

38.660

C/187

T.D.
C/187

Niveles de Catecolaminas y Cortisol en Anestesia Balanceada y TIVA.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA



El Sr. Director General
de la Biblioteca
C/187
Sevilla, 10 MAR 1988

El Jefe del Negocio de Teles.

Alvaro Raffo

Víctor M. Castillo Peñuelas.

A Lidón.

AGRADECIMIENTOS.

Al Prof. Dr. De Las Mulas Béjar por su tutoría durante este largo camino

Al Dr. D. Enrique Navas Rivera, creador e impulsor de este proyecto, por su aliento inestimable y la confianza que depositó en mí desde un principio.

A D. Luís Jiménez Jiménez, del servicio de Análisis clínicos del hospital Virgen del Rocío, por la ayuda prestada.

A D. J. A. Pozas por el esfuerzo realizado en la nueva técnica empleada.

A la sección de anestesia neuroquirúrgica del hospital Virgen del Rocío, por su apoyo y su aliento a pesar de las dificultades.

A los anesthesiólogos del hospital maternal, en especial a la Dra. M^a Luísa Marengo por su visión temprana de la validez de este proyecto.

Al Dr. Federero por su ayuda y aliento absolutamente impagables en los momentos difíciles.

A mis compañeros del Hospital San Sebastián de Écija, con especial énfasis a la Dra del Álamo y al Dr. Ildefonso González, por su afecto y por crear el buen ambiente necesario para finalizar esta tesis, así como al personal de enfermería y auxiliares de quirófano.

A mis compañeros de Residencia de Anestesiología promoción 93-97, Dres Ballester, Naranjo, Granados y al Dr. Suárez Collazos, por su disponibilidad a pesar de sus múltiples ocupaciones.

Al Dr. D. Manuel Romero, director del hospital de Écija y a D. José Joaquín Richarte, por su colaboración para terminar el proyecto.

A mis padres, por haberme inculcado desde siempre el amor al trabajo y a mi familia.

A Cristina, y a mis hermanos Joaquín y Reyes y su familia por confiar siempre en mí.

A Pablo, Mercedes y sus hijos, por estar siempre a mi lado.

ÍNDICE.

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. DESCRIPCIÓN DE LOS SISTEMAS AUTÓNOMO Y VEGETATIVO. 13-31.

1.1 a. Organización del sistema nervioso autónomo.

1.1 a 1. Anatomofisiología del sistema nervioso simpático.

1.1 a 2. Anatomofisiología del sistema nerviosos parasimpático.

**1.1 b. Características básicas de la función simpática y parasimpática.
Fibras colinérgicas y adrenérgicas: secreción de Acetilcolina y Noradrenalina.**

1.1 b 1. Receptores de órganos efectores.

1.1 b 2. Efectos de la estimulación simpática y parasimpática sobre órganos específicos.

1.1 b 2 a. Ojo.

1.1 b 2 b. Glándulas del cuerpo.

1.1 b 2 c. Sistema gastrointestinal.

1.1 b 2 d. Corazón.

1.1 b 2 e. Vasos sanguíneos de la gran circulación.

1.1 b 2 f. Efecto de la estimulación sobre la presión arterial.

1.1 b 2 g. Efectos de la estimulación sobre otras partes del cuerpo.

1.1 c. Función de la médula suprarrenal

1.1 c 1. Valor de las médulas suprarrenales para la función del sistema nervioso simpático.

1.1 d. Función de alarma o estrés del SNA.

1.1 e. Control bulbar, protuberancial y mesencefálico.

1.2.a. Estímulos productores de cambios.

- 1. 2. a 1. Estímulos nerviosos procedentes de zona lesionada.
- 1. 2. a 2. Hemorragia e hipovolemia.
- 1. 2. a 3 Factores locales de la herida.
- 1. 2. a 4. Shock.
- 1. 2. a 5. Cambios en el pH sanguíneo.
- 1. 2. a 6. Inyección.
- 1. 2. a 7. Trauma emocional.
- 1. 2. a 8. Secreción de CRH.
- 1. 2. a 9. Ciclo sueño-vigilia.
- 1. 2. a 10. Otros factores.

1. 2. b. Fisiología de ACTH y esteroides.

- 1. 2. b 1. La ACTH.
- 1. 2. b 2. Esteroides. Acciones.
 - 1. 2. b 2 a I. Acción sobre el metabolismo intermediario.
 - 1. 2. b 2 b. Acción permisiva.
 - 1. 2. b 2 c. Efectos sobre la secreción de ACTH.
 - 1. 2. b 2 d. Reactividad vascular.
 - 1. 2. b 2 e. Efectos sobre el músculo cardíaco y esquelético.
 - 1. 2. b 2 f. Efectos sobre el sistema nervioso.
 - 1. 2. b 2 g. Efectos sobre el metabolismo del agua.

- 1. 2. b 2 h. Efectos sobre las células sanguíneas y órganos linfáticos.
- 1. 2. b 2 i. Resistencia al estrés.
- 1. 2. c. Consideraciones acerca de la fisiología del Cortisol.

1.3. MODIFICACIONES HORMONALES EN EL CURSO DE LA RESPUESTA AL TRAUMATISMO. 46-53

1. 3. a. Hormonas cuya secreción suele aumentar con el traumatismo.

- 1. 3. a 1. ACTH.
- 1. 3. a 2. Renina.
- 1. 3. a 3. Aldosterona.
- 1. 3. a 4. Adrenalina y Noradrenalina.
- 1. 3. a 5. Vasopresina.
- 1. 3. a 6. Hormona de crecimiento.
- 1. 3. a 7. Glucagón.

1. 3. b. Hormonas cuya secreción no se altera o disminuye en el traumatismo.

- 1. 3. b 1. TSH- Tiroxina.
- 1. 3. b 2. Insulina.
- 1. 3. b 3. FSH, LH y hormonas sexuales.

1.4. OBJETIVO FINAL DE LAS ALTERACIONES ENDOCRINAS. 53-54.

2. JUSTIFICACIÓN. 55-60.

3. HIPÓTESIS. 61-62.

4.OBJETIVOS. 63-64.

5.MATERIAL Y MÉTODO.	65-76
6.RESULTADOS.	77-86.
7. DISCUSIÓN.	87-104.
8. TABLAS.	105-114.
8.1. TABLA 1: Características demográficas de la población del estudio 1.	
8.2. TABLA 2: Características demográficas de la población del estudio 2.	
8.3. TABLA 3: Valores hormonales en anestesia balanceada en el estudio 1.	
8.4. TABLA 4: Valores hormonales en anestesia intravenosa en el estudio 1.	
8.5. TABLA 5: Alteraciones hemodinámicas en ambas técnicas en el estudio 1.	
8.6. TABLA 6: Valores hormonales y de Propofolemia en la infusión tipo 1 del estudio 2.	
8.7. TABLA 7: Valores hormonales y de Propofolemia en la infusión tipo 2 del estudio 2.	
8.8. TABLA 8: Alteraciones hemodinámicas en ambos tipos de infusión en el estudio 2.	
8.9. TABLA 9: Valoración de un índice de recuperación postanestésica en los dos modelos de infusión intravenosa.	
9. GRÁFICAS.	115-123.
9.1. Valores de Cortisol en el estudio 1 en anestesia balanceada. (GRÁFICA A)	
9.2. Valores de Adrenalina en el estudio 1 en anestesia balanceada. (GRÁFICA B).	

- 9.3. Valores de Dopamina en el estudio 1 en anestesia balanceada.
(GRÁFICA C)
- 9.4. Valores de Noradrenalina en el estudio 1 con anestesia balanceada.
(GRÁFICA D)
- 9.5. Valores de Cortisol en el estudio 1 en TIVA. (GRÁFICA E)
- 9.6. Valores de Adrenalina en el estudio 1 con TIVA. (GRÁFICA F)
- 9.7. Valores de Dopamina en el estudio 1 con TIVA. (GRÁFICA G)
- 9.8. Valores de Noradrenalina en el estudio 1 con TIVA. (GRÁFICA H)
- 9.9. Valores de Cortisol y Propofol en el modelo de infusión 1 del estudio 2.
(GRÁFICA I)
- 9.10. Valores de Adrenalina y Propofol en el modelo de infusión 1 del estudio 2.
(GRÁFICA J)
- 9.11. Valores de Dopamina y Propofol en el modelo de infusión 1 del estudio 2.
(GRÁFICA K)
- 9.12. Valores de Noradrenalina y Propofol en modelo de infusión 1 del estudio 2.
(GRÁFICA L)
- 9.13. Valores de Cortisol y Propofol en el modelo de infusión 2 del estudio 2.
(GRÁFICA M)
- 9.14. Valores de Adrenalina y Propofol en el modelo de infusión 2 del estudio 2.
(GRÁFICA N)
- 9.15. Valores de Dopamina y Propofol en el modelo de infusión 2 del estudio 2.
(GRÁFICA O)
- 9.16. Valores de Noradrenalina y Propofol en el modelo de infusión 2 del estudio
(GRÁFICA P)

10. CONCLUSIONES. 124-125.

11. BIBLIOGRAFÍA. 126-145.

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. DESCRIPCIÓN DE LOS SISTEMAS AUTÓNOMO Y VEGETATIVO

La parte del sistema nervioso que rige las funciones viscerales del cuerpo recibe el nombre de sistema nervioso autónomo o sistema neurovegetativo. Este sistema ayuda a controlar la presión arterial, la motilidad y la secreción digestiva, la emisión urinaria, el sudor, la temperatura corporal y muchas otras actividades de la economía (1)

Una de las características más importantes de sistema nervioso autónomo consiste en la rapidez y la intensidad con la cual puede cambiar las funciones viscerales. Por ejemplo, en plazo de tres a cinco segundos puede incrementar la frecuencia cardíaca a dos veces lo normal, y duplicar la presión arterial en 10 a 12 segundos nada más. En el otro extremo, puede disminuir la presión arterial lo suficiente en plazo de cuatro a cinco segundos para producir desmayo.

Por tanto, este sistema, al actuar por medio de fibras nerviosas vegetativas, es capaz de ejercer una regulación rápida y eficaz de las funciones internas del organismo (1).

1.1a. Organización del sistema nervioso autónomo

El sistema nervioso autónomo es controlado principalmente por centros localizados en la médula espinal, el tallo cerebral y el hipotálamo. Ciertas porciones de la corteza cerebral pueden transmitir impulsos a los centros inferiores, y en esta forma llevar a cabo un control vegetativo.

Los impulsos vegetativos son transmitidos al cuerpo por las dos principales subdivisiones, denominadas respectivamente, sistema simpático y sistema parasimpático (1).

1.1a.1. Anatomofisiología del sistema nervioso simpático.

Los nervios simpáticos se organizan en la médula espinal entre los segmentos T-1 y L-2 y pasan de ahí a la cadena simpática primero y después a los tejidos y órganos que son estimulados por estos nervios.

Por otra parte, cada vía simpática esta constituida por dos fibras, una neurona preganglionar y una postganglionar. El cuerpo celular de una neurona preganglionar se encuentra en el cuerno intermediolateral de la médula espinal y su fibra pasa a través de una raíz anterior de la médula hacia un nervio raquídeo.

Inmediatamente después que el nervio raquídeo sale de la columna, las fibras simpáticas preganglionares lo dejan y pasan a través de las ramas simpáticas. Después, la fibra sigue alguno de los siguientes tres cursos:

- 1.- Hace sinapsis con neuronas posganglionares en el ganglio en que penetra.
- 2.- Pasa hacia arriba o hacia abajo en la cadena y hace sinapsis en otros ganglios de la cadena.
- 3.- Recorre distancias variables a través de la cadena y después por uno de los nervios que salen de la cadena, terminando por último en un ganglio simpático distante.

Por tanto, la neurona posganglionar puede originarse en uno de los ganglios de la cadena

simpática o en uno de los ganglios distantes. Cualquiera que sea su origen, las fibras posganglionares viajan después a su destino en los diversos órganos.

Muchas de las fibras posganglionares vuelven a penetrar en los nervios espinales por los ramos grises a todos los niveles de la médula. Estas vías están formadas por fibras de tipo C que se extienden por todo el cuerpo con los nervios esqueléticos. Controlan vasos sanguíneos, glándulas sudoríparas y músculos erectores de los pelos.

Las vías simpáticas que nacen de los diferentes segmentos de la médula no se distribuyen necesariamente para la misma porción del cuerpo que las fibras somáticas de dicho segmento. Por lo contrario, las fibras simpáticas del T-1 generalmente siguen la cadena simpática hacia la cabeza; desde T-2 van al cuello; T-3, T-4, T-5 y T-6 hacia el tórax; T-7, T-8, T-9, T-10 y T-11 para el abdomen; T-12, L-1 y L-2 a las extremidades inferiores.

La distribución de los nervios simpáticos para cada órgano depende de la posición en el cual se originó el órgano en el embrión.

Las fibras nerviosas simpáticas preganglionares siguen desde las intermediolaterales de la médula espinal, sin hacer sinapsis, pasando por las cadenas simpáticas y por los nervios esplácnicos, para llegar a las médulas suprarrenales. Allí terminan directamente en las células secretorias que derivan embriológicamente del tejido nervioso y son análogas a las neuronas posganglionares (2) (3).

1. 1a 2. Anatomofisiología del sistema nervioso parasimpático.

Las fibras parasimpáticas abandonan el sistema nervioso central siguiendo varios nervios craneales, el segundo y tercer pares sacros de la médula espinal, y a veces el primero y el cuarto. El 75% de todas las fibras nerviosas parasimpáticas pasan por los nervios vagos para todas las regiones torácicas y abdominales. Estos proporcionan fibras parasimpáticas a corazón, pulmones, esófago, estómago, todo el intestino delgado, la mitad proximal del colon, hígado, vesícula biliar, páncreas y parte alta de uréteres (3).

Las fibras del tercer par craneal van a los esfínteres pupilares y músculos ciliares del ojo. Las fibras del séptimo par pasan a las glándulas lagrimales, nasales y submaxilares; las fibras del noveno par pasan a la glándula parótida.

Las fibras parasimpáticas sacras se reúnen para formar los nervios erigentes, llamados también nervios pélvicos, que salen del plexo sacro a cada lado de la médula y distribuyen sus fibras periféricas al colon descendente, recto, vejiga y porciones bajas de los de los uréteres. Asimismo, este grupo sacro del parasimpático suministra fibras a los genitales externos que causan diversas reacciones sexuales (4).

El sistema parasimpático, al igual que su homólogo, tiene neuronas preganglionares, pero salvo en el caso de algunos nervios parasimpáticos craneales, las fibras preganglionares pasan sin interrupción hacia el órgano que regula. En la pared del órgano están localizadas neuronas posganglionares del sistema parasimpático. Las fibras preganglionares hacen sinapsis

en ellos; luego fibras posganglionares cortas, de un milímetro de longitud, abandonan el ganglio y se difunden por la sustancia del órgano. Esta localización de las neuronas posganglionares parasimpáticas en el propio órgano efector es diferente de la disposición de los ganglios simpáticos, pues los cuerpos celulares de las neuronas posganglionares simpáticas siempre se hallan localizadas en los ganglios de la cadena simpática o en diversos ganglios aislados del abdomen o toráx, pero no en el propio órgano excitado (4).

1.1b. Características básicas de la función simpática y parasimpática. Fibras colinérgicas y adrenérgicas: secreción de acetilcolina y noradrenalina por las neuronas posganglionares.

Las terminaciones nerviosas simpáticas y parasimpáticas secretan una de las dos sustancias transmisoras sinápticas, Acetilcolina o Noradrenalina. Las primeras se denominan colinérgicas y las segundas adrenérgicas (1).

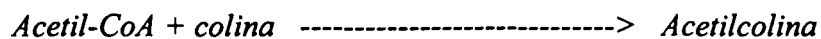
Todas las neuronas preganglionares son colinérgicas tanto en el sistema nervioso simpático como en el parasimpático.

Las neuronas posganglionares del sistema parasimpático son asimismo colinérgicas. Por otra parte, la mayor parte de las neuronas simpáticas posganglionares son adrenérgicas, aunque las fibras nerviosas simpáticas que van a las glándulas sudoríparas y a unos pocos vasos sanguíneos son colinérgicas (5). Estas se llaman a menudo respectivamente transmisores parasimpáticos y transmisores simpáticos.

Cuando un potencial de acción se difunde sobre las fibras terminales, el proceso de despolarización aumenta la permeabilidad de la membrana de la fibra para los iones calcio, permitiendo que éstos difundan en número moderado hacia el interior de las terminales nerviosas. Ahí actúan sobre las vesículas vecinas de la membrana haciendo que en alguna forma todavía mal conocida, se fusionen con la membrana del nervio y vacíen su contenido hacia el exterior (6).

La Acetilcolina es sintetizada en las terminaciones de las fibras nerviosas colinérgicas, y es transportada luego hacia el interior de las vesículas.(22)

Transferasa de Acetilcolina



Una vez que la Acetilcolina ha sido secretada por la terminación nerviosa colinérgica, la mayor parte es dividida en iones acetato y colina por la enzima acetilcolinesterasa en la placa. Es el mismo mecanismo de destrucción de Acetilcolina que tiene lugar en las uniones neuromusculares de las fibras nerviosas esqueléticas (7) (8). Gran parte de la Acetilcolina suele destruirse en una fracción de segundo después de su secreción, y en pequeña cantidad también difunde hacia los líquidos vecinos. Estos líquidos contienen un tipo diferente de colinesterasa, se llama colinesterasa sérica. (7) (22)

La síntesis de Noradrenalina empieza en el axoplasma de las terminaciones nerviosas de fibras adrenérgicas, pero se completa dentro de las vesículas. Las etapas básicas son las siguientes:

1. Tirosina ----- *hidroxilación* -----> DOPA
2. DOPA ----- *descarbolización* -----> Dopamina
3. Transporte de Dopamina hacia el interior de las vesículas
4. Dopamina ----- *hidroxilación* -----> Noradrenalina

En la médula suprarrenal esta reacción todavía sigue en otra etapa para, así:

5. Noradrenalina ----- *metilación* -----> Adrenalina

Después de secretada la Noradrenalina por las terminaciones nerviosas desaparece de la zona de secreción en tres formas diferentes:

- 1) Es recuperada hacia el interior de las terminaciones adrenérgicas por un proceso de transporte activo;
- 2) Se difunde alejándose de las terminaciones nerviosas hacia los líquidos corporales vecinos, y desde ahí a la sangre.
- 3) Es destruida en pequeños grados por enzimas (7).

Sin embargo, la Noradrenalina y Adrenalina, que son secretadas hacia la sangre por la médula suprarrenal, persisten activas hasta que se difunden por algún tejido, donde son destruidas por

la catecol-*O*-metiltransferasa, cuando pasan a la sangre. La Noradrenalina sigue activa durante 10 a 30 segundos, luego su actividad disminuye durante uno a varios minutos (9)(10).

La concentración plasmática basal de Noradrenalina varía entre 150 y 350 pg/ml. La concentración basal de adrenalina varía entre 25 y 50 pg/ml (7)(8).

En cuanto a la Dopamina, además de su función como neurotransmisor en el sistema nervioso central, actúa como transmisor inhibitorio en los ganglios simpáticos y el cuerpo carotideo. Se considera que existe un sistema dopaminérgico definido. La Dopamina estimula respuestas que no se pueden atribuir a la estimulación de los receptores adrenérgicos clásicos; relaja el esfínter esofágico inferior, retarda el vaciamiento gástrico, causa vasodilatación en la circulación arterial mesentérica y renal, suprime la secreción de Aldosterona y estimula la secreción de sodio (7).

No se conocen a fondo la mediación de estos efectos *in vivo*. Parece ser que la Dopamina no es una hormona circulante. No se cuenta con datos inequívocos de la existencia de nervios dopaminérgicos autónomos periféricos, aunque estos nervios pueden estar presentes en el riñón. Además el riñón produce mucha de la Dopamina que se excreta por la orina, ya que la cantidad que se elimina cada día (200 mcg./24), no puede ser explicada por depuración de la Dopamina plasmática. La descarboxilación de la dopa circulante que está a altas concentraciones en el plasma (1500 pcg/ml) puede contribuir a la producción de Dopamina urinaria. La Dopamina producida por la descarboxilación de la dopa circulante puede intervenir en la mediación de los efectos dopaminérgicos en el riñón y otros lugares. De esa manera, no se ha definido todavía con claridad la naturaleza del sistema dopaminérgico periférico, pero es posible que exista tal sistema

en aquellos sitios que únicamente responden a la Dopamina (6)(16).

1. 1b 1. Receptores de los órganos efectores

Los transmisores estimulan a los órganos efectores fijándose primero en receptores de las células efectoras. En la mayor parte de los casos el receptor se encuentra en la membrana celular, y es una molécula proteínica. El mecanismo ordinario consiste en que el transmisor se fija primero en el receptor, lo que produce un cambio básico de la estructura de la molécula proteínica . Como el receptor es una parte integral de la membrana celular, este cambio estructural abre o cierra a menudo conductos de iones (1).

Tales cambios iónicos por lo general, alteran a continuación el potencial de membrana, con lo que a veces se produce aumento de la negatividad, (hiperpolarización), y en otras disminución de ésta (despolarización) para desencadenar potenciales de acción (como sucede en algunas células de músculo liso), y en otras ocasiones producir efectos electrotónicos sobre las células para desencadenar su reacción. (22)

Otra forma en la cual puede funcionar el receptor, aparte de cambiar la permeabilidad de membrana, es activando una enzima en la membrana celular, la cual provoca reacciones químicas dentro de la célula. Por ejemplo, la Adrenalina aumenta la actividad de la adenilciclase en algunas membranas celulares, esto hace que se forme AMP cíclico dentro de la célula; el AMP cíclico luego inicia varias actividades intracelulares. (1)

La Acetilcolina activa por lo menos dos tipos de receptores : muscarínicos y nicotínicos.

Los receptores muscarínicos se descubren en todas las células efectoras estimuladas por neuronas posganglionares del sistema nervioso parasimpático, así como en las estimuladas por terminaciones nerviosas colinérgicas del sistema simpático.

Los receptores nicotínicos se descubren en las membranas de las neuronas posganglionares simpáticas y parasimpáticas y en las membranas de las fibras musculares esqueléticas en la unión neuromuscular.

Los experimentos con diferentes fármacos con idea de imitar la acción de la Noradrenalina en los órganos receptores simpáticos han demostrado que hay dos tipos principales de receptores adrenérgicos: receptores alfa y receptores beta (6).

La Noradrenalina excita principalmente receptores alfa, pero en grado pequeño también los receptores beta. Por otra parte, la Adrenalina excita ambos tipos de receptores aproximadamente por igual.

Observaremos que algunas funciones alfa son excitadoras y otras inhibitoras. De manera similar, algunas funciones beta son excitadoras y otras son inhibitoras (1).

Efecto de las catecolaminas sobre los diferentes receptores:
(11).

Organo o tejido	Receptor	Efecto
Corazón	Beta 1	Inc. Contractilidad. Inc. Velocidad contracción
Vasos sanguíneos	Alfa Beta 2	Vasoconstricción Vasodilatación
Riñón	Beta	Liberación de renina
Intestino	Alfa, Beta	Dism. Motilidad Inc. Tono esfinteriano
Páncreas	Alfa Beta	Dism. Insulina Dism. Glucagón Inc. Insulina Inc. Glucagón
Hígado	Beta	Inc. Glucogenolisis
Tejido adiposo	Beta	Inc. lipolisis.
Tejido en general	Beta	Inc. Calorigénesis
Piel	Alfa	Sudoración
Bronquiolos	Beta 2	Dilatación
Utero	Alfa Beta2	Contracción Dilatación

1.1b.2 Efectos de la estimulación simpática y parasimpática sobre órganos específicos

1. 1b 2 a. Ojo.

La estimulación simpática contrae las fibras meridianas del iris y por tanto dilata la pupila; la estimulación parasimpática contrae el músculo circular del iris y provoca constricción pupilar. El cristalino normalmente se halla aplanado por la tensión de sus ligamentos radiales. La excitación parasimpática contrae el músculo ciliar, lo cual disminuye dicha tensión y permite que el cristalino se haga más convexo, en consecuencia, el ojo enfoca los objetos cercanos (12).

1. 1b 2b .Glándulas del cuerpo

Las glándulas nasales, lagrimales, salivales y muchas gastrointestinales son fuertemente estimuladas por el sistema nervioso parasimpático, originando así volúmenes copiosos de secreción. Las glándulas del tubo digestivo más intensamente estimuladas por el parasimpático son las de la parte alta, incluyendo en particular las de estómago y boca.(6)

La estimulación simpática tiene poco efecto directo sobre la secreción glandular, al causar una secreción concentrada, y en esta forma suele disminuir el volumen secretado.

Las glándulas sudoríparas secretan volúmenes considerables de sudor cuando los nervios simpáticos son estimulados, pero no se modifican por la estimulación parasimpática. Sin embargo, las fibras simpáticas que van a la mayor parte de las glándulas sudoríparas son

colinérgicas, en contraste con la mayor parte de otras fibras simpáticas que son adrenérgicas.(13).

Las glándulas apocrinas secretan una secreción espesa y odorífera a consecuencia de estimulación simpática, pero no reaccionan al estímulo parasimpático. Además, las glándulas apocrinas, a pesar de su estrecha relación embriológica con las glándulas sudoríparas, están controladas por fibras adrenérgicas más que colinérgicas y también por los centros simpáticos del sistema nervioso central más que por los centros parasimpáticos.(13)

1. 1b 2 c. Sistema gastrointestinal

El tubo digestivo tiene sus propios nervios en forma de plexo intramural. La estimulación parasimpática en general aumenta la actividad del tubo digestivo estimulando el peristaltismo y relajando los esfínteres, permitiendo así una rápida propulsión del contenido a lo largo del tubo digestivo. (1)

1. 1b 2 d. Corazón

Cuando el sistema nervioso simpático se activa, la médula suprarrenal libera Adrenalina en un 90% y Noradrenalina en un 10% a la sangre. Los pequeños cambios en los niveles circulantes de Adrenalina tienen efectos relativamente menos importantes que los producidos cuando se libera Noradrenalina de los terminales nerviosos en las proximidades de las células diana. Un aumento de la Adrenalina circulante, sin embargo, contribuye a la vasodilatación en el músculo esquelético en las reacciones de defensa y en el ejercicio físico. La Adrenalina se une a receptores beta 2 adrenérgicos presentes en las arteriolas del músculo liso vascular del músculo

esquelético y produce relajación. Adrenalina y Noradrenalina ejercen efectos similares sobre el corazón, pero la Noradrenalina desencadena un potente efecto barorreceptor porque provoca aumento de las resistencias por vasoconstricción y aumento de la presión arterial media.(14). Este reflejo enmascara algunas de las acciones directas de la Noradrenalina mediante un acusado incremento del tono parasimpático. La Adrenalina al producir relajación no desencadena este reflejo parasimpático y sí que se pueden ver sus efectos directos.(15).

Los órganos denervados, como en el caso del trasplante, son notablemente influenciados por los niveles de Adrenalina y Noradrenalina. Este aumento de sensibilidad de los neurotransmisores se conoce como hipersensibilidad por denervación. La falta de terminales nerviosos que recaptan la Adrenalina y la Noradrenalina circulante de forma activa, haciendo que los receptores dispongan de mayor disponibilidad de transmisor para la unión, son los que provocan esta hipersensibilidad por denervación. Además la denervación provoca aumento de los receptores en las células diana.(14).

En definitiva, la estimulación simpática aumenta la actividad cardíaca. La estimulación parasimpática causa sobre todo efectos opuestos disminuyendo la actividad del corazón.(11)

1. 1b 2 e. Vasos sanguíneos de la gran circulación

Como se ha comentado en el apartado anterior, la mayor parte de vasos sanguíneos del cuerpo se constriñen cuando hay estimulación simpática. La parasimpática casi no ejerce acción alguna sobre los vasos sanguíneos, pero los dilata en algunas zonas limitadas como para el

sonrojo de la cara.(1)

1.1b 2 f Efecto de la estimulación simpática y parasimpática sobre la presión arterial

La estimulación simpática aumenta tanto la propulsión del corazón como la resistencia al paso de la sangre. La estimulación parasimpática disminuye la eficacia de la bomba cardíaca, reduciendo algo la presión aunque no tanto como el simpático la aumenta. (14).

1. 1b 2 g. Efectos de la estimulación simpática y parasimpática sobre otras funciones del cuerpo

La mayor parte de estructuras endodérmicas, como conductos del hígado, vesícula biliar, uréter y vejiga, son inhibidos por estimulación simpática y excitados por estimulación parasimpática.

La estimulación simpática también tiene efectos metabólicos, originando liberación de glucosa por el hígado, aumento de la concentración de glucosa en sangre y de la glucogenólisis en el músculo, aumento de la fuerza muscular, incremento del metabolismo basal, y de la actividad mental.(1)

1. 1c. Función de la Médula Suprarrenal

La médula suprarrenal esta constituida por cordones entrelazados de células granulosas densamente innervadas, que rematan en senos venosos. Morfológicamente pueden distinguirse dos tipos de células: un tipo secretorio de Adrenalina que tiene gránulos mas grandes y menos densos; y un tipo secretorio de Noradrenalina, en el cual los gránulos, mas pequeños y muy densos, no llevan las vesículas que los contienen.

La estimulación de los nervios simpáticos para las médulas suprarrenales tiene como consecuencia que se liberen grandes cantidades de Noradrenalina y Adrenalina hacia la sangre circulante, 20% aproximadamente de la secreción es de Noradrenalina, y el 80% de Adrenalina. La Adrenalina y Noradrenalina circulantes tienen casi las mismas acciones en los diferentes órganos que las que causa la estimulación simpática directa, excepto que sus efectos duran de 5 a 10 minutos, porque estas hormonas se eliminan lentamente de la sangre.

La Adrenalina tiene efecto mucho mayor sobre la actividad cardiaca que la Noradrenalina. La Adrenalina sólo causa ligera constricción de los vasos sanguíneos de los músculos, en comparación con una reacción mucho más enérgica causada por la Noradrenalina. Esta diferencia tiene especial importancia porque la Noradrenalina aumenta mucho la resistencia periférica global y en consecuencia eleva la presión arterial en proporción, en tanto que la Adrenalina eleva el gasto cardiaco considerablemente por acción directa sobre el miocardio y las venas.

La Adrenalina tiene un efecto metabólico varias veces mayor que la Noradrenalina. De hecho, la Adrenalina secretada por las suprarrenales aumenta la intensidad del metabolismo corporal, muchas veces hasta 100% el normal, y en esta forma incrementa la actividad y

excitabilidad de toda la economía. También estimula otras actividades metabólicas, como Glucogenolisis en el hígado y músculos y la liberación de glucosa hacia la sangre. (6)

1. 1c 1. Valor de las médulas suprarrenales para la función del sistema nervioso simpático.

La Noradrenalina y la Adrenalina casi siempre son liberadas por las médulas suprarrenales al mismo tiempo que los diversos órganos son estimulados directamente por los nervios simpáticos.

Así pues, los órganos sufren en realidad dos estimulaciones simultáneas directamente por los nervios simpáticos e indirectamente por las hormonas medulares. Los dos medios de estimulación se complementan y pueden sustituirse mutuamente. Por ejemplo, la destrucción de las vías simpáticas directas para los órganos no suprime la excitación de los mismos porque todavía son liberadas en líquidos circulantes Noradrenalina y Adrenalina, que indirectamente causan estimulación. De forma análoga, la pérdida total de las dos médulas suprarrenales no suele tener gran efecto sobre la acción del sistema nervioso simpático, porque las vías directas todavía pueden cubrir la mayor parte de necesidades de este campo.

El mecanismo dual de estimulación simpática brinda un sistema de seguridad; un mecanismo es capaz de sustituir a otro cuando falla.

Los sistemas simpático y parasimpático se encuentran en constante actividad, cosa que se conoce con el nombre de tono simpático y parasimpático. El valor del tono estriba en que

permite que un solo sistema aumente y disminuya la actividad del órgano estimulado.

La intensidad normal de secreción de las médula suprarrenal es de 0.2 mcg/kg/min para la Adrenalina y 0.05 mcg/kg/min para la Noradrenalina. Estas cantidades son considerables y de hecho mas que suficientes para mantener el tono vascular.

Por el contrario, inmediatamente después de que un nervio simpático o parasimpático es cortado, el órgano inervado pierde su tono simpático o parasimpático. En el caso de los vasos sanguíneos, por ejemplo, la sección produce dilatación casi máxima.

1. 1d. Función de alarma o estrés del SNC (1)

Cuando aparece el estímulo de este complejo sistema, se ponen en marcha diversas acciones destinadas a aumentar la capacidad de respuesta:

1. Aumento de la presión arterial.
2. Aumento del riego sanguíneo.
3. Aumento del metabolismo celular.
4. Aumento de glicolisis muscular.
5. Aumento de la fuerza muscular.
6. Aumento de la actividad mental.
7. Aumento de la coagulación de la sangre.

1. 1e. Control bulbar, protuberancial y mesencefálico.

Diversas áreas de la sustancia reticular del bulbo, protuberancia y mesencéfalo controlan diferentes funciones vegetativas, como presión arterial, frecuencia cardíaca, secreción glandular y peristaltismo, contracción vesical y otras.

Los factores mas importantes que se controlan en el tallo del encéfalo son la presión arterial y las frecuencias cardíacas y respiratorias.

Señales procedentes del hipotálamo, incluso del cerebro, pueden afectar las actividades de casi todos los centros de control del tallo cerebral. Así, la estimulación en áreas adecuadas del hipotálamo puede activar los centros de control cardiovascular bulbar, con intensidad suficiente para aumentar la presión arterial. Los centros autónomos del tallo encefálico bajo son estaciones de relevo para los centros iniciados en niveles superiores del cerebro. (1)

1.2. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y ALTERACIONES ENDOCRINAS.

Los principales efectores que inician la respuesta endocrina a la lesión son la hipovolemia y el dolor. La respuesta hormonal es difusa, incluyendo aumento en la liberación de hormona adenocorticotropa (ACTH), Cortisol, hormona de crecimiento (GH), adrenalina, Noradrenalina, Glucagón, Renina y Aldosterona. Aunque el inicio del reflejo de incremento de la actividad simpática puede ocurrir a nivel del bulbo o de la médula espinal, incluso entonces interviene también la coordinación hipotalámica, como en el control de la liberación de hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis (19).

En respuesta a la hipovolemia, se han precisado las vías centrales para el control neural de la ACTH. Los principales receptores aferentes se sitúan en la aurícula derecha y arterias carótidas. Los nervios aferentes convergen sobre el núcleo solitario lateral y estructuras relacionadas en la cara dorsolateral del bulbo. Desde este punto, se proyectan sin efectuar sinapsis a los núcleos del complejo cerúleo y la sustancia gris periacueductal en la cara dorsal de la protuberancia, con proyecciones mediales a los núcleos tegmentarios y del rafe (3).

A partir de aquí, se proyectan, al parecer también sin efectuar sinapsis, hacia el hipotálamo siguiendo tres vías principales, dos estimulantes y una inhibidora:

1. Una vía estimulante dorsal corre a través del fascículo longitudinal dorsal para terminar en el hipotálamo dorsal incluyendo el núcleo paraventricular.
2. Una vía estimulante ventral viaja por el área tegumentaria ventral del mesencéfalo para penetrar en el haz medial del prosencéfalo y terminar en los núcleos hipotalámicos anteroventrales, incluyendo el supraquiasmático y el ventromedial.
3. Una vía inhibitoria intermedia asciende por el haz tegumentario central y termina en el área hipotalámica posterior. (3)

Todas estas señales estimulantes e inhibitoras convergen en los núcleos paraventriculares y basal medial del hipotálamo para controlar la liberación del factor liberador de corticotropina, el agente que controla la liberación de ACTH por la hipófisis, de la eminencia media (4).

En la transmisión del dolor no se han coordinado estudios neurofisiológicos con estudios endocrinos, pero es probable que integren un patrón similar (19). En este caso, las terminaciones aferentes para el dolor en los tejidos hacen primero sinapsis en la sustancia gelatinosa del asta dorsal de la médula espinal. Desde aquí las fibras ascienden por el haz espinotalámico y terminan en el campo gigantocelular del techo del bulbo y protuberancia. Pasan entonces fibras de la protuberancia al hipotálamo siguiendo las vías descritas, con una mayor proyección al hipotálamo anteroventral por el haz medial del prosencéfalo, y una posible proyección adicional siguiendo el fascículo longitudinal dorsal (2).

Dentro del hipotálamo hay una clara superposición de funciones, por ejemplo, el área hipotalámica posterior participa en el control de la ACTH y de la actividad simpática descendente. El núcleo paraventricular interviene en el control de la vasopresina, la oxitocina y la ACTH. El núcleo ventromedial esta involucrado en el control de la GH y de la ACTH. El núcleo supraquiasmático controla la liberación de ACTH pero también la secreción de gonadotropinas.

1.2a. Estímulos productores de cambios.

Una vez producida la lesión, tienen lugar una serie de acontecimientos endocrinos y metabólicos. Aunque está comprobado que la respuesta neuroendocrina a la lesión incluye cambios en la secreción de gran número de hormonas, la mayor parte de los estudios al respecto se encargan de las más significativas, esto es, ACTH y Cortisol (1).

Probablemente los mecanismos nerviosos que intervienen en la respuesta neuroendocrina son análogos a los correspondientes al control de ACTH. La mayor parte de las áreas nerviosas centrales que reciben señales aferentes de receptores cardiovasculares indicando cambios de volumen sanguíneo intervienen a su vez con el control de ACTH. Esta acción compartida brinda una base nerviosa para explicar la respuesta multihormonal combinada (14).

1. 2a 1. Estímulos nerviosos procedentes de zona lesionada

Este es un factor importante que inicia muchos de los cambios que acompañan a una lesión, en particular los relacionados con un aumento de ACTH y Cortisol.

En el perro, laparotomías, quemaduras o traumatismos intensos no aumentan la liberación de ACTH si la zona traumatizada ha sido denervada de manera que los impulsos desde la misma no llegan al cerebro. Egdhal llevó a cabo un experimento ingenioso que confirmó estas observaciones. En una serie de perros cortó piel, músculo y hueso de una pata posterior, aislándola así del cuerpo, con el cual conservaba relación por arteria, vena y nervios femorales. El traumatismo inferido a la porción inervada de la pata siguió desencadenando un aumento de secreción de ACTH y Cortisol. Luego se cortó el nervio, dejando intactos la arteria y la vena. Hecho esto el traumatismo no causó aumento de secreción de ACTH (1).

1. 2a 2. Hemorragia e hipovolemia.

Es importante destacar que la característica mas neta de un traumatismo es la pérdida de

líquidos corporales circulantes. El sistema cardiovascular, actuando por vía de receptores en las aurículas y en las arterias, ejerce una influencia inhibitoria tónica sobre la liberación de ciertas hormonas, que puede estar controlada directamente por el sistema nervioso central o por vía de nervios simpáticos periféricos. Cuando disminuye el volumen de sangre se reduce la inhibición cardiovascular de la función nerviosa.

Al cesar la inhibición hay una estimulación directa nerviosa central de la secreción de ACTH, ADH y GH por la hipófisis anterior y posterior. Además, al suprimirse la inhibición aumenta la actividad nerviosa simpática y, por lo tanto, la secreción de Adrenalina y Noradrenalina por la médula suprarrenal, de Renina por el riñón y de Glucagón por el páncreas (14).

1. 2a 3. Factores locales de la herida.

Según ya hemos referido, se necesitan impulsos nerviosos aferentes para transmitir señales desde una zona lesionada que inicien directamente la liberación de hormonas. Así pues, aunque parecería que los factores locales de la herida no tendrían importancia para la respuesta metabólica a una lesión, no es así, sino que evolucionan más lentamente que las señales transmitidas por nervios (1).

1. 2a 4. Shock.

Cuando a consecuencia de intensa hipovolemia, toxinas bacterianas, infarto de miocardio

o por cualquier otro motivo, el riego tisular disminuye hasta niveles de franca insuficiencia circulatoria, se producen graves trastornos metabólicos. La reducción del riego tisular empeora por lesión directa inferida a órganos vitales, en particular cerebro, hígado, corazón, pulmones y riñones (6).

1. 2a 5. Cambios en el ph sanguíneo.

Pueden causar acidosis grave diversos tipos de traumatismos e infecciones bacterianas, como shock prolongado, intervenciones quirúrgicas a corazón abierto con circulación extracorpórea, operaciones en diabéticos , etc. Esta acidosis puede estimular los quimiorreceptores y de esta manera provocar la secreción de diversas hormonas (12).

1. 2a 6. Inyección.

Endotoxinas bacterianas pueden estimular directamente el hipotálamo, con la correspondiente liberación de ACTH, ADH, GH, adrenalina y noradrenalina (1).

1. 2a 7. Trauma emocional.

Un trauma emocional causado por una lesión puede inhibir o estimular la respuesta

endocrina. Ganong y colaboradores demostraron el enorme aumento de corticoesteroides en la sangre venosa suprarrenal que se produce al inmovilizar al perro (6).

1. 2a 8. Secreción de CRH.

Representa el estímulo directo para la secreción de ACTH (12).

1. 2a 9. Ciclo sueño-vigilia.

La hormona adenocorticotropa es secretada en descargas irregulares durante todo el día y el Cortisol plasmático tiende a elevarse y a descender en respuesta a estas descargas. En el ser humano, las descargas son mas frecuentes en las primeras horas de la mañana y menos frecuentes al atardecer. No se debe a la respuesta al estrés de levantarse por la mañana por traumático que pueda ser, porque el incremento de ACTH ocurre antes de despertar (12).

Si el día se alarga experimentalmente mas de 24 horas, el ciclo suprarrenal también se alarga, pero el incremento en la secreción de ACTH también ocurre durante el periodo de sueño. El reloj biológico responsable del ritmo diurno de la ACTH se encuentra aparentemente localizado en los núcleos supraquiasmáticos del hipotálamo (11).

1. 2a 10. Otros factores.

Otros factores que pueden causar el disparo de la cascada del stress pueden ser la disminución de la glucosa plasmática por inanición, el calor o el frío, el síndrome de abstinencia y la reacción sistémica ante un proceso anafiláctico (1).

1. 2 b Fisiología de ACTH y esteroides.

1. 2b 1. La ACTH.

La ACTH es un polipéptido de 39 aminoácidos. Éste y otros péptidos se sintetizan a partir de una molécula denominada proopiomelanocortina. La ACTH se sintetiza y almacena en células de la hipófisis anterior. Gran parte de su actividad corticotropa se centra en otros péptidos mas pequeños. Su secreción se estimula como hemos dicho a partir de un péptido de 41 aminoácidos que es la CRH, que viaja desde el hipotálamo a la hipófisis anterior (6).

La ACTH actúa a través de la adenilatociclasa y de una proteincinasa incrementando la cantidad de colesterol libre accesible para la síntesis hormonal. La proteincinasa también fosforila un componente de los ribosomas, produciendo un aumento en la síntesis de una enzima que facilita el paso de colesterol a pregnenolona. Existe evidencia además de que el AMPc produce liberación de calcio, el cual facilita y promueve esta última acción (1).

La ACTH actúa de forma semejante sobre las células de la zona glomerular que secretan aldosterona, pero la Angiotensina II y el potasio estimulan la secreción de aldosterona al elevar la permeabilidad al calcio y en consecuencia, el calcio intracelular sin que esto afecte al AMPc.

Después de una hipofisectomía, la síntesis y la excreción de glucocorticoides declinan a niveles muy bajos en una hora, aunque algo de la hormona todavía es secretada. Dentro de un corto tiempo después de la inyección de ACTH se eleva la salida de glucocorticoides. Con pequeñas dosis de ACTH hay una relación lineal entre el logaritmo de la dosis y el incremento en la secreción de glucocorticoides. Sin embargo, la tasa máxima a la cual pueden ser secretados los glucocorticoides se alcanza rápidamente. (12)

En los animales y en pacientes con hipopituitarismo, dosis únicas de hormona ACTH no incrementan la secreción de glucocorticoides y se requieren inyecciones repetidas o infusiones prolongadas de ACTH para restaurar las respuestas suprarrenales normales a la ACTH (1).

1. 2b 2. Esteroides.

Los esteroides contienen como estructura básica el ciclopentanoperhidrofenantreno, formado por tres anillos de hexano y un anillo de pentano. Los esteroides suprarrenales contienen 19 o 21 átomos de carbono. Los de 19 tienen dos grupos metilo. Los que además tienen un grupo cetónico en posición 17 se denominan 17 cetosteroides. Los esteroides c21 que también tienen un grupo hidroxilo en posición 17 son los 17 hidroxicorticosteroides, con actividad glucocorticoide o mineralocorticoide (7).

En los mamíferos adultos, la corteza suprarrenal está dividida en tres zonas de claridad variable:

La zona externa o glomerular, está compuesta de verticilios de células que se continúan con las

columnas de células formando la capa fascicular. Estas columnas están separadas por senos venosos. La porción interna de la zona fascicular penetra a la zona reticular, donde las columnas se entrelazan en una malla. Las células contienen abundantes lípidos, especialmente en la porción externa de la zona fascicular. Las tres zonas corticales secretan corticoesterona, pero el mecanismo enzimático para la biosíntesis de aldosterona está limitado a la zona glomerular, mientras que el mecanismo enzimático de la formación de Cortisol y hormonas sexuales se encuentra en las dos zonas interiores (3).

En resumen, las distintas zonas de la corteza suprarrenal sintetizan hormonas específicas, la zona superficial sintetiza aldosterona y la profunda Cortisol y andrógenos (12).

El Cortisol se encuentra en plasma en tres formas: libre, unido a proteínas y como metabolitos del Cortisol. El Cortisol libre representa la fracción biológica de la hormona situándose en torno al 5%.

El Cortisol ligado a proteínas lo hace en dos formas, a la transcortina, de alta afinidad, y a la albúmina, cuando se ha saturado la anterior.

El Cortisol que se determina analíticamente resulta ser el de la fracción libre (12).

La secreción diaria de Cortisol varía entre 15 y 30 mg. La concentración plasmática de Cortisol por la mañana es cercana a 15 mg/dl y más del 90% está ligado a proteínas

Los múltiples efectos de los glucocorticoides se deben a una acción del mecanismo

genético que controla la síntesis de proteínas, así, las hormonas actúan por estimulación de la síntesis dependiente de DNA de ciertos RNAm en los núcleos de sus células blanco, que conlleva a la formación de enzimas que alteran las funciones celulares (6).

El hígado es el principal órgano que metaboliza esteroides.. La mayor parte del Cortisol es reducido a dihidrocortisol y luego a tetrahidrocortisol, que se conjuga con el ácido glucurónico. El sistema de la glucuroniltransferasas, responsable de esta conversión, también cataliza la formación de glucurónidos de bilirrubina. Algo de Cortisol es convertido a Cortisona (8). Se debe destacar que la Cortisona es un glucocorticoide activo. Poca, si es que algo, de la Cortisona que sale del hígado entra en circulación, porque es prontamente reducida y conjugada a glucurónidos de Tetrahidrocortisona. También se forman otros distintos metabolitos. Hay circulación enterohepática de glucocorticoides y casi el 15% del Cortisol se excreta por heces (7).

Entre las funciones de los glucocorticoides destacamos:

1. 2b 2a. Sobre el metabolismo intermediario.

Producen incremento de la proteólisis y de la producción de nitrógeno.

Aumentan el contenido hepático de glucógeno y la gluconeogénesis, además de ejercer acción antiinsulínica. Incrementan la formación de cuerpos cetónicos (8).

1. 2b 2b. Acción permisiva.

Deben existir pequeñas cantidades de glucocorticoides para que ocurra cierto número de reacciones metabólicas, aunque ellos no las produzcan por si mismos. Para que se ejerza esta acción permisiva, es necesario que los glucocorticoides estén presentes para que el Glucagón y las Catecolaminas produzcan sus efectos (1).

1. 2b 2c. Efectos sobre la secreción de ACTH.

Los glucocorticoides inhiben la secreción de ACTH y a su vez, la secreción de esta hormona aumenta en los animales suprarrenalectomizados (6).

1. 2b 2d. Reactividad vascular.

En caso de insuficiencia suprarrenal, el músculo liso deja de responder a las Catecolaminas. La falta de respuesta a la Noradrenalina probablemente impida la compensación vascular de la hipovolemia en la insuficiencia suprarrenal. Los glucocorticoides estimulan la reactividad vascular (14).

1.2b 2e. Efectos sobre el músculo cardíaco y el esquelético.

En animales suprarrenalectomizados, el músculo esquelético se fatiga mas rápidamente que en los animales normales. Glucocorticoides y mineralocorticoides ejercen un efecto inotrópico positivo sobre el músculo cardíaco in vitro, pero no hay evidencia de que tenga justificación in vivo (1).

1.2b 2f. Efectos sobre el sistema nervioso.

Los glucocorticoides descienden el umbral convulsivante. En la insuficiencia suprarrenal además, pueden existir cambios de personalidad, irritabilidad, aprehensión e incapacidad para concentrarse (1).

1. 2b 2g. Efectos sobre el metabolismo del agua.

En la insuficiencia suprarrenal existe incapacidad para excretar agua libre, se hinchan las células por gradiente osmótico. La causa puede estribar en que hay una disminución en la inactivación hepática de la vasopresina (6).

1. 2b 2h. Efectos sobre las células sanguíneas y órganos linfáticos.

Los glucocorticoides disminuyen el número de eosinófilos por aumento de la captación en bazo y pulmones.

Disminuyen el número de basófilos y elevan el de neutrófilos, plaquetas y eritrocitos.

Disminuyen los linfocitos circulantes y el tamaño de los ganglios linfáticos y del timo incrementan la destrucción de linfocitos (12).

1.2b 2i. Resistencia al estrés.

Cuando un animal es expuesto a cualquier estímulo nocivo o agresión, hay un incremento de la secreción de ACTH y en consecuencia, una elevación de los glucocorticoides circulantes.

La mayoría de los estímulos que elevan la secreción de ACTH activan también al sistema médulosuprarrenal. Los glucocorticoides son necesarios para que las Catecolaminas ejerzan su acción, sin embargo, los animales simpatectomizados toleran diversas variedades de estrés con impunidad (1). Otra hipótesis sostiene que el aumento en la secreción de glucocorticoides es esencial ya que el ingreso rápido de líquidos al sistema vascular que se produce con los esteroides ayuda a prevenir la respuesta al estrés.

1. 2c. Consideraciones acerca de la fisiología del Cortisol.

Como ya se ha mencionado, una lesión incrementa la secreción de ACTH y Cortisol, pero a su vez, las elevadas concentraciones de Cortisol inhiben la secreción de ACTH. Este efecto se ejerce primordialmente por acción dentro del sistema nervioso central, aunque también por cierto efecto directo sobre la hipófisis (6).

La inhibición de la secreción de ACTH ocurre en dos fases:

1. Retroinformación temprana y rápida que dura menos de diez minutos y que depende de la velocidad de ascenso de los glucocorticoides

2. Respuesta tardía, dependiente del tiempo, que quizá se deba a inhibición de la síntesis de proteína precursora (1).

El aumento de la concentración plasmática de Cortisol inhibe además la secreción de ADH, GH y PRL.

La respuesta neuroendocrina combinada puede estar perturbada entonces por la existencia de una lesión reciente. Este hecho es importante puesto que en la mayoría de los pacientes traumatizados la cirugía puede constituir una segunda lesión, efectuada precisamente cuando cabría esperar que la retroacción del Cortisol tuviera su principal efecto sobre la respuesta a la agresión quirúrgica (21). Sin embargo, la respuesta a algunos estímulos no es inhibida ni por concentraciones elevadas de Cortisol, como ocurre en el caso de la hemorragia copiosa(1).

Muchas veces la respuesta adrenocortical a un segundo estímulo no difiere de la respuesta inicial. La falta de inhibición, contrario a lo que cabría esperar según hemos descrito, se denomina

FACILITACIÓN FISIOLÓGICA.

Este mecanismo toma de 60 a 90 minutos y es de suficiente magnitud para superar a la retroacción. Se sugiere que la corteza suprarrenal tiene aumentada la sensibilidad a la ACTH. También se sugiere que ese aumento de sensibilidad lo controla el SNC a través de un mecanismo independiente de la ACTH (1).

Curiosamente, también hay facilitación fisiológica en la respuesta de la médula suprarrenal a la lesión. En este caso se estimula no sólo la secreción de Catecolaminas sino también la actividad de varias enzimas involucradas en la síntesis de Catecolaminas. El Cortisol aumenta a su vez otras hormonas de mayor actividad simpática, como Glucagón y Renina, de esta manera

la facilitación provoca como patrón de respuesta a una segunda lesión, una respuesta de características diferentes a la primera respuesta (6)

1.3. MODIFICACIONES HORMONALES EN EL CURSO DE LA RESPUESTA AL TRAUMATISMO.

1. 3a. Hormonas cuya secreción suele aumentar con el traumatismo.

1. 3a 1 . ACTH.

La mayor parte de los traumatismos se caracterizan por un aumento en la secreción de ACTH, y por lo tanto, de Cortisol. La respuesta es más intensa cuando la magnitud del traumatismo es mayor, cuando hay infección, hemorragia y trauma emocional. La respuesta podría estar abolida por sección de la medula o por defectos hipofisarios o suprarrenal.(16)

La administración exógena de corticoides inhibe parcialmente la ACTH y disminuye la estimulación suprarrenal, produce atrofia y por último producción escasa de corticoesteroides. Si la suprarrenal es suficientemente atrófica, incluso una dosis alta de ACTH no estimulara la corteza suprarrenal para aumentar la producción de corticoesteroides, por lo que a pesar de la potencia del estímulo por parte de la hormona liberadora, la glándula diana no será capaz de optimizar la secreción de Cortisol.(6).

Tras un traumatismo, los estrógenos y andrógenos suprarrenales parecen ser relativamente

poco importantes en la respuesta, pero el Cortisol y la Aldosterona son de importancia primordial.(17).Se ha comentado que la catabolia del Cortisol se efectúa por reducción a tetrahidrocortisol y conjugación con ácido glucurónico. Cuando estos pasos se han efectuado, el Cortisol se vuelve muy hidrosoluble y se elimina por la orina. Una enfermedad hepática o renal grave, lógicamente interferirá en este proceso. En caso de traumatismo grave, la conjugación hepática de corticoesteroides hacia la forma inactiva puede estar disminuida, de modo que cantidades mayores de dichas hormonas no conjugadas bruscamente se encuentran disponibles aún cuando las tasas de venoclisis o de secreción permanezcan constantes.(14)

El agotamiento suprarrenal, que se pensó durante un tiempo que aparecía tras un traumatismo prolongado, probablemente no se produzca. La mayoría de los pacientes que mueren de una lesión, septicemia, quemaduras e infección u otra forma de agresión grave y prolongada, tienen concentraciones bastante elevadas de corticoesteroides en sangre.

Cuando un paciente sufre insuficiencia suprarrenal, se aplica tratamiento de sustitución. Aunque por vía intravenosa o bucal resulta eficaz casi de inmediato, el tratamiento inicial deberá hacerse siempre por vía intravenosa, y consistirá en 100 a 200 mg de Cortisol .(1).

1. 3a 2. Renina.

La mayor parte de los acontecimientos traumáticos se acompañan de secreción de Renina por las células yuxtaglomerulares de las arteriolas aferentes.

La secreción de Renina está controlada por múltiples factores: los principales que causan aumento de la liberación de Renina son el aumento de estimulación simpática de las células yuxtglomerulares por un mecanismo betaadrenérgico, disminución de la presión de riego arterial renal y disminución del suministro de sodio a la mácula densa(12) .

Después del traumatismo, estos tres factores pueden estimular la secreción de Renina conforme se incrementa la actividad nerviosa simpática, al disminuir la presión arterial y cuando entran en acción mecanismos renales para conservar sodio y agua en el túbulo proximal.

Los principales factores que inhiben la liberación de Renina son la Angiotensina II, la Vasopresina y el potasio. Las concentraciones plasmáticas de estos factores se elevan después del traumatismo, pero, por lo general, los factores estimulantes superan a los inhibidores.(6)

La Angiotensina actúa aumentando la secreción de vasopresina y de ACTH por la hipófisis, provocando constricción venosa y disminuyendo así la adaptabilidad vascular y limitando la excreción de sodio y agua al disminuir la filtración glomerular (5) (20).

1. 3a 3 Aldosterona.

El aumento en la secreción de aldosterona observado como respuesta a la lesión, resulta de estimulación de la zona glomerular de la corteza suprarrenal por tres factores: Angiotensina II, ACTH y potasio.

La aldosterona actúa sobre la porción distal de la nefrona para aumentar la reabsorción de sodio, en parte junto con cloro y agua, y en parte por intercambio con potasio e hidrogeno.(12)

1. 3a 4. Adrenalina y Noradrenalina.

El aumento de secreción de Adrenalina y Noradrenalina dura poco; suele quedar limitado al día del traumatismo salvo que la lesión sea grave y continuada. Durante el traumatismo quirúrgico, con los anestésicos comúnmente empleados hay una secreción mayor de Noradrenalina que de Adrenalina.(11) Esto se debe probablemente a que toda la adrenalina proviene de la médula suprarrenal, mientras que la Noradrenalina es secretada también por las terminaciones nerviosas simpáticas(7).

La Dopamina se sitúa como elemento intermediario en el metabolismo de las Catecolaminas

La fisiología y estímulos a la secreción hormonal será tratada más ampliamente a lo largo del capítulo dedicado a esta familia de sustancias.

1. 3a 5. Vasopresina.

Muchos traumatismos se acompañan de un aumento de la secreción de ADH provocado por estímulos neurales que llegan al hipotálamo. La estimulación de los núcleos supraóptico y ventricular causa liberación de ADH por el lóbulo posterior de la hipófisis. La hipovolemia

también es un estímulo potente para la liberación de ADH, actuando por intermedio de receptores y vías similares a los que controlan la secreción de ACTH. La vasopresina actúa sobre el túbulo distal y el colector para aumentar la reabsorción de agua y también tiene un papel importante en la vasoconstricción esplácnico (15).

1. 3a 6. Hormona de crecimiento.

Los mecanismos hipotalámicos que controlan la liberación de hormona de crecimiento comprenden estimulación e inhibición. La liberación de hormona del crecimiento es estimulada por el factor liberador correspondiente, proveniente principalmente de los núcleos ventromedial, arqueado y quizás el dorsomedial. La somatostatina, inhibidora de la hormona del crecimiento, proviene principalmente del área preóptica y de la amígdala.

La liberación de hormona de crecimiento es estimulada por la hipoglucemia y en especial por la pérdida de sangre y la lesión tisular.

La hormona de crecimiento puede actuar en casos de traumatismo para incrementar las concentraciones de glucosa oponiéndose a la acción de la insulina, promoviendo la gluconeogénesis, estimulando la síntesis de ciertas proteínas específicas y propiciando la lipólisis (18).

1. 3a 7. Glucagón.

El Glucagón es una hormona diabetógena elaborada por las células alfa de los islotes pancreáticos. Se produce también una forma modificada del Glucagón en la porción superior del intestino delgado. La secreción de Glucagón es estimulada por la hiperglucemia y por la acción simpática que actúa de modo directo sobre las células alfa (7).

El Glucagón es un estímulo importante de la lipólisis pues incrementa el monofosfato cíclico de adenosina, el cual a su vez, aumenta la actividad de la enzima lipolítica que hidroliza los triglicéridos a ácidos grasos y glicerol. Las concentraciones elevadas de ácidos grasos libres estimulan la gluconeogénesis, pero el Glucagón tiene un efecto directo también sobre esta función.

El Glucagón promueve además la glucogenólisis activando la fosforilasa del AMP cíclico. Los principales resultados del aumento de la secreción de Glucagón en el traumatismo son producir incremento de glucosa sanguínea por estimulación de la glucogenólisis, la gluconeogénesis y la lipólisis. El Glucagón también promueve la cetogénesis y la ureogénesis y disminuye la liberación de lipoproteína (6).

El Glucagón también produce efectos cardiovasculares inotropos cuando se administra a personas o animales en estado de choque. Los efectos consisten en mayor gasto cardíaco y volumen sistólico, así como disminución de la resistencia vascular periférica a pesar del bloqueo de los receptores Beta.

1. 3b. Hormonas cuya secreción no se altera o disminuye en el traumatismo.

1. 3b 1. TSH-tiroxina.

Como en periodo postoperatorio o postraumático existe un estado hipermetabólico, en principio se pensó que la secreción de TSH causaba mayor actividad tiroidea. Estudios mas recientes parecen indicar que no es así. Aunque la presencia de hormona tiroidea es necesaria para el normal funcionamiento de los órganos en respuesta al stress traumático, tal parece que no se requiere un aumento en su secreción para enfrentarse a dicha situación de alarma; en realidad, las hormonas tiroideas pueden disminuir después del trauma (1).

Además, la forma activa de la hormona tiroidea, la triyodotironina, es sintetizada en tejidos no tiroideos a partir de T4. La T4 tambien puede ser convertida en la T3 inversa. Hay cierta probabilidad de que después de una lesión, la conversión de T4 a T3 inversa esté aumentada, reduciéndose así la formación de T3 (12).

1. 3b 2. Insulina.

La secreción de Insulina no suele aumentar en respuesta al traumatismo. La administración iv de glucosa puede estimular la secreción de Insulina, pero en periodo postraumático inmediato hay una curva de glucemia relativamente diabética (15).

1. 3b 3. FSH- LH Y Hormonas sexuales.

No hay aumento en la secreción de hormona estimulante del folículo ni de la hormona

luteinizante como respuesta al traumatismo, y hay pruebas de que la secreción de estas sustancias puede incluso verse un tanto inhibida durante este suceso. La menstruación puede faltar en periodo postoperatorio inmediato, pero también puede presentarse a tiempo o adelantarse.

No hay datos validos acerca de si los andrógenos suprarrenales están aumentados después del traumatismo. En periodo postraumático inmediato solo hay un incremento muy modesto de los 17- cetoesteroides urinarios (1).

1.4. OBJETIVO FINAL DE LAS ALTERACIONES ENDOCRINAS.

La supervivencia después de una lesión depende de manera crítica del suministro de oxígeno y nutrientes al cerebro y al corazón. La tendencia inicial a la estabilización cardiovascular en presencia de hipovolemia se efectúa por el aumento baroreflejo de la actividad nerviosa simpática. El incremento resultante en la vasoconstricción periférica puede aumentar por las acciones de Angiotensina II, Vasopresina, y catecolaminas circulantes (19). Además, la contractilidad puede aumentar por acción de la adrenalina y el Glucagón circulantes.

El aumento en la secreción de Cortisol, glucagón y quizás de catecolaminas, Vasopresina, Angiotensina y Hormona de crecimiento parece necesario para provocar incremento rápido de la osmolaridad extracelular después de la pérdida de volumen, que promueve el desplazamiento de líquidos de las células al espacio intersticial, propiciando la restitución del volumen sanguíneo (17).

Muchas de las consecuencias metabólicas perjudiciales de la lesión se presentan después de este cambio homeostático inducido hormonalmente en la osmolaridad plasmática.

Los efectos renales de las hormonas aumentadas después de la lesión también tienden a apoyar la restitución del volumen sanguíneo al limitar la pérdida de agua y sal. En ausencia de tales mecanismos conservadores, los incrementos homeostáticos del volumen sanguíneo se verían anulados por una continua pérdida renal (1).

Por lo tanto, las acciones de las catecolaminas favoreciendo la reabsorción de agua y sal en el túbulo proximal, y de la Aldosterona para ayudar a la Vasopresina en tal reabsorción en el túbulo distal, pueden ser consideradas en términos de apoyo circulatorio.

Como ya se ha comentado, la liberación de muchas de estas hormonas puede ser provocada por el tejido lesionado per se. Esta liberación refleja de hormonas puede anticipar la respuesta hormonal a la pérdida de volumen plasmático. Muchas de estas respuestas anticipadas pueden ser inhibidas por el aumento de Cortisol, mientras que la hipovolemia grave causa liberación de ACTH que no puede suprimirse por el Cortisol (6).

En consecuencia, la respuesta hormonal global a la lesión puede considerarse en cierto sentido como parte de un reflejo cardiovascular encaminado a restablecer el volumen sanguíneo y lograr la estabilización final del aparato cardiovascular.

En resumen, las alteraciones metabólicas que ocurren en respuesta a la lesión parecen dirigidas hacia la conservación de sal y agua, sostenimiento de la presión arterial, gluconeogénesis,

glucolisis, movilización de carbohidratos, lipólisis, vaciamiento de hormonas esenciales para la vida celular y el suministro inmediato de energía hacia músculos, corazón y cerebro (1).

2 .JUSTIFICACIÓN

El acto quirúrgico representa una agresión que condicionará una serie de respuestas en el paciente (66), que si bien eran consideradas como beneficiosas, desde hace algún tiempo, se considera que esta respuesta a la agresión puede originar en determinados enfermos, efectos en mayor o menor medida perjudiciales. (52)

Precisamente, la anestesia, con los tres pilares, descritos por analgesia, hipnosis y relajación, debe ser partícipes en evitar el desarrollo de estas respuestas (131), que como hemos dicho, podrían originar efectos perjudiciales en el organismo durante una intervención quirúrgica. (81, 52).

Tradicionalmente, consideramos que un enfermo anestesiado está despierto o tiene dolor cuando observamos en el paciente hipertensión arterial, taquicardia, sudoración o lagrimeo (65,70, 77) . Ya que la determinación del grado de hipnosis en el momento actual, no está desarrollado en su totalidad, asumiremos que estas respuestas son debidas al hecho de que el enfermo esté en mayor o menor medida sin la hipnosis suficiente.(72, 84, 85)

Pero este no es mas que el reflejo de la respuesta al estrés, objetivado por la secreción de catecolaminas y Cortisol (6, 135, 134,136) , responsables de la aparición de las alteraciones hemodinámicas presentes en el enfermo anestesiado (110,11); por tanto, su determinación será un reflejo indirecto del grado de hipnosis y del equilibrio de los sistemas de respuesta del paciente.(42, 83,54, 63, 119)

Esta preocupación por la respuesta al estrés ha sido un fiel reflejo en la bibliografía estudiada. GOLD (51), estudió el efecto de la anestesia epidural lumbar y de la anestesia general sobre la respuesta de catecolaminas durante la reparación de aneurismas abdominales,

encontrando una alteración mayor en el grupo de anestesia general y concluyendo que en ambos grupos era necesaria la reducción de los niveles de catecolaminas por su efecto perjudicial sobre las coronarias. STEVENS (54) realiza igualmente determinaciones hormonales durante anestesia epidural. NEIRA (67), realiza determinaciones de niveles hormonales con Propofol y Alfentanilo en colecistectomías laparoscópicas concluyendo que el régimen utilizado no es suficiente para bloquear la respuesta. Y así numerosos estudios en los que se intenta adecuar técnicas a respuestas adrenérgicas.

Las determinaciones de catecolaminas se han realizado en diversos momentos en la bibliografía estudiada (62, 59, 76, 128). Ni que decir tiene que son fundamentales, dado el ritmo circadiano de cortisol, ya referido en la introducción (6), las determinación de los niveles basales de hormona que aparecen, afirmación que tendremos en cuenta en cuanto al método que utilizaremos de extracción de muestras.

Momentos tan importantes como la intubación y la incisión, así como el tiempo operatorio y el despertar son igualmente importantes para realizar una determinación de la respuesta al estrés y establecer estudios comparativos con respecto a la determinación basal. UDELSMAN (20), nos habla ya de la necesidad de realizar las máximas determinaciones posibles para ajustar los resultados en su estudio.

Al mismo tiempo, la veracidad de las determinaciones basales han de estar fundamentada en que, por la gran variabilidad de la Noradrenalina, se realicen con el paciente en decúbito supino durante treinta minutos en un ambiente tranquilo.

Existen numerosos estudios previos en los que se realiza, bien de manera comparativa entre dos técnicas anestésicas diferentes o bien de una técnica aislada, la determinación de los niveles de catecolaminas y Cortisol (37, 38,71). La disparidad de criterios usados en cuanto a dosis es múltiple, pero destacamos el estudio de NAVAS (69) , en el que concluye que quizás otros regímenes de administración de Propofol conseguirían atenuar en mayor medida la respuesta al estrés quirúrgico. POLO GARVIN (71) también realiza un estudio en el que trata de establecer la respuesta al estrés en un contexto diferente tratándose de comparar Propofol y Tiopental como respuesta a la intubación endotraqueal, estableciendo que propofol ejerce un grado mayor de protección sobre las maniobras de manejo de la vía aérea que el Tiopental, claro que las determinaciones solo llegan hasta los 5 minutos tras la intubación. GOLD (51), establece que a pesar de que el bloqueo epidural que realiza en su estudio, disminuye los niveles de catecolaminas; los niveles encontrados son suficientemente significativos como para que se replantee de nuevo su técnica. NAITO (59) concluye en uno de sus trabajos que tras la adición de técnica de bloqueo epidural en dos grupos diferentes, no se consigue tampoco el efecto deseado.

Ciertamente, dos técnicas anestésicas diferentes producirán efectos dispares por la propia naturaleza del agente. (74)

El uso de propofol compromete una serie de características farmacocinéticas especiales.

Presenta una rápida redistribución, gran aclaramiento, elevado volumen de distribución y por lo tanto una corta vida media de eliminación (73). Tras una dosis en bolo de Propofol se encuentra una disminución en plasma en base a un modelo tricompartmental basado en :

1. Distribución de Propofol de sangre a tejidos. (2-4 minutos.)
2. Aclaramiento metabólico de propofol en sangre. (30-60 minutos).
3. Fase terminal caracterizada por un paso lento de Propofol desde sangre a un compartimento profundo y escasamente perfundido (28).

Según la formulación realizada por PRYS ROBERTS (114, 87, 94), en base a estudios farmacocinéticos y farmacológicos realizados, las dosis estándar de Propofol se sitúan en 2.5 mg/Kg/h en dosis de bolo, con mantenimiento a base de 12 mg/Kg/h durante 10 minutos, 9 mg/Kg/h durante 10 minutos para seguir hasta el final de la intervención a base de 6 mg/Kg/h (36).

Sin embargo, cualquier anestesiólogo con práctica clínica ha experimentado en diversos momentos la necesidad de aumentar o complementar dichas dosis o bien con el mismo agente, o bien con otro agente diferente (84). Así podemos observar anestesiólogos que realizan el mantenimiento a 10 mg/kg/h hasta el final de la intervención, que complementan la TIVA con protóxido (83), o bien que inducen simultáneamente con bolos e infusión, todo ello resultado del “ars anestésica”, o dicho de otro modo, de la propia intuición de que el paciente está despierto y que el nivel de hipnosis no es el suficiente.

Estos datos nos hacen intuir que las técnicas intravenosas deberían ser mejoradas y/o estandarizadas para conseguir la respuesta anestésica ideal, y sobre todo para que el anestesiólogo que las realiza tenga la seguridad de su uso(82, 57, 115, 133, 126, 127, 129,132).

El perfil de los anestésicos inhalatorios es muy diferente. Tras su administración tienden a alcanzar un equilibrio sangre- gas que asegure una adecuada hipnosis, acumulándose una vez alcanzado su estado de equilibrio en la grasa (22). Pero quizás el dato más significativo de los halogenados es que, al contrario que en el caso del propofol, cuando los administramos y modificamos según regulamos el vaporizador, conocemos la concentración del agente que llega al órgano diana para producir la hipnosis (88), y a pesar de que propofol presenta curvas dosis respuesta lineales (106), que nos permiten modificar la concentración plasmática del agente modificando escasamente el ritmo de infusión (108), no conocemos sin embargo la concentración del agente que ejerce su acción en el órgano diana (89, 22).

Las determinaciones plasmáticas eficaces de Propofol han sido tituladas por diversos autores, así, LESLIE (120), en un intento de establecer la concentración plasmática eficaz que produce el efecto deseado, nos dice que unos niveles plasmáticos entre 2 y 6 mcgr/ml aseguran una concentración plasmática efectiva, aunque existe disparidad de criterios como indican las aseveraciones de WHITE (34,104), que las sitúa entre 6 y 10 mcgr/ml, o HERREGODS (123), que las establece entre 3.4 y 4.5 mcg/ml.

En cualquier caso, el objetivo claro a perseguir es conseguir acercarnos lo mas posible a esas concentraciones plasmáticas con las dosis de infusión que utilizemos.

De todo esto se deduce la siguientes cuestiones:

1. ¿Existe un adecuado control de la respuesta al estrés?.
2. ¿Existe una técnica mas adecuada que otra para conseguir este control?.
3. Si es así, ¿Cómo modificaremos las dosificaciones para conseguir concentraciones plasmáticas

eficaces

3. HIPÓTESIS.

El ejercicio de la Anestesia se basa en una serie de conocimientos teóricos y prácticos que configuran el perfil del especialista. Pero además de esta serie de condicionamientos, la base del que podíamos llamar arte anestésico es la experiencia clínica.

No existen actualmente métodos directos perfectamente definidos para la determinación del nivel de hipnosis, por lo que hemos de guiarnos por métodos indirectos de respuesta al estrés quirúrgico. Si usamos dos tipos diferentes de técnicas anestésicas en un mismo grupo de pacientes...¿ cuál se mostrará mas efectiva en cuanto a la protección frente al incremento de presión arterial y frecuencia cardíaca?, o lo que es lo mismo, ¿cuál nos protege mas frente a la respuesta adrenérgica a la agresión?.

Si hubiera una técnica anestésica mas efectiva frente a la otra en cuanto a esta protección, ¿podríamos modificar las dosis de manera que consigamos equiparar o incluso mejorar el grado de protección neurovegetativa?.

La experiencia clínica en el caso del uso del Propofol, nos viene a decir que en determinadas circunstancias, tenemos la sospecha de que la hipnosis del paciente a las dosis habituales no es la suficiente, demostrado por el hecho de que a la hora de usar el producto, la gran mayoría de los anesthesiólogos lo usamos según nuestra propia práctica más que según las instrucciones del patrocinador comercial. Si fuera Propofol a dosis habituales el que ejerce menos protección...¿ Podríamos llegar a mejorar en base a determinadas investigaciones, la dosis mas adecuada del producto?

4. OBJETIVOS.

1. Encontrar, si es que existe, la diferencia en cuanto al control de la respuesta al estrés, entre dos técnicas anestésicas diferentes.

2. Establecer alguna relación entre las determinaciones hormonales y el grado de profundidad anestésica medida por las variaciones hemodinámicas.

3. Determinar si una modificación simple en la forma de administración mejoraría el grado de profundidad anestésica. (concentración de fármaco intravenoso que está ejerciendo realmente su acción hipnótica.)

4. Modificar los niveles de infusión para encontrar la mejor titulación del fármaco intravenoso.

5. MATERIAL Y MÉTODO.

Se realizó una planificación del estudio en base a los siguientes apartados:

1. Estudio de la respuesta de hormonas de estrés en dos técnicas anestésicas diferentes.
2. Estudio de las modificaciones en la respuesta al estrés que aparecen ante el cambio en la administración de la técnica anestésica.
3. Estudio para observar de qué manera, el efecto de una dosificación determinada previamente de anestesia intravenosa total nos acerca a la forma de administración mas adecuada.

En primer lugar se constituyeron dos grupos de 24 pacientes cada uno programados para ser intervenidos de hernia discal mediante laminectomía lumbar. Las características de la población aparecen en la tabla 1.

Se seleccionaron los pacientes en base a los siguientes criterios de exclusión, de modo que se pudiera minimizar en lo posible cualquier variable que influyera en la respuesta al estrés, estos son:

- Pacientes gestantes.
- Adicción a drogas parenterales.
- Edad mayor de 15 años y menor de 60.
- Obesidad mórbida: sobrepeso mayor del 30% del peso ideal.

-Neoplasias.

-Endocrinopatías.

-Hipertensión arterial: TAS >150 mm de Hg y/o TAD > 90 mm de Hg.

-Hepato y nefropatías.

-Terapia corticoidea crónica mayor de 12 meses.

Los enfermos se distribuyeron de forma aleatoria, dependiendo de la técnica anestésica a la que iban a ser sometidos / anestesia balanceada o TIVA).

En ambos grupos la monitorización empleada fue la siguiente: electrocardiografía continua y TA incruenta a intervalos de 5 minutos (Collin bp 306), pulsioximetría continua y una vez instaurada la respiración controlada, determinación de la fracción final espiratoria de CO₂ (FFE), y en el grupo de anestesia balanceada, se determinó la fracción inspiratoria (FI), y fracción espiratoria (FE), de halogenados. (Ohmeda OAV 7800).

En todos los enfermos se canalizó la vena basilica de una fosa antecubital la noche previa a la intervención, con un catéter de vía central (Drum Cartridge), a partir del cual fueron extraídas las muestras de sangre en base a la seguridad de que es el método más correcto para evitar alteraciones en la medición, por el primer paso pulmonar de las catecolaminas, ya promulgado por SHAFER (103). Sabemos que la concentración plasmática de Noradrenalina puede alterarse con mucha facilidad. Se considera que las concentraciones plasmáticas basales de Noradrenalina son las que se obtienen por medio de un catéter intravenoso permanente una vez que el paciente ha permanecido en un ambiente tranquilo en posición supina durante 30 minutos (11).

En el caso de la Adrenalina, los cambios respecto a la posición supina son mínimos, pero se alteran con otros factores (hipoglucemia, estrés síquico...) que intentamos estén ausentes en nuestro estudio.

Ningún paciente fue premedicado. En todos se empleó una preinducción consistente en 2 mcg/Kg de Fentanilo (Fentanest, Syntex Latino) y 0.01 mg/kg de sulfato de atropina (Atropina, Braun), estando el paciente respirando oxígeno al 100% mediante mascarilla facial.

En el primer grupo (Anestesia balanceada) se realizó una inducción con 2.5 mg/kg de Propofol (Diprivan, Zeneca Farma), e intubación orotraqueal con un tubo Mallincrodt (Pálex), a los 120 segundos de la administración de 0.1 mg/kg de bromuro de Vecuronio (Norcurón, Organón Teknika), continuándose con una infusión de Fentanilo a 2 mcg/kg/h y Vecuronio a 0.05 mg/Kg/h. La ventilación se efectuó con oxígeno y protóxido de Nitrógeno (40/60 %) e Isoflurano (manteniendo una FFE entre 0.5 % y 0.6 %), adoptando en principio un Vt de 10 ml/kg y Fr de 14 rpm, modificando posteriormente estos parámetros hasta conseguir cifras de FFECO2 cercanas a 30 mm de Hg.

En el segundo grupo (TIVA), se procedió a idéntica inducción, pero el mantenimiento se llevó a cabo con una infusión de Propofol que comenzó tras la intubación realizada a los 120 minutos de la administración del Vecuronio, dosificándolo a 12 mg/Kg/h durante 10 minutos, seguido de 9 mg/Kg/h otros 10 minutos y el resto de la intervención a 6 mg/Kg/h, y ventilación mecánica con oxígeno-aire al 50% con los mismos parámetros respiratorios que en el primer grupo.

Las dosis de relajante y analgésico fueron asimismo idénticas a las empleadas en el grupo anterior.

Retiramos los agentes anestésicos, relajantes y analgésicos 10 minutos antes del fin de la intervención y procedimos a la reversión con 0.025 mg/kg de Neostigmina (Prostigmina, Roche) y 0.0125 mg/kg de sulfato de Atropina.

La mañana de la intervención, a las 8.00 y a las 8.15 horas, se extrajeron las dos primeras muestras de sangre para la determinación de los valores hormonales, cuyo valor medio se acepto como basal (BASAL).

Durante el tiempo operatorio extrajimos muestras de sangre a los 5 minutos después de realizar la intubación (POSTINTUB), 5 minutos postincisión (POSTINCIS), 30 minutos postintubación (30 MIN) y 60 minutos postintubación (60 MIN).

Se extrajeron nuevas muestras de sangre a los 5 minutos postextubación (POSTEXTUB) y en la unidad de reanimacion posquirúrgica (URPA).

La cuantificación de valores hormonales se realizo con técnica de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con detección electroquímica, utilizando un cromatógrafo Kontrom con detector Coulochem, modelo 5100.

En el análisis estadístico de los resultados, las características de la población fueron analizadas con el test de Kolmogorov-Smirnov para la determinación de su normalidad. Se han analizado los cambios en los niveles plasmáticos hormonales que cada una de las técnicas ejerce

a lo largo del tiempo y la posible relación de estos cambios con cada una de las técnicas anestésicas utilizadas. Para ello, dentro de cada grupo, se ha realizado un análisis de varianza entre las variables continuas (niveles plasmáticos de hormonas) obtenidas en los diversos momentos en que se ejecuta la medición, corrigiendo para múltiples comparaciones mediante el procedimiento de Scheffe.

Para la comparación intergrupar se ha realizado el test de la t de student para datos no apareados. Hemos aceptado como nivel de confianza un error alfa igual o inferior a 0.05 ($p < 0.05$).

En base a los resultados obtenidos en el estudio anterior, se constituyeron otros dos grupos de 14 enfermos cada uno programados para ser intervenidos de histerectomía abdominal. Las características antropométricas de la población aparecen expresadas en la tabla 2.

Se utilizaron idénticos criterios de exclusión que en el estudio anterior.

Los enfermos se distribuyeron en dos grupos de manera aleatoria , dependiendo de la dosificación del agente hipnótico único (Propofol), empleado para el mantenimiento de las intervenciones.

En ambos grupos la monitorización empleada fue la siguiente:

electrocardiografía continua y TA incruenta a intervalos de 5 minutos (Collin BP 306), pulsioximetría continua y una vez instaurada la respiración controlada, controlamos la fracción final espiratoria (FFE) de CO₂ con un respirador Ohmeda OAV 7800.

En todos los pacientes se canalizó la vena basilica de una fosa antecubital la noche anterior a la intervención, con un catéter de vía central (Drum Cartridge Catheter) a partir del cuál fueron extraídas las muestras de sangre para evitar el primer paso pulmonar de las catecolaminas.(103)

Ningún paciente fue premedicado. En todos se empleó una preinducción consistente en 3 mcg/kg de Fentanilo (Fentanest, Syntex Latino), y 0.01 mg/Kg de sulfato de Atropina (Atropina, Braun), estando el paciente respirando oxígeno al 100% mediante mascarilla facial.

En el primer grupo se realizó una inducción con 2.5 mg/kg de Propofol (Diprivan, Zeneca Farma), e intubación orotraqueal con un tubo Mallincrodt (Pálex) a los 120 segundos de la administración de 0.1 mg/kg de bromuro de Vecuronio (Norcurón, Organón Teknika), continuándose con una infusión de Fentanilo a 2 mcg/Kg/h, Vecuronio a 0.05 mg/kg/h y Propofol. Esta última infusión se comenzó inmediatamente tras la finalización de la dosis bolo del producto, dosificándolo a 12 mg/kg/h durante 10 minutos, seguido de 9 mg/Kg/h otros 10 minutos y el resto de la intervención a 6 mg/Kg/h.

La ventilación se efectuó con oxígeno y aire (40/60%) adoptando en principio un Vt de 10 ml/Kg y Fr de 14 r.p.m. modificando posteriormente estos parámetros hasta conseguir cifras de FEEO2 cercanas a 30 mm de Hg.

En el segundo grupo se procedió a idéntica inducción, pero el cálculo de la infusión de Propofol se llevó a cabo tras la determinación de las dosis necesarias para conseguir un nivel

plasmático constante, mediante una técnica que no requiere un sistema computadorizado y que es independiente de modelos farmacocinéticos específicos. Ésta técnica fué descrita por Bailey (113), y se basa en el hecho de que el método mas racional de administración de drogas es mediante una infusión continua. Para lograr y mantener un nivel plasmático constante, se debe administrar una dosis de carga de la droga seguida de una infusión a un determinado ritmo, seguida de uno o dos rangos de infusión en uno o mas decrecientes rangos. Este esquema de infusión, para mantener el nivel plasmático adecuado se basa en la resolución de un algoritmo matemático que utiliza como elementos de trabajo el área bajo la curva. Es fácil de conseguir si se dispone de sistemas de infusión controlados por ordenador, pero la disponibilidad de este sistema desgraciadamente no es ni mucho menos universal.

En ausencia de dicha tecnología, el anestesiólogo podría aplicando unos determinados cálculos, encontrar el rango de infusión necesario para conseguir un nivel plasmático dado.

Bailey describe pues su algoritmo de trabajo basado en el área bajo la curva (AUC) y las concentraciones diana $C_b(t)$ en determinados momentos de la intervención quirúrgica y para cuya resolución emplea los parámetros farmacocinéticos del producto descritos ampliamente en la literatura.

El área bajo la curva (AUC), aparece definida en dicho algoritmo como la concentración en plasma tras una dosis sencilla en función del tiempo. Para lograr una concentración diana C_o usando una infusión, la magnitud de la infusión ha de ser igual a $C_o/AUC(t)$.

El rango de infusión vendría representado por:

$$I_1 = C_o - C_b(t_1) / AUC(t_1) \quad (1) \quad \text{La concentración diana será de 8 mcg/ml.}$$

$C_b(t_1)$ sería la concentración resultante tras el bolo dosis en el tiempo 1.

La infusión 1, continúa en el tiempo 1, transcurrido el cual, se pasa al rango de infusión 2, o lo que es lo mismo en el tiempo 2:

$$I_2 = C_0 - C_b(t_2) - I_1 \left[\text{AUC}(t_2) - \text{AUC}(t_2-t_1) \right] / \text{AUC}(t_2-t_1) \quad (2)$$

Finalmente, transcurrido el tiempo 2, el rango de infusión es disminuído hasta el estado de equilibrio:

$$I_3 = C_0 / \text{AUC}(\infty) \quad (3)$$

La cinética de casi todas las drogas en anestesiología se basa en un modelo bi o tricompartmental. Bailey definió, que específicamente $C_b(t)$, es decir, la concentración plasmática que resulta de una dosis en bolo es dada por:

$$C_b(t) = B \left[A_1 \exp(-k_1 t) + A_2 \exp(-k_2 t) + A_3 \exp(-k_3 t) \right]. \quad (4) \quad B = \text{dosis bolo.}$$

Los parámetros A y K representan respectivamente volúmenes de distribución y vida media de eliminación del Propofol.

Estos valores se extraen del estudio sobre farmacocinética de HUGHES M (102), y que son los siguientes:

$$\begin{aligned} A_1 &= 4.420 \times 10^{-2}. & A_2 &= 5.658 \times 10^{-3}. & A_3 &= 9.038 \times 10^{-4}. \\ K_1 &= 2.56 \times 10^{-1}. & K_2 &= 2.93 \times 10^{-2}. & K_3 &= 2.46 \times 10^{-3}. \end{aligned}$$

Esta última ecuación (4) define el término $C_b(t)$ en las ecuaciones 1 y 2. El otro parámetro, $\text{AUC}(t)$, necesario para calcular el rango de infusión viene dado por la siguiente ecuación:

$$\left(A_1 / k_1 \right) \left[1 - \exp(-k_1 t) \right] + \left(A_2 / k_2 \right) \left[1 - \exp(-k_2 t) \right] + \left(A_3 / k_3 \right) \left[1 - \exp(-k_3 t) \right] \quad (5)$$

De la misma manera:

$$AUC(\infty) = (A_1/k_1) + (A_2/k_3) + (A_3/k_3) \quad (6)$$

Para el cálculo de la dosificación necesaria para lograr el nivel plasmático que deseamos, aplicaremos $t = 10$ y $t = 20$, que son los tiempos en que cambiamos la infusión de Propofol.

El algoritmo usado para demostrar la afirmación de que la concentración plasmática de una droga intravenosa puede ser mantenida en tiempos específicos está basado en que el rango de infusión necesitado para lograr la concentración C_0 en el tiempo es $C_0 / AUC(t)$, consideración hasta hoy no discutida.(103)

Para algunas drogas, el bolo estaría encaminado a conseguir rápidamente la concentración plasmática deseada, calculado como el producto de la concentración plasmática deseada por el volumen central. En otros casos, estaría encaminado a conseguir rápidamente el efecto en el lugar de acción. El cálculo de la dosis en bolo es difícil debido a que las medidas del volumen central son muy sensibles a la frecuencia y lugar de la muestra de sangre. Afortunadamente, el algoritmo puede ser usado con un bolo inicial que el examinador crea indicado.(103) con la única limitación de que la dosis bolo no exceda significativamente del valor necesario para alcanzar C_0 . En nuestro caso, aplicamos el bolo inicial de 2.5 mg/kg.

Con esta metodología intentamos conseguir un nivel plasmático teórico constante de 8 mcg/ml, y para ello obtuvimos, aplicando los algoritmos de Bailey, como necesarias unas dosis de Propofol de 18.8 mg/kg/h durante 10 minutos, seguida de 17.6 mg/kg/h durante los siguientes 10 minutos y manteniendo el resto de la infusión a 7.02 mg/kg/h hasta el final de la infusión.

Retiramos los agentes anestésicos, relajantes y analgésicos 10 minutos antes de la finalización de la intervención y procedimos a la reversión con 0.025 mg/Kg de Neostigmina (Prostigmina, Roche) y 0.0125 mg/kg de sulfato de atropina.

La mañana de la intervención, a las 8.00 y 8.15 horas se extrajeron las dos muestras de sangre para valores hormonales, cuyo valor medio se adoptó como basal (BASAL).

Durante el tiempo operatorio extrajimos muestras de sangre al minuto (1 MINUTO) y a los cinco minutos tras la intubación (5 MINUTOS), a los cinco minutos tras la incisión (INCISION), 30 minutos postintubación (30 MIN), y 60 minutos posintubación (60 MIN). Se extrajeron nuevas muestras de sangre a los 5 minutos de la extubación (EXTUBAR), y en la unidad de reanimación posquirúrgica (URPA).

La cuantificación de los valores hormonales se realizó con técnica de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) con detección electroquímica, utilizando un cromatógrafo Kontrom con detector Coluchem, modelo 5100.

La determinación de Propofol se realizó siguiendo un nuevo método no publicado basado en la cromatografía de gases - espectrometría de masas. El procedimiento incluyó unos pasos de extracción modificados para evitar la interferencia de otros componentes y un proceso de absorción/elución usando elementos iónicos para extraer información de cromatogramas y mejorar la sensibilidad de la técnica. El análisis cuantitativo se realizó en base a dos iones: m/e 150, correspondiente al Timol y m/e 163 correspondiente al Propofol. El límite de detección del

método analítico se sitúa en 5 nanogramos/ml siendo lineal la calibración de la curva usando el rango 0.005-0.1 mcg/ml, con una eficiencia en el procedimiento de extracción del 94%. Como procesador se utilizó el sistema 5890 Hewlett-Packard cromatógrafo junto al detector de masas modelo 5970 de la misma marca controlados ambos por un 9836 C Data System de Hewlett-Packard

En el análisis estadístico de los resultados, las características de la población fueron analizadas con el test de Kolmogorov-Smirnov para la determinación de su normalidad.

Con la finalidad de analizar los cambios en los niveles plasmáticos hormonales que cada una de las técnicas ejerce a lo largo del tiempo, realizamos el análisis estadístico con los valores obtenidos dentro de cada grupo, utilizando para ello un análisis de varianza entre las variables continuas obtenidas en los diversos momentos de la medición, corrigiendo para múltiples comparaciones según el procedimiento de Schiffe. Para la comparación entre los distintos grupos se aplicó el método de la t de student para datos no apareados. Se aceptó como nivel de confianza un error alfa igual a 0.05 ($p < 0.05$).

Para la valoración del despertar postanestésico se empleó en ambos grupos el índice de recuperación postanestésica (IRPA), de Navas et al. (137)

6. RESULTADOS.

La población del estudio 1 fue homogénea en cuanto a los parámetros demográficos.

Referidos al análisis de los resultados obtenidos en la primera parte de la investigación, en la tabla 3 se recogen los cambios hemodinámicos acaecidos durante la evolución operatoria:

En el análisis intragrupal correspondiente al grupo de anestesia balanceada se observa un incremento de la frecuencia cardíaca (Fc) en las determinaciones de la extubación y URPA con carácter estadísticamente significativo respecto al valor basal.

La tensión arterial sistólica (TAS), disminuye progresivamente de forma estadísticamente significativa, para ir aumentando a partir de los 30 minutos, en las determinaciones postintubación y postincisión., siendo también significativo el aumento que aparece tras la extubación. La tensión arterial diastólica responde de idéntica manera, siendo solo significativo el aumento que aparece tras la extubación.

En la TIVA, aparece aumento de la Fc, TAS y TAD desde la intubación disminuyendo progresivamente hasta la determinación de la URPA, en que aumenta, siendo estadísticamente significativas las dos últimas determinaciones.

La tensión arterial sistólica presenta una evolución semejante a la frecuencia cardíaca, con disminución significativa en la determinación tras la extubación.

En el caso de la tensión arterial diastólica, aparece disminución progresiva de sus valores hasta llegar a la determinación postintubación en la que aparece aumento de los valores con características significativas.

Las diferencias estadísticas intrgrupales aparecen reflejadas en la tabla correspondiente.

En cuanto a la comparación intergrupala, encontramos diferencias significativas entre las dos técnicas anestésicas en la postextubación y en la URPA en la frecuencia cardíaca y PAS, significativamente menores en el caso del grupo II y también en la PAS durante la posintubación y posincisión, valores significativamente superiores en el caso del grupo II.

No se observaron cambios significativos en cuanto a valores de saturación arterial de oxígeno (SpO₂) y fracción final espirada de Co₂ (FFE de Co₂).

En la tabla 4 observamos los valores hormonales obtenidos con la técnica de anestesia balanceada, durante las diferentes determinaciones. La tabla 5, se refiere a los valores correspondientes al grupo TIVA. En cada una de las gráficas se observará la evolución de cada hormona con respecto a las diferentes determinaciones.

Llama la atención el aumento significativo aparecido en el caso del Cortisol en el grupo realizado con TIVA en las determinaciones postintubación y postincisión y el descenso observado en el mismo caso en el grupo de anestesia balanceada. A partir de los 60 minutos aparecen perfiles contrarios en cuanto al Cortisol, con tendencia emergente en el caso del grupo con anestesia balanceada y disminuyendo en el caso del grupo anestesiado con TIVA (fenómeno que ya es apreciable a los 30 minutos). En la URPA, en el grupo balanceada, la tendencia es nuevamente descendente, aunque sin carácter significativo. (Gráficas A y E)

En cuanto a la Adrenalina, el grupo balanceada presenta un perfil prácticamente idéntico al del Cortisol, con la salvedad del aumento de nivel que aparece en la determinación URPA sin

significación estadística. También presenta un perfil similar, en cuanto al aumento en las determinaciones postintubación y postincisión en el grupo TIVA, con tendencia al aumento, para descender a partir de los 30 minutos, sin embargo, en el caso de esta hormona, en la URPA , aparece un aumento de los niveles hormonales. (Gráficas B y F).

La Dopamina en el grupo de anestesia balanceada presenta un punto de inflexión a partir de los 30 minutos, (con carácter significativo en las determinaciones posintubación y postincisión), momento en el que la tendencia a la disminución en sus valores, se vuelve de signo opuesto y tienden a ascender, para disminuir ligeramente en la determinación realizada en la unidad de reanimación posquirúrgica. (Gráfica C)

En el caso del grupo realizado con anestesia total intravenosa, aparece tendencia descendente desde la determinación postincisión, con carácter significativo a los 60 minutos y en la extubación, para aumentar respecto al valor basal en el caso de la determinación URPA con carácter estadísticamente significativo. (Gráfica G).

Refiriéndonos a la Noradrenalina, en el grupo 1 con anestesia balanceada, aparece una disminución progresiva desde la determinación postintubación, para nuevamente presentar un punto de inflexión a partir de los 60 minutos. En el grupo 2, el perfil es algo diferente a los ya vistos, de manera que aparece disminución en los valores hormonales desde la determinación postincisión con carácter significativo, (tras una determinación postintubación con tendencia al aumento de características significativas con respecto al valor basal), hasta la posextubación, con evidencia de igual signo. La determinación de URPA presentó tendencia emergente con carácter

significativo respecto al valor basal. (Gráficas D y H).

En cuanto a la comparación entre las dos técnicas, destacan especialmente, los valores significativamente menores de Cortisol en el grupo 1 balanceada con respecto al grupo 2 tras la intubación, tras la incisión y a los 30 minutos.

Las determinaciones de la Dopamina son de la misma forma, en el grupo 1 significativamente menores en el grupo 1 de anestesia balanceada en las determinaciones postintubación y postincisión con respecto al grupo TIVA.

La población del estudio 2 se mostró homogénea en cuanto a sexo, edad, peso, duración y ASA.

La tabla 6 muestra los valores hormonales en las diferentes determinaciones según el modelo 1 de infusión, mostrando cuando la haya, diferencia estadísticamente significativa de cada valor con el basal. A la derecha de la tabla, se expresan los valores de Propofol para cada determinación. En cada gráfica, vendrán representados la evolución de cada valor hormonal y de Propofol con respecto a cada determinación.

El Cortisol, tras un ligero aumento en la determinación al minuto de la intubación, presenta tendencia descendente hasta los 30 minutos, momento a partir del cual, existe ya un aumento

progresivo, que se convierte en significativo en las tres últimas determinaciones, es decir, ocupando este aumento prácticamente el tiempo quirúrgico puro. (Gráfica I)

La Adrenalina aumenta con carácter significativo a los cinco minutos tras la intubación, presentando tendencia a la disminución hasta la extubación, cuya determinación y la de la URPA presentan significación estadística en cuanto a su aumento respecto al valor basal. (Gráfica J)

La Dopamina presenta tendencia a la estabilidad, sin presentar en ningún momento variaciones significativas, oscilando los rangos de las determinaciones en unos valores muy parecidos. (Gráfica K).

La Noradrenalina aumenta significativamente en las determinaciones al minuto y a los cinco minutos tras la intubación, disminuyendo hasta la extubación, (durante el tiempo quirúrgico se observa tendencia descendente) , cuyo aumento se presenta como estadísticamente significativo.(Gráfica L).

En cuanto a los niveles plasmáticos de Propofol, se puede observar un valor superior a 8 mcg/ml en la determinaciones realizadas al minuto, valor explicado por la cercanía del bolo de inducción. A los cinco minutos postintubación, y así progresivamente, se aprecia una disminución progresiva hasta alcanzar a los 30 y 60 minutos, valores por debajo de 4 mcg/ml, cantidad claramente insuficiente teniendo en cuenta los valores de propofolemia que estamos considerando. Estos valores aparecerán en las gráficas acompañando a cada valor hormonal.

En la tabla 7, aparecen los valores hormonales y de propofol referidos al modelo B de infusión.

El Cortisol va disminuyendo con respecto al valor basal hasta los 30 minutos en que empieza a aumentar ligeramente, pero solo con carácter significativo en la extubación, para disminuir en la determinación URPA.(Gráfica M).

La Adrenalina presenta un perfil similar, con valores muy semejantes en casi todas las determinaciones, a excepción de la determinación postextubación, en la que nuevamente aparece un aumento significativo. (Gráfica N).

La Dopamina presenta valores muy semejantes en la mayoría de las determinaciones, aumentando al final de la intervención sin presentar significación estadística. (Gráfica Ñ).

La tendencia de la Noradrenalina es de disminución progresiva hasta la extubación y URPA, con aumentos que no tienen significación estadística en ninguna de las determinaciones. (Gráfica O).

Como en el caso anterior, se expresan a la derecha de la tabla los valores plasmáticos de propofol para cada una de las determinaciones.

Los valores plasmáticos de Propofol se sitúan, como en el caso previo, al minuto de la intubación en niveles plasmáticos superiores a los deseados, explicándose por la cercanía del bolo.

A los 5 minutos y tras la incisión, aparecen valores de propofolemia cercanas al nivel plasmático diana de 8 mcg/ml, Para a partir de los 30 y 60 minutos, aparecer disminución de estos valores, pero presentándose siempre superiores a los encontrados en el estudio 1. Estos valores estas representados en las gráficas acompañando, como en el caso anterior, a cada uno de los valores hormonales.

En la tabla 8, podemos observar la evolución de los parámetros hemodinámicos, que fue la siguiente:

En el modelo 1 de infusión apareció un aumento significativo de la frecuencia cardíaca con respecto al valor basal a los cinco minutos de la extubación y en la URPA.

La TAS experimentó una ligera subida tras la disminución progresiva a partir de los treinta minutos, pero en ningún caso apareció significación estadística.

Referido a la tensión arterial diastólica, el perfil es muy similar a la de la tensión arterial sistólica, salvo que los aumentos aparecidos a los treinta minutos y tras la extubación tienen significación estadística.

No aparecieron alteraciones dignas de mención en cuanto a SpO₂ y FeCo₂, salvo en el caso de este último parámetro con disminución significativa a los 60 minutos respecto del valor basal.

En el grupo realizado con el modelo 2 de infusión aparece en relación a la TAS una disminución progresiva, con significación estadística en la determinación de la incisión, aumentando progresivamente sin significación.

La TAD presenta disminución no significativa en la determinación tras la incisión, aunque sí un aumento significativo a los 30 minutos y en la URPA.

La Fc se mantiene bastante estable, destacando aumentos significativos a los 5 minutos y en la URPA, y disminución no significativa tras la incisión.

La SpO2 no se altera, al igual que la FECo2 salvo en la determinación a los 60 minutos como en el grupo anterior.

Debemos hablar entonces de la comparación intergrupar entre ambos modelos de infusión: En cuanto al Cortisol, los valores obtenidos en el modelo de infusión 2 son en todo momento inferiores con respecto a la determinación 1 aunque sin significación estadística. Incluso el aumento acaecido en ambas infusiones a partir de los 30 minutos es de menor cuantía en el caso de la infusión tipo 2.

La Adrenalina se comporta de manera similar, y nuevamente, los aumentos que se producen son de menor cuantía, existiendo diferencias significativas en 1min, 5 min, Incisión y URPA.

Los valores de Dopamina son prácticamente idénticos, con ligera tendencia a la disminución en determinadas determinaciones en el grupo 2, con diferencias significativas en el grupo 2 con respecto al 1.

El caso de la Noradrenalina es característico, debiendo destacarse el hecho de la existencia de valores de menor cuantía en todas las determinaciones en la infusión tipo 2 con respecto a la infusión tipo 1, con características estadísticamente significativas al minuto y a los cinco minutos de la intubación y en la determinación postincisión, extubación y URPA.

En cuanto a las propofolémias, los valores de Propofol plasmático en el segundo modelo de infusión son superiores en el segundo grupo, en el que aparecen mucho más cercanos al nivel plasmático diana deseado.

Refiriéndonos a la comparación intergrupala de los parámetros hemodinámicos, los valores de frecuencia cardíaca son en todos los casos inferiores en el grupo del modelo de infusión 2 con diferencia estadística en incisión y a los 30 min.. La TAS es menor en todos los casos, con diferencia significativa al minuto y en la incisión. La TAD es en todos los momentos inferior en el grupo 2, observándose diferencia significativa en la incisión..

La tabla 9 refleja el IRPA de la población tipo 1 y tipo 2, con la aplicación del IRPA de Navas (137), sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en tiempos de despertar.

7. DISCUSIÓN.

Como ya hemos referido a lo largo del presente estudio, toda agresión al organismo se traduce en una serie de mecanismos defensivos que son definidos como respuesta al estrés y que tienen como finalidad promover la respuesta adaptativa ante dicha agresión por parte del individuo (109, 117), que por otra parte, según últimos recientes estudios pueden desencadenar efectos perjudiciales. (51,52,53).

El hecho de que diferentes grados de estímulos quirúrgicos produzcan distinto grado de reacción por parte de los sistemas orgánicos que intervienen en la respuesta adaptativa al estrés ha sido demostrado mediante estudios de las concentraciones hormonales en diversos tipos de cirugía. (59, 60, 17)

Como ya hemos expresado, no existen en la actualidad métodos directos suficientemente desarrollados de determinación del grado de hipnosis (84, 97, 98), por lo que nuestra actuación se dirige según las respuestas que observamos en las características hemodinámicas de los pacientes.

El concepto de MAC bar 50 o MAC bar 95 introducido por Roizen (91), representa la dosis necesaria de un anestésico para abolir la respuesta endocrina en el 50% de los pacientes, en cualquier caso superior a la necesaria para evitar la simple respuesta clínica. Quizás por ello debemos rechazar el valor del viejo aforismo “cuanto menos anestesia mejor”.

Nuestro primer estudio se orientó específicamente hacia el establecimiento de una comparación entre dos técnicas anestésicas diferentes y su grado de respuesta al estrés. Se establecieron estrictos criterios de selección en un intento de minimizar todos aquellos condicionantes asociados que pudieran impregnar los resultados. Uno de ellos, la terapia

corticoidea crónica superior a 12 meses es un punto de controversia, ya que muchos autores opinan que ya un mes con terapia corticoidea sería suficiente para encontrar alteraciones en los resultados, mientras que la mayoría lo cifra en un período de mas de doce meses. (11)

Desde el principio existió una dificultad añadida preguntándonos por el método adecuado de extracción de muestras. La decisión de tomar las muestras a partir de un catéter de vía central fue realizada a partir del análisis detallado de la bibliografía existente que recomienda como método adecuado la que se realice a partir de dicho catéter para evitar el primer paso hepático de las catecolaminas.(11, 58,103) Además encontramos la justificación de las determinaciones basales en el hecho de que es necesario para su validez, que el paciente permanezca en posición de decúbito durante al menos treinta minutos.(11)

En las gráficas , resultan evidentes los perfiles casi opuestos que presentan catecolaminas y Cortisol en ambas técnicas. A simple vista observando las gráficas podemos observar tres cuestiones:

-Existe un gran incremento hormonal en el grupo TIVA tras la intubación.

-Los niveles de hormonas son paralelamente considerados y por lo general, mas elevados en el grupo TIVA.

-A partir de los 30 minutos los niveles hormonales en el grupo balanceada ascienden, mientras que en el grupo TIVA se mantiene la tendencia descendente a lo largo de la intervención, que para el caso del Cortisol, hormona reguladora y activadora de la respuesta, incluso se mantiene esta tendencia en ambos grupos.

Así, si bien en nuestro estudio, aparentemente la TIVA proporciona mas estabilidad en la

respuesta al estrés, aparecen elevaciones bruscas de los niveles de Cortisol y catecolaminas en los momentos referidos a la manipulación de la vía aérea.

Si recordamos la técnica empleada en ambos grupos, decíamos que en ambos, la intubación orotraqueal se producía tras realizar ventilación manual con mascarilla con oxígeno al 100% durante dos minutos, para dar tiempo a que el relajante empleado, el bromuro de Vecuronio, ejerza su efecto.

Con la técnica balanceada, tras realizar intubación orotraqueal se procede a realizar ventilación con oxígeno, protóxido e Isoflurano, alcanzando este último con gran rapidez la CAM suficiente para proteger al enfermo en los primeros momentos de nuestra actuación, ayudado además por el protóxido de nitrógeno ejerciendo su efecto de 2º gas.

Sin embargo, en el grupo de TIVA, comenzamos de igual manera el mantenimiento de la hipnosis transcurridos dos minutos de la dosis en bolo, el tiempo empleado en ventilar al enfermo, con lo cual el fármaco de dosis en bolo que ocupaba el compartimento central y responsable de la pérdida de conciencia inicial, se encuentra ya distribuido casi en su totalidad por el compartimento periférico, con lo cual, la infusión que empezamos a 12mg/kg/h, se encuentra con un compartimento central prácticamente vacío y con un paciente sin protección vegetativa.

Podemos inferir pues, que el aumento desmesurado de catecolaminas y Cortisol que aparece en la TIVA tras la intubación, se debe a que la infusión ya empezada, necesita de un tiempo para llenar el compartimento central y conseguir la hipnosis.

La tendencia es progresivamente descendente a lo largo de la intervención, (al contrario que los niveles hormonales en el caso de la técnica balanceada, que aumenta a partir de los treinta

minutos, es decir en el tiempo quirúrgico puro), pero a pesar de todo, muchos de los valores se sitúan en mayor o menor medida por encima de los valores de anestesia balanceada, como se puede ver claramente en las gráficas.

Por tanto, a simple vista y sin más disquisiciones podríamos pensar que, por una parte sería necesario empezar antes la infusión del producto para mantener lleno el compartimento central responsable de la hipnosis desde el primer momento, y por otra parte que las dosis de anestésico empleado son insuficientes para conseguir la inestabilidad hormonal.

En el momento del despertar ocurren circunstancias significativamente diferentes. Según aparece en los resultados, la educación anestésica a partir de la técnica balanceada, permite que se produzca una importante reacción hemodinámica en el momento de la extubación. En el caso de la anestesia intravenosa total, la redistribución que se produce desde compartimentos más profundos condiciona una mayor protección en el despertar que con respecto a los halogenados. Los tiempos de despertar se situaron dentro del rango normal en cada uno de los casos, con valores no significativamente diferentes al test de NAVAS et al.

Con respecto al apartado de alteraciones hemodinámicas, podemos observar paralelismo con respecto a los resultados hormonales, así en los primeros momentos de la intervención aparece aumento de la frecuencia cardíaca (Fc), la tensión arterial sistólica (TAS), y diastólica (TAD), en el caso de la TIVA, para disminuir progresivamente hasta el final de la intervención, incluso en la URPA, salvo para la TAD que experimenta un ligero aumento.

La anestesia balanceada presenta igual que en las determinaciones hormonales un perfil diferente,

de manera que ascienden los valores de todos los parámetros a partir de la determinación de la extubación, además de la TAS y TAD que experimenta su ascenso desde los 30 minutos.

Diversos estudios se han realizado al respecto, así Polo Garvin (71), utilizó un modelo de inducción anestésica similar al descrito en este estudio, al que añade como hipnótico el Diazepam, encontrando una disminución a los cinco minutos del Cortisol. En nuestro estudio, sin embargo, venimos a encontrar que en los pacientes sometidos a TIVA aumentan muy significativamente las concentraciones de Cortisol y Noradrenalina, mientras que las técnicas balanceadas consiguen una disminución de estos valores. Desconocemos qué tipo de mantenimiento realizó el autor desde el fin de la inducción hasta el momento de la extracción sanguínea, así como a partir de qué vía se extrajeron las muestras

Lindgren (62), realizó determinaciones de catecolaminas tras la inducción con propofol y encontró que la Noradrenalina y la Adrenalina ascendían de forma pronunciada.

Fragen (80), realizó anestesia balanceada en la que utilizó propofol como agente inductor, manteniendo la hipnosis con oxígeno, nitroso y Enflurano. Encontró una evidente disminución del Cortisol a los 30 minutos, que retorna a valores basales a los 90 minutos.

O'Flaherty (76), realizó un estudio similar al nuestro, pero utilizando el Tiopental como agente hipnótico inductor, en determinaciones hormonales realizadas a los 30 y 60 minutos del comienzo de la cirugía. En el grupo mantenido con propofol apareció un valor por debajo del basal en la primera determinación, para volver a valores basales en la siguiente. Sin embargo, en el grupo de anestesia balanceada este incremento se produjo tan solo en la determinación efectuada

a los 60 minutos.

Parma(18), a diferencia de nuestro estudio no observó cambios en los valores de Cortisol en ningún momento de la evolución de las intervenciones realizadas con TIVA de forma similar a las que hemos realizado y en intervenciones quirúrgicas similares. Sí coincidimos en el hecho de que tanto Adrenalina como Noradrenalina sufren una disminución a los 30 minutos, para incrementarse a los 15 minutos de este descenso, aunque nosotros no encontramos este último incremento.

En cualquier caso, podemos inferir de estas observaciones, que existe una gran variedad de resultados en base a las técnicas anestésicas empleadas, patologías quirúrgicas y metodologías de investigación, sin olvidar por supuesto la gran variabilidad individual que existe en cuanto a respuesta ,condicionantes, etc (64, 41). En este estudio hemos intentado depurar al máximo cualquier condicionante externo influyente en los resultados. En lo que sí coinciden todos los estudios, y por supuesto el nuestro, es en conseguir minimizar la respuesta al estrés quirúrgico, en base a conseguir la estabilidad intraoperatoria.

De este modo, en vista a los resultados obtenidos, podemos responder a la cuestión de qué técnica anestésica posee mas estabilidad para un mismo tipo de cirugía. Falta responder a la cuestión de si se puede adaptar la técnica de anestesia intravenosa total, para conseguir adaptar la técnica según nuestros objetivos.

Propofol es un alquifenol con propiedades anestésicas, cuya acción farmacológica es producto de su interacción con un sitio alostérico para anestésicos generales en el receptor GABA, facilitando la apertura del canal de cloro. (47, 50, 40)

Desde el comienzo de su estudio reveló un comienzo de acción muy rápido y un tiempo de sueño similar al del Tiopental (98, 115, 100). La administración intravenosa de Propofol a dosis de 2.5 mg/kg/h induce , en la mayoría de los pacientes pérdida de conciencia. La duración del efecto es muy breve y la recuperación de una dosis única o tras infusión continua es muy rápida, suave y con mínima confusión postoperatoria (37,38)

Sin embargo el rango de dosis necesario para inducir el sueño varía ampliamente entre individuos sin existir condicionamientos claros que puedan explicar el por qué de esta variabilidad. (41,32)

La cinética del Propofol se describe en base a un sistema de modelo abierto tricompartmental, caracterizado por los siguientes compartimentos:

1. Distribución de Propofol desde la sangre a los tejidos. (Vida media de 2-4 minutos).
2. Aclaramiento metabólico de propofol de la sangre. (Vida media de 30-60 minutos).
3. Una fase terminal en la que el aclaramiento metabólico está condicionado por un paso lento de Propofol a la sangre desde un compartimento profundo y escasamente perfundido, lo mas probable tejido graso poco perfundido.(29, 110,111).

Su volumen de distribución es amplio, dada su elevada liposolubilidad, distribuyéndose rápidamente desde sangre hasta tejidos perifericos.

Podemos observar, que existen así mismo grandes variaciones en cuanto a volúmenes de distribución (35), que podrían ser responsables de la alta variabilidad que se observa en la clínica.

Se admite de forma general que Propofol se fija en gran proporción a proteínas plasmáticas, de manera que solo la fracción de fármaco libre es la farmacológicamente activa (45), esto quiere decir que incluso pequeños cambios en la fijación de fármacos que se unen en gran proporción a las proteínas y que se administran por esta vía pueden repercutir en su respuesta y toxicidad. (32, 34, 99, 36)

Propofol se une en elevada proporción a la albúmina, y en una menor cantidad a la alfa 1 glicoproteína. La fracción libre en voluntarios sanos suele ser 0.98 - 0.12%. La principal vía de eliminación es el metabolismo hepático, presentado un elevado aclaramiento que excede el flujo sanguíneo hepático (73).

Existe de manera clara, un mecanismo de metabolización extrahepática que algunos refieren a la pared gastrointestinal (39, 44). La vida media de eliminación inicial es muy corta, alrededor de tres minutos, lo que está de acuerdo con la rápida recuperación de la anestesia. La vida media de la segunda fase exponencial es de 34 a 56 minutos y refleja el aclaramiento metabólico del propofol, mientras que el tiempo de vida media de la tercera fase es de 184 a 480 minutos y describe la lenta eliminación del fármaco que puede permanecer en los tejidos poco irrigados durante tiempo prolongado. (40, 43)

La mayor parte de los anestesiólogos tienen una relativamente larga y segura experiencia

en el uso de gases como Isoflurano y Halotano. Todos los aparatos de anestesia incorporan rutinariamente vaporizadores que, aunque complejos y sofisticados, suelen ser de uso fácil y sencillo. Los agentes nuevos de baja solubilidad, permiten que rápidos cambios en la concentración inspiratoria, se traduzcan instantáneamente en cambios en los niveles plasmáticos y por lo tanto en el efecto clínico.

La posibilidad de monitorización continua de las fracciones inspiratorias y espiratorias del agente inhalado, que aportan una buena correlación con su acción anestésica, facilita su uso y la valoración de la profundidad y duración del acto anestésico, es decir, conocemos según la concentración en volúmenes por ciento que marcamos en el vaporizador, la concentración de agente que llega al órgano diana y el efecto que produce. (88)

A diferencia de los agentes inhalatorios, lo más importante de los agentes intravenosos es lo referente al comienzo y duración de su efecto. Lógicamente lo deseable es que el efecto sea lo más rápido y fugaz posible y que nos permita modificar rápidamente las concentraciones efectivas según el momento y las necesidades. Como ya hemos referido, propofol es un fármaco que debido a su gran liposolubilidad presenta un elevado volumen de distribución, lo que hace que una vez realizada la inducción en bolo, se distribuye rápidamente a la periferia según su modelo farmacocinético (26), desapareciendo rápidamente su concentración plasmática y con ello el efecto hipnótico (49). Asumir estas aseveraciones del propofol implica considerar que las mejores condiciones anestésicas se obtienen administrando el fármaco en infusión continua (29,31,5) .

La cuestión es definir, alcanzar y mantener la concentración plasmática necesaria para conseguir el efecto deseado.

Inicialmente se tomó como pauta de administración, la mínima velocidad de infusión necesaria para prevenir el movimiento durante la incisión quirúrgica en el 50% de los pacientes (MIR) (22, 88), intentando establecer un paralelismo con el concepto de MAC. Pero ya de entrada no se pueden considerar términos parejos, ya que los agentes inhalatorios se administran fijando la concentración inspirada de anestésico, y por tanto, la concentración en el órgano diana, mientras que en el caso de propofol, lo que hacemos es variar la dosis sin conocer la repercusión que pueden tener estos cambios sobre el órgano diana. (72)

A partir de estas aseveraciones, se trató de establecer para la administración, la relación entre la concentración plasmática y el efecto farmacológico, asumiendo que la acción farmacológica de un producto es proporcional a la concentración del mismo en el compartimento central, definiéndose así la MIC, que es la mínima concentración intravenosa que evita la respuesta somática a la incisión quirúrgica en el 50% de los pacientes, llamada también Cp50. (120)

En la práctica es la MIC 95, definida como la concentración plasmática eficaz que previene el movimiento en el 95% de los pacientes, es el valor que se toma como referencia para la determinación de concentración plasmática eficaz (72).

Sin embargo, deja escapar un aspecto sumamente importante, que es el referido a la abolición de la respuesta adrenérgica, es decir, tenemos al enfermo sin moverse pero con una posible abolición inadecuada de la respuesta al stress.

Al igual que con otras técnicas anestésicas, el objetivo de la TIVA es conseguir y mantener una adecuada concentración para cada paciente y momento de la intervención. (36).

Efectivamente, los estímulos quirúrgicos no son siempre de la misma intensidad y habrá que adaptar cada concentración a la nueva circunstancia (79, 17).

Propofol, al tener curvas dosis-efecto verticales., nos permite con pequeñas modificaciones de las dosis, modificar ampliamente el rango de dosificación (92,93).

Por ello, sería bueno determinar a priori cuáles son los momentos que representan los momentos anestésico-quirúrgicos mas agresivos, a destacar, intubación, incisión y tiempo quirúrgico efectivo, siendo el cierre quirúrgico de la herida y la extubación estímulos agresivos menos potentes.

En base a estas afirmaciones, numerosos autores han intentado determinar la concentración plasmática efectiva ideal que nos permita conseguir el efecto deseado. Wessen y colaboradores (46), aplicaron un modelo farmacocinético-farmacodinámico durante el despertar de la anestesia tras infusión de Propofol. Llegaron a la conclusión de que cuando la concentración sanguínea era de 2.5 mcg/ml, todos los pacientes presentaban un nivel anestésico adecuado. Al despertar el valor de la concentración era de 0.8 ± 0.4 mcg/ml.

Haceaux y colaboradores (121), determinaron con ayuda del encefalograma los efectos de propofol sobre el SNC y su relación con las concentraciones sanguíneas. Observaron que la concentración necesaria para la pérdida de conciencia se situaba alrededor de 6 mcg/ml y que para el mantenimiento se requerían concentraciones entre 7 y 10 mcg/ml.

Herregods y colaboradores (123), establecieron también mediante el uso del EEG, que el comienzo de la pérdida de conciencia tiene lugar cuando se alcanzan concentraciones sanguíneas de 10.5 ± 1.2 mcg/ml, siendo las concentraciones durante el mantenimiento de 3.4 a 4.5 mcg/ml. Doze, Shafer y otros autores (48,107), determinaron que la concentración necesaria para pérdida de conciencia al comienzo de la anestesia, con una pauta de administración de 2,5

mg/kg en 60 segundos, debía de ser al menos de 6 mcg/ml.

Estos autores afirman además que durante el mantenimiento, el rango de concentraciones oscila entre 4 a 8 mcg/ml, dependiendo lógicamente del tipo de cirugía y de la administración previa de analgésicos.

En definitiva, observamos que el rango de concentraciones plasmáticas eficaces varía según los diferentes autores, aunque sí podemos inferir que se mantiene en todos los casos como eficaces, concentraciones plasmáticas entre 6 y 10 mcg/ml. (107)

En el primer estudio correspondiente a esta investigación, sobre enfermos sometidos a hemilaminectomías lumbares, apareció una amplia diferencia en cuanto a la respuesta neuroendocrina mantenida por los enfermos sometidos a las dos técnicas diferentes.

Si recordamos, encontramos en comparación con las técnicas balanceadas, que las intravenosas usando Propofol a las dosis habituales mostraban al inicio de la intervención un perfil menos sugerente de atenuación de la respuesta al estrés quirúrgico, demostrado por la presencia de picos evidentes de catecolaminas en el momento de manipulación de la vía aérea. Lindgren realizó determinaciones similares de catecolaminas tras inducción con propofol y encontró que Noradrenalina y Adrenalina subían marcadamente. Por otra parte, aunque muchos de los valores hormonales obtenidos intraoperatoriamente con TIVA fueron estables, son en muchos momentos superiores a los observados en anestesia balanceada, lo que induce a pensar que el empleo de una dosificación insuficiente de la técnica intravenosa, o bien en una pauta de administración

incorrecta.

Podríamos asumir aquellos hallazgos referidos a un importante gradiente entre la concentración del agente hipnótico obtenida y la deseada debido al retardo en el inicio de la infusión tras la finalización de la dosis bolo del hipnótico, dando tiempo a que la distribución del fármaco a terrenos periféricos repercuta en concentraciones insuficientes en el compartimento central de distribución, que en definitiva, es el responsable del mantenimiento de la hipnosis. (28,32,33)

Ante estas observaciones, se decidió elaborar un nuevo protocolo de actuación,, esta vez en enfermos programados para la realización de histerectomías abdominales, en el que ya modificábamos el modelo de infusión, y en el que pasamos de relacionar los resultados hormonales encontrados con las dosificaciones de propofol administradas de forma empírica, a efectuar dichas comparaciones con las concentraciones plasmáticas reales.

Decidimos entonces efectuar una modificación en la forma de infusión, de manera que seguimos administrando Propofol según las dosis recomendadas por la casa comercial del producto, pero en este caso comenzando la infusión a 12 mg/kg/h inmediatamente después de finalizado el bolo de inducción.

Los resultados que obtuvimos, como se puede ver en las gráficas y tablas correspondientes, muestran que conseguimos una atenuación de la respuesta inicial, aunque sin embargo, a partir de los treinta minutos, es decir, prácticamente el tiempo quirúrgico puro, aparecía un aumento generalizado de los niveles de hormonas de estrés.

Esta primera fase se completó con la determinación de los niveles de propofol a partir de

una técnica de cromatografía de gases descrita por primera vez, y que mostró un nivel de confianza del 94%. Con ello pretendíamos saber si efectivamente, los niveles mas altos de hormonas de estrés se correlacionan con los momentos de concentraciones mas bajas de Propofol. Observamos que la curva evolutiva de propofolemias mostraba un perfil irregular, con este nuevo modelo de administración, solo consiguiendo niveles cercanos a 7 mcg/ml en dos determinaciones, posteriormente apareciendo una disminución de estos niveles (a partir de los cinco minutos tras la incisión), con la existencia de una diferencia estadísticamente significativa de los niveles de Noradrenalina con respecto al valor basal en las determinaciones al minuto y a los cinco minutos de la intubación y de Adrenalina a los cinco minutos, justamente en el momento en el pasamos de 12 mg/kg/h a 9 mg/kg/h, momento en el que llevamos aproximadamente 11 minutos de infusión. A los 30 minutos se obtienen valores de 3.89 ± 2.85 situados muy por debajo de los niveles de propofolemia aceptados como óptimos (entre 7 y 10 mcg/ml), achacable al tiempo transcurrido desde el mantenimiento de la infusión a 9 mg/kg/h. La siguiente determinación a los 60 minutos, con diferencia estadísticamente significativa de este valor respecto al basal en el caso de niveles de Cortisol, revela niveles de 3.7 ± 3.2 , que resultan extremadamente bajos comparándolos con los niveles óptimos, continuando su carácter descendente hasta el final de la intervención.

Estos primeros hallazgos nos permitieron descubrir, que con el método de administración que empleamos existían momentos en los que no se conseguían los valores de propofolemias deseados, y que además, estos altibajos encontrados en los niveles de propofolemia, se correspondían en mayor o menor medida con alteraciones parejas en las hormonas del estrés. Así, la propofolemia durante la incisión quirúrgica se corresponde con niveles adecuados de Cortisol

y catecolaminas, al no ser un estímulo demasiado remarcado. Sin embargo, durante el tiempo quirúrgico objetivo, aparece una disminución progresiva de los niveles de propofol, y un aumento de los niveles de hormonas.

En base a los trabajos diferentes investigadores (90, 95, 110, 112, 116, 105, 101, 102) y basándonos en los trabajos de Bailey(113), determinamos que la concentración real de una droga puede ser lograda mediante la utilización matemática de factores tales como la concentración deseada teórica (Cbt) y el aclaramiento a lo largo de la infusión, el cual será definido como el inverso del área bajo la curva (AUC), que describe la concentración en plasma tras una dosis, en función del tiempo. Este complicado razonamiento es descrito finalmente por el autor en un algoritmo de trabajo.

Decidimos entonces diseñar un segundo grupo de investigación,(Grupo 2), en el que para conseguir una concentración teórica constante, que elegimos de 8 mcg/ml, necesitaremos emplear, tras la aplicación del algoritmo de trabajo de Bailey, unas dosificaciones de 18.8, 16.7 y 7.02 mg/kg/h, respectivamente, siguiendo la administración en infusión según los tiempos habituales. A pesar de la observación de estas dosificaciones en cuantía las dos primeras bastante superiores a las habituales, aceptamos aplicarlas obteniendo un perfil de concentraciones de Propofol con un inicio de 11.97 ± 4.2 al minuto de la intubación y una evidente curva de disminución progresiva hasta la determinación de la extubación, siempre cercanos a los valores teóricos aceptados como adecuados y que en todo momento encuentran correspondencia con los niveles de hormona de estrés, encontrándose variación estadísticamente significativa solo de entre las determinaciones

basal y URPA en el caso de Cortisol y adrenalina. Estos hallazgos se corresponden con investigaciones realizadas por otros autores, los cuales, incluso utilizando valores teóricos inferiores al empleado, obtiene niveles de propofollemias similares.

Los tiempos medios de despertar no presentaron alteraciones estadísticamente significativas en el grupo 2 a pesar de las altas dosis empleadas. (Tabla 9)

Se prestó especial interés en cuanto a las posibles alteraciones hemodinámicas producidas por el fármaco a las dosis utilizadas, superiores a las habituales, por el carácter vasodilatador e inotropo negativo del mismo. No encontramos sin embargo diferencias estadísticamente significativas de mención y consiguiéndose estabilidad hemodinámica, realizando además la administración del bolo de inducción a una velocidad aproximada de 10 mg por segundo, tal y como recomienda la casa comercial para disminuir las alteraciones hemodinámicas, con lo cual con el nuevo modelo de infusión aplicado obtuvimos una adecuada respuesta al estrés con alteraciones hemodinámicas y del tiempo de despertar nulas o mínimas.

Si comparamos ambas tablas de resultados en ambas infusiones, observamos que los niveles hormonales son menores en el caso de la infusión modelo 2, existiendo incluso diferencias estadísticamente significativas para numerosas determinaciones como expresamos en el apartado de resultados. Desde el punto de vista hemodinámico se observa comparando ambas técnicas una disminución en la frecuencia cardíaca en el grupo 2 con respecto al 1, estando el resto de parámetros con resultados dispares.

Estos hallazgos nos llevan a pensar, que si nuestro objetivo es, como hemos propugnado, un control de la respuesta al estrés, utilizando Propofol según el modelo de administración “clásico”, estaremos lejos de conseguir nuestro objetivo. Sin embargo, la mejora del control a la agresión encontrada con el uso de la segunda infusión, nos revela que podemos avanzar en el adecuado control de nuestros pacientes estableciendo un modelo que se adapte a las necesidades de cada momento de la intervención, como hemos demostrado, y justificando que el uso a priori y de manera empírica de concentraciones superiores a las normales como de hecho se hace en la práctica clínica, tiene su justificación objetiva.

Se hace patente además que el uso de Propofol a altas dosis, no infiere complicaciones hemodinámicas ni en el tiempo de despertar.

8. TABLAS.

TABLA 1

	EDAD (años)	SEXO	PESO (kg)	DURACIÓN (min)	ASA
Balanceada	48.4 ± 10.6	V14 M10	70.8 ± 3.9	80.0 ± 12.7	1: 24
TIVA	46.5 ± 8.3	V12 M12	67.3 ± 4.2	83.2 ± 10.2	1: 24

Características antropométricas de la población del estudio número 1.

TABLA 2

	EDAD (años)	SEXO	PESO (kg)	DURACIÓN (min)	ASA
INFUSIÓN 1	44.7 ± 4.2	M 14	70.5 ± 5.4	86.2 ± 12.3	1: 14
INFUSIÓN 2	46.5 ± 6.3	M 14	69.3 ± 4.9	84.2 ± 7.3	1: 12 2:2

Características antropométricas de la población correspondiente al estudio 2

TABLA 3

	TAS (mm Hg)	TAD (mm Hg)	FC (spm)	FeCo2 (mm Hg)	SpO2 (%)
BASAL	119.7 ± 5.2 119.7 ± 11.1	64.8 ± 7.9 64.8 ± 9.5	77.2 ± 16.5 79.6 ± 9.1		
POSTINTUB	105.4 ± 19.8* 121.0 ± 11.6●	60.8 ± 14.9 61.0 ± 11.2	77.8 ± 11.5 87.5 ± 6.6	35.4 ± 6.3 33.0 ± 2.3	99.2 ± 0.7 98.5 ± 0.5
POSTINCIS.	102.8 ± 8.5* 119.5 ± 9.5●	62.4 ± 9.0 60.0 ± 12.1	70.8 ± 1.1 80.5 ± 7.6	28.4 ± 2.5* 28.5 ± 1.6*	99.2 ± 0.7 98.5 ± 0.5
30 min.	113.0 ± 8.2 114.5 ± 11.2	64.4 ± 10.6 61.2 ± 8.1	70.4 ± 8.3 81.5 ± 4.6	28.4 ± 1.7* 26.5 ± 1.5*	99.2 ± 0.7 98.5 ± 0.5
60 min.	111.6 ± 10.8 107.0 ± 8.2	71.4 ± 11.2 58.5 ± 7.3	65.0 ± 8.1* 74.0 ± 6.9	27.6 ± 2.5* 26.0 ± 1.5*	99 ± 0.5 98.5 ± 0.7
POSTEXTUB.	138.4 ± 10.4* 105.0 ± 11.1●	84.0 ± 7.5* 72.5 ± 8.2*	87.6 ± 9.3* 72.0 ± 10.1●		99.4 ± 0.5 98.5 ± 0.5
URPA	132.0 ± 16.8 110.1 ± 10.6●	69.1 ± 5.1 65.1 ± 5.3	92.0 ± 11.0* 80.0 ± 9.1●		99.4 ± 0.5 98.5 ± 0.5

En cada fila, los valores superiores corresponden a anestesia balanceada y los inferiores a TIVA.

*Diferencia estadísticamente significativa con el valor basal

●Diferencia estadística intergrupala.

TABLA 4

	CORTISOL	ADRENALINA	DOPAMINA	NORADRENALINA
BASAL	14.32 ± 2.92	77.0 ± 7.21	41.56 ± 3.20	670.8 ± 124.3
POSTINTUB	8.0 ± 3.48*	68.0 ± 5.47*	38.27 ± 2.1*	564.2 ± 130.5
POSTINCIS.	6.44 ± 3.22*	63.0 ± 4.58*	35.41 ± 3.5*	424.8 ± 116.0*
30 min.	4.48 ± 1.77	57.44 ± 9.6*	37.81 ± 5.06*	337.2 ± 98.3*
60 min	9.24 ± 5.32	68.26 ± 11.16	40.63 ± 2.19	560.0 ± 167.1*
POSTEXTUB	14.1 ± 7.43	70.0 ± 13.43	43.42 ± 9.31	591.2 ± 275.4
URPA	9.46 ± 3.39	71.26 ± 14.9	41.0 ± 11.51	601.6 ± 233.4

Las unidades de medida de los valores hormonales corresponden a picogramos/mililitro.

* Diferencia estadísticamente significativa con respecto al valor basal. ($p < 0.05$).

TABLA 5

	CORTISOL	ADRENALINA	DOPAMINA	NORADRENALINA
BASAL	14.40 ± 2.41	64.0 ± 10.95●	43.0 ± 1.09	497.5 ± 95.3●
POSTINTUB	21.35 ± 0.38●	76.51 ± 4.92*●	49.0 ± 2.19*●	597.5 ± 90.2*
POSTINCIS.	17.7 ± 2.0●	70.0 ± 2.19●	45.5 ± 4.92	548.0 ± 109.4*●
30 min.	14.6 ± 1.86●	63.0 ± 57.4●	39.0 ± 3.28	462.0 ± 80.3*●
60 min.	11.05 ± 1.58	63.0 ± 5.47	37.0 ± 2.19*	379.0 ± 120.0*●
POSTEXTUB	6.8 ± 0.2*●	48.53 ± 4.92*●	35.55 ± 1.64*●	256.0 ± 146.0*●
URPA	5.8 ± 0.32*	61.0 ± 0.0●	38.0 ± 1.09*	367.5 ± 156.4*●

Las determinaciones hormonales aparecen expresadas en picogramos/mililitro.

* Diferencia estadísticamente significativa con el valor basal.

● Diferencia estadística intergrupar. (Referido al mismo parámetro en el grupo anterior)

TABLA 6

	CORTISOL	ADRENALINA	DOPAMINA	NORADRENALINA	PROPOFOL
BASAL	15.1 ± 6.5	62.6 ± 2.5	37.0 ± 4.6	507.3 ± 81.1	0
1 min..	16.8 ± 5.1	68.4 ± 9.9	38.8 ± 3.8	640.6 ± 92.6*	11.76 ± 4.5
5 min.	14.7 ± 2.7	72.5 ± 3.5*	39.5 ± 0.7	629.2 ± 90.5 *	6.0 ± 3.9
Incisión	11.7 ± 2.4	66.6 ± 9.5	40.3 ± 5.7	577.3 ± 184.1	5.02 ± 3.2
30 min.	19.5 ± 2.5	68.0 ± 3.6	40.7 ± 3.5	464.0 ± 59.4	3.89 ± 2.85
60 min.	22.0 ± 4.6*	66.0 ± 3.5	37.7 ± 2.5	465.6 ± 18.8	3.7 ± 3.2
Extubac.	23.6 ± 5.6*	80.0 ± 7.5*	41.6 ± 6.7	635.3 ± 71.4*	2.9 ± 3.1
URPA	22.6 ± 7.9*	71.1 ± 4.3*	43.7 ± 3.1	562.7 ± 139.4	2.8 ± 0.9

Unidades de medida: Cortisol en mcg/dl;

Catecolaminas en pg/dl.

Propofol en mcg/ml.

* Diferencia estadísticamente significativa con el valor basal. (p < 0.05)

TABLA 7

	CORTISOL	ADRENALINA	DOPAMINA	NORADRENALINA	PROPOFOL
BASAL	15.2 ± 6.8	60.8 ± 1.4	39.3 ± 6.2	529.3 ± 29.6	0
1 min.	14.5 ± 3.6	58.6 ± 4.9●	39.6 ± 3.4	525.6 ± 26.9●	11.97 ± 4.2
5 min.	12.5 ± 7.1	61.9 ± 5.1●	38.2 ± 1.2	532.1 ± 18.7●	7.60 ± 3.3
Incisión	11.2 ± 0.9	58.3 ± 3.4●	40.1 ± 9.1	440.9 ± 27.4●	7.34 ± 3.8
30 min.	17.0 ± 4.4	66.2 ± 7.1	38.8 ± 4.3	430.4 ± 32.9	6.75 ± 4.1
60 min.	19.0 ± 9.9	63.5 ± 6.7	35.2 ± 7.1	460.4 ± 26.1	5.2 ± 4.4
Extubac.	22.1 ± 3.7*	77.2 ± 2.5*	40.9 ± 6.6	555.7 ± 49.2●	2.6 ± 1.9
URPA	20.5 ± 7.8	65.0 ± 3.6●	39.7 ± 2.8●	533.2 ± 14.9●	2.5 ± 0.1

Unidades de medida: Cortisol en mcg/ dl ,Catecolaminas en pg/d, Propofol en mcg/m

* Diferencia estadísticamente significativa con el valor basal. (P < 0.05).

●Diferencia estadísticamente significativa intergrupal.

(Referido a cada valor con el equivalente del grupo anterior.)

TABLA 8

	TAS (mm Hg)	TAD (mm Hg)	Fc (spm)	FeCo2 (mm Hg)	SpO2
BASAL	119 + 21.12 114 + 8.3	60 + 4.12 55 + 1.2	84 + 3.0 80 + 2.22		
1 Min.	118 + 15.0 110 + 12.23●	59 + 3.0 55 + 3.5	86 + 4.1 84 + 1.8	35.3 + 3.91 35.2 + 4.1	99.2 + 0.7 99.2 + 0.6
5 Min.	115 + 5.12 110 + 9.2	58 + 3.8 60 + 2.61	92 + 3.7 87 + 2.8	34.2 + 4.1 33.1 + 3.2	99.2 + 0.7 99.2 + 0.6
INCISIÓN	113 + 11.2 106 + 1.8 *●	61 + 4.3 53 + 2.8●	83 + 1.8 74 + 3.71●	29.3 + 2.51 29.5 + 1.61	99.2 + 0.7 99.2 + 0.6
30 Min.	122 + 9.51 120 + 7.2	67 + 7.7 * 60 + 7.1 *	88 + 6.71 79 + 2.5●	29.3 + 2.91 29.6 + 1.6	99.2 + 0.7 99.2 + 0.6
60 Min.	122 + 7.61 116 + 6.7	65 + 3.5 59 + 5.41	82 + 2.53 75 + 5.61	28.6 + 2.7 * 28.0 + 1.5 *	99.2 + 0.7 99.2 + 0.6
Extubac	124 + 9.2 120 + 6.1	67 + 1.3 * 61 + 2.4	90 + 1.6 85 + 2.1		99.4 + 1.5 99.4 + 1.4
URPA	120 + 9.9 120 + 3.71	62 + 7.5 60 + 4.21	92 + 3.92 * 92 + 1.4 *		99.4 + 0.5 99.4 + 0.5

En cada fila los valores superiores corresponden al primer tipo de infusión y los inferiores al segundo.* Diferencia estadísticamente significativa con el valor basal (TAS, TAD,Fc) y con el valor 5 min. (FeCo2 y SpO2). ●Diferencia estadística intergrupl

TABLA 9

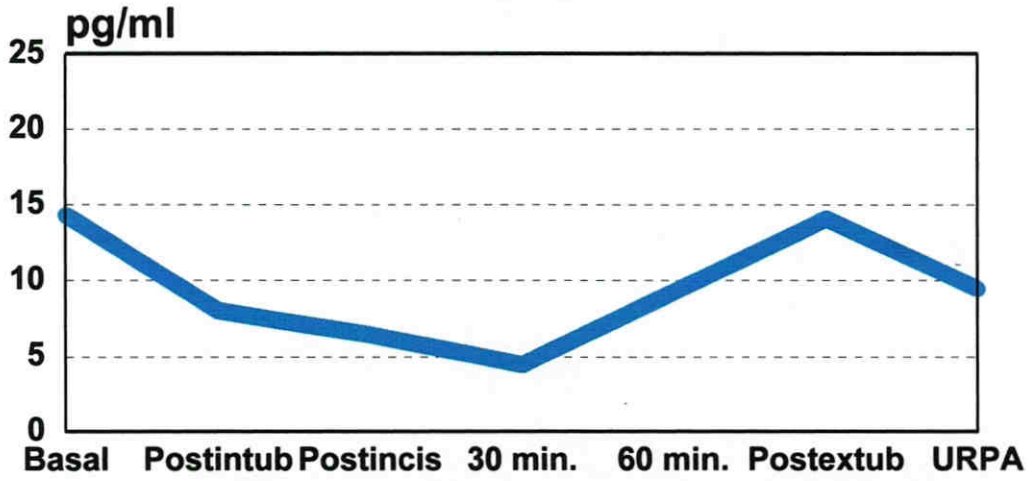
	<7	7-9	>9	TOTAL
INFUSIÓN 1	0 PACIENTES	0 PACIENTES	14 PACIENTES	14 PACIENTES
INFUSIÓN 2	0 PACIENTES	2 PACIENTES	12 PACIENTES	14 PACIENTES

Aplicación sobre los pacientes del estudio 2 del test de recuperación posanestésica de Navas et al (137). (Test de Aldrete modificado).

9. GRÁFICAS.

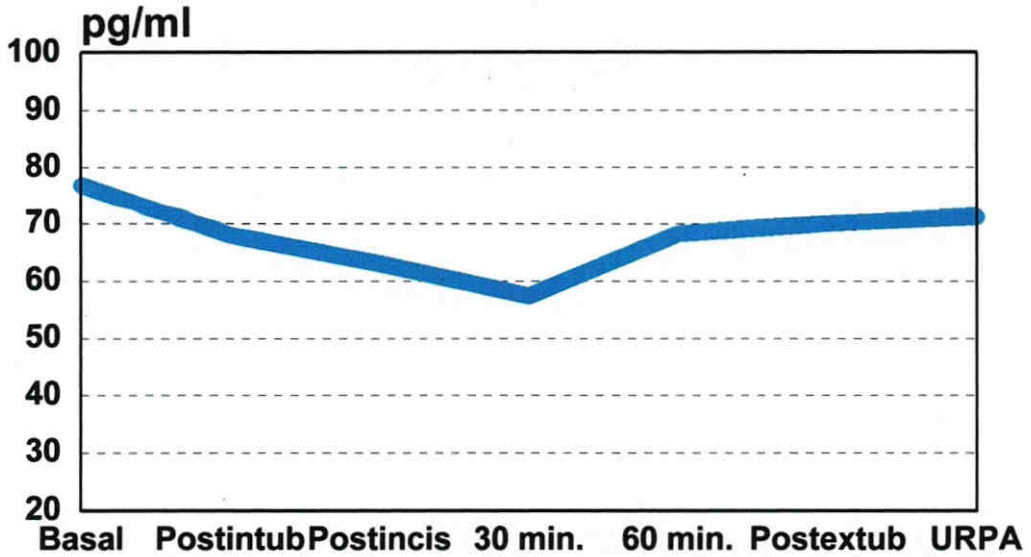
GRAFICA A

VALORES DE CORTISOL EN ANESTESIA
BALANCEADA



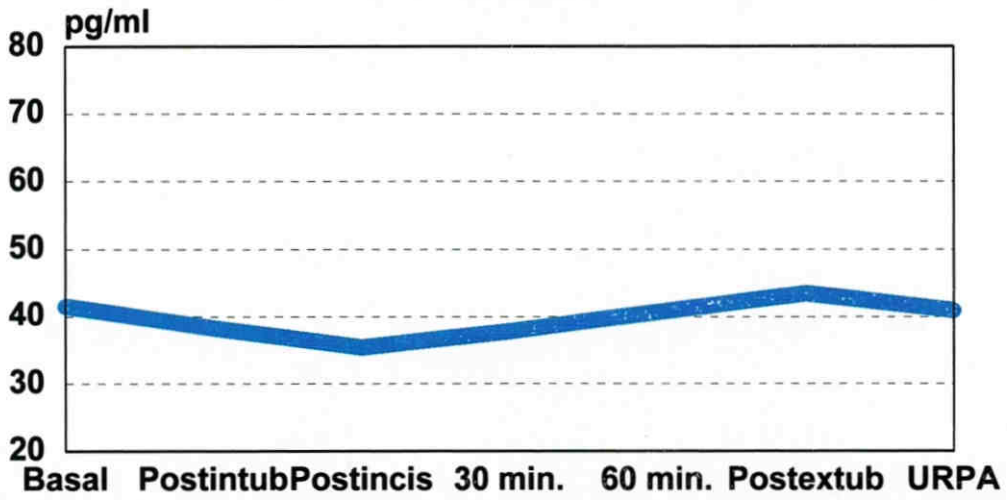
GRAFICA B

VALORES DE ADRENALINA EN ANESTESIA
BALANCEADA



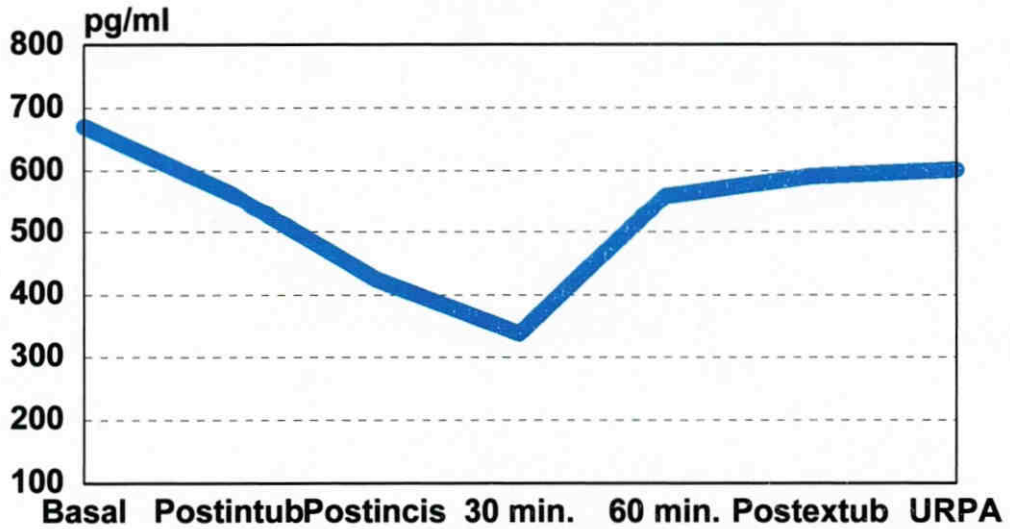
GRAFICA C

VALORES DE DOPAMINA EN ANESTESIA
BALANCEADA



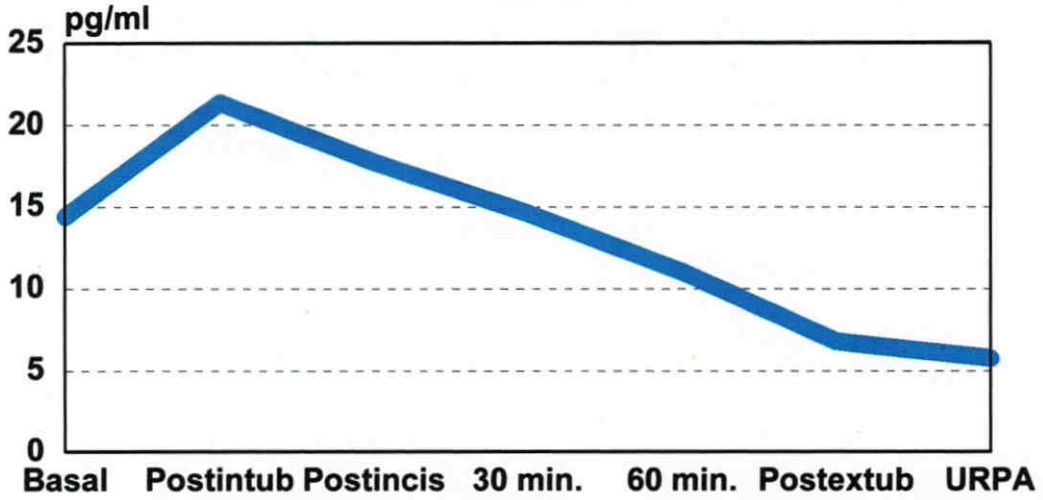
GRAFICA D

VALORES DE NORADRENALINA EN ANESTESIA
BALANCEADA



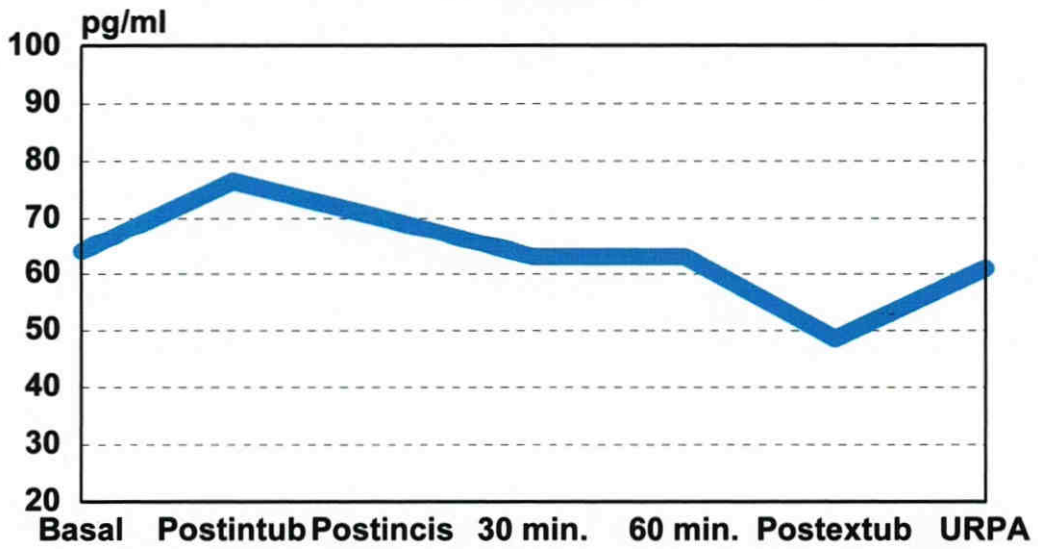
GRAFICA E

VALORES DE CORTISOL EN ANESTESIA
INTRAVENOSA



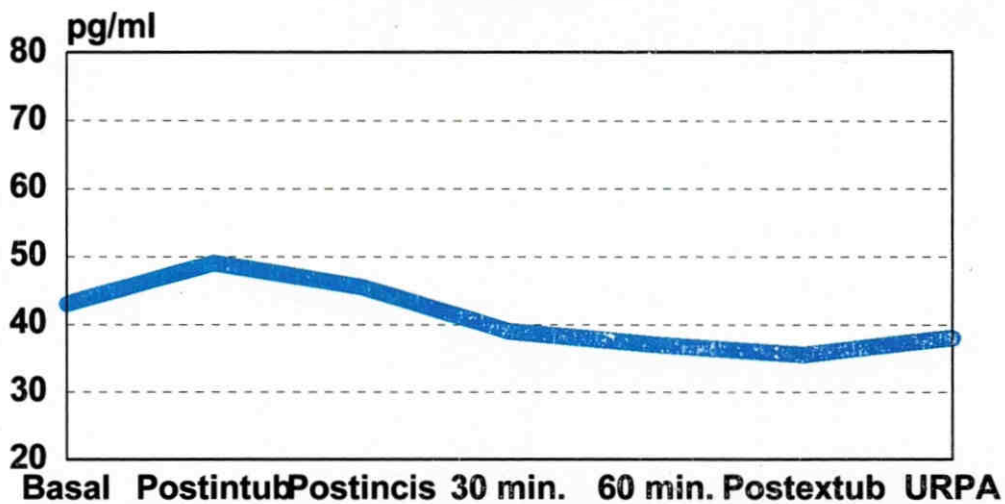
GRAFICA F

VALORES DE ADRENALINA EN ANESTESIA
INTRAVENOSA



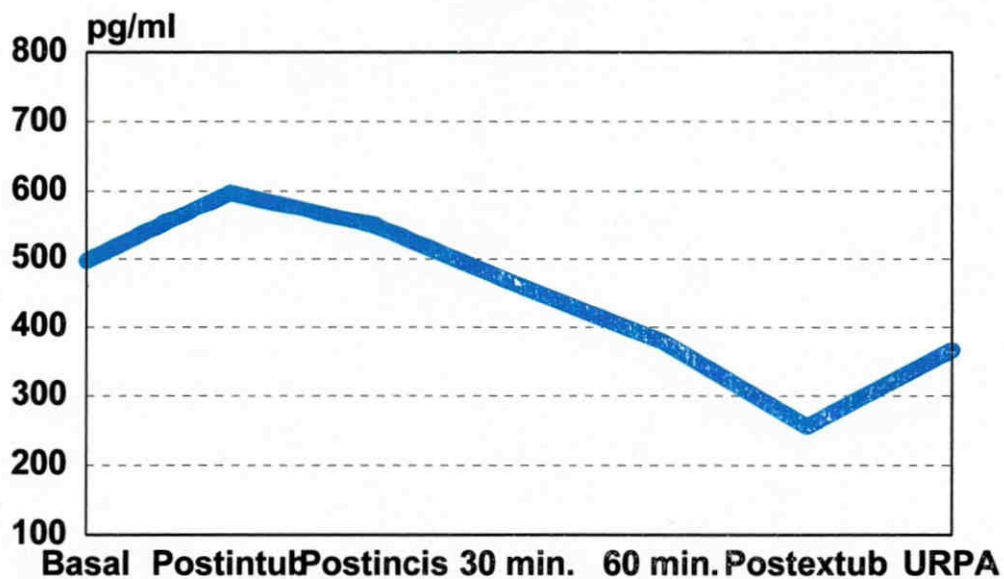
GRAFICA G

VALORAS DE DOPAMINA EN ANESTESIA
INTRAVENOSA



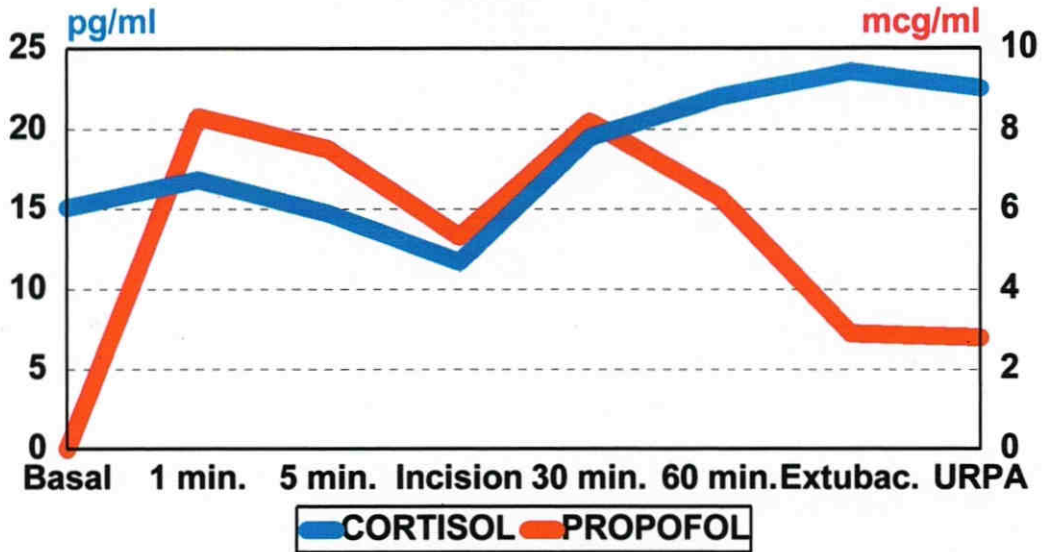
GRAFICA H

VALORES DE NORADRENALINA EN ANESTESIA
INTRAVENOSA



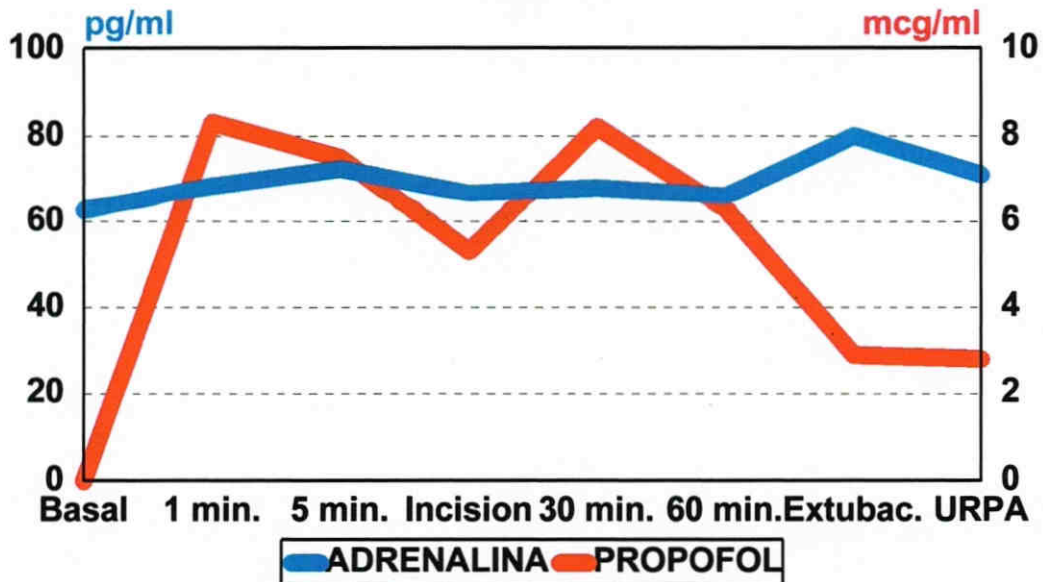
GRAFICA I

VALORES DE CORTISOL Y PROPOFOL EN INFUSION TIPO 1



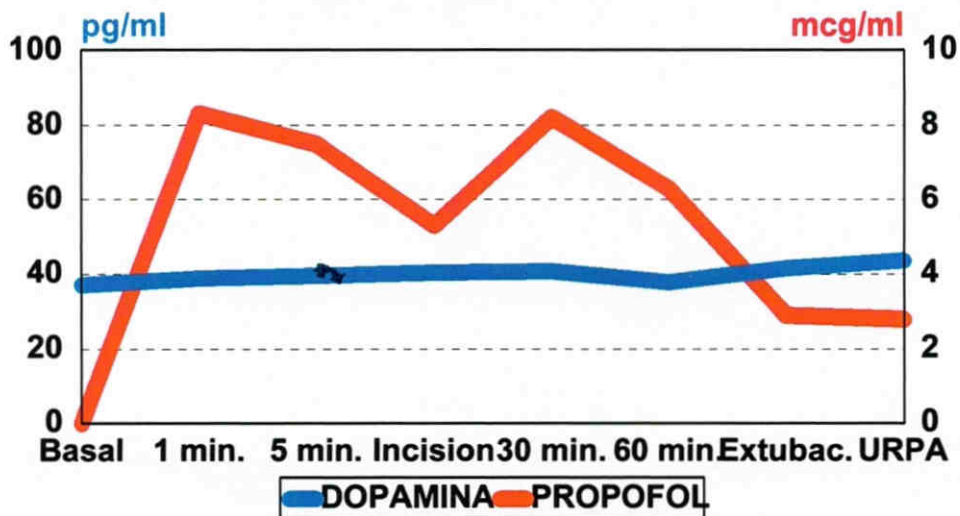
GRAFICA J

VALORES DE ADRENALINA Y PROPOFOL EN INFUSION TIPO 1



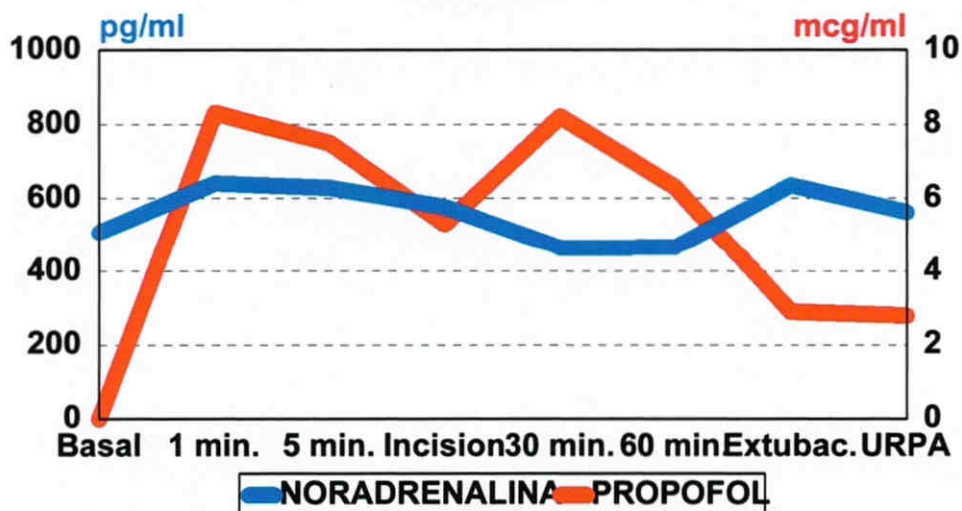
GRAFICA K

VALORES DE DOPAMINA Y PROPOFOL EN INFUSION TIPO 1



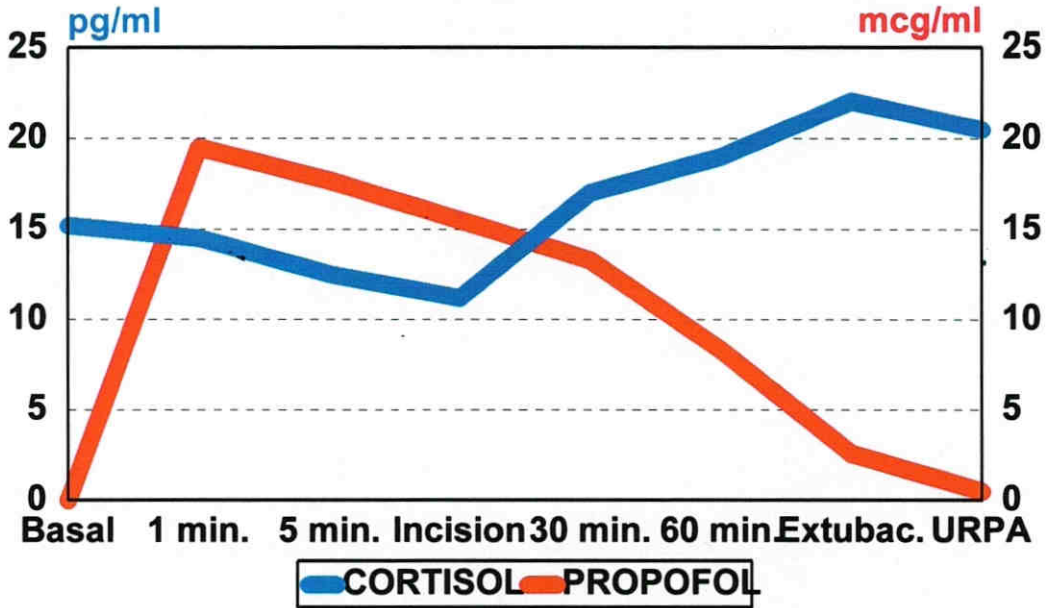
GRAFICA L

VALORES DE NORADRENALINA Y PROPOFOL EN INFUSION 1



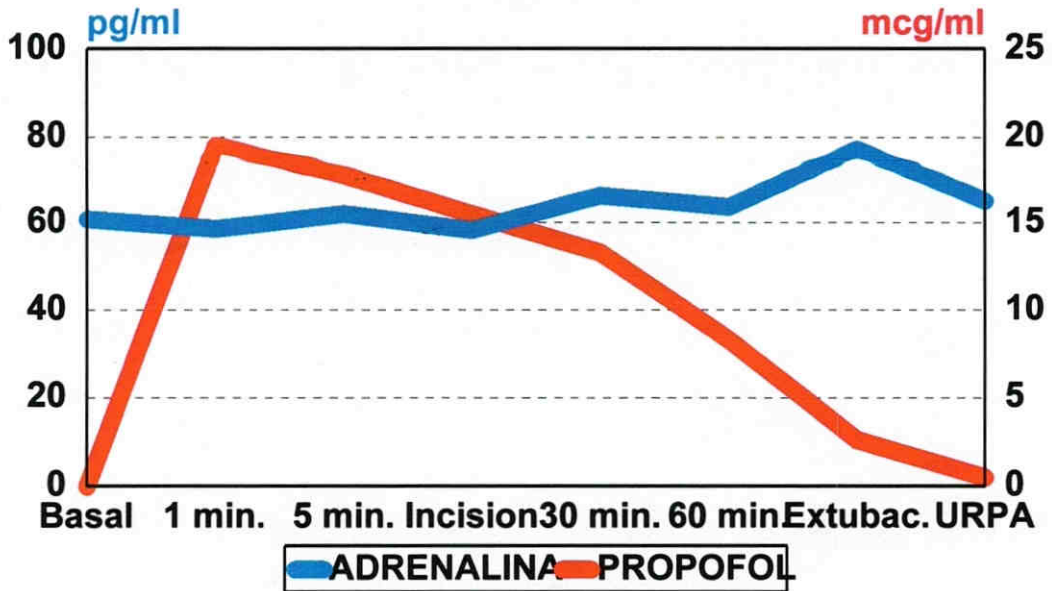
GRAFICA M

VALORES DE CORTISOL Y PROPOFOL EN INFUSION TIPO 2



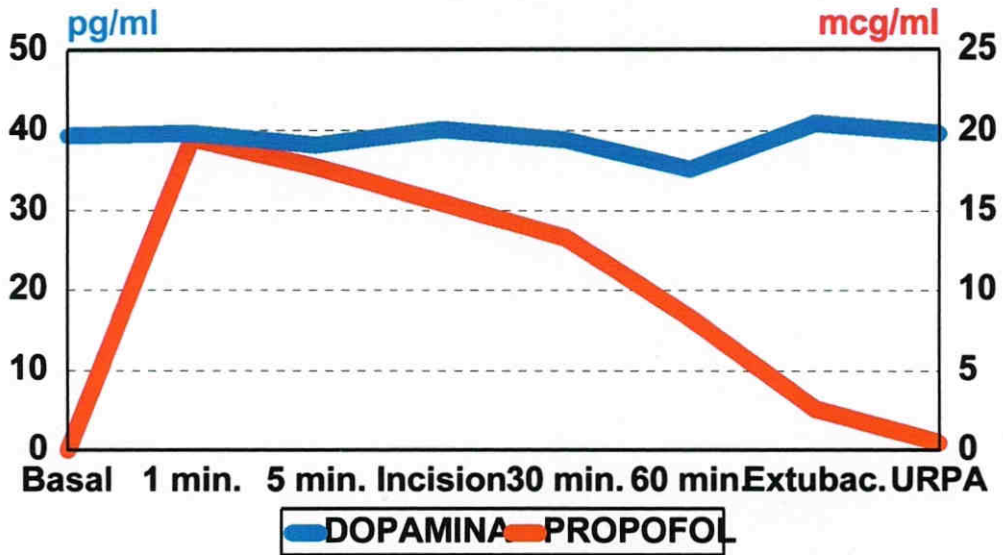
GRAFICA N

VALORES DE ADRENALINA Y CORTISOL EN INFUSION TIPO 2



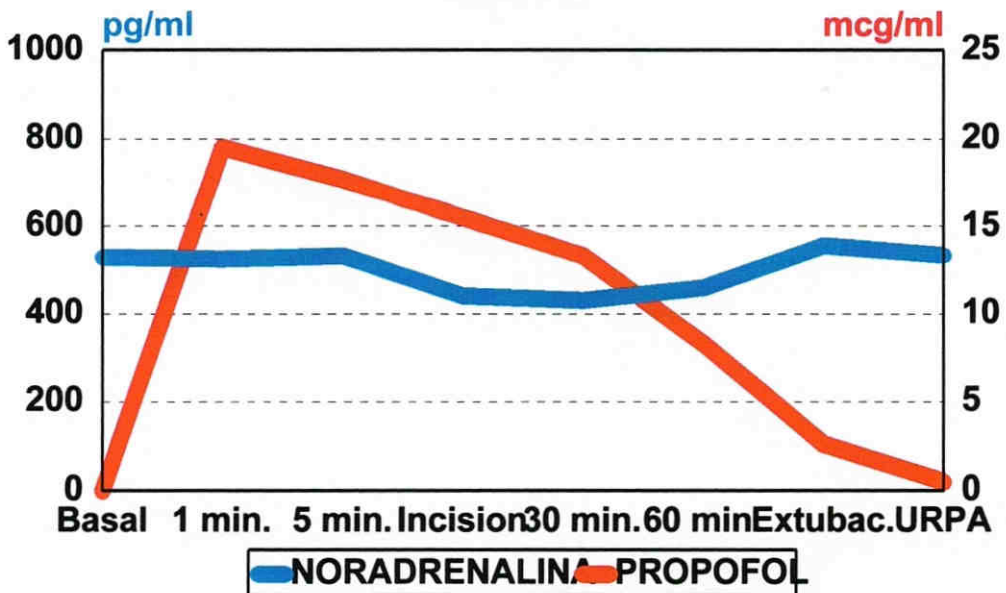
GRAFICA O

VALORES DE DOPAMINA Y PROPOFOL EN INFUSION TIPO 2



GRAFICA P

VALORES DE NORADRENALINA Y PROPOFOL EN INFUSION 2



10. CONCLUSIONES.

1. Con la infusión tipo 1, consistente en la aplicación de un bolo de 2.5 mg/Kg seguido inmediatamente de una infusión de 12 mg/kg/h, a los 10 minutos de 9 mg/kg/h y a los 10 minutos de 6 mg/kg/h que prosigue todo el mantenimiento, no se consiguen niveles adecuados de propofol, dentro del rango considerado por la mayoría de los autores, ni atenuar adecuadamente la respuesta al estrés.

2. Con la infusión teórica tipo 2, que hemos calculado según un algoritmo de trabajo descrito por J. Bailey, se consiguen niveles plasmáticos mas adecuados de propofol en la mayoría de las determinaciones, con mayor control de la respuesta hipotálamo-hipófiso-suprarrenal

3. Se debe ajustar la dosificación de 18.8, 17.6 y 7 mcg/ml obtenida, para conseguir niveles mas cercanos al modelo teórico entre 7 y 10 mcg/m

11. BIBLIOGRAFÍA.

1. Guyton AG. Sistema nervioso autónomo; médula suprarrenal. En : Tratado de fisiología médica 8ª edición. Barcelona. Editorial interamericana Mc Graw-Hill 1992: 879-891.
2. Lockhart R, Hamilton G, Fyfe F. Las glándulas suprarrenales. En: Anatomía humana. Barcelona, Editorial Interamericana, 1975: 486-487.
3. Wells S, Soybel D. Hipófisis y suprarrenales. En: Sabiston, Tratado de patología quirúrgica. Barcelona, Editorial Interamericana Mc Graw-Hill 1995, tomo I: 711-738.
4. Goldfien A. Enfermedades de la médula suprarrenal. En: Stein, Medicina interna. Barcelona, Salvat Editores, 1988, tomo II: 2041-2047.
5. Chernow B, Alexander R, Robert C, Smallridge R, Raleigh W, Cook D et al. Hormonal responses to graded surgical stress. Arch Intern Med 1987; 7:1273-1278.
6. Ganong WF. La médula y corteza suprarrenales. En : Fisiología médica. México: El manual moderno S.A., 1984: 298-324.
7. Gann D, Amaral J. Endocrine and metabolic responses to injury. En: Schwartz Principles of Surgery, fifth edition. Nueva York, Mc Graw Hill, 1989: 1-69.
8. Florez J, Armijo J.A., Mediavilla A. La transmisión adrenérgica. En : Compendio de farmacología humana. Ediciones Universidad de Navarra 1983: 117-126.

- 9 Hilsted J, Christensen NJ, Masbad S. Whole Body clearance of Norepinephrine: the significant of arterial sampling and surgical stress. J Clin Invest 1983; 71: 500-505.
10. Landsberg L, Young J. Fisiología y farmacología del sistema nervioso autónomo. En :Harrison, Principios de medicina interna. Barcelona, Mc Graw-Hill Interamericana; Tomo I: 488-501.
11. Williams G, Dluhy R. Enfermedades de la corteza suprarrenal..En :Harrison, Principios de medicina interna. Barcelona, Mc Graw-Hill Interamericana; Tomo II: 2312-2337.
- 12.Villardel- Latorre E. Enfermedades de las glándulas suprarrenales. En: Farreras, Medicina Interna, volumen II. Madrid, Hacourt Brace de España S.A. División Iberoamericana. Tomo II: 2116-2146.
- 13.Armijo M, Camacho F. Aspectos anatomofisiológicos cutáneos. Inmunología y Dermatología. En : Dermatología. Editorial Aula médica. 1988: 55-73.
14. Carrasco M.S, Castro Yuste C,. Fisiología de las glándulas tiroideas, paratiroides, suprarrenales y páncreas. En: Fisiología en anestesiología, Ediciones Zéneca Farma; 1996: 541-579.
15. Bertolini F, Gjonovich A, Sattin F, Lunghi F, Lungui M, Di Franco R.Modificazioni ormonali in corso di stress chirúrgico. Minerva anesthesiol 1992:
16. Chernow B, Anderson D.Endocrine responses to critical illness.. SeminResp Med 1985; 7: 1-10.

17. Gary P, Zaloga MD. Catecholamines in surgical and anesthetic stress. ClinAnesthesiol 1990; 1: 14-28.
18. Kehlet H. The stress response to anaesthesia and surgery: release mechanisms and modifying factors. Clin Anesthesiol 1984; 2: 315-339.
19. Kehlet H. Surgical stress: the role of pain and analgesia. Br J Anaesth 1989; 63: 189-195.
20. Udelsman R, Norton J, Jelenich S, Goldstern D, Marston W. Responses of the hypothalamic-adrenal and angiotensin axis during controlled surgical and anesthetic stress. J Clin Endocrinol Metab 1987; 64: 986-994.
21. Pera C. La respuesta biológica a la agresión accidental y quirúrgica. En: Pera C, editor. Tratado de cirugía. Barcelona: Salvat Ed; 1985: 55-62.
22. Roizen M. Implicaciones anestésicas de las enfermedades concurrentes. En : Miller R. Anestesia. Barcelona. Ediciones Doyma; 1993: 731-736.
23. Deegan R, He H, Wood A, Wood M. Effects of Anaesthesia on Norepinephrine kinetics. Anesthesiology 1991; 75: 481-488.
24. Hamberger B, Jarnberg PO, Plasma catecholamines during surgical stress: differences between

neurolept and enflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1983; 27: 307-310.

25. Albanese J, Martin C, Lacarelle B. Pharmacokinetics of long term Propofol infusions used for sedation in ICU patients. *Anesthesiology* 1990; 73: 214-217.

26. Bailie Gr, Cockshot ID, Glew R. Pharmacokinetics of Propofol during and after long term continuous infusion for maintenance of sedation in ICU patients. *Pharmacotherapy* 1989; 9: 150.

27. Beller JP, Pottecher T, Luguier A, Mangin P. Prolonged sedation with Propofol in ICU patients: recovery and blood concentrations changes during periodic interruptions in infusion. *Br J Anaesth* 1988; 61: 583-588.

28. Cockshott ID, Douglas EJ, Prys-Roberts C et al. The pharmacokinetics of Propofol during and after intravenous infusion in man. *European Journal of Anaesthesiology* 1990; 7: 266-275.

29. Gepts E, Joncheer K, Maes V, Sonck W, Camu F. Disposition kinetics of Propofol during alfentanil anaesthesia. *Anaesthesia* 1988; 43 (suppl): 8-13.

30. Gepts E, Camu F, Cockshott ID, Douglas EJ. Disposition of Propofol administered as constant rate intravenous infusion in humans. *Anaesth Analg* 1987; 66: 1256-1263.

31. Shafer A, Doze VA, Shafer SL, White PF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Propofol infusions during general anaesthesia. *Anesthesiology* 1988; 69: 348-356.

32. Morgan DJ, Campbell A, Cranckshaw DP. Pharmacokinetics of Propofol when given by intravenous infusion. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30: 144-148.
33. Miralles F, Robles E. Experiencias en España con Propofol como fármaco de inducción y mantenimiento anestésico. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1991; 38: 143-145.
34. White PF. Clinical uses of intravenous anesthetic and analgesic infusions. *Anaesth Analg* 1989; 68: 161-171.
35. Kenny G, White M, Taylor I. Total intravenous anaesthesia. The infusion concept. *Acta anesthesiol* 1991; 35: 76-78.
36. Roberts FL, Dixon J, Lewis GT, Tackley RM, Prys- Roberts C. Induction and maintenance of Propofol anaesthesia. A manual infusion scheme. *Anaesthesia* 1988; 43 (suppl): 14-17.
37. Heath PJ, Kennedy DJ, Ogg TW, Dunling C, Gilks WR. Which intravenous agent for day surgery?. A comparison of Propofol, Thiopentone, Methohexitone and Etomidato. *Anaesthesia* 1988; 43: 365-368.
38. Younberg JA, Texidor MS, Smith DE. A comparison of induction and maintenance of anaesthesia with Propofol to induction with Thiopental and maintenance with Isoflurane. *Anaesthesia* 1987; 42: 815-823.

39. Calvo R. Farmacología del Propofol en diferentes situaciones farmacológicas y terapéuticas. Actualizaciones en Anestesiología y Reanimación. 1994; 4: 9-20.
40. Glen Jb, Hunter SC. The pharmacology of an emulsion formulation ICI 35868. Br J Anaesth 1991; 46: 59-61.
41. Mc Cleane G, Fogarty DF, Wetters CH. Factors that influence the induction dose of Propofol. Anaesthesia 1991; 46: 59-61.
42. Grounds RM, Twiglet AJ, Carli F, Withwan JG, Morgan M. The haemodynamics effects of intravenous induction. Comparison of the effects of Thiopentone and Propofol Anaesthesia 1985; 40: 735-740.
43. Langley MS, Heel Rc. Propofol: a review of its pharmacokinetics properties and use as intravenous anesthetic. Drugs 1988; 35: 334-372.
44. Rutberg H, Hakanson E, Anderberg B. Extrahepatic metabolism of Propofol in man during the anhepatic phase of orthotopic liver transplantation. Br J Anaesth 1992; 68: 183-186.
45. Shafer A, Dozer VA, Shafer S, White PF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Propofol during general anaesthesia. Anesthesiology 1988; 69: 348-356.

46. Wessen A, Persson P, Nilson A, Hatvig P. Concentrations effects relationships of Propofol after total intravenous anaesthesia. *Anaesth Analg* 1993; 7: 1000-1007.
47. Sebel PS, Lowdon JD. Propofol: a new intravenous anesthetic. *Anesthesiology* 1989; 71: 260-277.
48. Doze VA, Shafer A, White PE. Propofol blood concentrations required to supplement nitrous oxide anaesthesia. *Anaesth Analg* 1988; 67: 551.
49. Katarin BK, Ved SA, Nicodemus HF, Hoy GR, Lea D, Duboys M. The pharmacokinetics of Propofol in children using three different data analysis approaches. *Anesthesiology* 1994; 80: 104-122.
50. Dundee JW. Total intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth* 1978; 50: 89-90.
51. Gold M, De Crosta D, Rizzuto D, Benhamari R, Ramanathan S. The effect of lumbar epidural and general anaesthesia on plasma catecholamines during abdominal aortic aneurysm repair. *Anaesth Analg* 1994; 78: 225-234.
52. Breslow M, Parker S, Frank S, Nonis E, Yates H, Raff H. Determinants of catecholamines and Cortisol responses to lower extremity vascularization. *Anesthesiology* 1993; 79: 1202-1209.
53. Yeager MP, Glass DD, Neff RK. Epidural anaesthesia and analgesia in high risk surgical

patients. *Anesthesiology* 1987; 66: 729-736.

54. Stevens R, Artuso JD, Kao TC, Lee WJ, Spitzel L. Changes in human plasma catecholamine concentrations depend on the level of the block. *Anesthesiology* 1991; 74: 1029-1034.

55. Blichert-Toff M, Christiansen C, Enquist A et al. Comparison of pituitary-adrenocortical response to hypoglycaemia and surgery. *Acta Anesthesiol Scand* 1989; 23-103-106.

56. Ecoffey C, Edouard A, Bruszcynski W, Taly E, Samii K. Effects of epidural anaesthesia on catecholamines, serin activity and Vasopresin changes induced by tilt elderly men. *Anesthesiology* 1991; 74: 1029-1034.

57. Peters J, Kutkuhn B, Medert H, Schlaghecke R, Schuettler J, Arndt J,. Sympathetic blockade by epidural anesthesia attenuates the cardiovascular response to severe hypoxemia. *Anesthesiology* 1990; 72: 133-134.

58. Marrian GR, Watcher K. Algorithms for the study of the episodic hormone secretion. *Am J Physiol* 1982; 243: E 310.

59. Naito Y, Tanai S, Shingu K, Shindo K, Matsui T, Segawa M et al. Responses of plasma adrenocorticotrope hormone, Cortisol and cytokines during and after abdominal surgery. *Anesthesiology* 1992; 77: 426-431.

60. Naito Y, Fukata J, Tanai S, Seo N, Nakai Y, Mori K et al. Biphasic changes in hypothalamo-pituitary-adrenal function during the early recovery period after major abdominal surgery. *J Clin Endocrinol Metabol* 1991; 73: 111-117.
61. Weissmann C. The metabolic response to stress: an overview and update. *Anesthesiology* 1990; 73: 308-327.
62. Lindgren L, Yki-Hankala A, Randell T, Kinela M, Scheinin M, Kevonem PJ. Haemodynamic and catecholamine responses to induction of anaesthesia and tracheal intubation: comparison between Propofol and Thiopentone. *Br J Anaesth* 1993; 70: 306-310.
63. Derbyshire DR, Fell D, Chmielewski A, Achola K, Smith G. Plasma catecholamines responses to tracheal intubation. *Br J Anaesth* 1983; 55: 855-858.
64. Fairfield JE, Dritsas A, Beale RJ. Haemodynamics effects of Propofol: induction with 2.5 mg/kg. *Br J Anaesth* 1991; 67: 618-620.
65. Prys-Roberts C. Anaesthesia and hypertension. *Br J Anaesth* 1984; 56: 711-724.
66. Clays MA, Gepts E, Camu F. Haemodynamics changes during anaesthesia induced and maintained with Propofol. *Br J Anaesth* 1988; 60: 3-9.
67. Neira F, Ortega JL, Belhadji I, Carrasco MS. Modificaciones de niveles de catecolaminas en la

anestesia total intravenosa con Propofol y Alfentanilo en las colecistectomías no laparoscópicas.

Rev Esp Anesthesiol Reanim 1993; 40 Suppl 1 pp 61. Abs XXI congreso de la SEDAR.

68. Muriel Villoria C, Zaballos A, Sánchez E, Santos J, Vicente JL. Efectos del Tiopental y Propofol sobre la actividad T supresora linfocitaria y la liberación de Noradrenalina. Rev Esp Anesthesiol Reanim 1991; 38: 305-308.

69. Navas E, Baena J, Luís Navarro JC, Cordero JM, Bello R, Gutiérrez Crespo A. Respuesta adrenérgica durante la anestesia general con Propofol como agente d mantenimiento. Rev Esp Anesthesiol Reanim 1995; 42: 28-31.

70. Fahmy NR, Alkhouli HM, Hefford I, Caliguri E, Durkin T. Haemodynamic, Hystamine release and plasma catecholamines following anesthetic induction with Diprivan or Thiopental. Anesthesiology 1986; 65: 360.

71. Polo Garvin A, García Sánchez MJ, Almazán A. Valoración de la respuesta hemodinámica y endocrino metabólica a la intubación traqueal en pacientes anestesiados con Tiopental o Propofol. Rev Esp Anesthesiol Reanim 1993; 40: 344-348.

72. Planas Roca A, Lara Tamayo JL. Propofol en anestesia total intravenosa. Act Anest Reanim 1994. Suppl 1, vol 4: 21-26.

73. Calvo R. Farmacología del Propofol en diferentes situaciones fisiopatológicas y terapéuticas. *Act Anest Reanim* 1994; Supl 1. Vol 4: 3-14.
74. Roigé J, Bosch C, Gancedo V, Martínez Bayón M, Bermejo B, Cabarrocas E. Estudio comparativo de eficacia y tolerancia de Propofol con Tiopental en la inducción y en la perfusión continua con la neuroleptoanalgesia. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1991; 38: 156-161.
75. Miralles FS, Robles E, Moreno J, Iranzo J, Sánchez Ortega JL, López Rodríguez F. Perfusión intravenosa de 2-6 diisopropilfenol en el mantenimiento de anestesia de urgencias. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1991; 38: 162-166.
76. O'Flaherty D, Farcsi J, Catania A, Krishan S, Giesecke AH, Lipton JM. Total intravenous anaesthesia with Propofol profoundly inhibits Cortisol response to stress. *Anaesth Analg* 1992; 74(suppl): 223.
77. Hassan G, Founde A. Haemodynamics responses to laryngoscopy with endotracheal intubation. *Acta Anesthesiol Scand* 1991; 35: 442-447.
78. O'Flaherty D, Farcsi J, Catania A, Krishan S, Giesecke AH, Lipton M. Differential effects of total intravenous anaesthesia vs inhalational anaesthesia on neuroendocrine and immune reactions during standardized surgical stress. Abstracts of the 4th meeting of the European Anaesthesia Research Group, Strasbourg *Eur J Anesthesiol* 1991; 8: 498.

79. Fahmy N, Matta E, Charachaflich J, Almaz Mg, Carr DB. Circulatory and adrenocortical effects of Propofol infusion. A comparison with Enflurane anaesthesia. *Anesthesiology* 1989; 71(3a) Abs A 247. Annual meeting of the ASA. New Orleans 1989.
80. Fragen R, Weiss H, Molteni A. The effect of Propofol on adrenocortical steroidogenesis. A comparative study with Etomidate and Thiopental. *Anesthesiology* 1987; 66: 839-842.
81. Marana E, Maussier ML, Steffanell A, Arpino I, Veccia R, Dintandi M. Perioperative neuroendocrine response: anaesthesia with Propofol. *Acta Anesth Italica*. 1990; 41: 225-230.
82. Wolfs C. Propofol combined with Peridural analgesia for sedation in postabdominal surgery patients. *Journal of drugs development* 1989; 2(suppl): 49-51.
83. Giudice G, Tomassini G, Baggiani A, Miroja G. Endocrine changes during surgical stress: a comparison of two techniques. *Acta Anesth Itálica*. 1991; 42: 279-287.
84. Vernon J, Sebel P. Memory and awareness in anaesthesia. *Seminars in anesthesia* 1993; vol XII: 123-131.
85. Ghoneim MM, Block RI. Learning and consciousness during general anesthesia. *Anesthesiology* 1992; 76: 279-305.
86. Block RI, Ghoneim MM, Sum Ping ST. Human learning during general anesthesia and surgery.

Br J Anaesth 1991; 66: 170-178.

87. Prys-Roberts C. Anaesthesia: A practical or impractical construct?. Br J Anaesth 1987; 59: 1341-1345.

88. Santa Ursula JA, Muñoz Mingarro J, Ortiz Salazar. Inconvenientes de las técnicas intravenosas totales. Act Anest Reanim 1993. Vol 3 n°4: 161-177.

89. Wagner IG. A safe method of rapidly achieving plasma concentrations plateaus. Clin Pharmacol Ther 1974; 16: 691.

90. Shafer SL, Siegel LC, Cooke JE, Scott JC. Testing computer controlled infusion pumps by simulation. Anesthesiology 1988; 68: 261-266.

91. Roizen MF, Horrigan FW, Frazer BM. Anesthetic dosis blocking adrenergic stress and cardiovascular responses to incision MAC BAR. Anesthesiology 1981; 54: 390-398.

92. Sear JW, Foex P. ¿ Constituye Propofol el anestésico ideal de los 90?. Rev Esp Anesthesiol Reanim 1991; 38: 139-140.

93. Carrasco MS, Segura D, Marengo ML, Martín ML. Propofol. Un agente anestésico iv nuevo. Rev Esp Anesthesiol Resanim 1991; 38: 173-181.

94. Prys-Roberts C, Higg CC. Farmacocinética de los anestésicos. El manual moderno 1986.
95. Shafer SL, Variel JR, Ariz N, Scott JC. The performance of pharmacokinetics parameters derived from a computer controlled infusion pump. *Anesthesiology* 1988; 69: A 460.
96. Russell Jf. Comparison of weakfulness with two anesthetic regimens, total intravenous, balanced anesthesia. *Br J Anaesth* 1986; 58: 965-968.
97. Cullen DJ. Profundidad de anestesia y CAM. *Anestesia*. Barcelona. Doyma 1988. Cap 17.
98. Griffiths. Awareness and memory in anesthetized patients. *Br J Anaesth* 1990;65: 603-606.
99. Browne B, Prys-Roberts C, Wolf R. Propofol and Alfentanil in children: infusion technique and dose requirements for total iv anaesthesia. *Br J Anaesth* 1992; 69: 570-576.
100. Farling PA, Johnston JR, Coppel DL. Propofol infusions for sedation of patients with head injury in intensive care. *Anaesthesia* 1989; 44: 222-226.
101. Ebling WF, Lee E, Stanski DR. Understanding pharmacokinetics and pharmacodynamics through computer simulation. *Anesthesiology* 1990; 72: 650-658.
102. Huges M, Peters SA, Glass P. Context-sensitive half time in multicompartmental pharmacokinetics models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992;76: 334-341.

103. Sjafer SL, Stanski DR. Improving the clinical utility of anesthetic drug pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1992; 76: 327-330.
104. White M, Kenny GN. Intravenous Propofol anaesthesia using a computerized infusion. *Anaesthesia* 1990;45: 204-209.
105. Schmliden H, Schuttler J, Stockhel H. Pharmacokinetics as applied to total intravenous anaesthesia: theoretical considerations. *Anaesthesia* 1983; 38: 51-52.
106. Stokes DN, Hutton P. Rate dependent induction phenomena with Propofol: implications for the relative potency of intravenous anaesthetics. *Anaesth Analg* 1991; 72: 578-583.
107. Schuttler J, Kloos S, Scwilden H, Stoeckel H. Total intravenous anaesthesia with Propofol and Alfentanil by computer assisted infusion. *Anaesthesia* 1988.; 43 (suppy): 2-7.
108. Rolly G, Versichelen L, Huyghe L, Mungroop H. Effect of speed of injection on induction of anaesthesia using Propofol. *Br J Anaesth* 1985; 57: 743-746.
109. Walker D, Herschman Z. Response to surgical stress following thoracic epidural anaesthesia. *Anesthesiology* 1993; 78:790.
110. Norman J. One compartment kinnetics. *Br J Anaesth* 1992; 69: 387-396.

111. Hull Cj. Symbols for compartmental models. *Br J Anaesth* 1979; 51: 815-817.
112. Harrison Mj. Prediction of infusion rates: computer study. *Br J Anaesth* 1990;64: 283-286.
113. Bailey J. A technique for approximately maintaining constant plasma levels of intravenous drugs. *Anesthesiology* 1993; 78: 116-123.
114. Prys-Roberts C. Focus on infusion. *Intravenous anaesthesia*. London. *Current Medical Literature*. 1991,
115. Richards MJ, Skues MA, Jarvis AP, Prys-Roberts C. Total iv anaesthesia with Propofol and Alfentanil: dose requirements for Propofol and the effect of premedication with Clonidine. *Br J Anaesth* 1990; 65: 157-163.
116. Maitre PO, Shafer SL. A single pocket calculator approach to predict anaesthesia anesthetic drugs concentrations from pharmacokinetics data. *Anesthesiology* 1990; 73: 332-336.
117. Kehlet H. Response to surgical stress following thoracic epidural anesthesia II. *Anesthesiology* 1993; 78: 790-791. (Letter).
118. Raemer D, Buschmann A, Varvel J, Philip B, Johnson M, Steven D et al. The prospective use of population pharmacokinetics in a computer-driven infusion for Alfentanil. *Anesthesiology* 1990; 73: 66-72.

119. Nakamura T, Tadashi H, Takasaki I, Mayumi H. Metabolic and endocrine responses to surgery during caudal anesthesia in children. *Can J Anaesth* 1991; 34: 334-338.
120. Leslie K, Cranckshaw DP. Potency of Propofol for loss of consciousness after a single dose. *Br J Anaesth* 1990; 734-736.
122. Haceaux C, Tisserant D, Vespignani H, Hummer-siegel M, Kuwang Ming U. Retentissement électroencephalographique de l'anesthésia au Propofol. *Ann Fr Anesth Réanim* 1897; 6: 261-266.
123. Herregods L, Rolly G, Versichelen L, Poseel MT. Propofol combined with N₂O for induction and maintenance of anaesthesia. *Anaesthesia* 1987; 42: 360-365.
124. Simons PJ, Cockshot ID, Douglas EJ, Gordon EA, Hopkius K, Rouland M. Disposition in male volunteers of a subanesthetic intravenous dose of an oil in water emulsion of 14 C-Propofol. *Xenobiótica* 1988; 18: 429-440.
125. Ramanathan J, Jaya I, Coleman F, Phyllis J, Sibai M, Baha T. Anesthetic modifications of haemodynamics and neuroendocrine stress responses to cesarean delivery in woman with severe preeclampsia. *Anaesth Analg* 1991; 73: 336-342.
126. Wolf A, Eynes R, Laussen P, Edwards J, Stanley I, Rowe P et al. Effects of extradural

analgesia on stress response to abdominal surgery in infants. *Br J Anaesth* 1993; 70: 34-38.

127. Gelman I, Simon P. General vs Regional anaesthesia for peripheral vascular surgery; Is the problem solved?. *Anesthesiology* 1993; 79: 456-461.

128. Furuya S, Kohjoro N, Shimizu A, Reiju S, Hirabashi K, Yoshihiro M. Stress hormone responses to major intraabdominal surgery during and immediately after Sevofflurane-N20 anaesthesia in elderly patients. *Can J Anaesth* 1993; 40: 134-139.

129. Monk T, Mueller M, White PF. Treatment of stress response during balanced anaesthesia . Comparative effects of Isoflurane, Alfentanil and Trimetaphan. *Anesthesiology* 1992; 76: 334-339.

130. Giesecke K, Klingstedt C, Ljungquist O, Hagenfeldt L. The modifying influence of anaesthesia on postoperative protein metabolism *Br J Anaesth* 1994; 72: 645-652.

131. Lamb K, James M, Jarichi PK. The laryngeal mask airway for intraocular surgery: effects on intraocular pressure and stress response. *Br J Anaesth* 1992; 69: 534-539.

132. Rademaker B, Ringers J, Odoom J, Wit L, Kalman C, Oosting J. Pulmonary function and stress response after laparoscopic cholecistectomy: comparison with subcostal incision and influence of thoracic epidural analgesia. *Anaesth Analg* 1992; 75: 349-355.

133. Stevens R, Beardsley D, White L, Kao T, Gaytt R, Holman S. Does spinal anaesthesia result in

a more complete sympathetic block than from epidural anaesthesia?. *Anesthesiology* 1995; 82: 714-719.

134. Frank S, Higgins M, Breslow MJ, Fleisher L, German R, Sitzman J. The catecholamin, Cortisol and haemodynamic responses to mild peroperative hypothermia: a randomized clinical trial. *Anesthesiology* 1995; 82: 746-753.

135. Weinger M, Partridge B, HayerR, Mirow A, Brown M. Prevention of the cardiovascular and neuroendocrine response to electroconvulsive therapy: effects of pretreatment regimen on catecholamines, ACTH, Vasopressin and Cortisol. *Anaesth Analg* 1991; 73: 546-552.

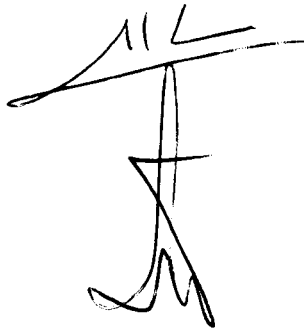
136. Laycock G, Mitchell I, Paton R, Donaghey S, Logan R, Morton N. EEG burst suppression with Propofol during CP by pass in children: a study of the haemodynamic, Metabolic and endocrine effects. *Br J Anaesth* 1992; 96: 435-439.

137. Navas E, Federero F, Cordero J.M., Merino MA, Puente J.J. Pérez Ramírez C, Cruz Pérez ..Cayuela A.. Validación de un índice de recuperación anestésica. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 1996; 43: 53-58.

VICTOR M. CASTILLO DE MUJERAS
NIVELES DE COORDINACION Y CONTROL
EN MOVIMIENTO BALANCEADO Y TILO

SOBRESALTE "CON CAJON"

POU UNIFORMIDAD
12



FEBILELO

