

11202
29
29



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER

MODIFICACIONES EN LOS NIVELES DE CORTISOL
POSTERIORES A LA MEDICACION PREANESTESICA CON
MIDAZOLAM

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN:
ANESTESIOLOGIA
PRESENTA:
DRA. MARIA ELENA / MARIONA FERRERA

271235

DIRECTOR DE TESIS: DR. HORACIO OLIVARES MENDOZA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO: DR. HILARIO GENOVES GOMEZ

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F., ENERO DE 1999



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER

**MODIFICACIONES EN LOS NIVELES DE CORTISOL
POSTERIORES A LA MEDICACION PREANESTESICA CON
MIDAZOLAM**

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN

ANESTESIOLOGIA

PRESENTA:

DRA. MARIA ELENA MARIONA FERRERA

DIRECTOR DE TESIS: DR. HORACIO OLIVARES MENDOZA.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO: DR. HILARIO GENOVES GOMEZ.

MEXICO D.F. ENERO DE 1999.

INDICE

Agradecimientos.....	3
Introducción.....	5
Justificación.....	18
Objetivos.....	19
Material y Métodos.....	20
Resultados.....	22
Discusión.....	26
Conclusiones.....	27
Bibliografía.....	28

AGRADECIMIENTO:

Agradezco..

Agradezco a Dios, por ser mi sostén y mi apoyo en un lugar lejano, por permitirme emprender y terminar un sueño no solo mío, haciendo más valioso el esfuerzo de la distancia, pero por sobre todo el privilegiarme con la familia que tengo y los amigos que he encontrado.

A mi Papá, quien ha sido siempre mi apoyo y el ejemplo a seguir en la vida, mi amigo más querido y al cual he admirado siempre, pero ahora después de lo que sé, aún más.

A mi Mamá, por ser el pilar de mi casa, y esa voz dulce y cariñosa que siempre me da la tranquilidad, como si fuera un ángel.

A Paty, mi hermana, otra persona que admiro; por ser siempre un motor para mí, que me impulsa a seguir.

A mi hermano Antonio, Ingrid y Antonio José, a Foncho, a Angelita, a mi tía Tilita y a Rosa María por tenerme presente y encomendarme a Dios.

Al Dr. Horacio Olivares Mendoza, por haberme orientado, por sus enseñanzas, apoyo y consejos durante mi residencia, pero sobre todo por haberme tenido fé.

Al Dr. Adalberto Toro Matos, por todas sus enseñanzas y dedicación para nosotros, pero sobre todo por haber tenido la oportunidad de conocerlo.

Al Dr. Hilario Genovés Gómez, por darme la oportunidad de estudiar en un lugar privilegiado.

Al Dr. Luis Carlos Moreno López y la Dra. Socorro Espiritu por su apoyo para este estudio.

A todos los Anestesiólogos, pues cada uno de ellos ha sido un maestro para mí y cuyas enseñanzas y palabras me acompañarán siempre.

A Doña Rosita y Doña Silvia por su hospitalidad y cariño incondicional.

A mis amigos: Jaime, Carolina, Verónica, Claudia y Delwyn por estar siempre para escucharme.

A Roberto, Vanessa, Pablo, Félix, Angélica, Pablo, Mercedes por su ayuda y amistad.

A todo el personal del Hospital ABC, por haberme recibido tan bien y tratarme como uno de ustedes.

INTRODUCCION:

La respuesta del cuerpo humano al estrés ha sido de interés para científicos y clínicos desde hace varios años, por las repercusiones sistémicas que se suscitan debido a la liberación hormonal, y de diferentes sustancias que modifican la homeostasis general.

Después de la contribución de Hans Selye, los psiquiatras han investigado la respuesta mental al estrés agudo y crónico⁽¹⁾; los fisiólogos han explorado la respuesta al estrés ambiental; los cirujanos han indagado sobre las respuestas a la injuria y a la sepsis.

También en los últimos años ha habido un importante y creciente interés por parte de los anestesiólogos con respecto a la respuesta al estrés quirúrgico, y sobre la forma en que las diferentes técnicas anestésicas puedan modular esta manifestación o respuesta⁽²⁾.

Un traumatismo o daño aplicado al cuerpo, ya sea accidental o quirúrgico, evoca respuestas tanto metabólicas, hormonales como hemodinámicas⁽³⁾. Estas respuestas están caracterizadas por: alteraciones en la homeostasis protéica, hipermetabolismo^(4,5), alteración del metabolismo de los carbohidratos⁽⁶⁾, retención de sodio y agua⁽⁷⁾, y una lipólisis incrementada⁽⁸⁾.

El metabolismo de los carbohidratos incluye un aumento en la producción de glucosa hepática endógena (gluconeogénesis) y una reducción en el aclaramiento

de la glucosa (resistencia a la insulina), lo cual resulta en hiperglicemia. En estos momentos la grasa viene a convertirse en el máximo combustible, por lo tanto la lipólisis se incrementa y se retarda la lipogénesis. Las anormalidades proteicas se manifiestan por un balance de nitrógeno negativo, que reflejan una ruptura acelerada en la cadena de proteínas (catabolismo). La magnitud de estos cambios es esencialmente proporcional a la extensión del daño o injuria⁽⁹⁾.

Eje Neuroendocrino.

Los mecanismos que inician, regulan y mantienen esta manifestación o respuesta al estrés, no han sido identificados del todo. Sin embargo, una área de particular interés, ha sido el eje neuroendocrino. Se ha reconocido que en los pacientes con alguna injuria, tienen una elevación de las hormonas contrareguladoras o anti-insulinas como son: el cortisol, el glucagón y las catecolaminas ⁽¹⁾. Los niveles de insulina son usualmente elevados, pero no son suficientes para prevenir la hiperglicemia observada. En adición existe una elevación en los niveles de la hormona de crecimiento (GH) ^(10,11), aldosterona ⁽¹²⁾ y vasopresina ⁽¹³⁾.

Los mecanismos para estas elevaciones, parece estar mediado parcialmente por una mediación neural ⁽¹⁴⁾, que se inicia por impulsos aferentes que estimula la secreción de factores liberadores hipotalámicos como el factor liberador de corticotropina [CRF] ⁽¹⁵⁾,y el péptido intestinal vasoactivo ⁽¹⁶⁾, los cuales a su vez estimulan a la hipófisis a liberar: propiomelanocortina ⁽¹⁷⁾, prolactina ^(18,19), vasopresina ⁽¹³⁾ y hormona de crecimiento ^(11,19).

Las concentraciones plasmáticas de vasopresina se elevan siguiendo una variedad de estrés , incluyendo cirugía, neumonía, infarto al miocardio con o sin falla ventricular izquierda y con la terapia electroconvulsiva. Estas concentraciones se elevan después del inicio de la cirugía, y se mantienen elevadas días posteriores a la misma. La magnitud y duración de este incremento son proporcionales al grado de estrés alcanzado ^(20,21).

El factor liberador de corticotropina actúa sinérgicamente con la vasopresina estimulando la secreción de la proopiomelanocortina de la glándula pituitaria ^(22,23,24). Esta última es metabolizada en hormona adenocorticotrópica (ACTH) y beta endorfina ⁽¹⁷⁾, habiendo así un nexo entre los opioides endógenos y el eje hipotálamico hipofisiario-adrenal. Otro vínculo es la estimulación para la liberación médula adrenal de catecolaminas endógenas y encefalinas por el factor liberador de corticotrofina (CFR).

La secreción de prolactina se piensa que es parcialmente mediada por el péptido vasoactivo intestinal, y su papel en la respuesta al estrés está todavía no muy bien dilucidado.

La hormona estimulante del tiroides (TSH), la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) cambian muy poco durante una cirugía, pero la LH y FSH disminuyen en el primer día del postoperatorio.

Catecolaminas.

Las catecolaminas existen en la circulación en dos formas conocidas, la forma libre y como un conjugado sulfúrico, representando el 60-90% del total de catecolaminas ⁽²⁵⁾.

Los niveles séricos de catecolaminas como norepinefrina ⁽²⁶⁾, epinefrina ⁽²⁷⁾ y dopamina ⁽²⁶⁾ se incrementan bajo diferentes variedades de estrés: circunstancias como ansiedad, hipotensión ⁽²⁸⁾, hipotermia, hipercarbia y tipo de trauma ⁽²⁹⁾.

La epinefrina es secretada por la médula adrenal en respuesta a la estimulación simpática, mientras que la norepinefrina es depositada en el plasma después de la liberación a partir de las terminaciones nerviosas simpáticas. El sistema nervioso simpático en cambio, es controlado por el hipotálamo, la misma área del cerebro responsable de la excreción de factores liberadores antes descritos, como el factor liberador de corticotropina, que inician la secreción de otras hormonas endócrinas.

Las concentraciones de epinefrina plasmática reflejan la secreción adrenomedular, mientras que las concentraciones plasmáticas de norepinefrina son usadas como un índice de la actividad del sistema nervioso simpático. La mayor parte de la norepinefrina liberada por el ganglio simpático es removida de la sinapsis por recaptación a la terminación nerviosa. De esta forma, solo la norepinefrina que es depositada al plasma puede tomarse como medición laboratorial. Los niveles

plasmáticos son determinados por la relación entre la velocidad en que se deposita en el plasma y la velocidad de aclaramiento plasmático.

La elevación en los niveles plasmáticos de epinefrina tiene como resultado no solo modificaciones en variables hemodinámicas como frecuencia cardíaca, tensión arterial y consumo de oxígeno general y miocárdico, también se ha descrito que a dosis fisiológicas resulta en modificaciones metabólicas, como glucogenólisis, incrementa la gluconeogénesis hepática con la movilización de precursores gluconeogénicos de tejidos periféricos, inhibición en la liberación de insulina, así como resistencia periférica a la misma y lipólisis ^(30,31).

Glucagon e Insulina.

Otras hormonas que juegan un papel importante en la respuesta metabólica al estrés son el glucagon y la insulina, las cuales son secretadas por el páncreas por las células alfa y beta respectivamente.

El glucagon incrementa el AMP cíclico hepático y promueve la gluconeogénesis, incrementa la glucogenólisis, lipólisis y la cetogénesis en el hígado durante el ayuno y la cetoacidosis diabética. La insulina por su parte, tiene el efecto contrario disminuyendo la concentración intracelular de AMP cíclico y previene la gluconeogénesis, incrementa el transporte de la glucosa a través de las membranas celulares del tejido adiposo y músculo, estimula la producción de glucógeno, inhibe la lipólisis en el tejido adiposo, inhibe la cetogénesis hepática, e incrementa la velocidad

de transporte de aminoácidos y síntesis protéica en el músculo, tejido adiposo e hígado.

Es conocido que el mayor determinante de la gluconeogénesis es la relación glucagon-insulina, la cual se ha visto incrementada en las situaciones de ayuno prolongado, así como durante la cirugía, donde los niveles de insulina están disminuidos debido a la supresión de la secreción por niveles elevados de catecolaminas y/o pérdidas incrementadas por la orina ⁽³²⁾.

Hormona del Crecimiento.

La hormona del crecimiento es un polipéptido secretado por la hipófisis anterior, que es importante en la regulación del crecimiento durante la etapa prenatal, neonatal y la infancia, la cual tiene acciones indirectas mediadas por somatomedinas o el factor de crecimiento asociado a la insulina ⁽³⁴⁾, entre otros.

La hormona del crecimiento tiene efectos metabólicos únicos; a la exposición inicial (2-3 h) tiene efectos parecidos a la insulina, pero después de 3hrs, tiene efectos anabólicos y contraregulatorios. Provoca intolerancia a la glucosa, el mecanismo incluye resistencia a la insulina, por defecto post-receptor de insulina en el tejido hepático y extrahepático ⁽³⁵⁾. Además incrementa la lipólisis y la incorporación de aminoácidos a las proteínas. La liberación de la hormona del crecimiento es estimulada por el factor hipotálamico de liberación de la hormona del crecimiento. La somatostatina, una hormona encontrada en el hipotálamo y en las células D

pancreáticas inhiben la secreción de esta hormona. El incremento en esta hormona es proporcional al grado de trauma. Después de una injuria, quemaduras o cirugía las concentraciones se elevan rápidamente, pero retornan a lo normal en la misma forma (34,35)

Hormonas tiroideas.

Las hormonas tiroideas son afectadas en forma directa por el estrés quirúrgico, y se ha visto en los pacientes con enfermedad aguda no tiroidea, asociándose a lo que en la actualidad se conoce como Síndrome de enfermedad eutiroidea, caracterizado por la elevación en los niveles circulantes de T3r, con disminución en los niveles de T3 circulante, T4 normal o bajo, T4 libre normal y TSH normal.

En los pacientes críticamente enfermos, Zaloga y cols, encontraron que aunque la respuesta de la TSH a la TRH fue normal después de la cirugía, esta respuesta era suprimida en el postoperatorio mediato. La supresión de TSH postoperatoria se correlaciono con concentraciones elevadas de Dopamina. También hay evidencia que la TSH liberada puede tener problemas de glicosilación y ser un estimulador menos potente para la liberación de T4 en sangre. La conversión incrementada de T4 a T3r también ha sido observada en enfermedades sistémicas severas, como los accidentes cerebro-vasculares, enfermedad hepática, desnutrición, ayuno prolongado, infarto del miocardio, después de cirugía, durante el tratamiento con corticosteroides y en estados con catecolaminas altas como en los quemados. El aspecto más intrigante del

metabolismo tiroideo en el paciente críticamente enfermo, es que a pesar de tener niveles de T3 y T4 bajos, muchos de estos pacientes están hipermetabólicos ⁽²⁾.

Interacción de Hormonas Contrareguladoras.

La interacción de las hormonas contrareguladoras antes descritas (glucagon, catecolaminas y cortisol), ha sido estudiada por Shamon y colaboradores ⁽³⁶⁾ proponiendo en sus estudios que la acción hormonal es sinérgica con los efectos sistémicos anteriormente descritos.

El cortisol inhibe la enzima catecol-o-metil-transferasa (COMT) bloqueando la recaptación de catecolaminas ^(37,38). Estudios recientes proponen que el cortisol incrementa el receptor beta M-RNA incrementando de este modo el número de receptores beta adrenérgicos ⁽³⁹⁾.

Sistema Inmunológico.

La respuesta metabólica al estrés, incluye no solo los cambios neurohumorales secundarios a la liberación de sustancias endógenas, existe una relación directa de esta respuesta con la inmunomodulación asociada a incrementos en la concentración plasmática de interleucina-1(IL-1) la cual es liberada por monocitos y macrófagos provocando a nivel hepático la formación de proteínas de fase aguda como macroglobulinas, complemento e inmunoglobulinas ⁽⁴⁰⁾, promoviendo a su vez la formación de fibroblastos ⁽⁴¹⁾ y fiebre ⁽⁴²⁾ entre otras acciones.

El factor de necrosis tumoral (TNF) es otra citoquina liberada con el estrés, la cual es secretada por el macrófago en respuesta a la exposición de endotoxinas ⁽⁴³⁾, observándose también cierta modulación en la producción de dicha sustancia relacionada con el efecto sinérgico de ACTH y catecolaminas ^(44,45).

La interleucina-2 (factor de crecimiento de células T) juega un papel importante en la respuesta metabólica al estrés. Dicha sustancia es secretada por las células T en respuesta a estímulos mediados por IL-1 causando una producción y liberación de células citotóxicas requeridas para la respuesta inmune mediada por células ⁽⁴⁶⁾, como también el interferón gama ^(46,47,48).

Por lo tanto, la respuesta metabólica al estrés no solo involucra el efecto sistémico producido por la liberación hormonal, sino esta asociada a una gran variedad de interacciones sistémicas que alteran la homeostasis general.

Glucocorticoides.

Uno de los marcadores actuales de estrés es el cortisol, el cual cuenta con diferentes acciones a nivel metabólico como el estimular la gluconeogénesis, incrementar la proteólisis ⁽⁵⁶⁾, sensibilización del adiposo a la acción de hormonas lipolíticas como la hormona del Crecimiento (GH) y catecolaminas, así como acción anti-inflamatoria. En adición, causa resistencia a la insulina.

Incrementos en la liberación de ACTH producen incremento en la producción de glucocorticoides estimulando la secreción adrenomedular de catecolaminas. La liberación de ACTH es estimulada por la CRF y por catecolaminas, vasopresina y el polipéptido vasoactivo intestinal. Se piensa que el cortisol es una hormona vital debido a que desvía la utilización de la glucosa del músculo al cerebro, facilita la acción de las catecolaminas, y previene la sobre reacción del sistema inmune a la injuria.

La facilitación de la acción a las catecolaminas y su secreción ayuda a mantener la estabilidad cardiovascular durante el estrés quirúrgico. En general, es ampliamente aceptado que la magnitud y duración de las concentraciones de cortisol intraoperatoria y postoperatoria correlacionan de manera directa con el estrés y trauma de la cirugía ⁽⁵⁷⁾.

La ACTH es un polipéptido con peso molecular aproximado de 4,500 daltons y es responsable de mantener la estructura, función y estimulación de la secreción de glucocorticoides, principalmente cortisol. La secreción de ACTH tiene efecto sobre la liberación de aldosterona y depende principalmente de tres variables: ciclo circadiano, retroalimentación negativa con los niveles de corticosteroides y respuesta al estrés ⁽⁵⁸⁾.

El ciclo circadiano es individual y depende de los hábitos de sueño de cada sujeto, teniendo un pico máximo de liberación entre las 6 y 8 hrs a.m. con el subsecuente decremento. Sin embargo, en el paciente sometido a cirugía el ciclo

circadiano se modifica secundario a la respuesta neurohumoral anteriormente descrita⁽⁵⁹⁾.

El mecanismo de retroalimentación negativa depende de los niveles séricos de corticosteroides, disminuyendo la liberación de ACTH cuando estos niveles son anormalmente altos y viceversa⁽⁵⁸⁾.

El mecanismo de liberación secundario a estrés como sucede en el acto anestésico quirúrgico es de suma importancia ya que la secreción basal de cortisol diariamente es de 116 a 185 mg, pudiéndose incrementar a valores de 200 a 500 mg asociados a estrés quirúrgico⁽⁵⁹⁾.

Estímulos emocionales preoperatorios causan incremento en la respuesta adrenocortical⁽⁶⁰⁾, lo cual puede atenuarse con una apropiada información al paciente y el uso de fármacos como medicación preanestésica⁽⁶¹⁾.

Uno de los hallazgos más importantes en la actualidad ha sido la relación que existe en el tipo de anestesia administrado y las modificaciones que se suscitan relacionadas a la respuesta metabólica al estrés⁽⁴⁹⁾, reportándose en la literatura que el uso de anestesia regional y anestésicos locales bloquean el estímulo neurogénico y atenúan el incremento en las concentraciones plasmáticas de catecolaminas⁽⁴⁹⁾, ACTH⁽⁵⁰⁾, aldosterona⁽⁵⁰⁾, cortisol⁽⁵¹⁾, renina⁽⁵⁰⁾, GH⁽⁵²⁾, prolactina⁽⁵³⁾ y hormona antidiurética⁽⁵⁰⁾. Asimismo la utilización de altas dosis de opioides (4 mg/kg de morfina

o 100 mcg/kg de fentanil) puede atenuar el incremento en los niveles plasmáticos de cortisol y catecolaminas ^(54,55).

Uno de los fármacos utilizados más comúnmente en la medicación preanestésica son las benzodiazepinas, las cuales tienen diferentes acciones farmacológicas como actividad anticonvulsivante, relajación muscular, hipnosis, amnesia, y sedación. Todas ellas dependiendo el tipo de fármaco utilizado así como su dosificación.

El mecanismo de acción de las benzodiazepinas es la interacción que tienen con el receptor del ácido gama amino butírico (GABA), así como con sus receptores específicos I y II, y el receptor a glicina a nivel espinal y tallo cerebral.

El midazolam es un fármaco hidrosoluble y por lo tanto no requiere de solventes, por lo que tiene una baja frecuencia de dolor a su administración endovenosa. Posee en su estructura un anillo imidazólico el cual puede abrirse relacionado al pH.

El pH de la solución es de 3.5, pero cuando el pH se incrementa por arriba de 4, se hace lipofílico. Sin embargo a pH fisiológico el anillo imidazólico se mantiene cerrado, manteniendo su liposolubilidad.

Las características farmacocinéticas del Midazolam muestran un volumen de distribución de 1.1-2.5 L/kg, un t_{1/2} alfa de 5-15 min, t_{1/2} beta de 1.7-2.6 hrs, un

aclaramiento plasmático de 6-11.1 ml/min/kg y unión a proteínas de 96-98%, un tiempo medio de K_{e0} de 4-6 minutos y un pKa de 6.2 a 6.5 ⁽⁶²⁾.

El midazolam posee efectos ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivantes, relajante muscular, así como proveer de amnesia anterógrada. Se ha reportado en la literatura una reducción en la tasa metabólica cerebral así como disminución en el flujo sanguíneo cerebral durante su utilización, sin modificar la presión intracraneal.

A nivel cardiovascular el midazolam reduce moderadamente la tensión arterial sistólica y diastólica debido a una disminución en las resistencias vasculares sistémicas, así como un efecto vasodilatador coronario mediado probablemente por la liberación de óxido nítrico endotelial.

El midazolam es metabolizado en hígado mediante hidroxilación produciendo 1-hidroxi-midazolam y 4-hidroxi-midazolam los cuales sufren de conjugación y son excretados por vía urinaria sin actividad biológica importante.

Este fármaco posee una gran liposolubilidad, por consiguiente atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica, teniendo un efecto farmacológico rápido.

Estas características farmacológicas le confieren un gran valor en la práctica anestésica, debido a la rapidez de acción así como a un pobre efecto acumulativo y eliminación rápida. Todo lo anterior señala de manera objetiva la utilidad del midazolam como un fármaco apropiado en la medicación preanestésica.

OBJETIVOS:

1. Demostrar la utilidad del midazolam por vía endovenosa, como medicación preanestésica a dosis de 0.04 mg/kg, como modulador de la respuesta al estrés anestésico quirúrgico, utilizando los niveles de cortisol sérico como marcador de dicha respuesta.
2. Comprobar que el uso de midazolam endovenoso como medicación preanestésica a dosis de 0.04 mg/kg, disminuye la respuesta adrenérgica mediada por estrés relacionada con constantes hemodinámicas como frecuencia cardiaca y tensión arterial media.