

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

**ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES
NEUROENDOCRINAS Y METABOLICAS
PRODUCIDAS POR EL ESTRES ANESTESICO-
QUIRURGICO EN TRAUMATOLOGIA GERIATRICA.**

MARIA TERESA PEREZ MENCIA

Madrid, 1994

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

**ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES
NEUROENDOCRINAS Y METABOLICAS
PRODUCIDAS POR EL ESTRES ANESTESICO-
QUIRURGICO EN TRAUMATOLOGIA GERIATRICA.**

Tesis Doctoral realizada por:

MARIA TERESA PEREZ MENCIA

Directora: **Dra. CARMEN GASCO GARCIA**

Profesor Titular de Anestesiología y Reanimación

MADRID, 1994

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

Dña. CARMEN GASCO GARCIA PROFESOR TITULAR DE ANESTESIOLOGIA Y REANIMACION DE LA FACULTAD DE ODONTOLOGIA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

TIENE A BIEN INFORMAR:

Que el trabajo de investigación presentado por Dña. M^a TERESA PEREZ MENCIA titulado: "Estudio de las alteraciones neuroendocrinas y metabólicas producidas por el estrés anestésico-quirúrgico en traumatología geriátrica" ha sido realizado bajo su dirección y tutela reúne los requisitos necesarios para ser presentado y defendido y optar al grado de Doctor en Medicina.

Madrid, 6 de Julio de 1994

V.º B.º
EL TUTOR (2)

El Director de la Tesis

Fdo.: _____

(fecha y firma)

D.N.I.:

Fdo.: Carmen GASCO GARCIA

(fecha y firma)

D.N.I.: 2476067

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

EL CONSEJO DEL DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

INFORMA:

Favorablemente la presentación a trámite, defensa y exposición del trabajo de investigación de Dña. M^a TERESA PEREZ MENCIA dirigido por la Dra. Carmen Gasco García, Profesor Titular de este Departamento, para que sea considerado como Tesis Doctoral.

Madrid, 6 de Julio de 1994

Fecha reunión
Consejo Departamento

06-07-94

El Director del Departamento

Fdo.: Prof. P. LORENZO

(fecha y firma)

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

Debo expresar mi agradecimiento a todas las personas que me ayudaron a realizar esta tesis y especialmente:

A la Profesora Gasco, porque sin su dirección, ayuda y paciencia no hubiera sido posible la finalización de este trabajo.

A todos los compañeros del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital de Móstoles.

A la Dra. Alsasua, Dra. Picaporte, Dra. Grande y Dra. Martínez por su inestimable colaboración.

A la Dra. Rosa Zueras, amiga y compañera por su ayuda.

De manera especial, a todo el personal de Reanimación del Hospital de Móstoles, porque sin su colaboración no hubiera podido realizarse este trabajo.

Al Profesor Dr. Miguel Sánchez y a D. César de Dios por su colaboración.

Al Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la UCM por su ayuda.

Al FIS por la financiación del proyecto de investigación.

A José Luis, por todo.

INDICE

I.-INTRODUCCIÓN	1
I.1.-RESPUESTA METABÓLICA AL ESTRÉS	2
1.1.-MEDIADORES DE LA RESPUESTA AL ESTRÉS	2
1.1.1.Eje hipotalámico-hipofisario-adrenal	7
1.1.1.1.Catecolaminas	7
1.1.1.2.Glucocorticoides y otros esteroides	10
1.1.1.3.Glucagón e insulina	13
1.1.1.4.Interacciones de las hormonas contrarreguladoras	16
1.1.1.5.ACTH	17
1.1.1.6.Opioides endógenos:β-endorfinas	19
1.1.1.7.Prolactina	23
1.1.1.8.GH y hormonas tiroideas	24
1.1.1.9.Sistema renina-angiotensina	25
1.1.1.10.Hormona antidiurética	26
1.1.2.Interacciones entre el sistema endocrino e inmunitario	27
1.2.-CAMBIOS BIOQUÍMICOS	28
1.2.1.Metabolismo de los carbohidratos	28
1.2.2.Metabolismo lipídico y proteico	30

I.2.-EFECTOS DE LOS ANESTÉSICOS SOBRE LA RESPUESTA AL ESTRÉS	31
I.3.-ANESTESIA EN EL PACIENTE GERIÁTRICO	36
3.1.FUNDAMENTOS FISIOPATOLÓGICOS	36
3.1.1.Sistema nervioso	38
3.1.2.Función cardiopulmonar	43
3.1.3.Función hepatorrenal	46
3.1.4.Metabolismo y composición corporal	48
3.2.ASPECTOS FARMACOLÓGICOS	50
3.3.IMPLICACIONES ANESTÉSICAS	52
II.-JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO Y OBJETIVOS	54
III.-MATERIAL Y MÉTODOS	56
1.SELECCIÓN DE PACIENTES	56
2.MONITORIZACIÓN	57
3.TÉCNICAS ANESTÉSICAS	58
4.CIRUGÍA Y PERÍODO POSTOPERATORIO	60
5.OBTENCIÓN DE MUESTRAS SANGUÍNEAS	61
6.ESTUDIO ESTADÍSTICO	65

IV. - RESULTADOS	68
1. DATOS HORMONALES	68
2. DATOS METABÓLICOS	82
3. ELECTROLITOS	85
4. DATOS CARDIOVASCULARES	87
5. DATOS HEMATOLÓGICOS	92
6. DATOS VENTILATORIOS	97
V. - TABLAS	101
VI. - FIGURAS	121
VII. - DISCUSIÓN	137
1. ALTERACIONES HORMONALES	137
2. ALTERACIONES METABÓLICAS	160
3. ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS	163
4. ALTERACIONES HEMODINÁMICAS	166
VIII. - CONCLUSIONES	167
IX. - BIBLIOGRAFIA	169

I . -INTRODUCCIÓN

I.- INTRODUCCION

El concepto de "stress" fue introducido en medicina por Hans Selye en 1936 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, y la tercera, la importancia del eje adreno-cortical con su secreción de glucocorticoides durante el estrés. Desde entonces, investigadores de distintas áreas han estudiado las respuestas al estrés en diversas situaciones. En los últimos tiempos ha aumentado el interés de los anesthesiólogos sobre la respuesta al estrés anestésico-quirúrgico al comprobar que las técnicas anestésicas pueden modificar estas respuestas. Además, los recientes descubrimientos en campos como la inmunología junto a un mayor conocimiento de la localización y mecanismo de acción de potentes sustancias tanto endocrinas como exocrinas y apocrinas en el sistema nervioso central y periférico, han permitido una mejor comprensión de la respuesta al estrés.

I.1.-RESPUESTA METABÓLICA AL ESTRÉS

Las respuestas humorales juegan un importante papel en el mantenimiento de la homeostasis y en la adaptación al estrés. Tras la agresión, las respuestas humorales originan una serie de alteraciones generalizadas de tipo metabólico, hemodinámico e inmunológico. Estas respuestas se caracterizan por una alteración de la homeostasis proteica, manifestada por un balance nitrogenado negativo que refleja un catabolismo proteico acelerado, un metabolismo de los hidratos de carbono alterado que incluye la producción aumentada de glucosa hepática endógena (gluconeogénesis) junto a un aclaramiento reducido de la glucosa que origina hiperglucemia. Las alteraciones en el metabolismo lipídico producen un incremento de la lipólisis y una disminución de la lipogénesis; las alteraciones hidroelectrolíticas conducen a una retención de agua y de sodio. La importancia de estos cambios es directamente proporcional a la magnitud de la agresión (Chernow y col., 1987).

1.1.- MEDIADORES DE LA RESPUESTA AL ESTRÉS

En situaciones de estrés, el sistema nervioso central (SNC) recibe estímulos aferentes desde el sistema nervioso periférico, de los quimiorreceptores y barorreceptores. La respuesta neuroendocrina a estos estímulos aferentes podría

considerarse como una reacción eferente de este sistema. Si el área está desnervada, no llegan los impulsos aferentes al SNC y por lo tanto no hay respuesta neuroendocrina (Pflug y Halter, 1981).

No todos los mecanismos que inician, regulan y mantienen esta respuesta han sido aún identificados. Es bien sabido que los individuos ante una agresión presentan una elevación de las hormonas contrarreguladoras o anti-insulina: cortisol, glucagón y catecolaminas. Los niveles de insulina generalmente elevados, no son suficientes para contrarrestar la hiperglucemia que siempre se observa. Las elevaciones de la hormona del crecimiento (GH), aldosterona y hormona antidiurética (ADH), son mediadas al menos parcialmente, por mecanismos nerviosos. 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 para que libere POMC (Proopiomelanocortina), prolactina, vasopresina y GH. Las concentraciones de vasopresina aumentan ante situaciones de estrés como la cirugía, necrosis miocárdica, síndrome de distrés respiratorio, etc. Así, sus niveles plasmáticos se incrementan tras el inicio de la cirugía y permanecen elevados varios días durante el postoperatorio, siendo la magnitud y duración de esta respuesta proporcional a la extensión del proceso quirúrgico. Como estas elevaciones se producen independientemente de los cambios reflejados en la

osmolalidad plasmática, existe el riesgo de que en los pacientes postoperados se desarrolle una hiponatremia (Rogers 1993).

El CRF (Factor liberador de la hormona corticoestimulante) actúa sinérgicamente con la vasopresina y estimula la secreción de la POMC desde 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-adreno-hipofisario. Otro nexo de unión es la estimulación de la médula adrenal por el CRF con la consiguiente liberación de catecolaminas y encefalinas. La secreción hipofisaria de la prolactina se cree que está mediada, al menos parcialmente, por el péptido intestinal vasoactivo y por la dopamina, aunque también pueden intervenir otros mediadores. El papel de la prolactina frente al estrés no está claro (Weissman 1990).

Engquist y col. (1977, 1980) y Kehlet (1984), han demostrado que la anestesia locorregional, tanto la subaracnoidea como la epidural, al bloquear el estímulo neurogénico desde el área lesionada pueden atenuar el aumento plasmático de las catecolaminas, ACTH, aldosterona, cortisol, renina, prolactina y ADH. Las dosis altas de opiáceos también pueden atenuar las elevaciones de las catecolaminas y cortisol. El descubrimiento de mediadores neuroendocrinos en tejidos diferentes a los hipotalámicos e hipofisarios ha originado interrogantes acerca de sus

acciones en estas localizaciones.

La hemorragia y el edema son factores bien conocidos como causantes de la hipovolemia tras un traumatismo. Los barorreceptores situados en la aurícula derecha, aorta y carótida inhiben la liberación de algunas hormonas así como la activación del sistema nervioso simpático y del SNC. En estas situaciones de hipovolemia, la actividad de los barorreceptores está aumentada al disminuir el gasto cardíaco por un volumen circulante bajo, que se acompaña de una liberación aumentada de ACTH, vasopresina y GH desde la hipófisis así como de un incremento de las catecolaminas plasmáticas, de la renina y el glucagón.

La respuesta neuroendocrina también está mediada por el dolor. Este importante estímulo primario, característico de cualquier agresión activa las fibras nociceptivas, que median en la liberación de varias hormonas, incluyendo los péptidos opiáceos, catecolaminas, ACTH y vasopresina. Estas hormonas también pueden interactuar con los efectos humorales mediados por la hipovolemia potenciando la respuesta. Los sistemas moduladores de la nocicepción pueden ser activados tanto por los impulsos procedentes de los nervios sensitivos periféricos como por los centros superiores (Suchner y Rothkopf, 1988). También el miedo y la ansiedad, comunes durante y tras la agresión, activan el eje endocrino adreno-hipotálamo-hipofisario.

Las variaciones en la temperatura, el contenido de oxígeno, dióxido de carbono, hidrógeno o potasio plasmáticos son detectadas por los quimiorreceptores localizados en los cuerpos carotídeos y aórticos que trasladan la información al SNC e inducen una respuesta endocrina, pulmonar y cardiovascular.

La percepción del estrés implica la adición de estímulos aferentes que deben ser integrados en el SNC y que origina una respuesta humoral que se corresponde con la intensidad del estímulo. Una vez procesada la información recibida en el SNC, el hipotálamo juega un papel fundamental en el inicio de la respuesta eferente. Las respuestas hipotalámicas conducentes a la respuesta metabólica viajan a través de dos vías: el eje hipotálamo-pituitario y el eje autonómico-adrenal. 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.

La respuesta neuroendocrina tiene lugar en dos fases: una inmediata cuya finalidad principal es el mantenimiento del flujo sanguíneo y del aporte energético a los órganos vitales, y una segunda fase que produce alteraciones

metabólicas con la liberación de diferentes hormonas. La primera fase libera catecolaminas, ADH, renina y aldosterona. La segunda produce una alteración del metabolismo con la secreción de hormonas contrarreguladoras y disminución de la secreción y efectividad de la insulina, cuya principal finalidad es aumentar la utilización de los ácidos grasos. La movilización de la glucosa y la grasa produce un aumento de los ácidos grasos e hiperglicemia. El incremento del metabolismo y la relativa resistencia a la insulina se refleja por un aumento de los cuerpos cetónicos y del lactato circulantes.

1.1.1.- EJE HIPOTALÁMICO-HIPOFISARIO-ADRENAL

1.1.1.1. CATECOLAMINAS

Los mecanismos homeostáticos de regulación rápida durante el estrés recaen fundamentalmente sobre las catecolaminas, que tienen una vida media de aproximadamente 20 segundos.

Las catecolaminas están en la circulación tanto en forma libre como conjugada, lo que supone entre el 60-90 % del total de las catecolaminas. Los niveles de la adrenalina, noradrenalina y dopamina se ha observado que aumentan en distintas situaciones de estrés, que incluyen la ansiedad (Carabineri y col., 1991), dolor, hipo, hipertensión, hipercarbia y traumatismos accidentales

(Frayn, 1985). Hay datos que indican que la secreción de la adrenalina predomina durante el estrés físico y que la noradrenalina lo hace durante el estrés emocional.

En respuesta a la activación del sistema nervioso simpático la adrenalina es segregada por la médula adrenal mientras que la noradrenalina pasa al torrente sanguíneo por rebosamiento tras su liberación desde las terminaciones nerviosas simpáticas (Langer y Hicks, 1984). La tasa de noradrenalina que entra en la circulación desde los tejidos varía entre 0.33 y 1.95 $\mu\text{g}/\text{min}$. mientras que el índice de aclaramiento se sitúa entre 2.97 y 7.25 l/min. que son los que determinan los niveles plasmáticos, aunque existe gran variabilidad interindividual. Basándose en estos índices, se ha calculado que la vida media de la noradrenalina es de menos de 3 minutos (Finn y Moss, 1987). Es importante subrayar que gran parte de la noradrenalina liberada por los ganglios simpáticos se elimina a través de la sinapsis por recaptación en la terminación nerviosa, y que sólo la noradrenalina vertida en el torrente sanguíneo es la que se determina analíticamente. Por otro lado, el sistema nervioso simpático es controlado por el hipotálamo, la misma área responsable de la secreción de los factores de liberación (como el CRF) que inician la secreción de otras hormonas endocrinas.

Los efectos metabólicos directos de la liberación de las catecolaminas son el incremento de la producción de

glucosa por estimulación β -adrenérgica y disminución de su utilización en la periferia. En este sentido, las catecolaminas tienen una cierta similitud con la acción de los glucocorticoides.

Las catecolaminas ejercen efectos indirectos sobre el metabolismo como mediadoras en la liberación de otras hormonas en la respuesta neuroendocrina. En este sentido, es posible que las catecolaminas controlen y respondan al mismo tiempo al sistema neuroendocrino. Los estímulos alfa-adrenérgicos actúan indirectamente sobre el metabolismo proteico aumentando la secreción de la GH y glucagón e inhibiendo la secreción de insulina, mientras que los estímulos beta-adrenérgicos tiene una acción directa sobre la liberación de aminoácidos desde el músculo. Al mismo tiempo, la captación de la glucosa por tejidos distintos a los del SNC es suprimida tanto por un estímulo beta-adrenérgico directo como indirecto a través de la supresión de la insulina. Las acciones indirectas de las catecolaminas sobre el metabolismo graso también se deben a la inhibición de la insulina y la estimulación del glucagón. La estimulación directa de los alfa-receptores inhibe la lipólisis mientras que la estimulación de los beta₂ produce un aumento de los ácidos grasos y del glicerol.

Se ha sugerido que las catecolaminas plasmáticas regulan la liberación de las β -endorfinas, los glucocorticoides y la CRH, basándose en los efectos de la

clonidina, un agonista alfa, con propiedades farmacológicas similares a las de la noradrenalina. La clonidina puede estimular los receptores adrenérgicos de las células cromafines en cultivos de adenohipófisis y liberar β -endorfinas "in vitro", lo cual también se produce "in vivo".

1.1.1.2.- GLUCOCORTICOIDES Y OTROS ESTEROIDES

La elevación característica del cortisol durante el estrés, debida a su liberación desde las glándulas suprarrenales, es mediada por hormonas segregadas desde el SNC. Las β -endorfinas pueden estimular directamente la producción de esteroides en las células adrenales de la rata, aunque este efecto parece estar mediado por los receptores opioides.

El cortisol tiene múltiples acciones, entre las que destacan la estimulación de la gluconeogénesis, el aumento de la proteólisis y la síntesis de la alanina, la sensibilización del tejido adiposo a la acción de hormonas lipolíticas como la GH y las catecolaminas junto a su acción antiinflamatoria. Además, produce resistencia a la insulina al disminuir el nivel al que la insulina activa el sistema de captación de la glucosa, posiblemente debido al bloqueo de un receptor postinsulínico.

El CRF hipotalámico estimula la liberación del ACTH

desde las células cromóforas de la adenohipófisis. Los glucocorticoides actúan por un mecanismo de retroalimentación negativo sobre la producción de ACTH pudiendo también estimular la secreción adrenomedular de catecolaminas. Se ha visto que la administración de 500 mg de cortisol en el momento de la incisión quirúrgica disminuye la elevación de ACTH plasmático (Raff y col., 1988).

El cortisol aumenta con el estrés (Blichert-Toft y col., 1979) y se cree que es el mejor mediador de la respuesta al comprobar que en animales adrenalectomizados y en pacientes con síndrome de Addison la respuesta es insuficiente ante una situación de estrés. Su aumento está relacionado con la severidad de la agresión, hecho bien demostrado al observar un aumento de la tasa de mortalidad con el empleo del etomidato en la sedación de pacientes críticos, fármaco bien conocido como inhibidor de la esteroidogénesis. Se cree que el cortisol es una hormona fundamental puesto que desvía la utilización de la glucosa de los músculos al cerebro, facilita la acción de las catecolaminas con lo que ayuda a mantener la estabilidad cardiovascular durante el estrés quirúrgico, y previene la reacción excesiva del sistema inmune ante la lesión.

En general, la intensidad y duración de las concentraciones intra y postoperatorias del ACTH y cortisol se correlaciona bien con la importancia de la cirugía

(Barton y col., 1987), aunque a menudo, el aumento de la secreción de ACTH durante la misma es mucho mayor que el necesario para producir una respuesta adrenocortical máxima (Engquist y col., 1977). Tras un traumatismo o intervención quirúrgica, los niveles plasmáticos de cortisol pueden aumentar de dos a cinco veces sus valores basales. El ritmo circadiano, con niveles máximos entre las 6 y las 8 de la mañana y posterior disminución, 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 (McIntosh y col., 1981).

Los cambios en las concentraciones del cortisol durante el estrés reflejan modificaciones en su unión a la transcortina y a la albúmina, ya que se ha comprobado una disminución en la unión a la transcortina durante el estrés que da lugar a una mayor proporción de cortisol libre, debido tanto al aumento del cortisol plasmático total como a la menor capacidad de unión a la transcortina. Barton y Passingham (1981) encontraron una relación constante aunque no lineal entre el cortisol libre y el plasmático concluyendo que la medición del cortisol plasmático total era una medida adecuada de la respuesta del cortisol ante el estrés.

Los glucocorticoides tienen efectos metabólicos separados sobre el hígado y el resto de los órganos. El resultado global es la proteólisis periférica y su

conversión a glucosa en el hígado. Al mismo tiempo disminuye la utilización periférica de la glucosa mientras que aumentan los ácidos grasos. El hígado produce nueva glucosa desde los depósitos proteicos periféricos con el fin de poder utilizarlos en otros tejidos como el SNC.

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.

A nivel periférico, tras la administración de cortisol puede verse 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.

Durante el estrés también aparecen alteradas otras hormonas esteroideas como la testosterona, estradiol y la dehidroepiandrosterona.

1.1.1.3.- GLUCAGÓN E INSULINA

El glucagón y la insulina son secretados por el páncreas, el primero por las células alfa y la segunda por las células beta. Estas secreciones endocrinas pasan a la vena porta de forma que el hígado está sometido a niveles altos de estas hormonas. El glucagón aumenta el AMP-cíclico

del hepatocito desencadenando la gluconeogénesis; la insulina produce el efecto contrario, disminuyendo la concentración intrahepatocítica del AMP-cíclico e impidiendo la gluconeogénesis. Además el glucagón aumenta la glucogenolisis, lipolisis y la cetogénesis hepática en el hígado durante el ayuno y la cetoacidosis diabética. La hipoglucemia, ingestión de proteínas, administración intravenosa de aminoácidos, endorfinas, ejercicio, adrenalina y glucocorticoides representan estímulos de la secreción de glucagón. Los inhibidores de la secreción del glucagón incluyen la perfusión e ingestión de glucosa, somatostatina e insulina (Unger y Orci., 1981). En condiciones fisiológicas normales, la glucosa y los aminoácidos ejercen un control importante sobre la liberación del glucagón, mientras que en situaciones de estrés son los mecanismos humorales y nerviosos de regulación hormonal los más importantes en este control. La insulina es una hormona anabolizante con multitud de efectos. Tiene un papel muy importante al incrementar el transporte de la glucosa a través de la membrana celular del tejido adiposo y el músculo, además estimula la producción de glucógeno, inhibe la lipolisis en el tejido adiposo, la cetoacidosis hepática y aumenta el índice del transporte de aminoácidos y la síntesis proteínica en el músculo, tejido adiposo e hígado. El índice glucagón-insulina es el mayor determinante del grado de gluconeogénesis. Durante el ayuno, este índice está aumentado favoreciéndose la gluconeogénesis, mientras que

con la alimentación se produce la situación contraria.

A pesar de que el papel del glucagón como hormona de estrés está bien establecido, y que una serie de autores (Russell y col., 1975; Anand y col., 1990) han observado que durante cirugía mayor se produce un aumento del glucagón plasmático, Engquist y colaboradores (1980) no han podido observar ningún aumento del mismo tras histerectomía abdominal.

Durante la cirugía, los niveles de insulina están disminuídos debido a los niveles elevados de catecolaminas unido a un aumento de las pérdidas urinarias. Esta disminución puede ser abolida por un bloqueo alfa-adrenérgico. El índice glucagón:insulina está aumentado. Sus valores máximos se alcanzan más tardíamente que con el cortisol, entre 18 y 48 horas después de la cirugía. Se cree que un medio hormonal con la insulina baja y las hormonas contrarreguladoras elevadas puede ser un estímulo para la gluconeogénesis. En los pacientes sépticos, este mecanismo puede fallar y producir hipoglucemia. Esta situación se ha asociado con una supervivencia mala. Durante el postoperatorio, existe un incremento de la insulina probablemente debido al aumento de los niveles plasmáticos de glucosa y adrenalina inducido por la estimulación beta adrenérgica. Sin embargo, a diferencia del ayuno, los niveles de insulina plasmática están a menudo muy aumentados respecto a las basales, aunque son

inapropiadamente bajos respecto a los niveles circulantes de glucemia.

Es probable que las catecolaminas y el glucagón actúen sinérgicamente, ya que si se perfunden por separado en individuos normales se produce únicamente una elevación transitoria en la gluconeogénesis, mientras que ésta es más prolongada cuando se administran conjuntamente (Shamoon y col., 1981).

1.1.1.4.- INTERACCIONES DE LAS HORMONAS CONTRARREGULADORAS

Las interacciones de las hormonas contra-reguladoras (glucagón, catecolaminas y cortisol) en respuesta al estrés han suscitado multitud de estudios. Shamoon analiza los efectos a corto plazo de perfundir de forma simultánea, hidrocortisona, glucagón y adrenalina en individuos sanos a dosis suficientes para reproducir el medio hormonal observado tras un estrés severo. Observa aumentos en la gluconeogénesis y disminuciones en el aclaramiento de la glucosa. El efecto era más pronunciado cuando las tres hormonas se administraban juntas que cuando se infundían individualmente o en grupos de dos. Una posible explicación de este sinergismo incluye el hecho de que el glucagón aumenta el AMP-cíclico intracelular, especialmente en el hígado, por un mecanismo de receptores no beta, y también por la vía del fosfoinositol. Podría así amplificar las acciones de la adrenalina. El cortisol se ha visto también

que actúa sinérgicamente con la epinefrina al inhibir la catecol-metiltransferasa y bloquear la recaptación de la catecolamina. En otros estudios, la infusión de las tres hormonas produjo un balance negativo importante de nitrógeno y potasio, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, retención sódica y leucocitosis periférica. Solo en un estudio hubo un hipermetabolismo sostenido significativo. Las pérdidas de nitrógeno parecían ser debidas principalmente al cortisol, ya que el balance del nitrógeno durante la infusión del cortisol era similar a la observada durante la infusión de las tres hormonas.

1.1.1.5.- ACTH

Es un polipéptido con un peso molecular de alrededor de 4500, compuesto de una secuencia de 39 aa. La vida media del ACTH plasmático es de aproximadamente 10 minutos. Es el responsable de mantener la estructura y función adrenal, y de estimular la secreción de glucocorticoides, el cortisol en particular en el ser humano. También produce un moderado aumento en la secreción de aldosterona.

La secreción del ACTH está normalmente sujeta a tres variables: el ritmo nictameral, el feedback negativo de los corticosteroides y la respuesta al estrés. Estas variables actúan predominantemente a través del hipotálamo que controla la producción del ACTH a través del CRF. El ritmo

nictameral depende de los hábitos individuales del sueño y del sexo, originando cambios cíclicos en la secreción de la ACTH y por lo tanto en la de los corticoides. Tales cambios se producen generalmente cuando los niveles plasmáticos circulantes son más altos, en el período del despertar durante la mañana en los varones y en las últimas horas de la tarde en las mujeres, y cuando están en los límites más bajos, durante las primeras horas del sueño. El feedback disminuye la secreción de la 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 incluyen la anestesia y la cirugía, la secreción de ACTH y corticoides aumenta de forma muy importante pudiendo contrarrestar las influencias del ritmo nictameral y el mecanismo de feedback. En condiciones normales, la liberación de ACTH no es continua, sino intermitente, aunque esta secreción episódica también se ha visto durante la cirugía y la anestesia (Oyama y Wakayama, 1987). Los cambios circadianos paralelos en las β -endofinas, ACTH y cortisol son mucho menores que los que siguen al estrés y parecen no estar implicados en un feedback negativo entre la hipófisis y las glándulas suprarrenales (De Souza y Van Loon, 1985).

Generalmente, una dosis de determinados opioides aumenta la liberación del ACTH, (presumiblemente también de las β -endorfinas y la LPH), MSH, prolactina y la hormona del crecimiento desde la adenohipófisis. Para producir

estos cambios, los opioides endógenos actúan sobre el hipotálamo y no sobre la hipófisis. Los opioides endógenos inhiben la noradrenalina y la acetilcolina, y así mismo disminuyen la liberación de la dopamina.

1.1.1.6.- OPIOIDES ENDÓGENOS : β -ENDORFINAS

Es un término usado para describir una familia de péptidos que actúan como los opiáceos en los sistemas biológicos. La β -endorfina es el opioide endógeno biológicamente activo de mayor tamaño, ya que contiene 31 aminoácidos.

Comparten con la hormona β -lipotrópica, la MSH y el ACTH, un mismo precursor, la proopiomelanocortina o POMC (Guillemin y col., 1977). Dentro de la POMC existen sitios de separación de "tipo prohormonal", que permiten la producción de cada uno de los péptidos mencionados, en determinadas localizaciones anatómicas. Esta vía de biosíntesis representa el único mecanismo por el que la adenohipófisis produce ACTH. La producción de β -endorfinas y ACTH está ligada por un solo gen que codifica a ambas hormonas (Rosenblatt, 1991).

Las β -endorfinas son uno de los varios mensajeros peptídicos derivados de la POMC simultáneamente sintetizados, almacenados y finalmente liberados por células comunes tanto en la adenohipófisis como en neuronas

del SNC. También se han encontrado β -endorfinas en los tejidos periféricos, placenta, páncreas, sangre y LCR (Puig y col., 1982). Las concentraciones de β -endorfinas en el LCR son más altas que en sangre y aparentemente permanecen inalteradas ante las variaciones en las concentraciones de los péptidos opioides periféricos circulantes. Estas observaciones demuestran claramente que las concentraciones de péptidos opioides reflejan predominantemente su liberación desde el cerebro, y no desde la hipófisis.

La hipófisis contiene altas concentraciones de péptidos opioides, particularmente β -endorfinas, que se encuentran en los lóbulos anterior e intermedio.

En el lóbulo anterior de la hipófisis, la β -endorfina, la β -LPH y el ACTH no sólo comparten a la POMC como precursor sino que son liberadas también simultáneamente por las células cromafines. El ACTH libera el cortisol, entre otros glucocorticoides, de las glándulas suprarrenales, el cual a su vez actúa directamente sobre la glándula hipofisaria o sobre centros neuroendocrinos superiores inhibiendo una posterior liberación de ACTH. Este clásico sistema de feedback también regula la liberación de β -endorfinas, y otros productos derivados de la POMC (Iranmanesh y col., 1989). La elevación "in vivo" de la corticosterona en respuesta a la morfina, se acompaña de una elevación en el ACTH y cambios en las concentraciones hipotalámicas de CRF. Del mismo modo, las

inyecciones de β -endorfinas en el cerebro estimulan el eje hipotálamo-adreno-hipofisario (Radosevich y col., 1989).

En general, se estima que la concentración de β -endorfinas plasmáticas en humanos está entre 5 y 30 pg (10^{-12} gr) por mL durante la homeostasis (5 a 30 pg/mL es equivalente aproximadamente a cifras entre 2 y 10 fmol/mL o a 10^{-15} moles/mL). La estimulación del eje adreno-hipofisario por la hipoglucemia inducida por insulina también puede elevar las concentraciones de todos los péptidos derivados de la POMC (Nakao y col., 1979), así como la estimulación con metirapona (Wardlaw y Frantz, 1979). En ausencia de estrés o enfermedad, se ha demostrado que las concentraciones de β -endorfinas plasmáticas varían lentamente en estrecha sincronía con los cambios circadianos en las concentraciones del ACTH y los glucocorticoides como el cortisol (Iranmanesh y col., 1989). Las concentraciones máximas de las β -endorfinas se dan alrededor de las 6 horas y las mínimas entre las 24 horas y las 4 horas.

El lóbulo intermedio de las ratas es la fuente más importante de β -endorfinas circulantes, pero en los humanos adultos no se distingue tejido del lóbulo intermedio funcionando salvo en el embarazo (Wilkes y col., 1980). Esto podría explicar por qué las concentraciones de β -endorfinas en los humanos son mucho más bajas que las de las ratas, y que en unos estudios preliminares no se

detectaran en el plasma humano (Suda y col., 1978).

Los antagonistas opiáceos desplazan competitivamente a los opioides endógenos de sus receptores en las superficies celulares (McLean y col., 1989). Los antagonistas opiáceos parecen tener un efecto mínimo o nulo cuando se administran a animales en reposo ya que los opioides en circunstancias normales están inactivos. Sin embargo, la exposición a algún tipo de estrés puede retrasar o bloquear las respuestas a los estímulos dolorosos, revirtiéndose esta acción mediante los antagonistas opiáceos (Silbert y col., 1991). Sus efectos antinociceptivos dependen del lugar y vía de administración, ritmo de su metabolismo y selectividad de sus receptores. Tras la administración de opiáceos endógenos o exógenos, las ratas y ratones no retiraron la cola al estímulo térmico (tail flick), ni respondieron al de la plancha caliente (hot-plate), ni a irritantes químicos.

Se ha visto también, en ratas estresadas que la neutralización inmune de las β -endorfinas se asocia con una mayor supervivencia durante un estrés quirúrgico severo, lo que sugiere que las β -endorfinas circulantes pueden tener efectos deletéreos durante el estrés (Giuffre y col., 1988).

Este amplio espectro de cambios hormonales producidos por la manipulación del sistema opioide endógeno sugiere

que estos péptidos endógenos son fundamentales en la regulación neuroendocrina. Aunque los opioides endógenos son inactivos en circunstancias normales, existen diversos estudios del papel del sistema opioide endógeno sobre esta regulación neuroendocrina. El estrés emocional (Walsh y col., 1987), el fisiológico de moderado a severo (Ekdahl y col., 1990; Droste y col., 1988; Vescovi y col., 1990) parece activar un espectro de efectos opioides sobre el dolor, actividad cerebral, temperatura, respiración (Levick y col., 1989) y función cardiovascular (Kraft y col., 1987; Fahmy y col., 1985; Carr y col., 1985) así como desencadenar reacciones autonómicas (Carr y col., 1989).

1.1.1.7.- PROLACTINA

La prolactina es una hormona polipeptídica constituida por 198 aminoácidos, estructuralmente similar a la GH, siendo también liberada por las células acidófilas de la adenohipófisis. Junto a su similitud estructural, comparte los mismos efectos metabólicos, que incluyen una resistencia aumentada de la insulina 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 la TRH son de un 30 a un 50% mayores en mujeres que en hombres, independientemente de la edad (Blackman, 1987). Se ha comprobado que en las pacientes mastectomizadas, persiste una elevación de la prolactina, que sugiere la existencia

de un feed-back negativo añadido a la respuesta al estrés.

Está regulada por una serie de estímulos provenientes del medio externo, entre los cuales se encuentra el estrés. Así, los niveles de prolactina están aumentados tras la agresión y el estrés emocional (Arnetz, 1985; Rodríguez y col., 1992). Los cambios 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. Los opioides endógenos estimulan la liberación de la prolactina, posiblemente a través de la inhibición de la liberación de la dopamina a nivel de las neuronas tubero-infundibulares, como se ha visto tras inyecciones de opioides. Los estudios realizados con agonistas y antagonistas específicos apuntan a una estimulación de la liberación de la prolactina mediada por receptores μ , una vez que los péptidos opioides hayan sido estimulados por algún tipo de estrés.

1.1.1.8.- HORMONA DE CRECIMIENTO (GH) Y HORMONAS TIROIDEAS

La hormona del crecimiento es segregada por la adenohipófisis. Sus efectos metabólicos son inicialmente parecidos a los de la insulina (en las 2-3 primeras horas) aunque más tarde tendrá efectos anabólicos y contra-

reguladores. Produce intolerancia a la glucosa debido a la resistencia a la insulina así como a la reducción de la retención esplácnica de la glucosa. La liberación de la GH es estimulada por un factor liberador hipotalámico. Tras la cirugía y otros tipos de estrés, las concentraciones plasmáticas de la GH aumentan, teniendo una relación poco definida con el grado de la agresión (Lehtinen y col., 1984).

La liberación de la hormona tiroidea está gobernada por la adenohipófisis a través de la TSH que a su vez es controlada por la TRH. Durante el estrés, se puede inhibir o estimular la liberación de la TSH. Existen trabajos que documentan cómo la TSH puede ser inhibida por la GH, el cortisol y la somatostatina. Sin embargo, parece que la TSH tiene una importancia muy limitada durante el estrés. La influencia más importante durante el estrés sobre el metabolismo de la hormona tiroidea parece ser la conversión de la T_4 en T_3 a nivel periférico. El retorno a los niveles basales de T_3 se produce a los 3 o 4 días de terminar la situación de estrés.

1.1.1.9.- SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

La liberación de la renina está inducida por receptores que actúan por vía humoral y neuronal. Los cambios de volumen que afectan a los vasos renales actúan como potentes estímulos del sistema renina-angiotensina.

La cirugía aumenta la secreción de renina, efecto que es inhibido por la anestesia epidural. Las prostaglandinas, ACTH y el glucagón se cree que están involucrados en la modulación de la secreción de esta hormona (Uldesman y col., 1987). El sistema renina-angiotensina actúa sobre el balance hídrico, la presión arterial, la liberación de la aldosterona y potencia la de la vasopresina (Diago y col., 1993).

Indirectamente estimula la secreción de CRF y por ende, la de ACTH. También potencia la liberación de la adrenalina y aumenta los neurotransmisores en el Sistema Nervioso Autónomo.

Contrariamente al cortisol, la aldosterona actúa casi exclusivamente como mineralocorticoide con una potente acción sobre la retención de sodio y la eliminación de potasio.

1.1.1.10.- HORMONA ANTIDIURÉTICA

La secreción de la ADH se produce desde la neurohipófisis ante una situación de estrés, estando su liberación, una vez más, relacionada con la importancia del estrés. Tanto las altas dosis de morfina y fentanilo como la anestesia locorregional bloquean su secreción. La hipoglucemia, la angiotensina II, el aumento de la osmolaridad y la reducción del volumen circulante aumentan

la respuesta de la ADH. Del mismo modo, todas las interacciones con hormonas que actúen sobre la presión arterial o el volumen plasmático, pueden alterar la secreción de la ADH (Suchner y Rothkop, 1988).

Los efectos metabólicos se circunscriben fundamentalmente al hígado, estimulando la glucogenolisis y la gluconeogénesis.

1.1.2.- INTERACCIONES ENTRE EL SISTEMA ENDOCRINO E INMUNITARIO

Ha habido en los últimos tiempos una verdadera avalancha de conocimientos sobre los factores no endocrinos que pueden jugar un importante papel en la respuesta al estrés, parte del cual es debido a la mayor comprensión del sistema inmunitario.

Desde hace ya mucho tiempo, se sabe que los corticoides a dosis farmacológicas producen una disminución de la inmunidad celular mediante la liberación de neutrófilos desde la médula ósea, reduciendo los monocitos y macrófagos circulantes y secuestrando las células T en la médula ósea.

Numerosos estudios han demostrado la capacidad de la IL-1 para estimular el ACTH y la CRF (Crozier y col., 1994; Naito y col., 1992).

Las β -endorfinas parece que también pueden afectar la respuesta inmune. Levy en 1986 encontró una asociación temporal entre las concentraciones de β -endorfinas y una función inmunitaria disminuída tras la agresión.

1.2.- CAMBIOS BIOQUÍMICOS

1.2.1.- METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS

La mayor fuente de energía en el ser humano sano es la glucosa. Esta entra en la circulación, procedente de fuentes endógenas (glucogenolisis y gluconeogénesis) y de fuentes exógenas (a través del tracto digestivo o IV).

Puede metabolizarse a dióxido de carbono, agua y energía (ATP) o convertirse y almacenarse en forma de glucógeno o de grasa (lipogénesis). La insulina facilita la captación de la glucosa por las células, favorece la glucogénesis y contrarresta la gluconeogénesis. Las catecolaminas y el glucagón estimulan la glucogenolisis y la gluconeogénesis, ésta última también es estimulada por el cortisol. Por ello, a las catecolaminas, cortisol y glucagón se les llaman hormonas contrarreguladoras, ya que se oponen en sus efectos a la insulina y actúan sinérgicamente para aumentar la producción de glucosa hepática.

Una característica de la respuesta al estrés es la

hiperglicemia. El aumento inicial de la glucosa en sangre ante el estrés es debido a la movilización del glucógeno hepático. La hiperglicemia persiste después del agotamiento de glucógeno debido a un aumento marcado de la producción de la glucosa hepática junto a una disminución de su aclaramiento. Este aumento en la producción de glucosa se debe a la gluconeogénesis hepática que utiliza aminoácidos, lactato, piruvato y glicerol como sustratos. El lactato y piruvato proceden de la glicogénesis y glicolisis que tiene lugar en los tejidos periféricos, especialmente en el músculo. Los aminoácidos provienen de la destrucción muscular y el glicerol del metabolismo de los triglicéridos. El aumento en la producción de glucosa hepática es marcado, así en un individuo normal se producen unos 200 g/dl de glucosa, en un quemado no infectado alrededor de 320 g/dl y en pacientes con sepsis unos 400g/dl. Black y colaboradores (1982) demostraron que los pacientes traumatizados tienen disminuída la tasa máxima del aclaramiento de la glucosa. El aclaramiento de la insulina era dos veces el normal con resistencia a la insulina en tejidos periféricos como los músculos esqueléticos. Mientras que algunos autores han sugerido que los niveles de insulina son insuficientes para mantener la normogluceemia debido a que las altas concentraciones de adrenalina inhiben la secreción de insulina, otros postulan que hay un metabolismo aumentado que origina un mayor aclaramiento de la insulina (Dahn y col., 1987).

La adrenalina inhibe la secreción de insulina, lo cual puede que mejore los efectos del glucagón. El cortisol no inhibe la liberación de la insulina, de ahí que no se produzca un hiperglicemia severa. El mecanismo por el cual la adrenalina inhibe la insulina parece ser la inhibición de la exocitosis de la insulina, y a su vez puede ser revertido con un bloqueo alfaadrenérgico. La actividad β -adrenérgica es responsable del aumento de la producción de la glucosa hepática. La perfusión de somatostatina, ranitidina o naloxona no alteró la cinética de la glucosa en el postoperatorio de los pacientes, mientras que antagonistas de las prostaglandinas como el diclofenac y el dipiridamol aumentaron los niveles de insulina y disminuyeron el metabolismo de la glucosa.

El aumento de la gluconeogénesis y de la resistencia a la insulina producen una mala utilización de los carbohidratos tanto endógenos como exógenos en pacientes estresados. La administración de glucosa exógena que disminuye la gluconeogénesis hepática en individuos normales, solo produce disminuciones mínimas en los pacientes traumatizados o sépticos.

1.2.2.- METABOLISMO LIPÍDICO Y PROTEICO

La grasa puede ser almacenada o utilizada como fuente de energía. Los triglicéridos endógenos y exógenos son metabolizados a ácidos grasos y glicerol. Los ácidos grasos

pueden ser reesterificados a triglicéridos o metabolizarse como energía.

Tras un traumatismo, aumenta la lipólisis y la utilización de la grasa como principal fuente de energía. Aumenta el glicerol y los ácidos grasos, mientras que los cuerpos cetónicos permanecen bajos.

Durante el estrés se produce un catabolismo proteico aumentado, caracterizado por un aumento del nitrógeno urinario, de la liberación periférica de los aminoácidos junto a una disminución en la captación muscular de los aminoácidos.

Entre los mediadores del catabolismo muscular se encuentran el cortisol y el glucagón, aunque cuando se han administrado las hormonas contrarreguladoras en sujetos sanos, la pérdida de nitrógeno urinario ha sido menor que la encontrada en pacientes traumatizados, con una elevación similar de las hormonas contrarreguladoras.

I.2.- EFECTOS DE LOS ANESTÉSICOS SOBRE LA RESPUESTA AL ESTRÉS

Los mecanismos que desencadenan la respuesta a la agresión quirúrgica son múltiples. Recientes investigaciones han demostrado que la respuesta al estrés está mediada por complejas interacciones entre los sistemas

nervioso, endocrino, inmune y hematopoyético (Galard y col., 1988; Rosenfeld y col., 1992; Davis y col., 1987).

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

La posibilidad de alterar la respuesta endocrina con técnicas como la anestesia subaracnoidea y epidural, la capacidad de bloquear específicamente determinados aspectos de esta respuesta con antagonistas adrenérgicos y de las prostaglandinas (Scheinin y col., 1992; Bloor y col., 1992; Dahl y Kehlet, 1991; Forster y col., 1992) y la aptitud para sintetizar potenciales mediadores beneficiosos en combinación con técnicas con el DNA (GH) pueden permitir modular la respuesta y conseguir menos complicaciones.

Los anesthesiólogos 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 (Birch y col., 1987). El miedo y la ansiedad preoperatoria hace que muchos pacientes tengan elevados los niveles de catecolaminas, que pueden ser en parte al menos, contrarrestados con la premedicación (Nilsson, 1990),

aunque hay autores que no encuentran relación entre la ansiedad preoperatoria y los niveles plasmáticos de β -endorfinas y ACTH (Pippingsköld y col., 1991). 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 (Nyakas y col., 1987).

Otro aspecto de la respuesta al estrés anestésico-quirúrgico son los mayores cambios en la función ventilatoria y cardiovascular (Levick y col., 1989; Miller y col., 1993). Estos son más evidentes después de la cirugía cuando lo común es que la frecuencia y la ventilación estén aumentadas (Lowrie y col., 1992). Esto es potencialmente peligroso y estresante en aquellos pacientes con función cardíaca y pulmonar límite, ya que puede que sean incapaces de tolerar demandas aumentadas, cosa muy habitual en el paciente geriátrico. En estos casos puede ser muy importante contrarrestar los efectos de las hormonas del estrés (Mckinney y col., 1993; Stanley y col., 1980).

Los anestesiólogos también deben conocer los efectos de los anestésicos sobre la respuesta frente al estrés. Como se ha mencionado anteriormente la anestesia loco-regional puede suprimir de forma importante pero no totalmente el incremento de estas hormonas (Hall y Lacoumenta, 1988; Murat y col., 1988; Lindahl y col., 1983).

La mayoría de estos estudios se han realizado en pacientes sometidos a cirugía abdominal y de miembros inferiores (Jorgensen y col., 1982; Rutberg y col., 1984; Valentin y col., 1986; Davis y col., 1987). Es interesante reseñar que algunas respuestas como las de la insulina y el glucagón no se afectaron. El bloqueo epidural no consigue contrarrestar totalmente la respuesta metabólica de la cirugía supraumbilical (Asoh y col., 1983; Hakanson y col., 1985; Salomäki y col., 1993). La imposibilidad para suprimir totalmente esta elevación de las hormonas puede ser debida a multiples factores, entre los que se incluyen la incapacidad del bloqueo subaracnoideo y epidural para contrarrestar totalmente todos los impulsos aferentes unido a una posible liberación local de mediadores (Moore y col., 1994).

Los anestésicos inhalatorios fluorados son incapaces, en general, de suprimir cualquier respuesta frente al estrés (Monk y col., 1992; García-Sánchez y col., 1993; Smeets y col., 1993). Frieling y Brandt (1985) cuando estudian en humanos la influencia de los anestésicos inhalatorios sobre el cortisol plasmático en una situación sin estrés añadido, hallan un efecto depresor sobre el sistema adrenocortical. Los resultados de los estudios sobre el isoflurano son controvertidos. Se ha encontrado un efecto escaso sobre la liberación de la noradrenalina debida a un estímulo quirúrgico, pero si se adicionan pequeñas cantidades de opiáceos, éstos hacen que el

isoflurano tenga un potente efecto inhibitor sobre la liberación de norepinefrina en respuesta al estrés (Tandonnet y col., 1991; Yli-Hankala y col., 1993).

En estudios con altas dosis de opiáceos, se ha conseguido una disminución marcada en la respuesta hormonal frente a la cirugía (Diagoy col., 1993; Lacoumenta y col., 1987). La morfina y otros opiáceos actúan en parte como los anestésicos inhalatorios causando una inhibición dosis-dependiente de las elevaciones de las catecolaminas plasmáticas inducidas quirúrgicamente (Crawford y col., 1987). Sin embargo, incluso los opiáceos más potentes son incapaces de eliminar completamente la respuesta al estrés.

Del mismo modo que la anestesia general, la anestesia regional produce una disminución dosis dependiente en las catecolaminas plasmáticas y la presión arterial según el nivel de bloqueo alcanzado (Wolf y col., 1993).

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 infra-umbilical o de miembros inferiores (Hole y col., 1980), ya que en la cirugía abdominal alta intervienen vías más complejas (Biebuyck, 1990).

El desarrollo en los últimos años de nuevas técnicas para las mediciones hormonales (HPLC y RIAs) ha estimulado el estudio de los efectos de los anestésicos sobre el sistema endocrino y la manera de modificar la respuesta endocrinometabólica a la cirugía.

A pesar de que la anestesia tiene una repercusión menor sobre la respuesta metabólica y endocrina que la cirugía, un mayor conocimiento de estas respuestas contribuirá a un mejor manejo anestésico.

I.3.- ANESTESIA EN EL PACIENTE GERIÁTRICO

3.1.FUNDAMENTOS FISIOPATOLÓGICOS

Los datos demográficos muestran inequívocamente que la población geriátrica es el grupo de nuestra sociedad que más rápidamente está creciendo. Con el envejecimiento, aparecen las enfermedades relacionadas con la edad, muchas de las cuales requieren tratamiento quirúrgico. En general, el 25 % o más de los sujetos mayores de 65 años serán sometidos a algún tipo de cirugía. Los cambios fisiológicos normales y las respuestas alteradas a los fármacos que aparecen con la edad hacen que estos pacientes necesiten unos cuidados apropiados y muy precisos en el manejo anestésico y analgésico perioperatorio.

Por otro lado, es difícil definir cuándo empieza el envejecimiento. Se define sólo en términos conceptuales; los mecanismos responsables a nivel bioquímico y celular siguen sin conocerse. Es un proceso universal y progresivo que origina cambios en la estructura y función de los tejidos y de los órganos y que comienza al llegar al periodo adulto.

La maduración somática y la máxima capacidad funcional del sistema orgánico se alcanza cerca de los treinta años, manteniéndose bien en mayor o menor grado hasta los ochenta años en que la función declina rápidamente. Durante un tiempo se creyó que el envejecimiento producía un declive lineal y simple de todas las capacidades con el paso de los años, aunque hoy se sabe que la función de los sistemas orgánicos integrados cambia de una manera más compleja. Además, los índices de envejecimiento varían considerablemente incluso en ausencia de enfermedad.

Aquellos pacientes geriátricos que mantienen sus capacidades funcionales por encima de las normales se les considera como "fisiológicamente jóvenes", mientras que en aquéllos en los que la función disminuye muy pronto, se se les considera como "fisiológicamente viejos" (Rowe y Kahn, 1987). Estimar la edad fisiológica de los pacientes geriátricos durante la evaluación preanestésica ayuda no sólo a predecir los resultados, sino también a elegir el tipo de anestesia más adecuado.

La capacidad máxima de los sistemas orgánicos a cualquier edad en los sujetos sanos es mayor que los requerimientos basales. La diferencia entre la capacidad máxima y los niveles basales es "la reserva funcional", utilizada para conocer las demandas producidas por la enfermedad o cualquier otro tipo de estrés. Valorada objetivamente por medio de una serie de ejercicios y tests de estrés, la reserva funcional en el paciente gerontológico está disminuída progresiva y significativamente, siendo en ciertos órganos particularmente pronunciada. Los órganos más importantes desde el punto de vista anestésico son el Sistema Nervioso Central y Periférico, el cardiopulmonar, el hepático y renal así como los mecanismos simpaticoadrenales que mantienen la homeostasis autonómica hemodinámica y respiratoria (Dripps, 1991). La evidencia de una reserva cardiorrespiratoria comprometida sigue siendo de gran valor pronóstico de los resultados en el paciente geriátrico.

3.1.1.- SISTEMA NERVIOSO

El sistema nervioso es el órgano diana de prácticamente todos los anestésicos, por lo que los cambios relacionados con el envejecimiento en el sistema nervioso tienen unas implicaciones directas e importantes sobre el plan anestésico en cualquier paciente geriátrico. Entre los efectos específicos de la edad sobre el SN, uno de los más importantes es la degeneración selectiva de las neuronas

corticales cerebrales y cerebelosas, con una progresiva y exagerada pérdida de neuronas en áreas del tálamo, locus ceruleus y de los ganglios basales, áreas normalmente involucradas en la síntesis de dopamina, catecolaminas, serotonina y otros neurotransmisores cerebrales. Quizás la susceptibilidad del anciano frente a los bloqueantes dopaminérgicos o a fármacos anticolinérgicos como el droperidol o la escopolamina sea debida a estas reducciones relacionadas con la edad en las concentraciones de los neurotransmisores. Existe una desaferentización generalizada con un progresivo aumento en la activación de los umbrales necesarios para órganos específicos responsables de la visión, oído, tacto, posición, olfato y temperatura. Estos cambios son tan universales y constantes que las medidas objetivas de los déficits sensoriales sumados pueden tener valor como marcadores biológicos de la edad.

Sin embargo, la información aferente compleja como es el dolor, continúa sufriendo una serie de procesos y modificaciones dentro del sistema nervioso. Por esta razón, la desaferentización no es por sí sola garantía de un dolor postoperatorio disminuído en el paciente geriátrico. Por lo tanto, no se puede instaurar ninguna terapia para el dolor o la ansiedad en el anciano basándose únicamente en las complicaciones derivadas de los fármacos, sino que se debe individualizar en cada caso y ajustarla a las necesidades de cada paciente.

Por otro lado, las funciones integradas globalmente del sistema nervioso como la inteligencia, personalidad y memoria son comparables a las de los adultos jóvenes. El envejecimiento produce una simplificación marcada de las interconexiones sinápticas entre las neuronas corticales y de áreas subcorticales. Hay, sin embargo, un deterioro de las funciones mentales complejas relacionadas con la memoria próxima y aquellas relacionadas con la "fluidez de la inteligencia" cuando se requiere una maniobra mental rápida o la recuperación de información almacenada. Incluso una mínima sedación perioperatoria puede producir amnesia o desorientación durante periodos sorprendentemente largos en el paciente geriátrico.

Las enfermedades más comunes entre la población geriátrica son la enfermedad de Alzheimer y el Parkinson, reflejando déficits en la neurotransmisión específicos. Las enfermedades cardiovasculares son la etiología más frecuente para el resto de las alteraciones nerviosas relacionadas con la edad.

La barrera hematoencefálica también permanece funcionalmente intacta. Por lo tanto, la causa más común de disminución de la conciencia, desorientación, inestabilidad autonómica, hiperreflexia u otras manifestaciones de la disfunción aguda postoperatoria del sistema nervioso en el paciente geriátrico son los efectos residuales de los anestésicos. Además, la reducida reserva funcional del

sistema nervioso del anciano amplifica los efectos de incluso bajas concentraciones tisulares residuales de estos potentes fármacos.

También se produce una pérdida de fibras nerviosas periféricas motoras, sensitivas y autonómicas así como la disminución difusa axonal con la subsiguiente reducción de la velocidad de conducción nerviosa tanto aferente como eferente.

La disminución del transporte protoplásmico de los aminoácidos y neuropéptidos dentro de los axones de los nervios motores depriva al músculo esquelético viejo del soporte miotrófico esencial que se traduce en una pérdida de masa muscular con proliferación de placas motoras más allá de su habitual localización e incremento de receptores colinérgicos nicotínicos periféricos. Este incremento de receptores colinérgicos puede reducir la efectividad de los relajantes musculares no despolarizantes produciendo un ligero aumento en los requerimientos iniciales.

Hay una disminución del tejido adrenal de alrededor de un 15 % hacia los 80 años, acompañado de degeneración neuronal y fibrosis. Sin embargo, las concentraciones de adrenalina y noradrenalina son mayores en el anciano que en el sujeto joven, tanto en reposo como en respuesta al estrés, debido a que la respuesta autonómica en los órganos diana está bastante disminuida con la edad (Lakatta, 1987),

y refleja un cambio en la calidad más que en la cantidad de receptores adrenérgicos.

Este estado hiperadrenérgico no parece ser funcional y representa un mecanismo compensador que restablece parcialmente la efectividad de la homeostasis autonómica, disminuída con la edad. Sea cual sea el sitio preciso o el mecanismo, los cambios relativos a la edad en la respuesta vegetativa imponen severas restricciones en la capacidad del paciente anciano para mantener presiones arteriales estables durante las alteraciones hemodinámicas asociadas a la anestesia y cirugía.

Las variables hemodinámicas normalmente sujetas a control autonómico están reguladas menos eficazmente. La respuesta de los barorreceptores, la vasoconstricción ante el test del frío y el aumento de la frecuencia cardíaca tras los cambios posturales son en el paciente geriátrico menos rápidas en el inicio, de menor magnitud y menos efectivas que las de los individuos jóvenes. Por lo tanto, aquellas técnicas y agentes que deprimen la función autonómica, suprimen los niveles de catecolaminas endógenas, y producen un bloqueo ganglionar o una simpatectomía farmacológica se relacionan todas con una hipotensión mas frecuente y severa en el paciente anciano. De la misma manera, la hipertensión que sigue a un estímulo doloroso tiende a ser más extrema, y a disminuir menos rápidamente que en el adulto joven.

3.1.2.- FUNCIÓN CARDIOPULMONAR

La función cardiopulmonar responde a la actividad física y a las demandas metabólicas del individuo como un todo. Estudios recientes indican que los ancianos normalmente activos y en buenas condiciones tienen unas demandas metabólicas mantenidas para su función cardiopulmonar.

El ligero descenso en reposo del índice cardíaco que se ve en muchos ancianos, debido en gran parte a la disminución de la frecuencia cardíaca en reposo, es adecuado para los requerimientos metabólicos disminuídos de oxígeno que la edad impone por la atrofia de órganos y músculos. La función cardíaca no limita por sí misma el índice cardíaco.

La edad impone una limitación progresiva sobre la frecuencia cardíaca máxima. También disminuye la respuesta cardíaca a la estimulación adrenérgica intensa así como a los fármacos inotrópicos. Se ha barajado la posibilidad de que durante el estrés el sistema cardiovascular del anciano pueda responder a los efectos β -adrenérgicos aunque los niveles de las catecolaminas sean altos (Bullington y col., 1989).

En el anciano, el gasto cardíaco mejora ante demandas de corta duración en parte por un aumento de la frecuencia

cardíaca, pero también por una capacidad adicional única para aumentar el volumen diastólico del ventrículo izquierdo en respuesta a un aumento en la precarga a través del mecanismo de Frank-Starling. Sin embargo, los efectos inotrópicos y cronotrópicos de los fármacos β -adrenérgicos están significativamente disminuídos en los ancianos. De ahí, que desde el punto de vista adrenérgico la vejez pueda considerarse como un estado de progresivo bloqueo β -adrenérgico.

Los cambios mediados por los barorreceptores de la frecuencia cardíaca también están disminuídos. La sensibilidad disminuye tanto en el individuo normo como en el hipertenso. Los sujetos más viejos tienen una menor respuesta de la frecuencia cardíaca con la consiguiente hipotensión ortostática. La distensibilidad disminuída en el ventrículo viejo reduce el margen entre una presión de llenado inadecuada y una sobrecarga de volumen haciendo más crítico el manejo del volumen sanguíneo central que se produce durante la cirugía y la anestesia. Pequeñas disminuciones en el retorno venoso durante la ventilación con presión positiva o una hemorragia quirúrgica comprometen el volumen sistólico y pueden posteriormente producir una hipotensión. Por el contrario, ritmos de perfusión moderados para el adulto joven, pueden producir aumentos importantes en las presiones atriales y pulmonares en los pacientes ancianos pudiéndose alterar el control hídrico de los pulmones y precipitar un edema pulmonar

iatrogénico.

La edad también causa una pérdida de la elasticidad arterial, con una progresiva rigidez del árbol arterial. Como consecuencia hay un aumento progresivo en la presión arterial sistólica y una modesta disminución de la diastólica que se traduce en una mayor presión del pulso arterial. Esta mayor amplitud en el trazado de la curva de la arteria radial y la discrepancia entre los métodos invasivos y la presión medida con manguito aumenta con la edad, al disminuir la elasticidad de las grandes arterias.

La pérdida de la elasticidad tisular también parece ser el mecanismo primario por el que la edad ejerce su acción sobre la función pulmonar. Como consecuencia, incluso en pacientes geriátricos sin patología pulmonar, hay un aumento de la distensibilidad parecida a la del enfisema conducente a un aumento del shunt fisiológico y a una disminución de la eficacia del intercambio del oxígeno. En ausencia de patología, la reserva funcional pulmonar es adecuada para mantener una buena saturación de oxígeno, aunque la maldistribución del flujo pulmonar relacionada con la distribución del volumen corriente hace que la PaO_2 disminuya linealmente con la edad, fenómeno observado repetidamente antes, durante y tras la cirugía (Muravchick, 1993). Los pacientes geriátricos sometidos a procesos quirúrgicos requieren oxígeno extra (Catley y col., 1985), particularmente tras cirugía abdominal y si se utilizan

fármacos depresores respiratorios incluyendo los sedantes utilizados en las cirugías realizadas bajo anestesia loco-regional (Manara y col., 1989).

La pérdida de elasticidad tisular relacionada con la edad produce una pérdida del retroceso pulmonar con el consiguiente aumento del volumen residual. Hay un aumento del espacio muerto anatómico y alveolar que dificulta la eliminación del anhídrido carbónico. Las respuestas ventilatorias a la hipoxia e hipercarbia están disminuídas duante el despertar. Durante el sueño, los ancianos tienen unos patrones respiratorios más irregulares y más apneas. Parece que existe una regulación minuto a minuto normal de la ventilación y de la respuesta al dióxido de carbono. Sin embargo, el paciente geriátrico responde peor a la hipoxia y a la hipercarbia, por lo que necesita una monitorización muy exquisita hasta que esté perfectamente consciente y recuperado (Schultz y col., 1985).

3.1.3.- FUNCIÓN HEPATORRENAL

Los efectos primarios de la edad sobre la fisiología hepática son en gran medida cuantitativos ya que se produce una marcada reducción del tamaño hepático acompañado de una reducción proporcional del flujo esplácnico. Esta pérdida de tejido hepático bien perfundido parece jugar el mayor papel en el declive del aclaramiento en aquellos fármacos que necesitan biotransformación hepática, sobretodo

aquellos que utilizan el mecanismo del "primer paso". Las mujeres, más que los hombres, parece que mantienen niveles normales de aclaramiento hepático para muchos fármacos, especialmente las benzodiazepinas, y además son más susceptibles que aquéllos a la inducción enzimática. Los cambios en la función hepatocelular son pequeños. Aunque adecuada para cubrir las demandas normales de los factores de la coagulación y de otras proteínas, la actividad sintética hepatocelular total está reducida significativamente, y puede ser fácilmente sobrepasada en condiciones de máximo estrés o ante una intervención quirúrgica. Aunque las concentraciones plasmáticas de transaminasas y la actividad enzimática microsomial hepática es similar a la de los adultos jóvenes, la síntesis hepática de la colinesterasa plasmática está disminuída en muchos ancianos varones.

El envejecimiento altera de forma muy importante la función renal debido a la gran reducción de la vasculatura renal. A pesar de la relativamente poca pérdida en la masa renal total hay un declive lineal en el índice de filtrado glomerular de alrededor del 8% por cada década de la vida a partir de la edad adulta. El filtrado glomerular disminuye algo más lentamente que el flujo plasmático renal debido a aumentos compensatorios en la fracción de filtración.

El envejecimiento reduce masa la esquelética muscular.

La creatinina sérica puede permanecer a niveles normales para los adultos jóvenes incluso aunque disminuya el índice de filtración, por lo que muchas de estas alteraciones no se detectan en los tests de rutina de laboratorio. La función renal basal es suficiente para evitar la uremia y la azotemia, pero es mínima la reserva funcional renal necesaria para contrarrestar un exceso líquido o una alteración electrolítica. Las consecuencias farmacológicas de estos cambios en la función renal son un aclaramiento prolongado para aquellos fármacos que normalmente se eliminan por el riñón, prolongada sobretodo en aquellos pacientes con disfunción renal preexistente. Una disminución de la sed, dietas pobres, junto con el uso de diuréticos hacen que la deshidratación sea un hallazgo muy común preoperatoriamente en los ancianos. La respuesta a la ADH y a la conservación del sodio hacen que también sea limitada la capacidad de estos pacientes para responder adecuadamente a los desequilibrios hidroelectrolíticos.

3.1.4.- METABOLISMO Y COMPOSICIÓN CORPORAL

La progresiva pérdida de masa muscular y la atrofia selectiva de tejidos activos metabólicamente en los órganos vitales reduce las necesidades metabólicas en la senectud.

La producción de calor del cuerpo en reposo disminuye con la edad, de igual modo se observa esta reducción también intraoperatoriamente; con la pérdida aumentada de

calor debida a una termorregulación menos efectiva, la temperatura corporal en el anciano disminuye dos veces más rápidamente que en el adulto joven.

Presentan además una intolerancia a la glucosa debido entre otros factores a una síntesis o secreción disminuída de insulina , resistencia a ésta, alteración en la utilización de la glucosa, cambios en la composición corporal así como tipo de dieta y nivel de actividad (Rogers, 1993).

A los 80 años, muchos individuos han ganado alrededor de 12 kilos de tejido adiposo, y han perdido más del 20% del agua corporal total. A pesar de la impresión clínica de que el envejecimiento se acompaña de hipovolemia, estudios recientes en ancianos sanos han demostrado que los volúmenes de líquidos plasmáticos y extracelulares están bien mantenidos (Dripps, 1991). Virtualmente, todos los cambios en los fluidos corporales se limitan al compartimento intracelular.

La edad aumenta el índice de los lípidos y el agua corporal total en ambos sexos. Esto hace que el volumen de distribución para los fármacos liposolubles aumente, mientras que se reduce el tamaño del compartimento hidrofílico para los relajantes musculares y demás fármacos hidrosolubles. Si además el aclaramiento está alterado por los cambios hepatorreñales asociados con la edad, el efecto

del fármaco aumentará.

3.2.- ASPECTOS FARMACOLÓGICOS

Los pacientes geriátricos a menudo requieren menores dosis de anestésicos que el paciente joven, sin que esto esté totalmente clarificado. Los cambios en las funciones de los órganos y en la composición corporal afectan tanto a la farmacocinética como a la farmacodinamia de los fármacos utilizados en anestesia. Cuando se inyecta un anestésico de corta duración, no se pueden distinguir completamente estos dos procesos. El paciente geriátrico tiene una mayor variabilidad en el gasto cardíaco y en la distribución a los tejidos periféricos que el adulto joven; de ahí, que las investigaciones relacionadas con los cambios en la farmacología clínica, relativos a la edad, son inconsecuentes y en muchos casos contradictorias.

En condiciones de equilibrio los requerimientos anestésicos pueden cuantificarse y compararse buscando los cambios en las dosis efectiva media. La CAM, su equivalente para los anestésicos inhalatorios proporciona un índice de las necesidades anestésicas, particularmente útil para valorar los efectos generales de la edad en la farmacocinética. La CAM disminuye linealmente con la edad; la proporción en que el envejecimiento reduce la CAM parece ser la misma para todos los agentes inhalatorios; por lo tanto, la disminución de los requerimientos anestésicos

será debida probablemente a cambios neurofisiológicos fundamentales dentro del cerebro tales como la disminución de la densidad neuronal o más probablemente por la concentración alterada de los neurotransmisores cerebrales. De hecho, los requerimientos anestésicos son la única medida cuantificable de la reserva funcional del SNC.

Alguno de los cambios relacionados con la edad respecto a las necesidades de anestésicos intravenosos son más controvertidos. Los inductores intravenosos del tipo del tiopental o del etomidato, inicialmente ocasionan cambios que pueden deberse simplemente a las concentraciones plasmáticas más elevadas durante las fases iniciales de su redistribución desde el plasma a los tejidos. De ahí, que las menores dosis necesarias puedan ser explicadas dentro de un contexto más farmacocinético que farmacodinámico. Sin embargo, otros estudios que relacionan los efectos y las concentraciones plasmáticas de benzodiazepinas y otros hipnóticos como el propofol, señalan una verdadera alteración de la farmacocinética en el paciente geriátrico, que origina una reducción de las necesidades anestésicas comparable a la observada con los anestésicos inhalatorios. La unión a las proteínas es un determinante primario de la efectividad de los anestésicos intravenosos. Los pacientes geriátricos, tienen un nivel de proteínas séricas reducido, especialmente el de la albúmina, por lo que hay más fármaco libre que puede atravesar las membranas y producir el efecto consiguiente.

La farmacocinética de los anestésicos intravenosos se altera de forma importante con la edad. La vida media de eliminación es proporcional a la tasa del aclaramiento e inversamente proporcional al volumen en el que el fármaco está distribuido. La senectud altera el aclaramiento de prácticamente todos los fármacos que requieren una eliminación hepatorenal y aumenta la fracción del peso corporal total que es lipídica, aumentando el volumen de distribución de las moléculas liposolubles. Por todo lo cual los anestésicos intravenosos tienen aumentada su vida media de eliminación.

La dosificación de los relajantes musculares y sus antagonistas varía poco con el envejecimiento. Los factores farmacocinéticos en la senectud, a menudo prolongan la duración de sus efectos clínicos, pero es el fármaco elegido, y no la edad del paciente la que determina la velocidad y completa reversión de la función neuromuscular tras un nivel determinado de bloqueo. El atracurio por su parte y también la succinilcolina no dependen primariamente para su eliminación ni del hígado ni del riñón, por lo que la duración de sus efectos está poco alterada.

3.3.- IMPLICACIONES ANESTÉSICAS

La mortalidad perioperatoria total aumenta con la edad, comenzando en la tercera década de la vida (Davis y col., 1987). El avance más importante para entender las

implicaciones anestésicas del envejecimiento es el distinguir claramente entre el envejecimiento y la enfermedad relacionada con la edad. Los datos epidemiológicos sugieren que los resultados anestésicos reflejan el status físico del paciente, más que su edad cronológica (Czernichow y col., 1990).

No existe un único anestésico que sea mejor para los pacientes geriátricos, aunque pueden asociarse más frecuentemente las complicaciones específicas con un tipo de anestesia que con otro. Así, el tromboembolismo se asocia más frecuentemente con la anestesia general que con la regional (Modig, 1988). Sin embargo, cuando se valora la totalidad de las secuelas, tanto las inmediatas como las tardías, la elección de la técnica anestésica, no parece tener una importancia determinante (Sorenson y col., 1992). Los estudios a gran escala, aleatorios y prospectivos de la práctica anestésica actual no consiguen encontrar ninguna ventaja significativa entre la anestesia general y la regional (Stefánsson y col., 1982a). Tampoco hay evidencias que apoyen una selección preferente de un determinado anestésico (Stefánsson y col., 1982b). Sin embargo, la simpatectomía que se consigue con los anestésicos locales por vía espinal pueden minimizar las respuestas al estrés y mejorar la morbilidad perioperatoria (Simpson, 1992).

II.-JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO Y OBJETIVOS

II.-JUSTIFICACION DEL TRABAJO Y OBJETIVOS

Debido a los avances médicoquirúrgicos y de salud pública, entre otros, las expectativas de vida han aumentado con el consiguiente incremento de los procedimientos quirúrgicos y anestésicos en geriatría. Sin embargo, en la literatura médica no abundan los estudios sobre la anestesia en el paciente geriátrico ni sobre el modo en que podrían modificarse las respuestas sistémicas frente al estrés anestésico-quirúrgico con distintas técnicas anestésicas en estos pacientes.

Si conociéramos las alteraciones de los parámetros indicadores del estrés, podríamos prevenir o paliar las posibles complicaciones perioperatorias en unos pacientes afectos de enfermedades concomitantes y con un deterioro de sus funciones fisiológicas asociadas a la edad. Esto nos lleva a plantear los siguientes objetivos:

1. Estudiar las alteraciones neuroendocrinas y metabólicas producidas por el estrés anestésico-quirúrgico, en pacientes geriátricos sometidos a cirugía mayor traumatológica, comparando dos tipos de técnicas anestésicas: anestesia general y anestesia locorregional subaracnoidea.

2. Valorar la repercusión de estas alteraciones neuroendocrinas sobre los parámetros clínicos cardiovasculares, ventilatorios y hematológicos.

3. Realizar un estudio comparativo de estas alteraciones en los dos tipos de anestesia.

4. Evaluar, si fuera posible, la eficacia de estos parámetros como indicadores de la morbimortalidad.

5. Seleccionar la técnica anestésica más adecuada para este grupo de pacientes de alto riesgo tras evaluar los resultados del estudio planteado.

III.- MATERIAL Y MÉTODOS

III.-MATERIAL Y MÉTODOS

1. SELECCIÓN DE LOS PACIENTES.

Se ha realizado un estudio prospectivo en 50 pacientes con edades comprendidas entre los 65 y 96 años, que pertenecían a los grados I, II, y III de la clasificación ASA, sometidos a cirugía mayor traumatológica en el Hospital de Móstoles durante los años 1992-1994. Los datos demográficos aparecen en la Tabla IA.

Se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos de 25 pacientes cada uno. Un grupo recibió anestesia general (AG) y el otro anestesia locorregional subaracnoidea (AR).

Se realizó una detallada historia clínica, junto a una evaluación preoperatoria consistente en una radiografía de tórax, un ECG, y un análisis bioquímico sanguíneo completo, un estudio de coagulación, electrolitos, creatinina y glucosa entre otros, así como una gasometría arterial incluyendo el equilibrio ácido-base.

Los criterios de exclusión fueron la evidencia de una insuficiencia cardio-respiratoria, hepato-renal, o metabólica grave, e historia de alergia a alguno de los fármacos utilizados durante el estudio. Otros criterios de exclusión fueron las discrasias sanguíneas, así como la de ingesta de

algún fármaco conocido por interferir con las respuestas metabólicas y hormonales durante la anestesia y cirugía.

2. MONITORIZACION

El día anterior a la cirugía, se realizaba la cateterización venosa central a través de la vena basílica o de la yugular interna, cuya posición era verificada radiológicamente, y se le colocaba una sonda uretral para control de la diuresis horaria.

La cirugía se realizó siempre por la mañana, entre las 9 y 12 horas. El paciente era llevado a la sala de preanestesia aproximadamente una hora antes del inicio de la cirugía. Bajo anestesia local se canalizaba percutáneamente la arteria radial con un catéter del 18G para la medición directa de la presión arterial y la extracción de muestras. Los datos de la presión arterial radial eran verificados en todos los casos con esfigmomanometría. También se les canalizaba un catéter del calibre 18G en una vena del dorso de la mano.

Una vez monitorizado el paciente, se le dejaba tranquilo durante unos 30 minutos, antes de extraer ninguna muestra.

La monitorización durante las 24 horas que duraba el estudio consistía en mediciones continuas del ECG (Monitor

Quadriscope S&W), presión arterial (Abbott disposable transducer), presión venosa central, saturación transcutánea de oxígeno (Monitor Ohmeda 5250 RGM) y diuresis horaria.

Además, durante la cirugía, en los casos de anestesia general también se monitorizaron las concentraciones telespiratorias del dióxido de carbono y del oxígeno inspirado (Monitor Ohmeda 5250 RGM).

3. TÉCNICAS ANÉSTESICAS

No se premedicó a ningún paciente. Antes de la inducción anestésica se infundían entre 300 y 500 ml de dextrano 70. La infusión intravenosa perioperatoria de fluidos, cristaloides, coloides o sangre se basó en la duración de la cirugía, peso corporal, hematocrito y pérdidas sanguíneas así como en el mantenimiento de los parámetros hemodinámicos y hematológicos. Las pérdidas hemáticas durante la cirugía fueron de 450 ± 120 ml en el grupo de la anestesia general y de 420 ± 130 ml en el grupo de la anestesia subaracnoidea (Tabla I).

La anestesia subaracnoidea se realizó con el paciente en decúbito lateral del lado no quirúrgico, o en posición sentada cuando no se conseguía la punción en la otra posición.

El espacio subaracnoideo se identificó utilizando un abordaje medial en el tercer o cuarto espacio lumbar. La anestesia se indujo con una solución isobara de bupivacaína al 0.5% con dosis entre 3 y 4 ml utilizando para la punción una aguja espinal del calibre 22-25 tipo Yale. Se utilizó atropina en los casos en que la frecuencia cardíaca fue igual o menor de 50 latidos por minuto.

A todos los pacientes se les colocó una cánula nasal que les suministraba 4l/min de O₂ durante toda la cirugía. La valoración de la altura del bloqueo se hacía a los 5-10 minutos de realizar el bloqueo subaracnoideo por medio de la pérdida de sensibilidad al pinchazo (pinprick). El límite superior del bloqueo previo a la incisión de la piel estuvo entre L₁-T₆, estando en más del 60 % a nivel de T₁₀. Al final de la cirugía, en más del 90 % de los pacientes con bloqueo subaracnoideo persistía el bloqueo motor y sensorial. Al comienzo de la cirugía y durante toda la intervención el bloqueo fue satisfactorio.

La anestesia general se indujo con propofol a dosis de 1.5 ml/Kg y alfentanilo a dosis de 15 µg/kg. La intubación se realizó tras bloqueo muscular con atracurio a dosis de 0.5 mg/kg. La anestesia se mantuvo con isoflurano a concentraciones inspiratorias entre 0.75 - 1.5 % en O₂ y aire a concentraciones del 45 % con un volumen corriente entre 6 y 8 ml/kg de peso corporal para mantener el CO₂ telespiratorio entre 4.6 y 5.3 KPa con ventilación

con presión positiva intermitente (Ventilador Ohmeda Excel 210) .

La profundidad anestésica se valoró según criterios clínicos, así cuando había lagrimeo, un aumento de la frecuencia cardíaca o de la tensión arterial por encima del 30% del valor basal y era necesario un aumento del isoflorano inspiratorio por encima del 1.5% se añadía alfentanilo. No se revirtió el bloqueo muscular ni la depresión respiratoria y los pacientes fueron extubados cuando alcanzaron espontáneamente un volumen corriente entre 6 y 8 ml/kg de peso y una frecuencia respiratoria de 14 respiraciones por minuto o más.

Todos los pacientes pasaron a la sala de reanimación despiertos y extubados.

4. CIRUGÍA Y PERÍODO POSTOPERATORIO

El tipo de intervención quirúrgica realizado fue la fijación interna para las fracturas trocantéreas y de cuello de fémur en los pacientes más jóvenes, mientras que en los pacientes más ancianos o incapacitados se les colocó una hemiartróplastia. Los casos de coxartrosis fueron tratados con una prótesis total de cadera (Tabla I).

Durante las primeras 24h del postoperatorio permanecieron en la sala de Reanimación. Se les administró

terapia antibiótica y antitrombótica, así como antagonistas de los H_2 . Como analgesia postoperatoria se utilizó meperidina subcutánea a dosis de 1mg/kg cada 4 horas.

5.OBTENCIÓN DE MUESTRAS SANGUÍNEAS

Las muestras sanguíneas fueron obtenidas a través del catéter de la arteria radial para la determinación de catecolaminas plasmáticas, ACTH, β -endorfinas, prolactina, catecolaminas y cortisol, insulina, glucagón y glucosa, ácidos grasos, bioquímica hematológica y gasometría sanguínea.

Las muestras sanguíneas se extrajeron en siete tiempos: T0 = 20 min antes de ir a quirófano; T1 = a los pocos minutos de la inducción anestésica; T2 = a los pocos minutos de la incisión de la piel; T3= a los 10 minutos de llegar a reanimación; T4 = a las 6 h de llegar a reanimación; T5 = a las 12 horas de llegar a reanimación y T6 = a las 24 horas de llegar a reanimación. En estos mismos tiempos se midió la presión arterial, la presión venosa central y la frecuencia cardíaca.

Las muestras para ACTH, glucagón, catecolaminas y β -endorfinas fueron recogidas en tubos con EDTA previamente enfriados, mantenidas en hielo hasta su centrifugación en frío dentro de los 20 min siguientes a su extracción. Las muestras para las determinaciones de cortisol, insulina,

prolactina y ácidos grasos se recogieron en tubos secos que posteriormente se centrifugaron. Tanto el plasma como el suero resultantes fueron congelados a -30°C . Todas las muestras de un mismo individuo se analizaron en un mismo ensayo para eliminar las variaciones interensayos.

Las determinaciones de las β -endorfinas se realizaron directamente en plasma usando un kit disponible comercialmente (Allegro, Nichols Institute, San Juan Capistrano, CA). Este kit es un IRMA (Immunoradiometric assay) que utiliza la técnica de la fase líquida usando un anticuerpo de conejo purificado de afinidad policlonal. Los tests se realizaron siguiendo las instrucciones del laboratorio excepto en que el estandar más bajo fue diluído dos veces con el fin de obtener un estandar adicional. La reactividad cruzada de la β -lipoproteína humana en este ensayo fue del 16%. El límite más bajo de sensibilidad es de 10pg/ml. El coeficiente de variación intraensayo está entre 4.1-4.5 %; la varianza interensayos es de 7.7 - 9 %. El rango normal está entre 40 y 138 pg/ml.

El cortisol sérico se determinó con un kit de inmunoensayo de polarización fluorescente (TDxanalyzer, Abbott Laboratories, Dallas, TX). El nivel mínimo medible es de 0,45 $\mu\text{g}/\text{dl}$. El coeficiente de variación intraensayo es de 8.42 - 2,65 % y el interensayos entre 7,23 y 2.70%. El rango normal está entre 5-21 $\mu\text{g}/\text{dl}$ para los valores basales, y entre 2-13 $\mu\text{g}/\text{dl}$ durante la noche.

La determinación de la prolactina con un método inmuno-enzimático "one step" (IEMA), está basada en el principio del "sandwich" formado por la prolactina a analizar y los dos anticuerpos monoclonales. La sensibilidad del ensayo es de 0.1ng/ml. El coeficiente de variación intraensayos es del 2.6 - 6.3 % y el interensayos del 4.2 - 7.4 %. El rango normal está entre 2.3 y 20 ng/ml en las mujeres y entre 2.1 y 16.5 ng/ml en los hombres.

El glucagón se determinó por RIA. El coeficiente intraensayo fue de 7.9 % y el interensayos del 9 %. Los valores normales para el glucagón están entre 40 y 150 pg/ml.

En la determinación de la insulina se utiliza un test enzimo-inmunológico in vitro que también se basa en la técnica del sandwich en un paso. La sensibilidad del ensayo es superior a 3 μ U/ml. El coeficiente de variación intraensayo se halla entre 2.1 y 6.8% y el interensayos entre 2.1 y 9.1%. El rango normal está entre 3 y 17 μ U/ml en las mujeres y entre 7 y 15 μ U/ml en los hombres.

Las concentraciones plasmáticas de las catecolaminas se determinaron por duplicado por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con un detector electroquímico. Las catecolaminas se extrajeron con alúmina activada (Merck, Darmstadt), empleando dihidroxibenzamina como estandar interno. La fase acuosa móvil contenía 0.03 mol/L de ácido

monocloroacético, 0.03 mol/L de Na_3PO_4 , 120 mg/L de ácido octanilsulfónico, y 25 mg/L de Na-EDTA (pH=2.55, ajustado con ácido fosfórico). Se utilizó una columna Zorbax ODS C_{18} de fase inversa. Los límites de detección fueron de 15 pg/ml, con un coeficiente de variación intraensayo del 7.5% y del 26.9% interensayos para la adrenalina. El límite de detección y los coeficientes de variación intra e interensayos para la noradrenalina fueron de 8 pg/mL, 2.3% y 10.6 % respectivamente. Los valores de referencia indicativos en posición supina, relajada y con la punción venosa efectuada previamente 20 minutos como mínimo van para la adrenalina desde 135 a 300 pg/ml y para la noradrenalina desde 20 a 60 pg/ml.

El ACTH se analizó 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 de ACTH se determinaban comparando el contaje radioactivo con una curva estandar. Los controles de calidad para la técnica tenían coeficientes de variación intraensayos de 7.2 % con un límite de detección de 2.2 pg/ml. El rango normal del ACTH está entre 30 y 60 pg/ml.

Los ácidos grasos se analizaron mediante un método enzimático, utilizando un kit disponible comercialmente (Wako Chemicals GmbH, Neuss, Alemania). El método se basa

en la acilación del coenzima A por los ácidos grasos, en presencia de acil-CoA sintetasa. La acil-CoA así producida se oxida en presencia de acil-CoA oxidasa, generando peróxido de hidrógeno, que se determina por colorimetría, en presencia de peroxidasa, a 550 nm. Los valores de referencia indicativos en ayunas están entre 0.10 y 0.60 mmol/l.

La glucosa sanguínea se midió con una técnica enzimática (método de la hexoquinasa). El rango normal está entre 70 y 110 mg/dl.

Los gases arteriales se determinaron mediante un analizador BGM IL 1312, (pH, pCO₂, pO₂, CO₃H⁻, EB).

Los análisis hematológicos se realizaron mediante un analizador Coulter Counter.

El resto de la bioquímica sanguínea se realizó con un autoanalizador, según técnica de rutina en el hospital.

6. ESTUDIO ESTADÍSTICO

El estudio estadístico de los resultados se ha realizado mediante el análisis de las variables cuantitativas: media aritmética, desviación típica, error estándar de la media, el tamaño mínimo y máximo, el rango y el coeficiente de variación. Se ajustaron los datos a la

normalidad tras comprobar la bondad del ajuste a la curva de Gauss de las variables cuantitativas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

Se han utilizado las siguientes técnicas de análisis estadístico:

A.-Técnica de comparación de medias: se ha realizado la comparación de medias entre los valores de cada fase con la basal en cada grupo y entre los valores de cada fase entre los grupos, según la t de Student. Se ha considerado como estadísticamente significativa una $P < 0.05$. Este análisis estadístico se ha llevado a cabo utilizando un ordenador personal PC/AT y el programa estadístico RSIGMA.

B.-Técnica de muestras repetidas: Para corregir el defecto de la posible dependencia entre las diferentes medias de una misma variable se ha utilizado el modelo de medidas repetidas de Winer. Este modelo hace los siguientes análisis de varianza:

- Análisis de la varianza para ver los efectos de los tratamientos sobre medias de los distintos tiempos.

- Análisis de la varianza para ver la influencia del tiempo sobre las medias.

- Análisis de la varianza para ver la influencia conjunta o interacción del tiempo y de los tratamientos (anestesia general y subaracnoidea).

Los análisis de la varianza segundo y tercero se realizan con polinomios ortogonales de 1°, 2°, 3°... K-1 el número de veces o tiempos en los que hemos tomado medidas. En nuestro experimento K vale 7, y por lo tanto hay 6 polinomios ortogonales. El objetivo es ajustar las curvas de evolución de las medidas mediante el desarrollo en serie de los correspondientes polinomios ortogonales.

Cuando se sospecha que una o más variables influyen sobre la variable respuesta (hormonas), antes de proceder a medir los efectos de los tratamientos hay que eliminar o prescindir de los efectos de estas variables llamadas covariables o variables concomitantes.

IV. - RESULTADOS

IV. - RESULTADOS

1. DATOS HORMONALES

Prolactina

Las concentraciones de prolactina plasmática en ng/ml se presentan en la Tabla II y en las Figuras 1 y 11.

La media de cada concentración hormonal estimada durante el estudio se ha comparado estadísticamente con la basal y entre los grupos de AG y AR .

Antes de la inducción anestésica (T0), todas las concentraciones individuales de prolactina estaban dentro del rango fisiológico normal. Las concentraciones basales de prolactina para el grupo de la AG fueron de 13.2 ± 6.8 ng/ml y de 14.7 ± 6.9 ng/ml para el grupo de la AR.

Las concentraciones plasmáticas obtenidas en el tiempo T1 fueron de 65.1 ± 30.8 ng/ml para el grupo de la AG y de 21.2 ± 5.5 ng/ml para el grupo de la AR. Estos valores fueron estadísticamente significativos respecto a los valores basales en los dos grupos estudiados, para una $P < 0.001$ en el grupo de la AG y para una $P < 0.05$ en el grupo de la AR, respectivamente.

En el tiempo T2 los niveles séricos de prolactina fueron de 110.2 ± 65.5 ng/ml para el grupo de la AG, existiendo diferencia significativa respecto a los valores basales, para una $P < 0.001$. Los valores obtenidos en el grupo de AR fueron de 19.6 ± 9.4 ng/ml, significativamente diferentes de los basales ($P < 0.05$) y de los del grupo de la AG ($P < 0.001$).

En el tiempo T3 las concentraciones séricas de la prolactina fueron de 65.7 ± 39.0 ng/ml para el grupo de AG, existiendo diferencia significativa respecto a las basales, para una $P < 0.001$. Los valores obtenidos en el grupo de la AR fueron de 18.1 ± 9.8 ng/ml, significativamente diferentes de los del grupo de la AG, para una $P < 0.001$.

En el tiempo T4, los niveles de prolactina en sangre para el grupo de la AG fueron de 17.2 ± 9.9 ng/ml y de 20.0 ± 9.4 ng/ml para el grupo de AR, existiendo un aumento estadísticamente significativo en este grupo respecto a los basales, para una $P < 0.05$.

En el tiempo T5 los niveles de prolactina sérica observados fueron similares en ambos grupos, con valores de 12.6 ± 7.0 ng/ml para el grupo de la AG y de 16.8 ± 8.7 ng/ml para el grupo de la AR. Los valores obtenidos son similares a los obtenidos en el tiempo T0.

Por último, en el tiempo T6 las concentraciones

plasmáticas de prolactina obtenidas fueron de 12.3 ± 6.6 ng/ml para el grupo de AG, y de 17.9 ± 7.3 ng/ml para el grupo de la AR, que son significativamente diferentes de los del grupo de la AG, para una $P < 0.05$.

β -endorfinas

Las concentraciones medias de las β -endorfinas plasmáticas expresadas en pg/ml se muestran en la Tabla III y en las Figuras 2 y 12.

No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en el tiempo T0, y ningún valor estuvo fuera de los límites normales. Estos fueron de 17 ± 10 pg/ml para el grupo de la AG y de 21 ± 13 pg/ml para el grupo de la AR.

En el tiempo T1, tras la inducción anestésica, las concentraciones séricas de las β -endorfinas se incrementaron significativamente en ambos grupos ($P < 0.001$) con valores de 38 ± 18 en el grupo de la AG y de 59 ± 28 pg/ml en el de la AR, siendo estos valores significativamente diferentes entre sí ($P < 0.01$).

Las concentraciones plasmáticas de las β -endorfinas en el tiempo T2, tras el inicio de la cirugía, aumentaron significativamente en ambos grupos ($P < 0.001$) con valores de 156 ± 61 pg/ml para el grupo de la AG y de 92 ± 51 pg/ml para la AG, niveles que son significativamente diferentes

entre sí ($P < 0.001$).

Durante el tiempo T3, el grupo de la AG experimentó también una elevación en las β -endorfinas plasmáticas con cifras de 143 ± 63 pg/ml y una diferencia significativa ($P < 0.001$) con relación a los valores iniciales, mientras que los niveles de la AR, aunque también experimentaron un incremento significativo ($P < 0.001$), éste fue del orden de tres veces menor que el de los valores de la AG, siendo por lo tanto significativa la diferencia entre los dos grupos ($P < 0.001$).

Los valores de las β -endorfinas plasmáticas en el tiempo T4 para el grupo de la AG fueron de 24 ± 15 pg/ml y de 30 ± 19 pg/ml para el grupo de la AR.

En el tiempo T5, los valores de las β -endorfinas siguieron disminuyendo y se mantuvieron dentro de los valores observados al inicio del estudio, siendo de 17 ± 5 pg/ml para el grupo de la AG y de 18 ± 8 pg/ml para el grupo de la AR.

Finalmente, las concentraciones de las β -endorfinas sanguíneas siguieron con valores dentro de los límites preoperatorios a las 24 horas de finalizar la cirugía, siendo los niveles de 20 ± 15 pg/ml para el grupo de la AG y de 19 ± 7 para el grupo de la AR.

ACTH

Los valores del ACTH plasmático en pg/ml aparecen en la Tabla IV y en las Figuras 3 y 13.

No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en el tiempo inicial del estudio, ni ningún valor estuvo fuera de los límites normales.

En el tiempo T0 los valores medios del ACTH plasmático fueron de 22 ± 18 pg/ml para el grupo de la AG y de 25 ± 15 pg/ml para el grupo de la AR.

Tras la inducción anestésica (T1), se produjo un aumento significativo del ACTH plasmático en ambos grupos ($P < 0.001$), con valores de 42 ± 20 pg/ml para el grupo de la AG y de 59 ± 24 pg/ml para la AR. Los valores de estos dos grupos son significativamente diferentes entre sí ($P < 0.01$).

Durante el tiempo T2 hubo un incremento significativo del ACTH sérico con valores de 172 ± 92 pg/ml ($P < 0.001$) para el grupo de la AG, mientras que en el grupo de la AR estos valores fueron de 91 ± 55 pg/ml ($P < 0.001$). Los valores de estos dos grupos son significativamente diferentes entre sí, para una $P < 0.001$.

Tras finalizar la cirugía y durante el despertar,

significativa en el grupo de la AG con valores de 145 ± 65 pg/ml, para una $P < 0.001$, mientras que en el grupo de la AR, con cifras de 44 ± 29 pg/ml, este aumento, aunque significativo para una $P < 0.01$, fue menor. Por consiguiente, los niveles de los dos grupos son significativamente diferentes entre sí, para una $P < 0.001$.

En el tiempo T4, disminuyó el ACTH plasmático en ambos grupos, con valores de 17 ± 8 pg/ml para el grupo de la AG y de 27 ± 17 pg/ml para el grupo de la AR, existiendo diferencias significativas al comparar los dos grupos ($P < 0.05$).

Aproximadamente a las doce horas de finalizar la cirugía (T5), la concentración plasmáticas del ACTH había disminuído a valores por debajo de los basales, con cifras de 12 ± 8 pg/ml para el grupo de la AG y de 13 ± 9 pg/ml para el grupo de la AR. Estas disminuciones fueron significativas respecto a los valores basales en ambos grupos ($P < 0.05$ y $P < 0.01$, respectivamente).

Por último, las concentraciones de ACTH plasmático se mantuvieron en el tiempo T6 en valores inferiores a los preoperatorios tanto en el grupo de la AG, con cifras de 14 ± 6 pg/ml, como en el grupo de la AR, con valores de 16 ± 10 pg/ml ($P < 0.05$).

Cortisol

Las concentraciones de cortisol plasmático en $\mu\text{g}/\text{dl}$ se muestran en la Tabla V y en las Figuras 4 y 14.

No hubo diferencias entre los dos grupos antes de la intervención, siendo las concentraciones de $18.4 \pm 7.8 \mu\text{g}/\text{dl}$ en el grupo de AG y de $18.9 \pm 7 \mu\text{g}/\text{dl}$ en el grupo de AR.

En el tiempo T1 los niveles plasmáticos de cortisol fueron de $18.7 \pm 4.1 \mu\text{g}/\text{dl}$ para el grupo de la AG y de $23.3 \pm 5.5 \mu\text{g}/\text{dl}$ para el grupo de la AR. En este grupo, se produjo un aumento significativo de los niveles respecto a los valores basales, para una $P < 0.05$. Del mismo modo, los niveles obtenidos en el tiempo T1 fueron significativamente diferentes entre grupos, para una $P < 0.05$.

Las concentraciones plasmáticas de cortisol obtenidas en el tiempo T2 fueron de $25.9 \pm 10.3 \mu\text{g}/\text{dl}$ para el grupo de la AG, y de $24.5 \pm 9.4 \mu\text{g}/\text{dl}$ para el grupo de la AR. Estos valores fueron estadísticamente significativos respecto a los basales en los dos grupos estudiados, para una $P < 0.01$ en el grupo de la AG y para una $P < 0.05$ en el grupo de la AR, respectivamente.

En el tiempo T3, se produjo un aumento de las

$\pm 15.7 \mu\text{g/dl}$ para el grupo de AG, existiendo diferencia significativa respecto a las basales, para una $P < 0.001$. Los valores obtenidos en el grupo de AR fueron de $22.3 \pm 10.5 \mu\text{g/dl}$, significativamente diferentes de los del grupo AG, para una $P < 0.01$.

En el tiempo T4, los niveles de cortisolemia para el grupo de la AG fueron de $24.4 \pm 11.6 \mu\text{g/dl}$ y de $22.1 \pm 10.3 \mu\text{g/dl}$ para el grupo de AR, existiendo un aumento estadísticamente significativo respecto a los basales en el grupo de la AG, para una $P < 0.05$.

En el tiempo T5 los niveles observados de cortisol sérico fueron similares en ambos grupos, con valores de $15.9 \pm 5.2 \mu\text{g/dl}$ para el grupo de la AG y de $13.9 \pm 4 \mu\text{g/dl}$ para el grupo de la AR. Los niveles obtenidos en este grupo mostraron una disminución estadísticamente significativa respecto a los valores basales, para una $P < 0.01$.

Finalmente, las concentraciones de cortisol en sangre obtenidas en el tiempo T6 fueron de $19.8 \pm 9.3 \mu\text{g/dl}$ para el grupo de la AG y de $15.9 \pm 8.0 \mu\text{g/dl}$ para el grupo de la AR, respectivamente. Estos valores son similares a los observados antes de la intervención.

Catecolaminas

Adrenalina

Las concentraciones de adrenalina plasmática en pg/ml aparecen en la Tabla VI y en la Figura 5.

No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos antes de la inducción anestésica. Los valores obtenidos para la adrenalina en el tiempo T0 en el grupo de la AG fueron de 40 ± 16 pg/ml y de 39 ± 14 pg/ml para el grupo de la AR.

En el tiempo T1 se obtuvieron valores de 39 ± 15 pg/ml para el grupo de la AG y de 32 ± 13 pg/ml para el grupo de la AR.

Las concentraciones plasmáticas de la adrenalina obtenidas en el tiempo T2 fueron de 65 ± 17 pg/ml para el grupo de la AG, donde aumentaron con relación a los valores basales y a los del otro grupo ($P < 0.001$), y de 31 ± 14 pg/ml para el grupo de la AR.

Se midieron en el tiempo T3 valores de 67 ± 21 pg/ml para el grupo de la AG, que se mantuvieron elevados ($P < 0.001$), mientras que los del grupo de la AR fueron de 21 ± 9 pg/ml, significativamente diferentes cuando se compararon ambos grupos para una $P < 0.001$.

Para el tiempo T4, los niveles de adrenalina plasmática fueron de 39 ± 17 pg/ml para el grupo de la AG y de 32 ± 15 pg/ml en el grupo de la AR.

Los valores hallados en el tiempo T5 fueron de 38 ± 15 pg/ml en el grupo de la AG y de 34 ± 14 para el grupo de la AR.

Finalmente, los valores de adrenalina plasmática obtenidos durante el tiempo T6 fueron de 41 ± 16 en el grupo de la AG y de 38 ± 15 en el grupo de la AR.

Noradrenalina

Las concentraciones de la noradrenalina plasmática en pg/ml aparecen en la Tabla VII y en la Figura 6.

No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos antes de la inducción anestésica, siendo las concentraciones de 610 ± 124 pg/ml para el grupo de la anestesia general y de 674 ± 150 pg/ para el grupo de la AR.

En el tiempo T1 la noradrenalina plasmática fue de 530 ± 132 pg/ml para el grupo de la AG y de 471 ± 169 pg/ml para el grupo de la AR.

En el tiempo T2, las concentraciones séricas de la

noradrenalina obtenidas fueron de 961 ± 147 pg/ml para el grupo de la AG, donde aumentaron ($P < 0.001$), y de 654 ± 161 pg/ml para el grupo de la AR, que fueron significativamente diferentes entre grupos ($P < 0.001$).

Se mantuvo el aumento de la noradrenalina sérica en el tiempo T3 para el grupo de la AG con valores de 957 ± 160 pg/ml ($P < 0.001$). Los valores para el grupo de la AR fueron de 573 ± 120 pg/ml, que fueron significativamente diferentes al comparar ambos grupos para una $P < 0.001$.

Las concentraciones plasmáticas obtenidas en el tiempo T4 fueron de 657 ± 182 pg/ml para el grupo de la AG y de 666 ± 182 pg/ml para el de la AR.

Los valores para el tiempo T5 fueron de 672 ± 157 pg/ml para el grupo de la AG y de 654 ± 168 pg/ml para el grupo de la AR.

Por último, los valores de la noradrenalina plasmática durante el tiempo T6 fueron de 649 ± 176 pg/ml para el grupo de la AG y de 631 ± 145 pg/ml para el grupo de la AR.

Glucagón

Los resultados del glucagón plasmático expresados en pg/ml aparecen en la Tabla VIII y en las Figuras 7 y 15.

No existieron diferencias significativas entre los dos grupos antes del inicio del estudio, siendo las concentraciones séricas del glucagón de 88.7 ± 24.9 pg/ml para el grupo de la AG y de 88.8 ± 21.9 pg/ml para el de la AR.

Tras la inducción anestésica (T1), las concentraciones plasmáticas del glucagón fueron de 81.5 ± 19.9 pg/ml para el grupo de la AG, mientras que los de la AR fueron de 88.0 ± 23.6 pg/ml.

Tras el inicio de la cirugía (T2), los valores séricos del glucagón fueron de 88.7 ± 27.4 pg/ml en el grupo de la AG mientras que los del grupo de la AR fueron de 81.4 ± 23.3 pg/ml.

Tras la cirugía y durante el postoperatorio inmediato (T3), las concentraciones plasmáticas de glucagón obtenidas en el grupo de la AG fueron de 93.2 ± 34.2 pg/ml y de 83.4 ± 29.0 pg/ml en el grupo de la AR.

Las concentraciones séricas obtenidas durante el tiempo T4, fueron de 78.3 ± 22.9 pg/ml en el grupo de la AG y de 84.1 ± 24.0 en el de la AR.

Hacia las doce horas de haber finalizado la cirugía (T5) se produjo una disminución de los niveles plasmáticos del glucagón en el grupo de la AG, que eran de 67.7 ± 23.1

pg/ml, diferentes significativamente de los basales para una $P < 0.01$. Los valores de la AR fueron de 73.3 ± 16.8 pg/ml, significativamente diferentes para una $P < 0.05$.

Finalmente, a las 24 horas de haber finalizado la cirugía (T6), los niveles plasmáticos del glucagón eran similares a los iniciales, con valores de 79.6 ± 21.6 pg/ml para el grupo de la AG y de 76.8 ± 22.6 pg/ml en el grupo de la AR.

Insulina

Las concentraciones séricas de insulina en $\mu\text{U/ml}$ se muestran en la Tabla IX y en las Figuras 8 y 16.

Todas las concentraciones individuales preanestésicas (T0) de la insulina plasmática estaban dentro de los límites fisiológicos. No hubo diferencias entre los dos grupos antes de la inducción anestésica, siendo las concentraciones de 9.3 ± 5.1 $\mu\text{U/ml}$ para el grupo de la AG y de 6.7 ± 4.2 $\mu\text{U/ml}$ para el grupo de la AR.

Las concentraciones plasmáticas de insulina obtenidas en el tiempo T1 fueron similares en ambos grupos, con valores de 8.0 ± 4.1 $\mu\text{U/ml}$ para el grupo de la AG, y de 8.3 ± 3.3 $\mu\text{U/ml}$ para el grupo de la AR.

En el tiempo T2 los niveles plasmáticos de insulina

observados fueron también similares, con valores de $7.9 \pm 6.7 \mu\text{U/ml}$ para el grupo de la AG y de $7.4 \pm 4.4 \mu\text{U/ml}$ para el grupo de la AR.

En el tiempo T3, se midieron concentraciones de insulina plasmática de $10.3 \pm 6.9 \mu\text{U/ml}$ para el grupo de la AG y de $6.9 \pm 4.1 \mu\text{U/ml}$ para el de la AR, significativamente diferentes respecto a los del grupo de la AG, para una $P < 0.05$.

En el tiempo T4, los niveles de insulina séricos para el grupo de la AG fueron de $12.2 \pm 7.7 \mu\text{U/ml}$ y de $11.3 \pm 7.5 \mu\text{U/ml}$ para el grupo de la AR, existiendo un aumento estadísticamente significativo respecto a los valores basales en el último grupo, para una $P < 0.05$

En el tiempo T5, los niveles observados de insulina en sangre fueron de $9.7 \pm 5.1 \mu\text{U/ml}$ para el grupo de la AG y de $12.8 \pm 6.8 \mu\text{U/ml}$ para el grupo de la AR. Los niveles encontrados en este grupo mostraron un aumento estadísticamente significativo respecto a los valores basales, para una $P < 0.01$.

Finalmente, las concentraciones de insulina plasmática obtenidas en el tiempo T6 fueron de $8.3 \pm 5.9 \mu\text{U/ml}$ para el grupo de la AG y de $11.8 \pm 7.8 \mu\text{U/ml}$ para el grupo de la AR. En este grupo se produjo un aumento significativo de los niveles respecto a los basales, para una $P < 0.05$.

2.DATOS METABÓLICOS

Glucosa

Las concentraciones de glucosa en sangre en mg/dl se muestran en la Tabla X y en la Figura 9.

No existieron diferencias significativas entre los dos grupos antes de la inducción anestésica, siendo las concentraciones de 123.4 ± 31.8 mg/dl para el grupo de la AG y de 116 ± 21.6 mg/dl para el de la AR.

En el tiempo T1 la glucemia fue de 130.1 ± 25.8 mg/dl para el grupo de la AG y de 130.0 ± 32.1 mg/dl para el grupo de la AR.

En el tiempo T2, las concentraciones plasmáticas de glucosa obtenidas fueron de 148.5 ± 37.2 mg/dl para el grupo de la AG y de 139.2 ± 25.9 mg/dl para el grupo de la AR. Estos valores mostraron un aumento estadísticamente significativo respecto a los basales en los dos grupos estudiados, para una $P < 0.05$ y una $P < 0.01$, respectivamente.

Las concentraciones séricas obtenidas en el tiempo T3 experimentaron un aumento en el grupo de la AG, con valores de 159.5 ± 40.8 mg/dl, existiendo diferencias significativas respecto a los niveles basales, para una $P < 0.01$. Los valores hallados en el grupo de la AR fueron de $120.3 \pm$

26.0 mg/dl, significativamente diferentes de los del grupo de la AG, para una $P < 0.001$.

Se produjo un aumento de la glucemia en el tiempo T4 para ambos grupos, siendo de 167.1 ± 50.4 mg/dl en el grupo de la AG y de 143.2 ± 31.7 mg/dl para el de la AR. Estos valores fueron significativamente diferentes de los basales, en ambos grupos, para una $P < 0.01$.

En el tiempo T5, las concentraciones sanguíneas de glucosa fueron de 140.1 ± 31.7 mg/dl para el grupo de la AG y de 139.7 ± 26.8 mg/dl para el grupo de la AR. En este grupo, se mantuvo el aumento significativo observado en el momento anterior, para una $P < 0.01$.

Por último, los valores de glucemia obtenidos durante el tiempo T6 fueron de 132.2 ± 28.7 mg/dl para el grupo de AG, y de 139.5 ± 30.5 mg/dl para el grupo de la AR. En este grupo se siguió observando el aumento estadísticamente significativo con relación a los valores basales, para una $P < 0.05$.

Acidos grasos

Los valores de los ácidos grasos séricos expresados en mmol/l se muestran en la Tabla XI y en la Figura 10.

No se encontraron diferencias significativas entre los

dos grupos antes del inicio del estudio, ni ningún valor estuvo fuera de los límites normales. En el tiempo T0 los valores medios de los ácidos grasos plasmáticos fueron de 0.61 ± 0.16 mmol/l para el grupo de la AG y de 0.65 ± 0.14 mmol/l para el grupo de la AR.

En el tiempo T1, los valores de los ácidos grasos plasmáticos fueron de 0.69 ± 0.29 mmol/l en el grupo de la AG mientras que en el grupo de la AR se produjo un aumento significativo para una $P < 0.01$, con valores de 0.89 ± 0.35 mmol/l.

Tras el inicio de la cirugía (T2) los valores de los ácidos grasos séricos aumentaron a 0.79 ± 0.22 mmol/l en el grupo de la AG ($P < 0.01$), mientras que en el grupo de la AR se mantuvo el incremento, que fue significativo para una $P < 0.01$, con valores de 0.92 ± 0.36 mmol/l.

Durante el tiempo T3 se mantuvo el aumento significativo de los ácidos grasos plasmáticos con valores de 0.8 ± 0.34 mmol/l ($P < 0.05$) en el grupo de la AG, mientras que en el grupo de la AR estos aumentos no fueron significativos, con valores de 0.74 ± 0.28 mmol/l.

En el tiempo T4, hubo una disminución significativa de los ácidos grasos plasmáticos en ambos grupos, con valores de 0.36 ± 0.16 mmol/l ($P < 0.001$) para el grupo de la AG, mientras que estos valores fueron de 0.45 ± 0.22 mmol/l.

($P < 0.01$) para el grupo de la AR.

Aproximadamente a las doce horas de finalizar la cirugía, (T5), las concentraciones plasmáticas de los ácidos grasos habían retornado a los valores iniciales del estudio en ambos grupos, con cifras de 0.53 ± 0.21 mmol/l para el grupo de la AG y de 0.63 ± 0.31 mmol/l en el grupo de la AR.

Finalmente, las concentraciones de ácidos grasos séricos en el grupo de la AG fueron de 0.65 ± 0.23 mmol/l y de 0.71 ± 0.25 mmol/l para el grupo de la AR.

3. ELECTROLITOS

Las concentraciones de la urea y de la creatinina, expresadas en mg/dl, y las del sodio y del potasio en mEq/l aparecen en las Tablas XII y XIII.

No se apreciaron diferencias en las medias de ningún valor en ambos grupos durante el tiempo T0. Los valores del sodio plasmático fueron de 141 ± 5 mEq/l, los del potasio de 4.0 ± 0.5 mEq/l, los de la urea de 43 ± 23 mg/dl y los de la creatinina de 0.8 ± 0.2 mg/dl para el grupo de la AG. La AR tuvo unos valores para el sodio de 141 ± 3 mEq/l y para el potasio de 4.0 ± 0.5 mEq/l, para la urea de 45 ± 16 mg/dl y de 0.9 ± 0.2 mg/dl para la creatinina.

Durante el postoperatorio inmediato (T3), no hubo variaciones significativas en ningún grupo. Los valores del sodio fueron de 142 ± 4 mEq/l, los del potasio de 3.9 ± 0.4 mEq/l, los de la urea de 39 ± 12 mg/dl y los de la creatinina de 0.9 ± 0.2 mg/dl en el grupo de la AG. En el grupo de la AR las concentraciones séricas de sodio fueron de 143 ± 4 mEq/, las del potasio de 3.8 ± 0.4 mEq/l, las de la urea de 43 ± 15 mg/dl y las de la creatinina de 0.9 ± 0.1 mg/dl.

Aproximadamente a las 6 horas de finalizar la cirugía (T4) los cifras del sodio fueron de 141 ± 3 mEq/l, las del potasio de 4.1 ± 0.6 mEq/l, las de la urea de 40 ± 23 mg/dl y las de la creatinina de 0.8 ± 0.2 mg/dl en el grupo de la AG. En el grupo de la AR los valores plasmáticos fueron de 142 ± 4 mEq/l para el sodio, de 3.8 ± 0.4 mEq/l para el potasio, 43 ± 15 mg/dl para la urea y de 0.9 ± 0.2 mg/dl para la creatinina.

Durante el tiempo T5, las concentraciones plasmáticas del sodio fueron de 140 ± 3 mEq/l, las del potasio que habían disminuído significativamente ($P < 0.05$) respecto a los valores iniciales fueron de 3.7 ± 0.4 mEq/l, las de la urea de 31 ± 15 mg/dl, que también habían disminuído significativamente ($P < 0.05$) y las de la creatinina de 0.8 ± 0.3 mg/dl en el grupo de la AG. En el grupo de la AR los valores del sodio fueron de 141 ± 4 mEq/l, los del potasio de 3.6 ± 0.3 mEq/l que eran significativamente más bajos

que los iniciales del estudio ($P < 0.05$), los de la urea que eran de 41 ± 14 mg/dl y los de la creatinina que eran de 0.8 ± 0.1 mg/dl.

Finalmente, a las 24 horas de finalizar la cirugía (T6), las concentraciones plasmáticas de sodio eran de 141 ± 4 mEq/l, las del potasio con valores de 3.6 ± 0.3 mEq/l seguían significativamente más bajas ($P < 0.05$) respecto a los valores iniciales, las de la urea con valores de 32 ± 11 mg/dl también eran valores significativamente menores ($P < 0.05$), y las de la creatinina de 0.8 ± 0.2 mg/dl en el grupo de la AG. Los valores en el grupo de la AR eran de 142 ± 3 mEq/l para el sodio, de 3.6 ± 0.4 mEq/l para el potasio que seguían siendo significativamente más bajos que los valores iniciales al igual que los de la urea con valores de 37 ± 13 mg/dl ($P < 0.05$) y de 0.8 ± 0.1 mg/dl para la creatinina.

4.DATOS CARDIOVASCULARES

Los valores de la presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y media (PAM), así como los de la frecuencia cardíaca y de la presión venosa central (PVC), aparecen expresados en mm Hg, latidos por minuto y cm de H₂O respectivamente, en las Tablas XIV y XV.

No hubo diferencias significativas en los dos grupos de estudio para los valores de la presión arterial, fre-

cuencia cardíaca y PVC en el tiempo T0. Estos fueron de 154 ± 23 para la PAS, de 73 ± 12 para la PAD y de 100 ± 4 para la PAM en el grupo de la AG y de 160 ± 15 para la PAS, 68 ± 10 para la PAD y 99 ± 5 para la PAM, en el grupo de la AR expresados en mm Hg respectivamente. La frecuencia cardíaca fue de 85 ± 9 en el grupo de la AG y de 89 ± 10 para el de la AR. La PVC fue de 3 ± 4.2 en el primer grupo y de 3.5 ± 3.2 para el segundo, expresadas en cm de H₂O.

Durante el tiempo T1, en el grupo de la AG los valores de la PAM fueron de 98 ± 5 , los de la PAS 155 ± 20 y los de la PAD 70 ± 10 mm Hg. La frecuencia cardíaca fue en el grupo de la AG de 79 ± 12 latidos por minuto, con un aumento significativo ($P < 0.05$) de la PVC de 5.9 ± 3.6 cm de H₂O respecto a los valores basales y a los del grupo de la AR. En el grupo de la AR la PAS fue de 168 ± 16 , la PAD de 75 ± 10 y la PAM de 106 ± 13 mm de Hg, con una frecuencia cardíaca de 83 ± 11 latidos por minuto y una PVC de 3.9 ± 3.1 cm de H₂O. Los valores de la PAS y de la PAM fueron diferentes significativamente entre ambos grupos.

Durante el tiempo T2 las cifras en el grupo de la AG de la PAS fueron de 166 ± 24 , las de la PAD 70 ± 9 y la de la PAM 102 ± 8 mm Hg, con una frecuencia cardíaca de 80 ± 10 latidos por minuto y un aumento de la PVC significativo ($P < 0.01$) respecto a los valores basales de 5.8 ± 2.9 cm de H₂O, diferentes también significativamente cuando se compararon con el grupo de la AR ($P < 0.05$). Los valores en

el grupo de la AR fueron de 160 ± 26 para la PAS, de 70 ± 12 para la PAD y de 100 ± 11 para la PAM, con una frecuencia que disminuyó significativamente a 82 ± 9 latidos por minuto ($P < 0.05$) y una PVC de 4.0 ± 3.1 cm de H_2O .

Durante el tiempo T3 los valores de la PAS aumentaron a 168 ± 25 ($P < 0.05$), los de la PAD fueron de 72 ± 13 y los de la PAM de 104 ± 18 mm Hg para el grupo de la AG, con un incremento de la frecuencia a 93 ± 15 latidos por minuto ($P < 0.05$) y una PVC de 3.3 ± 2.6 cm de H_2O , mientras que en el grupo de la regional la PAS fue de 157 ± 21 , los de la PAD 64 ± 10 y los de la PAM de 95 ± 17 mm de Hg con una disminución de la frecuencia a 80 ± 12 latidos por minuto ($P < 0.01$) y una PVC de 4.1 ± 2.9 cm de H_2O . Los valores de la PAD y de la frecuencia cardíaca fueron significativamente diferentes entre grupos.

Los valores de la PAS disminuyeron a 140 ± 18 ($P < 0.05$), los de la PAD fueron de 69 ± 8 y los de la PAM decrecieron a 93 ± 11 mm de Hg ($P < 0.01$) para el grupo de la AG, con una frecuencia cardíaca de 82 ± 12 latidos por minuto y una PVC de 4.5 ± 3.0 cm de H_2O en el tiempo T3+2h. En el grupo de la AR, los valores para la PAS disminuyeron significativamente a 142 ± 18 ($P < 0.001$), fueron de 65 ± 12 para la PAD y decrecieron a 91 ± 13 mm de Hg ($P < 0.01$) para la PAM y a 79 ± 15 latidos por minuto ($P < 0.01$) para la frecuencia cardíaca, mientras que la PVC fue de 5 ± 3.3 cm

de H₂O.

En el tiempo T4 los valores de la PAS fueron de 149 ± 29 , los de la PAD de 66 ± 13 y los de la PAM disminuyeron a 94 ± 12 ($P < 0.05$) en mm de Hg, siendo la frecuencia cardíaca de 83 ± 13 latidos por minuto y la PVC de 5.8 ± 2.3 cm de H₂O, que era diferente significativamente de los valores basales ($P < 0.01$), en el grupo de la AG. En el grupo de AR la PAS disminuyó a 144 ± 19 ($P < 0.01$), la PAD fue de 63 ± 11 y la PAM disminuyó a 90 ± 10 ($P < 0.001$) mm de Hg, con una frecuencia cardíaca de 84 ± 11 latidos por minuto y una PVC de 6.1 ± 4.1 cm de H₂O que era diferente significativamente del valor basal ($P < 0.05$).

Durante el tiempo T4+2h los valores de la PAS fueron de 154 ± 23 , los de la PAD disminuyeron a 63 ± 11 ($P < 0.01$) y los de la PAM a 93 ± 9 ($P < 0.01$) mm de Hg, con una frecuencia cardíaca de 85 ± 12 latidos por minuto y un aumento de la PVC a 6.5 ± 3.5 cm de H₂O significativo ($P < 0.01$) respecto a los valores basales en el grupo de la AG. En el grupo de la AR disminuyeron los valores de la PAS a 148 ± 23 , los de la PAD a 61 ± 10 ($P < 0.05$) y los de la PAM a 90 ± 12 ($P < 0.01$) mm de Hg, con una disminución de la frecuencia cardíaca a 83 ± 7 latidos por minuto ($P < 0.05$) y un incremento de la PVC a 6.5 ± 3.9 cm de H₂O, significativo ($P < 0.01$) respecto a los valores basales.

En el tiempo T5 disminuyeron los valores de la PAS a

137 \pm 15 (P<0.01), los de la PAD a 61 \pm 5 (P<0.001) y los de la PAM a 86 \pm 11 (P<0.001) mm de Hg para el grupo de la AG, con una frecuencia cardíaca de 80 \pm 12 latidos por minuto y una PVC de 6.7 \pm 2.8 cm de H₂O estadísticamente diferente (P<0.001) de los valores basales. En el grupo de la AR la PAS disminuyó a 134 \pm 19 (P<0.001), la PAD a 61 \pm 11 (P<0.05) y la PAM a 85 \pm 17 (P<0.001) mm de Hg respectivamente, con una frecuencia cardíaca que disminuyó a 78 \pm 11 latidos por minuto (P<0.001) y un aumento de la PVC a 6.6 \pm 3.8 cm de H₂O, estadísticamente significativo (P<0.01) respecto a los valores basales.

Durante el tiempo T6 los valores de la PAS fueron de 144 \pm 28, los de la PAD disminuyeron a 63 \pm 12 (P<0.01) y los de la PAM a 90 \pm 10 (P<0.001) mm de Hg, con una frecuencia cardíaca de 81 \pm 12 latidos por minuto y un aumento de la PVC a 7 \pm 4.3 cm de H₂O significativo (P<0.01) respecto a los valores basales en el grupo de la AG. Los valores de la PAS disminuyeron a 146 \pm 22 (P<0.05), los de la PAD fueron de 63 \pm 13 y los de la PAM decrecieron a 91 \pm 11 (P<0.01) mm de Hg, con una frecuencia cardíaca de 84 \pm 15 latidos por minuto y un aumento de la PVC a 7.6 \pm 4.2 cm de H₂O que era estadísticamente significativo (P<0.001) respecto a los valores preoperatorios en el grupo de la AR.

5. DATOS HEMATOLÓGICOS

Los valores de los parámetros hematológicos de los grupos de la AG y AR se muestran en las Tablas XVI y XVII, respectivamente.

No hubo diferencias significativas en los valores basales medios en ambos grupos para ningún parámetro de la bioquímica sanguínea.

En el tiempo T0 el contenido medio de hemoglobina fue de 11.6 ± 2 g/dl para el grupo de la AG, y de 11.4 ± 1.7 g/dl para el grupo de la AR. El hematocrito fue de 34.3 ± 5.7 % en el grupo de la AG y de 33.7 ± 5.2 % en el grupo de la AR. Las plaquetas fueron de $261 \pm 106 \times 10^3$ para el grupo de la AG y de $217 \pm 64 \times 10^3$ para el grupo de la AR. El conteo de los leucocitos en el grupo de la AG fue de $7.9 \pm 3 \times 10^3$ y una fórmula leucocitaria con 73.9 ± 9.4 % segmentados, 18.9 ± 8.3 % linfocitos, 5.3 ± 2.3 % monocitos y 1.8 ± 1.2 eosinófilos en el grupo de la AG. Por su parte, la AR tenía un conteo de $8.5 \pm 1.5 \times 10^3$ leucocitos, y una fórmula con 76.1 ± 4.6 % segmentados, 16.5 ± 4.6 % linfocitos, 5.4 ± 2.6 % monocitos y 2.0 ± 1.2 % eosinófilos.

Tras finalizar la cirugía, y llegar a la sala de Reanimación (T3), se halló una disminución significativa ($P < 0.001$) del contenido medio de la hemoglobina en ambos grupos cuyos valores fueron de 9.7 ± 1.5 g/dl para el grupo

de la AG y de 9.6 ± 1.5 g/dl en el de la AR. También el hematocrito experimentó una disminución significativa ($P < 0.001$) en ambos grupos con valores de 28.8 ± 4.1 % para el grupo de la AG y de 28.7 ± 4.5 % en el de la AR. Las plaquetas fueron $242 \pm 93 \times 10^3$ para el grupo de la AG y de 195 ± 78 para el de la AR. Se apreció un aumento significativo ($P < 0.001$) del número de leucocitos en el grupo de la AG cuyos valores fueron de $11.5 \pm 3.6 \times 10^3$, mientras que no se apreció en el caso de la AR con valores de $8.3 \pm 1.9 \times 10^3$, existiendo diferencias significativas ($P < 0.001$) cuando se compararon ambos grupos. Hubo un aumento significativo en el número de los segmentados con valores del 80.5 ± 7.3 % ($P < 0.05$) en el grupo de la AG y de 82.0 ± 5.6 % ($P < 0.001$) para el de la AR. Los linfocitos aumentaron significativamente en ambos grupos con valores de 12.6 ± 5.9 % ($P < 0.01$) para el grupo de la AG y de 11.4 ± 4.6 % ($P < 0.001$) en el de la AR. Los valores de los monocitos fueron de 4 ± 2.5 %, los de los eosinófilos de 1.8 ± 0.7 % y los de los basófilos de 1.1 ± 1 en el grupo de la AG. El porcentaje de los monocitos fue de de 5.1 ± 2.6 y el de los eosinófilos del 1.5 ± 1.1 en el de la AR.

Durante el tiempo T4 la concentración de la hemoglobina siguió disminuyendo significativamente en ambos grupos ($P < 0.001$) con valores de 9.0 ± 1.4 g/dl para el grupo de la AG y de 9.2 ± 1.5 g/dl para el de la AR. Paralelamente también disminuyó el hematocrito de forma significativa para los dos grupos ($P < 0.001$) con valores de

26.7 ± 3.7 % para el grupo de la AG y de 27.4 ± 4.5 % en el de la AR. Las plaquetas disminuyeron significativamente (P<0.05) a valores de 207 ± 59 x 10³ en el grupo de la AG, mientras que estos cambios no fueron significativos en el grupo de la AR con valores de 186 ± 76 x 10³. Los leucocitos siguieron aumentados significativamente (P<0.001) en el grupo de la AG con valores de 11.0 ± 2.5 x 10³, mientras que no se hallaron cambios significativos en el grupo de la AR cuyos valores fueron de 9.1 ± 1.7 con diferencias significativas (P< 0.01) cuando se compararon ambos grupos. En la fórmula leucocitaria, los segmentados aumentaron en ambos grupos de forma significativa (P< 0.001) con valores de 84.1 ± 6.2 % para el grupo de la AG y de 83.5 ± 4.9 % en el de la AR. Los linfocitos aumentaron en los dos grupos significativamente (P<0.001) con valores de 9.5 ± 5.9 % en el grupo de la AG y de 9.9 ± 3.8 en el de la AR. Los monocitos tenían valores de 4.2 ± 2.2 % en el grupo de la AG y de 4.8 ± 2.2 % en el de la AR. Los eosinófilos experimentaron una disminución significativa (P<0.01) en ambos grupos con valores de 1 ± 0.5 % en el caso de la AG y de 1.2 ± 0.4 % en el de la AR. El porcentaje de basófilos fue de 1.2 ± 1.3 en el grupo de la AG y de 0.6 ± 0.5 en el de la AR.

Aproximadamente a las 12 horas de finalizar la cirugía (T5), las concentraciones medias de la hemoglobina siguieron por debajo de los valores basales (P< 0.001) con valores de 9.0 ± 0.9 g/dl para el grupo de la AG y de 8.9

± 1.1 g/dl en el de la AR. El hematocrito también se mantuvo por debajo de los valores basales de forma significativa ($P < 0.001$) con valores de 25.3 ± 3.3 % en el grupo de la AG y de 26.4 ± 3.2 % en el grupo de la AR. Las plaquetas siguieron disminuyendo en ambos grupos con valores de $197 \pm 63 \times 10^3$ en el grupo de la AG ($P < 0.05$) y de $163 \pm 64 \times 10^3$ en el de la AR ($P < 0.01$). Los leucocitos retornaron a sus valores basales en el grupo de la AG con valores de $8.5 \pm 1.6 \times 10^3$ y de $7.8 \pm 1.5 \times 10^3$ en el caso de la AR. Los segmentados en el grupo de la AG retornaron a los niveles iniciales del estudio con cifras de 75.3 ± 8.3 %, mientras que en el grupo de la AR se mantuvieron elevados ($P < 0.001$), con cifras de 82.1 ± 5.9 %, encontrándose diferencias significativas ($P < 0.01$) cuando se compararon ambos grupos. El porcentaje de linfocitos volvió a sus valores iniciales en el grupo de la AG siendo éstos de 18 ± 7.1 mientras que en el grupo de la AR siguieron significativamente bajos ($P < 0.01$) con cifras de 12.1 ± 5.6 , y al comparar ambos grupos se encontró una diferencia significativa para una $P < 0.01$. Los monocitos fueron de 4.7 ± 2.2 % en el grupo de la AG y de 4.5 ± 2.2 % en el de la AR. Los eosinófilos se mantuvieron bajos de forma significativa con valores de 0.9 ± 0.5 % en el grupo de la AG ($P < 0.001$) y de 1.3 ± 0.9 % en el de la AR ($P < 0.05$). El porcentaje de basófilos en el grupo de la AG fue de 1.1 ± 0.8 .

Finalmente, a las 24 horas de haber finalizado la

cirugía (T6), las concentraciones de la hemoglobina seguían significativamente bajas en ambos grupos ($P < 0.001$), con valores de 8.6 ± 1.1 g/dl para el grupo de la AG y de 9.0 ± 0.9 g/dl en el de la AR. El hematocrito, también significativamente bajo en ambos grupos ($P < 0.001$), tenía valores de 26.5 ± 2.4 % en el de la AG y de 26.8 ± 4.2 % en el de la AR. Las plaquetas siguieron bajando en ambos grupos de forma significativa con valores de $183 \pm 74 \times 10^3$ en el grupo de la AG ($P < 0.01$) y de $168 \pm 69 \times 10^3$ en el de la AR ($P < 0.05$). Los leucocitos tenían valores de $8.6 \pm 1.7 \times 10^3$ en el grupo de la AG y de $8.0 \pm 1.6 \times 10^3$ en el de la AR. El porcentaje de segmentados fue de 77.2 ± 6.4 en el grupo de la AG mientras que el de la AR fue significativamente más alto ($P < 0.05$) con cifras de 80.1 ± 6.0 . Los valores en % de los linfocitos fueron de 15.7 ± 6.2 en el grupo de la AG mientras que en el grupo de la AR se mantuvieron significativamente bajos ($P < 0.01$) con valores de 11.8 ± 5.6 . Los monocitos en el grupo de la AG fueron de 4.4 ± 2.4 % y de 6.1 ± 2.8 % en el de la AR. Los eosinófilos siguieron significativamente bajos en ambos grupos ($P < 0.5$) con valores de 1.2 ± 0.8 % en el de la AG y de 1.4 ± 1.4 en el de la AR. Los basófilos fueron del 1.5 ± 1.5 % para el grupo de la AG y de 0.6 ± 0.8 en el de la AR.

6.DATOS VENTILATORIOS

Los resultados de la gasometría arterial y del equilibrio ácido-base se muestran en las Tablas XVIII y XIX.

Los valores del pH aparecen expresados en unidades, los de la PaO₂ y los de la PaCO₂ en mm de Hg y los del CO₃H⁻ y del EB en mEq/l.

No hubo diferencias significativas en los diferentes valores para los dos grupos de anestesia, al iniciar el estudio. Los valores medios del pH fueron de 7.44 ± 0.03 , los de la PaCO₂ de 35.2 ± 3.5 mm Hg, los de la PaO₂ de 69 ± 5 mm Hg, los del CO₃H⁻ de 24.0 ± 1.7 mEq/l y los del EB de 0.9 ± 1.4 mEq/l en el grupo de la AG. En el de la AR los valores fueron de 7.46 ± 0.04 para el pH, los de la PaCO₂ de 31 ± 4.5 mm Hg, los de la PaO₂ de 73 ± 11 mm Hg, los del CO₃H⁻ de 21.5 ± 4.2 mEq/l y los del EB de -0.1 ± 2.2 mEq/l.

Durante el tiempo T2, los valores para el grupo de la AG fueron de 7.46 ± 0.04 para el pH, que disminuyó de forma significativa ($P < 0.05$), de 30.0 ± 2.5 para la PaCO₂ que disminuyó significativamente ($P < 0.01$), la PaO₂ aumentó de forma significativa ($P < 0.001$) a 150 ± 33 mm Hg, el CO₃H⁻ fue de 21.7 ± 1.6 mEq/l y el EB de -0.3 ± 1.8 mEq/l. En el grupo de la AR los valores del pH disminuyeron de forma significativa ($P < 0.05$) a valores de 7.43 ± 0.03 , los de la

PaCO₂ fueron de 32.6 ± 3.9 mm Hg, los de la PaO₂ aumentaron significativamente (P<0.05) hasta 99 ± 33 mm Hg, los del CO₃H⁻ fueron 21.8 ± 2.4 mEq/l y los del EB de -1.2 ± 2.2 mEq/l.

Durante el postoperatorio inmediato tras finalizar la cirugía (T3), los valores del pH habían disminuído de forma significativa (P<0.001) a 7.39 +0.03, la PaCO₂ era de 33.6 ± 3.3 mm Hg, la PaO₂ había aumentado significativamente (P<0.001) hasta 97 ± 25 mm Hg, la concentración plasmática de CO₃H⁻ fue de 20.7 ± 1.6 mEq/l y la del EB de -2.8 ± 1.4 mEq/l. En el grupo de la AR, el pH había disminuído significativamente (P<0.01) hasta 7.41 ± 0.03, la PaCO₂ era de 33.9 ± 4.5 mm Hg, la PaO₂ había aumentado de manera significativa (P<0.001) a valores de 98 ± 22 mm Hg, los valores del CO₃H⁻ fueron de 21.7 ± 2.8 mEq/l y los del EB de -1.6 ± 2.5 mEq/l.

Aproximadamente a las cuatro horas de finalizar la cirugía (T3+2h) en el grupo de la AG el pH se mantenía de forma significativa por debajo de los valores iniciales (P<0.05) con cifras de 7.41 ± 0.04, la PaCO₂ era de 31.5 ± 4.0 mm Hg, la PaO₂ seguía elevada de forma significativa (P<0.001) con valores de 99.1 ± 20.4 mm Hg, el CO₃H⁻ sérico era de 19.9 ± 2.2 mEq/l y el EB era de -3.1 ± 2.2 mEq/l. En el grupo de la AR el pH era significativamente más bajo que el inicial (P<0.001) con valores de 7.41 ± 0.02, la PaCO₂ era de 33 ± 4.1 mm Hg, la PaO₂ seguía aumentada de forma

significativa ($P < 0.01$) con valores de 98.7 ± 23.9 mm Hg, el CO_3H^- era de 21 ± 1.9 mEq/l y el EB era de -2.2 ± 1.3 mEq/l.

En el tiempo T4 los valores en el grupo de la AG fueron de 7.41 ± 0.03 para el pH, que era más bajo que los valores iniciales de forma significativa ($P < 0.01$), la PaCO_2 era de 31.7 ± 3.1 mm Hg, la PaO_2 era de 84.6 ± 16.7 mm Hg, que era significativamente más alta ($P < 0.01$) que los valores iniciales, el CO_3H^- plasmático era de 19.7 ± 2.3 mEq/l y el EB era de -2.9 ± 1.7 mEq/l. En el grupo de la AR los valores del pH eran de 7.42 ± 0.03 , significativamente más bajos ($P < 0.05$) que los iniciales, los de la PaCO_2 eran de 32.2 ± 4 mm Hg, los de la PaO_2 eran de 85.7 ± 24.4 mm Hg, los del CO_3H^- sérico eran de 21.3 ± 2 mEq/l y los del EB eran de -1.6 ± 1.7 mm Hg.

Aproximadamente a las 8 horas de llegar a la sala de Reanimación, tiempo T4+2h, los valores en el grupo de la AG fueron de 7.42 ± 0.03 para el pH, la PaCO_2 era de 30.6 ± 2.2 mm Hg, la PaO_2 de 78.5 ± 12.7 mm Hg, que era significativamente más alta que la inicial ($P < 0.05$), el CO_3H^- era de 20.2 ± 1.5 mEq/l y el EB era de -2.5 ± 1.5 mEq/l. En el grupo de la AR los valores del pH fueron de 7.43 ± 0.04 , que eran significativamente más bajos que los basales ($P < 0.05$), los de la PaCO_2 eran de 30.8 ± 4.2 mm Hg, los de la PaO_2 de 79.7 ± 13.1 mm Hg, los del CO_3H^- de 20.5 ± 1.8 mEq/l y los del EB de -2.1 ± 1.6 mEq/l.

En el tiempo T5, los valores en el grupo de la AG eran de 7.42 ± 0.02 para el pH, la PaCO_2 era de 31.9 ± 1.9 mm Hg, la PaO_2 era de 75.1 ± 11.3 mm Hg, el CO_3H^- era de 20.9 ± 1.4 mEq/l y el EB era de -2.1 ± 1.5 mEq/l. En el grupo de la AR los valores del pH siguieron significativamente bajos ($P < 0.01$) con cifras de 7.42 ± 0.04 , los de la PaCO_2 eran de 31.4 ± 4.9 mm Hg, los de la PaO_2 eran de 73.4 ± 11.3 mm Hg, los del CO_3H^- eran de 20.3 ± 2.1 mEq/l y los del EB de -2.6 ± 1.5 mEq/l.

A las 24 horas del postoperatorio T6, los valores en el grupo de la AG fueron de 7.43 ± 0.02 para el pH, los de la PaCO_2 de 30 ± 2.4 mm Hg, los de la PaO_2 de 72.2 ± 13.6 mm Hg, los del CO_3H^- de 20.1 ± 1.5 mEq/l y los del EB de -2.4 ± 1.5 . En el grupo de la AR los valores en el pH se mantuvieron por debajo de los valores iniciales de forma significativa ($P < 0.05$), con cifras de 7.42 ± 0.05 . Los valores para la PaCO_2 fueron de 30.4 ± 5.2 mm Hg, los de la PaO_2 fueron de 72.1 ± 10.9 mm Hg, los del CO_3H^- de 19.8 ± 2.3 mEq/l y los del EB de -2.8 ± 2 mEq/l.

V. - TABLAS

TABLA I.A
DATOS DEMOGRÁFICOS Y ANESTÉSICO-QUIRÚRGICOS^a

	ANESTESIA GENERAL n=25	ANESTESIA SUBARACNOIDEA n=25
EDAD (años)	81.2 (68-96)	83.4 (68-98)
SEXO (H/V)	18/7	16/9
PESO (Kg)	56.9 (40-75)	59.1 (39-75)
ALTURA (cm)	164 (148-180)	164 (154-180)
ASA I/II/III	5/16/4	6/16/3
DURACIÓN INTERVENCIÓN (min)	76.5 (35-150)	78.6 (30-120)
DOSIS Propofol Atracurio Alfentanilo Isoflurano Bupivacaína 0.5% Atropina	1.5 mg/kg 0.5 mg/kg 15 µ/kg 1% (0.5-1.5%)	3.2 ± 0.5 ml 0.5 ± 0.3 (n=3)
PÉRDIDAS HEMÁTICAS	450 ± 120 ml	420 ± 130 ml
FLUIDOS PERIOPERATORIOS	1150 ± 300 ml	1320 ± 325 ml

^aValores medios seguidos del rango de variación entre paréntesis o de la desviación típica.

TABLA I.B

DATOS DEMOGRÁFICOS Y ANESTÉSICO-QUIRÚRGICOS

PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO	ANESTESIA GENERAL n=25	ANESTESIA SUBARACNOIDEA n=25
Enders	13	14
P. Thompson	5	4
Richards	3	2
PTC Optifix	1	2
P. bipolar	1	1
Clavo gamma	1	1
P. Miller	1	1

TABLA II
NIVELES PLASMÁTICOS DE PROLACTINA

	ANESTESIA GENERAL n=25	ANESTESIA SUBARACNOIDEA n=25
T0	13.2 ± 6.8	14.7 ± 6.9
T1	65.1 ± 30.8 *** ###	21.2 ± 5.5 *
T2	110.2 ± 65.5 *** ###	19.6 ± 9.4 *
T3	65.7 ± 39.0 *** ###	18.1 ± 9.8
T4	17.2 ± 9.9	20.0 ± 9.4 *
T5	12.6 ± 7.0	16.8 ± 8.7
T6	12.3 ± 6.6 #	17.9 ± 7.3

Valores expresados en ng/ml

*P<0.05, ***P<0.01 comparación con los valores iniciales (T0).

#P<0.05, ###P<0.01 comparación entre grupos con diferente técnica anestésica.

TABLA III
NIVELES PLASMÁTICOS DE β -ENDORFINAS

	ANESTESIA GENERAL n=25	ANESTESIA SUBARACNOIDEA n=25
T0	17 \pm 10	21 \pm 13
T1	38 \pm 18 *** ##	59 \pm 28 ***
T2	156 \pm 61 *** ###	92 \pm 51 ***
T3	143 \pm 63 *** ###	52 \pm 27 ***
T4	24 \pm 15	30 \pm 19
T5	17 \pm 5	18 \pm 8
T6	20 \pm 15	19 \pm 7

Valores expresados en pg/ml

***P<0.001 comparación con los valores iniciales (T0)

##P<0.01, ###P<0.001 comparación entre grupos con diferente técnica anestésica.

TABLA IV
NIVELES PLASMÁTICOS DE ACTH

	ANESTESIA GENERAL n=25	ANESTESIA SUBARACNOIDEA n=25
T0	22 ± 18	25 ± 15
T1	42 ± 20 *** ##	59 ± 24 ***
T2	172 ± 92 *** ###	91 ± 55 ***
T3	145 ± 65 *** ###	44 ± 29 **
T4	17 ± 8 #	27 ± 17
T5	12 ± 8 *	13 ± 9 **
T6	14 ± 6 *	16 ± 10 *

Valores expresados en pg/ml

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 comparación con los valores
iniciales (T0)

#P<0.05, ##P<0.01, ###P<0.001 comparación entre grupos con
diferente técnica anestésica.

TABLA V
NIVELES PLASMÁTICOS DE CORTISOL

	ANESTESIA GENERAL n=25	ANESTESIA SUBARACNOIDEA n=25
TO	18.4 ± 7.8	18.9 ± 7.0
T1	18.7 ± 4.1 #	23.3 ± 5.5 *
T2	25.9 ± 10.2 **	24.5 ± 9.4 *
T3	35.3 ± 15.7 *** ##	22.3 ± 10.5
T4	24.4 ± 11.6 *	22.1 ± 10.3
T5	15.9 ± 5.2	13.9 ± 4.0 **
T6	19.8 ± 9.3	15.9 ± 8.0

Valores expresados en $\mu\text{g}/\text{dl}$

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 comparación con los valores iniciales (TO).

##P<0.01 comparación entre grupos con diferente técnica anestésica.

TABLA VI
NIVELES PLASMÁTICOS DE ADRENALINA

	ANESTESIA GENERAL n=18	ANESTESIA SUBARACNOIDEA n=18
T0	40 ± 16	39 ± 14
T1	39 ± 15	32 ± 13
T2	65 ± 17 *** ###	31 ± 14
T3	67 ± 21 *** ###	21 ± 9
T4	39 ± 17	32 ± 15
T5	38 ± 15	34 ± 14
T6	41 ± 16	38 ± 15

Valores expresados en pg/ml

***P<0.01 comparación con los valores iniciales (T0)

###P<0.01 comparación entre grupos con diferente técnica anestésica.

TABLA VII
NIVELES PLASMÁTICOS DE NORADRENALINA

	ANESTESIA GENERAL n=18	ANESTESIA SUBARACNOIDEA n=18
T0	610 ± 124	674 ± 150
T1	530 ± 132	471 ± 169
T2	961 ± 147 *** ###	654 ± 161
T3	957 ± 160 *** ###	573 ± 120
T4	657 ± 182	666 ± 182
T5	672 ± 157	654 ± 168
T6	649 ± 176	631 ± 145

Valores expresados en pg/ml

***P<0.01 comparación con los valores iniciales (T0)

###P<0.01 comparación entre grupos con diferente técnica anestésica.

TABLA VIII
NIVELES PLASMÁTICOS DE GLUCAGON

	ANESTESIA GENERAL n=25	ANESTESIA SUBARACNOIDEA n=25
T0	88.7 ± 24.9	88.8 ± 21.9
T1	81.5 ± 19.9	88.0 ± 23.6
T2	88.7 ± 27.4	81.4 ± 23.3
T3	93.2 ± 34.2	83.4 ± 29.0
T4	78.3 ± 22.9	84.1 ± 24.0
T5	67.7 ± 23.1 **	73.3 ± 16.8 *
T6	79.6 ± 21.6	76.8 ± 22.6

Valores expresados en pg/ml

*P<0.05, **P<0.01 comparación con los valores iniciales(T0)

TABLA IX
NIVELES PLASMÁTICOS DE INSULINA

	ANESTESIA GENERAL n=25	ANESTESIA SUBARACNOIDEA n=25
T0	9.3 ± 5.1	6.7 ± 4.2
T1	8.0 ± 4.1	8.3 ± 3.3
T2	7.9 ± 6.7	7.4 ± 4.4
T3	10.3 ± 6.9 #	6.9 ± 4.1
T4	12.2 ± 7.7	11.3 ± 7.5 *
T5	9.7 ± 5.1	12.8 ± 6.8 **
T6	8.3 ± 5.9	11.8 ± 7.8 *

Valores expresados en $\mu\text{U/ml}$

*P<0.05, **P<0.01 comparación con los valores iniciales (T0).

#P<0.05 comparación entre grupos con diferente técnica anestésica.

TABLA X
NIVELES DE GLUCOSA EN SANGRE

	ANESTESIA GENERAL mg/dl	ANESTESIA SUBARACNOIDEA mg/dl
T0	123.4 ± 31.8	116 ± 21.6
T1	130.1 ± 25.8	130 ± 32.1
T2	148.5 ± 37.2 *	139.2 ± 25.9 **
T3	159.5 ± 40.8 ** ###	120.3 ± 26
T4	167.1 ± 50.4 **	143.2 ± 31.7 **
T5	140.1 ± 31.7	139.7 ± 26.8 **
T6	132.2 ± 28.7	139.5 ± 30.5 *

*P<0.05, **P<0.01 comparación con los valores iniciales (T0).

###P<0.001 comparación entre grupos con diferente técnica anestésica.

TABLA XI
NIVELES SÉRICOS DE ÁCIDOS GRASOS

	ANESTESIA GENERAL n=25	ANESTESIA SUBARACNOIDEA n=25
T0	0.61 ± 0.16	0.65 ± 0.14
T1	0.69 ± 0.29	0.89 ± 0.35 **
T2	0.79 ± 0.22 **	0.92 ± 0.36 **
T3	0.8 ± 0.34 *	0.74 ± 0.28
T4	0.36 ± 0.16 ***	0.45 ± 0.22 **
T5	0.53 ± 0.21	0.63 ± 0.31
T6	0.65 ± 0.23	0.71 ± 0.25

Valores expresados en mmol/l

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 comparación con los valores
iniciales (T0)

TABLA XII

NIVELES DE SODIO, POTASIO, UREA Y CREATININA EN SANGRE
ANESTESIA GENERAL (n=25)

	Na mEq/l	K mEq/l	Urea mg/dl	Creatinina mg/dl
T0	141 ± 5	4.0 ± 0.5	43 ± 23	0.8 ± 0.2
T3	142 ± 4	3.9 ± 0.4	39 ± 12	0.9 ± 0.2
T4	141 ± 3	4.1 ± 0.6	40 ± 23	0.8 ± 0.2
T5	140 ± 3	3.7 ± 0.4 *	31 ± 15 *	0.8 ± 0.3
T6	141 ± 4	3.6 ± 0.3 *	32 ± 11 *	0.8 ± 0.2

*P<0.05 comparación con los valores iniciales (T0)

TABLA XIII

NIVELES DE SODIO, POTASIO, UREA Y CREATININA EN SANGRE
ANESTESIA SUBARACNOIDEA (n=25)

	Na mEq/l	K mEq/l	Urea mg/dl	Creatinina mg/dl
T0	141 ± 3	4.0 ± 0.5	45 ± 16	0.9 ± 0.2
T3	143 ± 4	3.8 ± 0.4	43 ± 15	0.9 ± 0.1
T4	142 ± 4	3.8 ± 0.4	43 ± 15	0.9 ± 0.2
T5	141 ± 4	3.6 ± 0.3 *	41 ± 14	0.8 ± 0.1
T6	142 ± 3	3.6 ± 0.4 *	37 ± 13 *	0.8 ± 0.1

*P<0.05 comparación con los valores iniciales

TABLA XIV

PRESION ARTERIAL, FRECUENCIA CARDÍACA Y PRESIÓN VENOSA CENTRAL.- ANESTESIA GENERAL (n=25)

	PAS mm Hg	PAD mm Hg	PAM mm Hg	FC l/m	PVC cm H ₂ O
T0	154±23	73±12	100±4	85±9	3.0±4.2
T1	155±20 #	70±10	98±5 ##	79±12	5.9±3.6 * #
T2	166±24	70±9	102±8	80±10	5.8±2.9 ** #
T3	168±25 *	72±13 #	104±18	93±15 * ##	3.3±2.6
T3+2h	140±18 *	69±8	93±11 **	82±12	4.5±3.0
T4	149±29	66±13	94±12 *	83±13	5.8±2.3 **
T4+2h	154±23	63±11 **	93±9 **	85±12	6.5±3.5 **
T5	137±15 **	61±5 ***	86±11 ***	80±12	6.7±2.8 ***
T6	144±28	63±12 **	90±10 ***	81±12	7.0±4.3 **

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 comparación con los valores iniciales (T0).

#P<0.05, ##P<0.01, comparación entre grupos con diferente técnica anésteica.

TABLA XV

PRESION ARTERIAL, FRECUENCIA CARDÍACA Y PRESIÓN VENOSA CENTRAL.- ANESTESIA SUBARACNOIDEA (n=25)

	PAS mm Hg	PAD mm Hg	PAM mm Hg	FC l/m	PVC cm H ₂ O
T0	160±15	68±10	99±5	89±10	3.5±3.2
T1	168±16	75±10 *	106±13 *	83±11	3.9±3.1
T2	160±26	70±12	100±11	82±9 *	4.0±3.1
T3	157±21	64±10	95±17	80±12 **	4.1±2.9
T3+2h	142±18 ***	65±12	91±13 **	79±15 **	5.0±3.3
T4	144±19 **	63±11	90±10 ***	84±11	6.1±4.1 *
T4+2h	148±23 *	61±10 *	90±12 **	83±7 *	6.5±3.9 **
T5	134±19 ***	61±11 *	85±17 ***	78±11 ***	6.6±3.8 **
T6	146±22 *	63±13	91±11 **	84±15	7.6±4.2 ***

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 comparación con los valores iniciales (T0).

TABLA XVI

PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS -ANESTESIA GENERAL (n=25)

	T0	T3	T4	T5	T6
Hgb g/dl	11.6±2.0	9.7±1.5 ***	9.0±1.4 ***	9.0±0.9 ***	8.6±1.1 ***
Hct %	34.3±5.7	28.8±4.1 ***	26.7±3.7 ***	25.3±3.3 ***	26.5±2.4 ***
Plt (10 ³)	261±106	242±93	207±59 *	197±63 *	183±74 **
Leuc. (10 ³)	7.9±3.0	11.5±3.6 *** ###	11.0±2.5 *** ##	8.5±1.6	8.6±1.7
Seg. %	73.9±9.4	80.5±7.3 *	84.1±6.2 ***	75.3±8.3 ##	77.2±6.4
Linf. %	18.9±8.3	12.6±5.9 **	9.5±5.9 ***	18.0±7.1 ##	15.7±6.2
Monoc. %	5.3±2.3	4.0±2.5	4.2±2.2	4.7±2.2	4.4±2.4
Eos. %	1.8±1.2	1.8±0.7	1.0±0.5 **	0.9±0.5 ***	1.2±0.8 *
Basof. %	-	1.1±1.0	1.2±1.3	1.1±0.8	1.5±1.5

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 comparación con los valores iniciales (T0).

##P<0.01, ###P<0.001 comparación entre grupos con diferente técnica anestésica.

TABLA XVII

PARÁMETROS HEMATOLÓGICOS - ANESTESIA SUBARACNOIDEA (n=25)

	T0	T3	T4	T5	T6
Hgb g/dl	11.4±1.7	9.6±1.5 ***	9.2±1.5 ***	8.9±1.1 ***	9.0±0.9 ***
Hct %	33.7±5.2	28.7±4.5 ***	27.4±4.5 ***	26.4±3.2 ***	26.8±4.2 ***
Plt (10 ³)	217±64	195±78	186±76	163±64 **	168±69 *
Leuc. (10 ³)	8.5±1.5	8.3±1.9	9.1±1.7	7.8±1.5	8.0±1.6
Seg. %	76.1±4.6	82.0±5.6 ***	83.5±4.9 ***	82.1±5.9 ***	80.1±6.0 *
Linf. %	16.5±4.6	11.4±4.6 ***	9.9±3.8 ***	12.1±5.6 **	11.8±5.6 **
Monoc. %	5.4±2.6	5.1±2.6	4.8±2.2	4.5±2.2	6.1±2.8
Eos. %	2.0±1.2	1.5±1.1	1.2±0.4 **	1.3±0.9 *	1.4±1.4 *
Bas. %	-	-	0.6±0.5	-	0.6±0.8

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 comparación con los valores iniciales (T0).

TABLA XVIII
 GASOMETRÍA ARTERIAL Y EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE
 ANESTESIA GENERAL (n=25)

	pH	PaCO ₂ mmHg	PaO ₂ mmHg	CO ₃ H ⁻ mEq/l	EB mEq/l
T0	7.44±0.03	35.2±3.5	69±5	24.0±1.7	0.9±1.4
T2	7.46±0.04 *	30.0±2.5 **	150±33 ***	21.7±1.6	-0.3±1.8
T3	7.39±0.03 ***	33.6±3.3	97±25 ***	20.7±1.6	-2.8±1.4
T3+2h	7.41±0.04 *	31.5±4.0	99.1±20.4 ***	19.9±2.2	-3.1±2.2
T4	7.41±0.03 **	31.7±3.1	84.6±16.7 **	19.7±2.3	-2.9±1.7
T4+2h	7.42±0.03	30.6±2.2	78.5±12.7 *	20.2±1.5	-2.5±1.5
T5	7.42±0.02	31.9±1.9	75.1±11.3	20.9±1.4	-2.1±1.5
T6	7.43±0.02	30±2.4	72.2±13.6	20.1±1.5	-2.4±1.5

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 comparación con los valores iniciales (T0)

TABLA XIX
GASOMETRÍA ARTERIAL Y EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE
ANESTESIA SUBARACNOIDEA (n=25)

	pH	PaCO ₂ mmHg	PaO ₂ mmHg	CO ₃ H ⁻ mEq/l	EB mEq/l
T0	7.46±0.04	31±4.5	73±11	21.5±4.2	-0.1±2.2
T2	7.43±0.03 *	32.6±3.9	99±33 *	21.8±2.4	-1.2±2.2
T3	7.41±0.03 **	33.9±4.5	98±22 ***	21.7±2.8	-1.6±2.5
T3+2h	7.41±0.02 ***	33±4.1	98.7±23.9 **	21±1.9	-2.2±1.3
T4	7.42±0.03 *	32.2±4	85.7±24.4	21.3±2	-1.6±1.7
T4+2h	7.43±0.04 *	30.8±4.2	79.7±13.1	20.5±1.8	-2.1±1.6
T5	7.42±0.04 **	31.4±4.9	73.4±11.3	20.3±2.1	-2.6±1.5
T6	7.42±0.05 *	30.4±5.2	72.1±10.9	19.8±2.3	-2.8±2

*P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001 comparación con los valores iniciales (T0)

VI. - FIGURAS

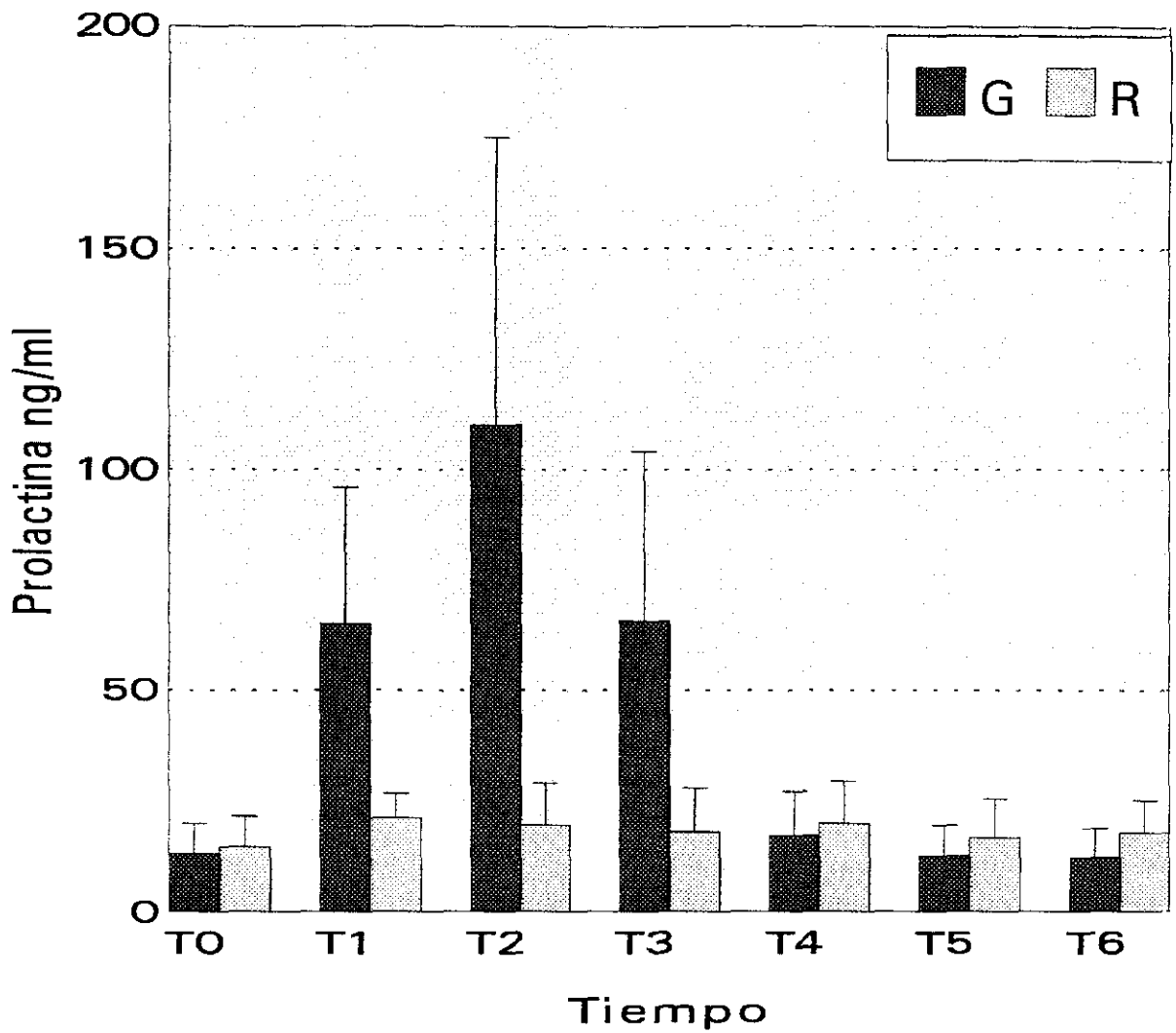


Figura 1. Niveles de prolactina en sangre : basal (T0), postinducción (T1), postincisión (T2) postoperatorio inmediato (T3) y a las 6h (T4), 12h (T5) y 24h (T6).
 G: Anestesia general y R: Anestesia subaracnoidea.

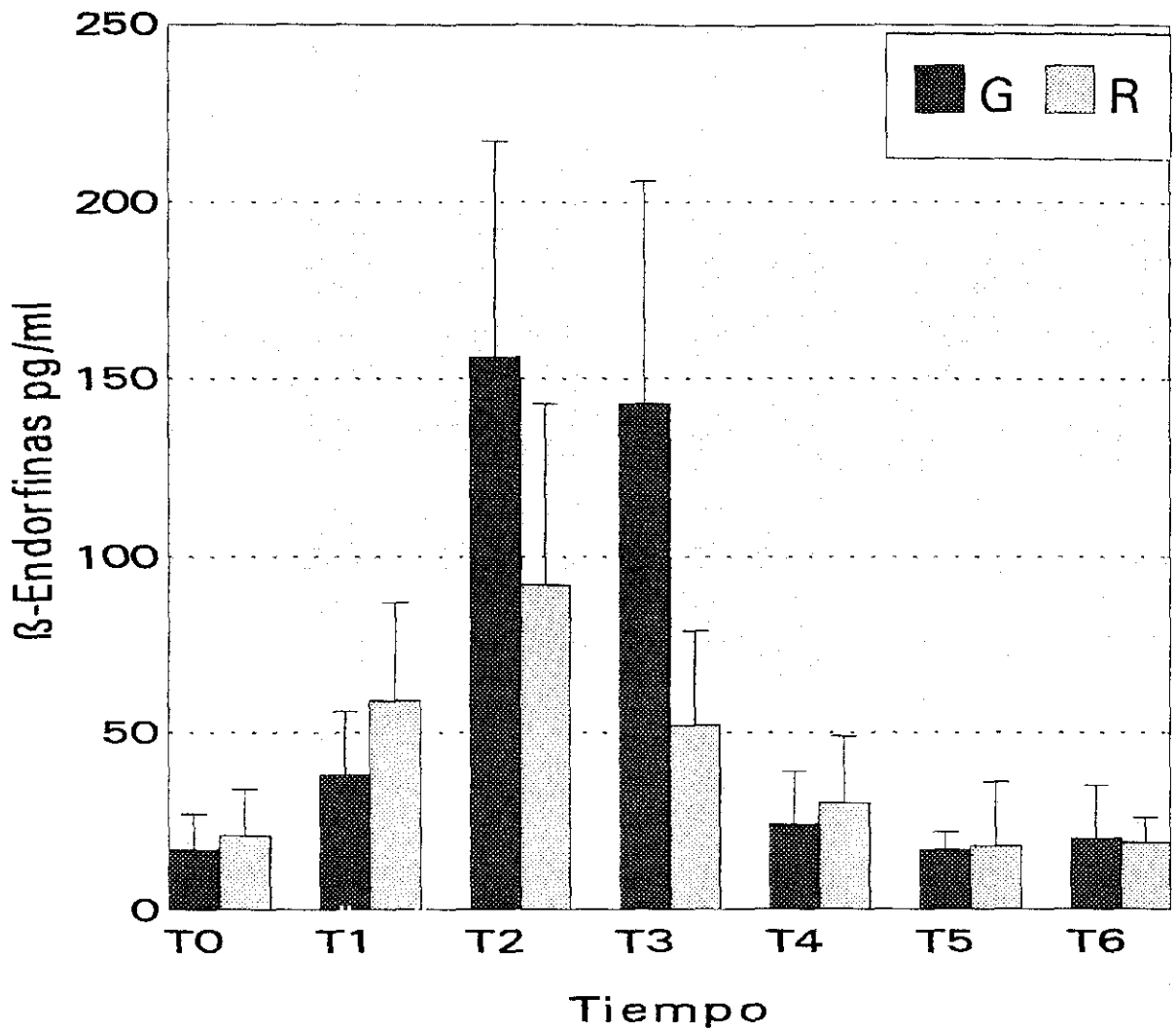


Figura 2. Niveles de β -endorfinas en sangre : basal (T0), postinducción (T1), postincisión (T2) postoperatorio inmediato (T3) y a las 6h (T4), 12h (T5) y 24h (T6).
 G: Anestesia general y R: Anestesia subaracnoidea.

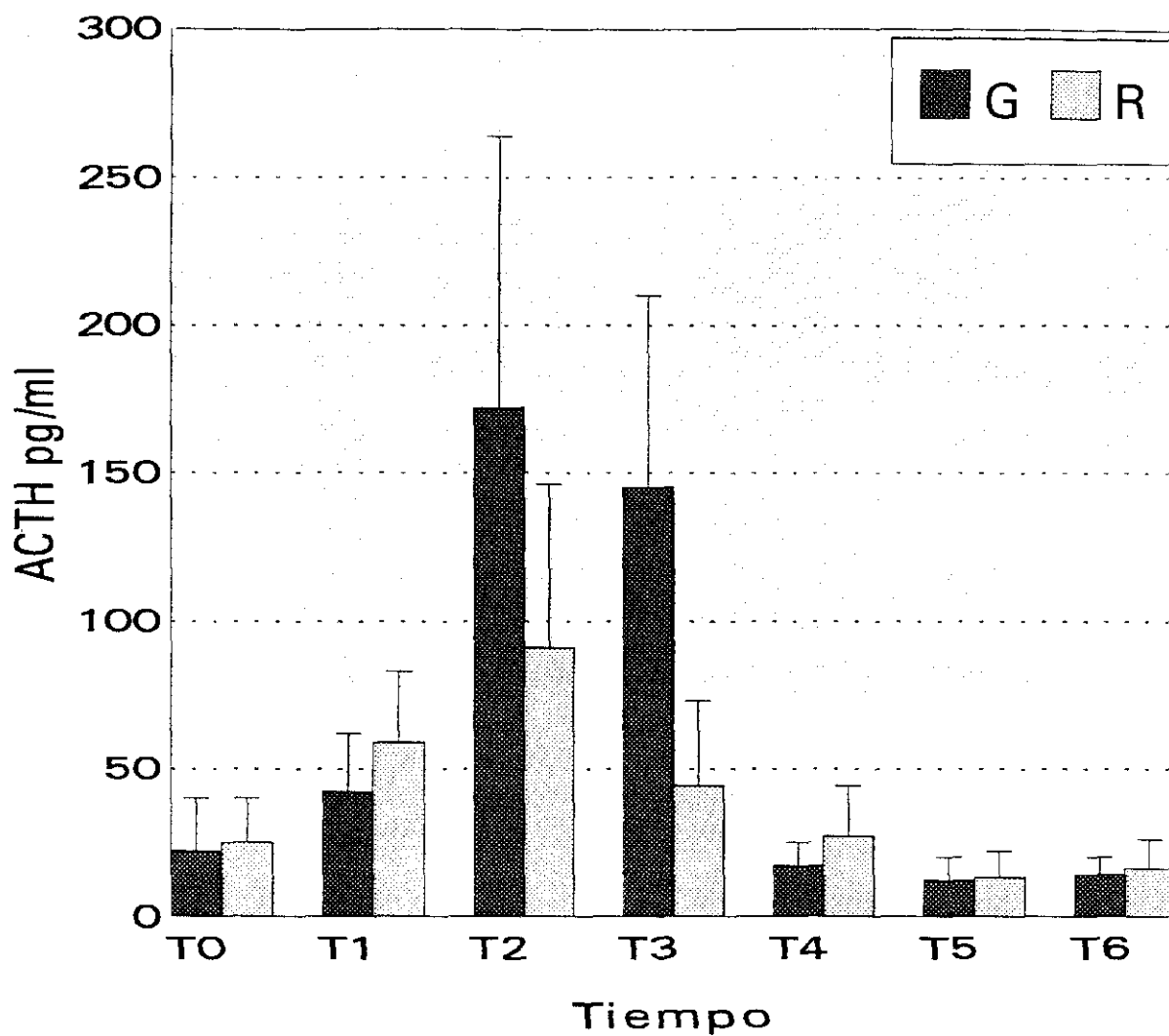


Figura 3. Niveles de ACTH en sangre : basal (T0), postinducción (T1), postincision (T2) postoperatorio inmediato (T3) y a las 6h (T4), 12h (T5) y 24h (T6).
 G: Anestesia general y R: Anestesia subaracnoidea.

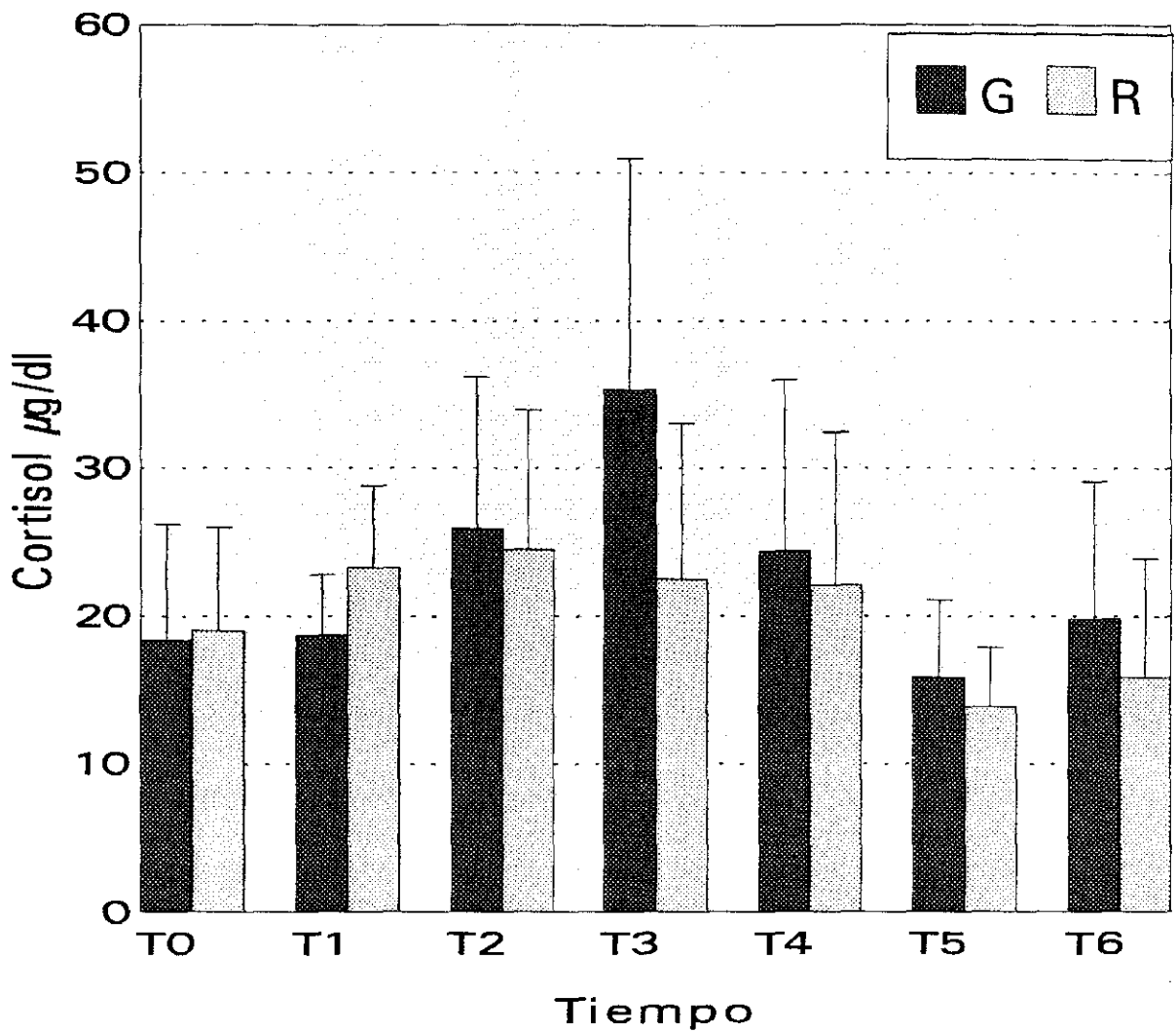


Figura 4. Niveles de cortisol en sangre : basal (T0), postinducción (T1), postincisión (T2) postoperatorio inmediato (T3) y a las 6h (T4), 12h (T5) y 24h (T6).
 G: Anestesia general y R: Anestesia subaracnoidea.

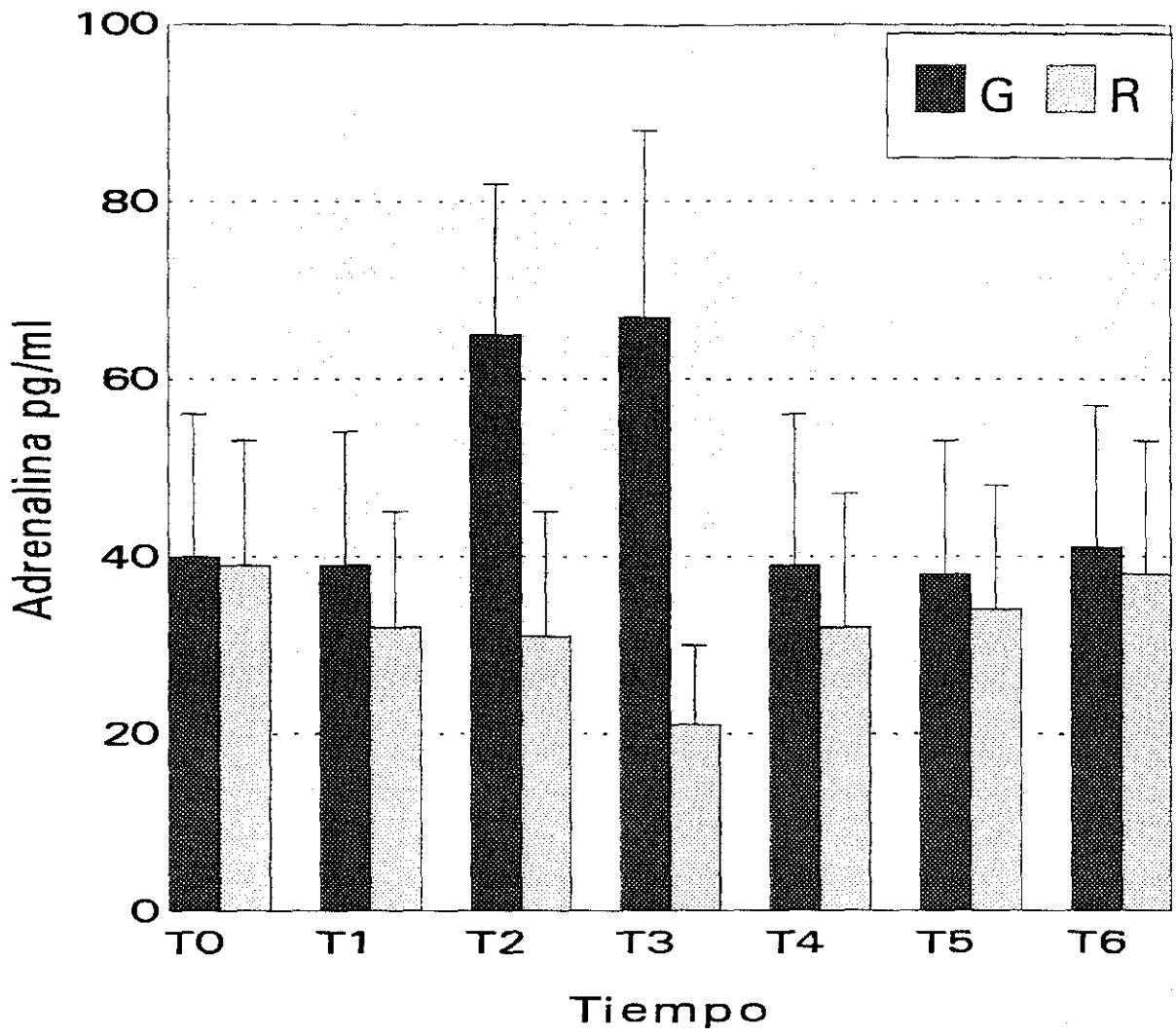


Figura 5. Niveles de adrenalina en sangre : basal (T0), postinducción (T1), postincision (T2) postoperatorio inmediato (T3) y a las 6h (T4), 12h (T5) y 24h (T6).
G: Anestesia general y R: Anestesia subaracnoidea.

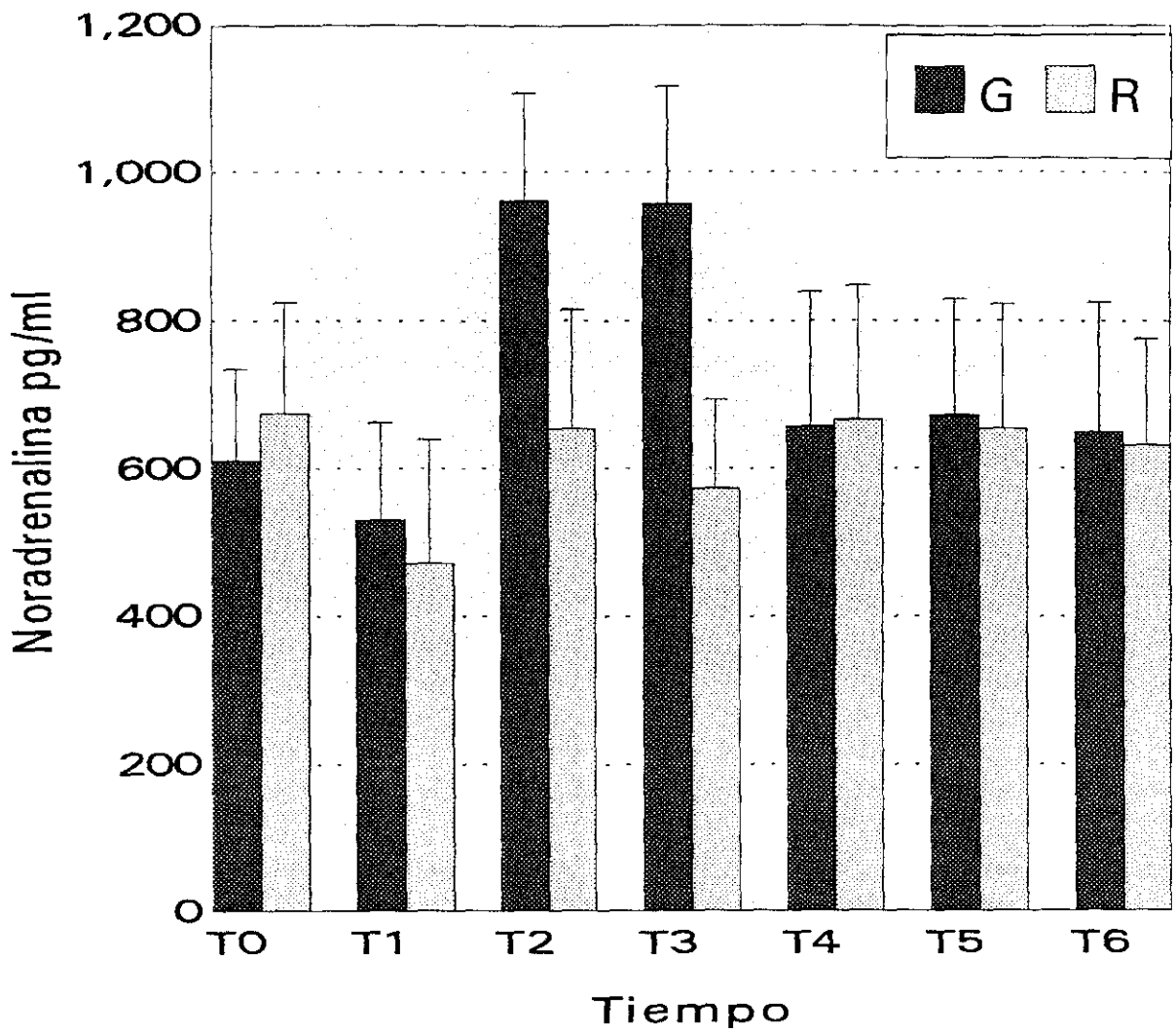


Figura 6. Niveles de noradrenalina en sangre : basal (T0), postinducción (T1), postincision (T2) postoperatorio inmediato (T3) y a las 6h (T4), 12h (T5) y 24h (T6).

G: Anestesia general y R: Anestesia subaracnoidea.

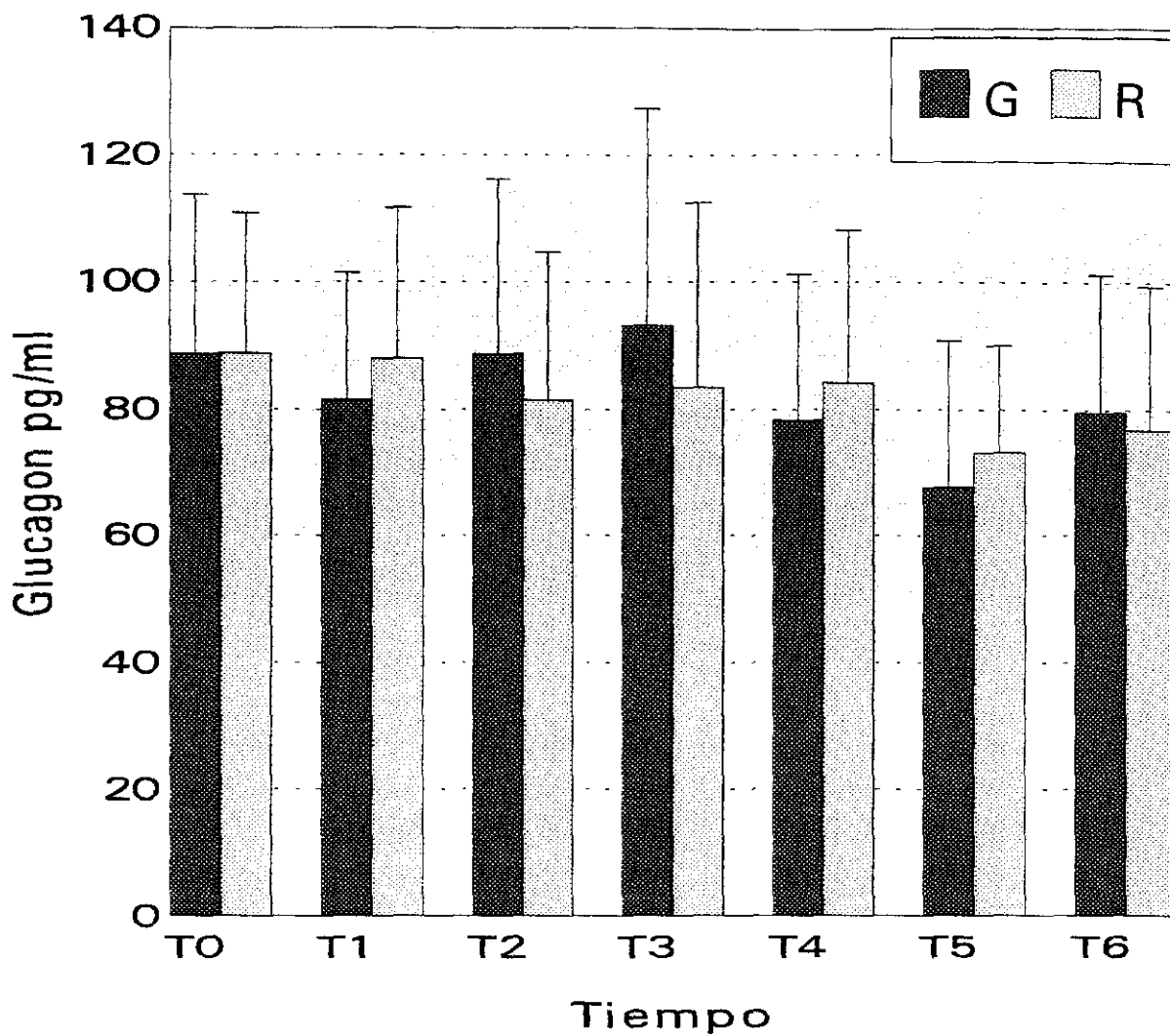


Figura 7. Niveles de glucagon en sangre : basal (T0), postinducción (T1), postincisión (T2) postoperatorio inmediato (T3) y a las 6h (T4), 12h (T5) y 24h (T6).
 G: Anestesia general y R: Anestesia subaracnoidea.

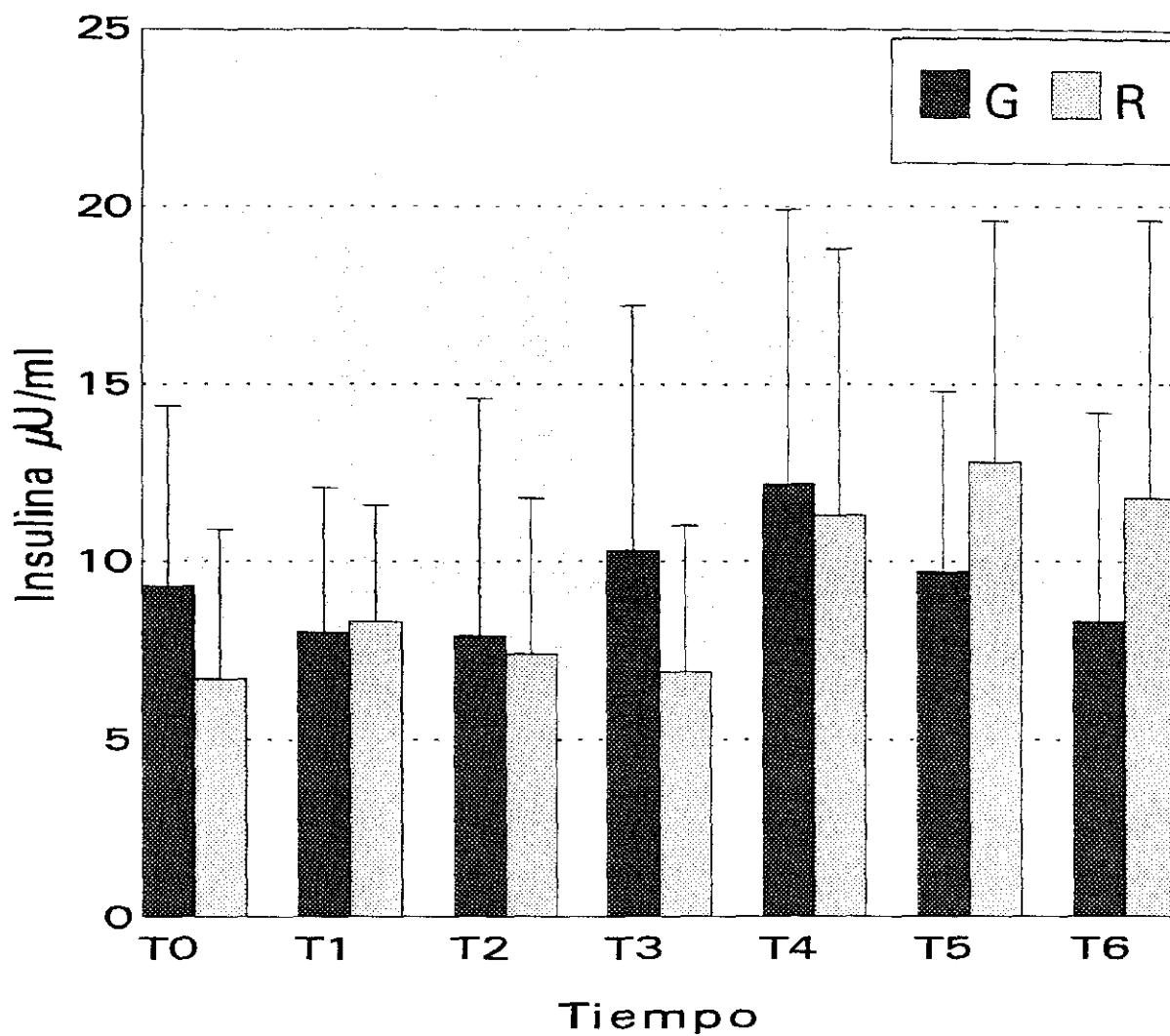


Figura 8. Niveles de insulina en sangre : basal (T0), postinducción (T1), postincision (T2) postoperatorio inmediato (T3) y a las 6h (T4), 12h (T5) y 24h (T6).
 G: Anestesia general y R: Anestesia subaracnoidea.

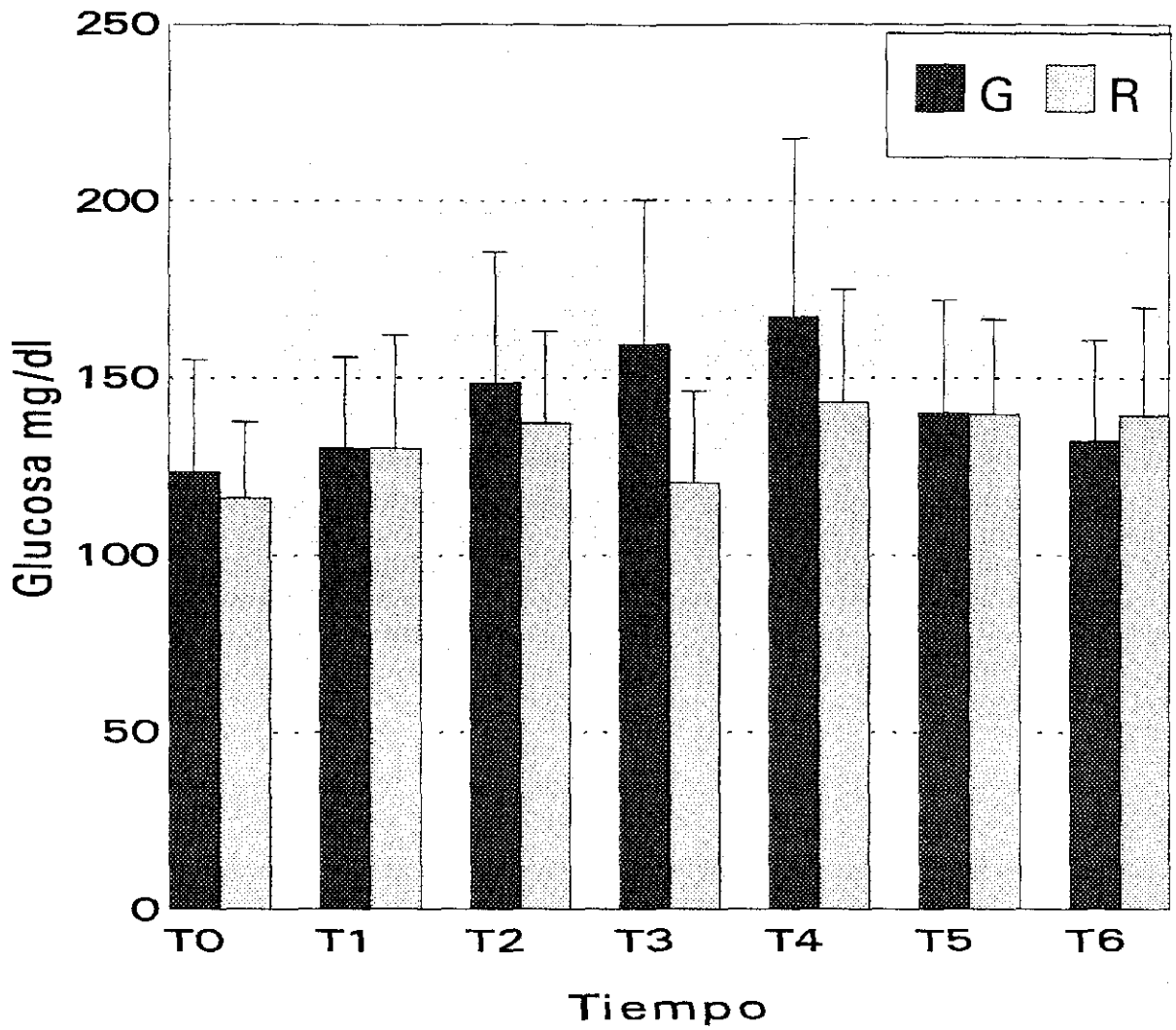


Figura 9. Niveles de glucosa en sangre : basal (T0), postinducción (T1), postincisión (T2) postoperatorio inmediato (T3) y a las 6h (T4), 12h (T5) y 24h (T6).
 G: Anestesia general y R: Anestesia subaracnoidea.

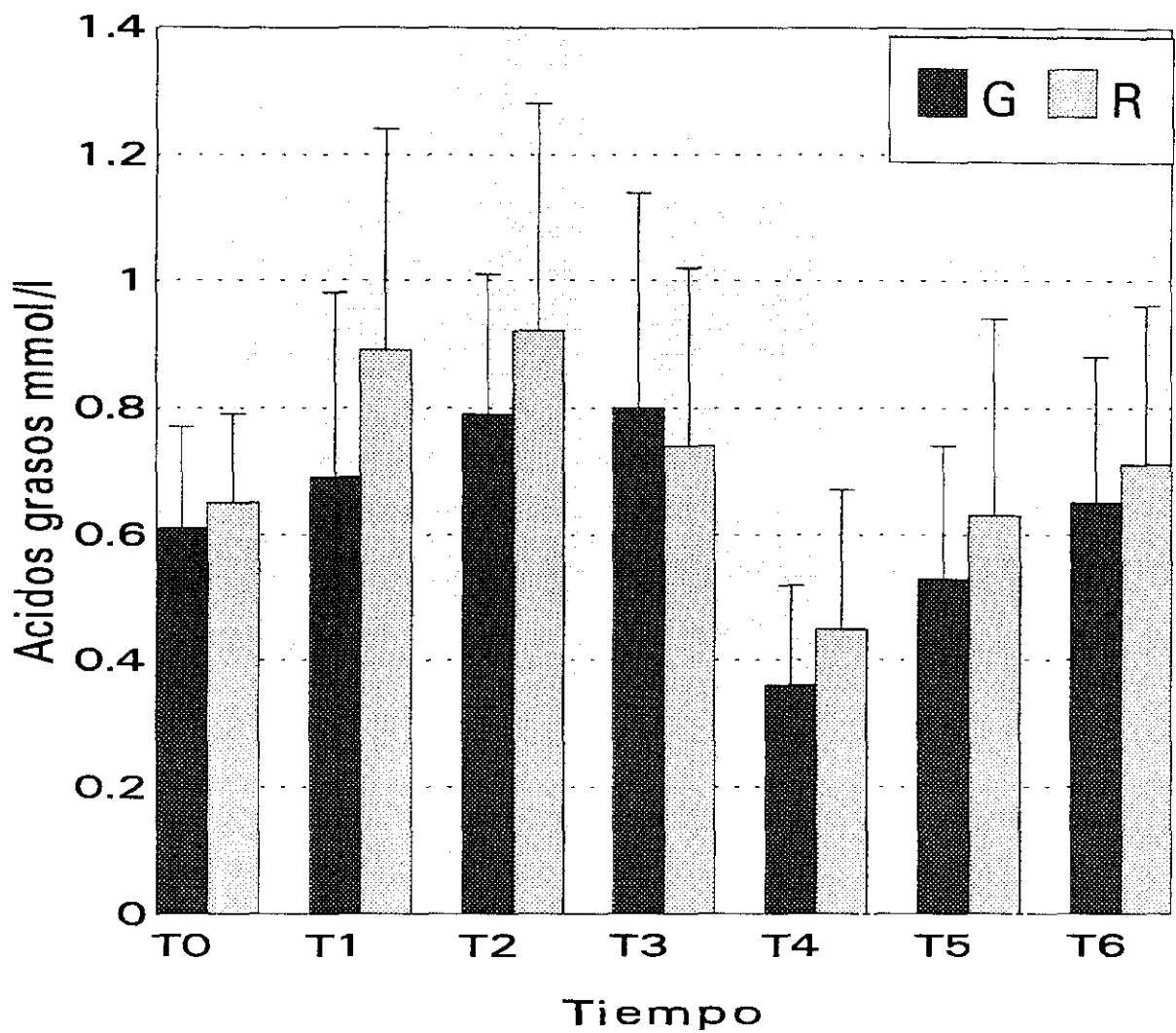


Figura 10. Niveles de ácidos grasos en sangre: basal (T0), postinducción (T1), postincisión (T2) postoperatorio inmediato (T3) y a las 6h (T4), 12h (T5) y 24h (T6).

G: Anestesia general y R: Anestesia subaracnoidea.

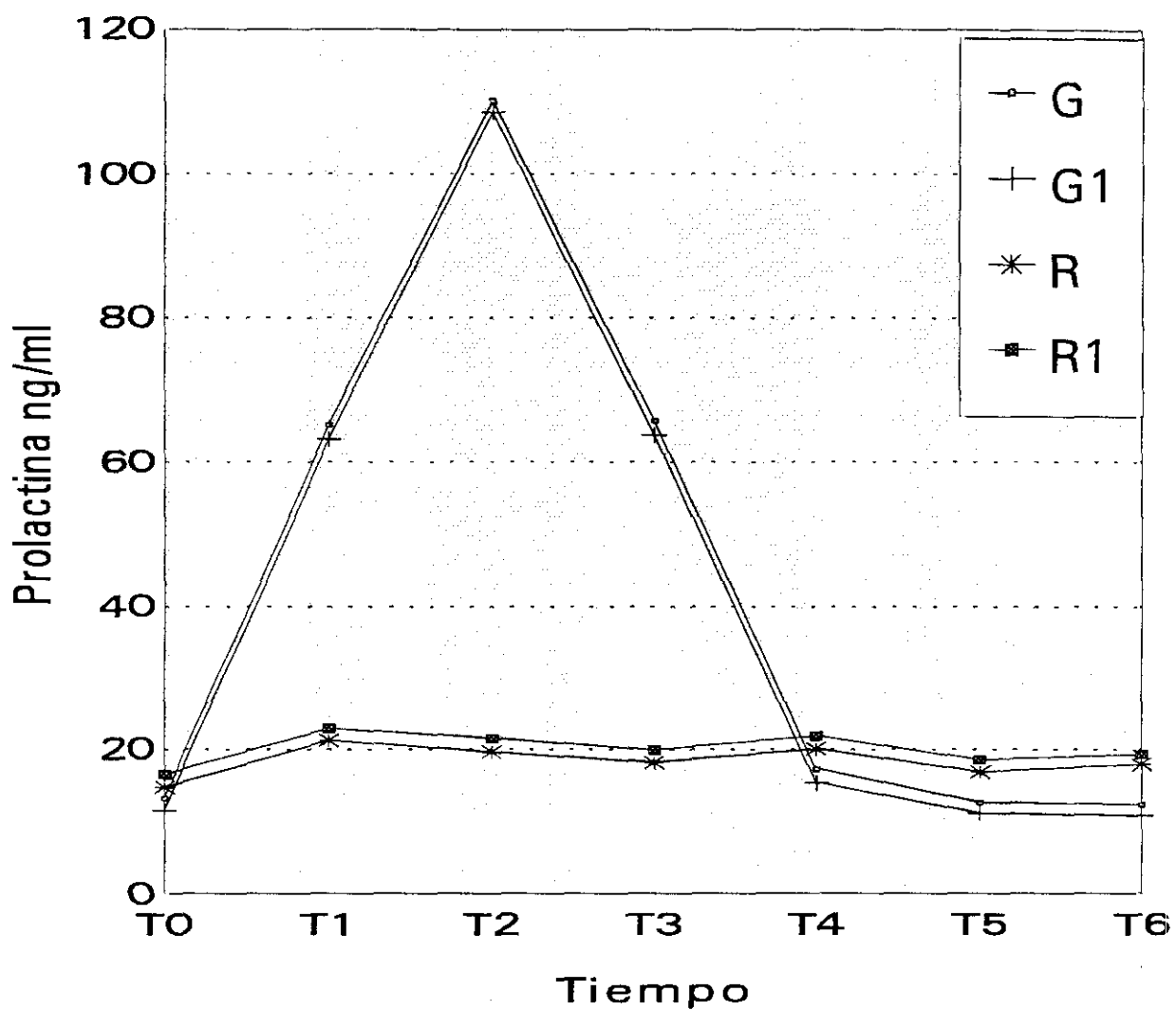


Figura 11. Variacion del nivel de prolactina con el tiempo de intervencion.
 G y G1 : Anestesia general. R y R1 : Anestesia subaracnoidea.
 G1 y R1: Curvas de evolucion ajustadas (Winer).

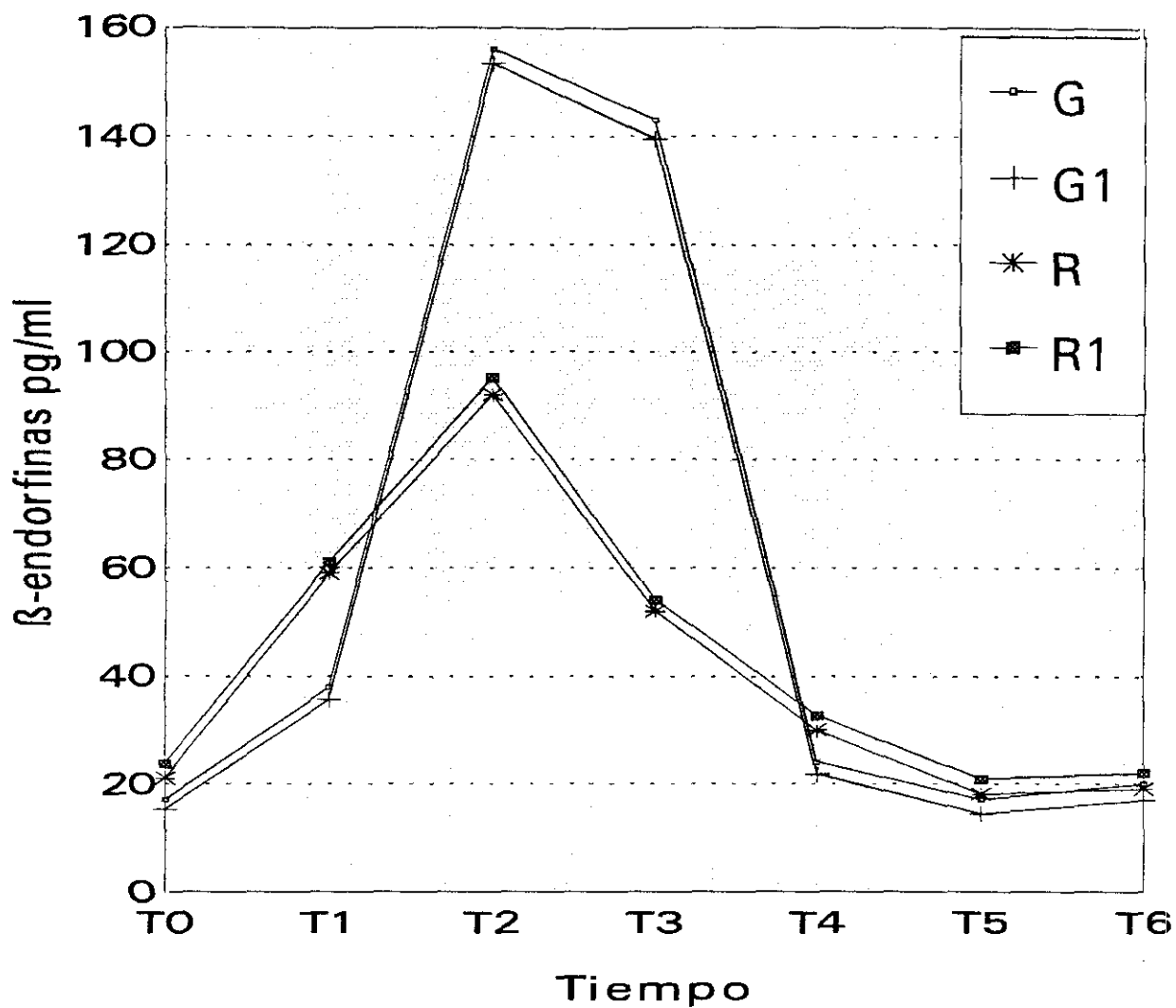


Figura 12. Variacion del nivel de β -endorfinas con el tiempo de intervencion.
 G y G1 : Anestesia general. R y R1 : Anestesia subaracnoidea.
 G1 y R1: Curvas de evolucion ajustadas (Winer).

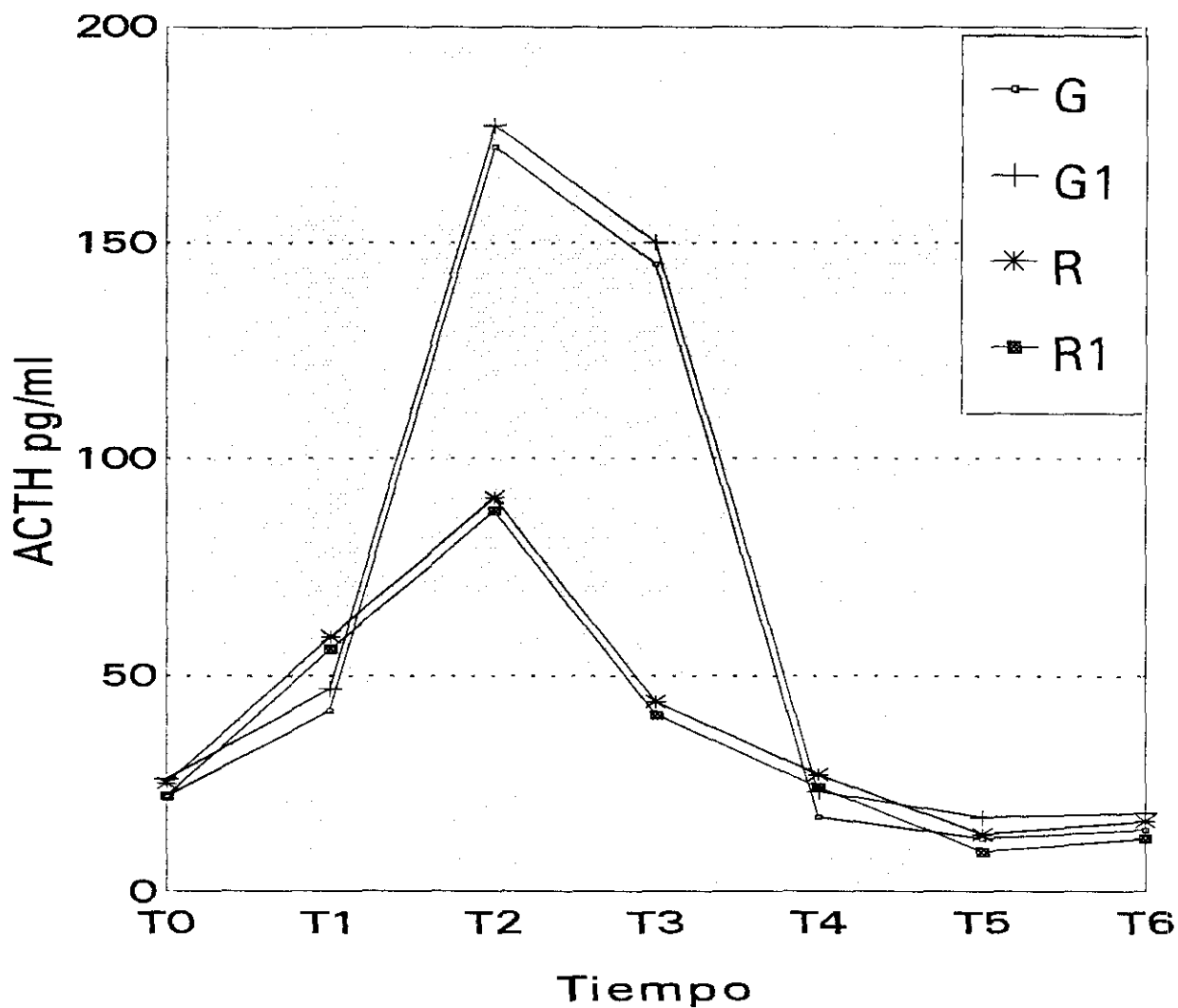


Figura 13. Variacion del nivel de ACTH con el tiempo de intervencion.
 G y G1 : Anestesia general. R y R1 : Anestesia subaracnoidea.
 G1 y R1: Curvas de evolucion ajustadas (Winer).

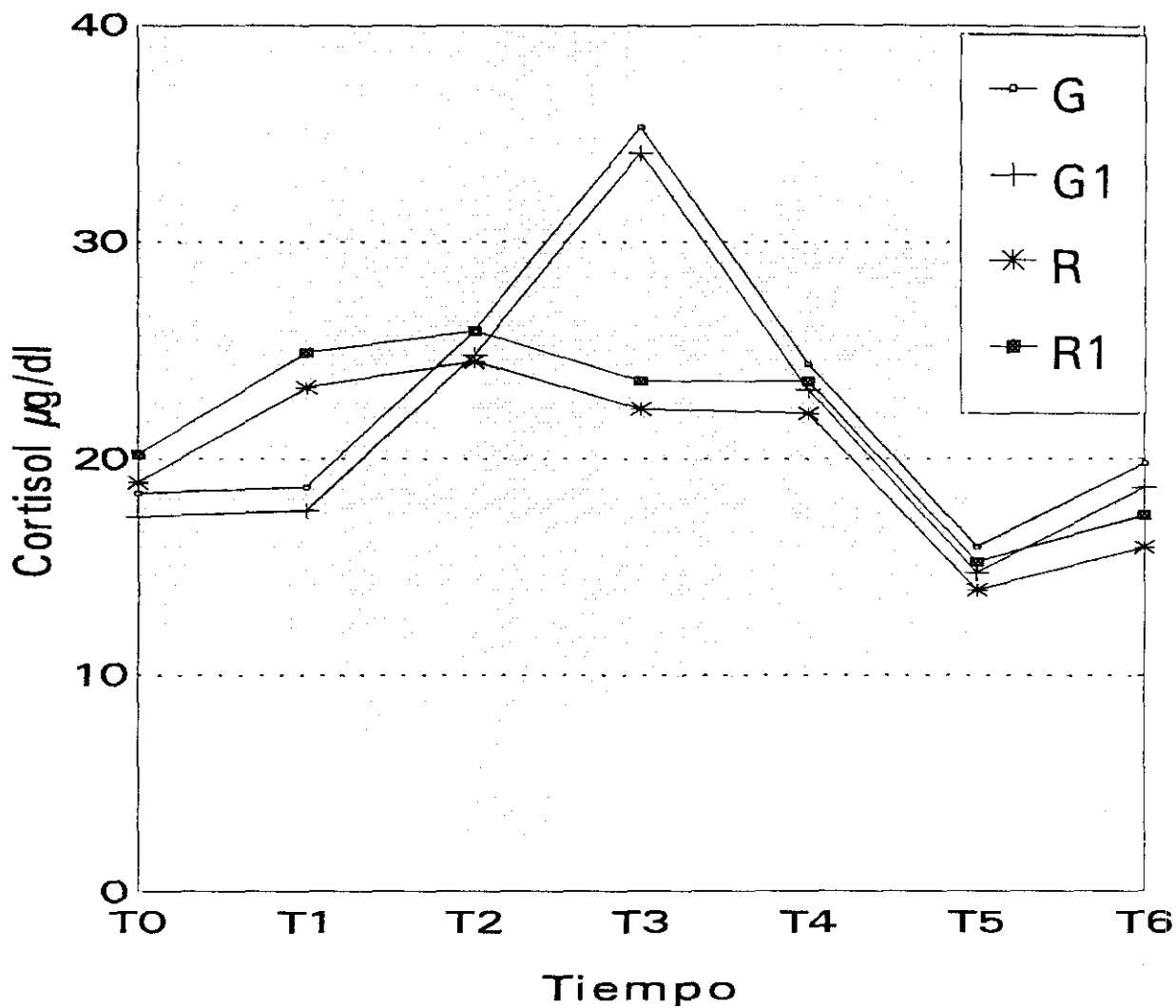


Figura 14. Variación del nivel de cortisol con el tiempo de intervención.
 G y G1 : Anestesia general. R y R1 : Anestesia subaracnoidea.
 G1 y R1: Curvas de evolución ajustadas (Winer).

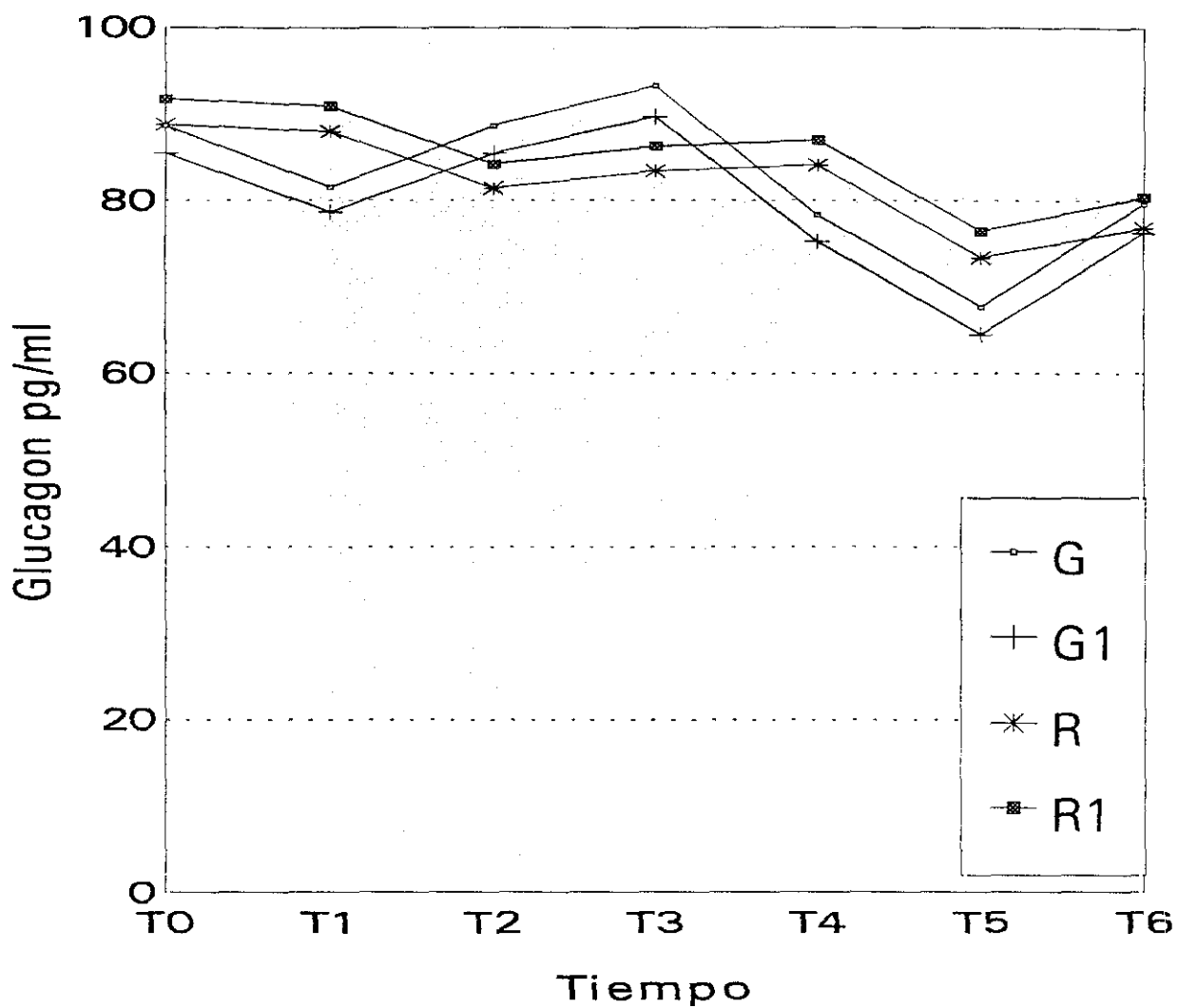


Figura 15. Variación del nivel de glucagon con el tiempo de intervención.
 G y G1 : Anestesia general. R y R1 : Anestesia subaracnoidea.
 G1 y R1: Curvas de evolución ajustadas (Winer).

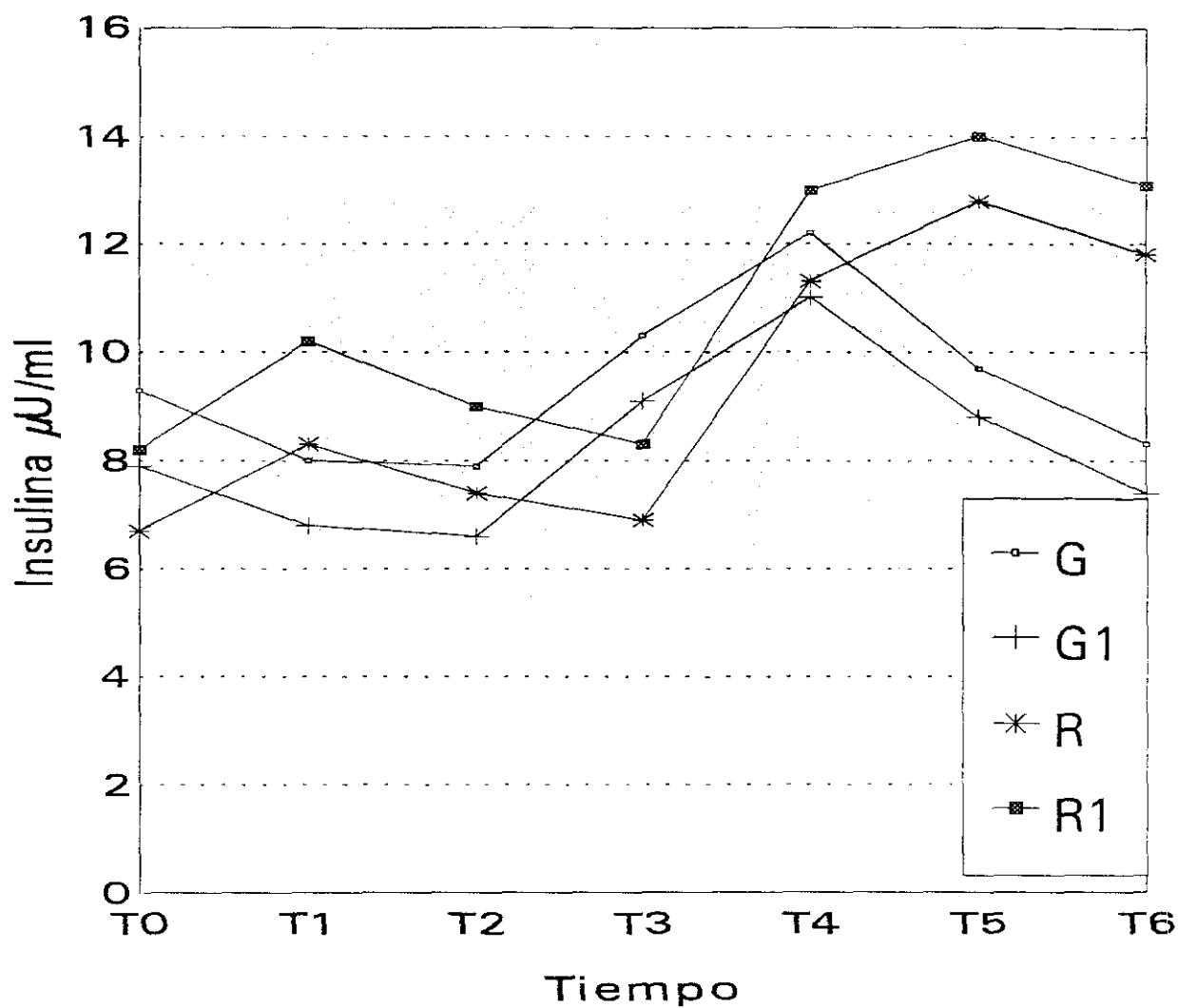


Figura 16. Variación del nivel de insulina con el tiempo de intervención.
 G y G1 : Anestesia general. R y R1 : Anestesia subaracnoidea.
 G1 y R1: Curvas de evolución ajustadas (Winer).

VII. -DISCUSIÓN

VII.-DISCUSIÓN

La respuesta al estrés es un estado producido por una serie de factores entre los que se incluyen la anestesia y la cirugía. Los niveles hormonales y metabólicos circulantes constituyen unos indicadores directos del estrés, mientras que los cambios hemodinámicos y las alteraciones de la glucemia se consideran los indicadores indirectos por excelencia de esta respuesta.

Nuestro estudio demuestra que los pacientes geriátricos tienen una mayor respuesta hormonal y metabólica con la anestesia general y que estas respuestas son en general más acusadas durante la cirugía y el despertar.

1.ALTERACIONES HORMONALES

Nuestros resultados indican que el mayor aumento de la prolactina se produce con la cirugía y durante el inicio y el despertar anestésico en ambos grupos pero, que es en el grupo de la AG donde este incremento es mucho más acusado. Estos hallazgos están en la misma línea de los obtenidos por otros autores. El aumento de prolactina plasmática durante la cirugía ha sido ampliamente documentado en estudios previos (Noel y col., 1972; Sowers y col., 1977; Adashi y col., 1980). En todos ellos se aprecia un aumento

marcado de la prolactina tras la intubación traqueal, cuyos reflejos no son eliminados totalmente con la anestesia general. Así, Lehtinen y colaboradores en 1984 no consiguen contrarrestar con diferentes concentraciones de halotano el aumento de la prolactina durante la intubación traqueal, ni siquiera con lidocaína tópica intratraqueal, lo que parece indicar que el aumento de la prolactina no es debido únicamente a las maniobras de la intubación. Crozier y colaboradores (1994) comparando dos grupos, uno de anestesia intravenosa con alfentanil-propofol y el otro con isoflurano y óxido nitroso, encuentran el aumento más acusado de la prolactina durante la inducción e inicio de la cirugía en ambos grupos, disminuyendo progresivamente hasta retornar a los valores basales dentro de las primeras seis horas postoperatorias, aunque más rápidamente en el grupo del isoflurano, que coincide con nuestros datos del grupo de anestesia general. Tampoco Salomäki y colaboradores (1993) consiguen eliminar completamente el aumento de la prolactina cuando utiliza analgésicos opiáceos como el fentanilo ya sea por vía epidural o IV en el postoperatorio inmediato.

Sin embargo, Wiggins y colaboradores (1983) encuentran una respuesta disminuída de la prolactina frente al estrés producido al puncionar el sinus orbital en ratas hembras viejas cuando las comparan con las más jóvenes. También Samorasjki y colaboradores (1983) observan una disminución de la prolactina en una población geriátrica sana

relacionada con la edad, encontrando además en los pacientes con demencia senil niveles de prolactina plasmática más altos que los del grupo control. Por otra parte, Arnetz y colaboradores (1985) comparando dos grupos de edad, pacientes adultos con edades medias de 36 años frente a un grupo de pacientes con una media de 66 años, observan un aumento significativo de la prolactina en ambos grupos durante la cirugía, siendo éste más acusado en el grupo de menos edad, aunque los valores basales eran similares en ambos grupos, lo que podría indicar una menor adaptabilidad neuroendocrina del paciente geriátrico ante el estrés. No podemos afirmar con Arnetz que la respuesta es mayor en el adulto joven, ya que nuestros valores absolutos son similares a los encontrados por él en el grupo más joven. Además, Blackman y colaboradores (1986) estudiando individuos sanos de edades comprendidas entre los 30 y 96 años, encuentra que tanto en condiciones basales como tras la estimulación con TRH, los individuos de más edad son los que presentan las cifras más elevadas.

La casi total eliminación de la respuesta en el grupo de la ALR coincide con los resultados de Hagen y colaboradores (1980) que encontraron en adultos con edades comprendidas entre los 26 y 46 años que los aumentos de la prolactina producidos por la cirugía eran bloqueados casi completamente por la anestesia subaracnoidea, aunque existen otros estudios que utilizando anestesia epidural no lo consiguen (Suchner y Rothkopf, 1988).

Dentro de las respuestas hormonales son dignas de destacar las importantes elevaciones de las β -endorfinas en ambos grupos, particularmente durante el inicio de la cirugía y el despertar en el grupo de la AG que es cuando estos péptidos alcanzan su valor más alto. Se sabe que muchos anestésicos inhalatorios fluorados, incluso a grandes dosis, son incapaces de alterar los cambios endocrinológicos observados durante la cirugía (García Sánchez y col., 1993). Morris y colaboradores (1990) al comparar varios agentes inhalatorios comprueban elevaciones de las β -endorfinas al inicio de la anestesia, durante la cirugía y el despertar, más acusadas en el grupo del óxido nitroso atribuyéndolo a la anestesia más superficial. En la misma línea, Crozier y colaboradores (1987) en pacientes sometidos a cirugía ortopédica también encuentran las máximas elevaciones al inicio de la cirugía y durante el despertar en la AG.

Por otro lado, la gran disminución de las concentraciones séricas obtenidas en las primeras seis horas del postoperatorio y que continúa hasta alcanzar sus valores más bajos durante la noche puede estar relacionada al igual que la del ACTH, con el restablecimiento del ritmo circadiano aunque desplazado en el tiempo, ya que es durante las primeras horas de la tarde cuando se alcanzan los valores más bajos. Sin embargo, McIntosh y colaboradores (1985) encuentran una alteración en la normal ritmicidad circadiana de las β -endorfinas que perdura más

allá de las 72 horas y que está relacionada directamente con la duración de la cirugía. Estas discrepancias pueden ser atribuídas entre otras causas a la heterogeneidad de la población quirúrgica estudiada, al ingreso en la UVI de algún paciente y al escaso número de pacientes en ese estudio. Por lo tanto, la duración de la cirugía puede ser un factor determinante del ritmo nictameral (Levy y col., 1986), 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 nictameral.

Las variaciones en las concentraciones plasmáticas de las β -endorfinas a lo largo del estudio siguen patrones similares a los hallados en otros trabajos en individuos más jóvenes (Alessio y col., 1988), que parece indicar que la edad por sí misma, no es tan importante como se creyó en un principio.

A diferencia de las elevaciones de las concentraciones plasmáticas de β -endorfinas encontradas en nuestro estudio, Monk y colaboradores (1992) no encuentran ninguna variación de las β -endorfinas durante la cirugía cuando utilizan alfentanilo o isoflurano, lo que puede indicar que, o el intervalo de la extracción de las muestras es demasiado corto o que las dosis utilizadas son suficientes para contrarrestar la respuesta neuroendocrina. Sin embargo,

Philbin y colaboradores (1990), no consiguen suprimir los aumentos de las catecolaminas durante la laringoscopia y la esternotomía en pacientes coronarios utilizando como opiáceos el fentanilo y sufentanilo. Dada la alta incidencia de hipertensión en nuestros pacientes y en los de Philbin, no es sorprendente que sean más difíciles de eliminar las respuestas hemodinámicas y neuroendocrinas a la laringoscopia y a la cirugía con los opiáceos y el isoflurano.

Los resultados muestran que la anestesia subaracnoidea contrarresta en mayor medida las respuestas del ACTH ante la cirugía como resultado de la inhibición de los estímulos nerviosos procedentes de la herida quirúrgica. Estas diferencias en los pacientes estudiados sometidos a la anestesia general, fueron más acusadas durante el despertar y el postoperatorio inmediato, momento en el cual se produce en los pacientes una activación más intensa del eje adreno-hipotálamo-hipofisario y del sistema simpático adrenomedular, con aumentos sustanciales del ACTH, β -endorfinas, prolactina, cortisol y catecolaminas. El hallazgo de un patrón similar en los cambios de los valores del ACTH y de las β -endorfinas no es sorprendente, ya que ambos péptidos derivan de una misma molécula precursora, la POMC (Guillemin y col., 1977; de Souza y Van Loon, 1985), aunque la eliminación del ACTH es más rápida. En nuestros pacientes, el mayor factor estresante fue el trauma anestésico-quirúrgico "per se", junto a la reversión

anestésica y el despertar. Estos datos concuerdan con los obtenidos por otros autores en pacientes geriátricos (Furuya y col., 1993) y en individuos más jóvenes (Uldesman, 1987). Del mismo modo, Ramanathan y colaboradores (1991) hallan los mayores incrementos en cesáreas al incidir la piel, tras la intubación traqueal, mientras que no encuentra cambios en las realizadas con anestesia epidural. Estas diferencias en las variaciones de las concentraciones hormonales pueden estar relacionadas con la poca profundidad de la anestesia general al realizar la intubación endotraqueal y la incisión de la piel. Las diferencias encontradas en cuanto a la mayor elevación hormonal ya sea durante cirugía como durante el despertar en la anestesia general pueden estar relacionados con el grado de agresión quirúrgica y con el tipo y dosis de anestésicos utilizados.

Las variaciones del ACTH en el grupo de la ALR no tienen una correlación con la respuesta del cortisol; esto puede ser debido a que el estímulo es insuficiente para la respuesta de la corteza adrenal, situación que parece que se produce en el caso de la cirugía abdominal alta y la torácica, en donde la respuesta es máxima. Este hecho se apoya en aquellas observaciones en que el ACTH aumenta en mayor cuantía de la necesaria para producir una respuesta cortical máxima y al administrar ACTH exógeno durante la cirugía, no se producen nuevos aumentos del cortisol (Wolf y col., 1993). En pacientes a los que se les había

administrado etomidato, los niveles de ACTH plasmático eran más altos que los correspondientes al cortisol que estaban por debajo de los valores basales (Fragen y col., 1984).

Las elevaciones moderadas del cortisol anotadas durante el proceso quirúrgico explican el que no existieran manifestaciones de deficiencia glucocorticoidea durante la cirugía, y que fueran suficientes para la homeostasis cardiovascular durante el estrés quirúrgico. No parece que el contenido de ACTH hipofisario cambie con la edad y no se han encontrado diferencias en los ritmos circadianos ni en las concentraciones plasmáticas respecto a los individuos más jóvenes.

El hecho de que se produzca una atenuación, y no una supresión total de la respuesta metabólica quirúrgica que aparece con el bloqueo subaracnoideo y con el inicio de la cirugía se cree que es debido a varios factores. Se ha visto que el bloqueo epidural torácico y abdominal con bupivacaína es incapaz de suprimir los potenciales evocados desde áreas que parecen estar clínicamente anestesiadas (Lund y col., 1987). También es probable que los mediadores humorales liberados localmente puedan estimular el eje neuroendocrino, sin utilizar las vías neurales centrales.

Los estímulos neurogénicos aferentes que se originan en la herida quirúrgica son importantes en el desarrollo de la respuesta al estrés producida por el eje hipotalamo-

hipofisarioadrenal (Murat y col., 1988), aunque se cree que otros factores humorales pueden estar involucrados en la secreción del cortisol en los distintos tipos de cirugía (Weissman, 1990; Blichert-Toft, 1979). Se ha visto que tras la cirugía abdominal alta, no es la activación continua del eje adreno-hipotálamo-hipofisario la que mantiene elevado el cortisol plasmático, sino que es la respuesta de la corteza al ACTH (Naito y col., 1991).

Naito (1992) estudiando un grupo de pacientes intervenidos de prótesis total de cadera bajo anestesia general más epidural, encuentran una supresión casi total de la respuesta del ACTH y del cortisol, que se mantiene a lo largo de las 72 horas que dura el estudio, en cambio en los que sólo reciben anestesia general se produce un rápido aumento tras la incisión de la piel, que alcanza su máximo nivel hacia las seis horas de ésta. El ACTH y el cortisol también aumentan rápidamente tras la incisión de la piel, en pacientes sometidos a duodenopancreatectomía, y con el mismo tipo de anestesia, aunque el ACTH disminuye rápidamente al finalizar la cirugía mientras que el cortisol se mantiene elevado durante más de 72 horas. Sin embargo, estos valores son mayores que los que se encuentran en los pacientes de la cirugía ortopédica.

En condiciones normales, la secreción del cortisol alcanza su nivel máximo entre las 6 y las 8 horas, disminuyendo rápidamente entre las 8 y las 12 horas y más

lentamente hasta después de medianoche. Ante distintos tipos de estrés (Lund y col., 1989; Weinger y col., 1991; Droste y col., 1991) se han descrito rápidas elevaciones del cortisol y del ACTH con grandes fluctuaciones durante el perioperatorio. En este estudio, hay una disminución significativa del cortisol en el grupo de la anestesia subaracnoidea hacia la media noche volviendo a aumentar hacia el medio día, aunque en menor medida que en el grupo de la anestesia general, lo que parece indicar que sí existe un ritmo circadiano, al menos durante las primeras 24 horas del postoperatorio. Sin embargo, la elevación del cortisol plasmático está más en relación con el tipo de anestesia, lo que sugiere que los impulsos aferentes están bloqueados más adecuadamente con la anestesia subaracnoidea, puesto que la cirugía fue la misma en los dos grupos, en contraposición con los datos aportados por MacIntosh y colaboradores (1981). Murat y colaboradores (1988) encuentran en niños, unas elevaciones de cortisol mayores en el grupo con anestesia general al finalizar la cirugía que con anestesia epidural, en consonancia con los datos que observamos en nuestro trabajo.

En nuestro estudio se produce un aumento del cortisol durante la anestesia general, y alcanza su punto más alto en la primera media hora después de la extubación, datos que concuerdan con los encontrados por Furuya y colaboradores (1993) en ancianos bajo anestesia general con sevoflurano sometidos a cirugía abdominal mayor. También

Udelsman y colaboradores (1987) encuentran en cirugía de cuello los mayores valores para el cortisol y la adrenalina durante la extubación y el período postoperatorio más inmediato, volviendo a la normalidad a las 24 horas de finalizar la cirugía, aunque estas elevaciones son menores que las encontradas en cirugía mayor, lo que se explicaría por el moderado trauma durante la exploración del cuello así como por el efecto inhibitorio del isoflurano sobre el SNS (Skovsted, 1977). Sin embargo, Desborough y colaboradores (1993) encuentran su máximo valor a los 60 minutos de comenzar la cirugía abdominal. Del mismo modo, Lacoumenta y colaboradores (1993) en un grupo de pacientes sometidos a cirugía pélvica, encuentran un aumento del cortisol en el grupo tratado con halotano que comienza con la cirugía y que alcanza su nivel más alto aproximadamente a las cuatro horas de su inicio, mientras que el grupo tratado con fentanilo no experimenta ninguna elevación.

Campbell y colaboradores (1984), en un estudio comparando los efectos de suplementar la anestesia general con fentanilo y halotano encuentran en ambos casos un aumento del cortisol durante la cirugía que es mayor en el despertar, lo que sugiere que la estimulación aferente no se afecta.

La laringoscopia y la intubación son considerados menos complejos y traumáticos que la cirugía mayor. Sin embargo, Lehtinen y colaboradores (1984) tienen que

utilizar dosis altas de tiopental y halotano para suprimir el aumento de cortisol, las cuales desde el punto de vista hemodinámico no son fácilmente toleradas por pacientes con enfermedades cardiovasculares o inestabilidad hemodinámica como son los ancianos.

Webster y colaboradores (1991), durante la cirugía abdominal hallan un aumento del cortisol plasmático tanto en el grupo tratado con anestesia general como en los grupos con anestesia extradural y subaracnoidea continua durante la cirugía y las primeras cuatro horas del postoperatorio, que podría ser debido a las dosis de anestésico local utilizadas y, por lo tanto, a la extensión del bloqueo, ya que se ha visto que con dosis altas de anestésicos locales y suficiente analgesia sensitiva por encima del procedimiento quirúrgico se consigue una importante inhibición de la respuesta al estrés (Kehlet, 1988, 1989). En este contexto, el menor aumento del cortisol durante el bloqueo subaracnoideo, que también se produce en nuestro estudio al finalizar la cirugía, puede explicarse por un bloqueo nervioso preoperatorio más efectivo aunque no definitivo. Moller y colaboradores (1984) también demuestran un aumento del cortisol y de la glucemia durante las histerectomías bajo anestesia subaracnoidea que relacionan con la extensión y duración del nivel analgésico sensorial, aunque Kehlet (1982) utilizando anestesia subaracnoidea continua, sí consigue abolir la respuesta adrenocortical e hiperglicémica. En

otro estudio, Pflug y Halter (1981) también correlacionan el nivel del bloqueo sensorial con los niveles de catecolaminas. Sin embargo, en nuestro trabajo hay una disminución en el grupo de la anestesia regional que comienza antes de la incisión de la piel, y que permanece durante más de 24 horas, quizás explicable por el tipo de cirugía.

Las catecolaminas en el grupo de la anestesia subaracnoidea no están elevadas, lo que indica que los estímulos aferentes procedentes de la zona quirúrgica están bloqueados, de acuerdo con estudios previos (Engquist y col., 1980; Hosoda y col., 1993), y que por lo tanto, la liberación excesiva de la adrenalina, el factor más influyente en la estimulación del sistema cardiovascular y del metabolismo tisular durante la recuperación anestésica y el período postoperatorio inmediato, son atenuados con el bloqueo subaracnoideo.

En el grupo de la anestesia general las catecolaminas no experimentan aumentos o estos son de poca cuantía durante la inducción e intubación, mientras que es tras iniciar la cirugía y durante el período del despertar cuando éstos alcanzan sus valores más pronunciados. Estos resultados coinciden con los de Nistrup-Madsen y colaboradores (1978) que encuentran la mayor elevación de la adrenalina y del AMPc durante el despertar y postoperatorio inmediato al igual que Udelsman y colaboradores (1987), que

concluyen que el mayor determinante de la elevación neuroendocrina es la reversión anestésica y el despertar.

El alfentanil puede ser un opiáceo efectivo para prevenir o tratar los episodios transitorios de estimulación autonómica en el perioperatorio debido a sus propiedades farmacodinámicas. Shafer y Varvel (1991) demuestran que el rápido equilibrio entre el plasma y el lugar de acción del alfentanil hace que la concentración en ese punto sea muy alta tras un bolo único. Este hecho permite el uso de dosis relativamente más pequeñas que producen una disminución más rápida de la concentración en el lugar de la acción, con lo que el despertar clínico se alcanza más rápidamente con alfentanil que con otros opiáceos (Miller y col., 1993). Estas propiedades podrían explicar las variaciones de las catecolaminas y el que la respuesta hemodinámica sea parcialmente suprimida.

El isoflurano aparentemente mantiene el gasto cardíaco, quizá por un aumento de la actividad autonómica simpática (Wolfy col., 1986). En el paciente geriátrico se ha encontrado con el isoflurano, una bradicardia relativa que junto a la menor respuesta de los barorreceptores contribuya probablemente a la disminución del gasto cardíaco y a la disminución de la presión arterial que se ve en estos pacientes (Mckinney y col., 1993).

Lindgren y colaboradores (1993) comparando los cambios

hemodinámicos del propofol y el tiopental durante la inducción e intubación encuentran un aumento de la adrenalina tras la intubación con ésta última pero no con el propofol, con un efecto presor también menor (Harris y col., 1988). El que no aumenten la catecolaminas en nuestro estudio puede deberse también a que el efecto presor no sea muy acusado durante la intubación, lo que demuestra que la respuesta neuroendocrina a la anestesia sola es menor cuando se compara a la de la cirugía (Pontén y col., 1982). Además el propofol mantiene con mayor efectividad la integridad de las vías aéreas superiores, lo que explica en parte la no elevación de las catecolaminas, en particular la adrenalina.

En nuestro estudio, en el grupo de la AG se consiguió prevenir el aumento de las catecolaminas durante la inducción de la anestesia, aunque no así los cambios hemodinámicos durante este período, que como se ha comentado anteriormente pueden estar relacionadas con las características de los pacientes y las propiedades farmacológicas de los anestésicos utilizados, confirmando los trabajos previos que asocian un aumento en la presión arterial y de la frecuencia cardíaca durante la intubación, pero no una elevación de las catecolaminas (Coley y col., 1989; Valtonen y col., 1989). El que no aumenten las catecolaminas en este tiempo se puede explicar por la posibilidad de que la inducción anestésica disminuya los niveles de adrenalina (Russell y col., 1981; Crawford y

col., 1987). Estos datos sugieren que a la magnitud del estrés, reflejada en el aumento de la actividad neuroendocrina, se le añaden las alteraciones desencadenadas por la recuperación de la conciencia, y que en el período inmediato a la cirugía se acompañan de los efectos residuales de la anestesia (hipoxemia, hipercapnia etc.) y de alteraciones de la termorregulación.

En el transcurso del test presor al frío (Stevens y col., 1993), se comprueba que el nivel del bloqueo epidural no altera la respuesta taquicardizante, no existiendo correlación entre las concentraciones de las catecolaminas y el aumento de la frecuencia cardíaca, que podría deberse a la persistencia de las fibras cardioaceleradoras sin bloquear.

Durante el período restante de nuestro estudio no se encontró ningún aumento de las catecolaminas. Es de esperar que en el postoperatorio tardío, las variaciones en la técnica anestésica no tengan tanta influencia sobre las catecolaminas plasmáticas, entrando en juego otros factores, como por ejemplo la magnitud de la cirugía, el grado de dolor y la cantidad y tipos de analgésicos utilizados.

Como se ha comentado previamente, la intensidad de las variaciones de las catecolaminas no se correlaciona con los cambios metabólicos ni hemodinámicos, y no hay que olvidar

que el bloqueo de los mecanismos de recaptación puede aumentar también las concentraciones plasmáticas sin que necesariamente se manifiesten en una actividad simpaticoadrenal aumentada (Brismar y col., 1982).

Se deduce de lo anteriormente expuesto que el despertar de la anestesia general impone al paciente una situación de riesgo sobreañadida. Esto es especialmente importante en los casos en donde existen complicaciones cardiovasculares y respiratorias como es el caso de los pacientes geriátricos, que pueden dar lugar a daños irreversibles desencadenados por las respuestas metabólicas y hemodinámicas bruscas.

Nuestros resultados indican que hay pocas variaciones en el glucagón durante la cirugía en ambos tipos de anestesia, y que solo se produce una disminución paralela en los dos grupos durante la noche. Diferentes autores no han conseguido hallar un aumento de esta hormona contrarreguladora durante la cirugía. Así, Engquist y colaboradores (1977) no encuentran ninguna elevación del glucagón durante la cirugía abdominal; al establecer un estudio comparativo, Desborough y colaboradores (1989) tampoco encuentran variaciones al comparar la administración de somatostatina y diamorfina extradural más anestesia general con un grupo control solo bajo anestesia general, aunque sí que se produce una disminución de la respuesta hiperglicémica en el grupo de la diamorfina y de la

insulina en el grupo de la somatostatina. Aunque está demostrado que ante una situación de estrés se produce un aumento de las hormonas antiinsulina, no se ha podido establecer el significado patogénico de estos cambios. Shamoon y colaboradores (1981) encuentran un efecto sinérgico de las hormonas antiinsulina en la producción de la hiperglicemia, por lo que es probable que ésta sea mucho más acentuada en los ancianos con intolerancia a la glucosa y en obesos, como se ha visto en pacientes diabéticos, aunque no se excluye que otro tipo de anomalías fisiológicas inducidas por el estrés puedan contribuir a la hiperglicemia. Se ha demostrado que la secreción de glucagón inducida por la adrenalina contribuye a la producción de glucosa hepática, aunque se ha demostrado que con dosis bajas de adrenalina se puede estimular la producción de glucosa sin afectación de los niveles plasmáticos de glucagón. Giugliano y colaboradores (1988) tampoco encuentran elevaciones del glucagón cuando perfunden adrenalina a dosis similares a las encontradas en distintas situaciones de estrés. Sin embargo, la hiperglicemia producida tras la administración de β -endorfinas, es secundaria a la secreción del glucagón, puesto que dosis similares de β -endorfinas no tienen un efecto directo sobre la homeostasis de la glucosa. En nuestro trabajo no hemos encontrado este aumento de las concentraciones de glucagón debidas al efecto sinérgico de la adrenalina y las β -endorfinas ni siquiera en los momentos de mayor aumento de estas hormonas. Lacoumenta y

colaboradores (1987) encuentran resultados contradictorios, pues hallan aumentos del glucagón al suplementar la anestesia de óxido nitroso/oxígeno con fentanilo, incrementos que no se producen cuando esta anestesia se suplementa con halotano, aunque no se hallan diferencias cuando se comparan ambos grupos. El aumento del glucagón en el grupo del fentanilo se explicaría por el efecto directo que puede tener el fentanilo sobre el páncreas estimulando la secreción del glucagón como ocurre con la morfina.

Nosotros durante la anestesia subaracnoidea, no hemos encontrado variaciones importantes en las concentraciones séricas del glucagón, en concordancia con estudios previos (Brandt y col., 1976).

Los resultados muestran, que hay un aumento inicial de la glucemia que comienza con la inducción anestésica en ambos grupos, lo que sugiere que hay una activación simpática durante este período. La elevación de la glucemia que se produce durante la cirugía parece que está mediada principalmente por las catecolaminas, en particular por la adrenalina, que junto con el glucagón, estimula la glucogenolisis y la gluconeogénesis hepática (Hall 1985). La evidencia de esto se encuentra en la capacidad de la anestesia regional para prevenir la respuesta hiperglicémica frente a la cirugía si se bloquea la inervación de la médula adrenal en presencia de otras hormonas catabólicas (Kehlet, 1982). El glucagón aumentando la

producción de glucosa, el cortisol disminuyendo su aclaramiento y la adrenalina haciendo ambas cosas, actúan sinérgicamente para estimular la producción de la glucosa hepática y contrarrestar el papel inhibitor de la insulina sobre la producción de la glucosa hepática (Shamoon y col., 1981). Este aumento durante las primeras horas del postoperatorio se acompaña en el grupo de la anestesia general de una elevación del cortisol, mientras que en el grupo de la anestesia regional el aumento tras la inducción remite a valores similares a los basales tras la incisión de la piel. Cuando desaparece el bloqueo subaracnoideo comienza a aumentar la glucemia, aunque el cortisol llegue a estar por debajo de los valores basales, y los niveles de insulina estén en sus niveles más altos. En concordancia con nuestros resultados, Davies y colaboradores (1984) encuentran también un aumento de la glucemia en pacientes sometidos a cirugía traumatológica, tanto en el grupo con anestesia general como en el de anestesia subaracnoidea durante la postinducción. Este aumento es transitorio en el grupo de la anestesia subaracnoidea atribuyéndolo el autor a la ansiedad debida a la punción subaracnoidea. Moller y colaboradores (1982) encuentran en las histerectomías, que con el inicio de la cirugía, comienza a aumentar la glucemia en el grupo sometido a anestesia general y que este aumento se mantiene a lo largo del estudio, mientras que las realizadas con anestesia epidural presentan la hiperglicemia durante el postoperatorio. Sin embargo, Moore y colaboradores (1994) no encuentran en el grupo con

anestesia epidural ningún aumento de la glucemia incluso varias horas después de desaparecer el bloqueo extradural. Campbell y colaboradores (1984) al comparar cirugía abdominal con halotano y fentanilo encuentran el máximo valor para la glucemia durante la cirugía en el grupo tratado con halotano, mientras que este aumento en el grupo del fentanilo es menos marcado y se produce durante el despertar.

Haxhold y colaboradores (1981) utilizando distintas dosis de fentanilo durante la cirugía abdominal comprueban que mientras que dosis altas de fentanilo (50 $\mu\text{g}/\text{k}$) son suficientes para abolir la secreción de cortisol, no lo son para la de la glucemia, explicándolo por la menor influencia sobre las catecolaminas, aunque otros efectos mediados por ellas como son la presión arterial y la frecuencia cardíaca sí lo están.

El aumento de las β -endorfinas se sabe que influye sobre las concentraciones de la glucosa plasmática (Radosevich y col., 1984, 1989), ya sea indirectamente modificando la secreción de insulina y glucagón o por un efecto directo sobre el hígado. Por eso, es muy probable que contribuyan a la hiperglicemia que aparece en el grupo de la AG, ya que en nuestro estudio se produce un aumento con la inducción anestésica e inicio de la cirugía, aunque también se observa un aumento de las catecolaminas. Sin embargo, esta influencia no parece ser significativa, ya

que se ha visto que el aumento de la glucemia infundiendo β -endorfinas a dosis altas es transitorio y se acompaña de un aumento del glucagón plasmático. Al comparar anestesia general con extradural y subaracnoidea en cirugía abdominal, Webster y colaboradores (1991) encuentran un aumento de la glucemia a las dos horas de iniciar la cirugía en el grupo de la anestesia subaracnoidea, mientras que en los grupos restantes esta elevación aparece a partir de las cuatro horas.

Durante el postoperatorio inmediato de nuestro estudio, aunque los niveles de insulina en ambos grupos son normales, existe una tolerancia disminuída a la hiperglucemia como ya se ha visto, que sugiere un aumento de los antagonistas de la actividad de la insulina a nivel celular.

Cuando se perfunde únicamente suero fisiológico, el test de tolerancia a la glucosa y la respuesta de la insulina son más fisiológicos durante la anestesia epidural que con la anestesia general, como ocurre en nuestro estudio durante el postoperatorio.

Sin embargo, Kanto y colaboradores (1981) al comparar la anestesia epidural con anestesia general en cesáreas, encuentran que las altas elevaciones de la glucemia durante la anestesia epidural no originan mayores elevaciones de insulina que las encontradas en la anestesia general, lo

que indica que la sensibilidad a la insulina es más alta en aquel grupo, puesto que si la relación insulina/glucemia en un grupo es más baja, implica que la sensibilidad a la insulina es más alta en el grupo que la tiene más alta. Esto podría explicarse por la inhibición de las catecolaminas con el bloqueo subaracnoideo o epidural. Hakanson y colaboradores (1984) comparando un grupo con anestesia general frente a otro con anestesia extradural hallan unas concentraciones de insulina sérica similares en ambos grupos siendo la hiperglicemia en el grupo extradural mucho menor que en el grupo de la anestesia general, quizá como resultado de la supresión simpáticoadrenal y adrenocortical por el bloqueo epidural a nivel de T3-T4.

No obstante, Asoh y colaboradores (1983) haciendo un test de tolerancia a la glucosa a las 8 horas de finalizar la cirugía bajo anestesia epidural no encuentran una afectación de la tolerancia a la glucosa ni del potasio plasmático. Moller y colaboradores (1982) inician un bloqueo epidural, una vez comenzada la cirugía y ya elevados los niveles de cortisol y glucemia, y observan que estos valores no vuelven a sus niveles iniciales en las nueve primeras horas del postoperatorio que dura el estudio, como ocurre con los pacientes operados con analgesia epidural, efectiva desde el inicio de la cirugía, que sugiere que la respuesta metabólica a la agresión quirúrgica, una vez iniciada, puede producir cambios enzimáticos que originan una actividad endocrinometabólica

a pesar de la discontinuidad de posteriores estímulos desde el área quirúrgica.

La hiperglucemia que se observa durante el postoperatorio de la anestesia subaracnoidea, a pesar de la elevación de los niveles de insulina, no puede explicarse, en este caso, por las concentraciones de las hormonas contrarreguladoras, puesto que ninguna de ellas está elevada. Es probable que esto sea debido a una resistencia aumentada a la insulina a nivel celular (Asoh y col., 1983).

2.ALTERACIONES METABÓLICAS

Los aumentos de los ácidos grasos, en nuestro estudio sólo se producen en el grupo de la anestesia general durante el inicio de la cirugía y en el postoperatorio inmediato, mientras que en el grupo de la anestesia regional se produce al iniciarse la anestesia y la cirugía. Estos resultados concuerdan con los observados por Moore y colaboradores (1994), que encuentran una atenuación en la respuesta a la cirugía y en el postoperatorio inmediato en el grupo de la anestesia extradural respecto a la anestesia general. En la misma línea, Hakanson y colaboradores (1984) observan un aumento de los ácidos grasos séricos en el grupo con anestesia general y morfina intravenosa cuando lo comparan con el grupo del bloqueo extradural, que presenta

una disminución a las 2 y 4 horas de finalizar la cirugía. Brismar (1982) comparando la neuroleptoanestesia más óxido nitroso frente a la anestesia inhalatoria con halotano encuentra una disminución de los ácidos grasos tanto durante la anestesia como durante la cirugía a pesar de los signos de un aumento en la actividad simpáticoadrenal, aunque no hay que olvidar que el aumento de las catecolaminas plasmáticas no necesariamente expresa un aumento de la actividad simpáticoadrenal, como ocurre cuando se bloquean los mecanismos de recaptación.

Las catecolaminas en particular, pero también el cortisol, estimulan la lipólisis y se oponen a la lipogénesis controlada por la insulina. Aunque hay algunos estudios que indican que las hormonas catabólicas séricas están aumentadas, hay menos consenso sobre la influencia de la cirugía sobre el metabolismo graso, quizá debido a las diferentes técnicas anestésicas y quirúrgicas utilizadas, así como de los distintos tiempos en que se extraen las muestras respecto al acto quirúrgico.

Rutberg y colaboradores (1984) comparando la anestesia general (fentanilo y óxido nitroso) con anestesia general más bloqueo epidural extenso en colecistectomías y encuentran que los ácidos grasos séricos están más disminuidos a las 2 y 4 horas de iniciar la cirugía, aunque son normales a las 24 horas de finalizarla en el grupo del bloqueo epidural. Este patrón concuerda con las

observaciones de Kehlet (1984) en las histerectomías. Asoh y colaboradores (1983) en cirugía abdominal alta, al comparar un grupo con anestesia general y otro con epidural encuentran la mayor elevación de ácidos grasos durante la cirugía y el postoperatorio inmediato en ambos grupos aunque con valores mayores en el grupo de la anestesia general. Lacoumenta y colaboradores (1987) no hallan ninguna elevación del glicerol en el grupo con anestesia general suplementado con halotano, mientras que en el grupo con fentanilo, se produce una disminución durante la inducción de la anestesia. Barker y colaboradores (1990) comparando la cirugía de cataratas con anestesia general frente al bloqueo retrobulbar no encuentran diferencias en las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos, que puede deberse a que el tipo de cirugía produce sólo modestos aumentos de las catecolaminas. Sin embargo, Pontén y colaboradores (1982) no encuentran cambios significativos en los ácidos grasos cuando compara un grupo de pacientes que mantienen su terapia con fármacos β -bloqueantes hasta el día de la cirugía con otro al que se les suprime 5 días antes de ser intervenidos de colecistectomía, teniendo en cuenta que los valores de los ácidos grasos y glicerol en el grupo con β -bloqueantes tenían unos valores basales significativamente más altos.

En los pacientes sometidos a anestesia general, los datos gasométricos no se corresponden con la depresión respiratoria prevista. Esto podría explicarse por las

características farmacológicas de los anestésicos utilizados (Stevens y col., 1993), ya que se evitaron tanto durante la inducción como el mantenimiento de la anestesia general el uso de fármacos de larga duración o que produjeran excesiva sedación (Stefánsson y col., 1982).

3. ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS

En el postoperatorio se produjo una leucocitosis pronunciada con aumento de los neutrófilos al tiempo que se producía una linfopenia en el grupo de la AG que se mantuvo durante las primeras 6 horas tras finalizar la cirugía volviendo progresivamente a los valores previos a la intervención. Sin embargo, aunque en el grupo de la AR no se produjo leucocitosis en ningún momento del estudio, también se apreció un aumento de los neutrófilos aunque de menor cuantía que se mantuvo durante todo el estudio al igual que ocurrió con la linfopenia. La actividad de los neutrófilos y linfocitos está modulada por las hormonas contrarreguladoras (Deitch y McIntyre, 1987). Un menor grado de activación de los reflejos simpáticos espinales en el grupo de la anestesia subaracnoidea podría explicar la escasa leucocitosis que aparece en ese grupo. También se ha encontrado una asociación temporal entre la concentración de β -endorfinas y la inmunosupresión que aparece tras la cirugía, (Levy y colaboradores, 1986) así como un aumento de la leucocitosis ante la secreción de ACTH por una

infección viral o frente a la exposición de endotoxinas (Buckingham, 1984). Nuestros datos coinciden con los de otros autores como Salomäki y colaboradores (1993), que encuentran una mayor leucocitosis en el grupo del fentanilo intravenoso cuando lo comparan con el que se le administra por vía epidural. Se ha visto leucocitosis tras anestesia general pero no tras anestesia regional, aunque Jorgensen (1982) no encuentra que la morfina por vía epidural sea superior a la administrada por vía parenteral para prevenir la leucocitosis. Moore y colaboradores (1994) encuentran, al comparar los efectos de la anestesia extradural con la general que el bloqueo epidural no puede prevenir la linfopenia aunque sí la neutrofilia, a diferencia de Rem y colaboradores (1980) que hablan de una inhibición de la granulocitosis tras cirugía pélvica. Esta neutrofilia que aparece con la cirugía (Kehlet, 1979) es similar a la que se produce tras el ejercicio o tras la infusión de adrenalina, y probablemente se produzca por la estimulación del sistema nervioso simpático y el cortisol. Las discrepancias en la literatura de los efectos del bloqueo nervioso sobre los índices hematológicos pueden explicarse por la variabilidad en la abolición de la respuesta de las catecolaminas y el cortisol ante la cirugía, aunque también se piensa en un posible efecto de la IL-6 (Editorial Lancet, 1985). En cualquier caso, aunque la anestesia regional parece que tiene un efecto beneficioso sobre la granulocitosis postquirúrgica, no hay una evidencia clara de estos beneficios en términos de

mortalidad, morbilidad o estancia hospitalaria en aquellos pacientes más susceptibles como los ancianos a los que la inmunosupresión que se produce tras la cirugía y que puede durar varios días puede exacerbar cualquier infección (Keating, 1987).

Las variaciones en el número de plaquetas de los pacientes del grupo de la anestesia subaracnoidea duran menos tiempo respecto a los del grupo de la AG, aunque son de la misma cuantía, a diferencia de los resultados encontrados por Davis y McDermott (1987). Estos autores encuentran mínimos cambios en el conteo de las plaquetas en el grupo de la anestesia subaracnoidea en comparación con el de la general, y lo relacionan con la modificación de la respuesta hemostásica frente al estrés producida por la anestesia regional, aunque no hay datos concluyentes del papel que juega el bloqueo regional de la actividad simpático-adrenal en la modificación de la respuesta hemostática a la cirugía. Tampoco encontramos diferencias significativas respecto a las pérdidas sanguíneas cuando se comparan ambos grupos, mientras que Modig (1988) encuentra una significativa reducción de las pérdidas hemáticas en el grupo del bloqueo epidural respecto al de la anestesia general con IPPV, pero no con el de ventilación espontánea relacionándolo con los cambios hemodinámicos.

4. ALTERACIONES HEMODINÁMICAS

En el presente estudio las respuestas hemodinámicas presentan diferencias poco significativas en ambos grupos, no pudiéndose esperar grandes cambios metabólicos debidos a una mala perfusión tisular. En el grupo de la anestesia general estas alteraciones están relacionadas con el inicio de la cirugía y el despertar anestésico, como ocurre con los cambios neuroendocrinos, aunque no presentan una estrecha correlación con éstas, mientras que en el grupo de la anestesia subaracnoidea los efectos cardiovasculares son mucho menores, y esto puede deberse a que la adrenalina, el factor más influyente en la estimulación del sistema cardiovascular y del metabolismo tisular, está atenuado con la anestesia locorregional (Lowrie y col., 1992), unido al bloqueo residual que perdura más allá de la cirugía. Esto puede ser importante en aquellos pacientes geriátricos con poca reserva funcional y patología cardiorrespiratoria.

El significado fisiopatológico de la respuesta endocrino-metabólica no está claro. Sin embargo, la respuesta al estrés anestésico-quirúrgico puede ser nociva si es muy severa o prolongada. En el presente estudio, se observa una atenuación de la respuesta neuroendocrina y metabólica en los pacientes intervenidos bajo anestesia subaracnoidea. Por consiguiente, cualquier reducción en esta respuesta puede contribuir a disminuir las complicaciones perioperatorias.

VIII. - CONCLUSIONES

VIII.-CONCLUSIONES

1.-Durante el acto anestésico-quirúrgico, se producen una serie de alteraciones hormonales y metabólicas que son de mayor cuantía, en ambas técnicas anestésicas, durante el inicio de la cirugía y el despertar anestésico.

2.-La respuesta de los indicadores neuroendocrinos, prolactina, β -endorfinas, ACTH, cortisol y catecolaminas, y de los metabólicos, glucosa y ácidos grasos, es más importante con la anestesia general durante el intra y postoperatorio inmediato.

3.-La anestesia subaracnoidea atenúa pero no inhibe totalmente la respuesta endocrino-metabólica.

4.- Las diferencias existentes en la respuesta hormonal y metabólica, relacionadas con la técnica anestésica, desaparecen en las primeras 24 horas del postoperatorio.

5.-No se encuentran diferencias significativas en los parámetros ventilatorios, entre las dos técnicas anestésicas estudiadas, ni en el postoperatorio inmediato ni a lo largo de las primeras 24 horas.

6.-La leucocitosis postoperatoria es mayor con la anestesia general durante las primeras horas del postoperatorio, desapareciendo esta diferencia en las horas siguientes.

7.-No se observa una correlación entre los datos clínicos y el grado de alteración hormonal y metabólica.

8.-Los resultados del presente trabajo, de acuerdo con la literatura existente, no permiten relacionar la atenuación de la respuesta al estrés con una menor morbimortalidad.

9.-Sin embargo, el bloqueo subaracnoideo, al disminuir más efectivamente la respuesta al estrés, hace que sea la técnica anestésica de elección en los pacientes geriátricos sometidos a cirugía de cadera, ya que puede reducir las complicaciones perioperatorias.

IX. - BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Adashi, E.Y.; Rebar, R.W.; Ehara, Y.; Naftolin, F.; Yen, S.S.C. Impact of acute surgical stress on anterior pituitary function in female subjects. *Am. J. Obstet. Gynecol.*; 1980; 138: 609-612.
2. Alessio, L.; Govoni, S.; Salar, G.; Battaini, F.; Iavicoli, R.; Trabuachi. Aged-related changes of methionine-enkephaline and β -endorphin/ β -lipotropin immunoreactivity in human CSF. *Life Sci.*; 1988; 43: 1545-1550.
3. Anand, K.J.; Phil, D.; Hansen, D.D.; Hickey, P.R. Hormonal-metabolic stress responses in neonates undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology*; 1990; 73: 661-670.
4. Arnetz, B.B. Endocrine reactions during standardized surgical stress: the effects of age and methods of anaesthesia. *Age and Ageing*; 1985; 14: 96-101.
5. Asoh, T.; Tsuji, H.; Shirasaka, C.; Takeuchi, Y. Effect of epidural analgesia on metabolic response to major upper abdominal surgery. *Acta Anesthesiol. Scand.*; 1983; 27: 233-237.
6. Barker, J.P.; Robinson, P.N.; Vafidis, G.C.; Hart, G.R.; Sapsed-Byrne, S.; Hall, G.M. Local analgesia prevents cortisol and glycaemic responses to cataract surgery. *Br. J. Anaesth.*; 1990; 64: 440-445.
7. Barton, R.N.; Passingham, B.J. Effect of binding to plasma proteins on the integration of plasma cortisol concentrations after accidental injury. *Clin. Sci.*; 1981; 61: 399-405.
8. Barton, R.N.; Stoner, H.B.; Watson, S.M. Relationship among plasma cortisol, adrenocorticotropin and severity of injury in recently injured patients. *J. Trauma.*; 1987; 27: 384-392.
9. Biebuyck, J.F. The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology*; 1990; 73: 308-327.
10. Birch, K.; Jorgensen, J.; Chraemmer-Jorgensen, B.; Kehlel, H. Effect of i.v. lignocaine on pain and the endocrine metabolic responses after surgery. *Br. J. Anaesth.*; 1987; 59: 721-724.
11. Black, P.R.; Brooks, D.C.; Bessey, P.Q.; Wolf, R.R.; Wilmore, D.W. Mechanisms of insulin resistance following injury. *Ann. Surg.*; 1982; 196: 420-435.

12. Blackman, M.R. Pituitary hormones and aging. *Endocrinol. Metab. Clin.*; 1987; 16(4): 981-994.
13. Blackman, M.R.; Kowatch, M.A.; Wehmann, R.E.; Harman, S.M. Basal serum prolactin levels and prolactin responses to constant infusions of thyrotropin releasing hormone in healthy aging men. *J. Gerontol.*; 1986; 41: 699-705.
14. Blichert-Toft, M.; Christiansen, C.; Engquist, A.; Kehlet, H.; Lindholm, J.; Hummer, L.; Dinesen, B. Comparison of pituitary-adrenocortisol response to hypoglycaemia and surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.*; 1979; 23: 103-106.
15. Blichert-Toft, M.; Christensen, V.; Engquist, A.; Fog-Moller, F.; Kehlet, H.; Nistrup-Madsen, S.; Skovsted, L.; Thode, J.; Olgaard, K. Influence of age on the endocrine-metabolic response to surgery. *Ann. Surg.*; 1979; 190(761-770).
16. Bloor, B.C.; Ward, D.S.; Belleville, J.P.; Maze, M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. II Hemodynamic changes. *Anesthesiology*; 1992; 77: 1134-1142.
17. Brandt, M.; Kehlet, H.; Binder, C. Effect of epidural analgesia on the glucoregulatory endocrine response to surgery. *Clin. Endocrin.*; 1976; 5: 107-114.
18. Breslow, M.J.; Parker, S.D.; Frank, S.M.; Norris, E.J.; Yates, H.; Raff, H.; Rock, P.; Christopherson, R.; Rosenfeld, B.A.; Beattie, Ch. Determinants of catecholamine and cortisol responses to lower extremity revascularization. *Anesthesiology*; 1993; 79: 1202-1209.
19. Brismar, B.; Hedenstierna, G.; Lundh, R.; Tokics, L. Oxygen uptake, plasma catecholamines and cardiac output during neurolept-N2O and halothan anesthesia. *Acta Anaesthesiol. Scan.*; 1982; 26: 541-549.
20. Brock, M.A. Chronobiology and Aging. *JAGS*; 1991; 39: 74-91.
21. Buckingham, J.C. A role for leukocytes in the control of adrenal steroid genesis. *J. Endocrinol.*; 1984; 114: 1-2.
22. Buckingham, J.C. Hypothalamo-pituitary responses to trauma. *Br. Med. Bull.*; 1985; 41: 203-211.
23. Bullington, J.; Mouto, N.; Perry, S.M.; Rigby, J. The effect of advancing age on the sympathetic response to laryngoscopy and tracheal intubation. *Anesth. Analg.*; 1989; 68: 603-607.

24. Campbell, B.C.; Parikh, R.K.; Naismish, A.; Sewnauth, D.; Reid, J.L. Comparison of fentanyl and halothane supplementation to general anesthesia on the stress response to upper abdominal surgery. *Br. J. Anaesth.*; 1984; 56: 257-260.
25. Carabine, U.A.; Milligan, K.R.; Moore, J.A. Adrenergic modulation of preoperative anxiety: A comparison of temazepam, clonidine, and timolol. *Anesth. Analg.*; 1991; 73: 663-667.
26. Carli, F.; Webster, J.; Pearson, M.; Pearson, J.; Bartlett, S.; Bannister, P.; Halliday, D. Protein metabolism after abdominal surgery: effect of 24-h extradural block with local anaesthetic. *Br. J. Anaesth.*; 1991; 67: 724-729.
27. Carr, D.; Mastrocostopoulos, G.; Fishman, S.; Mihelakos, P.; Lappas, D. β -endorphin: a novel quantitative probe of hemodynamic responses to cardiac anesthesia and surgery. *Anesthesiology*; 1985; 63(3a): 419.
28. Carr, D.B.; Athanasiadis, C.G.; Skourtis, C.T.; Fishman, S.M.; Fahmy, N.R.; Lappas, D.G. Quantitative relationships between plasma β -endorphin immunoactivity and hemodynamic performance in preoperative cardiac surgical patients. *Anesth. Analg.*; 1989; 68: 77-82.
29. Casale, G.; Pecorini, M.; Cuzzoni, G.; de Nicola, P. β -endorphin and cold pressor test in the aged. *Gerontology*; 1985; 31: 101-105.
30. Catley, D.M.; Thornton, C.; Jordan, C.; Lehane, J.R.; Royston, D.; Jones, J.G. Pronounced episodic oxygen desaturation in the postoperative period: its association with ventilatory pattern and analgesic regimen. *Anesthesiology*; 1985; 63: 20-28.
31. Chernow, B.; Alexander, R.; Smallridge, R.C.; Thompson, W.R.; Cook, D.; Bearsdley, D.; Fink, M.P.; Lake, C.R.; Fletcher, J.R. Hormonal responses to graded surgical stress. *Arch. Intern. Med.*; 1987; 147: 1273-1278.
32. Christensen, P.; Brandt, M.R.; Rem, J.; Kehlet, H. Influence of extradural morphine on the adrenocortical and hypoglycaemic response to surgery. *Br. J. Anaesth.*; 1982: 54-57.
33. Christiansen, N.J.; Hilsted, J.; Hegedus, L.; Madsbad, S. Effects of surgical stress and insulin on cardiovascular function and norepinephrine kinetics. *Am. J. Physiol.*; 1984; 247: E29-E34.

34. Coley, S.; Mobley, K.A.; Bone, M.E.; Fell, D. Haemodynamic changes after induction of anaesthesia and tracheal intubation following propofol or thiopentone in patients of ASA grade I and III. *Br. J. Anaesth.*; 1989; 63: 423-428.
35. Cowen, M.J.; Bullenham, R.E.S.; Paterson, G.M.C.; McQuay, H.J.; Turner, M.; Allen, M.C.; Moore, A. A controlled comparison of the effects of extradural diamorphine and bupivacaine on plasma glucose and plasma cortisol in postoperative patients. *Anesth. Analg.*; 1982; 61: 15-18.
36. Craig, D.B.; Mcleskey, C.H.; Mitenko, P.A.; Thomson, I.R.; Janis, K.M. Geriatric anaesthesia. *Can. J. Anaesth.*; 1987; 34: 156-157.
37. Crawford, D.C.; Fell, D.; Acholla, K.J.; Smith, G. Effects of alfentanil on the pressor and catecholamine responses to tracheal intubation. *Br. J. Anaesth.*; 1987; 59: 707-712.
38. Crozier, T.A.; Dietmar-Beck, Ph.D.; Schlaeger, M.; Wuttke, W.; Kettler, D. Endocrinological changes following etomidate, midazolam or methohexital for minor surgery. *Anesthesiology*; 1987; 66: 628-635.
39. Crozier, T.A.; Müller, J.E.; Quittkat, D.; Sydow, M.; Wuttke, W.; Kettler, D. Effect of anaesthesia on the cytokine responses to abdominal surgery. *Br. J. Anaesth.*; 1994; 72: 280-285.
40. Czernichow, P.; Thomine, J.M.; Ertaud, A.; Biga, N.; Froment, L. Pronostic vital des fractures de l'extrémité supérieure du fémur. Etude chez 506 patients de 60 ans et plus. *Rev. Chir. Orthop.*; 1990; 76: 161-169.
41. Dahl, J.B.; Kehlet, H. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: rationale for use in severe postoperative pain. *Br. J. Anaesth.*; 1991; 66: 703-712.
42. Danh, M.S.; Lange, P.; Mitchell, R.A.; Lobdell, K.; Wilson, R.F. Insulin production following injury and sepsis. *J. Trauma.*; 1987; 27: 1031-1038.
43. Davies, C.L.; Newman, R.J.; Molyneux, S.G.; Grahame-Smith, D.G. The relationship between plasma catecholamines and severity of injury in man. *J. Trauma.*; 1984; 24: 99-105.
44. Davis, F.M.; McDermott, E.; Hickton, C.; Wells, E.; Heaton, D.C.; Laurenson, V.G.; Gillespie, W.J.; Foate, J. Influence of spinal and general anaesthesia on haemostasis during total hip arthroplasty. *Br. J. Anaesth.*; 1987; 59: 561-571.

45. Davis, F.M.; Laurenson, V.G.; Lewis, J.; Wells, J.E.; Gillespie, W.J.. Metabolic response to total hip arthroplasty under hypobaric subarachnoid or general anaesthesia. *Br. J. Anaesth.*; 1987; 59: 725-729.
46. Davis, F.M.; Woolner, D.F.; Frampton, C.; Wilkinson, A.; Grant, A.; Harrison, R.T.; Roberts, M.T.S.; Thadaka, R. Prospective, multi-centre trial of mortality following general or spinal anaesthesia for hip fracture surgery in the elderly. *Br. J. Anaesth.*; 1987; 59: 1080-1088.
47. De Souza, E.B.; Van Loon, G.R. Differential plasma β -endorphin, β -lipotropin and adrenocorticotropin responses to stress in rats. *Endocrinology*; 1985; 116(4): 1577-1586.
48. Deitch, E.A.; McIntyre, R.B. Stress hormones modulate neutrophil and lymphocyte activity in vitro. *J. Trauma*; 1987; 27: 1146-1154.
49. Delhumeau, A.; Moreau, X.; Jacob, J.P.; Granry, J.C.; Nicaise, C.; Cavellat, M. La propofol en endoscopie urologique dans le sujet âgé. Comparaison avec le méthohexital. *Ann. Fr. Anesth. Réanim.*; 1987; 6: 313-319.
50. Derbyshire, D.R.; Smith, G. Sympathoadrenal responses to anaesthesia and surgery. *Br. J. Anaesth.*; 1984; 56: 725-739.
51. Desborough, J.P.; Edlin, S.A.; Burrin, J.M.; Bloom, S.R.; Morgan, M.; Hall, G.M. Hormonal and metabolic responses to cholecystectomy: comparison of extradural somatostatin and diamorphine. *Br. J. Anaesth.*; 1989; 63: 508-515.
52. Desborough, J.P.; Griffin, R.A.; Moore, C.N.; Burrin, J.M.; Hall, G.M. Growth hormone secretion in response to surgery. Effects of cholinergic blockade and octreotide. *Horm. Metab. Res.*; 1993; 25: 640-643.
53. Diago, M.C.; Amado, J.A.; Salas, E.; López-Cordovilla, J.J. Regulación de la respuesta del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal durante la anestesia con diazepam-fentanilo en cirugía cardíaca. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.*; 1993; 40: 196-200.
54. Docherty, J.R. Cardiovascular responses in ageing: a review. *Pharmacol. Rev.*; 1990; 42(2): 104-125.
55. Dripps. Geriatric patients. Introduction to Anaesthesia; 1991: 349-360.

56. Droste, C.; Meyer-Blankenburgh, H.; Greenlee, M.W.; Roskamm, H. Effect of physical exercise on pain thresholds and plasma β -endorphin in patients with silent and symptomatic myocardial ischemia. *Eur. Heart J.*; 1988; 9: 25-33.
57. Droste, C.; Greenlee, M.W.; Schreck, M.; Roskamm, H. Experimental pain thresholds and plasma β -endorphin levels during exercise. *Med. Sci. Sp. Exe.*; 1991; 23(3): 334-342.
58. Dubois, M.; Pickar, D.; Cohen, M.; Gadde, P.; Mcnamara, T.E.; Bunney, W.E. Effects of fentanyl on the response of plasma β -endorphin immunoreactivity to surgery. *Anesthesiology*; 1982; 54: 468.
59. Dwyer, R.; Fee, J.P.H.; Clarke, R.S.J. End-tidal concentrations of halothane and isoflurane during induction of anesthesia in young and elderly patients. *Br. J. Anaesth.*; 1990; 64: 36-41.
60. Editorial. Analgesia and the metabolic response to surgery. *Lancet*; 1985; (May 4): 1018-1019.
61. Ekdahl, Ch.; Ekman, R.; Andersson, S.I.; Melander, A.; Svensson, B. Dynamic training and circulating levels of corticotropin releasing factor, β -lipotropin and β -endorphin in rheumatoid arthritis. *Pain*; 1990; 40: 35-42.
62. Engquist, A.; Brandt, M.R.; Fernandes, A.; Kehlet, H. The blocking effects of epidural analgesia on the adrenocortisol and hyperglycemia responses to surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.*; 1977; 21: 330-335.
63. Engquist, A.; Fog-Moller, F.; Christiansen, C.; Thode, J.; Vester-Andersen, T.; Nistrup-Madsen, S. Influence of epidural analgesia on the catecholamine and cyclic AMP responses to surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.*; 1980; 24: 17-21.
64. Engquist, A.; Hicquet, J.; Saurbrey, N.; Blichert-Toft, M. Cortisol, glucose and hemodynamic responses to surgery after naloxone administration. *Acta Anaesthesiol. Scand.*; 1981; 25: 17-20.
65. Ergina, P.L.; Gold, S.L.; Meakins, J.L. Perioperative care of the elderly patient. *W. J. Surg.*; 1993; 17: 192-198.
66. Evans, S.F.; Stringer, M.; Bukht, M.G.; Thomas, W.A.; Tomlin, S.J. N₂O inhalation does not influence plasma concentration of β -endorphin or met-enkephalin-like immunoreactivity. *Br. J. Anaesth.*; 1985; 57: 624-628.

67. Fahmy, N.R.; Carr, D.; Mihelakos, P.; Lappas, D.G. Correlation of changes in β -endorphin levels with hemodynamic, sympathoadrenal and renin-angiotensin-aldosterone systems. *Anesthesiology*; 1985; 63(3A): 418.
68. Ferrell, B.A. Pain management in elderly people. *J. A. G. S.*; 1991; 39: 64-67.
69. Finn, R.S.; Moss, J. Effect of anesthetics on endocrine function. *Anesthesiol. Clin. North Am.*; 1987; 5: 411-442.
70. Fleg, J.L.; Tzankoff, S.P.; Lakatta, E.G. Age related augmentation of plasma catecholamine during dynamic exercise in healthy males. *J. Appl. Physiol.*; 1985; 59: 1033-1039.
71. Forster, C.; Magerl, W.; Beck, A.; Geisslinger, G.; Gall, T.; Brune, K.; Handwerker, H.O. Differential effects of dipyron, ibuprofen and paracetamol on experimentally induced pain in man. *Agents Actions*; 1992; 35: 112 - 121.
72. Fragen, R.J.; Shanks, C.A.; Molteni, A.; Avram, M.J. Effects of etomidate on hormonal responses to surgical stress. *Anesthesiology*; 1984; 61: 652-656.
73. Frayn, K.N.; Little, R.A.; Maycock, P.F.; Stoner, H.B. The relationship of plasma catecholamines to acute metabolic and hormonal responses to injury in man. *Circ. Shock*; 1985; 16: 229-240.
74. Frieling, B.; Brandt, L. The influence of inhalation anesthetics on human plasma cortisol without superimposing surgical stress. *Anesthesiology*; 1985; 63: 288.
75. Furuya, K.; Shimizu, R.; Hirabayashi, Y.; Ishii, R.; Fukuda, H. Stress hormone responses to major intra-abdominal surgery during and immediately after sevoflurane-nitrous oxide anaesthesia in elderly patients. *Can. J. Anaesth.*; 1993; 40: 435-439.
76. Galard, R.; Gallart, J.; Arguello, J.M.; Schwartz, S.; Castellanos, J.M.; Catalan, R. Plasma levels of β -endorphin, cortisol, prolactin and growth hormone in depressed patients. *Acta Psychiatr. Scan.*; 1988; 78: 230-233.
77. García-Sánchez, M.J.; Polo, A.; Peran, F. Effects of halothane and isoflurane on β -endorphin release in children. *Anaesthesia*; 1993; 48: 38-40.

78. Giuffre,A.; Udelsman,R.; Lislwak,S.; Chrousos,P.G. Effects of immunoneutralization of corticotropin-releasing hormone adrenocorticotropin and β -endorphin in the surgically stressed rat. *Endocrinology*; 1988; 122: 306-310.
79. Giugliano,D.; Cozzolino,D.; Salvatore,T.; Torrella,R.; Franchimont,P.; D'Onofrio,F.; Lefebvre,P.J. Altered metabolic and hormonal responses to epinephrine and β -endorphin in human obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*; 1988; 67(2): 238-244.
80. Goto,F.; Fujita,N.; Fujita,T. Cerebrospinal fluid catecholamina levels and duration of spinal anesthesia. *Can. J. Anaesth.*; 1988; 35(2): 157-161.
81. Guillemin,R.; Vargo,T.; Rossier,J.; Minick,S.; Ling,N.; Rivier,C.; Vale,W.; Bloom,F. β -endorphin and adrenocorticotropin are secreted concomitantly by the pituitary gland. *Science*; 1977; 197: 1367-1369.
82. Hagen,C.; Brandt,R.; Kehlet,H. Prolactin, LH, FSH, GH and cortisol response to surgery and the effect of epidural analgesia. *Acta Endocrinol.*; 1980; 94: 151-154.
83. Hajämae,H.; Stefánsson,T.; Wickström,I. Preanesthetic evolution of the female geriatric patient with hip fracture. *Acta Anaesthesiol. Scan.*; 1982; 26: 393-402.
84. Håkanson,E.; Rutberg,H.; Jorfeldt,L.; Wiklund,L. Endocrine and metabolic responses after standardised moderate surgical trauma influence of age and sex. *Clin. Physiol.*; 1984; 4: 461-473.
85. Håkanson,E.; Rutberg,H.; Jorfeldt,L.; Martensson,J. Effects of the extradural administration of morphine or bupivacaine on the metabolic response to upper abdominal surgery. *Br. J. Anaesth.*; 1985; 57: 394-399.
86. Hall,G.M. The anaesthetic modification of the endocrine and metabolic response to surgery. *Ann. Royal Coll. Surg. Engl.*; 1985; 6: 25-29.
87. Hall,G.M.; Young,C.; Holdcroft,A.; Alaghband-Zadah,J. Substrate mobilization during surgery. A comparison between halothane and fentanyl anaesthesia. *Anaesthesia*; 1978; 33: 924-929.
88. Hall,G.M.; Lacoumenta,S. Local analgesic techniques for upper abdominal surgery-endocrine and metabolic effects. *Br. J. Anesth.*; 1988; 61(6): 649- 651.

89. Hall, G.M.; Lacoumenta, S.; Hart, G.R.; Burrin, J.M. Site of action of fentanyl in inhibiting the pituitary-adrenal response to surgery in man. *Br. J. Anesth.*; 1990; 65: 251-253.
90. Hamberger, B.; Jarnberg, P.O. Plasma catecholamines during surgical stress: differences between neurolept and enflurane anesthetics. *Acta Anesthesiol. Scan.*; 1983; 27(307-310).
91. Harris, C.E.; Murray, M.; Anderson, J.M.; Grounds, R.M.; Morgan, M. Effects of thiopentone, etomidate and propofol on haemodynamic responses to tracheal intubation. *Anaesthesia*; 1988; 43: 32-36.
92. Haxholdt, O.St.; Kehlet, H.; Dyrberg, V. Effect of fentanyl on the cortisol and hyperglycemic response to abdominal surgery. *Acta Anesthesiol. Scan.*; 1981; 25: 434-436.
93. Hilsted, J.; Christiansen, N.J.; Madsbad, S. Whole body clearance of norepinephrine. *J. Clin. Invest.*; 1983; 71: 500-505.
94. Hjortso, N.C.; Christensen, N.J.; Andersen, T.; Kelhet, H. Effects of the extradural administration of local anaesthetic agents and morphine on the urinary secretion of cortisol, catecholamines and nitrogen following abdominal surgery. *Br. J. Anaesth.*; 1985; 57: 400-406.
95. Hodges, J.R. The hypothalame-pituitary-adrenocortical system. *Br. J. Anaesth.*; 1984; 56: 701-710.
96. Hole, A.; Terjesen, T.; Breivik, H. Epidural versus general anaesthesia for total hip arthroplasty in the elderly patients. *Acta Anaesthesiol. Scan.*; 1980; 24: 279-287.
97. Holter, J.B.; Pflug, A.E. Effects of anesthesia and surgical stress on insulin secretion in man. *Metabolism*; 1980; 29: 1124-1127.
98. Hosoda, R.; Hattori, M.; Shimada, Y. Favorable effects of epidural analgesia on haemodynamics oxigenation and metabolic variables in the immediate postanesthetic period. *Acta Anesthesiol. Scan.*; 1993; 37: 469-474.
99. Houmes, R.J.M.; Voets, M.A.; Verkaaik, A.; Erdmann, W.; Lachmann, B. Efficacy and safety of tramadol versus morphine for moderate and severe postoperative pain with special regard to respiratory depression. *Anesth. Analg.*; 1992; 74: 510-514.

100. Iranmanesh,A.; Lizarralde,G.; Johnson,M.L.; Veldhuis, J.D. Circadian, ultradian and episodic release of β -endorphin in men and its temporal coupling with cortisol. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*; 1989; 68(6): 1019-1026.
101. Jeevanandam,M.; Grote-Holman,A.E.; Chikenji,T.; Askanazi,J.; Elwyn,D.H.; Kinney,J.M. Effects of glucose on fuel utilization and glycerol turnover in normal and injured man. *Crit. Care Med.*; 1990; 18(2): 125-135.
102. Jones,MJT. The influence of anesthetic methods on mental function. *Acta Chir. Scan.*; 1988; Suppl 550: 169-176.
103. Jorgensen,B.C.; Andersen,H.B.; Engquist,A. Influence of epidural morphine on postoperative pain, endocrin-metabolic and renal responses to surgery. A controlled study. *Acta Anaesthesiol. Scan.*; 1982; 26: 63-68.
104. Kanto,J.; Viinamäki,O.; Grönroos,M.; Lammintausta,R.; Liukko,P. Blood glucose, insulin, antidiuretic hormone and renin activity response during cesarean section performed under general anaesthesia or epidural analgesia. *Acta Anaesthesiol. Scan.*; 1981; 25: 442-444.
105. Keating,H.J. Preoperative considerations in the geriatric patient. *Med. Clin. North Am.*; 1987; 71(3): 569-583.
106. Kehlet,H. Stress free anaesthesia and surgery. *Acta Anaesthesiol. Scan.*; 1979; 23: 503-504.
107. Kehlet,H. The modifying effect of general and regional anesthesia on the endocrine metabolic response to surgery. *Reg. Anesth.*; 1982; 7: 538-549.
108. Kehlet,H. Epidural analgesia and the endocrine-metabolic response to surgery. Update and perspectives. *Acta Anaesthesiol. Scan.*; 1984; 28: 125-127.
109. Kehlet,H. The stress response to surgery release mechanisms and the modifying effect of pain relief. *Acta Chir. Scan*; 1988; Suppl 550: 22-28.
110. Kehlet,H. Surgical stress: the role of pain and analgesia. *Br. J. Anaesth.*; 1989; 63: 189-195.
111. Kehlet,H.; Dahl,J.B. Postoperative pain. *W. J. Surg.*; 1993; 17: 215-219.

112. Kharasch .E.D.; Thummel,K. Human alfentanil metabolism by cytochrome P450 3A3/4. An explanation for the interindividual variability in alfentanil clearance? *Anesth. Analg.*; 1993; 76(.): 1033-1039.
113. Kirby,I.J.; Northwood,D.; Dodson,M.E. Modification by alfentanil of the hemodynamic response to tracheal intubation in elderly patients. *Br. J. Anaesth.*; 1988; 60: 384-387.
114. Kirkpatrick,T.; Cockshot,I.D.; Douglas,E.J.; Nimmo, W.S. Pharmacokinetics of propofol (Diprivan) in elderly patients. *Br. J. Anaesth.*; 1988; 60: 146-150.
115. Kraft,K.; Theobald,R.; Kolloch,R.; Stumpe,K.O. Normalization of blood pressure and plasma concentrations of β -endorphin and leucine-enkephaline in patients with primary hypertension after treatment with clonidine. *J. Card. Pharmacol.*; 1987; 10(12): 147-151.
116. Lacoumenta,S.; Paterson,J.L.; Myers,M.A.; Hall,G.M. Effects of cortisol supression by etomidate on changes in circulating metabolites associates with pelvic surgery. *Acta Anaesthesiol. Scan.*; 1986; 30: 101-104.
117. Lacoumenta,S.; Yeo,T.H.; Burrin,J.M.; Bloom,S.R.; Paterson,J.L.; Hall,G.M. Fentanyl and the β -endorphin, ACTH and glucoregulatory hormonal response to surgery. *Br. J. Anaesth.*; 1987; 59: 713-720.
118. Lakatta,E. Catecholamines and cardiovascular function in aging. *Endocrinol. Metab. Clin.*; 1987: 877-891.
119. Lakatua,D.J.; Nicolau,G.Y.; Bogdan,C. Circadian endocrine time structure in humans above 80 years of age. *J. Geront.*; 1984; 39: 648.
120. Langer,S.Z.; Hicks,P.E. Physiology of the sympathetic nerve ending. *Br. J. Anaesth.*; 1984; 56: 689-700.
121. Lehtinen,A.M.; Hovorka,J.; Leppaluoto,J.; Vuolte,O.; Widholm,O. Effect of intratracheal lignocaine, halothane and thiopentone on changes in plasma β -endorphin immunoreactivity in response to tracheal intubation. *Br. J. Anaesth.*; 1984; 56: 247-249.
122. Lehtinen,A.M.; Hovorka,J.; Wildholm,O. Modification of aspects of the endocrine response to tracheal intubation by lignocaine, halothane and thiopentone. *Br. J. Anaesth.*; 1984; 56: 239-245.
123. Lemmens,H.J.M.; Burm,A.G.L.; Bovill,J.G.; Hennis,P.J. Pharmacodynamics of alfentanil as a supplement to nitrous oxide anaesthesia in the elderly patient. *Br. J. Anaesth.*; 1988; 61: 173-179.

124. Lemmens, H.J.M.; Burm, A.G.L.; Bovill, J.M.; Hennis, P.J.; Gladines, M.P.R.R. Pharmacodynamics of alfentanil. *Anesthesiology*; 1992; 76: 65-70.
125. Levick, M.D.; Lovelock, M.; Smith, R.; Saunders, N.A. Relation between plasma β -endorphin and the ventilatory response to hypercapnia in humans. *Clin. Sci.*; 1989; 77: 323-327.
126. Levy, E.M.; McIntosh, T.; Black, P.H. Elevation of circulating β -endorphin levels with concomitant depression of immune parameters after traumatic injury. *J. Trauma*; 1986; 26(3): 246-249.
127. Lind, P.; Eber, B.; Binter, G.; Költringer, P.; Brandt, D.; Klein, W.; Eber, O. 201TI myocardial SPECT and β -endorphin levels in patients with suspected silent ischemia. *Nuclear Med.*; 1990; 29: 153-157.
128. Lindahl, S.; Nordén, N.; Nybel-Lindahl, G.; Westgren, M. Endocrine stress response during general and epidural anaesthesia for elective caesarean sections. *Acta Anaesthesiol. Scan.*; 1983; 27: 50-55.
129. Lindgren, L.; Yli-Hankala, A.; Randell, T.; Kirvelä, M.; Scheinin, M.; Neuvonen, P.J. Haemodynamic and catecholamine responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation: comparison between propofol and thiopentone. *Br. J. Anaesth.*; 1993: 306-310.
130. Lowrie, A.; Johnston, P.L.; Fell, D.; Robinson, S.L. Cardiovascular and plasma catecholamine responses at tracheal extubation. *Br. J. Anaesth.*; 1992; 68: 261-263.
131. Lund, C.; Hansen, O.B.; Mogensen, T. Effect of thoracic epidural bupivacaine on somatosensory evoked potential after dermatomal stimulation. *Anesth. Analg.*; 1987; 66: 731-734.
132. Lund, C.; Selmai, P.; Hansen, O.B. Effect of epidural bupivacaine on somatosensory evoked potentials after dermatomal stimulation. *Anesth. Analg.*; 1987; 66: 734-739.
133. Lund, C.; Qvitzau, S.; Greulich, A.; Hjortsø, N.C.; Kehlet, H. Comparison of the effects of extradural clonidine with those of morphine on postoperative pain, stress responses, cardiopulmonary function and motor and sensory block. *Br. J. Anaesth.*; 1989; 63: 516-519.
134. MacGilchrist, A.J.; Hawksby, C.; Howes, L.G.; Reid, J.L. Rise in plasma noradrenaline with age results from an increase in spillover rate. *Gerontology*; 1989; 35: 7-13.

135. Manara, A.R.; Smith, D.C.; Nixon, C. Sedation during spinal anaesthesia: a case for the routine administration of oxygen. *Br. J. Anaesth.*; 1989; 63: 343-345.
136. Marrama, P.; Carani, C.; Baraghini, G.F. Circadian rhythm of testosterone and prolactin in the aging. *Maturitas*; 1982; 4: 131.
137. McCrae, A.F.; Wildsmith, J.A.W. Prevention and treatment of hypotension during central neural block. *Br. J. Anaesth.*; 1993; 70: 672-680.
138. McIntosh, T.K.; Lothrop, D.A.; Lee, A.; Jackson, B.T.; Nabseth, D.; Egdahl, R.H. Circadian rhythm of cortisol is altered in postsurgical patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*; 1981; 53(1): 117-122.
139. McIntosh, T.K.; Bush, H.L.; Palter, M.; Hay, J.R.; Aun, F.; Yeston, N.S.; Egdahl, R.H. Prolonged disruption of plasma β -endorphin dynamics following surgery. *J. Surg. Res.*; 1985; 38: 210-215.
140. McKinney, M.S.; Fee, J.P.H.; Clarke, R.S.J. Cardiovascular effects of isoflurane and halothane in young and elderly adult patients. *Br. J. Anaesth.*; 1993; 71: 696-708.
141. McLean, S.; Rothman, R.B.; Chuang, D.M.; Rice, R.C.; Spain, J.W.; Coscia, C.J.; Roth, B.L. Cross-linking of [125 I] β -endorphin to opioid receptors during development. *Develop. Brain Res.*; 1989; 45: 283-289.
142. Mentuy, M.; Aliaga, L.; Vilanova, F.; Catala, E.; Villar, J.M. Bloqueo regional versus anesthesia general. *Dolor*; 1989; 4(3): 169-173.
143. Miller, D.R.; Martineau, R.J.; O'Brien, H.; Hull, K.A.; Oliveras, L.; Hindmarsh, T.; Greenway, D. Effects of alfentanil on the hemodynamic and catecholamine response to tracheal intubation. *Anesth. Analg.*; 1993; 76: 1040-1046.
144. Modig, J. Beneficial effects on intraoperative and postoperative blood loss in total hip replacement when performed under lumbar epidural anesthesia. *Acta Chir. Scan.*; 1988; Suppl 550: 95-103.
145. Modig, J. Influence of regional anesthesia, local anesthetics, and sympathicomimetics on the pathophysiology of deep vein thrombosis. *Acta Chir. Scan.*; 1988; Suppl 550: 119-127.

146. Moller, I.W.; Rem, J.; Brandt, M.R.; Kehlet, H. Effect of posttraumatic epidural analgesia on the cortisol and hyperglycaemic response to surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.*; 1982; 26: 56-58.
147. Moller, I.W.; Hjortso, E.; Krantz, T.; Wandall, E.; Kehlet, H. The modifying effect of spinal anaesthesia on intra and postoperative adrenocortical and hyperglycaemic response to surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.*; 1984; 28: 266-269.
148. Moller, I.W.; Krantz, T.; Wandall, E.; Kehlet, H. Effect of alfentanil anaesthesia on the adrenocortical and hyperglycaemic response to abdominal surgery. *Br. J. Anaesth.*; 1985; 57: 591-594.
149. Monk, G.; Mueller, M.; Whitte, F. Treatment of stress response during balanced anesthesia. *Anesthesiology*; 1992; 76(39-45).
150. Moore, C.M.; Desborough, J.P.; Powell, H.; Burrin, J.M.; Hall, M.G. Effects of extradural anaesthesia on interleukin-G and acute phase response to surgery. *Br. J. Anaesth.*; 1994; 72: 272-279.
151. Morris, L.E.; Reedy, M.E.; Stone, C.K. Plasmatic changes of β -endorphins with anesthetics. *Anesthesiology*; 1990; 73: (S)671.
152. Murat, L.; Walker, J.; Esteve, C.; Nahoolk, K.; Saint-Maurice, C. Effect of lumbar epidural anaesthesia on plasma cortisol levels in children. *Can. J. Anaesth.*; 1988; 35(1): 20-24.
153. Muravchick, S. Anaesthesia for the aging patient. *Can. J. Anaesth.*; 1993; 40: R63-R68.
154. Murphy, M.T.; Koenig, J.; Richards, D.B.; Liplon, J.M.; Giesecke, A.M. Changes in central β -endorphin levels during fentanyl anesthesia in the rabbit. *Anesthesiology*; 1985; 63(3A): 200.
155. Naito, Y.; Fukala, J.; Tamai, S.; Seo, N.; Nakai, Y.; Mory, K.; Imura, H. Biphasic changes of the hypothalamo-pituitary-adrenal function during the early recovery period after major abdominal surgery. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*; 1991; 73: 111-117.
156. Naito, Y.; Tamai, S.; Shingu, K.; Shindo, K.; Matsui, T.; Segawa, H.; Nakai, Y.; Mori, K. Responses of plasma adrenocorticotrophic hormone, cortisol and cytokines during and after upper abdominal surgery. *Anesthesiology*; 1992; 37: 426-431.

157. Nakao, K.; Nakai, Y.; Jingami, H.; Oki, S.; Fukata, J.; Imura, H. Substantial rise of plasma β -endorphin levels after insulin-induced hypoglycemia in human subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*; 1979; 49(6): 838-841.
158. Nilsson, A. Autonomic and hormonal responses after the use of midazolam and flumazenil. *Acta Anaesthesiol. Scan.*; 1990; 34: 51-54.
159. Nistrup-Madsen, S.; Fog-Moller, F.; Christiansen, C.; Verster-Anderson, T.; Engquist, A. Cyclic AMP, adrenaline and noradrenaline in plasma during surgery. *Br. J. Surg.*; 1978; 6: 191-193.
160. Noel, G.L.; Suh, H.K.; Stone, J.G.; Frantz, A.G. Human prolactin and growth hormone release during surgery and other conditions of stress. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*; 1972; 35: 840.
161. Nyakas, C.; van Oortmerssen, G.A.; Prins, A.J.A.; de Reuiter, A.J.H.; Scheinink, A.J.W.; Steffens, A.B. Neuroendocrine states and behavioral and physiological stress responses. *Prog. Brain Res.*; 1987; 72: 57-70.
162. Oikkonen. Anaesthesia for geriatric oesophagoscopy: isoflurane vs alfentanil-methohexitone vs propofol. *Acta Anaesthesiol. Scan.*; 1992; 36: 195-200.
163. Oyama, T.; Wakayama, S. Effect of anesthetics on endocrine function. *Anesthesiol. Clin. North Am.*; 1987; 5: 443-458.
164. Park, Y.; Hagins, M.; Rivat, L.; Macnamara, E. Age and epidural dose response in adult men. *Anesthesiology*; 1982; 56: 318-320.
165. Parker, C.J.R.; Hunter, J.M.; Snowdon, S.L. Effect of age, sex and anaesthetic technique on the pharmacokinetics of atracurium. *Br. J. Anaesth.*; 1992; 69: 439-443.
166. Pavlov, E.P.; Harman, S.M.; Chrousos, G.P. Responses of plasma adrenocorticotropin, cortisol and dehydro-epiandrosterone to ovine corticotropin releasing factor in healthy aging men. *J. Clin. Invest.*; 1986; 62: 767.
167. Peacock, J.E.; Lewis, R.P.; Reilly, C.S.; Nisumo, W.S. Effect of different rates of infusion of propofol for induction of anaesthesia in elderly patients. *Br. J. Anaesth.*; 1990; 65: 346-352.
168. Pflug, A.E.; Halter, J.B. Effect of spinal anaesthesia on adrenergic tone and the neuroendocrine responses to surgical stress in humans. *Anesthesiology*; 1981; 55: 120-126.

169. Philbin, D.M.; Rosow, C.E.; Sneider, R.C.; Korke, G.; D'Ambra, M.N. Fentanyl and sufentanil anaesthesia revisited: How much is enough? *Anesthesiology*; 1990; 73: 5-11.
170. Pippingsköld, K.; Lehtinen, A.M.; Laatikainen, T.; Hänninen, H.; Korttila. The effect of orally administered diazepam and midazolam on plasma β -endorphin, ACTH and preoperative anxiety. *Acta Anesthesiol. Scan.*; 1991; 35: 175-180.
171. Polleri, A.; Mastarzo, P.; Murialdo, G. Circadian rhythmicity of prolactin secretion in elderly subjects: changes during bromocriptine treatment. *J. Endocrinol. Invest.*; 1981; 4: 317.
172. Pontén, J.; Biber, B.; Henriksson, B.Å.; Hjalmarson, Å.; Lundberg, D. Long-term β -receptor blockade-adrenergic and metabolic response to surgery and neurolept anaesthesia. *Acta Anaesthesiol. Scan.*; 1982; 26: 570-575.
173. Puig, M.M.; Laorden, M.L.; Miralles, F.S.; Olaro, M.J. Endorphin levels in cerebrospinal fluid of patients with postoperative and chronic pain. *Anesthesiology*; 1982; 57(1): 1-4.
174. Racle, J.P.; Benkhadra, A.; Poy, J.Y.; Gleizal, B. Spinal analgesia with hyperbaric bupivacaine: influence of age. *Br. J. Anaesth.*; 1988; 60: 508-514.
175. Racle, J.P.; Benkhadra, A.; Poy, J.Y. Subarachnoid anaesthesia produced by hypobaric lignocaine in elderly patients. *Br. J. Anaesth.*; 1988; 60: 831-835.
176. Racle, J.P.; Cenon, E.; Jourden, L.; Benkhadra, A.; Poy, J.Y.; Fockenier, F. Sédation per-opératoire par le midazolam au cours des rachianesthésies. *Cah. Anesthésiol.*; 1988; 36: 341-347.
177. Radosevich, P.M.; Williams, P.E.; McRae, J.R.; Lacy, W.W.; Orth, D.N.; Abumrad, N.N. β -endorphin inhibits glucose production in the conscious dog. *J. Clin. Invest.*; 1984; 73: 1237.
178. Radosevich, P.M.; Brookslacy, D.; Brown, L.L.; Williams, P.E.; Abumrad, N.N. Central effects of β -endorphins on glucose homeostasis in the conscious dog. *Am. J. Physiol.*; 1989; 256: 322-330.
179. Raff, H.; Flemma, R.J.; Findling, J.W.; Nelson, D.K. Fast cortisol-induced inhibition of the adrenocorticotropin response to surgery in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*; 1988; 67: 1146-1148.

180. 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.
181. Reiz, S. Coronary vasomotion during anesthesia. *Acta Chir. Scan.*; 1988; Suppl 550: 63-67.
182. Rem, J.; Brandt, M.R.; Kehlet, H. Prevention of postoperative lymphopenia and granulocytosis by epidural analgesia. *Lancet*; 1980; 9: 283-285.
183. Rem, J.; Møller, I.W.; Brandt, M.R.; Kehlet, H. Influence of epidural analgesia on postoperative changes in various serum enzyme patterns and serum bilirubin. *Acta Anaesthesiol. Scan.*; 1981; 25: 142-145.
184. Rodriguez, E.; Meizoso, M.J.; Garabal, M.; Fernandez, M.P.; Rodriguez-Bujan, L.; Belmonte, A. Efectos de la estimulación nerviosa transcutánea sobre las concentraciones en plasma y LCR de β -endorfina y plasmáticas de ACTH, cortisol y prolactina en mujeres histerectomizadas con dolor postoperatorio. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.*; 1992; 39: 6-9.
185. Rogers, M.C. Evaluation of the Geriatric Patient. Principles and Practice of Anesthesiology (Mosby-Year Book, Inc.); 1993: 480-493.
186. Rosenblatt, M. Los péptidos opiáceos endógenos. *Principios de Medicina Interna*; 1991; 69: 468-474.
187. Rosenfeld, B.A.; Faraday, N.; Campbell, D.; Dize, K.; Goldschmidt, P. Stress hormone infusion causes increases in hemostatic function. *Anesth. Analg.*; 1992; 74: 51.
188. Rowe, J.W.; Kahn, R.L. Human aging: usual and successfull. *Science*; 1987; 237: 143-149.
189. Russell, R.C.G.; Walker, C.J.; Bloom, S.R. Hyperglucagonemia in the surgical patient. *Br. Med. J.*; 1975; 1: 10-12.
190. Russell, W.J.; Morris, R.G.; Frewin, D.B.; Drew, S.E. Changes in plasma catecholamine concentrations during endotracheal intubation. *Br. J. Anaesth.*; 1981; 53: 837.
191. Rutberg, H.; Håkanson, E.; Anderberg, B.; Jorfeldt, L.; Mårtensson, 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(233-237).

192. Salomäki, T.E.; Leppäluoto, J.; Laitinen, J.O.; Vuolteenaho, O.; Nuutinen, L.S. Epidural versus intravenous fentanyl for reducing hormonal, metabolic, and physiologic responses after thoractomy. *Anesthesiology*; 1993; 79(4): 672-679.
193. Samorasski, I.; Hartford, J.T.; Krallk, P.M.; Ho, B.T.; Smith, R.C. Changes in serum prolactin, growth hormone, monoamine oxidase and acetyl-coenzyme A hydrolase with age and hydergine. *Br. J. Clin. Pract.*; 1983; 30: 9-16.
194. Sapolsky, R.; Krey, L.; McEwen, B. The adrenocorticol stress-response in the aged male rat: impairment of recovery from stress. *Exp. Gerontol.*; 1983; 18: 55.
195. Sapolsky, R.; Armanini, M.; Packan, D.; Tombaugh, G. Stress and glucocorticoids in aging. *Endocrinol. Metab. Clin.*; 1987; 16: 965-980.
196. Sapolsky, R.; Krey, L.; McEwen, B. The adrenocorticol axis in the aged rat: impaired sensitivity to both fast and delayed feedback. *Neurobiolog. Aging*; 1987; 7: 331.
197. Scheinin, B.; Lindgren, L.; Randell, T.; Scheinin, H.; Scheinin, M. Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal responses to tracheal intubation and reduces the need for thiopentone and perioperative fentanyl. *Br. J. Anaesth.*; 1992.; 68: 126-131.
198. Schultz, R.J.; Whitfield, G.F.; Lamura, J.J.; Raciti, A.; Krishnamurthy, S. The role of physiologic monitoring in patients with fractures of the hip. *J. Trauma.*; 1985; 25(4): 309-316.
199. Selye, H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Nature*; 1936; 138: 32.
200. Shafer, S.L.; Varvel, J.R. Pharmacocinetic, pharmacodynamics and rational opioid selection. *Anesthesiology*; 1991; 74: 53-63.
201. Shamoan, H.; Hendler, R.; Sherwin, S. Synergistic interactions among antiinsulin hormones in the pathogenesis of stress hyperglycemic in humans. *J. Clin. Endocrinol. and Metabolism*; 52(1235-1241).
202. Shribman, A.J.; Smith, G.; Achola, K.J. Cardiovascular and catecholamine responses to laryngoscopy with and without tracheal intubation. *Br. J. Anaesth.*; 1987; 59: 295-299.

203. Silbert, B.S.; Lipkowski, A.W.; Cepeda, M.S.; Szyfelbein, S.K.; Osgood, P.F.; Carr, D.B. Enhanced potency of receptor-selective opioids after acute burn injury. *Anesth. Analg.*; 1991; 73: 427-433.
204. Simpkins, J.; Millard, W. Influence of age on neurotransmitter function. *Endocrinol. Metab. Clin.*; 1987; 16: 893-917.
205. Simpson, P. Perioperative blood loss and its reduction: the role of the anaesthetist. *Br. J. Anaesth.*; 1992; 69: 498-507.
206. Skovsted, P.; Saphavichaikul, S. The effects of isoflurane on arterial pressure, pulse rate, autonomic nervous activity and barostatic reflexes. *Can. Anaesth. Soc. J.*; 1977; 24: 304.
207. Smeets, H.J.; Kievit, J.; Dulfer, F.T.; Kleef, J.W. Endocrine-metabolic response to abdominal aortic surgery: a randomized trial of general anesthesia versus general plus epidural anesthesia. *W. J. Surg.*; 1993; 17: 601-607.
208. Sorenson-Robert, M.; Pace-Nathan, L. Anesthetic techniques during surgical repair of femoral neck fractures. A meta-analysis. *Anesthesiology*; 1992; 77: 1095-1104.
209. Sowers, J.R.; Raj, R.P.; Hershman, J.M.; Carlson, H.E.; McCallum, R.W. The effect of stressful diagnostic studies and surgery on anterior pituitary hormone release in man. *Acta Endocrinol.*; 1977; 86: 25.
210. Stanley, T.H.; Berman, L.; Green, O.; Robertson, D. Plasma catecholamine and cortisol responses to fentanyl-oxygen anesthesia for coronary-artery operations. *Anesthesiology*; 1980; 53(3): 250-253.
211. Stefánsson, T.; Wickström, I.; Haljamäe, H. Cardiovascular and metabolic effects of halothane and enflurane anesthesia in the geriatric patient. *Acta Anaesthesiol. Scan.*; 1982; 26: 378-385.
212. Stefánsson, T.; Wickström, I.; Haljamae, H. Effects of neurolept and epidural analgesia on cardiovascular function and tissue metabolism in the geriatric patient. *Acta Anaesthesiol. Scan.*; 1982; 26: 386-392.
213. Stefánsson, T.; Wickström, I.; Haljamäe, H. Hemodynamic and metabolic effects of ketamine anesthesia in the geriatric patient. *Acta Anaesthesiol. Scan.*; 1982; 26: 371-377.

214. Stevens,R.A.; Beardsley,D.; White,J.L.; Kao,T.Ch.; Teague,P.J.; Spitzer,L. Does the choice of local anesthetic affect the catecholamine response to stress during epidural anesthesia. *Anesthesiology*; 1993; 79: 1219-1226.
215. Suchner,U.; Rothkopf,M.M. Metabolic effects of the neuroendocrine stress response. *Anaesthesiol. Clin. North Am.*; 1988; 6(1): 1-22.
216. Suda,T.; Liotta,A.S.; Krieger,D.T. β -endorphin is not detectable in plasma from normal human subjects. *Science*; 1978; 202: 221-223.
217. Tandonnet,F.; Bourgain,J.L.; Mcgeek,K.; Comoy,E.; Truffa-Bachi,J. Hemodynamic and catecholamine response to isoflurane vs droperidol in complement to fentanyl anaesthetic. *Acta Anaesthesiol. Scan.*; 1991; 35: 123-128.
218. Tomi,K; Mashimo,T.; Tashiro,C.; Yagi,M.; Pak,M.; Nishimura,S.; Nishimura,M.; Yoshiya,I. Alterations in pain threshold and psychomotor response associated with subanaesthetic concentrations of inhalation anaesthetics in humans. *Br. J. Anaesth.*; 1993; 70: 684-686.
219. Touitou,Y; Fevre,M.; Lagogovey,M. Age and mental health-related circadian rhythms of melatonin, prolactin, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone in man. *J. Endocrinol.*; 1981; 91: 467.
220. Uldesman,R.; Norton,J.A.; Jelenich,S.E.; Goldstein,D.S.; Linehan,W.M.; Loriaux,D.L.; Chrousos,G.P. 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(5): 986-994.
221. Unger,R.H.; Orci,L. Glucagon and the A cell: physiology and pathology. *New Engl. J. Med.*; 1981; 304: 1518.
222. Valentin,N.; Lomholt,B.; Jensen,J.S.; Hejgaard,N.; Kreiner,S. Spinal or general anaesthesia for surgery of the fractured hip? *Br. J. Anaesth.*; 1986; 58: 284-291.
223. Valtonen,M.; Salonen,M.; Forssell,H.; Scheinin,M.; Viinamäki,O. Propofol infusion for sedation in outpatient oral surgery. *Anesthesia*; 1989; 44: 730-734.

224. Vargas, E.; Lye, M.; Faragher, E.B.; Goddard, C.; Moser, B.; Davies, I. Cardiovascular haemodynamics and the response of vasopressin, aldosterone, plasma renin activity and plasma catecholamines to head-up tilt in young and old healthy subjects. *Age Ageing*; 1986; 17: 28.
225. Vescovi, P.P.; Gerra, G.; Pioli, G.; Pedrarroni, M.; Maninetti, L.; Passeir, M. Circulating opioid peptides during thermal stress. *Horm. Metab. Res.*; 1990; 22(1): 44-46.
226. Vuolteenaho, O.; Leppaluoto, J.; Vakkuri, O.; Karppinen, J.; Höyhty, M.; Ling, N. Development and validation of a radioimmunoassay for β -endorphin-related peptides. *Acta Physiol. Scan.*; 1981; 112: 313-321.
227. Walsh, J.; Puig, M.M.; Lovitz, M.A.; Turndorf, H. Premedication abolishes the increase in plasma β -endorphin observed in the immediate preoperative period. *Anesthesiology*; 1987; 66(3): 402-405.
228. Wardlaw, S.L.; Frantz, A.G. Measurement of β -endorphin in human plasma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*; 1979; 48(1): 176.
229. Webster, J.; Barnard, M.; Carli, F. Metabolic response to colonic surgery: extradural vs continuous spiral. *Br. J. Anaesth.*; 1991; 67: 467-469.
230. Weinger, M.B.; Partridge, B.L.; Hauger, R.; Mirow, A.; Brown, M. Prevention of the cardiovascular and neuroendocrine response to electroconvulsive therapy: II. Effects of pretreatment regimens on catecholamines, ACTH, vasopressin and cortisol. *Anesth. Analg.*; 1991; 7: 563-569.
231. Weissman, Ch. The metabolic response to stress: An overview and update. *Anesthesiology*; 1990; 73: 308-327.
232. Weissman, Ch.; Hollinger, I. Modifying systemic responses with anesthetic techniques. *Anesthesiol. Clin. North Am.*; 1988; 6: 221-236.
233. Wiedemann, E.; Saito, T.; Linfoot, J.A.; Li, Ch.H. Specific radioimmunoassay of human β -endorphin in unextracted plasma. *J. Clin. Endocrinol.*; 1979; 49(3): 478-480.
234. Wiggins, C.; Ratner, A.; Wise, P.M. Differences in the stress response of prolactin in young and aged female rats. *Life Sci.*; 1983; 32: 1911-1917.

235. Wilkes, M.M.; Stewart, R.D.; Bruni, J.F.; Quigley, M.E.; Yen, S.S.C.; Ling, N.; Chrétien, M. A specific homologous radioimmunoassay for human β -endorphin: direct measurement in biological fluids. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*; 1980; 50(2): 309-315.
236. Willer, J.C. Pituitary β -endorphin not involved in pain control in some pathophysiological conditions. *Lancet*; 1984; 1: 295-296.
237. Wilson, E.; David, A.; Mackenzie, N.; Grant, I.S. Sedation during spinal anaesthesia: comparison of propofol and midazolam. *Br. J. Anaesth.*; 1990; 64: 48-52.
238. Wolf, A.R.; Eyres, R.L.; Laussen, P.C.; Edwards, J.; Stanley, I.J.; Rowe, P.; Simon, L. Effect of extradural analgesia on stress responses to abdominal surgery in infants. *Br. J. Anaesth.*; 1993; 70: 654-660.
239. Wolf, W.J.; Neal, M.B.; Peterson, M.D. The hemodynamic and cardiovascular effects of isoflurane and halotane anesthesia in children. *Anesthesiology*; 1986; 64: 328-333.
240. Yanagida, H.; Corssen, G. Respiratory distress and β -endorphin-like immunoreactivity in humans. *Anesthesiology*; 1981; 55: 515-519.
241. Yli-Hankala, A.; Randell, T.; Seppälä, T.; Lindgren, L. Increases in hemodynamic variables and catecholamine levels after rapid increase in isoflurane concentration. *Anesthesiology*; 1993; 78: 266-271.

VERIFICADA EN EL D

LA DEFENSA DE LA TESIS

TITULADA Estudio de las alteraciones

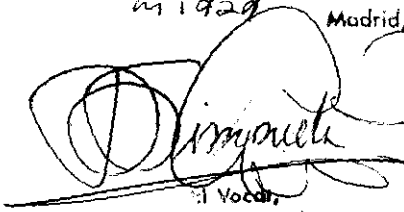
neuroendocrinas y metabólicas ...

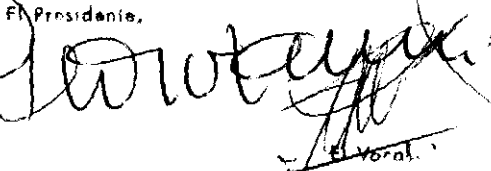
DE LA QUE ES AUTOR DON Maria Teresa

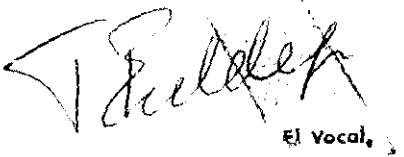
Perez Merca

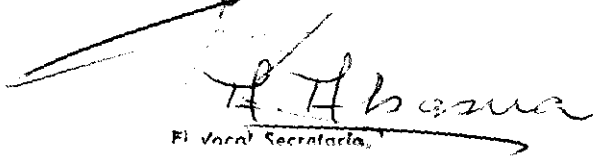
OBTUVO POR ^{UNIVERSIDAD} ~~MAJORÍA~~ LA CALIFICACION DE Apto con límite por unani-
midad Madrid, 14 de Octubre de 1994

El Presidente,


El Vocal,


El Vocal,


El Vocal,


El Vocal Secretario,