



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"
DIVISION DE ANESTESIOLOGIA

*¿EL VOLUMEN DE DILUCIÓN INICIAL DE LA GLUCOSA PUEDE
RELACIONARSE CON LA DISFUNCIÓN ORGÁNICA EN EL
POSTOPERATORIO DE CIRUGÍA MAYOR DE ABDOMEN,
UROLÓGICA MAYOR U ORTOPÉDICA?*

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE LA
ESPECIALIDAD DE ANESTESIOLOGÍA
P R E S E N T A

DR. JOSÉ ANTONIO VALDÉS CASTILLA

ASESOR DE TESIS: DR. GUSTAVO LUGO GOYTIA



MEXICO, D. F.

2006



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

HOSPITAL GENERAL “DR. MANUEL GEA GONZALEZ”
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN

Dr. Francisco Javier Rodríguez Suárez.
DIRECTOR DE ENSEÑANZA.

Dr. Simón Kawa Karasik.
DIRECTOR DE INVESTIGACION

Dra. Rita Valenzuela Romero.
JEFE DE ENSEÑANZA.

Dr. Gustavo Lugo Goytia.
JEFE DE LA DIVISION DE ANESTESIOLOGÍA Y TITULAR DEL CURSO

AGRADECIMIENTOS

A mi Novia; por ser mi compañera y amiga, por todo este tiempo que ha estado a mi lado en las buenas y en las malas y su comprensión a pesar de todo.

A mis padres por ser mi ejemplo a seguir y por el apoyo incondicional.

A mis hermanas por el apoyo y consejo que siempre me dieron.

Al Dr. Gustavo Lugo G. por su paciencia y enseñanzas.

A mis Maestros por ayudarme a ser siempre mejor día con día.

A mis Compañeros por todo este tiempo compartido.

INDICE

1. Título.	4
2. Investigadores.	5
3. Antecedentes.	6
4. Marco de referencia.	7
5. Planteamiento del problema.	8
6. Justificación.	8
7. Objetivos.	9
8. Diseño de la investigación.	9
9. Material y métodos.	9
10. Descripción de Procedimientos.	11
11. Consideraciones éticas.	13
12. Resultados.	14
13. Discusión.	16
14. Conclusiones.	17
15. Bibliografía.	18

ANTECEDENTES.

La cirugía mayor induce un cambio en el fluido extracelular del compartimiento central al compartimiento periférico y esto ocurre tanto en el transoperatorio como en el postoperatorio. El fluido extracelular central consiste en el fluido intersticial de órganos muy perfundidos como son corazón, pulmones, riñones y el hígado. El fluido intersticial de órganos menos perfundidos son músculos, grasa y tejidos subcutáneos^(1,3).

La hipotensión por hipovolemia, es a menudo observada en el perioperatorio de la cirugía mayor, esta hipotensión es asociada con una reducción en el volumen de fluido extracelular central por hemorragia, drenajes y deshidratación, y todo esto, desencadena una respuesta compleja en el cuerpo humano y es la respuesta inflamatoria sistémica, inicialmente descrita por Tilney a principios de los años 80 asociándolo a la disfunción orgánica múltiple, pero no fue hasta 1992 cuando la ACCP/ SCCM (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine) la definieron como la respuesta orgánica a algún disparador que en este caso es la hipovolemia; y da como resultado apoptosis celular^(12,13).

Las variables hemodinámicas rutinarias son gasto cardiaco, presión venosa central y presión de la arteria pulmonar, y son comúnmente utilizadas para evaluar el volumen intravascular o la precarga cardiaca. El estudio del balance de fluidos intraoperatorios, incluye el volumen urinario, que también es utilizado para la valoración del volumen intravascular después de la cirugía⁽³⁾.

Sin embargo, ninguna de estas variables indican adecuadamente el estado del volumen intravascular o la precarga cardiaca^(1,2,3). Por lo tanto, se requiere de una alternativa simple y una medida rápida para determinar la precarga cardiaca o el volumen intravascular.

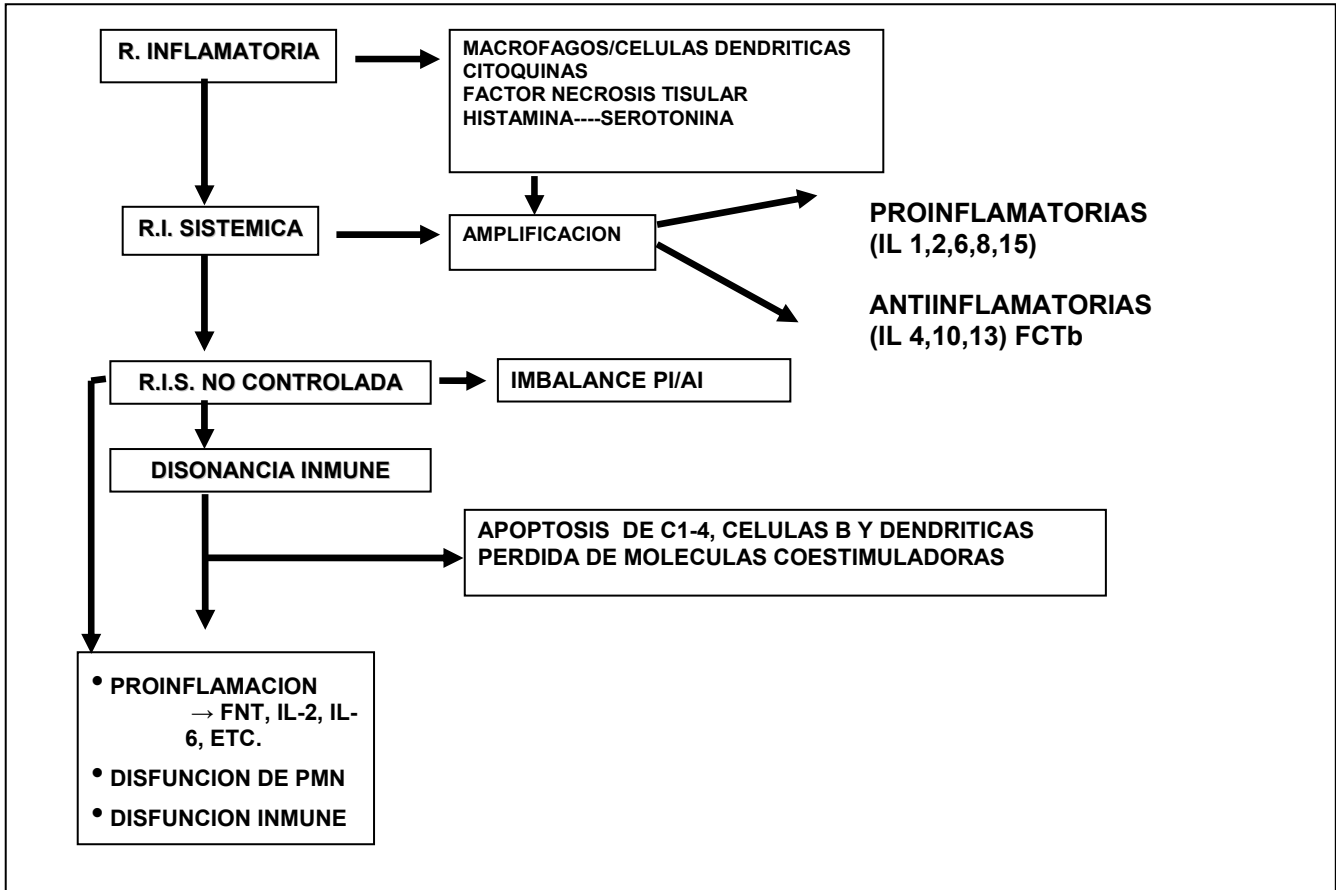
La respuesta inflamatoria sistémica desencadenada por una pobre restitución de líquidos, cuenta con varias fases y dentro de estas se cuenta con eventos fisiopatológicos específicos como lo son la liberación de mediadores pro inflamatorios, dentro de los cuales el factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) es uno de los primeros en liberarse y activarse así como las selectinas P, E, de las cuales la selectina E se activa al cabo de 10 minutos ya que no requiere de síntesis proteica previa⁽¹⁴⁾.

Dentro de las citokinas liberadas se encuentran las interlucinas, de las cuales las Interleucinas (IL)1, 2, 6, 8 y 15 son pro inflamatorias y las interleucinas (IL)4, 10 y 13 son antiinflamatorias. Durante la fase inicial inflamatoria de la respuesta se activan las IL de las cuales las IL₁ se activa de manera inmediata y durante las primeras 3-4 hrs. se mantiene elevada, no así la IL₆ que se activa de manera subsiguiente a la primera y es capaz de mantener elevados sus niveles durante toda la fase activa de la respuesta, siendo esta un buen factor pronostico y de evaluación de esta fase de la respuesta sistémica^(14,17).

En la fase antiinflamatoria se caracteriza por la elevación de diversas interleucinas de las cuales la IL₁₀ es característica de esta etapa pudiendo ser

parte fundamental de los marcadores bioquímicos de esta etapa de la respuesta (15).

La respuesta Inflamatoria sistémica con las diversas fases se simplifica en el cuadro 1 (15,16).



Cuadro 1.-Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS)

MARCO DE REFERENCIA.

La glucosa, administrada IV, se distribuye en el compartimento del líquido extracelular y estudios con radioisótopos demostraron que la insulina no afecta ni el tamaño y tampoco disminuye las reservas de glucosa (4,5).

En otros artículos se ha reportado que el volumen de dilución inicial de glucosa indica el volumen central y el fluido extracelular, además, en varias condiciones patológicas no hay una modificación importante del metabolismo de la glucosa (6-8,11).

Algunos estudios previos también demuestran que el volumen de dilución inicial de glucosa, determinado por el volumen plasmático y determinado por el

método de la dilución de verde de indocianina, tiene una mejor correlación con monóxido de carbono en pacientes críticamente enfermos^(6,7,8).

Suponiendo que el volumen de dilución inicial de glucosa se tomara como una rutina en las variables cardiovasculares para determinar indirectamente el volumen de líquido extracelular y la precarga cardiaca. El volumen inicial de dilución de glucosa sería el indicador para manejo de líquidos, porque el volumen inicial de dilución de la glucosa se determina en forma rápida y sencilla en los pacientes gravemente enfermos y en el transoperatorio^(9,10).

Se han realizado revisiones acerca de la utilidad de los diversos marcadores tanto directos como indirectos de la activación del endotelio en pacientes con respuesta inflamatoria sistémica, algunos de ellos correlacionando bien con el pronóstico y la severidad de la enfermedad, dentro de estos se ha encontrado que la elevación de las Moléculas de adhesión (ICAM), Selectinas, TNF α M, y factor de Von Willebrand (vWF) son factor de gravedad así como la disminución de la Proteína C reactiva y la antitrombina III. De los marcadores de lesión y gravedad aguda la medición de los niveles de IL δ ha demostrado ser la mas confiable, ya que esta citokina es característica de la fase aguda, es especifica, de rápida inducción y prevalece elevada durante toda la fase inicial siendo asociada al pronostico y gravedad de la enfermedad, aunque realizar la medición tiene un alto costo⁽¹⁸⁾.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿El volumen de dilución inicial de la glucosa puede relacionarse con la disfunción orgánica en el postoperatorio de cirugía mayor de abdomen, urológica mayor u ortopédica?

JUSTIFICACIÓN.

La hipovolemia es uno de los principales problemas a los que se enfrenta el anestesiólogo, y a esta solo se ha determinado como un aproximado o una mera impresión subjetiva, o implementando fórmulas arbitrarias para la restitución de líquidos, sin embargo se ha encontrado que el volumen de dilución inicial de glucosa arroja datos de volemia fidedignos, claros y objetivos sobre la volemia del paciente.

Dentro de la fisiopatología de la hipovolemia se encuentra la respuesta inflamatoria sistémica exacerbada, misma que de no controlarse el disparador inicial es capaz de progresar a una disonancia inmunológica misma que conlleva a una falla multi-orgánica incrementando la morbi-mortalidad en estos pacientes; y convirtiéndose la respuesta inflamatoria sistémica, modificando considerablemente los datos clínicos del paciente así como los exámenes de laboratorio habituales como biometría hemática, química sanguínea, Proteína C reactiva.

En este estudio, se busca encontrar la estandarización para restitución de líquidos y la realización de curvas de dilución de glucosa, esto con el fin de corregir de mejor manera la volemia en pacientes sometidos a cirugía mayor y evitar así la disfunción orgánica en el postoperatorio.

OBJETIVO.

- Determinar la relación entre el volumen inicial de la dilución de la glucosa y el desarrollo de disfunción orgánica en el postoperatorio en pacientes sometidos a cirugía mayor de abdomen, urológica mayor u ortopédica.

HIPÓTESIS.

Si el volumen de dilución inicial de la glucosa en un marcador de volumen intravascular y perfusión tisular, entonces es esperable que un bajo volumen de dilución esté reflejando una pobre perfusión tisular y por lo tanto un aumento en el riesgo de disfunción orgánica postoperatoria.

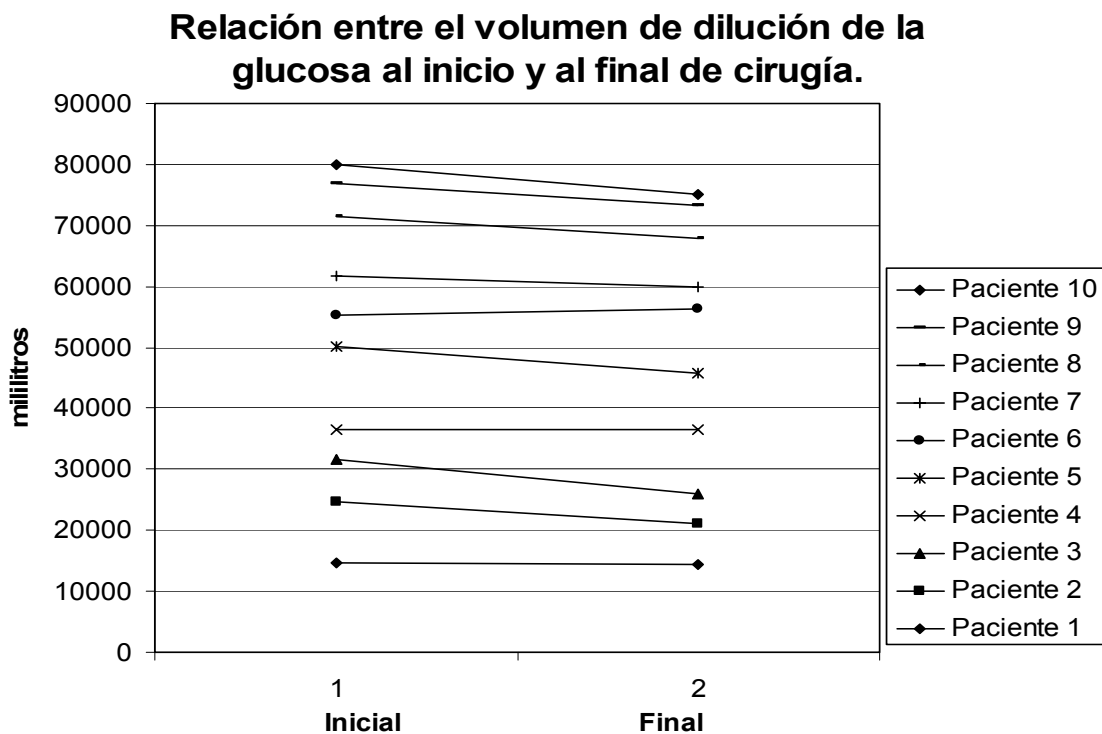
VALIDACIÓN DE DATOS.

- Se utilizará estadística descriptiva, como media desviación estándar y porcentajes
- Las comparaciones entre los grupos se realizaran utilizando la prueba T de student para muestras independientes para variables de intervalo, que se ajusten a una dilución normal, de lo contrario se utilizaran pruebas no paramétricas, además de prueba de Chi².
- El cálculo de la sobrevida será realizado con curvas de Kaplan Meyer.

PRESENTACIÓN DE RESULTADOS.

Se incluyeron 10 pacientes al protocolo de investigación, de los cuales 8 son mujeres y 2 hombres, las cirugías realizadas fueron Nefrectomía radical, restitución de transito intestinal, Nefrectomía simple, histerectomía con conservación de anexos, ByPass gástrico, y funduplicatura esofágica, sin presentarse complicaciones anestésicas ni quirúrgicas, dándose de alta a todos los pacientes vivos. Los pesos de los pacientes fueron desde 51 kg hasta 115 kg, teniendo en promedio los 81 kilos, y las edades entre 21 a 76 años.

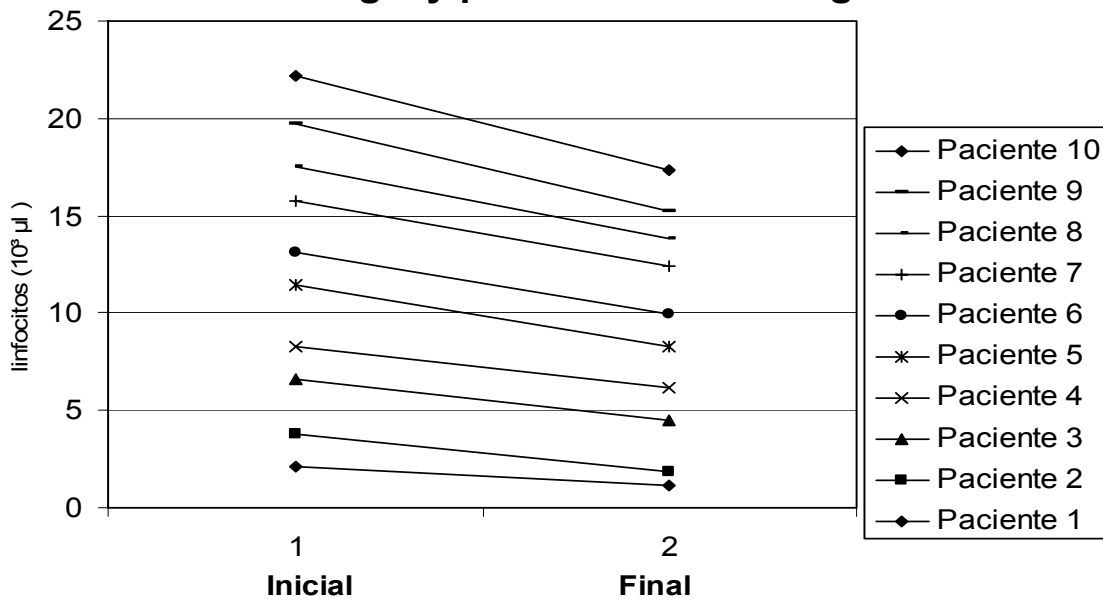
Los resultados obtenidos por la determinación de volumen de dilución inicial de la glucosa se muestran en la gráfica 1. En todos los pacientes, excepto uno (paciente 6), se observó una disminución entre la determinación inicial y final.



Gráfica 1

En la gráfica 2 muestra el cambio de linfocitos totales a las 24 horas posteriores a la cirugía. Al igual que para el volumen inicial de la glucosa, también se observó una disminución en todos los pacientes.

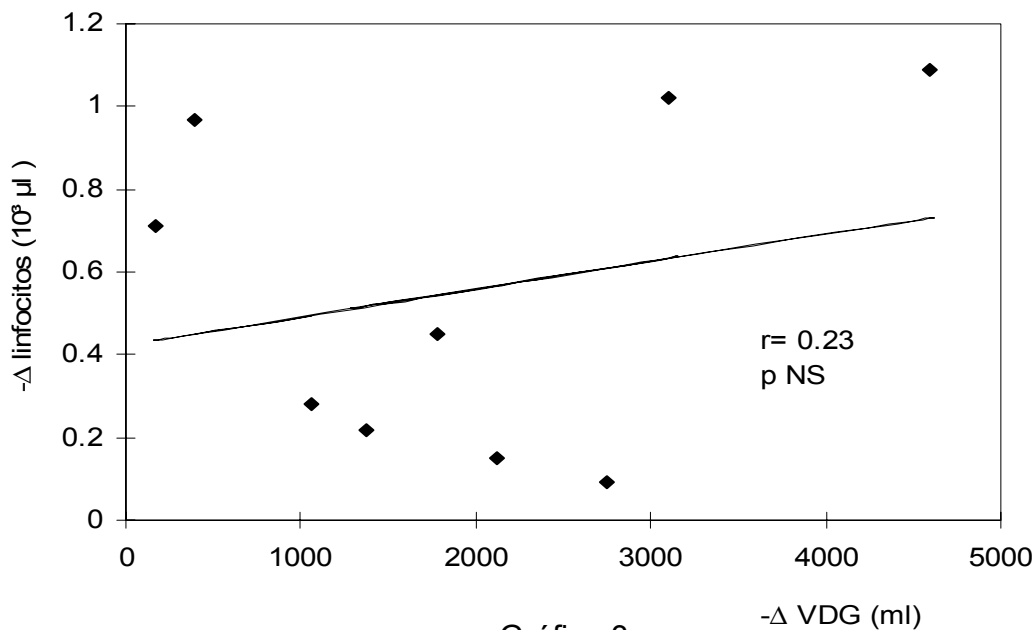
Relación entre Linfocitos totales previos al inicio de la cirugía y posteriores a la cirugía.



Gráfica 2

Con el propósito de determinar si existía una relación entre el cambio en el volumen de dilución de la glucosa y en el cambio de los linfocitos totales sometimos ambas variables a un análisis de regresión y correlación (Gráfica 3). Se observó una asociación entre ambas variables aunque esta no alcanzó significancia estadística.

Relación entre Δ volumen de dilución de glucosa (VDG) y Δ Linfocitos totales



Gráfica 3

DISCUSIÓN

En nuestros resultados muestran una disminución en el volumen de dilución de la glucosa y los linfocitos totales en el postoperatorio. Así mismo se encontró una asociación entre la magnitud del cambio en el volumen de dilución de la glucosa y el cambio en la cuenta de linfocitos totales, aunque hay que mencionar que la asociación no alcanzó significancia estadística por el reducido número de pacientes estudiados hasta este momento.

El volumen de dilución de la glucosa se ha demostrado que correlaciona con el volumen plasmático determinado por el verde de indocianina y con el índice cardíaco⁷ de tal manera que la reducción observada en nuestros pacientes en el postoperatorio puede explicarse por una reducción del volumen plasmático, muy probablemente relacionada con la formación de un tercer espacio secundario al trauma quirúrgico. La disminución del volumen plasmático hace reducir la precarga de ambos ventrículos, disminuye el gasto cardíaco y por lo tanto puede comprometer la difusión de los tejidos, condicionando lo que se conoce como hipoxia tisular subclínica. Bihiari demostró que la hipoxia tisular subclínica se asocia con un incremento significativo en el riesgo de disfunción orgánica múltiple en pacientes gravemente enfermos²¹.

Estudios recientes han demostrado que la apoptosis juega un papel importante en el desarrollo de disfunción orgánica múltiple¹². La apoptosis ha sido evaluada a través de los linfocitos²⁰ de esta forma la reducción de linfocitos en nuestros pacientes en el postoperatorio puede relacionarse con apoptosis. La hipoxia por hipoperfusión es un desencadenante de apoptosis. La relación observada entre el cambio del espacio de dilución de la glucosa y el cambio en la disminución de linfocitos totales en nuestros pacientes pudiera sugerir la hipótesis de que el secuestro de volumen en un tercer espacio relacionado con el trauma quirúrgico condicione una disminución del volumen circulante efectivo y esto a su vez una disminución de la precarga y del gasto cardíaco condicionando hipoxia subclínica lo que finalmente lleva a apoptosis. Sin embargo habría que considerar el efecto de varios de los efectos anestésicos utilizados ya que estudios recientes han demostrado que pueden condicionar apoptosis en preparaciones in vitro y preparaciones en animales.

En nuestros resultados se aprecia en los linfocitos una esperada disminución en su número absoluto antes y después de la cirugía, por la relación que guardan con la apoptosis celular. La apoptosis celular es la muerte celular programada, pero puede ser desencadenada por ciertas alteraciones inmunológicas, además también existen estudios como el de Hiroshi Matsuoka M.D. en el cual concluye que los agentes anestésicos inhalados como sevoflurano e isoflurano, inducen apoptosis en linfocitos periféricos in vitro, y es dosis y tiempo-dependiente²⁰. La combinación de los anestésicos utilizados y una hipoxia subclínica, lleva también a una apoptosis, reflejándose en linfocitopenia.

La linfocitopenia como es de esperarse, aumentará el riesgo de una infección postoperatoria; y la hipoxia resultante aumentará el riesgo de una falla orgánica múltiple.

CONCLUSIONES

Podemos concluir que el trauma quirúrgico, la hipoxia, la hipoperfusión y los anestésicos inhalados pueden desencadenar la apoptosis celular, favoreciendo la presentación de infecciones postoperatorias y favoreciendo también a la disfunción orgánica.

Aún no se cuentan con datos concluyentes, pero los datos con que se cuentan, no contradicen la hipótesis y por esto, es necesario incrementar la muestra y realizar los estudios en población de riesgo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Susuki A, Ishihara H, et al. Can Initial Distribution Volume of Glucose Predict Hypovolemic Hypotension After Radical Surgery for Esophageal Cancer? *Anesth Analg* 2001;92:1146-51.
2. Shippy CR, Appel PL, Shoemaker WL. Reliability of clinical monitoring to assess blood volume in critically ill patients. *Crit Care Med* 1984;12:107-112.
3. Sakka SG, Bredle DL, Reinhart K, et al. Comparison between intrathoracic blood volume and cardiac filling pressures in the early phase of hemodynamic instability of patients with septic shock. *J Crit Care* 1999;14:78-83.
4. Ferrannini E, Somth D, Cobelli C, et al. Effect of insulin on the distribution and disposition of glucose in man. *J Clin Invest* 1985;76:357-64.
5. Steil GM, Richey J, Kim JK, et al. Extracellular glucose distribution is not altered by insulin: analysis of plasma and interstitial L-glucose kinetics. *Am J Physiol* 1996;271:E855-64.
6. Ishihara H, Otomo N, Suzuki A, et al. Detection of capillary protein leakage by glucose and indocyanine green dilutions during the early post-burn period. *Burns* 1998;24:525-31.
7. Ishihara H, Matsui A, Muraoka M, et al. Detection of capillary leakage by the indocyanine green and glucose dilutions in septic patients. *Crit Care Med* 2000;28:620-6.
8. Ishihara H, Suzuki A, Okawa H, et al. The initial distribution volume of glucose rather than indocyanine green derived plasma volume is correlated with cardiac output following major surgery. *Intensive Care Med* 2000;26:1441-1448.
9. Ishihara H, Shimodate Y, Koh H, et al. The initial distribution volume of glucose and cardiac output in the critically ill. *Can J Anaesth* 1993;40:28-31.
10. Hirota K, Ishihara H, Tsubo T, Matsuki A. Estimation of the initial distribution volume of glucose by an incremental plasma glucose level at 3 min after i.v. glucose in humans. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:361-4.
11. Jones JG, Wardrop CAJ. Measurement of blood volume in surgical and intensive care practice. *Br J Anaesth* 2000;84:226-35.
12. Sharma S, Kumar A. Septic shock, Multiple Organ Failure and Acute Respiratory Distress Syndrome, *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, Vol 9(3), May 2003, Pp.199-209
13. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101: 1644-55.
14. Buras Jonh, Basic Mechanism of HBO in the treatment of Ischaemia Reperfusion injury, *Int. Anesthesiology Clinics* 2000,
15. Cunneen J, Cartwright M, the puzzle of sepsis, Fitting the pieces of the inflammatory response with treatment, *AACN clinical issues*, 2004 Vol 15(1) p 18-44
16. Abela CB, Vanniassinkham H, Clinical implications of ischaemia-reperfusion injury, *Pathophysiology* XXX, 2003, 1-12
17. Frijns CJ, Kappelle L, Inflammatory cell adhesion molecules in ischemic cerebrovascular disease, *Stroke* 2002 33(8) Pp. 2115-2122.
18. Reinhart K, Bayer O, Brunkhorst F, Meisner M, Markers of endothelial damage in organ dysfunction and sepsis, *Critical Care Medicine* 2002,30 (5) : S302-S312
19. Stanton A. Glantz. *Primer of biostatistics: The program*, McGraw-Hill, Inc 1992 Ver 3.01
20. Hiroshi Matsuoka, M.D. Inhalation anesthetics induce apoptosis in normal peripheral lymphocytes in vitro. *Anesthesiology* 2001, 95(6):p 1467-1472.
21. Bihiari, D. The effects of vasodilation with prostacyclin on oxygen delivery and uptake in critically ill patients. *New England Journal Medical* 1987,317(7):397-403.