

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN ANESTESIOLOGÍA
HOSPITAL MILITAR DR.: “CARLOS ARVELO”

**RESPUESTA HEMODINAMICA, LEUCOCITARIA Y MARCADORES
SISTÉMICOS DE ESTRÉS EN LA ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA MANUAL
VERSUS ANESTESIA GENERAL INHALATORIA**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en
Anestesiología

Morón Chacín Leonela del Mar

Peña Peamo Sara Florangel

Tutor: Pedro Enrique Angulo Lobo

Caracas, 10 de octubre de 2016.

Pedro Enrique Angulo Lobo

Tutor

Salas Espinoza Ildemaro

Director del Curso

Marín Carlos José

Coordinador del Programa

Douglas Angulo Herrera

Asesor Estadístico

DEDICATORIA

Yaneth, sé que esto es nada para lo que te mereces, citando tus palabras: ***“Todas las adversidades que hemos pasado, las viviría mil veces, ¿sabes por qué Sara?, porque al verte, sé que todo, ha valido la pena”***, Gracias mamá... Te amo.

José, eres el mejor padre de todos... Gracias por tantos sacrificios... Te amo.

Ysabel, eres simplemente la más valiente de todas, gracias por ser tan fuerte... y por ser mi hermana gemela (14/09/15).

María Patricia y Leonela, gracias por todo... más que amigas, unas verdaderas hermanas que la vida me ha regalado...

Dios, un día te pedí todo en la vida y me disté la vida nuevamente para tenerlo todo (14/09/15), gracias por esta nueva oportunidad.

Sara Florangel Peña Peamo

DEDICATORIA

A Dios por ser mi roca fuerte y mi sustento en el momento de desfallecer, por brindarme su mano y demostrarme que he llegado hasta aquí gracias a Él.

A mis familiares; mis padres León Morón y Maribel Chacín, y hermano León E Morón por apoyarme y brindarme sus más sabios consejos en todo camino académico que he decidido emprender, mi pilar fundamental.

A mi tía Gladis Chacín porque ha sido instrumento de inspiración, de lucha y perseverancia en este camino de difícil de andar

A mi compañera y amiga Sara Peña, porque agradezco a nuestro Señor por cada día de tu vida y porque hoy estamos aquí por ti.

Leonela del Mar Morón Chacín

INDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	7
MÉTODOS	23
RESULTADOS	28
DISCUSIÓN	30
REFERENCIAS	35
ANEXOS	38

RESUMEN

Respuesta hemodinámica, leucocitaria y marcadores sistémicos de estrés en la anestesia total intravenosa manual versus anestesia general inhalatoria.

Morón Chacín Leonela del Mar, C.I.: 18.156.975. Sexo: Femenino, E-mail: Delmar444@hotmail.com . Telf: 0412-2802261/0212-2435456. Dirección: La Urbina, Calle 12-1, Residencia Caracas, Apart. 11. Curso de Especialización en Anestesiología.

Peña Peamo Sara Florangel, C.I.: 18.204.676. Sexo: Femenino, E-mail: saraonlive@hotmail.com . Telef: 0412-9748422/0212-4428453. Dirección: Montalbán I, Calle 1. Edificio Thamara. Apart. 32. Curso de Especialización en Anestesiología.

Tutor: Pedro Enrique Angulo Lobo. C.I.: 7.421.574. Sexo: Masculino, E-mail: pedroangulolobo@gmail.com. Telf.: 0414-9009365/ 0212-9797638. Dirección: Av. Río Paragua, Conjunto Residencial Prado Humboldt 1. Edif. Cují. Piso 7. Prados del Este. Especialista en Anestesiología

RESUMEN: Objetivo: Evaluar la respuesta hemodinámica, leucocitaria y marcadores sistémicos de estrés en pacientes sometidos a anestesia total intravenosa manual con sistemas de gravedad, utilizando fentanil y propofol versus anestesia general inhalatoria pura con sevoflurane. **Métodos:** Se realizó un estudio de tipo clínico, descriptivo, unicentrico y prospectivo, en el Hospital Militar Dr.: “Carlos Arvelo”, periodo febrero- junio de 2016. **Resultados:** El grupo I mostro pocas variaciones en cuanto a la respuesta hemodinámica en relación al grupo II. La glicemia en el grupo I, mantuvo sus valores desde el inicio hasta la culminación de la intervención, en el grupo II se observó un incremento de los mismos. El cortisol en el grupo I tuvo valores promedios al inicio de $10,2 \pm 2,5$ mcg/dl y al culminar de $9,6 \pm 1,9$ mcg/dl. En el grupo II hubo elevación considerable con respecto a los valores iniciales. El recuento leucocitario en el grupo I, mantuvo valores similares, en todas las líneas celulares. En el grupo II el recuento leucocitario mostro un descenso importante. **Conclusiones:** La anestesia total intravenosa bloquea efectivamente la respuesta hemodinámica, leucocitaria y los marcadores sistémicos de estrés generados por el trauma quirúrgico.

PALABRAS CLAVE: Estrés, TIVA, anestesia general inhalatoria, sevoflurane.

ABSTRACT: SUMMARY: Objective: To evaluate the hemodynamic response, leukocyte and systemic stress markers in patients undergoing total intravenous anesthesia manual gravity systems using fentanyl and propofol versus inhalational anesthesia with sevoflurane pure. **Methods:** A clinical study, descriptive, prospective single-center and was conducted at the Military Hospital Dr: "Carlos Arvelo" period February-June 2016. **Results:** Group I showed few variations in the hemodynamic response relation to group II. I glycemic in the group, kept its values from the beginning to the completion of the intervention, in Group II increased the same was observed. Cortisol in the first group had mean baseline values of 10.2 ± 2.5 mcg / dl and 9.6 ± 1.9 culminate mcg / dl. In group II there was considerable elevation with respect to the initial values. The white blood cell count in Group I, held similar values in all cell lines. In group II leukocyte count showed a significant decline. **Conclusions:** Total intravenous anesthesia effectively blocks the hemodynamic response, leukocyte and systemic markers of stress generated by the surgical trauma.

KEY WORDS: Stress, TIVA, general inhalational anesthesia, sevoflurane.

INTRODUCCIÓN

El estrés quirúrgico se considera como una respuesta inconsciente al daño tisular expresada por cambios autonómicos, metabólicos y hormonales. El trauma quirúrgico produce una serie de estímulos que generan una reacción del organismo en el proceso de restaurar la homeostasis y que se traducen en una serie de cambios fisiológicos ⁽¹⁾.

En los últimos años se ha venido estudiando el efecto de las diferentes técnicas anestésicas, sobre el estrés quirúrgico y se ha llegado a la conclusión de que las mismas modifican la función inmunitaria al reducir la respuesta de estrés y ejercer un efecto directo sobre las células inmunológicas y otros sistemas. El trauma quirúrgico produce una respuesta metabólica, endocrina, hemodinámica e inmunológica que puede perdurar en el post operatorio, con consecuencias deletéreas para los pacientes y por tal razón, las técnicas anestésicas y fármacos usadas en ellas, juegan un papel determinante, en disminuir estos efectos ⁽¹⁾.

La cirugía se ha asociado con el aumento de la respuesta inflamatoria y la liberación de hormonas y citoquinas. Los cambios inmunes y endocrinos asociados a la anestesia y cirugía están bien documentados ⁽²⁾. Las acciones recíprocas entre el sistema endocrino y el inmunitario sugieren que la elección del anestésico puede afectar la respuesta inmune e inflamatoria tras modificar la respuesta perioperatoria de las hormonas típicas del estrés, como el cortisol, que a su vez modularía diversos aspectos de la respuesta inmunitaria ⁽³⁾.

En este contexto, los anestésicos pueden modificar la función inmunitaria tanto al reducir la respuesta de estrés como al ejercer efectos directos sobre las células inmunológicas ⁽⁴⁻⁷⁾. Recientemente se ha comunicado que los anestésicos intravenosos y la técnica de anestesia total intravenosa (TIVA por sus siglas en inglés) podrían resultar menos proinflamatorias que los anestésicos inhalatorios ⁽⁸⁾.

Planteamiento y delimitación del problema

Se han descrito múltiples técnicas anestésicas que pretenden modificar la respuesta al estrés en el paciente sometido a cirugía. En los últimos años se han venido realizando numerosos estudios al respecto y todos derivan en que el acto anestésico per se, tiene capacidad de atenuar las respuestas endocrina, metabólica e inflamatoria ⁽⁹⁾.

Existen en la literatura autores que desde hace años defienden que la respuesta endocrino-metabólica al estrés quirúrgico puede ser atenuada o incluso bloqueada por altas dosis de ciertos fármacos anestésicos endovenosos. Desde entonces, son muchos los trabajos basados en la comparación de técnicas anestésicas en busca de aquella que proteja más eficazmente al paciente frente al estrés quirúrgico generado por la cirugía, el cual es el objetivo final y propósito mayor de la anestesia brindar seguridad y calidad al paciente ⁽⁹⁾.

La técnica anestésica que es capaz de reducir significativamente la respuesta al estrés que tan graves consecuencias puede tener en el paciente, con firmes argumentos científicos, es la anestesia total intravenosa, ya sea por TCI (Target Controlled Infusion) o de manera manual, a través de perfusiones continuas con sistemas de gravedad, disponibles en el medio hospitalario, de bajo costo, apirógenos y de fácil uso como los microgoteros y buretas. Además de proporcionar múltiples beneficios frente a la inhalatoria; en cuanto a mayor estabilidad hemodinámica, mejor control de la profundidad anestésica, disminución de los tiempos de despertar y de recuperación, disminución de náuseas y vómitos post operatorios, protección al medio ambiente por menores niveles de polución y protección al personal médico- quirúrgico ⁽⁹⁾.

Por otra parte, los anestésicos inhalatorios halogenados son incapaces, en general, de suprimir cualquier respuesta frente al estrés quirúrgico, además de tener demostrados efectos genotóxicos, teratógenos, neurotóxicos, neuroinflamatorios, hepatotóxicos y proconvulsivantes ⁽¹⁰⁾. Cuando se ha estudiado en humanos la influencia de los anestésicos inhalatorios sobre el cortisol plasmático en una situación sin estrés añadido, se observa un efecto depresor sobre el sistema adrenocortical ⁽¹¹⁾.

Los anestesiólogos se enfrentan a diario a un gran reto, en cada acto anestésico, la respuesta del organismo frente al estrés quirúrgico; respuesta que se manifiesta no sólo en el intraoperatorio sino también en el postoperatorio, con consecuencias deletéreas muy bien descritas en los pacientes, de allí la importancia de elegir la técnica anestésica más inocua y con mayor capacidad de bloqueo de respuesta al estrés quirúrgico.

Fundamentándonos en los planteamientos antes expuestos surgió la necesidad e inquietud, de realizar un trabajo de investigación, que permitiera comparar la respuesta hemodinámica, leucocitaria y marcadores sistémicos de estrés en la anestesia total intravenosa

manual a través de sistemas de gravedad con propofol y fentanil versus la anestesia general inhalatoria pura con sevoflurane, durante el periodo febrero- julio de 2016, en los pacientes sometidos a cirugía electiva, en el Hospital Militar Dr.: “Carlos Arvelo”, de la ciudad de Caracas.

Justificación e importancia

Los fármacos anestésicos endovenosos o inhalatorios pueden iniciar, inhibir o aumentar reflejos neuroendocrinos y por tanto deben considerarse como un factor adicional en la respuesta de lesión a una intervención quirúrgica, de allí surge la importancia del uso de los mismos, como herramientas claves para bloquear la respuesta sistémica al estrés frente a la cirugía y los efectos contraproducentes en los pacientes ⁽¹²⁾.

Como es bien sabido, la cirugía provoca cambios endocrinos, metabólicos, autonómicos, inmunológicos y hematológicos. Los impulsos nerviosos aferentes somáticos y autonómicos generados en el sitio de la lesión activan la respuesta endocrina, mientras que comienza a desarrollarse la respuesta inflamatoria e inmunitaria, mediada por hormonas y citocinas, productos de secreción de leucocitos activados, fibroblastos y células endoteliales ⁽¹³⁾.

Las drogas anestésicas administradas en el acto anestésico- quirúrgico interactúan con el eje inmune y endocrino, lo que sugiere que los anestésicos empleados podrían influir sobre la respuesta típica hormonal generada por la cirugía. Además, la respuesta adrenal puede modular la distribución de los leucocitos y sus funciones inmunitarias, por ello sería valioso estudiar el efecto de las drogas anestésicas sobre los procesos inflamatorios y de respuesta inmunitaria, secundarios al estrés generado en el organismo por la intervención quirúrgica ⁽¹³⁾.

Actualmente la literatura sobre lesión tisular indica que la modulación de la respuesta inmunitaria podría producir una disminución en la morbilidad y mortalidad perioperatoria ⁽⁹⁾. Es por esto que la anestesia total intravenosa, la cual es una técnica de anestesia general en la cual se administra por vía intravenosa, exclusivamente, una combinación de medicamentos en ausencia de cualquier agente anestésico inhalado, incluido el óxido nitroso, es efectivamente una alternativa útil para el anestesiólogo y sin duda alguna para el paciente ⁽¹⁴⁾.

Esta permite, el uso de una combinación de fármacos anestésicos, que brindan una mayor estabilidad, así como condiciones quirúrgicas óptimas y con menos incidencia de efectos

adversos, que permite que los procedimientos sean más controlables, predecibles y que bloquean por completo la respuesta sistémica al estrés ⁽¹⁴⁾.

Aún en ausencia de dispositivos modernos y avanzados como las bombas TCI, se puede seguir realizando la titulación de agentes anestésicos intravenosos, de manera tradicional, con dispositivos de perfusión como buretas, macros y microgoteros, permitiéndonos ajustar las concentraciones según la necesidad del paciente y del acto quirúrgico, manteniéndonos dentro de una ventana terapéutica segura, con fármacos que aún están a nuestro alcance y con un excelente perfil farmacocinético como el fentanil y el propofol; todo esto con cálculos matemáticos para hacer una titulación adecuada de los mismos ⁽¹⁴⁾.

Así mismo, aunque en el país se ha retrasado la masificación y uso de la anestesia total intravenosa, es la misma una herramienta útil, que perfila para muchos autores como el futuro de la anestesia ⁽¹⁴⁾.

Antecedentes

En el año 2003, Coluccia et al, realizan en el Instituto de Inmunología y Departamento de Anestesiología, de la Facultad de Ciencias Médicas, en la Universidad Nacional de Rosario, en Argentina, un estudio sobre: *“Efectos de la anestesia con Sevoflurane sobre la respuesta inmunitaria y parámetros bioquímicos en ratones: Comparación entre exposición única y anestesia reiterada”*; concluyendo que la anestesia única o reiterada con sevoflurane implica alteraciones en las poblaciones de los leucocitos de sangre periférica y cambios en la capacidad de producir anticuerpos, mientras que no se encontraron alteraciones de los biomarcadores de toxicidad ⁽⁷⁾.

En la Universidad Complutense de Madrid, en el año 2002, la Dra.: María Victoria Acedo Díaz, realiza una investigación denominada: *“Estudio de la respuesta al estrés quirúrgico bajo dos técnicas anestésicas en la cirugía oncológica colorectal”*, con el objeto de estudiar la respuesta neuroendocrina al estrés producida en pacientes sometidos a cirugía mayor oncológica de colón, comparando dos técnicas anestésicas: anestesia general y anestesia combinada; se concluyó en la investigación que los pacientes intervenidos bajo anestesia combinada presentan un perfil hormonal compatible con una respuesta neuroendocrina atenuada como consecuencia de la disminución del reflejo suprasegmentario al estrés quirúrgico. ⁽¹³⁾.

Posteriormente Graziola et al, en el año 2005, en el Departamento de Anestesia, del Hospital Italiano de Rosario, en Argentina, publicaron: “*Estudio sobre la respuesta al estrés, hemodinámica e inmunológica de dos técnicas anestésicas (inhalatoria e intravenosa) en colecistectomías videolaparoscópicas*”, se comparó dos regímenes anestésicos, evaluando la respuesta hemodinámica, de estrés e inmunológica en pacientes de colecistectomía laparoscópica. La evaluación incluyó variables hemodinámicas, niveles de cortisol, prolactina e interleucina-6, así como recuentos leucocitarios y linfocitarios, que fueron registrados antes de la cirugía, intraoperatorio y en el postoperatorio. Se concluyó en el estudio que la técnica intravenosa (propofol- remifentanil) mostró menor respuesta de cortisol y sería de elección en pacientes con compromiso de la respuesta inmunológica. ⁽¹⁵⁾.

G. A. Elena et al, en el año 2006, en el Departamento de Anestesiología e Instituto de Inmunología, de la Facultad de Ciencias Médicas en Argentina, realiza un estudio, cuyo objetivo fue evaluar el estrés anestésico quirúrgico, durante colecistectomías realizadas con dos regímenes de anestesia intravenosa, observando la respuesta hemodinámica, leucocitaria y de los marcadores sistémicos de estrés. Fue un estudio clínico prospectivo en el cual se usó midazolam, ketamina y fentanilo (grupo MKF) o remifentanil, midazolam (grupo RM). Se evaluaron variables hemodinámicas, recuentos leucocitarios en sangre periférica y niveles séricos de cortisol, prolactina e interleucina-6, que fueron registrados antes de la cirugía, después de la intubación y al final de la cirugía. Si bien ambas técnicas brindaron estabilidad hemodinámica, la técnica intravenosa (Propofol-Remifentanil) mostró menor respuesta de cortisol y sería de elección en pacientes con compromiso de la respuesta inmunológica ⁽¹⁶⁾.

En 2007, el Dr. José Elías García Pérez, del Servicio de Oncología, del Hospital General de México, publica: “*Modulación de la respuesta inflamatoria en anestesia*”, en donde plantea, que la cirugía y la anestesia inducen una depresión inmunitaria. En múltiples estudios se demostró la capacidad mitogenética de las células inmunológicas inflamatorias y proinflamatorias durante el evento quirúrgico. Así mismo, se establece, que es posible demostrar un aumento en el número, pero no en su actividad de las células inmunocompetentes circulantes. Por lo tanto; el anestesiólogo está inmerso en un nuevo reto: no sólo debe mantener a su paciente en la homeostasis durante el período perioperatorio; sino, además y bajo su directa

responsabilidad cuidará los aspectos que modulan la respuesta inmune que son muy numerosos, interrelacionados y en su mayoría no bien conocidos ⁽¹⁷⁾.

Finalmente, entre los múltiples estudios que se han realizado en los últimos 10 años, tenemos uno de los más recientes, titulado: “*Estrés quirúrgico y anestesia*”, de Jorge Correa Padilla, del centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, en Cuba, en el 2013, en donde el mismo plantea, que, en los últimos años se ha venido estudiando el efecto de las diferentes técnicas anestésicas, así como de los medicamentos anestésicos sobre el estrés quirúrgico y se ha llegado a la conclusión de que los mismos modifican la función inmunitaria al reducir la respuesta de estrés y ejercer un efecto directo sobre las células inmunológicas. El trauma quirúrgico produce una respuesta metabólica, endocrina, hemodinámica e inmunológica que puede durar días o semanas y tanto las técnicas anestésicas, como los medicamentos utilizados durante la anestesia, pueden disminuir los efectos deletéreos del mismo ⁽¹⁸⁾.

Así mismo ya desde principios del año 2000 en Europa, se venían realizando investigaciones sobre los agentes anestésicos inhalatorios y sus efectos nocivos. En 1925 Kirschner y Hirsch y Kappurs en 1929, determinaron las alteraciones que se producían con los gases anestésicos tanto agudas como crónicas. Werthmann en 1948, definió la intoxicación crónica con las alteraciones hematológicas que produce el uso de agentes volátiles inhalados y su efecto sobre el sistema inmune de los pacientes. Perthes y Wieloch en 1925, Zaaijtr en 1927 y Holscher en 1928 diseñaron mecanismos para disminuir la contaminación en los quirófanos. Todos estos trabajos no se sistematizaron hasta 1967 con el estudio epidemiológico de Vaissman ⁽¹⁹⁾.

En el año 2010, la revista ***Anesthesiology***, publica un inquietante estudio, denominado “Isoflurano causa grandes neurodegeneraciones que son equivalentes a la exposición con Sevoflurane en el desarrollo del cerebro neonatal en ratas”, realizado por Ge Liang et al, en Estados Unidos ⁽²⁰⁾. En el 2014, se publica “Genotoxicidad y citotoxicidad del sevoflurane en dos líneas celulares humanas in vitro con radiación ionizante”, realizado por Alcaraz M et al; concluyendo que el Sevoflurane muestra una significativa capacidad genotóxica *in vitro* determinada mediante el test de micronúcleos en linfocitos humanos irradiados. Cada vez son mayores los estudios que avalan los efectos deletéreos del Sevoflurane tanto in vitro como in vivo ⁽²¹⁾.

En el año 2011 en la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia, el Dr.: Bravo Jairo realizó una investigación titulada: “Efecto de la anestesia total intravenosa con propofol sobre la fagocitosis”, determinando que el Propofol puede ser considerado como un fármaco seguro para ser utilizado incluso en pacientes que presentan compromiso de su estado inmunitario, ya que su efecto sobre el sistema de defensa es mínimo; muchos estudios respaldan el uso de los anestésicos intravenosos, por su escaso efecto sobre el sistema inmune del paciente ⁽²²⁾.

Marco teórico

Respuesta fisiológica al estrés

Cualquier estímulo estresante o agresión determina una reacción del organismo que tiene como objetivo restaurar la homeostasis o contrarrestar la amenaza mediante cambios fisiológicos ⁽¹³⁾. La adaptación fisiológica o reorientación adaptativa comprende:

- Aumento de la actividad simpática
- Incremento de la frecuencia respiratoria
- Aumento de la actividad hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.
- Cambios metabólicos consecuentes a la respuesta endocrina adrenal.
- Aumento de la eliminación de toxinas
- Aumento de la respuesta inmunológica e inflamatoria en las zonas lesionadas.

En situaciones de estrés, el sistema nervioso central (SNC) recibe estímulos aferentes del sistema nervioso periférico, de los quimiorreceptores y barorreceptores. La respuesta neuroendocrina a estos estímulos aferentes se puede considerar la respuesta eferente del SNC a nivel suprasegmentario. Trabajos experimentales clásicos demostraron que para que ocurran ciertas respuestas endocrinas, como la que media la liberación de cortisol a través de ACTH, es necesario que estén intactos el estímulo neural y la transducción de la señal a SNC ⁽¹³⁾.

En resumen, una situación de estrés implica la interacción y suma de estímulos aferentes de muy diversa índole que deben ser integrados en el SNC y que originan una respuesta humoral que es directamente proporcional a la intensidad del estímulo. Una vez procesada la información

recibida en los centros superiores, el hipotálamo juega un papel fundamental en la respuesta eferente. Las respuestas hipotalámicas que desencadenan las metabólicas se coordinan y se llevan a cabo mediante un doble sistema efector ⁽¹³⁾.

Mediadores de la respuesta al estrés

Cortisol

Ya en 1946 Long había evidenciado que la estimulación del sistema neuronal aferente producía una compleja respuesta endocrina que incluía un aumento de los niveles plasmáticos de ACTH y cortisol. Tras una intervención de cirugía mayor o un traumatismo considerable, los niveles de cortisol aumentan hasta cinco veces su valor normal manteniéndose elevados en función de la intensidad de la agresión ⁽²³⁾.

Por lo tanto, el cortisol va a ser una hormona fundamental en la respuesta neuroendocrina al estrés; desvía la utilización de la glucosa de los músculos al sistema nervioso central, facilita la acción de las catecolaminas y previene la reacción excesiva del sistema inmunológico ante la lesión ⁽²³⁾.

En general, la intensidad y duración de las concentraciones intra y postoperatorias de ACTH y cortisol se correlacionan bien con la agresividad de la intervención quirúrgica y el ritmo circadiano, con niveles máximos entre las 6 y las 8 de la mañana, aunque si no hay complicaciones perioperatorias, los niveles vuelven a sus valores basales en un período de varias horas o días en función de la agresión ⁽²⁴⁾

Los cambios en las concentraciones del cortisol durante el estrés se deben también a modificaciones en su unión a la transcortina y a la albúmina. Se ha comprobado que existe una disminución en la unión a la transcortina y otras proteínas plasmáticas durante el estrés, que da lugar a una mayor proporción de cortisol libre. Este incremento de la fracción libre del cortisol se debe tanto al aumento del cortisol plasmático total como a la menor capacidad de unión a la transcortina ⁽²⁴⁾. Se encontró una relación constante, aunque no lineal entre el cortisol libre y el plasmático concluyendo que la determinación del cortisol plasmático total era una medida adecuada de la respuesta ante el estrés ⁽²⁴⁾.

El cortisol tiene grandes efectos en el metabolismo y uso de la glucosa, aminoácidos y ácidos grasos en tejido hepático y extrahepático. En el hígado inhibe la vía de la pentosafofato, la acción de la insulina y varias enzimas glucolíticas reguladoras ⁽²⁵⁾.

El cortisol estimula la actividad y síntesis nueva de varias enzimas gluconeogénicas reguladoras, la captación de aminoácidos y las actividades de transaminasas. Al parecer tiene una acción importante en la conservación, cuando menos, de la euglucemia durante estados de estrés ya que aumenta la disponibilidad de sustratos gluconeogénicos al hígado. El cortisol sensibiliza al hígado frente a las acciones gluconeogénicas de la adrenalina y glucagón, con una mayor disponibilidad del glicerol para la lipólisis hepática ⁽²⁵⁾.

En tejido muscular esquelético, el cortisol quizá carezca de efectos gluconeogénicos directos, pero inhibe la captación de glucosa mediada por insulina; también impide la captación de aminoácidos y estimula su liberación ⁽²⁵⁾.

En tejido adiposo, el cortisol estimula la lipólisis y disminuye la captación de glucosa. Además, potencia la acción de otras hormonas lipolíticas, incluso ACTH, hormona del crecimiento, glucagón y adrenalina. Las concentraciones de ácidos grasos libres y glicerol en plasma aumentan. A nivel periférico, tras la elevación del cortisol puede observarse resistencia a la insulina y una reducción en el transporte y utilización de la glucosa ⁽²⁵⁾. El cortisol inhibe la fosfolipasa A2, limitando así la producción de prostaglandinas y leucotrienos. Asimismo, por acción directa o inhibición de la liberación de citocina, suprime la proliferación de linfocitos, la formación de anticuerpos y la actividad de las células asesinas naturales ⁽²⁶⁾.

Efectos de las técnicas anestésicas sobre la respuesta al estrés.

Anestésicos generales endovenosos

Estudios in vitro han demostrado que el propofol tiene efectos antiinflamatorios sobre partes del sistema inmunológico, además se ha visto que altera muchas de las funciones de los neutrófilos tales como la quimiotaxis, la fagocitosis y la oxidación. Por otra parte, en los estudios in vivo se ha comprobado que mantiene la reducción de la fagocitosis de los neutrófilos tan bien como la de los macrófagos y reduce la capacidad de los neutrófilos sobre el estímulo oxidativo ⁽²⁷⁾.

A pesar que las benzodiacepinas, han sido menos estudiadas se ha comprobado que su utilización provoca una disminución en los niveles plasmáticos de citoquinas proinflamatorias como: interleucina-1, interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral alfa, además atenúan la respuesta al cortisol tanto en cirugía periférica como en cirugía de hemi-abdomen superior ⁽²⁸⁾.

En cuanto a los opioides, es conocido se ha visto que la morfina a nivel del hipotálamo suprime la liberación de corticotropina y por consiguiente la de cortisol, tanto en situaciones normales como en situaciones de estrés, mientras que otros opioides como el fentanil, sufentanil, alfentanil, en estudios realizados fundamentalmente en cirugía cardíaca se ha comprobado que el uso de altas dosis de los mismos producen una completa supresión de la mayoría de las respuestas endócrinas y metabólicas, otros estudios han demostrado que los opioides disminuyen transitoriamente la liberación de citoquinas pro y anti-inflamatorias durante la cirugía ⁽²⁸⁾.

Anestésicos inhalatorios

Sevoflurane

Se introdujo por primera vez en la práctica clínica en el año 1990 en Japón y desde entonces es ampliamente utilizado en el resto de los países desarrollados ⁽²⁹⁾.

Propiedades físicas y farmacocinéticas

El Sevoflurane, es un líquido volátil, derivado fluorado del metil-isopropil-éter que contiene siete átomos de flúor. Es incoloro, tiene olor agradable y no es irritante, por lo que se puede administrar con mascarilla como inductor anestésico especialmente en niños ⁽²⁹⁾.

Al igual que los demás anestésicos inhalatorios es muy poco soluble en agua y muy soluble en grasa. Su coeficiente de partición sangre/gas es de 0,62. El sevoflurane tiene una solubilidad muy baja en sangre, lo que sugiere que la relación de la concentración alveolar inspirada debe aumentar rápidamente con la inducción (captación). Su coeficiente de partición aceite/gas es de 53. La CAM del sevoflurane es la que más varía con la edad (disminuye con la edad y es mayor en niños). El valor de la CAM es de 2%, que se reduce a 1/3 si se asocia con N₂O al 66 % ⁽²⁹⁾.

El punto de ebullición del sevoflurane es de 58.5 y su presión de vapor es de 157, por lo que resulta posible administrarlo con vaporizadores convencionales. El sevoflurane se degrada con los absorbentes de CO₂ altamente alcalinos, la cal sodada y el Baralyme, dependiendo de la temperatura, en cinco productos denominados compuestos A, B, C, D y E. A temperatura normal sólo se producen los compuestos A y B, siendo B un compuesto de degradación del A. Aunque el compuesto A es nefrotóxico en experimentación animal (ratas) ocasionando lesión del túbulo proximal, su toxicidad aún no ha sido comprobada en humanos ⁽²⁹⁾.

Se elimina por vía pulmonar y a través del riñón en forma de metabolitos en un 2-3 %. Se metaboliza en el hígado a través del citocromo P450, siendo los productos metabólicos más importantes el ion flúor y el hexafluoroisopropanolol ⁽²⁹⁾.

Farmacodinamia

Los efectos hemodinámicos y cardiovasculares del sevoflurane son muy parecidos a los del Isoflurano. Ejerce un efecto inotropo negativo, que es el resultado de la inhibición de la actividad simpática, sin que se modifique la parasimpática. No modifica la frecuencia cardíaca, mientras que la presión arterial disminuye dependiendo de la CAM. Asimismo, reduce el gasto cardíaco, pero no modifica las resistencias vasculares sistémicas. Por último, no sensibiliza el miocardio al efecto de las catecolaminas. A nivel del aparato respiratorio, el sevoflurane deprime la respiración de forma dosis dependiente. Sin embargo, la principal característica de los efectos respiratorios del sevoflurane es que produce una buena tolerancia a la inducción inhalatoria, tanto en niños como en adultos, debido a su olor agradable y a que prácticamente no produce irritación de la vía aérea ⁽³⁰⁾.

A nivel del SNC deprime la actividad electroencefalográfica de forma dosis dependiente. Los cambios en el flujo sanguíneo cerebral y de la presión intracraneal son similares a los que produce el isoflurano. No modifica los mecanismos de autorregulación cerebral, pero produce depresión de la función cortical y un aumento discreto de la PIC ⁽³⁰⁾.

En cuanto a los efectos neuromusculares se ha observado que potencia el efecto de los relajantes musculares de forma similar a los demás anestésicos halogenados. A nivel hepático reduce muy poco el flujo hepático total y al menos teóricamente, es menos hepatotóxico que el halotano.

A nivel renal se ha comprobado que no modifica el flujo sanguíneo renal, siempre y cuando la tensión arterial media se mantenga por encima de 70 mmHg. Existe controversia sobre la potencial nefrotoxicidad del sevoflurane, que se ha observado en animales de experimentación. Aunque se han detectado niveles elevados de flúor en algunos pacientes anestesiados, se sabe que la nefrotoxicidad del flúor no se relaciona con los valores pico sino con la superficie de la curva de los niveles plasmáticos de flúor. El sevoflurane se elimina rápidamente por vía respiratoria, la metabolización es menor y, por tanto, la superficie de dicha curva es más pequeña ⁽³¹⁾.

En conclusión, el sevoflurane es un anestésico halogenado con un coeficiente de solubilidad bajo en sangre, lo que le confiere rapidez en la inducción anestésica y en el mantenimiento. El hecho de que produzca una inducción inhalatoria muy agradable explica su amplio uso en pediatría. Tiene escasos efectos hemodinámicos, por lo que es muy útil en pacientes con cardiopatía, y no se ha demostrado aún nefrotoxicidad en humanos ⁽³¹⁾.

TIVA (Anestesia total intravenosa)

La anestesia total intravenosa, es una técnica de anestesia general en la cual se administra por vía intravenosa, exclusivamente, una combinación de medicamentos en ausencia de cualquier agente anestésico inhalado, incluido el óxido nitroso ⁽³²⁾.

El desarrollo de la anestesia total intravenosa está ligado estrechamente al de los sistemas de infusión; estos hacen que la anestesia total intravenosa goce de varias ventajas que la hacen fundamental tanto en la anestesia ambulatoria como en los procedimientos de alta complejidad. Algunas de estas ventajas son: gran estabilidad hemodinámica, profundidad anestésica más equilibrada, recuperación rápida y predecible, menor cantidad de medicamento administrado, menor contaminación y menor toxicidad, no sólo para el paciente, sino también para el equipo quirúrgico ⁽³³⁾.

TIVA manual

Actualmente, las drogas de elección para perfusión intravenosa en anestesia son remifentanil y propofol por sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas que permiten un equilibrio rápido de su concentración en el sitio efector y así mismo su eliminación rápida. En la mayoría de las instituciones de salud, el fentanil sigue siendo ampliamente usado,

aunque no es el fármaco ideal para perfusión intravenosa por sus características de mayor efecto acumulativo en tejidos, ajustando las dosis, permite su manejo dentro de un rango terapéutico adecuado ⁽³⁴⁾.

Con la aparición de nuevos medicamentos opioides en el mercado de los fármacos anestésicos, podríamos pensar que disponemos de moléculas capaces de reemplazar al legendario fentanilo ⁽³⁴⁾. Sin embargo, el estudio de sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas, nos permite utilizarlo de una manera adecuada, aprovechando su potencia, su excelente analgesia y su seguridad ⁽³⁴⁾. El conocimiento de los principios de la farmacocinética básica permite a los anestesiólogos predecir el efecto clínico de los fármacos intravenosos ⁽³⁷⁾.

¿Cómo hacer TIVA manual mediante sistemas de gravedad?

Los sistemas de microgoteo (gravedad) pueden ser utilizados para el desarrollo de TIVA, no obstante, se sugiere que la vía venosa periférica sea en una extremidad libre de alteraciones de la presión de perfusión, usar sistemas de microgoteo y en lo posible, administrar fármacos por diferentes vías periféricas. De preferencia, preparar la solución de fentanil a una concentración de 10 µg/ml (fentanil 500 µg diluidos en 50 cc de solución salina 0.9%). El propofol se sugiere administrar sin diluir de tal manera que su concentración quede a 10 mg/ ml ⁽³⁷⁾.

Algunas consideraciones a favor de los sistemas de gravedad, serían los dispositivos más baratos para tal fin, estériles y libres de pirógenos que funcionan sin corriente eléctrica, pero como dependen de la gravedad, pueden ser modificados acorde al grado de viscosidad del fluido a perfundir de la altura a la que se coloca el dispositivo, de la extensión, espacio muerto y/o llave de tres vías, del calibre del catéter intravenoso periférico que se emplee. Esto conlleva a que existan modificaciones del ritmo de titulación para el ajuste de la dosificación y mantenimiento del rango terapéutico, pudiendo detonar repercusiones importantes en la concentración plasmática y, por ende, en el sitio efecto y como consecuencia una respuesta terapéutica no deseada.

Esta estrategia que se continúa empleando en muchos quirófanos, sigue mostrando beneficio para el uso de fármacos con ventanas terapéuticas amplias como es el caso del midazolam, fentanil y propofol, entre otros fármacos de uso frecuente en anestesia.

Objetivo general y específicos

Objetivo General

Comparar la respuesta hemodinámica, leucocitaria y marcadores sistémicos de estrés entre anestesia total intravenosa manual con fentanil y propofol, a través de sistemas de gravedad y en pacientes sometidos a anestesia general inhalatoria pura con sevoflurane, en pacientes sometidos a cirugía electiva, en el Hospital Militar Dr.: “Carlos Arvelo”, durante el periodo febrero- julio de 2016.

Objetivos específicos

- 1.- Evaluar la respuesta hemodinámica entre los pacientes sometidos a anestesia total intravenosa manual con fentanilo y Propofol y en pacientes sometidos a anestesia general inhalatoria con Sevoflurane.
- 2.- Interpretar la respuesta leucocitaria entre los pacientes sometidos a anestesia total intravenosa manual con fentanilo y Propofol y en pacientes sometidos a anestesia general inhalatoria con Sevoflurane.
- 3.- Determinar la respuesta ante los marcadores sistémicos de estrés, entre los pacientes sometidos a anestesia total intravenosa manual con fentanilo y Propofol y en pacientes sometidos a anestesia general inhalatoria con Sevoflurane.

Hipótesis

En la investigación se plantearon dos sistemas de hipótesis un sistema de hipótesis nula la cual define Sampieri, como: *“el reverso de las hipótesis de investigación, estas constituyen proposiciones acerca de la relación entre variables; sólo que sirven para refutar o negar lo que afirman la hipótesis de investigación”*, asimismo se propuso un sistema de hipótesis alternativas, que como su nombre lo indica son posibilidades alternas ante la hipótesis de investigación y nula.

Hipótesis Alternativa

Ha1: “Al someter a los pacientes a anestesia total intravenosa con fentanilo y Propofol, se observarán menores cambios hemodinámicos, leucocitarios y en los marcadores de la respuesta sistémica al estrés, en comparación con los pacientes sometidos a anestesia general inhalatoria pura con Sevoflurane”.

Hipótesis Nula

Ho1: “No hay relación entre el uso de anestesia total intravenosa con fentanilo y Propofol y anestesia general inhalatoria pura con Sevoflurane, sobre los cambios hemodinámicos, leucocitarios y en los marcadores de la respuesta sistémica al estrés”.

Aspectos Éticos

La Asociación Médica Mundial (AMM) ha promulgado la Declaración de Helsinki (59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008) como una propuesta de principios éticos para investigación médica en seres humanos, incluida la investigación del material humano y de información identificables.

Aunque la declaración está destinada principalmente a los médicos, la AMM insta a otros participantes en la investigación médica en seres humanos a adoptar estos principios. El deber del médico es promover y velar por la salud de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber ⁽³⁸⁾.

La Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial vincula al médico con la fórmula "**velar solícitamente y ante todo por la salud de mi paciente**", y el Código Internacional de Ética Médica afirma que: "**El médico debe considerar lo mejor para el paciente cuando preste atención médica**". El progreso de la medicina se basa en la investigación que, en último término, debe incluir estudios en seres humanos.

En investigación médica en seres humanos, el bienestar de la persona que participa en la investigación debe tener siempre primacía sobre todos los otros intereses. El propósito principal de la investigación médica en seres humanos es comprender las causas, evolución y efectos de las enfermedades y mejorar las intervenciones preventivas, diagnósticas y terapéuticas. Incluso,

las mejores intervenciones actuales deben ser evaluadas continuamente a través de la investigación para que sean seguras, eficaces, efectivas, accesibles y de calidad ⁽³⁸⁾.

En la práctica de la medicina y de la investigación médica, la mayoría de las intervenciones implican algunos riesgos y costos. La investigación médica está sujeta a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y necesitan protección especial ⁽³⁸⁾.

Los médicos deben considerar las normas y estándares éticos, legales y jurídicos para la investigación en seres humanos en sus propios países, al igual que las normas y estándares internacionales vigentes. No se debe permitir que un requisito ético, legal o jurídico nacional o internacional disminuya o elimine cualquiera medida de protección para las personas que participan en la investigación establecida en esta declaración ⁽³⁸⁾.

Principios para toda investigación medica

En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.

La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno.

La presente investigación se regió por todos los principios anteriormente descritos y preservando siempre el bienestar de los pacientes, apegadas a los lineamientos nacionales e internacionales vigentes, incluyendo comité de ética hospitalaria y normativas universitarias.

MÉTODOS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo, unicentrico y aleatorio.

Población y muestra

La población estuvo representada por todos los pacientes que ingresaron al área quirúrgica del Hospital Militar Dr.: “Carlos Arvelo”, durante el periodo febrero- julio 2016. La muestra del estudio, fueron individuos de la población, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, previamente establecidos; con una muestra de tipo no probabilística, que requirió no tanto de una representatividad de elementos, sino de una cuidadosa y controlada elección de sujetos con ciertas características específicas, que se adaptaron a los objetivos y alcances del estudio. El tamaño de la muestra fue de 60 pacientes, 30 pacientes en cada grupo

Criterios de inclusión

- 1.- Pacientes ASA I y II
- 2.- Género femenino o masculino
- 3.- Edades comprendidas entre 18 y 55 años
- 4.- Cirugías con duración entre 60 y 90 minutos.
- 5.- Pacientes sometidos a cirugía electiva.
- 6.- Pacientes sometidos a cirugía: otorrinolaringológica, abdominal, cirugía de columna, cirugía de cuello, cirugía plástica, maxilofacial.
- 7.- Cirugías realizadas entre 8 y 11 am.

Criterios de exclusión

- 1.- Pacientes ASA III-V
- 2.- Pacientes mayores de 55 años y pacientes pediátricos.
- 3.- Cirugías mayores a 90 minutos.
- 4.- Pacientes de emergencia

- 5.- Pacientes sometidos a: cirugía laparoscópica, tumores cerebrales, pacientes oncológicos y traumatológicos.
- 6.- Pacientes obesos
- 7.- Embarazadas
- 8.- Pacientes sin antecedentes de alergia a: Opioides, alquifenoles y AINES.

Variables

Representan los elementos, factores o términos que pueden asumir diferentes valores, cada vez que son examinados o que reflejan distintas manifestaciones según sea el contexto. Estas constituyen el centro de estudio y se representan incorporadas en los objetivos específicos, en esta investigación: respuesta hemodinámica, leucocitaria y marcadores sistémicos de estrés (ver anexo 6 y 7).

Procedimientos

- 1.- Previa aprobación por el Comité de Ética Hospitalario y firma del consentimiento informado, por cada uno de los pacientes que cumplieron con los criterios previamente delimitados.
- 2.- Se establecieron dos grupos de trabajo, el **GRUPO TIVA** el cual recibió anestesia total intravenosa con propofol y fentanil, mediante sistemas de perfusión controlados por gravedad (buretas y microgoteros) y el **GRUPO SEVO** el cual recibió anestesia general inhalatoria pura con Sevoflurane y mezcla aire- oxígeno, a flujos bajos.
- 3.- Se canalizó una vía periférica en el **GRUPO SEVO**, con catéter intravenoso 18 G y 2 vías periféricas en el **GRUPO TIVA** (1 vía 20 G y 1 vía 18 G, una vía venosa de rescate y otra para la administración de los fármacos anestésicos).
- 4.- Se realizó monitorización estándar en ambos grupos con: presión arterial no invasiva, pulsioximetría, electrocardiograma de III derivaciones y CO₂ teleespirado.
- 5.- Se realizó la Preoxigenación de los pacientes con FiO₂ de 1.
- 6.- La inducción anestésica para ambos grupos se realizó con: fentanil de 2 mcg/Kg, Lidocaína 1,5 mg/Kg, Propofol 2 mg/Kg, relajación neuromuscular con bromuro de rocuronio, a dosis de 0,6 mg/Kg y en caso de ser necesario nueva relajación, a dosis de 0,3 mg/Kg.

7.- La reversión del bloqueo neuromuscular con neostigmina y atropina a dosis de 0,04 mg/Kg y 0,015 mg/Kg, respectivamente. Así mismo se administró midazolam a dosis de 0,04 mg/Kg cada 30 minutos y se realizó reversión del mismo con Flumazenil, sólo en caso de ser necesario.

8.- Se administró a todos los pacientes, de ambos grupos: ketoprofeno 200 mg y dipirona 1 gr, ambos por vía endovenosa; así mismo se administró ranitidina 50 mg y ondansetron 4 mg.

9.- Se tomaron muestras de cortisol, glicemia y hematología completa en ambos grupos, antes de realizada la incisión quirúrgica y al final de la cirugía. Las muestras fueron trasladadas al laboratorio para su respectivo procesamiento.

10.- No se realizó premedicación anestésica en los pacientes participantes en la investigación, ninguno de los grupos.

11.- En el **GRUPO TIVA**, una vez realizada la inducción anestésica se inicia el mantenimiento con fentanil y propofol, para cada paciente de acuerdo a los siguientes cálculos.

$$\text{Cp } (\mu\text{g/kg}) \times \text{Cl } (\text{ml/kg/min}) \times 60 \text{ minutos} \times \text{peso del paciente} / \text{concentración del fármaco } (\mu\text{g})$$

Cp= Concentración plasmática

Cl= Clearance

La concentración plasmática tanto del propofol como del fentanil se ajustara de acuerdo a las necesidades del paciente, al efecto clínico que se deseaba obtener y al estímulo quirúrgico (ver anexo 1).

Instrumento de recolección de datos

Este contó con los principales datos del paciente, necesarios para la realización del estudio, como: número de historia, datos básicos del paciente, incluyendo el peso, ASA, comorbilidad asociada. Datos inherentes a la cirugía como: intervención quirúrgica propuesta, servicio de origen y tiempo quirúrgico total.

Así mismo se detalló la toma de los signos vitales basales, al inicio de la cirugía y al culminar la misma, niveles de glicemia y cortisol, al iniciar y finalizar el acto quirúrgico. Se incluyó toma de recuento leucocitario, al inicio y al finalizar, que incluyó, leucocitos, basófilos

y neutrófilos. Se diseñó un apartado en la ficha para observaciones y para el cálculo de las dosis de carga y mantenimiento de cada paciente del **GRUPO TIVA**, de acuerdo a las formulas explicadas.

Valores de referencia

Los valores de referencia tomados para leucocitos, monocitos y neutrófilos, fueron los establecidos por el laboratorio de la institución:

- **Leucocitos:** 5,00-10,00 ($10^3/uL$)
- **Monocitos:** 4,1-12,2 (%)
- **Neutrófilos:** 39,9-65,0 (%)

El valor de referencia del cortisol, fue tomado de acuerdo a los parámetros del laboratorio donde serán procesados (laboratorio privado)

- **Cortisol:** 5-25 mcg/dl (8am-1 pm)

Recursos humanos

- Tutor: Dr.: Pedro Angulo Lobo
- Autoras: Dras.: Morón Chacín Leonela y Peña Sara Florangel
- Pacientes de los Servicios de: ORL, Cirugía General, Neurocirugía, Cirugía Plástica y Maxilofacial.
- Personal del área de quirófano
- Especialistas de las diversas especialidades

Recursos Materiales

Propios e institucionales

Tratamiento estadístico adecuado

Se calculó la media y la desviación estándar de las variables continuas; en el caso de las variables nominales, se calculó sus frecuencias y porcentajes. Las variables de escala continua, se evaluó su distribución de Normalidad con la prueba Shapiro-Wilk.

En el caso de las comparaciones entre grupos, se aplicó la prueba t de Student para muestras independientes, en el caso de las mediciones al inicio y al finalizar el procedimiento

quirúrgico, se aplicó la prueba t de Student para muestras independientes. Se consideró un valor estadísticamente significativo si $p < 0,05$. Los datos fueron analizados con JMP-SAS versión 12.

En relación a las comparaciones intergrupo, se pueden evidenciar en la tabla 6, donde se aplicó la prueba de T de Student en relación a las variables de edad y tiempo quirúrgico. En la tabla 7 se evidencia que se aplicó la prueba T de Student, en sus dos versiones, tanto muestras independientes (intergrupo) como muestras dependientes (intragrupo). Los valores de p reportados en la columna del lado derecho, corresponde al análisis intergrupar y en la parte inferior de la tabla corresponde al análisis intragrupal. En la tabla 8 y 9, aplica el mismo análisis.

Se aplicó la prueba de T de Student en sus dos versiones, tanto para análisis intergrupar como para comparación intragrupal, porque la distribución de probabilidad de las variables cuantitativas continuas es normal y se comprobó usando la prueba de Shapiro-Wilk.

RESULTADOS

- 1.- La muestra estuvo representada por 60 pacientes (100%), de los cuales 30 recibieron anestesia total endovenosa (50%) y 30 recibieron anestesia inhalatoria pura (50%). (Ver tabla 6)
- 2.- En relación al género de los pacientes que integraron la muestra 56,7% estuvo conformada por pacientes masculinos en contraposición al sexo femenino con un 43,3% de representatividad, en ambos grupos. No hubo relación estadísticamente significativa en los grupos estudiados ($p: 1,000$). (Ver tabla 6)
- 3.- La edad promedio de los pacientes para el **GRUPO TIVA** fue 36 ± 11 años y para el **GRUPO SEVO** 38 ± 12 años ($p: 0,497$). (Ver tabla 6).
- 4.- Con respecto a la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología, en ambos grupos hubo mayor porcentaje de pacientes ASA II. El **GRUPO TIVA** con un porcentaje de pacientes ASA II de 63,3% y el **GRUPO SEVO** de 56,7%, condicionado principalmente por: antecedente tabáquico, HTA y asma bronquial ($p: 0,598$). (Ver tabla 6).
- 5.- El tiempo promedio de las intervenciones quirúrgicas, fue similar para ambos grupos; **GRUPO TIVA** 64 ± 18 minutos y **GRUPO SEVO** 64 ± 21 minutos ($p: 0,895$). (Ver tabla 6).
- 6.- Las principales cirugías realizadas fueron por el Servicio de O.R.L (31,67%), seguidas por los servicios de: cirugía general (21,67%), cirugía plástica (20%), maxilofacial (16,66%) y neurocirugía (10%).
- 7.- En relación a la respuesta hemodinámica se evidenció en el **GRUPO TIVA**, una presión arterial sistólica promedio de 126 ± 19 mmHg al inicio de la cirugía y de 106 ± 14 mmHg al finalizar la misma ($p: 0,001$). En contraposición con el **GRUPO SEVO**, con una presión arterial sistólica de 121 ± 19 mmHg al inicio y de 150 ± 13 mmHg al culminar la cirugía ($p: 0,001$). (Ver tabla 7).
- 8.- La presión arterial diastólica al inicio para el **GRUPO TIVA**, fue de 76 ± 13 mmHg y al finalizar de 72 ± 12 mmHg; el **GRUPO SEVO** un promedio de 69 ± 10 mmHg al iniciar y 92 ± 9 mmHg al culminar ($p: 0,001$). (Ver tabla 7).

9.- La tensión arterial media inicialmente fue de 76 ± 12 mmHg para el **GRUPO TIVA** y al finalizar la intervención de 71 ± 13 mmHg, el **GRUPO SEVO**, 66 ± 2 mmHg al comenzar y finaliza con 94 ± 10 mmHg (p: 0,001). (Ver tabla 7).

10.- La frecuencia cardiaca en el **GRUPO TIVA**, al inicio fue de 77 ± 7 lpm y finalizo con 75 ± 8 lpm, y el **GRUPO SEVO** de 70 ± 6 lpm al inicio y 90 ± 5 lpm al culminar la cirugía (p: 0,001). (Ver tabla 7).

11.- La glicemia en el **GRUPO TIVA**, mantuvo sus valores desde el inicio hasta la culminación de la intervención quirúrgica (82 ± 7 gr/dl y 82 ± 7 gr/dl) (p: 0,273), situación diferente se evidencio en el **GRUPO SEVO** donde se observó un incremento de los niveles de glicemia, en relación a los niveles basales (80 ± 7 gr/dl al iniciar la intervención y 101 ± 13 gr/dl al finalizar la intervención) (p: 0,001). (Ver tabla 8).

12.- El cortisol en el **GRUPO TIVA** tuvo unos valores promedios al inicio de $10,2 \pm 2,5$ mcg/dl y al culminar la intervención de $9,6 \pm 1,9$ mcg/dl (p: 0,001). En el **GRUPO SEVO** tuvo elevación con respecto a los valores iniciales obtenidos $10,3 \pm 3,0$ mcg/dl y $22,4 \pm 4,0$ mcg/dl (p: 0,001). (Ver tabla 8).

13.- El recuento leucocitario en el **GRUPO TIVA**, mantuvo valores similares al inicio y al culminar la cirugía en todas las líneas celulares estudiadas leucocitos ($6,9 \pm 1,5$ y $6,8 \pm 1,4$ - p: 0,014) monocitos ($7,1 \pm 2,2\%$ y $7,0 \pm 2,2\%$ - p: 0,001) y neutrófilos ($58,2 \pm 12,2\%$ y $57,8 \pm 12,15\%$ - p: 0,204). En el **GRUPO SEVO** el recuento leucocitario mostro un descenso importante involucrando a las tres líneas celulares: leucocitos ($6,9 \pm 1,4$ y $3,4 \pm 1,2$), monocitos ($7,0 \pm 2,6$ y $3,7 \pm 1,8$) y neutrófilos ($51,0 \pm 9,3$ y $30,7 \pm 9,5$) (p: 0,001). (Ver tabla 9).

DISCUSIÓN

1.- En relación al género y edad de los pacientes, los resultados obtenidos son similares a los encontrados en múltiples literaturas, no evidenciándose relación de importancia estadística.

2.- Se incluyeron en la investigación pacientes ASA I y II, pero en este trabajo no se demostró que dicha clasificación, sea una variable de significancia estadística, no obstante, en otros estudios como el de Graziola et al ⁽¹⁵⁾, se toman sólo pacientes ASA I, planteando que ninguna patología sistémica, pudiera afectar los resultados.

3.- El tiempo promedio de las intervenciones fue similar en ambos grupos, en ningún caso superando el tiempo planteado, aunque esta variable no presentó relevancia estadística, es bien sabido que la cirugía se ha asociado con aumento de la respuesta inflamatoria y la liberación de hormonas y citoquinas, así mismo cambios inmunes y endocrinos, secundarios a la extensión del trauma quirúrgico y a la duración de la intervención, esto explica por qué se incluyeron en el estudio cirugías cortas y de menor agresión tisular. De igual manera se tomaron sólo cirugías en horas de la mañana para evitar alteraciones en la secreción de cortisol, por el ritmo circadiano propio de cada paciente y minimizar los sesgos en el estudio.

4.- La anestesia total intravenosa (TIVA) ha mostrado ventajas sobre la anestesia inhalatoria, desde hace mucho tiempo, las cuales han sido documentada en muchas investigaciones, una de las más llamativas es la estabilidad hemodinámica; en este estudio se observó una marcada estabilidad, dado por la poca variación en la frecuencia cardíaca, tensión arterial media, tensión arterial sistólica y diastólica, predominantemente en el grupo TIVA, en contraposición al grupo SEVO, que mostró marcadas elevaciones con poca estabilidad, tomando en cuenta los niveles basales; esto habla a favor de que la anestesia total intravenosa produce una menor respuesta autonómica, aún durante los momentos de mayor estímulo simpático y es capaz de bloquear la respuesta ante el estrés quirúrgico.

5.- Se determinó elevación importante de los niveles de glicemia en el grupo SEVO, con variación mínima en el grupo TIVA; hace tiempo se sabe que un individuo sometido a una agresión quirúrgica, presenta una elevación en los niveles plasmáticos de las hormonas

contrarreguladoras (o anti-insulina) como: cortisol, glucagón y catecolaminas, estas hormonas producen una hiperglucemia que a pesar de elevar de manera sustancial los niveles de insulina, no son suficientes para contrarrestarla, de allí la importancia de una técnica anestésica que logre bloquear la respuesta al estrés, para evitar los efectos deletéreos de la hiperglicemia en el transoperatorio y post operatorio. Con respecto a la respuesta al estrés, evaluada a través de los niveles de cortisol, en el grupo TIVA no hubo elevación significativa de los niveles de cortisol, a diferencia del grupo SEVO, que reportó variaciones bastante significativas, la anestesia inhalatoria pura es incapaz de inhibir la respuesta del cortisol ante la agresión quirúrgica. Estudios como el de Hemelrijck et al ⁽¹⁹⁾, estableció que la secreción de cortisol no es modificada por la anestesia con propofol. No obstante, el propofol ha sido asociado con un descenso de los niveles séricos y urinarios de cortisol, atribuible a un descenso de los impulsos eferentes simpáticos y de la liberación de catecolaminas.

6.- En diversos estudios que involucran anestésicos y su relación con la función inmunológica ⁽¹⁵⁻¹⁸⁾, los anestésicos inhalatorios han causado alteraciones en la apoptosis de neutrófilos y linfocitos, así como en la producción de citocinas y anticuerpos. Por otra parte, se ha probado que la anestesia total intravenosa modifica el balance de poblaciones TCD4, disminuye la actividad de células citotóxicas naturales y favorece la inmunidad mediada por anticuerpos. Se evidenció en el grupo SEVO disminución importante en los niveles de leucocitos, monocitos y neutrófilos, en grupo TIVA sin alteración en las tres líneas celulares, esto explicado por la inmunosupresión mediada por los agentes inhalatorios. Así mismo, estudios in vitro han demostrado que el propofol (en mayor medida por su solvente que por él mismo) tiene efectos antiinflamatorios sobre partes del sistema inmunológico, además se ha visto que altera muchas de las funciones de los neutrófilos tales como la quimiotaxis, la fagocitosis y la oxidación.

CONCLUSIONES

- 1.- La anestesia total intravenosa produce una menor respuesta autonómica y neuroendocrina, aún durante los momentos de mayor estímulo simpático y es capaz de bloquear la respuesta ante el estrés quirúrgico, evidenciado por los menores niveles de cortisol plasmático, menores niveles de glicemia y la no supresión leucocitaria al finalizar la intervención quirúrgica.
- 2.- La anestesia inhalatoria pura es incapaz de inhibir la respuesta del cortisol ante la agresión quirúrgica.
- 3.- Se evidenció en el grupo SEVO disminución importante en los niveles de leucocitos, monocitos y neutrófilos, en el grupo TIVA no hay alteración en las tres líneas celulares, esto explicado por la inmunosupresión mediada por los agentes inhalatorios, discutidas ampliamente en la intervención.

RECOMENDACIONES

- 1.- Realizar estudios que incluyan una población mayor de pacientes.
- 2.- En futuras investigaciones sería pertinente realizar monitorización continua de las variables hemodinámicas durante el transoperatorio.
- 3.- Realizar toma de los marcadores sistémicos de estrés seriada durante el transoperatorio para de esta manera hacer evaluación de los picos máximos de cortisol y glicemia.
- 4.- Evaluar otros marcadores sistémicos de estrés.
- 5.- Realizar monitorización con analizar de gases de la fracción inspirada del halogenado durante la intervención para evaluar la CAM deseada.

REFERENCIAS

- 1.- Estrés quirúrgico y anestesia. Jorge Miguel Correa Padilla. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba. 2013.
2. - Cruickshank AM, Fraser WD, Burns HJG, van Damme J, Shenkin A. Response of serum interleukin-6 in patients undergoing elective surgery of varying severity. *Clinic Science* 1990; 79(2):161-165.
3. - Chrousos G. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immunemediated inflammation. *N Engl J Med* 1995; 332(20):1351-1363.
4. - Dhabhar FS, Miller AH, Mc Ewen BS, Spencer RL. Stress-induced changes in blood leukocyte distribution. *J Immunol* 1996; 157(4):1638-1644.
- 5.- Tyther R, Halligan M, Wang J, Redmond HP, Shorten G. Effects of chronic occupational exposure to anaesthetic gases on the rate of neutrophil apoptosis among anaesthetists. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19(8):604-608.
- 6.- Matskuoka H, Kurosawa S, Horinouchi T, Kato M, Hashimoto Y. Inhalation anesthetics induce apoptosis in normal peripheral lymphocytes in vitro. *Anesthesiology* 2001; 95(6):1467-1472.
7. Colucci D, Ferrero P, Ferreyra P, Elena G, Puig N. Efectos de la anestesia con sevoflurano sobre la respuesta inmunitaria y parámetros bioquímicos en ratones. Comparación entre exposición única y anestesia reiterada. *Rev. Esp Anesthesiol Reanim* 2003; 50(4):170-175.
8. - Kelbel I, Weiss M. Anaesthetics and immune function. *Curr Opin Anesthesiol* 2001; 14:685-691.
9. - Hall GM, Desborough JP. Endocrine and metabolic responses to surgery and injury. Effects of anesthesia. *International Practice of Anaesthesia*. Oxford: Butterworth-Heinemann. 1996; 79: 1-11.
- 10.- Oliva O, Diminno R, Di Florio E, Iuliano P, Mocerino C, Biancogiglio IG. Confronto della risposta endocrina allo stress tra due tecniche anestesiológicas: inalatoria ed endovenosa. *Minerva Anesthesiol* 2000; 56: 695-698.
11. - Tandonnet F, Bourgain JL, Mcgeck, Comoy E, Truffa-Bachi J. Hemodynamic and catecholamine response to isoflurane vs droperidol in complement to fentanyl anaesthetic. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35: 123-128
12. - Weissman C. The metabolic response to stress: An overview and update. *Anesthesiology* 1990; 73: 380-327.
- 13.- Acedo Díaz M. Estudio de la respuesta al estrés quirúrgico bajo dos técnicas anestésicas en la cirugía oncológica colo – rectal. Trabajo de grado. Madrid, 2002.
- 14.- Tafur Luis. Anestesia total intravenosa: de la farmacéutica a la farmacocinética. *Rev. Col. Anest.* 2010.38. 2: 215-231.

- 15.- Graziola E. Estudio sobre la respuesta de estrés, hemodinámica e inmunológica de dos técnicas anestésicas (inhalatoria e intravenosa) en colecistectomías videolaparoscópicas. *Rev. esp. anestesiología. reanim.* 2005; 52: 208-216.
- 16.- González E et al. Estudio comparativo de anestesia total intravenosa con midazolam-ketamina-fentanilo y remifentanil-midazolam: evaluación de la respuesta hemodinámica, leucocitaria y de los marcadores sistémicos de estrés. *Rev. Esp. anestesiología. reanim.* 2006; 53: 275-282.
- 17.- García José. Modulación de la respuesta inflamatoria en anestesia, respuesta inflamatoria a trauma quirúrgico y anestesia. *Rev. Mex. anest.* 2006. 30: 1,167-170.
- 18.- Correa Jorge. Estrés quirúrgico y anestesia. *Invest medico quir* 2013; 5(1):142-158.
- 19.- Crego Eduardo. Toxicidad de los anestésicos inhalatorios. Universidad de buenos aires facultad de medicina. 2009.
- 20.- Ge Liang., Christopher Ward., Jun Peng, Yifan Zhao, Baosheng Huang, Huafeng Wei. Isoflurane Causes Greater Neurodegeneration than an Equivalent Exposure of Sevoflurane in the Developing Brain of Neonatal Mice. *Anesthesiology* 2010; 112:1325–34.
- 21.- Alcaraz M, Quesada S, Armero D, Martín Gil R, Olivares A; Achel G. Genotoxicidad y citotoxicidad del sevoflurane en dos líneas celulares humanas in vitro con radiación ionizante. *Colombia Médica*. 2014 Vol. 45 N°3.
- 22.- Bermúdez Jairo. Efecto de la anestesia total intravenosa con propofol sobre la fagocitosis. 2011. Universidad del Zulia.
- 23.- Stanley TH, Berman L, Green O, Robertson D. Plasma catecholamine and cortisol responses to fentanyl-oxygen anesthetic for coronary artery operations. *Anesthesiology* 1980; 53: 250-253.
- 24.- Kehlet H. Epidural analgesia and the endocrine-metabolic response to surgery. Update and perspectives. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 28: 125-127.
- 25.- Birch K, Jørgensen J, Charaemmer-Jørgensen B, Kehlet H. Effect of IV lignocaine on pain and the endocrine metabolic responses after surgery. *Br J Anaesth* 2007; 59: 721-724.
- 26.- Nilson A. Autonomic and hormonal responses after the use of midazolam and flumazenil. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 51-54.
- 27.- Pippings Köld K, Lehtinen AM, Laatikainen T, Hänninen H, Korttila A. The effect of orally administered diazepam and midazolam on plasma Beta-endorphin, ACTH and preoperative anxiety. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 35: 175-180.
- 28.- Nyakas C, Van O, Prins A, de Reuter A, Scheinink A, Steffens A. Neuroendocrine states and behavioral and physiological stress responses. *Prog Brain Res* 1987; 72: 57-70. 118
29. PAC-1 “Programa de Actualización Continua para el Anestesiólogo”. Federación Mexicana de Anestesiología PAC® ANESTESIA-1 C-4. Primera Edición 1999, Intersistemas S.A. 10.
- 30.- Gomar Sancho C: Fundamentos farmacológicos de los anestésicos inhalatorios. <http://www.scarthd.org/arxiu/inhalatorios>.

- 31.- Tsukamoto N; Hirabayashi Y; Shimizu R; Mitsuata H: The effects of sevoflurane and Isoflurano anesthesia on renal tubular function in patients with moderately impaired renal function. *Anesth. Analg.* 1996; 82:909-13.
- 32.- Campbell L, Engbers F, Kenny G. Total intravenous anesthesia. *Anesthesia.* 2001; 3(3):109-19.
- 33.- Eyres R. Update on TIVA. *Paediatr Anaesth.* 2004; 14(5):374-9.
- 34.- Breslin D, Mirakhur R, Reid J, Kyle A. Manual versus target-controlled infusions of propofol. *Anaesthesia.* 2004; 59:1059-1063.
- 35.- Wright P, Dundee J. Attitudes to intravenous infusion anaesthesia. *Anaesthesia.* 1982; 37:1209-1213.
- 36- Bruhn J, Bouillon T, Ropcke H, Hoeft A. A manual slide rule for targetcontrolled infusion of propofol: development and evaluation. *Anesth Analg.* 2002; 96:142-147.
37. Delgado R, Martinez R. Anestesia total intravenosa manual: pros y contras. *Farmacología en Anestesia.* 2013; 36: S259-S261.
- 38.- World health organization: "Planning of the public health services". Tech. Rep. Series. N° 215. 2002.

ANEXOS

Anexo 1

Tabla 1

Valores farmacocinéticos de propofol y fentanil: rangos de concentración plasmática y valores farmacocinéticos usados para calcular dosis de carga y tasa de infusión de mantenimiento.

Droga	Cp ($\mu\text{g/mL}$ -1)	Vd (L/kg -1)	Cl (mL/kg-1/min-1)
Propofol	1-10	300	30
Fentanyl	0.002-0.035	600	13

Cp = concentración plasmática, Vd = volumen de distribución, Cl = aclaramiento.
Tasa de titulación de fentanyl para paciente de 75 kg.

Anexo 2

Tabla 2

Perfusión para fentanil: perfusión en microgotas por minuto, según la concentración plasmática requerida.

Cp		CI		Peso		Min		CF		
0.001	X	13	X	75	X	60	/	10	5.8 mL/h	microgotas/min
0.002	X	13	X	75	X	60	/	10	11.6 mL/h	microgotas/min
0.003	X	13	X	75	X	60	/	10	17.4 mL/h	microgotas/min
0.004	X	13	X	75	X	60	/	10	23.2 mL/h	microgotas/min
0.005	X	13	X	75	X	60	/	10	29 mL/h	microgotas/min
0.006	X	13	X	75	X	60	/	10	34.8 mL/h	microgotas/min
0.007	X	13	X	75	X	60	/	10	40.6 mL/h	microgotas/min
0.008	X	13	X	75	X	60	/	10	46.4 mL/h	microgotas/min
0.009	X	13	X	75	X	60	/	10	52.2 mL/h	microgotas/min
0.010	X	13	X	75	X	60	/	10	58 mL/h	microgotas/min
0.011	X	13	X	75	X	60	/	10	63.8 mL/h	microgotas/min
0.012	X	13	X	75	X	60	/	10	69.6 mL/h	microgotas/min
0.013	X	13	X	75	X	60	/	10	75.4 mL/h	microgotas/min

Anexo 3

Tabla 3

Perfusión para propofol: perfusión en microgotas, según la concentración plasmática requerida.

Cp		Cl		Peso		Min		CF		
1	X	30	X	75	X	60	/	10.000	14 mL/h	microgotas/min
2	X	30	X	75	X	60	/	10.000	27 mL/h	microgotas/min
3	X	30	X	75	X	60	/	10.000	41 mL/h	microgotas/min
4	X	30	X	75	X	60	/	10.000	54 mL/h	microgotas/min
5	X	30	X	75	X	60	/	10.000	68 mL/h	microgotas/min
6	X	30	X	75	X	60	/	10.000	81 mL/h	microgotas/min
7	X	30	X	75	X	60	/	10.000	95 mL/h	microgotas/min
8	X	30	X	75	X	60	/	10.000	108 mL/h	microgotas/min
9	X	30	X	75	X	60	/	10.000	122 mL/h	microgotas/min
10	X	30	X	75	X	60	/	10.000	135 mL/h	microgotas/min

Cp = concentración plasmática (µg/kg), Cl = aclaramiento (mL/kg/min), peso: kg, CF = concentración del fármaco (µg/mL).

Anexo 4

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

- **DATOS DEL PACIENTE:**

Apellidos y nombres: _____

Sexo: femenino ____ masculino ____ Edad: _____ Peso: _____ Kg

ASA: I ____ II ____ Comorbilidad: _____

- **DATOS DE LA CIRUGÍA**

Intervención quirúrgica propuesta: _____

Servicio: _____

Tiempo quirúrgico total: _____

- **SIGNOS VITALES BASALES**

T.A: _____ mmHg, T.A.M: _____ mmHg, F.C: _____ lpm

- **SIGNOS VITALES ANTES DEL INICIO DE LA CIRUGIA:**

T.A: _____ mmHg, T.A.M: _____ mmHg, F.C: _____ lpm

- **SIGNOS VITALES AL FINALIZAR LA CIRUGIA:**

T.A: _____ mmHg, T.A.M: _____ mmHg, F.C: _____ lpm

- **GLICEMIA:**

Al iniciar la cirugía: _____ gr/dl. Al finalizar la cirugía: _____ gr/dl.

- **CORTISOL:**

Al iniciar la cirugía: _____ gr/dl. Al finalizar la cirugía: _____ gr/dl.

- **RECuento LEUCOCITARIO:**

Al iniciar la cirugía:

Leucocitos: _____ Monocitos: _____ Neutrófilos: _____

Al finalizar la cirugía:

Leucocitos: _____ Monocitos: _____ Neutrófilos: _____

OBSERVACIÓN:

Calculo de dosis de bolo y perfusión para fentanil y propofol.



CONSENTIMIENTO INFORMADO
UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ANESTESIOLOGÍA
HOSPITAL MILITAR DR.: “CARLOS ARVELO”



CONSENTIMIENTO INFORMADO

Por medio de la presente yo _____, de _____ años de edad, portador de la cedula de identidad _____, declaro que se me ha informado en forma clara, precisa, detallada y objetiva sobre los propósitos de la investigación, titulada: **“RESPUESTA HEMODINAMICA, LEUCOCITARIA Y MARCADORES SISTEMICOS DE ESTRÉS EN LA ANESTESIA TOTAL INTRAVENOSA MANUAL VERSUS ANESTESIA GENERAL INHALATORIA”**, como requisito parcial para optar al título de especialista en anestesiología, realizado por: Morón Chacín Leonela del Mar y Peña Peamo Sara Florangel.

Han brindado su orientación sobre el tema y esta ha sido de calidad para mi entendimiento. Comprendo que mi participación en el estudio es voluntaria, que es una investigación sin fines de lucro, no pretendo recibir ninguna remuneración al respecto y que mi cooperación es significativa.

Presto libremente mi conformidad para la realización de la investigación, así como proporcionar la información necesaria, según los acuerdos estipulados entre mi persona y las investigadoras.

Caracas, ____ de _____ de _____

Firma del paciente

Le hemos explicado todos los detalles de nuestra investigación al paciente y hemos contestado todas sus preguntas e inquietudes. El colaborador (a), comprende toda la información descrita en este documento. Nosotras las investigadoras, nos comprometemos a no divulgar la información que se nos confía, la cual sólo será utilizada con fines científicos y no devengaremos ninguna ganancia económica del mismo.

Dra.: Peña Peamo Sara Florangel

Dra.: Morón Chacín Leonela del Mar

Anexo 6

Tabla 4
DEFINICIÓN DE VARIABLES

OBJETIVO ESPECIFICO	VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL
Evaluar la respuesta hemodinámica en pacientes sometidos a TIVA manual con fentanil y propofol versus anestesia general inhalatoria con Sevoflurane.	Respuesta hemodinámica	Son los cambios en la frecuencia cardiaca, tensión arterial y tensión arterial media, ante una determinada técnica anestésica.
Interpretar la respuesta leucocitaria en pacientes sometidos a TIVA manual con fentanil y propofol versus anestesia general inhalatoria con Sevoflurane.	Respuesta leucocitaria	Modificaciones en el recuento de leucocitos, neutrófilos y monocitos ante una determinada técnica anestésica.
Determinar la respuesta ante los marcadores sistémicos de estrés en pacientes sometidos a TIVA manual con fentanil y propofol versus anestesia general inhalatoria con Sevoflurane.	Marcadores sistémicos de estrés	Marcadores endocrinos, que ante una injuria o estrés quirúrgico aumentan sus niveles en sangre.

Anexo 7

Tabla 5
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DIMENSIÓN	INDICADOR	SUB-INDICADOR
Respuesta hemodinámica	Sistema cardiovascular	Frecuencia cardiaca, tensión arterial y tensión arterial media.	EKG y PANI
Respuesta leucocitaria	Sistema hematopoyético	Leucocitos, monocitos y neutrófilos.	Hematología completa
Marcadores sistémicos de estrés	Sistema inmune endocrino	Glicemia y cortisol.	Glicemia capilar y química sanguínea.

Anexo 8

Tabla 6
Característica de la muestra según indicadores epidemiológicos

Variables	Endovenosa		Inhalatoria	
	(Fentanil/propofol)		(Sevoflurane)	
n	30		30	
Edad (años) (*)	36 ± 11		38 ± 12	
Peso (kg) (*)	81 ± 12		72 ± 12	
Tiempo quirúrgico (min) (*)	64 ± 18		64 ± 21	
Género				
Masculino	17	56,7%	17	56,7%
Femenino	13	43,3%	13	43,3%
ASA				
I	11	36,7%	13	43,3%
II	19	63,3%	17	56,7%
Comorbilidades				
Si	19	63,3%	17	56,7%
No	11	36,7%	13	43,3%

(*) media ± desviación estándar

Edad: p = 0,497

Peso: p = 0,003

Tiempo quirúrgico: p = 0,895

Género: p = 1,000

ASA: p = 0,598

Comorbilidades: p = 0,598

Anexo 9

Tabla 7
Variación de indicadores hemodinámicos según grupos

Variables	Endovenosa (Fentanil/propofol)	Inhalatoria (Sevoflurane)	p
PAS			
Al inicio	126 ± 19	121 ± 19	0,375
Al finalizar	106 ± 14	150 ± 13	0,002
PAD			
Al inicio	76 ± 13	69 ± 10	0,290
Al finalizar	72 ± 12	92 ± 9	0,001
PAM			
Al inicio	76 ± 12	66 ± 2	0,121
Al finalizar	71 ± 13	94 ± 10	0,001
Frecuencia cardiaca			
Al inicio	77 ± 7	70 ± 6	0,330
Al finalizar	75 ± 8	90 ± 5	0,001

En TIVA (al inicio vs al finalizar):

PAS: p = 0,001

PAD: p = 0,001

PAM: p = 0,001

Frecuencia cardiaca: p = 0,001

En inhalatoria pura (al inicio vs al finalizar):

PAS: p = 0,001

PAD: p = 0,001

PAM: p = 0,001

Frecuencia cardiaca: p = 0,001

Valores expresados como media ± desviación estándar

Anexo 10

Tabla 8
Variación de glicemia y cortisol según grupos

Variables	Endovenosa (Fentanil/propofol)	Inhalatoria (Sevoflurane)	p
Glicemia			
Al inicio	82 ± 7	80 ± 7	0,270
Al finalizar	82 ± 7	101 ± 13	0,001
Cortisol			
Al inicio	10,2 ± 2,5	10,3 ± 3,0	0,932
Al finalizar	9,6 ± 1,9	22,4 ± 4,0	0,002

En TIVA (al inicio vs al finalizar):

Glicemia: p = 0,273

Cortisol: p = 0,001

En inhalatoria pura (al inicio vs al finalizar):

Glicemia: p = 0,001

Cortisol: p = 0,001

Valores expresados como media ± desviación estándar

Anexo 11

Tabla 9
Variación de leucocitos, monocitos y neutrófilos según grupos

Variables	Endovenosa (Fentanil/propofol)	Inhalatoria (Sevoflurane)	p
Leucocitos			
Al inicio	6,9 ± 1,5	6,9 ± 1,4	0,993
Al finalizar	6,8 ± 1,4	3,4 ± 1,2	0,001
Monocitos			
Al inicio	7,1 ± 2,2	7,0 ± 2,6	0,830
Al finalizar	7,0 ± 2,2	3,7 ± 1,8	0,001
Neutrófilos			
Al inicio	58,2 ± 12,2	51,0 ± 9,3	0,013
Al finalizar	57,8 ± 12,1	30,7 ± 9,5	0,001

En TIVA (al inicio vs al finalizar):

Leucocitos: p = 0,014

Monocitos: p = 0,008

Neutrófilos: p = 0,204

En inhalatoria pura (al inicio vs al finalizar):

Leucocitos: p = 0,001

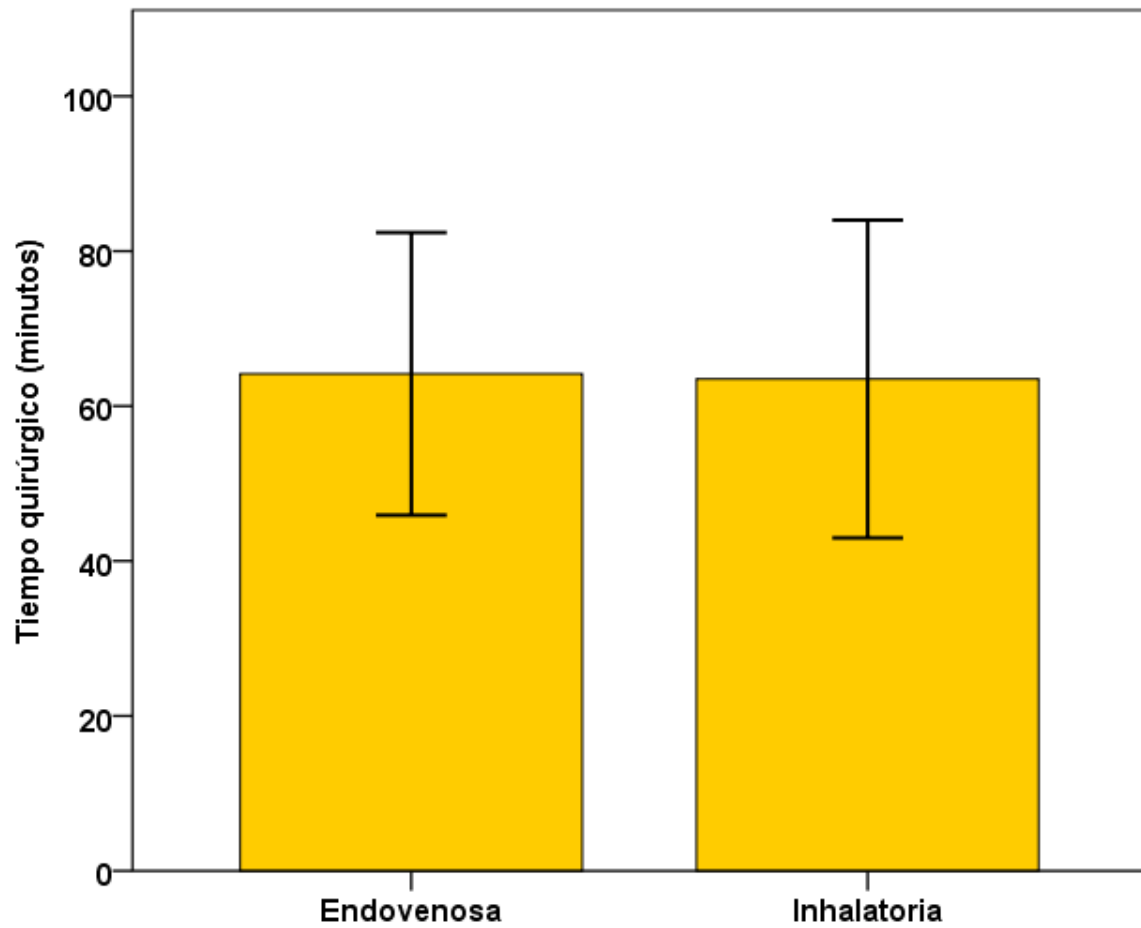
Monocitos: p = 0,001

Neutrófilos: p = 0,001

Valores expresados como media ± desviación estándar

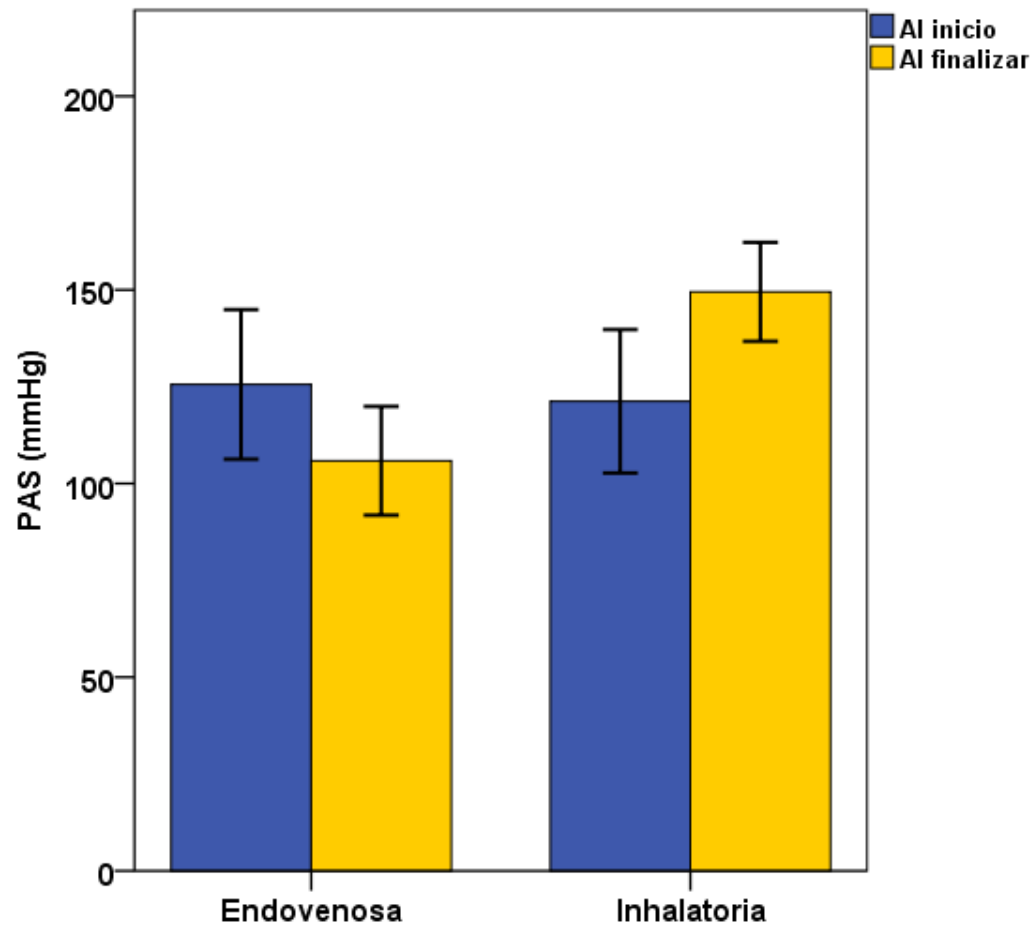
Anexo 12

Grafico 1
Tiempo quirúrgico según grupos



Anexo 13

Gráfico 2
Presión arterial sistólica según grupos



Anexo 14

Gráfico 3
Presión arterial diastólica según grupos

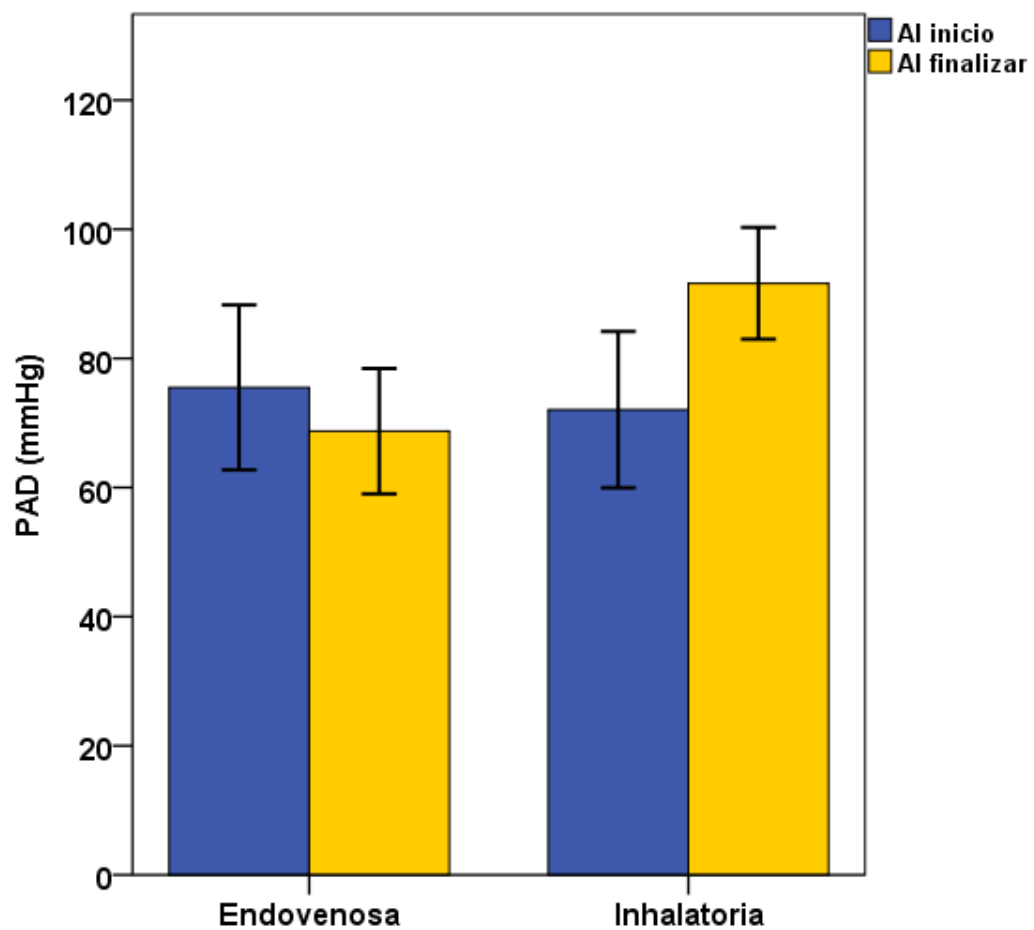


Gráfico 4
Presión arterial media según grupos

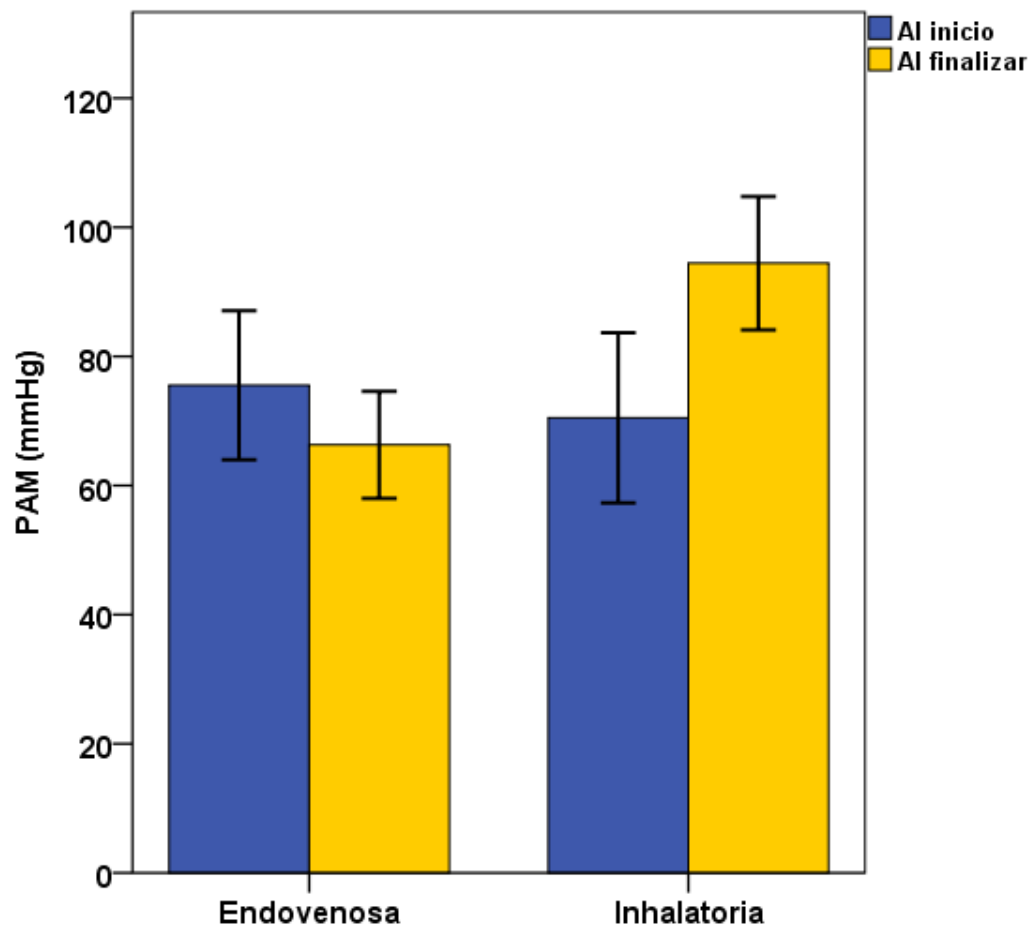


Gráfico 5
Frecuencia cardiaca según grupos

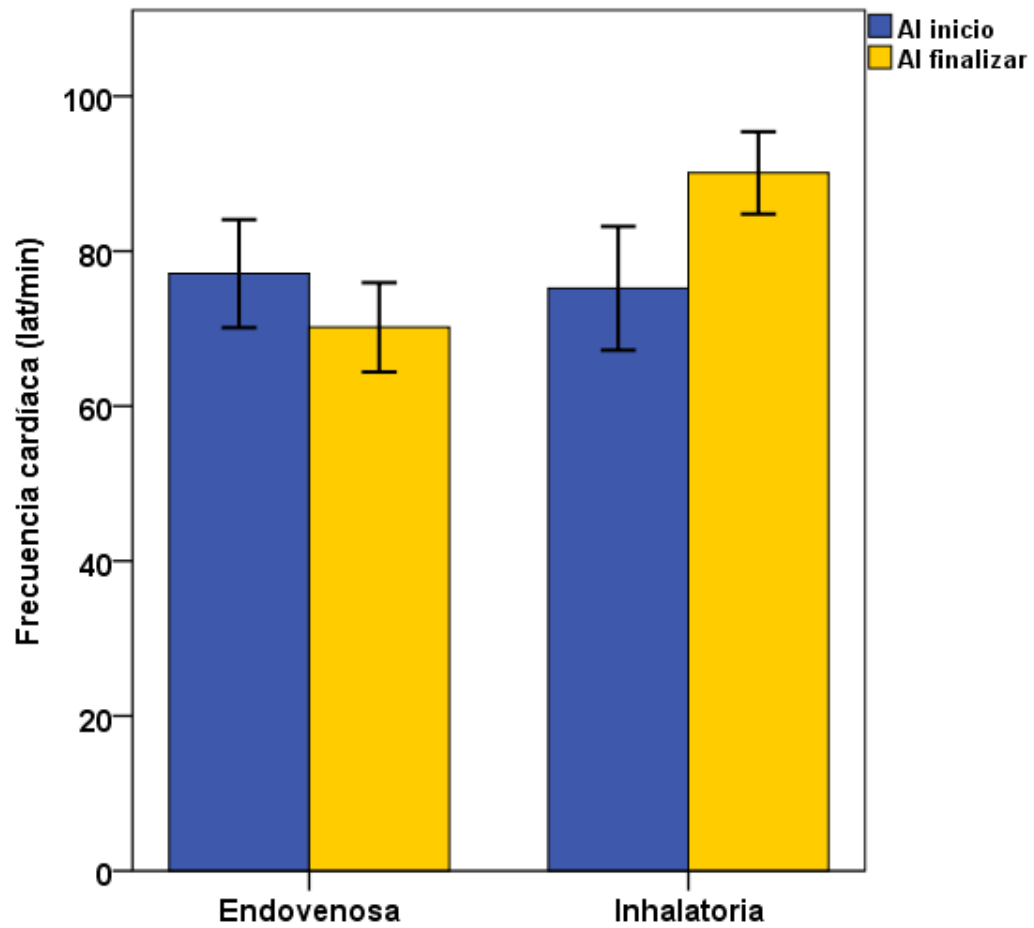


Gráfico 6
Glicemia según grupos

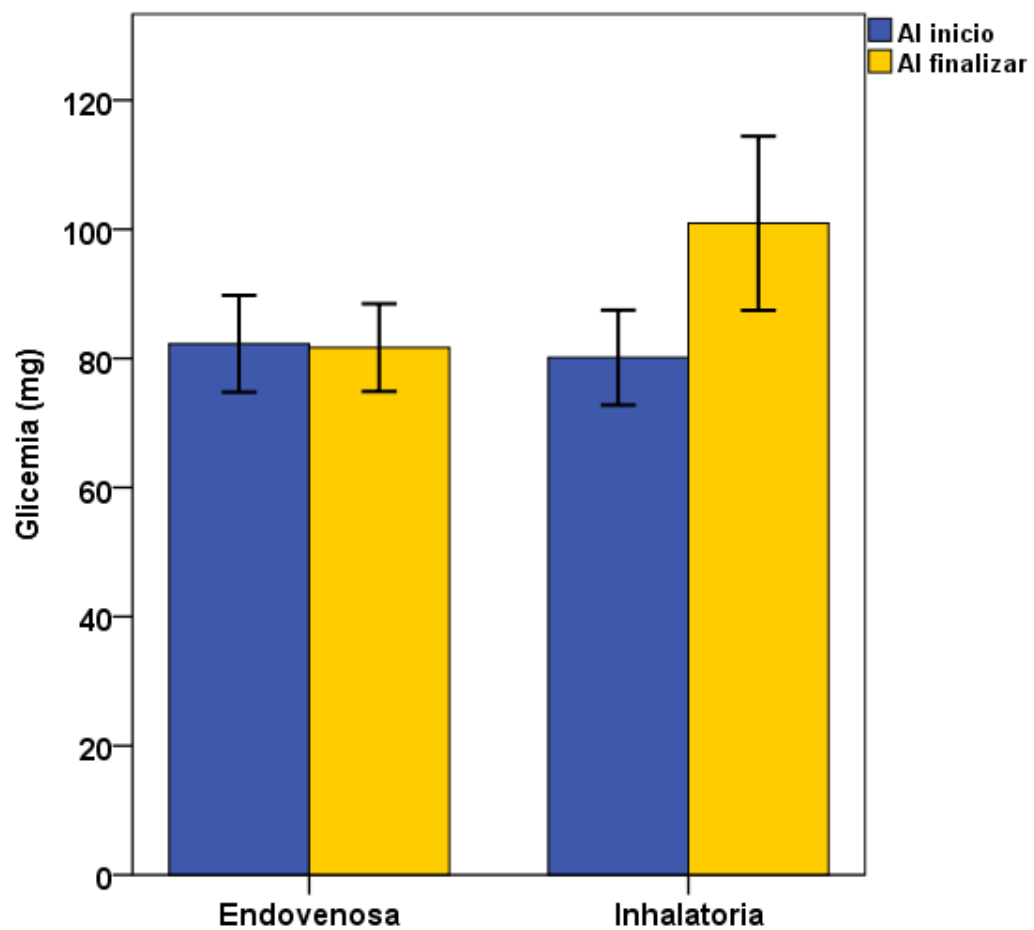


Gráfico 7
Cortisol según grupos

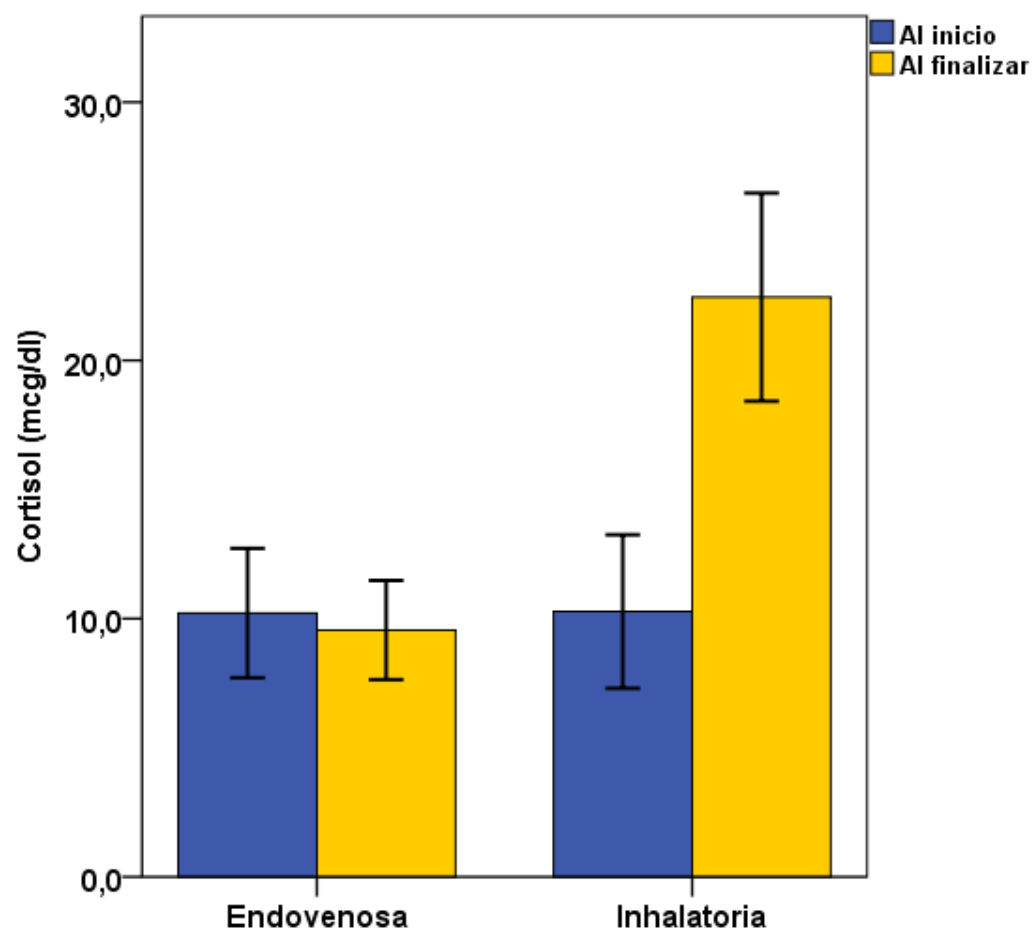


Gráfico 8
Leucocitos según grupos

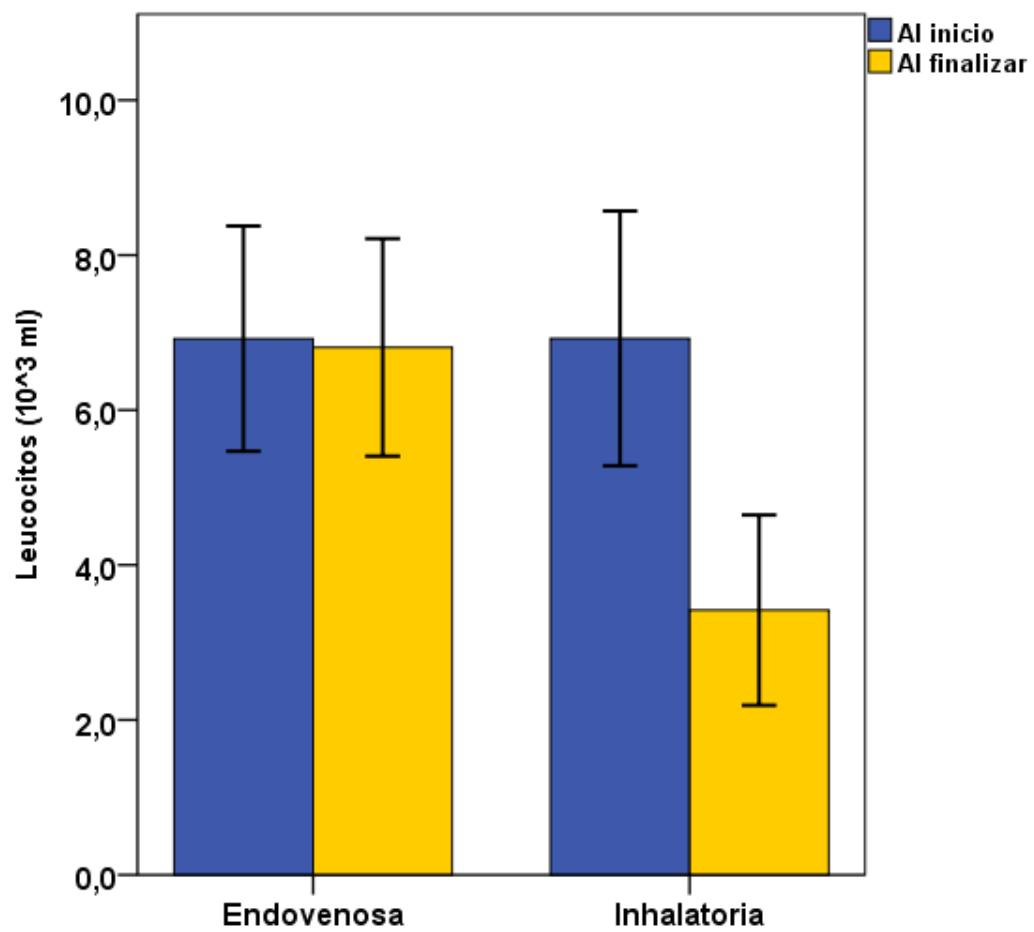


Gráfico 9
Monocitos según grupos

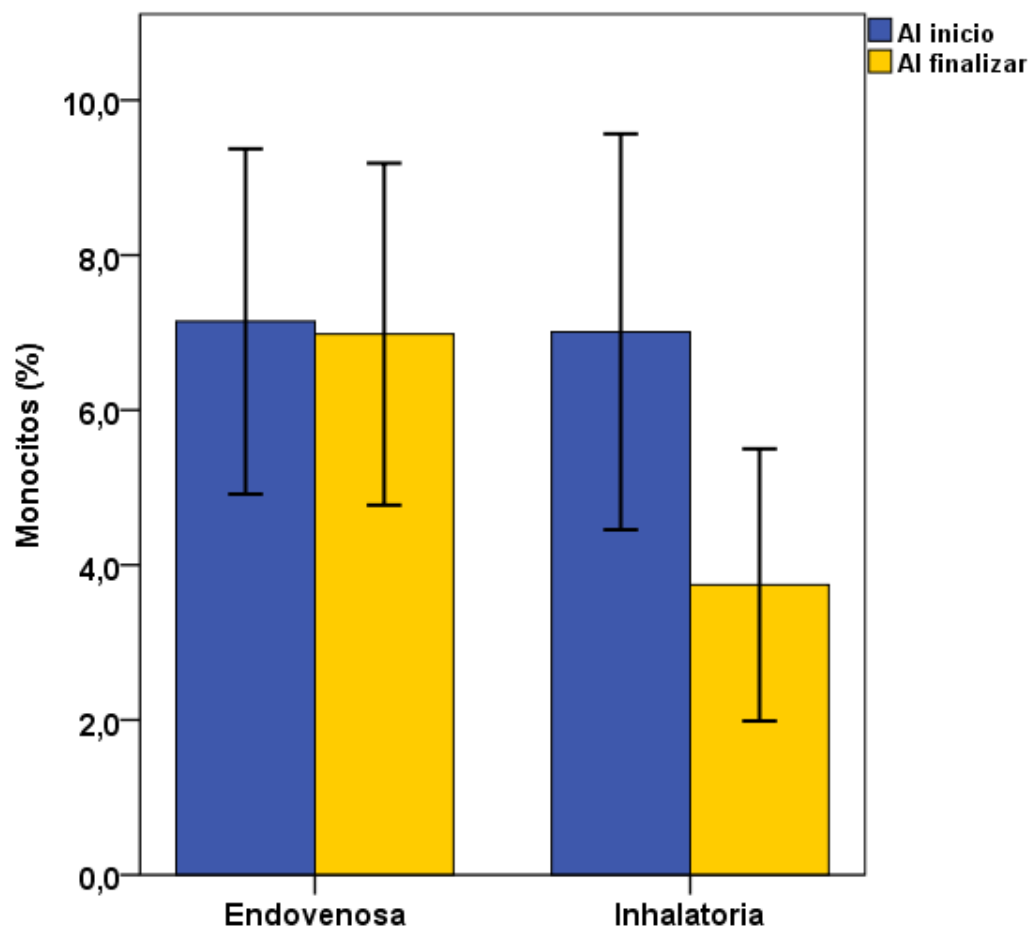


Gráfico 10

Neutrófilos según grupos

