinas.¹⁹⁰

Del mismo modo, Ramanathan ¹⁹¹ y colaboradores hallan los mayores incrementos de los niveles de ACTH en cesáreas durante la incisión de la piel, tras la intubación endotraqueal, mientras que no encuentra cambios en las realizadas con anestesia epidural.

Sin embargo Caba y cols. ¹⁹² durante una colecistectomía abierta comparan la anestesia general con la combinada y obtienen una mayor atenuación de la respuesta hormonal (niveles plasmáticos de ACTH y beta-endorfinas) en el grupo de AG al utilizar altas dosis de fentanilo frente al bloqueo epidural torácico. En nuestro estudio no nos interesó en ningún momento el uso de altas dosis de mórficos ya que pretendíamos disminuir en lo posible los efectos secundarios de éstos en el postoperatorio y obtener una recuperación lo más precoz posible.

En nuestro trabajo el factor estresante fue el trauma quirúrgico “per se”, junto con el despertar anestésico de ahí que la elevación de las tasas hormonales de ACTH se produzca fundamentalmente al final de la intervención. Estos datos concuerdan con los obtenidos por otros autores en pacientes geriátricos ¹⁹³ y en individuos más jóvenes. ¹⁹⁴

Las variaciones del ACTH en el grupo de AC no tienen una correlación con la respuesta del cortisol. Nuestros resultados confirman que la administración epidural de anestésicos locales no inhibe el incremento plasmático de la concentración de cortisol observada en el periodo intraoperatorio, de hecho, no

existen diferencias significativas en las tasas de cortisolemia entre los dos grupos. Esto puede ser debido a que el estímulo del ACTH liberado (incluso en el grupo de AC) es suficiente para desencadenar la respuesta de la corteza adrenal, situación que parece que se produce en el caso de la cirugía abdominal supraumbilical y la torácica, en donde la respuesta es máxima.^{39, 42}

Este hecho se apoya en aquellas observaciones intraoperatorias en que los niveles de ACTH son mayores de los necesarios para obtener una respuesta adrenocortical máxima^{39, 42} y al administrar ACTH exógeno durante la cirugía, no se producen nuevos aumentos del cortisol.¹⁹⁵

En la literatura encontramos diversos trabajos en los que utilizando diversas técnicas de anestesia general balanceada (inhalatoria, intravenosa, neuroleptoanestesia) también observaron que todos los pacientes presentaban un aumento significativo del cortisol y la prolactina independientemente de la técnica anestésica, edad o duración de la cirugía. Es decir, no consiguieron atenuar la respuesta del cortisol mediante las diferentes técnicas de anestesia general.^{121, 171, 196}

Salomaki¹⁸⁴ consigue atenuar la respuesta hormonal a la cirugía mediante bloqueos epidurales con altas dosis de mórficos. A pesar de la influencia de esta técnica sobre otras hormonas, la respuesta intraoperatoria del cortisol fue igual en toda la población estudiada y no consiguió atenuarla. De la misma manera, Salerno¹⁹⁷ utilizó anestesia general y anestesia combinada en una población

pediátrica (< 1 año) y observó elevaciones similares del cortisol en ambos grupos sin que la técnica anestésica influyera en esta respuesta.

En la literatura se ha intentado correlacionar el bloqueo de los potenciales evocados sensoriales durante una técnica epidural con anestésicos locales y la respuesta neuroendocrina al estrés. Dahl y colaboradores ¹⁹⁸ realizan bloqueos epidurales torácicos durante colecistectomías y a pesar de obtener unos PES abolidos tampoco se produce una atenuación significativa de la respuesta del cortisol.

Podemos concluir que un bloqueo epidural a pesar de ofrecer una buena anestesia es insuficiente para suprimir la respuesta del cortisol. Esto probablemente se deba a que existan vías simpáticas que no son adecuadamente bloqueadas y que transmiten la información nociceptiva al SNC. ^{7, 99, 199} Además, probablemente en la cirugía abdominal mayor ni siquiera un bloqueo epidural extenso puede inhibir la elevación de la concentración de cortisol debido a que las aferencias de los estímulos vagales y las aferencias frénicas no están bloqueadas.⁶ También es probable que los mediadores humorales liberados localmente puedan estimular el eje neuroendocrino, sin utilizar las vías neurales centrales.

Sin embargo, en la literatura encontramos también autores, que a diferencia de nuestros resultados, sí observaron inhibiciones significativas de la secreción perioperatoria de cortisol. Filippucci y colaboradores ²⁰⁰, comparando dos

técnicas de anestesia general, concluyen que la anestesia intravenosa con propofol protege en mayor grado del estrés quirúrgico que la anestesia inhalatoria con isoflurano ya que los niveles plasmáticos de cortisol registrados son significativamente menores. Rutberg ²⁰¹ realizó técnicas epidurales con anestésicos locales (bupivacaina) o morfina en cirugía supraumbilical y observó que el incremento del cortisol plasmático fue significativamente menor en el grupo que presentaba el bloqueo epidural con bupivacaina. Y finalmente Harm y colaboradores ¹⁶⁹ en pacientes sometidos a cirugía de aorta abdominal, utilizando una técnica combinada similar a la nuestra pero con concentraciones de bupivacaina mayores (0,5 %), determinaron cortisolemias significativamente menores que en aquellos pacientes intervenidos bajo anestesia general.

Actualmente se utilizan las técnicas laparoscópicas porque proporcionan una recuperación rápida del paciente, una estancia hospitalaria muy reducida y menor trauma quirúrgico. A pesar de que la intensidad de la agresión quirúrgica es significativamente menor, la respuesta del cortisol en este tipo de cirugía es similar a las descritas en las cirugías abiertas.²⁰²

Nuestros resultados confirman que la administración epidural de anestésicos locales no previene el incremento de los niveles plasmáticos de cortisol que se observan inmediatamente después de la cirugía, a pesar de que si atenúe de forma significativa los incrementos observados de los niveles de ACTH. Todavía nos quedaría por determinar si el bloqueo epidural que utilizamos no es lo

suficientemente extenso o profundo (concentraciones mayores de anestésicos locales) para atenuar adecuadamente la respuesta hormonal al estrés quirúrgico.

5.4.- CONTROL DEL DOLOR POSTOPERATORIO

El tratamiento del dolor postoperatorio se realiza no solo como tratamiento sintomático sino también para disminuir las respuestas fisiológicas inducidas por la nocicepción tras la intervención quirúrgica.²⁰³

Durante esta última década se han producido grandes avances en nuestros conocimientos sobre fisiología básica del dolor, pero las implicaciones en la práctica clínica han sido menos substanciales. Los motivos de esta discrepancia entre el rápido progreso de la fisiopatología del dolor y los lentos avances en proporcionar un tratamiento óptimo del dolor postoperatorio pueden ser múltiples, pero un factor fundamental es el hecho de que en más del 95 % de la literatura sobre tratamiento del dolor postoperatorio se ha considerado un tratamiento unimodal.⁹⁶

Previamente, hemos comentado que el alivio óptimo o completo del dolor permitiendo unas funciones fisiológicas normales, no se puede obtener utilizando un solo fármaco o técnica analgésica sin que sean necesarios monitorizaciones especiales o que aparezcan efectos colaterales indeseables.

Por lo tanto, es recomendable utilizar tratamientos analgésicos asociados (analgesia balanceada) o tratamientos multimodales del dolor postoperatorio.⁹⁶ El objetivo de esta estrategia es alcanzar una analgesia suficiente gracias a los efectos aditivos o sinérgicos entre los diferentes fármacos y técnicas analgésicas, con la concomitante reducción de los efectos colaterales ya que se utilizan dosis menores de analgésicos y diferentes perfiles de efectos colaterales.²⁰⁴

En nuestro estudio, decidimos realizar en el grupo de anestesia combinada una terapia del dolor postoperatorio de tipo multimodal, es decir, asociamos anestésicos locales (bupivacaina al 0,125 %) con morfina y además utilizamos los AINES (metamizol) como medicación de rescate. Mientras que en el grupo control (anestesia general) se utilizó la analgesia habitual con AINES (metamizol) y morfina o meperidina como analgésico de rescate.

La morfina intravenosa utilizada por Lund²⁰⁵ como medicación coadyuvante demostró intensificar el alivio del dolor y ampliar la analgesia sensitiva durante un bloqueo epidural con una infusión de bupivacaina. En nuestro estudio quisimos utilizarla en dosis mucho menores para evitar los efectos colaterales indeseables (nauseas y vómitos, prurito, retención urinaria, depresión respiratoria, etc.) que pudieran alargar la estancia del paciente en la sala de recuperación y esa es la razón por la que la morfina fue administrada vía epidural.

Estudios realizados por Badner y Komar²⁰⁶ concluyen que no se consigue una buena analgesia utilizando esta terapia combinada. Este estudio no puede

ser comparado con el nuestro ya que utilizan catéteres epidurales lumbares bajos con anestésicos locales (bupivacaina 0,1 %) en pacientes intervenidos de cirugía abdominal supraumbilical y cirugía torácica, donde claramente la extensión del bloqueo epidural era insuficiente.

Para determinar si la combinación de anestésicos locales y morfina es más efectiva que el anestésico local o la morfina como tratamiento único, se ha revisado la bibliografía y dividido los estudios en dos grupos: estudios en los que la solución analgésica básica estaba constituida por un mórfoico con o sin bolos de anestésicos locales ^{206 - 213}, y estudios en los que la solución analgésica básica eran los anestésicos locales con o sin mórfoicos adicionales. ^{208, 210, 211, 213 - 217} En todos los estudios en los que la solución básica era de anestésicos locales (bupivacaina), la morfina que se asociaba al tratamiento mejoraba la analgesia postoperatoria. Sin embargo, en los estudios que utilizan la solución básica de mórfoicos con anestésicos locales adicionales no se consigue mejorar la analgesia postoperatoria que se obtenía con los mórfoicos como monoterapia. ^{206, 210 - 213} Solo en tres estudios mejoró la analgesia postoperatoria con esta última combinación ^{207 - 209}

Para concluir, estos trabajos sugieren que la diferencia en el poder analgésico entre el opioide epidural frente a un anestésico local a dosis bajas más un opioide, es muy pronunciada y clínicamente relevante cuando se utiliza la terapia asociada, sobre todo cuando tenemos en cuenta la analgesia en periodos de movilización, fisioterapia respiratoria, tos, etc.

En nuestro trabajo se utilizó la administración intermitente de los anestésicos locales epidurales para así mantener la extensión del bloqueo. Si éstos se administran de forma continua en infusiones prolongadas en el tiempo, la extensión del bloqueo disminuye significativamente y con ello la eficacia analgésica.²¹⁸ Cuando utilizamos la terapia intermitente frente a la terapia continua no existen diferencias en cuanto a la eficacia analgésica con mórnicos, sobre todo cuando se utilizan fármacos de vida media larga como la morfina o la diamorfina.^{218, 219} La administración intermitente de anestésicos locales, cuando se utilizan dosis altas (bupivacaina 0,5 %), pueden aparecer efectos adversos como parálisis motora, hipotensión, retención urinaria, etc.²²⁰

En nuestro estudio se utilizó la bupivacaina por ser la mas adecuada ya que cuenta con una vida media larga que a dosis muy bajas (bupivacaina 0,125 %) carece de neuro y cardiotoxicidad²²⁰ y además, la aparición de efectos indeseables es prácticamente nula y la eficacia analgésica es muy superior a la de la infusión.

Se realizó la valoración de la analgesia mediante una escala visual analógica de diez puntos (termómetro del dolor). Desde el primer control tras el ingreso de los pacientes en la unidad de recuperación (EVA1) nuestros resultados indican que los pacientes del grupo de AC presentan una buena analgesia (no-dolor) frente al grupo de AG que refieren molestias siendo las diferencias significativas.

Dos horas después de la intervención, cuando la analgesia proporcionada por los morfínicos administrados intraoperatoriamente ha desaparecido, el grupo de AC continúa con el dolor controlado (molestias) mientras que en el grupo de AG presentan un dolor moderado.

Esta situación se mantiene durante la noche, el grupo de AC tiene un control del dolor postoperatorio significativamente mejor y mantenido en el tiempo frente al grupo de AG que mantiene sus puntuaciones en el rango de dolor moderado. Podemos observar en el grupo de AC una pequeña elevación de la puntuación frente a valores previos probablemente debido al efecto psicológico de la noche en la percepción del dolor, aunque estas diferencias no son significativas.

A las 24 horas de la intervención la intensidad del dolor postoperatorio disminuye, y a pesar de ello, continúan las diferencias significativas entre ambos grupos a favor del de AC que mantiene una analgesia adecuada del dolor postoperatorio frente al de AG donde los pacientes presentan dolor leve-moderado a pesar de que más del 50 % de ellos recibieron analgesia de rescate con meperidina. Los pacientes del grupo de AC no recibieron analgesia de rescate en ningún caso.

Nuestros resultados demuestran que la analgesia con epidural asociando bupivacaina con morfina (ambos fármacos a muy baja dosis) es superior a la hora

de garantizar una buena analgesia postoperatoria no solo por su eficacia sino además por su estabilidad.

5.5.- REDUCCIÓN DEL ILEO POSTOPERATORIO

El ileo postoperatorio es una disfunción transitoria de la motilidad gastrointestinal que se produce tras la cirugía. A pesar de que sea más común y severo en el postoperatorio de una cirugía abdominal mayor, el ileo también se presenta tras intervenciones quirúrgicas no abdominales, traumatismos y otras situaciones generadoras de estrés.²²¹

El retraso en la recuperación postoperatoria de la función intestinal tras cirugía abdominal ha sido relacionado con las anastómosis intestinales realizadas, la lesión tisular producida por la disección y la resección quirúrgica²²², el uso de agentes anestésicos inhalatorios²²³ o mórficos parenterales en el intraoperatorio y por supuesto, con el dolor postoperatorio y su tratamiento.¹⁰¹

Independientemente de los efectos colaterales de los fármacos administrados en el perioperatorio, la teoría más común para explicar la causa del ileo postoperatorio es la de que el dolor abdominal tras la cirugía activa un arco reflejo espinal a nivel segmentario, responsable de la inhibición de la motilidad intestinal.²²⁴

Además, no debemos olvidar que el estrés perioperatorio induce generalmente una hiperactividad simpática a nivel suprasedgmentario, que produce la inhibición de la motilidad organizada del intestino.²²¹

También la irrigación sanguínea del intestino es un factor crítico de la motilidad intestinal. La perfusión intestinal depende de la inervación simpática que está regulada por reflejos segmentarios y suprasedgmentarios que pueden ser también activados por el dolor postoperatorio dando lugar a una hipoperfusión sanguínea y una disminución consecuente de la motilidad intestinal.¹⁰⁷

La administración epidural de anestésicos locales para el control del dolor intra y postoperatorio puede mejorar la motilidad intestinal bloqueando los dos mecanismos que se suponen responsables del ileo postoperatorio.¹²⁵

1. Bloqueo de la información nociceptiva del lugar de la lesión quirúrgica con lo que se interrumpe el brazo aferente del arco reflejo espinal y consecuentemente se produce el bloqueo del brazo eferente del arco reflejo segmentario.^{108, 225}
2. Bloqueo del simpático toracolumbar cuyas fibras eferentes (dependientes de los reflejos suprasedgmentarios) tienen un efecto inhibitorio en relación con el estrés quirúrgico.^{107, 108, 226}

Udassim y cols.¹⁰⁷ también sugieren que el aumento del flujo sanguíneo cólico resultante del bloqueo simpático epidural puede contribuir a la reducción del ileo paralítico.

En nuestro estudio pretendimos utilizar la técnica epidural con anestésicos locales en el grupo de anestesia combinada para reducir la duración del ileo paralítico postoperatorio. Al disminuir importantemente la dosis de morfínicos intra y postoperatorios se reducen consecuentemente sus efectos colaterales sobre la motilidad intestinal. Además el bloqueo simpático, como hemos visto anteriormente, mejora ostensiblemente la función intestinal y con ello disminuye la duración del ileo postoperatorio.

Liu y cols.¹⁰⁶ consiguen la recuperación de la función gastrointestinal del grupo intervenido de cirugía de colon bajo anestesia combinada y controlando el dolor con el catéter epidural (bupivacaina 0.75% y morfina) 35 horas antes que los grupos intervenidos bajo anestesia general y tratando el dolor con morfina epidural.

Cuando analizamos la duración del ileo postoperatorio en nuestra población, observamos diferencias significativas entre los grupos: el grupo de a. general presentaba un ileo más prolongado (72 horas) que el que se observó en el grupo de a. combinada (48 horas). Es decir, los pacientes sometidos a cirugía de colon bajo la técnica de anestesia combinada recuperaron la función gastrointestinal 24 horas antes que aquellos intervenidos bajo la técnica habitual.

En la literatura encontramos varios estudios randomizados que utilizan la bupivacaina con o sin morfina a bajas dosis frente a la analgesia habitual con opiáceos IV o subcutánea a demanda que obtienen unos resultados similares a los nuestros (Scheinin, 1987; Ahn, 1988; Wattwil, 1988/89; Bredtmann, 1990; Jayr, 1993). ^{108, 109, 227- 230}

En estos estudios las intervenciones quirúrgicas incluyen cirugía de colon, cirugía abdominal mayor e histerectomías abdominales. En cada uno de estos estudios se demostró que la analgesia epidural era superior y la recuperación de la función intestinal se producía aproximadamente 24 horas antes en los grupos sometidos a técnicas combinadas de anestesia/analgesia epidural coincidiendo con nuestros resultados. ^{108, 109, 227 – 230}

En resumen, la recuperación más acelerada de la motilidad gastrointestinal en el grupo tratado con bloqueo epidural con anestésicos locales puede deberse al bloqueo de la información aferente nociceptiva (control del dolor intra y postoperatorio), al bloqueo de la inervación simpática intestinal, a la reducción de los requerimientos de morfínicos durante el periodo perioperatorio y a la reducción de la respuesta al estrés quirúrgico. ^{106, 125}

En otro orden de cosas, la reducción de la dehiscencia de suturas como complicación quirúrgica, depende más del régimen analgésico postoperatorio que

del tipo de técnica anestésica intraoperatoria. Ryan y cols.²³¹ realizaron tres estudios retrospectivos que muestran que la incidencia de fístulas anastomóticas y la mortalidad son menores en los pacientes sometidos a anestesia combinada (general + epidural) que en los pacientes que fueron sometidos a anestesia general exclusivamente. Además, con respecto al manejo del dolor postoperatorio, también encontraron menor incidencia de fístulas anastomóticas en los pacientes tratados con morfina + bupivacaina epidural que en los tratados con morfina epidural solo. En nuestro estudio no tuvimos ningún caso en el que se produjera una dehiscencia de suturas intestinales pero si que dos pacientes del grupo de anestesia general se complicaron presentando una evisceración en los primeros días del postoperatorio.

5.6.- REDUCCIÓN DE LA ESTANCIA MEDIA HOSPITALARIA Y DEL COSTE ECONÓMICO.

En este trabajo hemos intentado encontrar una técnica anestésica/analgésica que acelerase la recuperación del ileo postoperatorio o que en parte pudiera prevenirlo para reducir substancialmente la morbilidad postoperatoria, la duración de la hospitalización y por lo tanto el coste del proceso quirúrgico.

Como hemos visto hasta ahora, el ileo postoperatorio es una complicación universal tras la cirugía mayor abdominal que es responsable de la prolongación

de la estancia hospitalaria. En concreto, esta disfunción intestinal produce un coste acumulativo anual estimado en los EEUU de 750.000.000 de dólares.²²¹

La cirugía de colon habitualmente requiere una estancia media hospitalaria prolongada de hasta 20 días con un índice de morbilidad postoperatoria entre el 10 y el 15% ya que la mayoría de los pacientes son mayores y de alto riesgo. Los factores que limitan el alta precoz son el dolor, los vómitos, el ileo parálítico, las disfunciones orgánicas inducidas por el estrés, la fatiga, los factores quirúrgicos (tubos, drenajes, etc.), las infecciones y la descompensación de la patología previa del paciente.

Las intervenciones realizadas en cirugía de colon asistidas por laparoscopia y siguiendo la técnica anestésica habitual (anestesia general) con control del dolor postoperatorio vía IV ha mejorado solo parcialmente los resultados. Los escasos estudios realizados con esta técnica sugieren que se produce una menor respuesta hormonal catabólica con la consecuente mejora de la economía proteica.^{232, 233}

Las implicaciones clínicas de la modificación de la respuesta hormonal e inflamatoria durante la cirugía laparoscópica son obvias ya que en general disminuyen el dolor postoperatorio, las alteraciones orgánicas, la morbilidad, la estancia hospitalaria y la convalecencia. Ésta por lo tanto, también podría ser una buena opción para reducir la estancia hospitalaria y la morbilidad. Pero, hay pacientes quirúrgicos que no son candidatos al uso de estas técnicas tan

sofisticadas y caras, es en ellos donde el uso del bloqueo epidural en el entorno de una terapia multimodal reduciría no solo la morbilidad sino también la estancia hospitalaria.^{232, 233}

Los pacientes de nuestro estudio sometidos a la técnica combinada con Bupivacaina y morfina, consiguen un mejor balance entre analgesia y efectos colaterales a la vez que presentan un proceso más rápido de recuperación de la función gastrointestinal en el postoperatorio, con lo que los tiempos de estancia en el área de recuperación son más reducidos.

En concreto, el grupo de anestesia general tiene una estancia media de 60 horas en el área de recuperación frente al grupo de anestesia combinada cuya estancia media es de tan solo 48 horas. La recuperación más rápida del grupo de anestesia combinada probablemente se deba, tal y como hemos descrito hasta ahora, a que estos pacientes presentaron una menor respuesta neuroendocrina al estrés quirúrgico, llevaron un control más estricto del dolor postoperatorio, fueron movilizados con mas facilidad y antes, recuperaron la función intestinal precozmente y por lo tanto comenzaron antes con la tolerancia oral. Estas diferencias no solo son significativas a nivel estadístico sino que a nivel clínico y económico tiene gran trascendencia.

La unidad de costes del Hospital Clínico San Carlos nos informa de que una cama de recuperación postoperatoria cuesta aproximadamente unas 90.000 pts/día (3750 pts/hora). Por lo tanto, los pacientes intervenidos con la técnica

habitual tienen un coste medio de 225.000 pts en recuperación, mientras que los pacientes sometidos a la técnica combinada presentaron un coste significativamente menor: 180.000 pts. Solo en gastos de reanimación postquirúrgica, la técnica combinada puede suponer un ahorro de 45.000 pts por paciente intervenido de cáncer de colon.

Los estudios realizados por Liu y cols.^{106, 125} y Moiniche²³⁴ sugieren que la anestesia y analgesia epidural es el mejor tratamiento actual para el manejo de los pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor ya que garantiza una más rápida resolución del ileo postoperatorio y una menor estancia hospitalaria cuando lo comparamos con tratamientos de analgesia por vía sistémica.

En estos estudios, los pacientes que reciben analgesia epidural con anestésicos locales experimentan una analgesia de mejor calidad y una recuperación más rápida de la función gastrointestinal. Además del beneficio de la analgesia postoperatoria, con la técnica epidural la estancia hospitalaria se acortó en 4 días gracias a la posibilidad de una movilización precoz del paciente, la reducción del ileo postoperatorio y un comienzo precoz de la tolerancia oral.^{106, 125,}

234

Cuando estudiamos la estancia hospitalaria total por el proceso quirúrgico en nuestra población, los pacientes del grupo de anestesia combinada tienen una estancia de 12 días frente a los 17 días de los pacientes intervenidos mediante la técnica habitual. Esta diferencia de 5 días, similar a la observada en la literatura,

es altamente significativa no solo por el coste económico que supone, sino también por la trascendencia clínica y el coste social. Además tenemos que tener en cuenta que el cirujano que da el alta lo hace según los criterios habituales y no conoce al grupo al que pertenece el paciente.

El coste diario por cama de hospitalización ordinaria en nuestro hospital es aproximadamente de 46.000 pts. Esto supone que los pacientes intervenidos de forma habitual suponen un coste medio en hospitalización postoperatoria de 782.000 pts frente a los sometidos a la técnica combinada que presentaron un coste medio postoperatorio de 552.000 pts. Es decir, la técnica habitual cuesta 230.000 pts mas por paciente intervenido.

En resumen, teniendo en cuenta los gastos generados durante el postoperatorio tanto en la unidad de recuperación como en la hospitalización ordinaria los costes serian.

1. **GRUPO A. GENERAL.-** coste por paciente de **1.007.000 pts.**
2. **GRUPO A. COMBINADA.-** coste por paciente de **732.000 pts**
3. **AHORRO POR PACIENTE.-** **275.000 pts**

En la actualidad el manejo del paciente sometido a cirugía abdominal mayor tiende a ser agresivo utilizando guías clínicas rápidas basadas en el tratamiento multimodal del paciente en busca de eficacia sin efectos colaterales.

²³⁵ Una utilización experta de la técnica epidural en el intra y postoperatorio

permite un mejor manejo del paciente quirúrgico ya que se obtiene una analgesia óptima, permite la movilización precoz del paciente y su nutrición vía oral al reducir el ileo postoperatorio y consecuentemente reduce la estancia hospitalaria y el coste sanitario.^{125, 234, 236}

Si además a esta terapia multimodal le asociamos las técnicas de cirugía laparoscópica con la consiguiente reducción de la agresión quirúrgica, respuesta neuroendocrina e inflamatoria, la recuperación es más rápida y con menos complicaciones.²³⁷

Los pacientes sometidos a cirugía mayor bajo técnicas anestésicas dirigidas a atenuar la respuesta al estrés quirúrgico y terapia multimodal postoperatoria, no solo obtienen una rápida recuperación tras una intervención quirúrgica sino que además se verá reducida su morbimortalidad con lo que se mejora ostensiblemente la calidad asistencial objetiva y subjetivamente.^{125, 234}

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES.

1. Los pacientes intervenidos bajo anestesia combinada presentan un perfil hormonal compatible con una respuesta neuroendocrina atenuada como consecuencia de la disminución del reflejo suprasegmentario al estrés quirúrgico.
2. La anestesia combinada disminuye la hiperactividad simpática preganglionar proporcionando una gran estabilidad hemodinámica intraoperatoria sin repercusión significativa en la capacitancia vascular ni en la función renal.
3. La anestesia combinada proporciona una analgesia intraoperatoria muy eficaz que no requiere opiáceos suplementarios; además, permite un mejor control del dolor postoperatorio garantizando una analgesia mucho más satisfactoria y estable que el tratamiento habitual con AINES.

4. La anestesia combinada preserva la función intestinal disminuyendo la duración del ileo postoperatorio, no solo porque minimiza la administración de opiáceos intraoperatorios, sino también porque bloquea eficazmente el reflejo simpático segmentario al dolor postoperatorio.

5. La anestesia combinada como integrante de una terapia multimodal : permite una recuperación precoz del paciente, reduce la estancia media hospitalaria y mejora la calidad asistencial y abarata su coste.

BIBLIOGRAFIA

1. Cannon WM. Bodily changes in pain, hunger, fear and rage. Segunda edición. Boston: Charles T. Bradford Co, 1953.
2. Selye H. The stress of life. New York: Mc Graw-Hill Book Co, 1984
3. Moore FD. Bodily changes in surgical convalescence I. The normal sequelae: observations and interpretations. *Ann Surgery* 1953; 137: 289-293.
4. Egdahl RH. Pituitary-Adrenal response following trauma to the isolated leg. *Surgery* 1959; 46: 9-14.
5. Wilmore DW, Long JM, Mason AD, Pruitt BA. Stress in surgical patients as a neurophysiologic reflex response. *Surg Gynecol Obstet* 1976; 142: 257-262.
6. Bromage PR, Shibata HR, Willoughby HW. Influence of prolonged epidural blockade on blood sugar and cortisol responses to operations upon the upper part of the abdomen and the thorax. *Surg Gynecol Obstet* 1971; 132:1051-1054.
7. Engquist A, Brandt MR, Fernandes A, Kehlet H. The blocking effect of epidural analgesia on the adrenocortical and hyperglycaemic responses to surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1977; 21: 330-335.
8. Engquist A, Fog-Moller F, Christiansen C, Thode J. Influence of epidural analgesia on the catecholamine and cyclic AMP responses to surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1980; 24: 17-21.
9. Kehlet H. The stress response to anaesthesia and surgery: Release mechanisms and modifying factors. *Clinics in Anaesthesiology* 1984; 2: 315-339.
10. Hall GM, Desborough JP. Endocrine and metabolic responses to surgery and injury. Effects of anesthesia. En: Prys Roberts C, Brown BR, editores. *International Practice of Anaesthesia*. Oxford: Butterworth-Heinemann. 1996; 79: 1-11.
11. Clarke RSJ. The hyperglycaemic response to different types of surgery and anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia* 1970; 42: 45-48.
12. Clarke RSJ, Johnson H, Sheridan B. The influence of anaesthesia and surgery on plasma cortisol, insulin and free fatty acids. *British Journal of Anaesthesia* 1970; 42: 295-299.
13. Traynor C, Hall GM. Endocrine and metabolic changes during surgery: Anesthetic implications. *British Journal of Anaesthesia* 1981; 53: 153-160.

14. Weissman C. The metabolic response to stress: An overview and update. *Anesthesiology* 1990; 73: 380-327.
15. George JM, Reier GE, Lanese RR, Rower JM. Morphine anaesthesia blocks cortisol and growth hormone response to surgical stress in humans. *Journal Clin. Endocrinol Metab* 1974; 38: 736-742.
16. Stanley TH, Berman L, Green O, Robertson DH, Roizen L. Fentanyl-oxygen anesthesia for coronary artery surgery: Plasma catecholamine and cortisol responses. *Anesthesiology* 1979; 51: S139-S142.
17. Hall GM, Young C, Holdcroft A, Alaghband-Zadeh J. Substrate mobilisation during surgery. *Anaesthesia* 1978; 33:924-927.
18. Ronzoni G, Carli F. La risposta ormonale e metabolica al trauma: Fisiopatologia e modulazione terapeutica. *Minerva Anestesiologica* 1992; 58: 323-346.
19. Hall GM, Ali W. The stress response and its modification by regional anesthesia. *Anesthesia* 1998; 53 Supp 2: 10-12.
20. Reisine T. neurohumoral aspects of ACTH release. *Hospital Practice* 1988; 23: 77-96.
21. Rivero P, Launo C, Bonilauri C, Faraldi E, Federici E, Napoleone M, Palermo S, Alpa E. Livelli ematici de cortisolo e prolattina. Indici del grado di protezione dallo stress chirurgico?. *Minerva Anestesiologica* 1992; 58: 1315-1317.
22. Pera C. La respuesta biológica a la agresión accidental y quirúrgica. En Pera C, editor. *Tratado de cirugía*. Barcelona: Salvat ed., 1985; 55-62.
23. Derbyshire DR, Smith G. Sympathoadrenal responses to anaesthesia and surgery. *British Journal of Anaesthesia* 1984; 56: 725-739.
24. Kopin IJ. Catecholamines, adrenal hormones and stress. En: *Endocrinology*. Krieger DT. Sinauer Associates, Inc. Massachussetts; 1987: 159-166.
25. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *New England Journal of Medicine* 1995; 332: 1351-1362.
26. Chalmers DJ. El problema de la consciencia. *Investigación y Ciencia* 1996; Feb: 60-67.
27. Besedovsky HO, del Rey A. Immune-neuroendocrine circuits: Integrative role of cytokines. *Frontiers in Neuroendocrinology* 1992; 13: 61-65.

28. Long CNH. Relations of cholesterol and ascorbic acid to secretion of the adrenal cortex. *Recent. Prog. Horm. Res.* 1946; 1: 99-103.
29. Barton RN, Stoner HB. Why does a high cortisol concentration persist after fracture of the femoral neck in the elderly?. *Circulatory Shock* 1987; 21: 292-298
30. McIntosh TK, Lothrop DA, Lee A, Jackson BT, Nabseth D, Egdahl RH. Circadian rhythm of cortisol is altered in postsurgical patients. *J Clin Endocrinol Met* 1981; 53: 117-122.
31. Barton RN, Passingham BJ. Effect of binding to plasma proteins on the integration of plasma cortisol concentrations after accidental injury. *Clin. Sci* 1981; 61: 399-405.
32. Rizza RA, Mandarino JL, Gerich JE. Cortisol induced insulin resistance in man: Impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a post receptor defect if insulin action. *Journal Clinical Endocrinol. Metab.* 1982; 54: 131-138.
33. Simmons PS, Miles JM, Gerich JE, Haymond MW. Increased proteolysis: An effect of increases in plasma cortisol within the physiologic range. *Journal of Clinical Investigation* 1984; 73: 412-420.
34. Brown AD, Wallace P, Breachtel G. In vivo regulation of non-insulin mediated and insulin mediated glucose uptake by cortisol. *Diabetes* 1987; 36: 1230-1237.
35. Ingle DJ. Effects of Jensen tumor on pancreatic diabetes in nonadrenalectomized and adrenalectomized rats. *Proc Soc Exp Biology Medical.* 1965; 120: 225-228.
36. Lilly MP, Engeland WC, Gann DS. Responses of cortisol secretion to repeated hemorrhage in the anesthetized dog. *Endocrinology* 1983; 112: 681-688.
37. Parker RC, Baxter CR. Divergence in adrenal steroid secretory pattern after thermal injury in adult patients. *J Trauma* 1985; 25: 508-510.
38. Woolfe PD, Hamill RW, McDonald JV, Lee LA, Kelly M. Transient hypogonadotropia hipogonadism caused by critical illness. *J Clin Endocrinol Met* 1985; 66: 444-450.
39. Gebhart SSP, Walitt NB, Clark RV, Umplerrez G, Sgoutas D. Reversible impairment of gonadotropin secretion in critical illness. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1637-1641.
40. Oyama T, Wakayama S. The endocrine responses to general anesthesia. *Int Anesthesiol Clin.* 1988; 26: 176-81.

41. De Souza EB, Van Loon GR. Differential plasma beta-endorphin, beta-lipotropin and adrenocorticotropin responses to stress in rats. *Endocrinology* 1985; 116: 1577-1586.
42. Thoren L. General metabolic response to trauma including pain influence. *Acta Anaesthesiol Scand* 1974; Suppl 55: 9-12.
43. Kehlet H. Surgical stress. En : Kinney JM, Tucker HN, editores. *Physiology, Stress and Malnutrition*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; 18-39.
44. Sterling K. Thyroid hormone action at the cell level. *N Engl J Med* 1979; 300:117-173.
45. Chernow B, Alexander HR, Smallridge RC, Thompson WR, Cook D, Beardsley D, y cols. Hormonal response to graded surgical stress. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1273-1278.
46. Becker RA, Wilmore DW, Free T4, free T3 and reverse T3 in critically ill, terminally injured patients. *J Trauma* 1980; 20: 713-722.
47. Silberman H, Eisenberg D, Ryan J, Sholfer R, Niland J, Kaptein E, y cols. The relations of thyroid indices in the critically ill patient to prognosis and nutritional factors. *Surg Gynecol Obstet* 1988; 166:223-238.
48. Philips RH, Valente WA, Caplan ES, Connor TB, Wiswell JG. Circulating thyroid hormone changes in acute trauma: prognostic implications for clinical outcome. *J Trauma* 1984; 24: 116-119.
49. Ward HC, Halliday D, Sim AJW. Protein and energy metabolism with biosynthetic human growth hormone after gastrointestinal surgery. *Ann Surg* 1983; 206: 56-61.
50. Blackman MR. Pituitary hormones and aging. *Endocrinol Metab Clin* 1987; 16: 981-994.
51. Rodriguez E, Meizoso MJ, Garabal M, Fernandez MP, Rodriguez-Beyan L, Belmonte A. Efectos de la estimulación nerviosa transcutánea sobre las concentraciones en plasma y LCR de beta-endorfina y plasmáticas de ACTH, cortisol y prolactina en mujeres histerectomizadas con dolor postoperatorio. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1992; 39: 6-9.
52. Donnerer J, Lembeck F. Different control of adrenocorticotropin-corticosterone response and of prolactin secretion during cold stress, anesthesia, surgery and nicotine injection in the rat. Involvement of capsaicin-sensitive sensory neurones. *Endocrinology* 1990; 129: 921-926.
53. Guillmen R, Vargo T. Beta-endorphin and adrenocorticotropin are secreted concomitantly by the pituitary gland. *Science* 1977; 197: 1367-1378.

54. Feldman M, Kiser RS. Beta-endorphin and the endocrine pancreas. *N Engl J Med* 1983; 308: 350-357.
55. Levy EM, McInthosh T. Elevation of circulatory beta-endorphin levels with concomitant depression of immune parameters after traumatic injury. *J Trauma* 1986; 26: 246-252.
56. Mouk TG, Mueller M, White PF. Treatment of stress response during balanced anesthesia. *Anesthesiology* 1992; 76: 39-45.
57. Kjaer A, Knigge U, Bach FW, Warberg J. Histamine and stress induced secretion of ACTH and beta-endorphine: Involvement of corticotropin releasing hormone and vasopresin. *Neuroendocrinology* 1992 Sept; 56: 419-428.
58. Bie P. Osmoreceptors, vasopressin and control of renal water excretion. *Physiol Rev* 1980; 60: 961-967.
59. Cowley AW, Quitlen FW, Skelton MM. Role of vasopressin in cardiovascular regulation. *Fed Proc.* 1983; 42: 3170-3178.
60. Share L. Role of vasopressin in cardiovascular regulation. *Physiol Rev* 1988; 68: 1248-1284.
61. Cochrane JPS, Forsling ML. Arginine vasopressin release following surgical operations. *British Journal of Surgery* 1981; 68: 209-217.
62. Farrar MW. Neuroendocrine and inflammatory aspects of surgery: do they affect outcome? *Eur J Anaesthesiol* 1998 Nov; 15: 736-737.
63. Mc Bride WT. Immunomodulation: an important concept in modern anesthesia. *Anaesthesia* 1996 May; 51: 465-473.
64. Lefer AM. Eicosanoids as mediators of ischemia and shock. *Fed Proc* 1985; 44: 275-283.
65. Blalock JE. A molecular basis for bidirectional communication between the immune and neuroendocrine systems. *Physiol Rev* 1989; 69: 1-5.
66. Bauer M. Anesthesia and perioperative immune function. *Anaesthesist* 1998 Jul; 47: 538-556. (Abstract en ingles de un articulo originalmente en aleman).
67. De Jongh RF. The influence of anaesthetic techniques and type of delivery on peripartum serum interleukin-6 concentrations. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997 Aug; 41: 853-860.
68. Naito Y, Tamai S, Shigu K, Shindo K, Matsui . Responses of plasma adrenocorticotrophic hormone, cortisol, and cytokines during and after upper abdominal surgery. *Anesthesiology* 1992; 77: 426-431.

69. Myers A, Uotila P. The eicosanoids: prostaglandins, thromboxane, and leukotrienes. En: DeGroot LJ editor. *Endocrinology*, segunda ed. Philadelphia: Saunders, 1989; 2480-2499.
70. Aasen AO, Smith-Erichsen N. Plasma kallikrein-kinin system in septicemia. *Arch Surg* 1983; 118: 343-346.
71. Regoli D, Barabe J y cols. Pharmacology of bradykinin and related kinins. *Pharmacol Rev* 1980; 32: 1-10.
72. Roberts LJ, Oates JA. Disorders of vasodilator hormones: the carcinoid syndrome and mastocytosis. En Wilson JD, Foster DW, editores. *Williams textbook of endocrinology*, 8ª edición. Philadelphia: WB Saunders 1992; Capítulo 35.
73. Nagy S, Nagy A. Histamine level changes in the plasma and tissues in hemorrhagic shock. *Cir Shock* 1986; 18: 227,235.
74. Anggard EE. The endothelium, the body's largest endocrine gland? *J Endocrinology* 1990; 127: 371-383.
75. Moncada S, Palmer RM. Biosynthesis of nitric oxide from L-Arginine. A pathway for the regulation of cell function and communication. *Biochem Pharmacol* 1989; 38: 1709-1713.
76. Wallace P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* 1989; 2: 997-1000.
77. Ochoa JB, Udekwu AO. Nitrogen oxide levels in patients after trauma and during sepsis. *Ann Surgery* 1991; 214 : 621-629.
78. Koller J, Mair P, Wieser C, Pomaroli A, Pushendorf B, Herold M. Endothelium and big endothelin concentrations in injured patients. *N Engl J Med* 1991; 325: 1518-1529.
79. Bussolino E, Camussi G, Aglietta M, Braquet P, Bosia A, Pescarmona G y cols. Human endothelial cells are targets for platelet-activating factor. *J Immunol* 1987; 139: 2439-2446.
80. Stewart JM, Gewitz MH, Clark BJ, Seligman KP, Romano A, Zeballos GA y cols. The role of vasopressin and atrial natriuretic factor in postoperative fluid retention after the Fontan procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 102: 821-828.
81. Lindquist S, Craig EA. The heat-shock proteins. *Annu Rev Genet* 1988; 22: 631-677. Revisión.
82. Haglund U, Gerdin B. Oxygen-free radicals and circulatory shock. *Circ Shock* 1991; 34: 405-414.
83. Deith EA, Bridges W, Baker J, Ma JW, Ma L, Grisham MB y cols. Hemorrhagic shock, induced bacterial translocation is reduced by

- xanthine oxidase inhibition or activation. *Surgery* 1988; 104: 191-198.
84. Claybaugh JR, Share L. Vasopressin, renin and cardiovascular responses to continuous slow hemorrhage. *Am J Physiol* 1973; 224: 519-529.
 85. Bereiter DA, Zaid AM, Gann DS. Adrenocorticotropin response to graded blood loss in the cat. *American J. Physiology* 1984; 247: E398.
 86. Taylor PM. Effects of hypoxia on endocrine and metabolic responses to anaesthesia in ponies. *Res Vet Sci* 1999; 66: 39-44.
 87. Giussani DA, Riquelme RA, Sanhueza EM, Hanson MA, Blanco CE, Llanos AJ. Adrenergic and vasopressinergic contributions to the cardiovascular response to acute hypoxaemia in the llama fetus. *J Physiol* 1999 Feb; 515: 233-241.
 88. Ricci V, Dalpane A, Lolli E, Sangiorgi A, Staffa C, Zanardi V, Guerrini P. Operative Stress and neuroendocrine changes: Influence of anxiety, pain and drugs. *Minerva Med* 1995; 86: 81-87.
 89. Gennarelli G, Holte J, Stridsberg M, Lundqvist U, Massobrio M, Backstrom T y cols. Response of the pituitary-adrenal axis to hypoglycemic stress in women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 76-81.
 90. Gennarelli G, Holte J, Stridsberg M, Niklasson F, Berne C, Blackstrom T. The counterregulatory response to hypoglycaemia in women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol Metab* 1997; 46: 167-174.
 91. Pipeleers DG, Schuit FC, in't Veld PA, Maes E, Hooghe- Peters EL y cols. Interplay of nutrients and hormones in the regulation of insulin release. *Endocrinology* 1985; 117: 824-833.
 92. Mitchell I, Bihari D. Glutamine-enriched enteral nutrition in patients with multiple trauma. *Lancet* 1998; 352: 1553-1555.
 93. Taggart DP, Fraser WD, Borland WW, Shenkin A, Wheatley DJ. Hypothermia and the stress response to cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Surg* 1989; 3: 359-364.
 94. Kehlet H. Postoperative pain relief: What is the issue?. *British Journal of Anaesthesia* 1994; 72: 365-368.
 95. Kehlet H. Acute pain control and accelerated postoperative surgical recovery. *Surg Clin of North Am* 1999; 79: 431-443.
 96. Kehlet H, Dahl JB. The value of multimodal or balanced analgesia in postoperative pain treatment. *Anesthesia Analgesia* 1993; 77: 1048-1056.

97. Kehlet H, Ferrante M: Postoperative pain. En: WilmoreDW, Cheung LY, Harken AH y cols editores. Care of the surgical patient. New York: Science America, Inc. 1995; 1-25.
98. Kehlet H. Multi-modal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. British Journal of Anaesthesia 1997; 78:606-617.
99. Kehlet H. Modification of responses to surgery by neural blockade: Clinical implications. En: Cousins MJ, Bridenbaugh PO, editores. Neural blockade in clinical anesthesia and management of pain. Philadelphia: JB Lippincott, 1988; 129-143.
100. Kehlet H. Manipulation of the metabolic response in clinical practice. World J Surg 2000; 24: 690-695.
101. Kehlet H, Rung GW, Callesen T. Postoperative opioid analgesia: A time for a reconsideration? J Clin Anesth 1996; 8: 441-448.
102. Webster NR. Opioids and the immune system. British Journal of Anaesthesia 1998; 81: 835-842.
103. Kehlet H, Mogensen T. Hospital stay of two days after open sigmoidectomy with a multimodal rehabilitation programme. British Journal of Surgery 1999; 86: 227-230.
104. Watcha MF, White TF. Postoperative nausea and vomiting: It's etiology, treatment and prevention. Anesthesiology 1992; 77: 162-170.
105. Steinbrook RA. Epidural anesthesia and gastrointestinal motility. Anesth Analg 1998; 86: 837-841.
106. Liu SS, Carpenter RL, Mackey DC, Thielby RC, Rupp SM, Shine TS y cols. Effects of perioperative analgesic technique on rate of recovery after colon surgery. Anesthesiology 1995; 83: 757-765.
107. Udassin R, Eimerl D, Schiffman J, Haskel Y. Epidural Anesthesia accelerates the recovery of postischemic bowel motility in the rat. Anesthesiology 1994; 80: 832-836.
108. Wattwil M. Postoperative pain relief and gastrointestinal motility. Acta Chir Scand 1988; Supp 550: 140-145.
109. Jayr C, Thomas H, Rey A, Farahat F, Lasser P, Bourgain JL. Postoperative pulmonary complications: Epidural analgesia using bupivacaine and opioids vs parenteral opioids. Anesthesiology 1993; 78: 666-676.
110. Ballantyne JC, Carr DB, deFerrati S. The comparative effects of postoperative anagesia therapies on pulmonary outcome: cumulative meta-analyses of randomized, controlled trials. Anesth Analg 1998; 86: 598-618.

111. Rosenberg J, Kehlet H. Hypoxaemia in the general surgical ward. En: Kinney JM, Tucker HN, editores. *Physiology, Stress and Malnutrition*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997; 183-197.
112. Stanley TH, Berman L, Green O, Robertson D. Plasma catecholamine and cortisol responses to fentanyl-oxygen anesthetic for coronary artery operations. *Anesthesiology* 1980; 53: 250-253.
113. Kehlet H. Epidural analgesia and the endocrine-metabolic response to surgery. Update and perspectives. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984; 28: 125-127.
114. Birch K, Jörgensen J, Charaemmer-Jörgensen B, Kehlet H. Effect of IV lignocaine on pain and the endocrine metabolic responses after surgery. *Br J Anaesth* 1987; 59: 721-724.
115. Nilson A. Autonomic and hormonal responses after the use of midazolam and flumazenil. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 51-54.
116. Pippings Köld K, Lehtinen AM, Laatikainen T, Hänninen H, Korttila A. The effect of orally administered diazepam and midazolam on plasma Beta-endorphin, ACTH and preoperative anxiety. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35: 175-180.
117. Nyakas C, Van Oortmerssen GA, Prins AJA, de Reuiter AJH, Scheinink AJW, Steffens AB. Neuroendocrine states and behavioral and physiological stress responses. *Prog Brain Res* 1987; 72: 57-70.
118. Murat L, Walker J, Esteve C, Nahoolk K, Saint-Maurice C. Effect of lumbar epidural anesthesia on plasma cortisol levels in children. *Can J Anaesth* 1988; 35: 20-24.
119. Moore CM, Desboroug JP, Powell H, Burrin JM, Hall MG. Effects of extradural anaesthesia in interleukin-G and acute phase response to surgery. *Br J Anaesth* 1994; 72: 272-279.
120. Richardson J Sabaratnam S, Shah RD. Neuroendocrine response to mid and upper abdominal surgery (letter). *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 433-434.
121. Oliva O Diminno RM, Di Florio E, Iuliano P, Mocerino C, Biancogiglio IG. Confronto della risposta endocrina allo stress tra due tecniche anestesiolgiche: inalatoria ed endovenosa. *Minerva Anesthesiol* 1990; 56: 695-698.
122. Frieling B, Brandt L. The influence of inhalation anesthetics on human plasma cortisol without superimposing surgical stress. *Anesthesiology* 1985; 63: 288-291.

123. Tandonnet F, Bourgain JL, Mcgeck, Comoy E, Truffa-Bachi J. Hemodynamic and catecholamine response to isoflurane vs droperidol in complement to fentanyl anaesthetic. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35: 123-128.
124. Biebuyck JF. The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology* 1990; 73: 308-327.
125. Liu SS, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia. *Anesthesiology* 1995; 82: 1474-1506.
126. Kataja K. Thoracolumbar epidural anesthesia and isoflurane to prevent hypertension and tachycardia in patients undergoing abdominal aortic surgery. *European Journal of Anesthesiology* 1991; 8: 427-436.
127. Baron JF, Coriat P, Mundler O, Fauchet M, Bousseau D, Viars P. Left ventricular global and regional function during lumbar epidural anesthesia in patients with and without angina pectoris. *Anesthesiology* 1987; 66: 621-627.
128. Katz S, Reiten P, Kohl R. The use of epidural anesthesia and analgesia in aortic surgery. *The American Surgeon* 1992; 58: 470-473.
129. Baron JF, Bertrand M, Barre E, Godet G. Combined Epidural and General anesthesia vs General anesthesia for abdominal aortic surgery. *Anesthesiology* 1991; 75: 611-618.
130. Hole A. Pre and postoperative monocyte and lymphocyte functions. Effects of sera from patients operated under general or epidural anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984; 28: 287-291.
131. Yeager MP, Glass DD, Neff RK, Brink-Johnson T. Epidural anesthesia and analgesia in high risk surgical patients. *Anesthesiology* 1987; 66: 729-736.
132. Shirasaka C, Tsuji H, Asoh T, Takeuchi Y. Role of the splanchnic nerves in endocrine and metabolic response to abdominal surgery. *Br J Surg* 1986; 73: 142-145.
133. Scott NB, James K, Murphy M, Kehlet H. Continuous thoracic epidural analgesia vs combined spinal/thoracic epidural analgesia on pain, pulmonary function and the metabolic response following colonic resection. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 691-696.
134. Veroli P. Physiopathologie de l'association anesthésie péridurale-anesthésie générale. *Cah Anesthesiol* 1992; 40: 524-528.
135. Vollmar B, Habazettl H. Organ blood flow and microcirculation during inhalation anaesthetics. En: Peter K, Conzen P, editores.

Clinical Anesthesiology. Primera ed; Londres: Bailliere Tindall, 1993: 961-990.

136. Moiniche S, Hjortso NC, Blemmer T, Dahl JB, Kehlet H. Blood pressure and heart rate during orthostatic stress and walking with continuous postoperative thoracic epidural bupivacaine/morphine. *Acta Anaesthesiol. Scand* 1993; 37: 65-69.
137. Crawford ME, Moiniche S, Orbaek J, Bjerrum H, Kehlet H. Orthostatic hypotension during postoperative continuous thoracic epidural bupivacaine-morphine in patients undergoing abdominal surgery. *Anesth Analg* 1996; 83: 1028-1032.
138. Coriat P. Combined thoracic epidural Anesthesia and general anesthesia: Hemodynamic stability. *Acta Anaesthesiol. Scand* 1991; 35 Suppl 132: 95-98.
139. Temeck BK, Schafer PW, Park WY, Harmon JW. Epidural anesthesia in patients undergoing thoracic surgery. *Arch Surg* 1989; 124: 415-418.
140. Mason RA, Newton GB, Cassel W, Naneksha F, Giron F. Combined epidural and general anesthesia in aortic surgery. *J Cardiovasc Surg* 1990; 31: 442-447.
141. Reiz S, Haggmark S, Rydrall A, Ostman M. Beta-blockers and thoracic epidural analgesia. Cardioprotective and synergistic effects. *Acta Anaesthesiol. Scand* 1982 (Suppl); 76: 54-61.
142. Dauri M, Silvi MB, Del Grosso P, Turani F, Biancucci AM, Mariani L, Sabato AF. On line monitoring of SvO₂ during combined anesthesia. *Minerva Anestesiologica* 1991; 57: 730-731.
143. Naesh O, Hindberg F. Platelet activation in mayor surgical stress: influence of combined epidural and general anesthesia. *Acta Anaesthesiol. Scandinavica* 1994; 38: 820-825.
144. Saada M, Catoire P, Bonnet F, Delaunay L, Gormezano G, Macquin-Mavier I, Brun P. Effect of thoracic epidural anesthesia combined with general anesthesia on segmental wall motion assessed by transesophageal echocardiography. *Anesth Analg* 1992; 75: 329-335.
145. Kimmey MB, Silverstein FE. Diseases of the gastrointestinal track. En: Bonica JJ. The manatement of pain. Segunda edición. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990:1186-1213.
146. Covino BG, Scott DB. Consideraciones fisiológicas. En: Covino BG, Scott DB, editores. Manual de analgesia y anestesia epidurales. Barcelona: Salvat, 1988: 35-36.

147. Liem TH, Boojilh DJ, Hasenbosman N, Gielen MJM. Coronary artery bypass grafting using two different anesthetic techniques. Part I: Hemodynamic results. *J Cardiothorac Vasc Anesthesia* 1992; 6: 148-155.
148. Moiniche S, Dahl JB, Rosemberg J, Kehlet H. Colonic resection with early discharge after combined subarachnoid-epidural analgesia, preoperative glucocorticoids, and early postoperative mobilization and feeding in a pulmonary high risk patient. *Reg Anesth* 1994; 19: 352-356.
149. Nakayama M, Tsuchida H, Kanaya N, Namiki A. Effects of epidural anesthesia on the cardiovascular response to a rapid increase in isoflurane concentrations. *J Clin Anesth* 2000; 12: 14-18.
150. Baron JF, Decaux JA, Colot A, Edouard A. Influence of venous return on baroreflex control of heart rate during lumbar epidural anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1986; 64: 189-193.
151. Modig J, Karlstrom G. Intra and postoperative blood loss and haemodynamics in total hip replacement when performed under lumbar epidural vs general anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 1987; 4: 345-355.
152. Bressack MA, Raffin TA. Importance of venous return, venous resistance and mean circulatory pressure in the physiology and management of shock. *Chest* 1987; 92: 907-912.
153. Ginestal Gomez R. Monitorización hemodinámica invasiva: En: Caturla Such J, coordinador. *Monitorización del paciente grave*. Madrid: Internacional de ediciones y publicaciones SA, 1995: 115-152.
154. Henny CP, Odoom JA, Tencate H. Effects of extradural bupivacaine on the haemostatic system. *Br J Anaesth* 1986; 58: 301-305.
155. Dauphin A, Raymer KE, Stanton EB, Fuller HD. Comparison of general anesthesia with and without lumbar epidural for total hip arthroplasty: Effects of epidural block on hip arthroplasty. *J Clin Anesth* 1997; 9: 200-203.
156. Sharrock NE, Mineo R, Urguhart B, Salvati EA. The effect of two levels of hypotension on intraoperative blood loss during total hip arthroplasty performed under lumbar epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1993; 76: 580-584.
157. Hjortso NC. Effects of the extradural administration of local anesthetics. *Br J Anaesth* 1985; 57: 400-406.

158. Jensen M, Stokke D. Peroperative haemorrhage and epidural anaesthesia in mayor abdominal surgery. A retrospective study. *Acta Anaesthesiol. Scand* 1978; 22: 153-157.
159. Modig J. Beneficial effects on intraoperative and postoperative blood loss in total hip replacement when performed under lumbar epidural anesthesia. An explanatory study. *Acta Chir Scand* 1989; Suppl 550: 95-100, discusion 100-103.
160. Novis BK, Roizen MF, Aronson S, Thisted RA. Association of preoperative risk factors with postoperative acute renal failure. *Anesth Analg* 1994; 78: 143-149.
161. Prough DS. Perioperative management of acute renal failure. *Advances in Anesthesiology* 1988; 5: 129-172.
162. Aguilera Celorrio L. Fracaso Renal Agudo. *Rev. Española Anest Rean* 1990; 37: 103-108.
163. Byrick RJ, Rose DK. Pathophysiology and prevention of acute renal faliture. *Can J Anaesthesiol* 1990; 37: 457-467.
164. Mercatello A. Changes in renal function induced by anesthesia. *Ann Fr Anesth Reanim* 1990; 9: 507-524.
165. Suleiman MY, Passannante AN, Onder RL, Greene- Helms WF, Perretta SG. Ateration of renal blood flow during epidural anesthesia in normal subjects. *Anesth Analg* 1997 ; 84: 1076-1080.
166. Joris J, Ozaki M, Sessler DI, Hardy AF, Lamy M, McGuire J, Blanchard D, Schoeder M, Moayeri A. Epidural anesthesia impairs both central and peripheral thermoregulatory control during general anesthesia. *Anesthesiology* 1994; 80: 268-277.
167. Kehlet H. Balanced analgesia: a prerequisite for optimal recovery. *Br J Surg* 1998; 85: 3-4.
168. Kehlet H. The stress response to surgery. Release mecanisms and the role of pain to relief. *Acta Chir Scand* 1988; Suppl 550: 22-28.
169. Smeets HJ, Kievit J, Dulfer FT, Van Kleef JW. Endocrine-metabolic response to abdominal aortic surgery: Trial of general anesthesia versus general plus epidural anesthesia. *World J Surg* 1993; 17: 601-607.
170. Hagen C, Brandt MR, Kehlet H. Prolactin, LH, FSH, GH and cortisol response to surgery and the effect of epidural analgesia. *Acta Endocrinologica* 1980; 94: 151-154.

171. Khilnani P, Muñoz R, Salem M, Gelb C, David I, Chernov B. Hormonal responses to surgical stress in children. *J Pediatric Surg* 1993; 28: 1-4.
172. Zwarts SJ, Hasenbos MA, Gielen MJ, Kho HG. The effect of continuous epidural analgesia with sufentanyl and bupivacaine during and after thoracic surgery on the plasma cortisol concentration and pain relief. *Reg Anaesth* 1989; 14: 183-188.
173. Murat I, Walker J, Esteve C, Nahoul K, Saint-Maurice C. Effect of lumbar epidural anesthesia on plasma cortisol levels in children. *Can J Anaesth* 1988; 35: 20-24.
174. Rushen J, Schwarze N, Ladewig J, Foxcroft G. Opioid modulation of the effects of repeated stress on ACTH, cortisol, prolactin, and GH in pigs. *Physiol Behavior* 1989; 53: 923-928.
175. Brandt M, Kehlet H, Binder C, Hagen C, McNeilly AS. Effect of epidural analgesia on the endocrine response to surgery. *J Clin Endocrinol* 1976; 5: 107-110.
176. Sowers JR, Raj RP, Hershman JM, Carlson HE, McCallum RW. The effect of stressful diagnostic studies and surgery on anterior pituitary hormone release in man. *Acta Endocrinol* 1977; 86:25-30.
177. Adashi EY, Rebar RW, Ehara Naftolin F, Yen SSC. Impact of acute surgical stress on anterior pituitary function in female subjects. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 607-612.
178. Lehtinen AM, Hovorka J, Wildholm D. Modification of aspects of the endocrine response to tracheal intubation by lignocaine, halothane and thiopentone. *Br J Anaesth* 1984; 56: 239-245.
179. MacFarlane IA, Rosin MD. Galactorrhea following surgical procedures to the chest wall: the role of prolactin. *Postgrad Med J* 1980; 56: 23-25.
180. Lindh A, Carlstrom K, Eklund J, Wilking N. Serum steroids and prolactin during and after major surgical trauma. *Acta Anaesthesiol. Scand* 1992; 36: 119-124.
181. Bellmann O, Stoekel H. The influence of anaesthesia on prolactin secretion in man. In: Stoekel H, Oyama T, editores. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 1980: 101-111.
182. Bertolini F, Gjonovich A, Sattin G, Lunghi F, Lunghi M, Di Franco R. Modificazioni ormonali in corso di stress chirurgico. Confronto fra anestesia isofluranica, NLA, propofol. *Minerva Anestesiologica* 1992; 58: 91-94.

183. Crozier TA, Müller JE, Quittkat D, Sydow M, Wuttke W, Kettler D. Effect of anaesthesia on the cytokine and endocrine responses to abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1994; 72: 280-285.
184. Salomaki TE, Leppaluoto J, Laitinen JO, Vuolteenho O, Nuutinen LS. Epidural vs intravenous fentanyl for reducing hormonal, metabolic, and physiologic responses after thoracotomy. *Anesthesiology* 1993;79: 672-679.
185. Faraldi C, Federichi M, Napoleone M, Palermo S, Alpa E. Livelli ematici di cortisolo e prolattina. Indici del grado di protezione dallo stress chirurgico? *Minerva Anestesiol* 1992; 58: 1317-1319. Discussion.
186. Deuss U, Dietrich J, Daulen D, Frey K, Spangenberger W, Allolio B. The Stress response to laparoscopic cholecystectomy: Investigation of endocrine parameters. *Endoscopy* 1994; 26: 235-238.
187. Carey LC. Growth hormone and adrenal cortical response to shock and trauma in the human. *Ann Surg* 1971; 174:451-458.
188. Frayn KN, Price DA, Maycock PF, Carroll SM. Plasma somatomedin activity after injury in man and its relationship to other hormonal and metabolic changes. *Clin Endocrinology* 1984; 20: 179-187.
189. Segawa H, Mori K, Kasai K, Fukata J, Nakan K. The role of phrenic nerves in stress response in upper abdominal surgery. *Anesth Analg* 1996; 82: 1215-1224.
190. Borgia ML, Piccardo A, Aragona P, Domenci R, Reale G, Altissimi C, Pinto G. Plasma levels of beta-endorphins and ACTH in labor with continuous peridural analgesia. *Minerva Anestesiol* 1996; 62: 183-186.
191. Ramanathan J, Coleman P, Sibai B. Anesthetic modification of hemodynamic and neuroendocrine stress response to cesarean delivery in women with severe preeclampsia. *Anesth Analg* 1991; 73: 772-779.
192. Caba F, Echevarria H, Guerrero JM, Rodriguez R. Comparación de los cambios de las concentraciones plasmáticas de ACTH y beta-endorfinas en colecistectomía bajo anestesia general y anestesia general más epidural. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1995; 42: 364-368.
193. Furuya K, Shimizu R, Hirabayashi Y, Ishii R, Fukuda H. Stress hormone responses to major intraabdominal surgery during and immediately after sevoflurane-nitrous oxide anaesthesia in elderly patients. *Can J Anaesth* 1993; 40: 435-439.

194. Uldesman R, Norton JA, Jelenich SE, Goldstein DS, Linehan WM, Loriaux DL, Chrousos GP. Responses of the hypothalamic-pituitary-adrenal and renin-angiotensin axes and the sympathetic system during controlled surgical and anesthetic stress. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 986-994.
195. Wolf AR, Eyres RL, Laussen PC, Edwards J, Stanle IJ, Rowe P, Simon L. Effect of extradural analgesia on stress responses to abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1993; 70: 654-660.
196. Bickel U, Wregand-Lohnert C, Fleishmann JW, Heinemeyer G, Kewitz H, Dennhardt R, Voigt K. Different modulation of the perioperative stress hormone response under neurolepto-anaesthesia or enflurane for cholecystectomy. *Horm Metabol Res* 1991; 23: 178-184.
197. Salerno R, Forti G, Busoni P, Casedio C. Effects of surgery and general or epidural anesthesia on plasma levels of cortisol, growth hormone and prolactin in infants under one year of age. *J Endocrinology Invest* 1989; 12: 617-621.
198. Dahl JB, Rosenberg J, Kehlet H. Effect of thoracic epidural etidocaine 1.5% on somatosensory evoked potentials, cortisol and glucose during cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 378-382.
199. Kehlet H, Brandt MR, Rem J. Role of neurogenic stimuli in mediating the endocrine-metabolic response to surgery. *J Parent Nutr* 1980; 4: 152-160.
200. Filippucci G, Racanelli L, Parodi A, Salmeri D, Bindi ML. Risposta neuroendocrina in chirurgia: confronto fra anestesia inalatoria ed anestesia endovenosa. *Minerva Anesthesiol* 1994; 60: 675-680.
201. Rutberg H, Hakanson E, Anderberg B, Jorfeldt L, Martensson J, Schildt B. Effects of the extradural administration of morphine or bupivacaine, on the endocrine response to upper abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1984; 56: 233-238.
202. Jakeways MSR, Mitchell V, Hashim JA, Chadwick SJ, Shenkin A. Metabolic and inflammatory responses after open or laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1994; 81: 127-131.
203. Kehlet H. Postoperative pain. En: Wilmore DW, Brennan M, Harken A, editors. *Care of the surgical patient*. New York: Scientific American Inc., 1988; 12: 1-12.
204. Kehlet H. Surgical Stress: the role of pain and analgesia. *Br J Anaesth* 1989; 63: 189-195.

205. Lund C, Mogensen T, Hjortso NC, Kehlet H. Systemic morphine enhances spread of sensory analgesia during postoperative epidural bupivacaine infusion. *Lancet* 1985; 2: 1156-1157.
206. Badner NH, Komar WE. Bupivacaine 0.1% does not improve postoperative epidural fentanyl analgesia after abdominal or thoracic surgery. *Can J Anaesth* 1992; 39: 330-336.
207. George KA, Wright PMC, Chisakuta A. Continuous thoracic epidural fentanyl for post-thoracotomy pain relief: with or without bupivacaine? *Anaesthesia* 1991; 46: 732-736.
208. Mourisse J, Hasenbos MA, Gielen MJM. Epidural bupivacaine, sufentanyl or the combination for post-thoracotomy pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 1992; 36: 70-74.
209. Dahl JB, Rosengerg J, Hansen BL. Differential analgesic Effects of low dose epidural morphine and morphine-bupivacaine at rest and during mobilization after mayor abdominal surgery. *Anesth Analg* 1992; 74: 362-365.
210. Cullen ML, Staren ED, El-Ganzouri A. Continuous epidural infusion for analgesia after major abdominal operations: a randomized prospective double blind study. *Surgery* 1985; 98: 718-728.
211. Logas WG, El-Baz N, El-Gazouri A. Continuous thoracic epidural analgesia for postoperative pain relief following thoracotomy: a randomized prospective study. *Anesthesiology* 1987; 67: 787-791.
212. Badner NH, Reimer EJ, Komar WE, Moote CA. Low dose bupivacaine does not improve postoperative epidural fentanyl analgesia in orthopedic patients. *Anesth Analg* 1991; 72: 337-341.
213. Asantila R, Eklund P, Rosenberg PH. Continuous epidural infusion of bupivacaine and morphine for postoperative analgesia after hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35: 513-517.
214. George KA, Chisakuta A, Gamble JAS, Browne GA. Thoracic epidural infusion for postoperative pain relief following abdominal aortic surgery: bupivacaine, fentanyl or a mixture of both? *Anaesthesia* 1992; 47: 388-394.
215. Hjortso NC, Lund C, Mogensen T. Epidural morphine improves pain relief and maintains sensory analgesia during continuous epidural bupivacaine after abdominal surgery. *Anesth Analg* 1986; 65: 1033-1036.
216. Scott NB, Mogensen T, Bigler D. Continuous thoracic extradural 0.5% bupivacaine with or without morphine. Effects on quality of

- blockade, lung function and the surgical stress response. *Br J Anaesth* 1989; 62: 253-257.
217. Lee A, Simpson D, Withfield A, Scott DB. Postoperative analgesia by continuous extradural infusion of bupivacaine and diamorphine. *Br J Anaesth* 1988; 60: 845-850.
 218. Patrick JA, Meyer-Witing M, Reynolds F. Lumbar epidural diamorphine following thoracic surgery, a comparison of infusion and bolus administration. *Anaesthesia* 1991; 46: 85-89.
 219. Sharar SR, Ready LB, Ross BK. A comparison of postcesarean epidural morphine and analgesia by single injection and by continuous infusion. *Reg Anesth* 1991; 16: 232-235.
 220. Bowler GMR, Wildsmith JA, Scott DB. Epidural administration of local anesthetics. En: Cousins MJ, Phillips GD, editores. *Acute pain management*. New York: Churchill Livingstone 1986: 187-236.
 221. Livingston E, Passaro E. Postoperative ileus. *Dig Dis Sci* 1990; 35: 121-132.
 222. Graver JN, Schulte WJ, Condom RE, Cowles VE: Relationship of duration of postoperative ileus to extent and site of operative dissection. *Surgery* 1982; 92: 87-92.
 223. Condon RE, Cowles V, Ekbom GA, Shulte WJ, Hess G: Effects of halothane, enflurane and nitrous oxide on colon motility. *Surgery* 1987; 101: 81-85.
 224. Furness J. Costa M. Adynamic ileus; its pathogenesis and treatment. *Med Biol* 1974; 52: 82-89.
 225. Tweedle D, Nightingale P. Anesthesia and gastrointestinal motility. *Acta Chir Scand* 1988; Suppl 550: 131-139.
 226. Riwar A, Schar B, Grotzinger U. Effect of continuous postoperative analgesia with epidural bupivacaine on intestinal motility following colorectal resection. *Helv Chir Acta* 1992; 58: 729-733.
 227. Scheinin B, Asantila R, Orko R. The effect of bupivacaine and morphine on pain and bowel function after colonic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987; 31: 161-164.
 228. Ahn H, Bronge A, Johansson K. Effects of continuous postoperative epidural analgesia on intestinal motility. *Br J Surg* 1988; 75: 1176-1178.

229. Wattwil M, Thoren T, Hennerdal S, Garvill JE. Epidural analgesia with bupivacaine reduces postoperative paralytic ileus after hysterectomy. *Anesth Analg* 1989; 68:353-358.
230. Bredmann R, Herden HN, Teichmann W. Epidural analgesia in colonic surgery results of a randomized prospective study. *Br J Surg* 1990; 77: 638-642.
231. Ryan P, Schweitzer S, Collopy B. Combined epidural and general anesthesia vs general anesthesia in patients having colon and rectal anastomoses. *Acta Chir Scand* 1988; Suppl 550: 146-151.
232. Kehlet H. The surgical stress response: Does endoscopic surgery confer an advantage? *World J Surg* 1999; 23: 801-805.
233. Vittimberga FJ, Foley DP, Meyers WC, Callery MP. Laparoscopic surgery and the systemic immune response. *Ann Surg* 1998; 227: 326-235.
234. Moiniche S, Bulow S, Hesselfeldt P. Convalescence and hospital stay after colonic surgery with balanced analgesia, early oral feeding and enforced mobilization. *Eur J Surg* 1995; 161: 283-288.
235. Basse L, Hjort Jakobsen D, Billesbolle P, Werner M, Kehlet H. A clinical pathway to accelerate recovery after colonic resection. *Ann Surg* 2000; 232: 51-57.
236. Brodner G, Pogatzki E, Van Aken H, Buerkle H, Goeters C, Schulzki C, Nottberg H, Mertes N. A multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation in patients undergoing abdominothoracic esophagectomy. *Anesth Analg* 1998; 86: 228-234.
237. Bardram L, Funch-Jensen P, Jensen P, Crawford ME, Kehlet H. Recovery after laparoscopic colonic surgery with epidural analgesia and early oral nutrition and mobilisation. *The Lancet* 1995; 345:763-764.