

Influencia de la Anestesia Venosa Total, Entropía y Laparoscopia sobre el Estrés Oxidativo

Rogean Rodrigues Nunes ¹, Fernando Squeff Nora ², Danielle Maia Holanda Dumaresq ³, Rute Maria Araújo Cavalcante ⁴, Amanda Antunes Costa ⁵, Lara Moreira Mendes Carneiro ⁵, Julio Cesar Garcia de Alencar ⁵, Flávia Pereira Fernandes Cardoso ⁵

Resumen: Nunes RR, Nora FS, Dumaresq DMH, Cavalcante RMA, Costa AA, Carneiro LMM, Alencar JCG – Influencia de la Anestesia Venosa Total, Entropía y Laparoscopia sobre el Estrés Oxidativo.

Justificativa y objetivos: Estudios recientes correlacionan la mortalidad postoperatoria y anestésica, especialmente con la profundidad anestésica y con la presión arterial sistólica (PAS). El objetivo de este estudio, fue evaluar los efectos de la profundidad de la anestesia venosa total (AVT) realizada con el remifentanil y el propofol, con la monitorización de la entropía de respuesta (RE) sobre las concentraciones sanguíneas de los marcadores del estrés oxidativo: TBARS y glutatona, durante operaciones por el acceso videolaparoscópico.

Método: Veinte pacientes adultas, ASA I, IMC 20 y 26 kg.m⁻², con edades entre 20 y 40 años, fueron aleatoriamente distribuidas en dos grupos iguales: Grupo I - sometidas a un procedimiento anestésico-quirúrgico con RE mantenida entre 45 y 59, y el Grupo II - sometidas a un procedimiento anestésico-quirúrgico con RE entre 30 y 44. En los dos grupos, la infusión de remifentanil y propofol fue controlada por el sitio efector (Se), ajustados para mantener RE dentro de los valores deseados (Grupos I y II) y evaluando siempre la tasa de supresión (TS). Las pacientes fueron evaluadas en seis momentos: M1 (inmediatamente antes de la inducción anestésica), M2 (antes de la intubación traqueal [IT]), M3 (5 minutos después de la IT), M4 (inmediatamente antes del pneumoperitoneo - PPT), M5 (1 minuto después del PPT) y M6 (una hora después de la operación). En todos los momentos fueron evaluados los siguientes parámetros: PAS, PAD, FC, RE, TS, TBARS y glutatona.

Resultados: Fueron observados aumentos en el TBARS y glutatona en M5, tanto en el Grupo I como en el Grupo II ($p < 0,05$), con mayores valores en el Grupo II. Y la TS en tres pacientes en el Grupo II, inmediatamente después del PPT.

Conclusiones: La elevación de los marcadores en el Grupo I (en M5) nos sugiere un aumento del metabolismo anaeróbico (MA) en la circulación espláncnica, mientras que los valores más elevados observados en el Grupo II (GII > GI en M5 – $p < 0,05\%$) sugieren una interferencia de otro factor (anestesia profunda), como siendo la responsable del aumento en el MA, tal vez como resultado de una mayor depresión del sistema nervioso autónomo y una menor autorregulación espláncnica.

Descriptor: ANESTESIA, Intravenosa; Entropía; Estrés Oxidativo; Laparoscopia.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Reservados todos los derechos.

INTRODUCCIÓN

Estudios recientes sugieren que la mortalidad postoperatoria puede estar influenciada por la conducta anestésica intraoperatoria, especialmente los controles de la profundidad anestésica y de la presión arterial sistólica. Las cirugías mayores, traumas graves, sepsis, síndrome de estrés respiratorio, lesiones de isquemia y reperfusión (procedimientos laparoscó-

picos) tienen importantes componentes inflamatorios agudos y representan un nuevo reto para el anestesiólogo a través del manejo de medicamentos y de técnicas anestésicas ¹. Muchos estudios en animales y en humanos han demostrado la disminución de los antioxidantes endógenos en situaciones de estrés oxidativo (desequilibrio entre peroxidante y antioxidante en favor del primero, o mejor dicho, un estado químico-biológico en que la producción de especies reactivas de oxígeno rebasa la capacidad antioxidante), particularmente en la situación de isquemia-reperfusión y más recientemente, en el síndrome de la respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). La producción excesiva de especies reactivas de oxígeno es uno de los mecanismos indicados para la patogénesis de las reacciones inflamatorias en respuesta al trauma-quirúrgico, sepsis, trasplante de órganos, quemaduras e isquemia y reperfusión (I/R) ^{2,3}. En los sistemas aeróbicos, es esencial el equilibrio entre agentes óxido-reductores (como ERMO) y el sistema de defensa antioxidante ³⁻⁵. Esos agentes se generan endógenamente como consecuencia directa del metabolismo del O₂ y también en situaciones no fisiológicas como la exposición de la célula a xenobióticos que provocan la reducción incompleta de O₂. Para protegerse, la célula posee un siste-

Recibido del Hospital São Carlos, Fortaleza, CE, Brasil.

1. Doctor en Medicina; Director Clínico del Hospital São Lucas
2. Anestesiólogo; Miembro de la Cámara Técnica de Anestesiología del CRM/RS
3. Responsable del CET del Instituto Dr. José Frota (IJF), Fortaleza; Directora Científica de la SAEC
4. R3 Anestesiología, IJF, Fortaleza
5. Graduándose en Medicina (Estudiante).

Artículo sometido el 10 de septiembre de 2010.
Aprobado para su publicación el 23 de noviembre de 2011.

Correspondencia para:
Dr. Rogean Rodrigues Nunes
Avenida Comendador Francisco Ângelo, 1185, casa
Dunas 60181500 – Fortaleza, CE, Brasil
E-mail: rogean@fortalnet.com.br

ma de defensa que puede actuar en dos líneas. Una de ellas como detoxicadora del agente antes que él cause la lesión. Esa línea está constituida por glutatona reducida (GSH), superóxido-dismutasa (SOD), catalasa, glutatona-peroxidasa (GSH-Px) y vitamina E (α -tocoferol). La otra línea de defensa tiene la función de reparar la lesión que ha ocurrido, estando constituida por el ácido ascórbico, por la glutatona-reductasa (GSH) y por la GSH-Px, entre otros. Con excepción de la vitamina E, que es un antioxidante estructural de la membrana, la mayor parte de los agentes antioxidantes está en el medio intracelular. Otras moléculas, como alfa y beta caroteno, ubiquinol, cisteína, también retiran radicales libres ^{4,6}. Este trabajo quiso evaluar los efectos del neumoperitoneo (lesión de isquemia-reperusión), sobre el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica, y evaluar la influencia de la adecuación anestésica con la anestesia venosa total (AVT), monitorizada por el electroencefalograma sobre las concentraciones *in vivo* de los marcadores del estrés oxidativo y la peroxidación lipídica – (glutatona y TBARS).

MÉTODO

Se trata de un estudio prospectivo y aleatorio, realizado después de la aprobación por parte del Comité de Ética en Investigación Clínica, y de la firma del Consentimiento Informado.

Casuística

Se evaluaron 20 pacientes del sexo femenino, sometidas a operaciones por el acceso videolaparoscópico para la oforectomía o miomectomía, estado físico ASA I (*American Society of Anesthesiologists*), con una edad que oscilaba entre los 20 y los 50 años e índice de masa corporal entre 22 y 26. Las pacientes fueron ubicadas en dos grupos de 10 aleatoriamente, por medio de un sorteo realizado antes de la inducción anestésica: Grupo I (anestesia más superficial) - AVT para mantener la entropía de respuesta (RE) entre 45 y 59; Grupo II (anestesia más profunda) - AVT para mantener RE entre 30 y 44.

Equipamientos utilizados

1) Módulo entropía:

La señal electroencefalográfica se recolecta en la región fronto-temporal y se trata a través de la ecuación de Shannon ⁷ ($H = -\sum p_k \log p_k$), donde p_k son las probabilidades de un evento discreto k , resultando en dos tipos de análisis: a. entropía de estado (SE), que consiste en la evaluación de la actividad eléctrica cortical cerebral (0,8-32 Hz) y b. entropía de respuesta (RE), que analiza las frecuencias de 0,8-47 Hz (contiene componentes electroencefalográficos tanto cortical como subcortical). La activación de la musculatura frontal puede indicar una inadecuación del componente subcortical (región bulbo-pontina). Así, se tiene la posibilidad de evaluar la profundidad anestésica con

un índice mixto, sin embargo, la ventana temporal de la entropía de respuesta es menor que la de la entropía de estado, lo que posibilita una adecuación de los componentes anestésicos con mayor rapidez ^{8,9}. Además de esos datos, el equipamiento también avalúa la presencia de un brote-supresión (TS), lo que puede indicar hipoperfusión cerebral en ausencia de otros factores tales como: hipotermia profunda, anestesia muy profunda o ambas.

El ensamblaje utilizado fue el referencial unilateral con electrodo explorador en la posición FT10 (región fronto-temporal) y electrodo de referencia en la posición FPz (fronto-polar) (Figura 1). Eso determina que el trazado del EEG obtenido sea monocanal (izquierdo o derecho, según la posición del electrodo fronto-temporal).

- 2) Bomba de infusión con objetivo control (plasma y sitio efector) para remifentanil y propofol, utilizando los siguientes modelos farmacocinéticos: Minto, para el remifentanil y Marsh para el propofol; 3) Electrocardiograma en dos canales-DII y V5; 4) Oximetría de pulso; 5) Capnografía y capnometría; 6) Presión arterial no invasiva automática; 7) Calentador de aire térmico forzado convectivo; 8) Material específico para la recolección de marcadores plasmáticos y 9) Termómetro con sensor naso-faríngeo.

Evaluación preoperatoria

Todas las pacientes se sometieron a evaluaciones clínica y laboratorial preoperatoria.

Técnica anestésica

Ninguna de las pacientes recibió medicación pre-anestésica. Todas las pacientes se sometieron a los efectos de la misma técnica anestésico-quirúrgica, manteniendo el neumoperitoneo con presión de 12 mm Hg y con flujo de 3 L.min⁻¹. Después de la punción venosa en el miembro superior derecho, se instauró en todas las pacientes la solución fisiológica NaCl



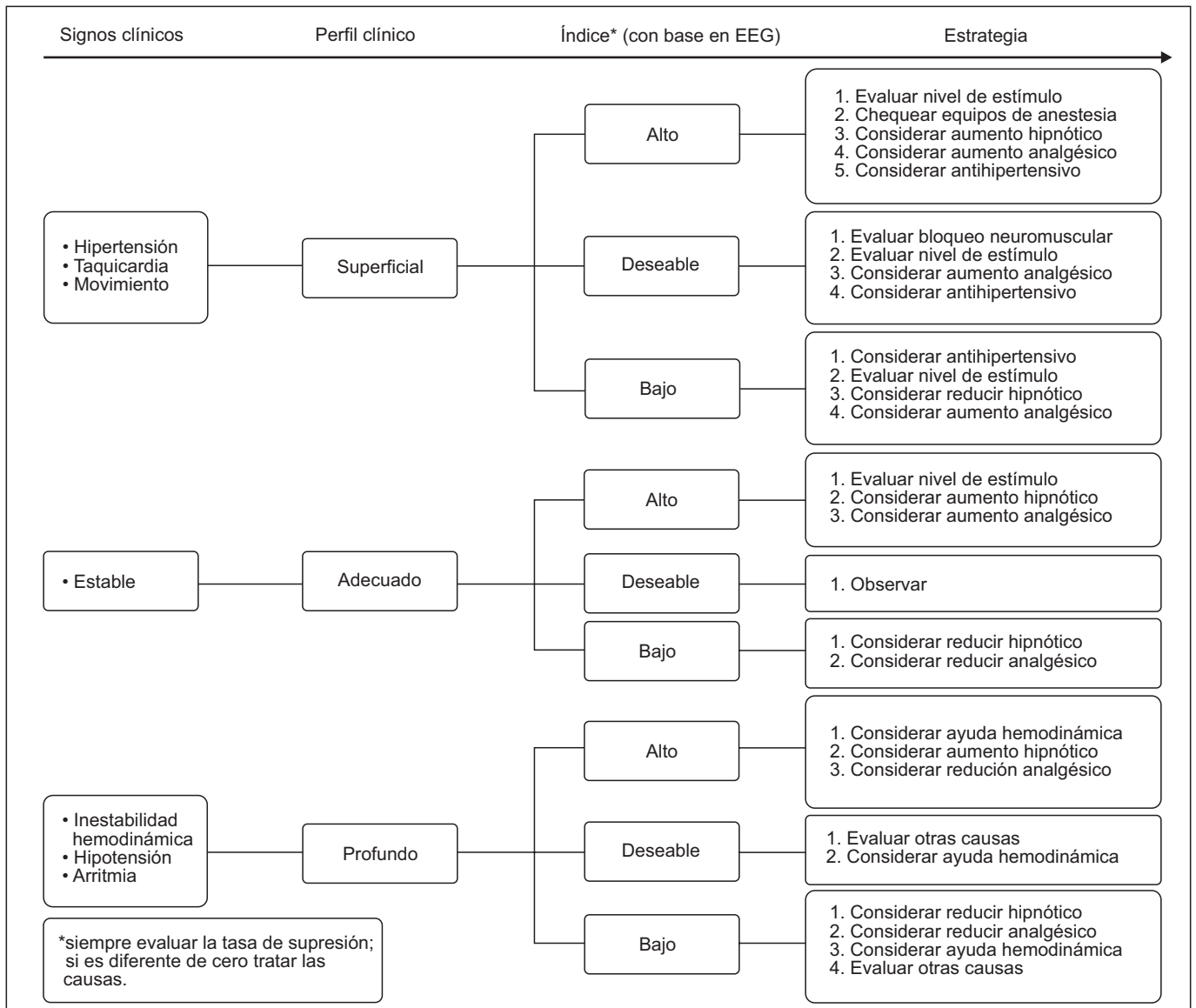
Figura 1 – Ensamblaje de los Electrodos de la Entropía.

al 0,9% (2 mL.kg⁻¹ para reposición del ayuno y 6 mL.kg⁻¹ para reposición de las pérdidas en el intraoperatorio). La inducción anestésica fue realizada por vía venosa con infusiones simultáneas de propofol, cuyas infusiones fueron realizadas con la ayuda de bombas de infusión con control a través del sitio efector (S_e), con objetivo inicial de 4 µg.mL⁻¹ y remifentanil, S_e, con objetivo inicial de 4 ng.mL⁻¹ hasta que el valor de la entropía de respuesta (RE) alcanzase 40. Si la RE no llegase a 40, la concentración S_e del remifentanil se aumentaría de 0,5 en 0,5 ng.mL⁻¹ hasta obtener una RE de 40. En ese momento, sería establecida la concentración S_e del remifentanil y se realizaría la intubación oro-traqueal (IOT). En el Grupo I, las infusiones de propofol y remifentanil fueron ajustadas para mantener una RE de 45 a 59. En el Grupo II, las infusiones de propofol y remifentanil fueron ajustadas para mantener una RE de 30 a 44. En ambos grupos, se realizó a

pre-oxigenación con oxígeno 100% bajo máscara, 5 minutos antes de la inducción anestésica hasta inmediatamente antes de la intubación traqueal. No fue utilizado un bloqueante neuromuscular por la posibilidad de interferencia en los valores procesados del electroencefalograma ¹⁰. La conducción del mantenimiento de la anestesia fue realizada a tono con las directrices especificadas en el Cuadro I.

Sin embargo, los valores de RE dentro de los límites especificados (Grupos I y II), fueron ajustados de la siguiente forma: la determinación del grado de hipnosis se hizo por medio de la RE y la analgesia se evaluó por medio de la presión arterial sistólica (PAS) que no debería variar de 20% del basal (M1) para el límite superior y ni quedarse por debajo de 80 mm Hg para el límite inferior. Después de la IOT el propofol fue regulado en concentraciones suficientes para mantener los valores de la RE especificados en los Grupos I y II y el remifen-

Cuadro I – Estrategias para el Mantenimiento de la Anestesia con Monitorización basada en el EEG.



tanil fue regulado de acuerdo con la concentración necesaria para mantener una PAS con las variaciones especificadas en este protocolo. Las modificaciones en las concentraciones de propofol fueron realizadas de 0,5 en 0,5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ siendo las variaciones posteriores solamente realizadas después de haber sido alcanzada la concentración en el local efector, suministrada por la bomba de infusión. La misma conducta se aplicó al remifentanil, siendo que sus variaciones serían de 0,1 en 0,1 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$. Frecuencia cardíaca con variaciones mayores que $\pm 25\%$ del basal (M1) fueron consideradas de significancia clínica. Después de la intubación traqueal, la frecuencia respiratoria fue ajustada para mantener $P_{\text{ET}}\text{CO}_2$ entre 35 y 40 mm Hg, FiO_2 de 35%, con un volumen corriente de 8 $\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}$. La ventilación fue realizada en un sistema circular con reabsorbedor de CO_2 .

Para fines de estudios clínicos y evaluación estadística, se analizaron 06 momentos: M1 – llegada al quirófano; M2 - inmediatamente antes de la intubación traqueal; M3 - 5 minutos después de la intubación traqueal; M4 - inmediatamente antes de la instalación del neumoperitoneo; M5 - 1 minuto después del término del neumoperitoneo y M6 - una hora después del término de la operación.

En cada momento citado, fueron anotadas las siguientes variables: presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, frecuencia cardíaca, saturación periférica de la hemoglobina, concentración espirada de gas carbónico y temperatura nasofaríngea. Los marcadores plasmáticos del estrés oxidativo (TBARS y glutatona) fueron determinados en las muestras de sangre venoso en los siguientes momentos: M1, M2, M3, M4, M5, M6. El tiempo de despertar fue considerado como: desde la interrupción de los agentes anestésicos hasta RE mayor o igual a 90. La duración de la operación fue considerada como: desde la incisión de la piel hasta el final de la curación y la duración de la anestesia el tiempo transcurrido desde el inicio de la infusión del remifentanil hasta la desentubación traqueal. En todos los pacientes, la temperatura nasofaríngea fue mantenida entre 35° y 36°C con la ayuda de la sábana térmica de aire caliente forzada convectiva. Para la posición de Trendelenburg, fue considerado como límite máximo el valor de 15°. Los datos electroencefalográficos se midieron con un aparato específico (electroencefalograma procesado) con un sensor recomendado por el fabricante en los siguientes puntos: FT10 (captación de la señal–región temporal anterior), FP2 (eliminación de artefactos) y FPz (referencial), acoplados a un convertidor analógico-digital, siendo computados los datos posteriormente al test de impedancia realizado por el propio aparato y su posterior lectura. Al final del procedimiento, se mantuvo la misma frecuencia respiratoria y se interrumpieron las administraciones de remifentanil y propofol. Se evaluaron también el tiempo de alta hospitalaria, intervalo entre la desentubación orotraqueal hasta Romberg satisfactorio, siendo este test aplicado y solicitándole al paciente para permanecer de pie, sin moverse, con los pies bien juntos y con los ojos cerrados. El test era considerado satisfactorio cuando el paciente lograba mantener esta postura durante un minuto. Este test fue realizado a cada 15 minutos e iniciado 10 minutos después de que la paciente estuviese en condiciones de mantenerse en posición sentada sin recibir ninguna ayuda.

Recolección sanguínea venosa para la dosificación de los marcadores plasmáticos

Muestras que fueron recolectadas por un catéter venoso (vena cefálica), utilizando las jeringas desechables de 10 mL, por el método de dos jeringas.

Dosificación de la concentración de las sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico (TBARS)

La evaluación de la peroxidación lipídica (indicación de lesión celular) fue realizada por medio de la reacción con el ácido tiobarbitúrico.

Dosificación de la concentración de glutatona

La determinación de la concentración de glutatona se basa en la reacción del 2-ácido nitrobenzónico con el tiol libre, originando un disulfuro mixto más ácido 2-nitro-5-tiobenzoico. La medida del producto de formación de la reacción se hace en un espectrofotómetro de Beckman, por lectura de la absorbancia a 412 nm.

Criterios de evaluación

Los datos obtenidos sean ellos variables hemodinámicas, autonómicas, parámetros farmacodinámicos, metabólicos u oxidativos, fueron comparados tanto entre los momentos en el mismo grupo, como entre los grupos en los momentos equivalentes.

Análisis estadístico

Se usó el análisis de variancia según el modelo con medidas repetidas con dos factores de clasificación (grupo y momento), siendo aplicado el test de Tukey para la comparación de las medidas del momento dentro del grupo y para el grupo dentro del momento, considerando como estadísticamente significativo $p < 0,05$.

RESULTADOS

Los dos grupos fueron considerados homogéneos con relación a la edad, masa, estado físico, altura (Tabla I) y duración del neumoperitoneo (Tabla II). La duración de la anestesia en el Grupo I fue de $118,00 \pm 6,10$ minutos y en el Grupo II de $114,00 \pm 5,22$ minutos ($p > 0,05$). La duración de la ope-

Tabla I – Variables: Edad, Masa y Altura (Promedio \pm DE)

Grupos	Edad (años)	Masa (kg)	Altura (cm)
I	$30,50 \pm 2,95$	$64,7 \pm 3,15$	$163,20 \pm 3,45$
II	$28,00 \pm 3,65$	$61,3 \pm 4,05$	$160,70 \pm 3,02$

ración en el Grupo I fue $82,80 \pm 4,81$ minutos y en el Grupo II de $75,40 \pm 7,20$ minutos ($p < 0,05$). El tiempo de despertar en el Grupo I fue $7,70 \pm 1,24$ minutos y en el Grupo II de $10,20 \pm 0,90$ minutos ($p < 0,05$) (Tabla III). Todos los pacientes tuvieron condiciones de desentubación traqueal inmediatamente después del despertar. Con relación al tiempo de alta hospitalaria, en el Grupo I fue de $362,40 \pm 14,80$ minutos y en el Grupo II de $430,50 \pm 17,81$ minutos ($p < 0,05$), no siendo esos valores clínicamente relevantes (Tabla III).

Los valores de PAS, PAD y FC aparecen en la Tabla IV y no rebasaron los límites establecidos en el protocolo.

Con relación a la RE, se observa que los valores en los momentos M1 y M6 son significativamente diferentes con relación a M2, M3, M4 y M5, tanto en el Grupo I como en el Grupo II ($p < 0,05$) (Tabla V). Con relación a la evaluación inter-grupo, verificamos que existe una diferencia significativa entre las medidas, al analizar el efecto interactivo momento-grupos para los niveles de significancia menor que 5%, en los siguientes momentos: M2, M3, M4, y M5 (Figura 2).

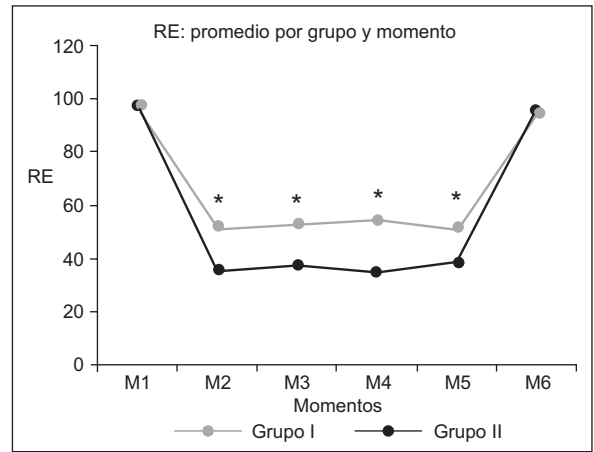


Figura 2 – RE y su Evaluación entre Momentos.

* $p < 0,05$ para M2-M5 entre GI y GII.

Tabla II – Duración del neumoperitoneo por Grupo (Promedio \pm DE)

Neumoperitoneo	Grupos	N	Mínimo	Máximo	Promedio \pm DE
Duración (min)	I	10	60	70	$61,90 \pm 2,50$
	II	10	56	64	$62,40 \pm 3,32$

Tabla III – Duración de la Anestesia, Duración de la Operación, Tiempo de Despertar y Tiempo de Alta Hospitalaria por Grupo (Promedio \pm DE)

Grupos	Duración de la anestesia (min)	Duración de la operación (min)	Tiempo de despertar (min)	Tiempo de Alta Hospitalaria (min)
I	$118,00 \pm 6,10$	$82,80 \pm 4,81$	$7,70 \pm 1,24$	$362,40 \pm 14,80$
II	$114,00 \pm 5,22$	$75,40 \pm 7,20^*$	$10,20 \pm 0,90^*$	$430,50 \pm 17,81^*$

* $p < 0,05$.

Tabla IV – Frecuencia Cardíaca (FC), Presión Arterial Sistólica (PAS) y Presión Arterial Diastólica (PAD) por Grupo (Promedio \pm DE)

Tiempos	Grupos	Frecuencia cardíaca Promedio \pm DE (lat.min ⁻¹)	Presión sistólica Promedio \pm DE (mm Hg)	Presión diastólica Promedio \pm DE (mm Hg)
M1	I	$77,00 \pm 7,13$	$110,70 \pm 9,24$	$75,70 \pm 4,32$
	II	$73,70 \pm 7,07$	$111,90 \pm 5,07$	$74,20 \pm 3,79$
M2	I	$66,70 \pm 4,47$	$94,30 \pm 5,21$	$61,00 \pm 4,27$
	II	$63,00 \pm 3,97$	$95,80 \pm 8,48$	$67,00 \pm 3,46$
M3	I	$69,10 \pm 2,77$	$96,00 \pm 9,35$	$69,00 \pm 2,98$
	II	$65,40 \pm 2,46$	$97,60 \pm 8,97$	$65,80 \pm 4,21$
M4	I	$67,30 \pm 4,21$	$95,20 \pm 7,76$	$61,00 \pm 3,09$
	II	$62,30 \pm 3,47$	$100,30 \pm 8,64$	$62,60 \pm 3,81$
M5	I	$71,10 \pm 5,51$	$104,00 \pm 9,64$	$71,60 \pm 3,84$
	II	$63,40 \pm 3,92$	$106,20 \pm 10,08$	$70,70 \pm 2,98$
M6	I	$79,90 \pm 3,84$	$114,90 \pm 7,40$	$79,60 \pm 3,95$
	II	$82,80 \pm 7,33$	$111,40 \pm 8,17$	$78,50 \pm 3,27$

En lo que concierne a la tasa de supresión que representa en este estudio, las alteraciones perjudiciales celulares del SNC, hubo 03 casos en el Grupo II, inmediatamente después del término del neumoperitoneo.

El análisis de los marcadores del estrés oxidativo arrojó, con relación a la glutatona, diferencias significativas entre los momentos M4 y M5, comparando GI y GII aisladamente. En el análisis de los grupos dentro de cada momento, los momentos M5 y M6 fueron diferentes significativamente ($p < 0,05$) (Tabla VI; Figura 3).

Con respecto a la variable TBARS que se correlaciona con la peroxidación lipídica, observamos aumentos significativos tanto en el Grupo I como en el Grupo II entre los momentos M4 y M5, siendo los mayores valores verificados en el Grupo II y el análisis de los grupos dentro de cada momento mostró las diferencias significativas en los momentos M5 y M6, con valores mayores observados en el Grupo II (Tabla VII; Figura 4).

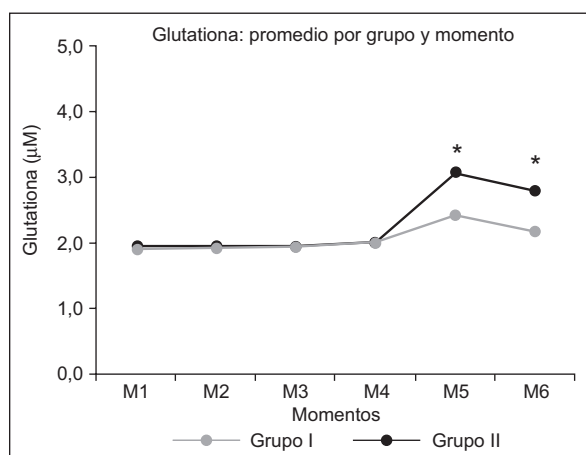


Figura 3 – Glutaciona: Análisis intergrupo.

* $p < 0,05$ para M5 y M6, entre GI y GII.

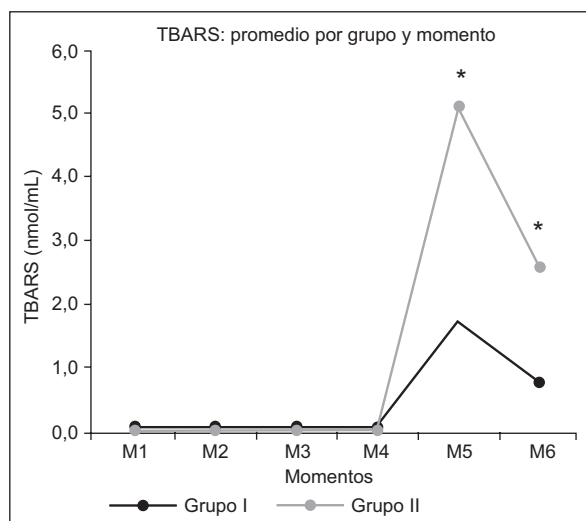


Figura 4 – TBARS: Análisis Intergrupo.

* $p < 0,05$ en M5 y M6, entre GI y GII.

Tabla V – Electroencefalograma: RE (Promedio ± DE)

GRUPOS	Momento	N	Promedio ± DE
I	M1	10	96,60 ± 3,80*
	M2	10	52,20 ± 2,10
	M3	10	53,40 ± 1,90
	M4	10	55,70 ± 2,30
	M5	10	52,40 ± 2,60
	M6	10	94,70 ± 3,50*
II	M1	10	98,20 ± 3,40*
	M2	10	36,20 ± 3,60
	M3	10	38,40 ± 3,40
	M4	10	36,10 ± 3,90
	M5	10	39,30 ± 2,30
	M6	10	96,90 ± 2,70*

* $p < 0,05$. Evaluación intragrupo.

Tabla VI – Variable Glutaciona (Promedio ± DE)

Grupos	Momento	N	Promedio ± DE
I	M1	10	1,90 ± 0,15
	M2	10	1,93 ± 0,14
	M3	10	1,94 ± 0,11
	M4	10	2,02 ± 0,08
	M5	10	2,42 ± 0,14*
	M6	10	2,18 ± 0,05
II	M1	10	1,94 ± 0,14
	M2	10	1,96 ± 0,14
	M3	10	1,94 ± 0,10
	M4	10	2,00 ± 0,08
	M5	10	3,07 ± 0,19*
	M6	10	2,80 ± 0,18

* $p < 0,05$. Evaluación intragrupo.

Tabla VII – Variable TBARS (Promedio ± DE)

Grupos	Momento	N	Promedio ± DE
I	M1	10	0,02 ± 0,01
	M2	10	0,02 ± 0,01
	M3	10	0,02 ± 0,01
	M4	10	0,03 ± 0,01
	M5	10	1,66 ± 0,46*
	M6	10	0,72 ± 0,10
II	M1	10	0,02 ± 0,01
	M2	10	0,02 ± 0,01
	M3	10	0,02 ± 0,01
	M4	10	0,02 ± 0,01
	M5	10	5,10 ± 0,68*
	M6	10	2,60 ± 0,60

* $p < 0,05$. Evaluación intragrupo.

DISCUSIÓN

La respuesta metabólica al trauma es un tema cada vez más importante cuando la anestesia se estudia como siendo un factor predictor de resultado postoperatorio en la anestesia general. Los predictores de morbilidad y mortalidad intraoperatoria se dividen en tres categorías: predictores relacionados con las comorbilidades asociadas, predictores atribuibles a la propia operación, y los predictores asociados a la conducta anestésica¹¹. Actualmente, el riesgo de la anestesia durante el período perioperatorio inmediato parece ser bastante reducido¹². Sin embargo, poco se sabe de los efectos de la conducta anestésica sobre los resultados a largo plazo. Aunque ningún beneficio duradero se haya relacionado hasta ahora con anestésicos específicos, algunos estudios sugieren que la anestesia local podría mejorar la sobrevida en determinados grupos de pacientes¹³. La monitorización de la profundidad anestésica es posible hoy por hoy gracias al uso de técnicas de procesamiento digital de signos aplicados al electroencefalograma¹⁴ (EEG). Aunque ninguna tecnología, incluyendo la oximetría de pulso haya demostrado definitivamente, la reducción de la mortalidad, se ha sugerido que la monitorización de la profundidad anestésica permite la utilización de dosis exactas de anestésicos y así reducir los efectos cardiovasculares provenientes de las superdosificaciones¹⁵. Un estudio realizado por Monk y col.¹⁶ sugiere que la mortalidad evaluada como máximo en un año, puede estar influenciada por la conducta anestésica intraoperatoria, especialmente los controles de la profundidad y de la presión arterial. La asociación independiente del tiempo acumulado de anestesia profunda con la mortalidad en un año constituyó un nuevo hallazgo en este estudio. Lindholm y col.¹⁷ examinaron los datos obtenidos del índice bispectral designados para la evaluación de los efectos de esta monitorización en la incidencia del despertar intraoperatorio y mostraron que un tiempo acumulado de BIS por debajo de 45 fue asociado con un aumento en el riesgo de muerte en las evaluaciones en hasta dos años después de la operación. Otro estudio reciente, con un análisis de mortalidad a largo plazo, mostró que la ausencia de un BIS menor que 40 (anestesia profunda) fue asociada con una mejor sobrevida y con una reducida morbilidad¹⁸. Un estudio que involucraba a pacientes comatosos con encefalopatía isquémica que se sometieron a la operación de emergencia demostró que los datos recolectados del BIS fueron mejores predictores que el juicio clínico en identificar pacientes con una buena chance de recuperación¹⁹. La monitorización de la profundidad anestésica utilizando el electroencefalograma genera datos clínicamente útiles, pues la práctica de rutina es una gran variación en la dosificación anestésica y en la respuesta del paciente²⁰. Los pacientes ancianos o con diversas comorbilidades asociadas, necesitan dosis menores de anestésicos que los pacientes más jóvenes y más sanos, lo que puede ser detectado por la monitorización EEG²¹. Posiblemente los estudios anteriores no detectaron los efectos de la anestesia general sobre el resultado a largo plazo porque se concentraban en el tipo de anestesia administrada y no en la cantidad del anestésico o

en su efecto sobre el cerebro. Incluso cuando se comparan la anestesia inhalatoria o venosa total, tenemos la necesidad de mantener las dosis y las concentraciones de ambos agentes equiparados para poder obtener la misma profundidad anestésica con ambas técnicas. La monitorización EEG es un método no invasivo que utiliza un algoritmo específico, y que mantiene una correlación directa con la adecuación o con la profundidad anestésica. El uso de signos clínicos para evaluar esa adecuación aunque se usen universalmente, no son confiables²². Los signos clínicos, como la presión arterial y la frecuencia cardíaca, poseen índices de probabilidad en diagnosticar la posibilidad de superficialidad de la anestesia general muy dispersos, siendo sensibles, pero poco específicos (Pk variando de 0,6 hasta 0,9), lo que puede resultar en un despertar intraoperatorio incluso con la ausencia de taquicardia e hipertensión. Por eso, varios equipamientos surgieron objetivando el mejor manejo intraoperatorio de los fármacos anestésicos, algunos de ellos mensurando directamente la actividad cortical cerebral (hipnosis), actividad subcortical, o ambos²³. Considerando que los anestésicos y las técnicas anestésicas por sí solos, son capaces de alterar los perfiles de las citocinas significativamente^{16,24}, los hallazgos de una asociación entre, por una parte, la profundidad y la duración anestésica y por el otro, la mortalidad en un año, desnuda la probable hipótesis de un proceso mediado por citocinas. Es posible entontes que la anestesia profunda prolongada altere la respuesta inflamatoria en pacientes de alto riesgo, predisponiéndolos a resultados adversos. Glantzounis y col.²⁵ mostraron que los radicales libres son generados al final de los procedimientos laparoscópicos posiblemente como resultado del fenómeno de isquemia-reperusión inducido por la inflación y por la deflación del neumoperitoneo. Sin embargo, los pacientes de este estudio, tuvieron un postoperatorio normal, a pesar del aumento de las enzimas hepáticas y peroxidación lipídica. Otros estudios arrojaron una menor respuesta inflamatoria en las operaciones por el acceso videolaparoscópico comparado con el convencional en operaciones colorrectales^{26,27}. A pesar de un menor trauma operatorio, las alteraciones hemodinámicas determinadas por el neumoperitoneo comprometen tanto el débito cardíaco como la perfusión espláncnica, principalmente las presiones intra-abdominales por encima de 15 mm Hg^{28,29}. Eso ha convertido a los procedimientos videolaparoscópicos en modelos de isquemia-reperusión, en donde el neumoperitoneo instalado durante la laparoscopia produce un estado similar al del síndrome de compartimento abdominal³⁰. En los pacientes sanos, el aumento de la presión intra-abdominal de 10 para 15 mm Hg disminuye el flujo sanguíneo del estómago en un 54%, del yeyuno en un 32%, del colon en 44%, del hígado en 39%, del peritoneo parietal en un 60% y del duodeno en un 11%. El flujo sanguíneo espláncnico, normalmente representa un 29% del débito cardíaco y permanece disminuido durante todo el tiempo de insuflación³¹. La perfusión del sistema espláncnico se hace por medio de tres grandes arterias: arteria celíaca y las arterias mesentéricas superior e inferior y presentan una extensa distribución de receptores adrenérgicos.

Experimentalmente, las alteraciones en el flujo sanguíneo visceral ocurren rápidamente, incluso con los aumentos moderados en la presión intra-abdominal³². La hipoperfusión de la mucosa gástrica puede persistir en el período postoperatorio porque la circulación espláncnica se recupera más lentamente de los efectos desencadenados por el neumoperitoneo que la circulación sistémica³³. La disminución de la perfusión del intestino es proporcional a los valores de la presión intra-abdominal. La disminución de la perfusión de la circulación espláncnica está mediada por la compresión mecánica de los vasos mesentéricos y por la vasoconstricción secundaria a la secreción de la vasopresina³⁴. La elevación de la presión intra-abdominal y la disminución del flujo sanguíneo pueden causar lesiones endoteliales y en las células de Kupffer, mientras la Posición de Trendelenburg está relacionada con la disminución de flujo sanguíneo hepático total³⁵. Para evitar disminuciones importantes en el flujo sanguíneo espláncnico y hepático, la presión intra-abdominal debe mantenerse entre 8 y 10 mm Hg, o incluso en valores menores³¹.

No se han encontrado en la literatura trabajos que relacionen la profundidad de la anestesia con base en el EEG-RE y marcadores del estrés oxidativo. No obstante, Shimogai y col.³⁶ describieron una reducción importante en el valor del BIS cuando hubo una deflación del torniquete neumático en un miembro inferior de un paciente sometido al procedimiento quirúrgico ortopédico, especulando que la transitoria reducción del BIS puede haber sido causada por una toxicidad directa de sustancias como la hipoxantina, producida durante la fase de isquemia. En el presente estudio, observamos en el Grupo II, episodios de supresión en tres pacientes, lo que puede significar un daño celular directo de las sustancias liberadas después de la deflación del neumoperitoneo (PPN), en células de la glia y oligodendrocitos³⁷. Esas células neurales necesitan defensas antioxidantes para lidiar con el continuo suministro de especies de oxígeno reactivo (ROS) generados en el cerebro durante el metabolismo aeróbico. El estrés oxidativo aumenta mucho durante la respiración anaeróbica que ocurre durante la isquemia y la reperfusión. En el cultivo, los oligodendrocitos parecen especialmente sensibles al estrés oxidativo³⁷. Algunos de los motivos propuestos para la alta vulnerabilidad de los oligodendrocitos, comparados con otras células, incluyen un elevado contenido de lípidos, contenido elevado de hierro, reducción en las enzimas antioxidantes o sustratos limitados³⁸. Thorburne y col.³⁹ observaron que en los oligodendrocitos existen bajas reservas de glutatona, lo que puede, en este estudio, haber reflejado el apareamiento de la tasa de supresión en el Grupo II sin que hubiese alteraciones hemodinámicas fuera de los estándares clínicamente aceptables. Para este estudio, se mantuvo alterada apenas la profundidad anestésica, que resultó en aumentos sanguíneos de los marcadores del estrés oxidativo (TBARS y glutatona), siendo esos aumentos estadísticamente más significativos en el Grupo II (M5), influencia de la adecuación anestésica en este modelo de isquemia-reperfusión. Estudios han demostrado que la actividad del sistema nervioso autónomo es deprimida dosis-dependiente por anestésicos inhalatorios^{40,41}. Por lo tanto, como el sistema nervioso autónomo está modu-

lado de manera importante por el sistema barorreceptor (mecanismos reflejos), los efectos de los anestésicos inhalatorios en el sistema eferente, también dependen de la integridad del arco de barorreflejo. El halotano, enflurano e isoflurano^{42,43} deprimen dosis-dependiente el control arterial barorreflejo de la frecuencia cardíaca, siendo sugerido que el isoflurano tenga el menor efecto. Respuestas similares en el control reflejo de la frecuencia cardíaca han sido demostradas con el sevoflurano y el isoflurano^{42,44,45}. Se ha observado dosis-dependiente, depresión del control reflejo del flujo simpático relativamente equivalente para sevoflurano, isoflurano y desflurano. La anestesia con niveles más superficiales, por ejemplo, 0,5 CAM alteran poco la función refleja barorreceptora y eso puede ser muy importante en pacientes con estado clínico comprometido. Los opioides y benzodiazepínicos tienen solamente mínimos efectos en la función reflejo barorreceptora que combinados con las bajas concentraciones de agentes inhalatorios pueden preservar esos reflejos^{46,47}. En el presente estudio, donde se utilizó AVT (propofol y remifentanil) en los dos grupos, observamos elevaciones significativas de los marcadores del estrés oxidativo en el Grupo II después del neumoperitoneo, mostrando que una anestesia más profunda contribuyó para un mayor estrés oxidativo o su menor control. La inhibición de la actividad refleja de los barorreceptores ocurre como resultado de la depresión del sistema nervioso central, asociado con las modificaciones en los impulsos aferentes, atenuación de eferencias de la actividad del sistema nervioso autónomo, reducciones en las transmisiones ganglionares y respuestas en órganos objetivo. En ese caso, se observó como punto de complicación tanto la instalación del neumoperitoneo, donde se notó un aumento de los marcadores oxidativos en el Grupo I, como en la anestesia profunda, ya que en el Grupo II hubo elevaciones significativas durante M5, comparándolas con el Grupo I, en el mismo momento, mostrando que en ese modelo de isquemia-reperfusión, la anestesia profunda contribuyó todavía más para exacerbar el estrés oxidativo. Según Olshan y col.⁴⁸ y Gribbin y col.⁴⁹ la acción de los anestésicos volátiles sobre los reflejos barorreceptores, los cuales ejercen un fuerte efecto modulador sobre el SNA, puede promover modificaciones importantes en los pacientes ancianos con disfunción autonómica o en aquellos con hipertensión arterial esencial, diabetes mellitus o insuficiencia cardíaca. Además de eso, también tenemos el aumento de la secreción de la hormona antidiurética (ADH) estimulada por el neumoperitoneo, que ejerce un efecto vasoconstrictor en la arteria mesentérica superior, comprometiendo mucho más la perfusión espláncnica³⁴. Esos puntos evidencian que el neumoperitoneo, en las presiones usadas, ha generado un aumento en la peroxidación lipídica como también en el requerimiento de la glutatona (con una elevación inicial de ese antioxidante natural), configurando un mayor estrés oxidativo como respuesta a la isquemia espláncnica, cuando la RE se mantuvo entre 45 y 59. Observamos también en el Grupo II (anestésias más profundas-RE entre 30 y 44) y que los marcadores del estrés oxidativo aumentaron significativamente en M5 con GII mayor que GI ($p < 0,05$), evidenciando la AVT con remifentanil y propofol más profunda, siendo

un factor perjudicial importante, además del neumoperitoneo, habiendo contribuido de manera importante para aumentar el estrés oxidativo.

Como colofón, podemos citar lo siguiente: 1) El neumoperitoneo con CO₂, en las presiones empleadas (12 mmHg), trajo respuestas oxidativas significativamente elevadas, indicando un daño celular importante. 2) AVT, con remifentanil y propofol para mantener RE en valores más bajos (anestesia más profunda) estuvo en las condiciones de este estudio, asociada con respuestas oxidativas más intensas en procedimientos por el acceso videolaparoscópico, representando un factor perjudicial en este modelo de isquemia-reperusión.

Este estudio permite sugerir el uso de presiones intra-abdominales menores durante el neumoperitoneo, como también un mejor control de la adecuación anestésica con base en el electroencefalograma. Estudios futuros, con evaluaciones de los resultados a largo plazo, podrán determinar la influencia de esas alteraciones en la morbimortalidad, sobretodo en los pacientes con comorbilidades, además de un mejor delineamiento de los métodos coadyuvantes capaces de reducir la peroxidación lipídica, tales como: vitamina C, vitamina E, glutamina u otros antioxidantes.

REFERENCIAS

- Sherwood ER, Toliver-kinsky T – Mechanisms of the inflammatory response. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2004;18:305-405.
- Fink MP – O papel das citocinas como mediadores da resposta inflamatória. Em: Townsend JR CM, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL – Sabiston: Tratado de Cirurgia, 2ª Ed, Elsevier: São Paulo, 2005, pp 45-66.
- Weigand MA, Horner C, Bardenheuer HJ, Bouchon A – The systemic inflammatory response syndrome. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2004;18:455-475.
- Wilson JX, Gelb AW – Free radicals, antioxidants, and neurologic injury: possible relationship to cerebral protection by anesthetics. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2002;14:66-79.
- Ferreira ALA, Matsubara LS – Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. *Rev Ass Med Br*, 1997;43:61-68.
- Aldemir O, Celebi C, Cevik K, Duzung E – The effects of propofol on free radical production after tourniquet induced ischaemia-reperfusion injury during knee arthroplasty. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2001;45:1221-1225.
- Shannon CE – A mathematical theory of communication. *Bell Syst Tech J*, 1948;27:379-423.
- Viertio-oja H, Maja V, Särkela M et al. – Description of the entropy™ algorithm as applied in the datex-ohmeda s/5™ entropy module. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2004;48:154-161.
- Bein B – Entropy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2006;20: 101-109.
- Nunes RR, Cavalcante SL et al. – Influência do bloqueio neuromuscular despolarizante nas entropias. *São Paulo Med J*, 2007;125-126.
- Fleisher LA, Anderson GF – Perioperative risk: How can we study the influence of provider characteristics?. *Anesthesiology*, 2002;96:1039-1041.
- Arbous MS, Grobbee DE, van Kleef JW – Mortality associated with anaesthesia: A qualitative analysis to identify risk factors. *Anaesthesia*, 2001;56:1141-1153.
- Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM – Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomized study of regional versus general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2003;47:260-266.
- Glass PS, Bloom M, Kearsle L – Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology*, 1997;86:836-847.
- Buhre W, Rossaint R – Perioperative management and monitoring in anesthesia. *Lancet*, 1997;362:1839-1846.
- Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC – Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg*, 2005;100:4-10.
- Lindholm ML, Träff S, Granath F et al. – Mortality within 2 years after surgery in relation to low intraoperative bispectral index values and preexisting malignant disease. *Anesth Analg*, 2009;108:508-512.
- Leslie K, Myles PS, Forbes A et al. – The effect of bispectral index monitoring on long-term survival in the B-ware trial. *Anesth Analg*, 2010;110:816-822.
- Myles PS, Daly D, Silver A, Chan MTV – Prediction of neurological outcome using bispectral monitoring in patients with severe ischemic-hypoxic brain injury during emergency surgery. *Anesthesiology*, 2009;110:1106-1115.
- Guignard B, Cost C, Menigaux C, Chauvin M – Reduced isoflurane consumption with bispectral index monitoring. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2001;45:308-314.
- Katoh T, Sato S – Influence of age on hypnotic requirement, bispectral index, and 95% spectral edge frequency associated with sedation induced by isoflurane. *Anesthesiology*, 2000;92:55-61.
- Nunes RR – Componentes da atividade anestésica: uma nova visão. *Rev Bras Anesthesiol*, 2003;53:145-149.
- Nunes RR, Almeida MP, Sleigh JW- Entropia espectral: um novo método para adequação anestésica. *Rev Bras Anesthesiol*, 2004;54:404-422.
- Kudoh A, Katagai H, Takazawa T, Matsuki A – Plasma proinflammatory cytokine response to surgical stress in elderly patients. *Cytokine*, 2001;15:270-273.
- Glantzounis GK, Tselepis AD, Tambaki AP et al. – Laparoscopic surgery-induced changes in oxidative stress markers in human plasma. *Surg Endosc*, 2001;15:1315-1319.
- Leung KL, Lai PBS, Ho RLK et al. – Systemic cytokine response after laparoscopic-assisted resection of rectosigmoid carcinoma. *Ann Surg*, 2000;231:506-511.
- Schwenk W, Jacobi C, Mansmann U, Böhn B, Müller JM – Inflammatory response after laparoscopic and conventional colorectal resections - results of a prospective randomized trial. *Langenbeck's Archives Surgery*, 2000;385:2-9.
- Gerges FJ, Kanazi GE, Jabbour-khoury SI – Anesthesia for laparoscopy: a review. *J Clin Anesth*, 2006;18:67-78.
- Gutt CN, Oniu T, Mehrabi A et al. – Circulatory and respiratory complications of carbon dioxide insufflation. *Dig Surg*, 2004; 21:95-105.
- Morgan JR GE, Mikhail MS, Murray MJ- Clinical Anesthesia, 4th Ed, McGraw-Hill: San Francisco, 2006, pp 725-741.
- Schilling MK, Redaelli C, Signer C et al- Splanchnic microcirculatory change during CO₂ laparoscopy. *J Am Coll Surg*, 1997;184: 378-382.
- Schafer M, Sagesser H, Reichen J et al- Alterations in hemodynamics and hepatic and splanchnic circulation during laparoscopy in rats. *Surg Endosc*, 2001; 15: 1197-1201.
- Koivusalo AM, Kellokumpu I, Ritkari S et al- Splanchnic and renal deterioration during and after laparoscopic cholecystectomy: a comparison of the carbon dioxide pneumoperitoneum and the abdominal wall lift method. *Anesth Analg*, 1997;85: 886-891.
- Ishizaki Y, Bandai Y, Shimomura K et al.- Changes in splanchnic blood flow and cardiovascular effects following peritoneal insufflation of carbon dioxide. *Surg Endosc*, 2004;7: 420-423.
- Bendet N, Morozov V, Lavi R et al.- Does laparoscopic cholecystectomy influence peri-sinusoidal cell activity?. *Hepatogastroenterology*, 1999;46:1603-1606.
- Shimogai M, Iranami H, Yamazaki A et al. - Transient but profound reduction of bispectral index values after tourniquet deflation: did the BIS detect an alteration of brain electrocortical activity?. *Anesth Analg*, 2006; 103: 1613-1614.
- Dewar D, Underhill SM, Goldberg MP- Oligodendrocytes and ischemic brain injury. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 2003; 23: 263-274.

38. Juurlink BH, Thorburne SK, Hertz L - Peroxide-scavenging deficit underlies oligodendrocyte susceptibility to oxidative stress. *Glia*, 1998; 22: 371-378.
39. Thorburne SK, Juurlink BH- Low glutathione and high iron govern the susceptibility of oligodendroglial precursors to oxidative stress. *J Neurochem*, 1996; 67: 1014-1022.
40. Seagard JL, Hopp FA, Bosnjak ZJ et al.- Sympathetic efferent nerve activity in conscious and isoflurane-anesthetized dogs. *Anesthesiology*, 1984; 61: 266-270.
41. Seagard JL, Hopp FA, Donegan JH et al.- Halotane and the carotid sinus reflex: evidence for multiple sites of action. *Anesthesiology*, 1982; 57:191-202.
42. Muzi M, Ebert TJ- A randomized, prospective comparison of halothane, isoflurane and enflurane on baroreflex control of heart rate in humans. *Adv Pharmacol*, 1994; 31: 379-87.
43. Kotrly KJ, Ebert TJ, Vucins EJ et al. - Human baroreceptor control of heart rate under isoflurane anesthesia. *Anesthesiology*, 1984;60:173-179.
44. Tanaka M, Nishikawa T- Arterial baroreflex function in humans anaesthetized with sevoflurane. *Br J Anaesth*, 1999; 82: 350-354.
45. Ebert T, Muzi M, Lopatka C- Neurocirculatory responses to sevoflurane in humans: a comparison to desflurane. *Anesthesiology*, 1995; 83: 88-95.
46. Ebert TJ, Kotrly KJ, Madsen KS et al.- Fentanyl-diazepam anesthesia with or without N₂O does not attenuate cardiopulmonary baroreflex-mediated vasoconstrictor responses to controlled hypovolemia in humans. *Anesth Analg*, 1988;67:548-554.
47. Kotrly KJ, Ebert TJ, Vucins EJ et al.- Effects of fentanyl-diazepam-nitrous oxide anaesthesia on arterial baroreflex control of heart rate in man. *Br J Anaesth*, 1986; 58:406-414.
48. Olshan AR, O'connor DT, Cohen IM et al.- Baroreflex dysfunction in patients with adult-onset diabetes and hypertension. *Am J Med*, 1983; 74: 233-242.
49. Gribbin B, Pickering TG, Sleight P et al.- Effect of age and high blood pressure on baroreflex sensitivity in man. *Circulation Research*, 1971;29: 424-431.