

Comparación de dos técnicas anestésicas sobre los niveles plasmáticos de marcadores inflamatorios

Alejandro Bravo-Cuéllar,* José Enrique Romero-Ramos,** Georgina Hernández-Flores,***
Felipe de Jesús Romo-Pérez, & Luis Bravo-Cuéllar,† José Manuel Lerma-Díaz***

Resumen

Objetivo: El objetivo de este trabajo fue determinar y comparar los niveles séricos de citocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6 y TNF- α), proteína C reactiva (PCR) y lipoperóxidos, en pacientes colecistectomizados mediante laparoscopia bajo anestesia general o regional.

Material y métodos: En dos grupos de 15 pacientes de uno y otro sexo, se practicó colecistectomía laparoscópica con anestesia general o con anestesia espino-epidural más sedación consciente. Se les tomó una muestra de suero en quirófano antes de iniciar la colecistectomía (basal), a los 60 minutos y 24 horas después. En plasma, por ELISA se cuantificó IL-1 β , IL-6 y TNF- α ; por colorimetría, los lipoperóxidos; por método automatizado hospitalario Prestige 24I, la PCR (ultrasensible).

Resultados: En todas las determinaciones las citocinas proinflamatorias aumentaron de la muestra basal a la de 24 horas posquirúrgicas, con excepción de IL-1 β en el grupo con anestesia regional. Cuando se compararon los dos grupos, se observó mayor o igual cantidad de citocinas proinflamatorias y estrés oxidativo en el intervenido bajo anestesia general ($p < 0.05$). Contrariamente, el nivel sérico de PCR fue más bajo en los pacientes intervenidos con anestesia general.

Conclusiones: La identificación de que el tipo de anestesia influye de manera diferente en la respuesta de mediadores solubles de la inflamación, puede tener importantes repercusiones clínicas.

Palabras clave: Colecistectomía, anestesia general, anestesia regional.

Summary

Background: The aim of this work was to determine and compare plasma levels of proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6 and TNF- α), C-reactive protein (CRP) and lipoperoxides in patients submitted to laparoscopic cholecystectomy under general anesthesia or regional anesthesia.

Methods: Two groups of 15 patients of both sexes were submitted to laparoscopic cholecystectomy either with general or regional anesthesia. In all cases we obtained three samples of plasma. The first sample was collected immediately before surgery, whereas the other samples were collected 60 min and 24 h after the cholecystectomy. Using commercial kits, plasma levels of IL-1 β , IL-6 and TNF- α were quantified by ELISA, whereas lipoperoxides were determined by a colorimetric method. The ultrasensitive CRP was determined in the hospital by the Prestige 24I automated method.

Results: In all determinations, proinflammatory cytokines increased 24 h after surgery except plasma levels of IL-1 β in the regional anesthesia group. Comparison of the two different groups showed that the general anesthesia group had a similar or higher quantity of proinflammatory cytokines and oxidative stress when compared to the regional anesthesia group ($p < 0.05$). In contrast, plasma levels of CRP were lower in the general anesthesia group ($p < 0.005$).

Conclusions: The type of anesthesia influences in a different manner the secretion of soluble mediators of inflammation. These observations may have important clinical repercussions.

Key words: Cholecystectomy, general anesthesia, regional anesthesia.

Introducción

Ante una agresión, el organismo responde con la inflamación para tratar de eliminar el agente agresor e iniciar la reparación de las estructuras dañadas; este proceso forma parte de la respuesta inmune innata, que si bien es inespecífica y no crea memoria, su correcto funcionamiento es vital para mantener la homeostasis del hospedero y su relación con el medio ambiente.

Así, la inflamación es un proceso complejo en el que participan tanto factores celulares como solubles, entre los que podemos citar la proteína C reactiva (PCR) descubierta en 1930 por Tillett y Francis y considerada como un marcador clásico de la inflamación. Pertenece a la familia de las pentraxinas y es codi-

* Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Centro Universitario de los Altos, Universidad de Guadalajara (UDG).

** Hospital Regional de Zona 9, IMSS. Centro Universitario del Sur, UDG
*** Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS.

& OPD Hospital Civil de Guadalajara.

† OPD Hospital Civil de Guadalajara. Centro Universitario de los Altos, UDG.

Solicitud de sobretiros:

Alejandro Bravo-Cuéllar,

Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Sierra Mojada 800, Col. Independencia, S.L., 44340 Guadalajara, Jalisco, México.

Tel.: 01 (33) 3618 9410. Fax: 01 (33) 3618 1756.

E-mail: abravoc@prodigy.net.mx

Recibido para publicación: 23-05-2006

Aceptado para publicación: 22-08-2006

ficada por un simple gen en el cromosoma 1; recibió su nombre porque reacciona con el polisacárido C del *Streptococcus pneumoniae*. En presencia de calcio se une a la fosfocolina, lo que le confiere un papel protector ya que ésta se encuentra en los polisacáridos microbianos, pudiendo activar así la vía del complemento y actuar como opsonina. También puede afectar al factor activador de plaquetas y los neutrófilos. La PCR puede duplicar sus niveles séricos a las ocho horas de iniciada la agresión.^{1,2}

Otras proteínas que desempeñan un papel central en el proceso inflamatorio son las llamadas interleucinas proinflamatorias, IL-1 β , IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), las cuales actúan en factores de transcripción tales como el NF- κ B y activan una gran variedad de genes pro y antiinflamatorios.³⁻⁵ Así mismo, IL-1 β , IL-6 y TNF- α han sido relacionadas con la hiperalgesia ocasionada por el proceso inflamatorio probablemente mediante la liberación de prostaglandinas, receptores de bradiquinina y aumento del factor de crecimiento neuronal.^{6,7}

En este mismo tenor podemos decir que una especie reactiva de oxígeno (ERO) es un compuesto altamente reactivo formado durante el metabolismo normal del oxígeno en los procesos de oxidoreducción y que tiene la capacidad de ocasionar daño a macromoléculas orgánicas.^{8,9} Las ERO se generan en el organismo en una infinidad de reacciones químicas, pero un amplio sistema de detoxificación antioxidante genera un balance, el cual puede romperse a favor de las ERO y generar estrés oxidativo, induciendo daño en las membranas celulares con la consecuente generación de lipoperóxidos (LPO).⁸ Así pues, los procesos inflamatorios de origen químico o traumático se acompañan de estrés oxidativo.⁸ Por otra parte, los procedimientos quirúrgicos son procesos *antinatura* que afectan la solución de continuidad de los tejidos, por lo que generan inflamación. Desde la década de los 70, David L. Bruce se interesa en el estudio de la cirugía y la respuesta inmune, en ese periodo fue posible entender que el estrés que origina la cirugía causa inmunodepresión, así mismo se observó que los anestésicos podían afectar la respuesta inmune.¹⁰ Sin embargo, desafortunadamente es muy poco lo que se conoce acerca de la influencia de los anestésicos sobre marcadores agudos de la inflamación.

En el presente trabajo se compara el efecto de la anestesia general contra la anestesia espinal-epidural con sedación consciente sobre la IL-1 β , IL-6, TNF- α , PCR y niveles de LPO.

Material y métodos

Se realizó ensayo clínico, ciego simple, de pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica en el Hospital General de Zona 9 del IMSS.

Se formaron dos grupos de estudio de forma aleatoria, cada uno de 15 pacientes, con diagnóstico de colecistitis para practicarles colecistectomía por laparoscopia, en todos los casos intervinieron el mismo cirujano y anestesiólogo.

- *Criterios de inclusión:* Pacientes de uno y otro sexo, de 20 a 50 años de edad, con diagnóstico de colecistitis, programados en forma electiva para colecistectomía laparoscópica, con estado físico ASA I,¹¹ sin patología inflamatoria agregada ni antecedente de cuadro agudo de colecistitis en el último mes y sin tratamiento antiinflamatorio.
- *Criterios de exclusión:* Pacientes con algún antecedente patológico inmunológico. Con estado físico ASA II o más¹¹ o que presentaran alteraciones anatómicas de columna vertebral, antecedentes de anafilaxia al anestésico o coagulopatía.
- *Criterios de eliminación:* Pacientes que presentasen hemorragia, anafilaxia, piocolecisto en el transoperatorio o patología que interfiera en la evaluación de nuestros objetivos; así como aquellos en los que se realizará colecistectomía abierta o no aceptaran continuar en el estudio.

Todos los pacientes se premedicaron con midazolam a dosis de 30 mcg/kg vía intravenosa, lento (120 segundos), y se administraron 15 ml/kg de peso de solución Hartmann antes de pasar a quirófano.

Los pacientes fueron trasladados a la sala de operaciones hasta el momento en que estuvo el material quirúrgico dispuesto, aplicando dosis de sedación consciente con 1 mcg/kg de fentanilo + 20 mcg/kg de midazolam vía intravenosa, lento.

Al grupo 1 se le aplicó anestesia general: inducción con fentanilo 2 mcg/kg de peso vía intravenosa, lento, y 5 minutos después vecuronio 50 mcg/kg vía intravenosa, y tiopental disódico 5 mg/kg vía intravenosa; se procedió a la intubación orotraqueal, se mantuvo la anestesia y la ventilación en forma mecánica con oxígeno a 100 % a 3 l/minuto más sevofluorano a concentración alveolar mínima en promedio de 2.5 volúmenes por ciento, dosis respuesta y fentanilo a 2 mcg/kg en dosis subsecuentes cada 40 minutos.

Al grupo 2 (anestesia regional) se le aplicó el bloqueo peridural mediante técnica de pérdida de la resistencia, entre el espacio vertebral de T7-T8 colocando catéter inerte. Posteriormente se realizó la aplicación del bloqueo subaracnideo con aguja Whitacre 27G × 4 en el espacio L3-L4, administrando bupivacaína hiperbárica a 0.5 %, de acuerdo con la tabla de Drips¹² para el cálculo de volumen según la estatura del paciente + 50 mcg de fentanilo intratecal, difundiendo la anestesia en forma lenta a T4-T5, manteniendo una sedación en grado 3 de acuerdo con la escala de Ramsay.¹³ En caso de prolongación de tiempo quirúrgico y agotamiento del efecto de la bupivacaína se administraron 10 ml de xilocaína a 2 % con epinefrina al 1:200,000 por el catéter peridural previa verificación de la negatividad.

Inmediatamente se procedió a colocación de oxígeno nasal a 3 l/minuto por mascarilla o puntas nasales. A todos los pacientes se les administró atropina a dosis de 0.01 mg/kg de peso, vía intravenosa, en forma muy lenta (2 minutos). También a todos se les realizó inmediatamente de forma continua y constante, monitoreo de frecuencia cardíaca, tensión arterial, frecuencia respiratoria, electrocardiograma continuo, oximetría de pulso y

capnografía (directamente en circuito en grupo 1 y con puntas nasales en el grupo 2) para medir CO₂ al final de la espiración (SPO₂/ETCO₂) con monitor Novametrixs CT06492, cada 3 o 5 minutos de acuerdo con el estímulo y los tiempos quirúrgicos a ambos grupos.

Se obtuvieron tres muestras de sangre venosa periférica (5 ml), la primera después de la evaluación preoperatoria (basal), la segunda a los 60 minutos (posquirúrgico inmediato) y la tercera 24 horas posteriores a la cirugía. Inmediatamente se recuperó el plasma de los pacientes por centrifugación, y se almacenaron a -80°C hasta su utilización.

Detección de IL-1β, IL-6, TNF-α

Las concentraciones séricas de interleucinas proinflamatorias se midieron mediante kits comerciales de enzimooinmunoanálisis (ELISA) (Pierce Chemical Co. Rockford, Ill, número de catálogo HSLB50, HS600B, HSTA00C respectivamente), las pruebas se llevaron a cabo de acuerdo con las instrucciones del fabricante. El ensayo se realizó por triplicado para cada muestra. Los resultados se representan en pg/ml.

Lipoperóxidos

Para confirmar la existencia del estrés oxidativo en nuestras observaciones, los LPO fueron determinados en el plasma de ambos grupos mediante ensayo colorimétrico (675 nm) con un kit comercial (K-ASSAY LPO-CC, Kamiya Biomedical Company CC-004, Seattle, WA, USA), siguiendo las instrucciones del fabricante. Los resultados son expresados en nmol/ml.⁸

Proteína C reactiva

Se detectó la PCR ultrasensible por método automatizado Prestige 24I, utilizando el kit comercial (Spinreact catálogo PCR-Ultra Turbilltex 43034), siguiendo las instrucciones del fabricante. Los resultados se expresan en mg/L, valor de referencia hasta 3 mg/L.

Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se calculó mediante la fórmula para estudios comparativos de dos promedios:¹⁴

$$n = \frac{2(Z\alpha + Z\beta)^2(\sigma)^2}{(X_1 - X_2)^2} = 14.2 \text{ pacientes por grupo}$$

Análisis estadístico

Todas las muestras se corrieron en triplicado y los resultados representan la media ± desviación estándar. El análisis estadístico se efectuó mediante las pruebas no paramétricas U de Mann-Whitney para muestras independientes y Wilcoxon para muestras dependientes.

Consideraciones éticas

El protocolo fue evaluado y aprobado con el registro 04/2003 por el Comité de Ética e Investigación del Hospital General de Zona con Unidad de Medicina Familiar 9 del IMSS. Previa información, a los pacientes se les invitó a participar en el estudio, ofreciéndoles la posibilidad de efectuar su cirugía por cualquiera de las dos técnicas anestésicas. Todos los pacientes firmaron carta de consentimiento.

Resultados

Se estudiaron 30 pacientes, 15 en cada grupo, que cumplieron los criterios ya referidos. No hubo complicaciones durante la cirugía ni en el posoperatorio. En relación con la edad, peso, sexo y tiempo quirúrgico no existieron diferencias significativas en ambos grupos (cuadro I), lo que sugiere homogeneidad entre ellos.

El comportamiento de las tres citocinas proinflamatorias evaluadas se describe en el cuadro II. Se puede observar que las muestras basales respectivamente para cada una de las citocinas fueron similares en ambos grupos de estudio.

Cuadro I. Datos demográficos de los pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica

	Anestesia general n = 15 Media ± DE	Anestesia regional n = 15 Media ± DE	p*
Edad (años)	39 ± 9	36 ± 10	0.45
Peso (Kg)	65 ± 7	71 ± 11	0.17
Sexo (M/F)	1/14	2/13	
Tiempo quirúrgico (minutos)	76.3 ± 19	83.6 ± 14.5	0.27

DE = desviación estándar, * U de Mann-Withney, M = masculino, F = femenino.

Cuadro II. Determinación de niveles séricos de IL-1 β , IL-6 y TNF- α , en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general o regional

IL-1 β Media ± DE (pg/ml)			
Tipo de anestesia	Posquirúrgico		
	Basal	60 minutos	24 horas
General	0	0.03 ± 0.1	14.00 ± 0.2
Regional	0	0	0
IL-6 Media ± DE (pg/mL)			
Tipo de anestesia	Posquirúrgico		
	Basal	60 minutos	24 horas
General	1.04 ± 0.6	36.30 ± 24.0*	47.01 ± 39.8
Regional	1.00 ± 0.8	6.61 ± 3.8	21.60 ± 16.5
TNF- α Media ± DE (pg/mL)			
Tipo de anestesia	Posquirúrgico		
	Basal	60 minutos	24 horas
General	0	26.78 ± 17.0*	17.0 ± 3.1
Regional	0.20 ± 0.7	8.60 ± 8.0	16.52 ± 11.0

DE = desviación estándar. Grupos de 15 pacientes se les practicó colecistectomía laparoscópica y se procedió a determinar en suero IL-1, IL-6 y TNF- α mediante prueba de ELISA utilizando kits comerciales.

* U de Mann-Whitney anestesia general versus anestesia regional, p < 0.05.

Por el contrario, cuando se evaluaron IL-1 β , IL-6 y TNF- α en el posquirúrgico inmediato (60 minutos después de la cirugía), en el grupo de los pacientes intervenidos bajo anestesia general se observó incremento discreto en la concentración sérica de IL-1 β , y, en cambio, en ambos grupos de pacientes, un claro y significativo aumento de las concentraciones séricas de IL-6 y TNF- α . Cabe señalar que IL-1 β durante todo el estudio fue indetectable en el grupo de anestesia regional. Sin embargo, en el grupo con anestesia general la concentración sérica de IL-1 β encontrada 24 horas después de la cirugía se incrementó 466 veces en relación con los valores obtenidos en la toma posquirúrgica inmediata (p < 0.001).

En lo que respecta a IL-6, los valores obtenidos en el posquirúrgico inmediato y comparados con los valores obtenidos 24 horas después de la cirugía, presentaron un incremento de 1.29 y 3 veces para el grupo de pacientes con anestesia general y para los pacientes intervenidos con anestesia regional respectivamente (p < 0.05, respectivamente).

Así mismo, resulta interesante que cuando comparamos a ambos grupos entre sí, en el grupo con anestesia general, tanto en la determinación correspondiente para el posquirúrgico inmediato como 24 horas después de la colecistectomía, se observó 5.3 y 2 veces más alta la concentración en suero de IL-6 respectivamente.

Cuadro III. Determinación de niveles séricos de proteína C reactiva y de lipoperóxidos en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general o regional

Proteína C reactiva Media ± DE (mg/L)			
Tipo de anestesia	Posquirúrgico		
	Basal	60 minutos	24 horas
General	4.34 ± 0.92	1.66 ± 0.32 ^a	10.64 ± 1.19 ^a
Regional	5.38 ± 1.19	3.82 ± 0.88	20.41 ± 6.98
Lipoperóxidos Media ± DE (nmol/L)			
Tipo de anestesia	Posquirúrgico		
	Basal	60 minutos	24 horas
General	50.97 ± 6.23	54.64 ± 8.50 ^b	67.32 ± 8.32 ^b
Regional	44.25 ± 7.32	26.35 ± 4.97	32.25 ± 7.46

DE = desviación estándar. Grupos de 15 pacientes se les practicó colecistectomía laparoscópica y se procedió a determinar en suero proteína C reactiva y lipoperóxidos.

^a Wilcoxon, basal versus posquirúrgico inmediato, p < 0.003; posquirúrgico inmediato versus posquirúrgico 24 horas, p < 0.007.

^b U de Mann-Whitney, anestesia general versus anestesia regional, p < 0.01.

te, que la encontrada en el grupo de pacientes intervenidos con anestesia regional (p < 0.05 ambos casos).

Por lo que respecta al TNF- α , en el cuadro II podemos observar que en la determinación basal fue indetectable en el grupo de anestesia general y alcanzó niveles mínimos en el grupo de pacientes intervenidos bajo anestesia regional. Así mismo, en ambos grupos se incrementó significativamente el nivel sérico del TNF- α en el posquirúrgico inmediato. En los pacientes intervenidos con anestesia general, la concentración sérica de esta citocina 24 horas después de la cirugía disminuyó 1.5 veces en comparación con la concentración sérica de TNF- α encontrada en el posquirúrgico inmediato (p < 0.05). Sin embargo, en los pacientes sometidos a anestesia regional, la concentración sérica de TNF- α del posquirúrgico inmediato se incrementó 1.91 veces 24 horas después de la cirugía. Cuando comparamos ambos grupos sólo hubo diferencia significativa (p < 0.05) en el posquirúrgico inmediato.

Como es bien conocido que durante los períodos de inflamación se incrementa el estrés oxidativo de manera importante, se cuantificaron los niveles séricos de LPO. Como podría esperarse, no se encontraron diferencias entre los niveles basales de LPO antes de la cirugía, del grupo sometido a colecistectomía bajo anestesia general y los intervenidos con anestesia regional.

En el posquirúrgico inmediato no se modificó la concentración sérica de LPO en el grupo con anestesia general, y aunque en el grupo de anestesia regional se observó una disminución importante en relación a su correspondiente basal, ésta no fue significativa. Así mismo, en ambos grupos no se encontraron diferencias significativas cuando comparamos el nivel de LPO

en suero encontrado en el posquirúrgico inmediato *versus* la determinación hecha 24 horas después de la cirugía. Sin embargo, resulta bastante interesante que tanto en el posquirúrgico inmediato como a las 24 horas después de concluida la cirugía se observó mayor concentración de LPO en el grupo con anestesia general en comparación con el grupo con anestesia regional ($p < 0.01$ para ambos tiempos).

La PCR ha sido considerada un marcador de inflamación clásico, por tal motivo, se procedió a determinarla como se muestran los resultados en el cuadro III. Al igual que en todos los experimentos anteriores, no hubo diferencia entre ambos grupos cuando se compararon niveles séricos basales para la anestesia general y anestesia regional respectivamente. En el grupo de anestesia general se observó importante disminución de la PCR en el posquirúrgico inmediato ($p < 0.003$), para luego incrementarse de forma significativa 6.35 veces a las 24 horas posquirúrgicas ($p < 0.001$). Por su parte, el grupo con anestesia regional prácticamente no se modificó en el posquirúrgico inmediato, sin embargo, a las 24 horas de terminada la cirugía aumentó 5.78 veces la concentración sérica de PCR en este grupo. En relación con la comparación entre ambos tipos de anestesia, solamente en el posquirúrgico inmediato el nivel en suero de la PCR fue significativamente menor en el grupo sometido a la anestesia general ($p < 0.01$).

Discusión

Es poco conocido el efecto de la anestesia sobre el sistema inmune, principal aliado del cirujano para prevenir infecciones y diseminación de tumores.¹⁵ En el presente trabajo se observa claramente y sin ninguna ambigüedad que la respuesta inflamatoria se modifica de manera diferente si los pacientes son intervenidos con anestesia general o regional.

Para realizar este estudio comparativo elegimos la colecistectomía laparoscópica por considerarla una cirugía mínimamente invasiva,¹⁶ limitando dentro de lo posible los efectos del acto quirúrgico, ya que la colecistectomía está asociada con un trauma menor y existe evidencia de que las concentraciones séricas de algunos marcadores de inflamación como IL-6 son mayores en pacientes sometidos a colecistectomía abierta.¹⁷

Por otra parte, es bien conocido el papel determinante que desempeñan en el proceso inflamatorio las citocinas estudiadas en este trabajo. En TNF- α , sus concentraciones séricas se elevan una hora después de un estímulo; IL-1 β y IL-6 sólo hasta después de seis horas, observándose los picos más altos entre las 24 y 48 horas. Esta conducta la observamos también en nuestros experimentos (cuadro II). Con excepción de TNF- α en el grupo con anestesia general y de IL-1 β en el grupo con anestesia regional, en todas las demás determinaciones los valores de las citocinas aumentaron, en algunos casos de manera significativa, de la muestra basal a la determinación efectuada a las 24 horas posquirúrgicas.

Que no haya sido posible detectar IL-1 β probablemente se debió a que los pesos moleculares de IL-1 β y TNF- α son menores a 20 kDa, generando una rápida filtración glomerular. De hecho, ésta es la razón por la cual las citocinas proinflamatorias raramente son identificadas en sujetos sanos y de que su elevación en plasma no sea sostenida;¹⁸ a pesar de lo anterior fue posible identificar una elevación importante en la anestesia general, sin embargo, en anestesia regional no fue posible. Así pues, el hecho de detectarla en la anestesia general sugiere una modificación significativa de sus niveles y que el nivel de esa citosina frecuentemente no se detecta en los líquidos corporales.

Por otra parte, resulta bastante interesante que en términos generales se observa mayor cantidad o igual de citocinas en el grupo intervenido bajo anestesia general, sugiriendo un proceso inflamatorio más importante en este grupo de pacientes.

Nuestros resultados concuerdan con algunos datos reportados en la literatura, ya que en forma experimental se ha demostrado en macrófagos alveolares que la expresión de los genes que codifican para IL-1 β , TNF- α e INF- γ se incrementa con la anestesia volátil a partir de las dos horas de haber recibido el estímulo. Esto demuestra que con este método anestésico se induce una respuesta inflamatoria a nivel transcripcional en este tiempo.^{18,19}

Nuestras observaciones aportan valiosa información de que no solamente el estrés quirúrgico desempeña un papel en las modificaciones que sufre el sistema inmune de los pacientes sometidos a cirugía, sino que también el tipo de anestésico y la técnica quirúrgica son capaces por sí solas de originar importantes modificaciones en la respuesta inflamatoria. En apoyo a la anterior aseveración, Chang y Zdong demostraron en un modelo de choque endotóxico en ratas, que la respuesta inflamatoria no difiere entre la cirugía laparoscópica y la laparotomía.²⁰

El significado biológico de estas alteraciones no es claro, sin embargo, es posible ir visualizando su verdadero significado. Así, hoy empezamos a comprender que estas alteraciones pueden tener serias consecuencias clínicas. IL-1 β y IL-6 actúan sinérgicamente con TNF- α para inducir alteraciones de la actividad contráctil del corazón.²¹ Por otra parte, la pronta eliminación de las citocinas proinflamatorias puede constituir un sistema de defensa contra la falla renal.¹⁸

Los mecanismos implicados en la modificación de la secreción de las citocinas proinflamatorias no son conocidos y escapan a los objetivos de este trabajo, sin embargo, sabemos que el macrófago es uno de los principales productores de IL-1 β , IL-6 y TNF- α . Cuando estas células reciben un estímulo, el factor de transcripción NF-kB que se encuentra en forma inactiva en el citoplasma unido a su molécula reguladora llamada I κ B se libera de ésta y en forma de homo o heterodímero puede alcanzar el núcleo y activar una gran variedad de genes con distintas funciones, como genes anti y pro apoptóticos, como también los genes que codifican para las citocinas pro inflamatorias. Por lo anterior, un buen blanco a estudiar lo constituye el factor de transcripción NF-kB.³

Por otro lado, como ya se mencionó en la introducción, PCR se considera un marcador clásico de inflamación, que además recientemente ha tomado interés como pronóstico en enfermedades cardíacas.^{22,23} Nosotros observamos una disminución importante de PCR en el posquirúrgico inmediato, para luego elevarse significativamente; no tenemos explicación para esta baja de nivel sérico, sin embargo, de manera consistente en los tiempos posquirúrgicos se mantuvo significativamente más baja su concentración en el grupo con anestesia general, sugiriendo que no todos los marcadores de inflamación se comportan de la misma manera y confirmando indirectamente el hecho de que los anestésicos por sí solos pueden modificar la respuesta inflamatoria del hospedero.

Finalmente, las ERO pueden generarse por diferentes mecanismos durante el acto quirúrgico; de hecho, los anestésicos pueden comportarse de una manera dual, varias drogas anestésicas del grupo IV pueden actuar como removedores (*scavengers*) de las ERO, mientras que los anestésicos volátiles tienden a generarlas principalmente en corazón mediante mecanismos relacionados con inhibición mitocondrial.²⁴ También se conoce que tanto la cirugía abierta como la laparoscópica inducen estrés oxidativo en el posoperatorio, con regreso a valores normales, así mismo, Urena y colaboradores reportan que tiempos prolongados de laparoscopia no alteran el nivel de estrés oxidativo.²⁵ La observación de que encontramos niveles más elevados de LPO en el suero de pacientes intervenidos con anestesia general puede ser explicada por mayor estrés oxidativo en este grupo. Nuestros resultados están de acuerdo con otros reportes e incluso en algunos que toman como variable el neumoperitoneo, donde se demuestra que los agentes volátiles (sevofluorano-fentanilo, sevofluorano-N₂O, desfluorano-fentanilo, desfluorano-N₂O) incrementan el estrés oxidativo.²⁶⁻²⁸ No conocemos estudios que hayan comparado la acción de anestésicos sobre el estrés oxidativo, resta por investigar si lo anterior se debe a una mayor generación de ERO o a disminución o bloqueo de moléculas antioxidantes.

Conclusiones

Este estudio demuestra que la anestesia general desencadena una activación de la respuesta inflamatoria significativamente mayor que la anestesia regional, expresada en aumento de las concentraciones séricas de las citocinas proinflamatorias TNF- α , IL1- β e IL-6 y de los LPO que reflejan el estrés oxidativo.

La posibilidad de que la inflamación pueda ser modulada mediante anestésicos presenta dos ventajas: lograr el estado inflamatorio ideal y al mismo tiempo reducir el dolor que siempre acompaña a la inflamación. Lo anterior es importante, ya que siendo la inflamación un fenómeno que prácticamente está presente en casi todas las patologías humanas, su inhibición puede ser muy útil en enfermedades autoinmunes como lupus o artritis reumatoide, y su continuidad podría ser ventajosa en algunos procesos que cursan con inmunodepresión como el sida o el cáncer.

Así pues, el tipo de anestesia influye de manera diferente en la respuesta de mediadores solubles de la inflamación por parte del hospedero. Lo anterior puede tener repercusiones clínicas.

Referencias

- Tillett W, Francis JT. Serological reactions in pneumonia with a nonprotein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930;52:561-585.
- Nilsson J. CRP—marker or maker of cardiovascular disease? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1527-1528.
- Lerma-Díaz JM, Hernandez-Flores G, Dominguez-Rodriguez JR, et al. In vivo and in vitro sensitization of leukemic cells to adriamycin-induced apoptosis by pentoxifylline. Involvement of caspase cascades and IκB α phosphorylation. *Immunol Lett* 2006;103:149-158.
- de Bont N, Netea MG, Rovers C, et al. LPS-induced release of IL-1 β , IL-1Ra, IL-6, and TNF- α in whole blood from patients with familial hypercholesterolemia: no effect of cholesterol-lowering treatment. *J Interferon Cytokine Res* 2006;26:101-107.
- Pouliotis desviación estándar, Plebanski M, Apostolopoulos V, McDonald CF. Alveolar macrophage function is altered in patients with lung cancer. *Clin Exp Immunol* 2006;143:363-372.
- Rittner HL, Machelska H, Stein C. Leukocytes in the regulation of pain and analgesia. *J Leukoc Biol* 2005;78:1215-1222.
- Rittner HL, Brack A, Stein C. Pain and the immune system: friend or foe? *Anesthesiol* 2002;51:351-358.
- Cervantes-Munguía R, Espinosa-López L, Gomez-Contreras P, Hernandez-Flores G, Dominguez-Rodriguez J, Bravo-Cuellar A. Retinopathy of prematurity and oxidative stress. *An Pediatr (Barc)* 2006;64:126-131.
- Halliwell B, Gutteridge JM, Cross CE. Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now? *J Lab Clin Med* 1992;119:598-620.
- Bruce DL. Halothane inhibition of RNA and protein synthesis of PHA-treated human lymphocytes. *Anesthesiology* 1975;42:11-14.
- Halabe-Cherem J, Malagon J, Wacher-Rodarte N, Nellen-Hummel H, Talavera-Pina J. Usefulness of the ASA scale and thoracic radiography as indicators of perioperative cardiovascular risk. *Gac Med Mex* 1998;134:27-32.
- Ortega RA, Vandam LD. An anesthesia journey. *J Clin Anesth* 2005;17:399-402.
- Hansen-Flaschen J, Cowen J, Polomano RC. Beyond the Ramsay scale: need for a validated measure of sedating drug efficacy in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1994;22:732-733.
- García H, Faure A, González AC. Tamaño de una muestra. Metodología de la investigación en salud. México: McGraw-Hill;2001. pp. 97-103.
- López Andrade-Jurado A, Martín Ruiz JL, Bravo-Cuellar A. Anestesia y respuesta inmune en el paciente quirúrgico. México: CUALTOS, Universidad de Guadalajara(México)-Universidad de Granada, España;2003.
- Laporte Rosello E. Cholecystectomy by laparoscopy. Apropos 200 cases. *Med Clin (Barc)* 1992;98:734-737.
- Abu-Eshy SA, Moosa RA, Al-Rofaidi AA, et al. Proinflammatory cytokines in open versus laparoscopic cholecystectomy. *Saudi Med J* 2002;23:436-440.
- Baker RC, Armstrong MA, Allen SJ, McBride WT. Role of the kidney in perioperative inflammatory responses. *Br J Anaesth* 2002;88:330-334.
- Kotani N, Takahashi S, Sessler DI, et al. Volatile anesthetics augment expression of proinflammatory cytokines in rat alveolar macrophages during mechanical ventilation. *Anesthesiology* 1999;91:187-197.
- Chang CK, Zdon MJ. Inflammatory response of interleukin-1 β and interleukin-6 in septic rats undergoing laparotomy and laparoscopy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2005;15:124-128.
- Maass DL, White J, Horton JW. IL-1 β and IL-6 act synergistically with TNF- α to alter cardiac contractile function after burn trauma. *Shock* 2002;18:360-366.

22. Chiu-Braga YY, Hayashi SY, Schafranski M, Messias-Reason IJ. Further evidence of inflammation in chronic rheumatic valve disease (CRVD): high levels of advanced oxidation protein products (AOPP) and high sensitive C-reactive protein (hs-CRP). *Int J Cardiol* 2006;109:275-276.
23. Lannergard A, Hersio K, Larsson A, et al. Evaluation of laboratory markers for the detection of infections in open-heart surgery patients. *Scand J Infect Dis* 2003;35:121-126.
24. Kevin LG, Novalija E, Stowe DF. Reactive oxygen species as mediators of cardiac injury and protection: the relevance to anesthesia practice. *Anesth Analg* 2005;101:1275-1287.
25. Urena R, Mendez F, Ruiz-Deya G, Baratta A, Thomas R, Sikka S. Does prolonged pneumoperitoneum affect oxidative stress compared with open surgical procedures? *J Endourol* 2005;19:221-224.
26. Sivaci R, Orman A, Yilmazer M, Yilmaz S, Ellidokuz H, Polat C. The effect of low-flow sevoflurane and desflurane on pulmonary mechanics during laparoscopic surgery. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2005;15: 125-129.
27. Koksal GM, Sayilgan C, Aydin S, Uzun H, Oz H. The effects of sevoflurane and desflurane on lipid peroxidation during laparoscopic cholecystectomy. *Eur J Anaesthesiol* 2004;21:217-220.
28. Sato N, Kawamoto M, Yuge O, et al. Effects of pneumoperitoneum on cardiac autonomic nervous activity evaluated by heart rate variability analysis during sevoflurane, isoflurane, or propofol anesthesia. *Surg Endosc* 2000;14:362-366.

