

Noelia Lafuente Ojeda

Respuesta hemodinámica y  
natriurética al neumoperitoneo  
laparoscópico con CO2  
combinado con la posición de  
Trendelenburg y ventilación  
mecánica

Departamento  
Farmacología y Fisiología

Director/es

Escanero Marcén, Jesús F.  
Cassinello Ogea, Concepción

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

RESPUESTA HEMODINÁMICA Y NATRIURÉTICA  
AL NEUMOPERITONEO LAPAROSCÓPICO CON  
CO<sub>2</sub> COMBINADO CON LA POSICIÓN DE  
TRENDELEMBURG Y VENTILACIÓN MECÁNICA

Autor

Noelia Lafuente Ojeda

Director/es

Escanero Marcén, Jesús F.  
Cassinello Ogea, Concepción

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

Farmacología y Fisiología

2013



---

---

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA Y FISIOLOGÍA**

TESIS DOCTORAL



**“RESPUESTA HEMODINÁMICA Y NATRIURÉTICA AL  
NEUMOPERITONEO LAPAROSCÓPICO CON CO<sub>2</sub> COMBINADO CON  
POSICIÓN DE TRENDELEMBURG Y VENTILACIÓN MECÁNICA”.**

Doctorando: D<sup>a</sup>. Noelia Lafuente Ojeda

Dirigida por los doctores: Prof. Jesús F. Escanero Marcén  
D<sup>a</sup>. Concepción Cassinello Ogea

Zaragoza, 2013

---

---

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA Y FISIOLOGÍA**

TESIS DOCTORAL



**“RESPUESTA HEMODINÁMICA Y NATRIURÉTICA AL  
NEUMOPERITONEO LAPAROSCÓPICO CON CO<sub>2</sub> COMBINADO CON  
POSICIÓN DE TRENDELEMBURG Y VENTILACIÓN MECÁNICA”.**

Doctorando: D<sup>a</sup>. Noelia Lafuente Ojeda

Dirigida por los doctores: Prof. Jesús F. Escanero Marcén  
D<sup>a</sup>. Concepción Cassinello Ogea

Zaragoza, 2013

D. Jesús F. Escanero Marcén, Catedrático de Fisiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, en calidad de director de esta tesis, y

D<sup>a</sup>. Concepción Cassinello Ogea, F.E.A en Anestesiología y Reanimación del Hospital Universitario “Miguel Servet” de Zaragoza, en calidad de directora de esta tesis,

HACEN CONSTAR QUE:

La tesis doctoral titulada “Respuesta hemodinámica y natriurética al neumoperitoneo laparoscópico con CO<sub>2</sub> combinado con posición de Trendelenburg y ventilación mecánica”, ha sido realizada por D<sup>a</sup>. Noelia Lafuente Ojeda, bajo su dirección, y reúne las condiciones necesarias para su presentación y defensa, en su día, ante el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, expedimos el siguiente certificado, en Zaragoza, a 10 de Julio de 2013.

Jesús F. Escanero Marcén

Concepción Cassinello Ogea

## AGRADECIMIENTOS

Al Profesor Jesús F. Escanero Marcén, Catedrático de Fisiología de la Facultad de Medicina de Zaragoza, por su continua y excelente labor de tutela y asesoramiento y por el apoyo recibido en la dirección de este trabajo. Gracias por su confianza y dedicación y por su calidad intelectual y humana.

A la Dra. Concepción Cassinello Ogea, por haberme sugerido el tema de esta Tesis, por la paciencia y confianza que puso en mí para que pudiera terminarla, y por sus consejos científicos. Por su ilusión puesta en este proyecto y dedicación constante. Por su generosidad y participación en la dirección de este trabajo.

Al Dr. Ángel García de Jalón, Jefe de Servicio de Bioquímica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, por haber confiado desde el principio en este proyecto y haberme dado toda su confianza así como la infraestructura necesaria para llevarlo a cabo.

Al Dr. Salvador Laglera Trébol, Jefe de Servicio de Anestesia y Reanimación del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, por su estímulo para la realización de este trabajo y apoyo constante. Por permitirme formar parte de su servicio.

A la Dra. Rosa Gracia Matilla, sin cuya inestimable ayuda y total colaboración en este proyecto no hubiera sido posible su finalización. Por su excepcional trabajo en las determinaciones realizadas. Por su generosidad.

A la Dra. Blanca Izquierdo Villarroya, por haberme iniciado en el mundo de la investigación y contar conmigo en la realización de nuevos proyectos. Por su apoyo y confianza. Por ser compañera y amiga. Por estar siempre ahí.

Al Dr. Diego Júdez Legaristi, por su labor excepcional en las determinaciones estadísticas de este trabajo y su dedicación incondicional. Por su calidad humana y científica.

A todo el personal de enfermería de la Unidad Maternal del Hospital Universitario Miguel Servet, por su ayuda en la preparación del quirófano, obtención de muestras y su colaboración desinteresada.

A mis padres y a mi hermana, por su apoyo, comprensión y estímulo constantes. Porque de alguna manera aspiro a ser lo que son, grandes y buenas personas.

Por último, mi más sincero agradecimiento al Dr. Antonio J. Mateo Orobia, por su incondicional apoyo en los buenos y malos momentos profesionales y personales. Por su generosidad y confianza depositada en mí. Por estos dieciocho años de felicidad a tu lado y por la familia que me has ayudado a formar. Por mis dos regalos.

---

---

El autor de este trabajo científico manifiesta no tener ningún interés ni vínculo comercial en los medios técnicos empleados para su realización.

---

---

*“El triunfo no consiste en obtener siempre la victoria, sino en no desanimarse nunca”.*

*Napoleón Bonaparte*

A mis padres

A mis hijos: Diego, el motor de mi vida

que ya está aquí y Elena que está por llegar.



## LISTADO DE ABREVIATURAS

- AA : Aminoácidos
- ADH : Hormona antidiurética
- Ald/BNP : Relación entre aldosterona y BNP
- ANP : Péptido natriurético atrial
- ANPR-A : Receptor de actividad guanilato ciclasa del ANP tipo A
- ANPR-B : Receptor de actividad guanilato ciclasa del ANP tipo B
- ANPR-C : Receptor de actividad guanilato ciclasa del ANP tipo C
- Ar : Argón
- ASA : American Society of Anesthesiologists
- AVP : Arginina vasopresina
- BIS : Análisis biespectral
- BNP : Péptido natriurético cerebral
- CA : Concentración alveolar de un gas
- CAM : Concentración alveolar mínima
- CI : Compliance interna
- CK MB : Creatin Kinasa MB
- cm H<sub>2</sub>O : Centímetros de agua
- cm : Centímetros
- CNP: Péptido natriurético tipo C
- CO<sub>2</sub> : Anhídrido carbónico
- Cp : Compliance pulmonar

- Cr or : Creatinina en orina
- Cr p : Creatinina en plasma
- CRF : Capacidad residual funcional
- DT : Desviación típica
- ECA : Enzima convertora de angiotensina
- EEG : Electroencefalograma
- EFNa<sup>+</sup> : Excreción fraccionada de sodio
- EtCO<sub>2</sub> : Presión parcial final de CO<sub>2</sub> espirado
- FC : Frecuencia cardiaca
- FF : Fracción de filtración
- FG : Filtrado glomerular
- FiO<sub>2</sub> : Fracción inspirada de oxígeno
- FPR : Flujo plasmático renal
- FR : Frecuencia respiratoria
- FRA : Fracaso renal agudo
- $\dot{V}$  : Flujo de la vía aérea
- GC : Gasto cardiaco
- GMPc : Guanosín mononucleósido fosfato cíclico
- GTAPm : Gradiente transauricular de presión
- He : Helio
- I:E : Índice inspiración-espriación
- ICC : Insuficiencia cardiaca congestiva
- IL : Interleuquina
- IMC : Índice de masa corporal

- INR : International Normalized Ratio
- IOT : Intubación orotraqueal
- IQ : Intervención quirúrgica
- Kg : Kilogramos
- LCR : Líquido cefalorraquídeo
- Lim Inf : Límite inferior
- Lim Sup : Límite superior
- Máx : Máximo
- mcg : Microgramos
- mg : Miligramos
- Mín : Mínimo
- ML : Mascarilla laríngea
- mL : Mililitros
- mm : Milímetros
- Na<sup>+</sup> : Sodio
- Na<sup>+</sup> - K<sup>+</sup>- ATPasa : Bomba sodio-potasio
- NaCl : Cloruro sódico
- NT-proANP : Fracción N terminal del ANP
- NT-proBNP : Fracción N terminal del BNP
- °C : Grados centígrados
- OMS : Organización Mundial de la Salud
- p : Probabilidad de error “menor de”. Significación estadística
- P(A-a)O<sub>2</sub> : Diferencia alveolo arterial de O<sub>2</sub>
- PA : Presión alveolar

- $PACO_2$  : Presión alveolar de  $CO_2$
- $PaCO_2$  : Presión de  $CO_2$  en sangre
- $PaO_2$  : Presión de oxígeno en sangre
- PAS : Presión arterial sistólica
- Paw : Presión en la vía aérea
- PB : Presión barométrica
- PEEP : Presión positiva al final de la espiración
- $P_{el}$  : Presión elástica del parénquima pulmonar
- Pes : Presión esofágica
- PG E2 : Prostaglandina E2
- PIA : Presión intrabdominal
- PIC : Presión intracraneal
- PIO : Presión intraocular
- PIT : Presión intratorácica
- PITm : Presión intratorácica media
- PITM : Presión intratorácica meseta
- PITP : Presión intratorácica pico
- PP : Presión pleural
- Pres : Presión resistiva
- Pt : Presión total
- Ptp : Presión transpulmonar
- PVC : Presión venosa central
- R : Resistencia de la vía aérea
- RI : Rango intercuartílico

- RNA : Ácido ribonucleico
- SDMO : Síndrome de disfunción multiorgánica
- SNA : Sistema nervioso autónomo
- SNC : Sistema nervioso central
- SNS : Sistema nervioso simpático
- SpO<sub>2</sub> : Saturación de oxígeno
- SPSS : Statistical Package for the Social Sciences
- SRAA : Sistema renina angiotensina aldosterona
- TAM : Tensión arterial media
- TFG : Tasa de filtración glomerular
- URPA : Unidad de Recuperación Postanestésica
- V/Q : Relación ventilación perfusión
- VA : Ventilación alveolar
- VC : Volumen corriente
- VCO<sub>2</sub> : Producción de CO<sub>2</sub> por unidad de tiempo
- VD : Espacio muerto ventilatorio
- VE : Volumen minuto
- VI : Ventrículo izquierdo
- VM : Ventilación mecánica
- Vr : Volumen de relajación
- VTc : Volumen entregado por el respirador
- Vtes : Volumen medido por el espirómetro
- VTreal : Volumen pulmonar real

## ÍNDICE

<b>I.</b>	<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>21</b>
I.1	CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA.....	22
I.1.1	RECUERDO HISTÓRICO.....	22
I.1.2	DEFINICIÓN. CIRUGÍA MÍNIMAMENTE INVASIVA.....	23
I.1.3	MODIFICACIONES EN EL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA.....	23
I.2	NEUMOPERITONEO LAPAROSCÓPICO.....	25
I.2.1	DEFINICIÓN.....	25
I.2.2	PATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA DEL NEUMOPERITONEO CON DIÓXIDO DE CARBONO.....	25
	<i>I.2.2.1 SISTEMA CARDIOVASCULAR.....</i>	<i>26</i>
	<i>I.2.2.2 VENTILACIÓN Y SISTEMA RESPIRATORIO.....</i>	<i>26</i>
	<i>I.2.2.3 FUNCIÓN RENAL.....</i>	<i>29</i>
	<i>I.2.2.4 HÍGADO Y TERRITORIO ESPLÁCNICO.....</i>	<i>30</i>
	<i>I.2.2.5 TEMPERATURA.....</i>	<i>31</i>
	<i>I.2.2.6 PRESIÓN INTRACRANEAL Y PRESIÓN INTRAOCULAR...</i>	<i>32</i>
	<i>I.2.2.7 HEMOSTASIA.....</i>	<i>33</i>
	<i>I.2.2.8 SISTEMA INMUNOLÓGICO Y RESPUESTA AL ESTRÉS...</i>	<i>34</i>
I.2.3	ALTERNATIVAS AL NEUMOPERITONEO CON DIÓXIDO DE CARBONO.....	35
I.2.4	MORBIMORTALIDAD ASOCIADA AL NEUMOPERITONEO...	36

I.3	VENTILACIÓN MECÁNICA.....	39
	I.3.1 FISIOLÓGIA Y MECÁNICA RESPIRATORIA. PRINCIPALES DIFERENCIAS ENTRE VENTILACIÓN MECÁNICA Y CONTROLADA...	39
	I.3.2 CONCEPTOS BÁSICOS DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA...	41
	I.3.3 FISIOPATOLOGÍA Y EFECTOS SISTÉMICOS.....	43
	I.2.2.1 APARATO RESPIRATORIO.....	43
	I.2.2.2 SISTEMA CARDIOVASCULAR.....	45
	I.2.2.3 CIRCULACIÓN HEPÁTICA Y ESPLÁCNICA.....	48
	I.2.2.4 SISTEMA RENAL Y METABOLISMO HIDROMINERAL...	49
	I.2.2.5 SISTEMA NERVIOSO.....	50
	I.2.2.6 PIEL Y MUCOSAS.....	50
	I.2.2.7 SISTEMA INMUNOLÓGICO.....	51
	I.3.4 VENTILACIÓN MECÁNICA EN CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA.....	51
	I.3.5 OBJETIVOS E INDICACIONES.....	56
I.4	POSICIÓN DE TRENDELEMBURG.....	58
	I.4.1 POSICIONES DEL PACIENTE EN QUIRÓFANO. GENERALIDADES.....	58
	I.4.2 CONCEPTOS BÁSICOS DE LA POSICIÓN DE TRENDELEMBURG.....	59
	I.4.3 CONSIDERACIONES FISIOLÓGICAS.....	60
	I.4.4 VARIANTES DE LA POSICIÓN DE TRENDELEMBURG.....	62

I.5	BIOQUÍMICA DE LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS DE ORIGEN ATRIAL.....	64
I.5.1	RECUERDO HISTÓRICO.....	64
I.5.2	ESTRUCTURA QUÍMICA Y PROCESAMIENTO DEL ANP.....	66
I.5.3	FAMILIA DE LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS DE ORIGEN ATRIAL.....	66
	<i>I.5.3.1 ANP.....</i>	<i>66</i>
	<i>I.5.3.2 PÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL, TIPO B Ó BNP... ..</i>	<i>66</i>
	<i>I.5.3.3 PÉPTIDO NATRIURÉTICO TIPO C Ó CNP.....</i>	<i>67</i>
	<i>I.5.3.4 NT-proBNP.....</i>	<i>68</i>
	<i>I.5.3.5 NT-ANP ó ANP.....</i>	<i>68</i>
	<i>I.5.3.6 OTROS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS.....</i>	<i>69</i>
I.5.4	SÍNTESIS Y LIBERACIÓN.....	69
I.5.5	CIRCULACIÓN PLASMÁTICA Y VIDA MEDIA.....	70
I.5.6	MECANISMOS DE ACCIÓN.....	71
I.5.7	RECEPTORES TISULARES.....	72
I.5.8	EFFECTOS FISIOLÓGICOS.....	73
	<i>I.5.8.1 EFECTOS HEMODINÁMICOS.....</i>	<i>73</i>
	<i>I.5.8.2 EFECTOS RENALES.....</i>	<i>74</i>
	<i>I.5.8.3 INTERACCIÓN NEUROENDOCRINOS.....</i>	<i>75</i>
	<i>I.5.8.4 RELACIÓN CON EL VOLUMEN CORPORAL.....</i>	<i>76</i>
I.5.9	EFFECTOS FISIOPATOLÓGICOS.....	77
	<i>I.5.9.1 INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA.....</i>	<i>77</i>
	<i>I.5.9.2 INSUFICIENCIA RENAL.....</i>	<i>78</i>

I.5.9.3	OTRAS SITUACIONES.....	78
I.6	ASPECTOS GENERALES DE LA FISIOLÓGÍA RENAL.....	80
II.6.1	AUTORREGULACIÓN FISIOLÓGICA DE LA FILTRACIÓN GLOMERULAR Y DEL FLUJO SANGUÍNEO RENAL...	80
II.6.2	REGULACIÓN NEUROHORMONAL DEL FLUJO SANGUÍNEO RENAL.....	82
II.6.2.1	<i>EJE SIMPÁTICO – SUPRARRENAL</i> .....	82
II.6.2.2	<i>SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA</i> .....	83
II.6.2.3	<i>ARGININA VASOPRESINA</i> .....	84
II.6.2.4	<i>PROSTAGLANDINAS Y CININAS</i> .....	84
II.6.2.5	<i>PÉPTIDO NATRIURÉTICO AURICULAR</i> .....	85
II.6.3	EXCRECCIÓN FRACCIONADA DE SODIO.....	86
II.6.2	REGULACIÓN DE LA EXCRECIÓN RENAL DE SODIO. MECANISMOS IMPLICADOS.....	88
<b>II.</b>	<b>JUSTIFICACIÓN DEL TEMA.....</b>	<b>91</b>
<b>III.</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>94</b>
III.1	OBJETIVO GENERAL.....	95
III.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	95
<b>IV.</b>	<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>97</b>
<b>V.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>99</b>
V.1	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	100
V.2	ÁMBITO DEL ESTUDIO.....	100
V.3	POBLACIÓN DEL ESTUDIO. ....	100

V.4	MUESTRA DEL ESTUDIO.....	100
V.5	SELECCIÓN DE LOS PACIENTES.....	101
V.5.1	CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	101
V.5.2	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	102
V.6	DESARROLLO DEL ESTUDIO.....	102
V.6.1	CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	102
V.6.2	RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	102
V.6.3	VARIABLES ANALIZADAS EN EL ESTUDIO.....	103
V.6.3.1	<i>VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS</i> .....	104
V.6.3.2	<i>VARIABLES SEGÚN TIEMPO QUIRÚRGICO</i> .....	104
V.6.3.3	<i>VARIABLES HEMODINÁMICAS</i> .....	104
V.6.3.4	<i>VARIABLES RESPIRATORIAS</i> .....	105
V.6.3.5	<i>VARIABLES BIOQUÍMICAS</i> .....	105
V.6.4	PROTOCOLO ANESTÉSICO.....	106
V.6.4.1	<i>PREMEDICACIÓN</i> .....	106
V.6.4.2	<i>MONITORIZACIÓN</i> .....	106
V.6.4.3	<i>INDUCCIÓN ANESTÉSICA Y MANTENIMIENTO DE LA SEDACIÓN</i> .....	107
V.6.4.4	<i>CATETERIZACIÓN VASCULAR</i> .....	108
V.6.4.5	<i>MANEJO VENTILATORIO Y HEMODINÁMICO</i> .....	109
V.6.4.6	<i>ANALGESIA POSTOPERATORIA</i> .....	110
V.6.5	TIEMPOS DE DETERMINACIONES A REALIZAR.....	110
V.6.6	RECOGIDA DE MUESTRAS.....	113
V.6.6.1	<i>MUESTRAS SANGUÍNEAS</i> .....	113

V.6.6.2	MUESTRAS DE ORINA.....	114
V.6.7	ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS.....	114
V.6.7.1	MUESTRAS SANGUÍNEAS.....	114
V.6.7.2	MUESTRAS DE ORINA.....	115
V.6.8	DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS.....	115
V.7	BASES DE DATOS.....	116
V.8	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	116
V.9	CONFIDENCIALIDAD Y ANONIMATO.....	117
<b>VI.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>119</b>
VI.1	ESTUDIO DESCRIPTIVO GLOBAL.....	120
VI.1.1	GENERALIDADES.....	120
VI.1.2	VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS.....	120
VI.1.3	VARIABLES SEGÚN DEL TIEMPO QUIRÚRGICO.....	121
VI.1.4	VARIABLES HEMODINÁMICAS, RESPIRATORIAS Y BIOQUÍMICAS.....	121
VI.1.5	RESULTADOS DE CADA VARIABLE EN LOS DISTINTOS TIEMPOS QUIRÚRGICOS.....	123
VI.2	ESTUDIO ENTRE GRUPOS.....	132
VI.2.1	GENERALIDADES.....	132
VI.2.2	VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS.....	132
VI.2.3	VARIABLES SEGÚN DEL TIEMPO QUIRÚRGICO.....	133
VI.2.4	VARIABLES HEMODINÁMICAS, RESPIRATORIAS Y BIOQUÍMICAS.....	134
VI.2.5	CAMBIOS PORCENTUALES EN LAS VARIABLES.....	142

VI.3 ESTUDIO INTRAGRUPO. ....	145
VI.4 CORRELACIONES. ....	150
<b>VII. DISCUSIÓN.....</b>	<b>153</b>
VII.1 INTRODUCCIÓN GENERAL.....	155
VII.2 RESPECTO A VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS.....	156
VII.3 RESPECTO A VARIABLES SEGÚN TIEMPO QUIRÚRGICO.....	158
VII.4 RESPECTO A VARIABLES HEMODINÁMICAS.....	160
VII.5 RESPECTO A VARIABLES RESPIRATORIAS.....	170
VII.6 RESPECTO A VARIABLES BIOQUÍMICAS. ....	172
<b>VIII. CONCLUSIONES.....</b>	<b>184</b>
<b>IX. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>188</b>

# **I. INTRODUCCIÓN**

# **I. INTRODUCCIÓN**

## **I.1 CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA**

### **I.1.1 RECUERDO HISTÓRICO**

El término laparoscopia proviene etimológicamente de las raíces griegas “lapara” (abdomen) y “skopein” (examinar), y se refiere al examen visual de la cavidad abdominal por un endoscopio. Literalmente significa “exploración del abdomen”.

La historia, refleja los intentos de médicos y cirujanos durante siglos por poder visualizar la cavidad abdominal, hueca, y la adaptación a una evolución de la tecnología dentro de la medicina clínica<sup>1</sup>.

La laparoscopia es una técnica de casi un siglo de antigüedad que ha sido utilizada ampliamente por cirujanos y no cirujanos (médicos internistas y digestólogos), fundamentalmente en su aspecto diagnóstico.

Desde inicios de la década de 1970, comenzaron a diagnosticarse y tratarse mediante laparoscopia diversos cuadros patológicos ginecológicos. Esta estrategia endoscópica se amplió a la colecistectomía a finales de la década de 1980<sup>2</sup>. Iniciada por Mouret en 1987, la colecistectomía laparoscópica ha conseguido implantarse mundialmente en solo unos años. Tras su introducción en EE.UU. en 1988, más del 80% de los cirujanos generales habían adoptado ya la técnica a inicios de 1992<sup>3</sup>.

El desarrollo de la cirugía laparoscópica ha generado cambios extraordinarios en los criterios para el tratamiento de diversas enfermedades susceptibles de corrección quirúrgica. El entusiasmo por la llamada cirugía de invasión mínima ha llevado a

analizar casi todas las operaciones, en cuanto a la posibilidad de realizarlas por métodos laparoscópicos<sup>4,5,6</sup>.

### I.1.2 DEFINICIÓN. CIRUGÍA MÍNIMAMENTE INVASIVA

Se puede definir a la cirugía laparoscópica como aquella parte de la cirugía formada por un conjunto de técnicas y maniobras necesarias para realizar una intervención quirúrgica, utilizando puertas de entrada de pequeño diámetro por donde introducir el instrumental, tras la creación de cavidades reales, donde eran virtuales o no existían, gracias a la introducción de gas o de instrumental suspensorio de pared, y visualizando el campo por medio de una óptica conectada a una cámara de vídeo y a un monitor.

El concepto de Cirugía Mínimamente Invasiva puede englobar parte de todas las disciplinas quirúrgicas tradicionales, desde la Oftalmología hasta la Cirugía Pediátrica. Corresponde a un planteamiento filosófico diferente de la cirugía convencional.

Consiste en la realización de operaciones mayores a través de pequeñas incisiones, controladas por sistemas de imagen miniaturizados de alta tecnología para reducir al mínimo el traumatismo quirúrgico<sup>1</sup>.

### I.1.3 MODIFICACIONES EN EL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA

La ventaja fundamental de la cirugía laparoscópica, respecto a la abierta, es que disminuye la morbilidad postoperatoria y quizá la mortalidad determinada de manera específica por las reacciones fisiológicas adversas a la cirugía<sup>7</sup>.

Se ha demostrado con claridad una disminución relevante del dolor postoperatorio, permanencia hospitalaria, morbilidad perioperatoria y periodo de convalecencia<sup>8,9</sup>.

Así mismo, en comparación con la laparotomía, la recuperación es mejor y más rápida, la fatiga postoperatoria es menor<sup>10,11</sup> y es habitual encontrar una mayor sensación de bienestar, reflejo del mejor mantenimiento de la homeostasis<sup>10</sup>.

La respuesta metabólica también es menor en la laparoscopia, por lo que el balance nitrogenado y la función inmunitaria se conservan mejor<sup>7,8,9,10</sup>.

La laparoscopia evita la exposición prolongada y la manipulación de los intestinos y disminuye la magnitud de la incisión peritoneal y del traumatismo. Por tanto, el íleo y el ayuno postoperatorio, la duración de la infusión intravenosa y la estancia hospitalaria son significativamente menores con ella<sup>10,11,12</sup>. Así mismo las implicaciones económicas de estos factores son obvias y beneficiosas<sup>13,14</sup>.

## **I.2 NEUMOPERITONEO LAPAROSCÓPICO**

### **I.2.1 DEFINICIÓN**

El abdomen es una cavidad virtual que debemos convertir en real para tener un espacio óptimo de trabajo en el que se pueda mover con facilidad todo el instrumental introducido a través de los puntos de acceso creados en la pared abdominal.

El neumoperitoneo se crea insuflando un volumen de gas a una velocidad controlada y progresivamente creciente hasta conseguir una presión intraabdominal de 12 a 15 mm Hg. Con esta presión, se consigue un espacio suficiente para realizar el trabajo, con la mínima repercusión clínica para el paciente<sup>15</sup>.

### **I.2.2 PATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA DEL NEUMOPERITONEO CON DIÓXIDO DE CARBONO**

El gas más utilizado para el establecimiento del neumoperitoneo en la cavidad abdominal es el anhídrido carbónico (CO<sub>2</sub>); gas inerte, inodoro, no inflamable y soluble, de fácil transporte y manejo<sup>16</sup>. Se reabsorbe rápidamente y se puede controlar, ya que depende del gradiente de CO<sub>2</sub> entre la cavidad peritoneal y el torrente venoso. Se elimina a través de la respiración y además no es combustible, con lo que no solamente no se inflama, sino que además es capaz de apagar las llamas que pudieran crearse en la cavidad abdominal<sup>17</sup>. No obstante, no es un gas perfecto ya que su absorción puede provocar alteraciones gasométricas e hidroelectrolíticas.

Así, aparte de los efectos colaterales causados por la propia técnica laparoscópica y la morbimortalidad asociada a todos los procedimientos quirúrgicos, pueden darse

complicaciones más específicas debidas principalmente al neumoperitoneo con dióxido de carbono y a la posición del paciente.

#### *1.2.2.1 SISTEMA CARDIOVASCULAR*

Las alteraciones cardiovasculares que pueden producirse durante la laparoscopia se deben a los efectos combinados del neumoperitoneo, la anestesia, la posición del paciente y la hipercapnia secundaria al CO<sub>2</sub> absorbido.

Durante el neumoperitoneo se ha descrito un aumento de la postcarga junto con una disminución en la precarga, que puede llevar a un descenso en el gasto e índice cardiaco, así como un aumento en la presión arterial sistólica y la frecuencia cardiaca<sup>18</sup>. Estos cambios son debidos a la insuflación intraperitoneal de CO<sub>2</sub>, cuando la presión intraabdominal llega a un máximo de 15 mm Hg o más, y además se acompaña de la posición de Trendelenburg<sup>19</sup>. La caída del gasto cardiaco (GC) es proporcional al aumento de la presión intraabdominal (PIA)<sup>20,21</sup>, aunque se han descrito casos donde el GC aumenta<sup>22</sup> o no se modifica<sup>23,24,25</sup>. Estas diferencias pueden deberse a la velocidad de insuflación del gas, posición de paciente, tipo de monitorización utilizada o técnica anestésica empleada. En cualquier caso, la mayoría de los estudios demuestran un descenso del GC del 10-30% durante la insuflación peritoneal, tanto en posición de Trendelenburg<sup>26,27,28</sup> como en anti-Trendelenburg<sup>29,30</sup>.

#### *1.2.2.2 VENTILACIÓN Y SISTEMA RESPIRATORIO*

La creación del neumoperitoneo origina un cambio brusco en la configuración torácica, alterando las propiedades de ésta. La reducción de la distensibilidad cardiopulmonar se produce en el 30-50% de las personas sanas<sup>31,32,33,34,35</sup>, en las obesas<sup>36,37</sup> y en pacientes

de clase 3 o 4 de la American Society of Anesthesiologists (ASA) (ver tabla 1). Sin embargo, una vez creado el neumoperitoneo, ni la inclinación posterior del paciente ni el aumento del volumen minuto (VE) necesario para evitar la hipercapnia intraoperatoria alteran la distensibilidad.

La elevación del diafragma<sup>38</sup> y el aumento de presión en la vía respiratoria disminuyen la capacidad funcional residual (CRF) y la compliance pulmonar (Cp), y aumentan la resistencia al flujo aéreo y la dispersión de la relación ventilación-perfusión, por lo que aumenta el efecto espacio muerto (VD)<sup>28,39</sup> y, por consiguiente, la eliminación de CO<sub>2</sub> es menor.

Esta disminución de la capacidad de eliminación de CO<sub>2</sub> asociada a la carga adicional que supone el CO<sub>2</sub> aportado por el neumoperitoneo, obliga a un aumento de la ventilación alveolar para evitar la hipercapnia y la acidosis respiratoria.

También se ha observado un descenso de la Cp por disminución del volumen pulmonar total a expensas de la menor CRF, lo que aumentaría la probabilidad de barotrauma<sup>35</sup>.

Consecuentemente, toda alteración de las características mecánicas del sistema respiratorio está condicionada por el aumento de presión del abdomen, que repercute de manera directamente proporcional<sup>35</sup>, pero también juega un importante papel, el gas utilizado para la creación del neumoperitoneo y la posición del paciente<sup>34</sup>, de forma que la posición de Trendelenburg acentúa notablemente estos cambios, mientras que la elevación de la cabeza del paciente los disminuye.

No obstante, las alteraciones respiratorias desaparecen en el momento en el que se elimina el neumoperitoneo<sup>40,41</sup>, pudiendo quedar ligeras alteraciones en los pacientes que habían permanecido en posición de Trendelenburg<sup>42</sup>.

El CO<sub>2</sub> utilizado en el mantenimiento del neumoperitoneo que difunde a la sangre constituye entre el 15 y el 25% de la presión parcial de CO<sub>2</sub> en sangre arterial (PaCO<sub>2</sub>) después de que se hayan equilibrado los depósitos corporales de dicho gas<sup>43</sup>.

Así, el aumento de la PaCO<sub>2</sub> se produce de manera progresiva hasta alcanzar una meseta a los 15-30 minutos desde el comienzo de la insuflación del gas en los pacientes con ventilación mecánica controlada sometidos a intervenciones de laparoscopia ginecológica colocados en Trendelenburg<sup>44</sup>. Por tanto, cualquier aumento significativo de la PaCO<sub>2</sub> en este periodo, obliga a buscar una causa independiente o relacionada con la insuflación de CO<sub>2</sub>.

Durante el neumoperitoneo con CO<sub>2</sub>, el ascenso de la PaCO<sub>2</sub> puede deberse a varios factores como la absorción de CO<sub>2</sub> desde la cavidad peritoneal, la alteración de la ventilación y perfusión pulmonares por factores mecánicos tales como la distensión abdominal, la posición del paciente o la ventilación mecánica controlada por volumen, el aumento del metabolismo, la depresión de la ventilación por anestésicos en caso de respiración espontánea, y los accidentes que pueden producirse como el enfisema subcutáneo, capnotórax o la embolia gaseosa.

No obstante, el mecanismo más importante de aumento de la PaCO<sub>2</sub> durante el neumoperitoneo con dicho gas es su absorción y no tanto las repercusiones que sobre la mecánica ventilatoria pueda tener el incremento de la presión intraabdominal<sup>45,46</sup>.

Como la difusibilidad del CO<sub>2</sub> es alta, se supone que se absorberán grandes cantidades hacia la sangre. Sin embargo, la limitada elevación de la PaCO<sub>2</sub><sup>47</sup> que se observa en la práctica, puede explicarse por la capacidad de la sangre para almacenar CO<sub>2</sub> y por el trastorno de la perfusión local debido al aumento de la PIA<sup>48</sup>.

No se ha establecido el grado de hipercapnia que puede considerarse aceptable y es probable que su valor dependa del estado físico del paciente. Así pues, es deseable mantener la PaCO<sub>2</sub> dentro de los límites fisiológicos, ajustando los parámetros de la ventilación mecánica (VM) controlada, ya que generalmente suele corregirse con facilidad.

En la siguiente tabla se presenta la clasificación que utiliza el ASA para estimar el riesgo que plantea la anestesia para los distintos estados del paciente.

<b>ASA 1</b>	Sin alteración orgánica, fisiológica, bioquímica o psiquiátrica
<b>ASA 2</b>	Enfermedad sistémica leve a moderada, producida por el proceso que se interviene o por otra patología.
<b>ASA 3</b>	Alteración sistémica grave o enfermedad de cualquier etiología, aunque no sea posible definir un grado de discapacidad.
<b>ASA 4</b>	Alteración sistémica grave que amenaza constantemente la vida del paciente, no siempre corregible con la intervención.
<b>ASA 5</b>	Paciente moribundo con pocas posibilidades de supervivencia, sometido a la intervención como único recurso para salvar su vida.
<b>ASA 6</b>	Paciente donante de órganos para trasplante, en estado de muerte cerebral.

Tabla1. Clasificación que utiliza la American Society of Anesthesiologists (ASA) para estimar el riesgo que plantea la anestesia para los distintos estados del paciente.

### 1.2.2.3 FUNCIÓN RENAL

La absorción de CO<sub>2</sub> en el neumoperitoneo reduce el flujo renal cortical y medular con una reducción transitoria del filtrado glomerular, la excreción urinaria y la tasa de aclaración de creatinina. Cuando se presuriza la cavidad abdominal disminuye la diuresis, siendo esta situación completamente reversible, desapareciendo en cuanto

eliminamos el neumoperitoneo<sup>49</sup>. Sin embargo, cuando la PIA excede de 15 mm Hg, la función renal puede no haber retornado a sus valores basales tras dos horas una vez finalizada la insuflación peritoneal<sup>50</sup>.

Se han descrito varios mecanismos responsables de estas alteraciones renales, como la compresión del parénquima y vasculatura renal<sup>51</sup>, un incremento de hormona antidiurética (ADH)<sup>52</sup>, la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona<sup>25</sup> y el descenso del GC<sup>23</sup>.

Así pues, el neumoperitoneo especialmente con PIAs altas puede perjudicar a la función renal, pudiendo llegar a ocasionar un fallo renal agudo, sobretodo en pacientes con función renal alterada previamente.

En estos casos el mejor método para mantener una adecuada perfusión renal viene marcado por un correcto mantenimiento de la precarga, evitando la hipotensión arterial prolongada y la aparición de hipovolemia o hipoxia<sup>53</sup>.

#### *1.2.2.4 HÍGADO Y TERRITORIO ESPLÁCNICO*

La sangre a través de la circulación hepatorenal varía en relación a la PIA. El flujo hepático se conserva siempre que no se superen PIAs de más de 15 mmHg, no modificándose con la posición adquirida. Así, en la posición de Trendelenburg aumenta el flujo portal conservándose el de la arteria hepática, y en la posición inversa, el descenso del flujo portal se ve compensado con un aumento del flujo por la arteria hepática<sup>54</sup>.

El neumoperitoneo creado con CO<sub>2</sub> durante la laparoscopia también permite una correcta perfusión del territorio esplácnico, independiente de la posición del paciente.

No obstante, existen diversos casos en los que la circulación esplácnica puede verse

comprometida cuando los incrementos de PIA superan los 15 mm Hg<sup>55,56,57</sup> y cuanto mayor tiempo de insuflación se establece<sup>58</sup>. El principal mecanismo por el que se produce es la compresión de la arteria mesentérica superior y la vena portal hepática<sup>58</sup>, siendo dependiente de la extensión del CO<sub>2</sub> neumoperitoneal.

Así, para prevenir esta posible complicación, se ha sugerido no sobrepasar una PIA de 8-10 mm Hg<sup>19</sup>, viéndose mínimos efectos sobre la perfusión esplácnica con PIAs de 7 mm Hg<sup>50</sup>.

#### *1.2.2.5 TEMPERATURA*

La cirugía laparoscópica evita la exposición de las vísceras a temperatura ambiente, lo que debería suponer un ahorro calórico, pero el CO<sub>2</sub> insuflado en la cavidad peritoneal está a unos 4-6 °C, por lo que la temperatura corporal desciende unos 0.4°C por cada 40-60 litros de gas insuflado. Yuanfe et al<sup>59</sup>, realizaron un estudio en ratas en el que se compararon parámetros de cirugía laparoscópica con CO<sub>2</sub> insuflado frío y caliente, observándose menor daño peritoneal y menor número de adherencias quirúrgicas en el grupo con CO<sub>2</sub> caliente. Sin embargo, Janine<sup>60</sup> en otro estudio realizado en pacientes sometidas a laparoscopia ginecológica, determinó que el CO<sub>2</sub> caliente no se asoció a mejoría alguna en la prevención de la hipotermia ni a la reducción del dolor postoperatorio y estancia media hospitalaria.

Existe una gran controversia respecto a este tema, aunque parece que en cirugías laparoscópicas de corta duración, no existe beneficio con la humidificación y calentamiento del CO<sub>2</sub>, mientras que en cirugías de mayor duración si se ha demostrado mejoría a la hora de prevenir la hipotermia de estos pacientes<sup>61</sup>.

### *1.2.2.6 PRESIÓN INTRACRANEAL Y PRESIÓN INTRAOCULAR*

El aumento de la PIA, la respuesta vascular a la insuflación peritoneal, los cambios en la posición del paciente y los cambios de la presión parcial de CO<sub>2</sub> (PCO<sub>2</sub>) pueden alterar la perfusión cerebral y aumentar la presión intracraneal (PIC) siendo especialmente acusados si el paciente está en posición de Trendelemburg<sup>62</sup>. Además, el cambio a la posición de anti-Trendelemburg, no revierte a valores normales la elevación de la PIC<sup>63</sup>. Josephs et al<sup>64</sup>, señalaron que el incremento de la PIC se debía a la alteración en el drenaje del plexo venoso lumbar, produciendo una elevación de la presión en el líquido cefalorraquídeo (LCR), transmitiéndose por el espacio subaracnoideo a las estructuras intracraneales. No tuvieron en cuenta el papel que podía jugar la alteración del drenaje venoso debido al aumento de la presión venosa central (PVC), dado que estudios previos como el de Kelman<sup>65</sup>, habían puesto de manifiesto un incremento de la PVC ante aumentos de la PIA dificultando el retorno venoso del sistema nervioso central (SNC).

Todos estos hechos vienen influenciados por muchos factores y parece evidente que algunos autores propongan evitar la laparoscopia en enfermedades a nivel craneal, al existir evidencia en estudios experimentales en los que el neumoperitoneo supone un importante riesgo de aumento de PIC a niveles muy altos durante períodos cortos de laparoscopia<sup>66</sup>.

Algo similar a lo que sucede en la cavidad craneana sucede en el ojo. La cirugía laparoscópica tiende a incrementar la presión intraocular (PIO), por lo que el neumoperitoneo y la posición de Trendelemburg junto a otros factores como el aumento en la presión arterial, presión venosa central (PVC) y fracción espirada de CO<sub>2</sub> (EtCO<sub>2</sub>) estarían relacionados con dicho incremento<sup>67</sup>.

La PVC está relacionada con el cambio de la presión venosa orbitaria, la cual se modifica directamente junto con la PIO en estudios experimentales en conejos<sup>68</sup>, y Hamdy et al<sup>69</sup>, observaron que el incremento en la PIO en Trendelemburg se relacionaba directamente con la continua producción de humor acuoso; la EtCO<sub>2</sub> ocasionaría una vasodilatación a nivel coroideo, aunque se requieren más estudios para saber el grado de contribución que presenta cada factor individualmente al aumento de la PIO en este tipo de cirugía<sup>67</sup>.

Así, los pacientes con hipertensión ocular previa pueden sufrir alteraciones clínicamente significativas e incluso casos de hemorragias retinianas<sup>70</sup>.

#### *1.2.2.7 HEMOSTASIA*

La cirugía laparoscópica puede alterar el mecanismo multifactorial de la coagulación. Diversos estudios<sup>71,72</sup> demuestran un ligero aumento en las cifras de la International Normalized Ratio (INR), dímero D y fibrinógeno tras cirugía laparoscópica, hecho que puede contribuir al trauma quirúrgico y a los efectos del neumoperitoneo en el flujo venoso portal.

Por otra parte, Khairy et al<sup>73</sup> no observaron alteraciones significativas en la activación de la coagulación, a pesar del aumento de la incidencia de trombosis venosa profunda en pacientes operados por laparoscopia, sobre todo si son cirugías de larga duración en posición de Trendelemburg. Tampoco observaron alteraciones significativas en los factores inhibidores de la coagulación (proteínas C y S), durante este tipo de procedimiento quirúrgico.

### *1.2.2.8 SISTEMA INMUNOLÓGICO Y RESPUESTA AL ESTRÉS*

El impacto del estrés quirúrgico en la respuesta inmune parece ser factor predictor del estado clínico de los pacientes<sup>74</sup>. Se ha establecido que, la respuesta inmune, tras la cirugía laparoscópica es considerablemente menor que en el caso de la cirugía abierta, a lo que contribuye la menor extensión de la lesión y la actividad inmunomoduladora del gas empleado para el neumoperitoneo que podría disminuir la actividad macrofágica<sup>75</sup>.

Se han realizado estudios sobre modelos animales, en los que se ha estudiado el comportamiento de las diferentes moléculas implicadas en la respuesta inmune. Kazuke et al<sup>76</sup> compararon la respuesta inmune en modelos porcinos sometidos a gastrectomía abierta en comparación con laparoscópica, observando que la respuesta inmune fue mejor conservada en el grupo laparoscópico, filiado mediante test cutáneos de hipersensibilidad y siendo en el estudio anatomopatológico posterior, menor la agregación de células de adhesión, con una menor incidencia de inmunosupresión.

En algunos procedimientos se ha observado como este abordaje laparoscópico permite reducir la reacción de fase aguda, estando disminuidos los marcadores determinantes del grado de lesión hística como la proteína C reactiva y la interleuquina 6 (IL-6)<sup>77</sup>.

En otro estudio<sup>78</sup> realizado en conejos, observaron una menor proliferación linfocitaria y monocitaria a nivel peritoneal, no existiendo diferencias en cuanto a la concentración de IL-8.

Por tanto, esta menor respuesta inmunitaria es importante ya que puede predisponer a infecciones postoperatorias, sepsis y asentamiento de metástasis neoplásicas en las puertas utilizadas para el abordaje laparoscópico<sup>74</sup>.

### I.2.3 ALTERNATIVAS AL NEUMOPERITONEO CON DIÓXIDO DE CARBONO.

Los problemas derivados de la absorción del dióxido de carbono han hecho que se investiguen nuevos productos y técnicas para reducir el riesgo en la laparoscopia.

Se han propuesto como gases alternativos el aire, nitrógeno y óxido nitroso, aunque los principales problemas de estos gases son el riesgo de embolismo elevado y la inseguridad a la hora de usar instrumentos laparoscópicos electroquirúrgicos por el riesgo de combustión y explosión<sup>79</sup>.

Los gases inertes como el Helio (He) y el Argón (Ar) parecen más prometedores, al ser incoloros, no tóxicos y no inflamables. Al ser poco solubles la absorción peritoneal es escasa, son metabólicamente inactivos y se eliminan rápidamente con la respiración; además, aunque las consecuencias derivadas del aumento de la PIA serían las mismas, no tienen el inconveniente de producir hipercarbia<sup>80</sup>.

Las repercusiones hemodinámicas del neumoperitoneo con CO<sub>2</sub> o con gases inertes son similares, pero con estos últimos disminuye algo más el GC y no sube tanto la presión arterial<sup>81</sup>, por lo que el estímulo producido por el CO<sub>2</sub> en el sistema cardiovascular para contrarrestar los efectos negativos hemodinámicos causados por el aumento de la PIA, no se producirían.

La mayor parte de estos estudios se ha realizado en modelos animales por lo que en este tema hay que seguir acumulando experiencia para llegar a mejores conclusiones en el futuro.

Otra alternativa al neumoperitoneo con CO<sub>2</sub> sería el desarrollo de nuevos sistemas que no necesiten neumoperitoneo o, en caso de usarlo, sea a muy bajas presiones. Se piensa

en los sistemas de retracción mecánica de la pared abdominal, que, aunque con algunos problemas, permiten llevar a cabo la cirugía laparoscópica sin gas<sup>82</sup>.

Las principales ventajas atribuibles a estos sistemas radican en la eliminación de las complicaciones sobretodo en parámetros ventilatorios y hemodinámicos que se observan con el neumoperitoneo con CO<sub>2</sub>, aunque Chiu et al<sup>83</sup> sólo encontraron diferencias significativas en personas con patología y no así en pacientes sanos.

Entre los inconvenientes se puede destacar un elevado coste de material, dolor postoperatorio más elevado y un aumento de dificultad técnica, implicando un alargamiento del tiempo de intervención quirúrgica<sup>84</sup>.

Por último, la minilaparotomía también podría ser considerada como una alternativa a la cirugía laparoscópica y se ha utilizado para realizar algunos procedimientos sencillos como la esterilización tubárica quirúrgica bajo anestesia local<sup>85</sup> y hacer diagnósticos de patología abdominal, siendo una parte fundamental de dicho procedimiento, que el paciente esté adecuadamente motivado.

#### I.2.4 MORBIMORTALIDAD ASOCIADA AL NEUMOPERITONEO

Debido al continuo desarrollo de intervenciones quirúrgicas más complejas, es importante considerar los riesgos y beneficios de estos procedimientos y aunque los beneficios de la cirugía laparoscópica son bien conocidos, la incidencia en el número de complicaciones es más imprecisa.

La experiencia es bastante amplia en estudios de cirugía laparoscópica ginecológica. Las tasas de mortalidad varían entre un 1 por 10000 y 1 por 100000 casos<sup>86</sup> y el número de complicaciones graves que obligan a la laparotomía es de 2-10 por 1000 casos. De ellas, las lesiones intestinales constituyen el 30-50%, las lesiones vasculares suponen

otro 30-50% y las quemaduras son responsables del 15-20% de las complicaciones publicadas<sup>87</sup>.

Se han publicado varias revisiones de las complicaciones tras la colecistectomía laparoscópica, observándose una mayor incidencia de complicaciones operatorias menores que con cirugía abierta. Aun así, la perforación intestinal aparece en 1 por 1000 casos, lesiones del colédoco en 2-6 por 1000 casos, hemorragias significativas en 2-9 por 1000 casos y en un 1% de los pacientes es necesaria la conversión a una laparotomía<sup>88</sup>.

Durante la cirugía laparoscópica ginecológica, las complicaciones son más frecuentes en el momento de la creación del neumoperitoneo y de la introducción de los trócares<sup>89</sup>, mientras que en la cirugía gastrointestinal están más relacionadas con el procedimiento quirúrgico propiamente dicho<sup>90</sup>.

La lesión de un gran vaso produce situaciones de urgencia pero también puede desarrollarse un hematoma retroperitoneal de manera insidiosa con una pérdida de sangre significativa sin que se aprecie un derrame peritoneal importante, haciendo que el diagnóstico se retrase. Así mismo, la lesión no diagnosticada del aparato gastrointestinal y la formación de abscesos subhepáticos pueden conducir a complicaciones sépticas potencialmente mortales<sup>91</sup>.

Las náuseas y vómitos postoperatorios se encuentran entre las quejas más habituales tras la cirugía laparoscópica, llegando a presentarse en el 40-75% de los pacientes<sup>92</sup> y constituyen el factor más importante para determinar la duración de la estancia hospitalaria tras una anestesia ambulatoria.

El dolor debido a la laparoscopia es multifactorial, y se han propuesto diferentes tratamientos aunque con resultados contradictorios<sup>93</sup>.

Se ha observado que el neumoperitoneo residual con CO<sub>2</sub> contribuye al dolor postoperatorio y se ha demostrado que la evacuación cuidadosa del gas que persiste tras desinflar el neumoperitoneo es eficaz para reducir ese dolor<sup>94</sup>.

## **I.3 VENTILACIÓN MECÁNICA**

### **I.3.1 FISIOLÓGÍA Y MECÁNICA RESPIRATORIA. PRINCIPALES DIFERENCIAS ENTRE VENTILACIÓN ESPONTÁNEA Y CONTROLADA.**

La ventilación pulmonar, primera etapa del proceso de la respiración, consiste en el movimiento de gas hacia el pulmón y desde él, a fin de renovar el aire alveolar, manteniendo su composición para que se realice en forma adecuada el intercambio gaseoso. El volumen de gas movilizado en cada ciclo es el volumen corriente (VC), mientras que la cantidad de mezcla gaseosa que en la unidad de tiempo alcanza el espacio alveolar constituye la ventilación alveolar (VA). La VA es menor que el volumen minuto respiratorio total (VE), ya que parte de éste es utilizado para la ventilación del VD anatómico o fisiológico.

La demanda ventilatoria se ve aumentada cuando se incrementa la tasa metabólica (actividad muscular, hipertermia, etc.), cuando la relación VD/VC total es alta o cuando el paciente ha programado en un valor más bajo su nivel de PaCO<sub>2</sub> como ocurre en la acidosis metabólica, reflejos neurales y afección del SNC.

Para que la ventilación pulmonar se lleve a cabo es necesario vencer la impedancia del sistema, compuesta por las variables dinámicas (fuerzas resistivas) y las variables estáticas (propiedades elásticas). La inspiración, entonces, requiere la generación de una presión que tiene dos componentes: para transportar el gas inspirado a lo largo de la vía aérea y para insuflar el alvéolo<sup>95</sup>.

La situación de reposo del sistema respiratorio se alcanza al fin de la espiración no forzada, punto correspondiente al volumen de relajación (V<sub>r</sub>) en el que el flujo de gas es igual a 0. Éste es el punto de equilibrio entre dos fuerzas contrapuestas: la tendencia a la

retracción pasiva del pulmón y la tendencia de sentido opuesto de la pared torácica (distensibilidad). Estas fuerzas son originadas por las características elásticas del sistema y son la causa de que la presión pleural (PP) sea negativa. La CRF es el volumen pulmonar al final de la espiración y es similar al Vr en individuos normales en reposo durante la respiración tranquila, pero en pacientes con obstrucción al flujo a menudo la CRF excede al Vr.

Para vencer esas fuerzas elásticas (y también las resistivas) se requiere que los músculos inspiratorios durante la ventilación espontánea ejerzan una fuerza que provoque la disminución de la presión intrapleural. La caída de la presión pleural es transmitida parcialmente al espacio alveolar y disminuye así la presión alveolar (PA); la PA subatmosférica así producida genera la diferencia de presión con la presión atmosférica (PB) requerida para que se establezca el flujo inspiratorio<sup>96</sup>.

La diferencia entre la PA y la PP se denomina presión transpulmonar (Ptp); una estimación de ésta es accesible en la clínica reemplazando la PA y la PP por la medición de la presión en las vías aéreas (Paw) y la presión esofágica (Pes). La magnitud de disminución inspiratoria de la Pes es indicativa del esfuerzo del paciente y debe ser más acentuada en condiciones de distensibilidad disminuida, resistencias aumentadas o presencia de presión positiva al final de la espiración (PEEP). La Ptp es determinante de la distensión de los alvéolos en inspiración.

En condiciones de ventilación mecánica (VM) con presión positiva se modifican en forma pronunciada estas relaciones fisiológicas. La Ptp se determina por la aplicación por parte del ventilador de presión positiva en la vía aérea superior que supera así a la PA. En los pacientes sometidos a VM en condiciones pasivas es solo el ventilador el que genera esta diferencia de presión. En esta situación la PP aumenta con respecto a los

valores registrados en ventilación espontánea y llega a ser positiva al final de la inspiración. Cuando esa presión conduce al ingreso de gas en el pulmón, se realiza trabajo respiratorio. El trabajo es efectuado únicamente por el ventilador (ventilación controlada), sólo por la bomba ventilatoria del paciente (ventilación espontánea) o por ambos en conjunto. En los modos ventilatorios de asistencia ventilatoria parcial la presión aplicada es compartida por el ventilador y la bomba muscular respiratoria<sup>95</sup>.

### I.3.2 CONCEPTOS BÁSICOS DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA

La VM se puede definir como un procedimiento de sustitución temporal de la función ventilatoria normal realizada en situaciones en las que ésta por distintos motivos patológicos no cumple los objetivos fisiológicos que le son propios. Se necesita un aparato mecánico que tiene que generar una presión que debe estar por debajo de la presión barométrica (PB) ó negativa alrededor del tórax (pulmón de acero o coraza), o bien por encima de la PB ó positiva dentro de la vía aérea (ventilador). En ambos casos se produce un gradiente de presión entre dos puntos (boca / vía aérea-alveolo) que origina un desplazamiento de un volumen de gas<sup>97</sup>.

A la presión positiva que genera el respirador durante la inspiración para suplir la fase activa del ciclo respiratorio se opone otra dependiente de la resistencia al flujo aéreo del árbol traqueobronquial o presión resistiva (Pres) y de la resistencia elástica del parénquima pulmonar (Pel).

De modo que la Pres depende del flujo ( $\dot{V}$ ) y de la resistencia de las vías aéreas (R):

$$\text{Pres} = \dot{V} \times R$$

La Pel depende de la distensibilidad que ofrece el parénquima pulmonar al llenado o  $C_p$  y del VC:

$$P_{el} = VC / C$$

Con lo cual la presión total ( $P_t$ ) será la suma de la  $P_{res}$  y de la  $P_{el}$ :  $P_t = VC / C + \dot{V} \times R$

En el ciclo ventilatorio del ventilador se distinguen tres fases, el cambio de fase se realiza por un mecanismo de ciclado que depende del tipo de respirador:

- **Insuflación:** El aparato genera una presión sobre un volumen de gas y tras la apertura de la válvula inspiratoria lo moviliza insuflándolo en el pulmón (volumen corriente) a expensas de un gradiente de presión entre los alvéolos y el flujo inspiratorio. La  $P_A$  va aumentando conforme los alvéolos se van expandiendo hasta el final de la inspiración que se alcanza la presión alveolar máxima o presión de insuflación o presión pico que está en relación con la resistencia total respiratoria (al flujo y elástica).
- **Meseta:** El gas introducido se mantiene durante un tiempo regulable (pausa inspiratoria) en el interior del pulmón para facilitar su distribución por unidades alveolares. La presión medida en la vía aérea o presión meseta corresponde a la presión alveolar y depende de la  $C_p$ .
- **Deflación:** Se inicia con la apertura de la válvula espiratoria y ocurre de forma pasiva dependiendo sólo de la retracción elástica del pulmón insuflado. Los respiradores incorporan una válvula que puede mantener una PEEP.

En el ventilador hay unos parámetros o variables de control que producen la inspiración: el flujo o la presión y unos parámetros que provocan el cambio de inspiración a espiración y viceversa.

### I.3.3 FISIOPATOLOGÍA Y EFECTOS SISTÉMICOS

Debido a las interacciones homeostáticas de los pulmones y otros órganos, la VM puede afectar a casi cualquier sistema corporal. Sus efectos dependerán del cambio en las presiones fisiológicas dentro del tórax (positividad de la presión intratorácica), y su magnitud estará en relación con la presión media de la vía aérea y con el estado cardiopulmonar del paciente.

#### *I.3.3.1 APARATO RESPIRATORIO*

La VM ejerce sus efectos sobre el sistema respiratorio principalmente mediante variaciones en la relación ventilación-perfusión.

La causa más importante de hipoxemia es el cortocircuito (shunt) intrapulmonar, que se produce cuando la sangre fluye a través de alvéolos no ventilados (perfusión sin ventilación) y por tanto no participa en el intercambio gaseoso. Las enfermedades pulmonares más representativas de este mecanismo fisiopatológico son la atelectasia, el edema pulmonar, el distrés respiratorio agudo y la neumonía<sup>98</sup>.

La VM puede reducir el shunt y mejorar la oxigenación por dos mecanismos: por un lado, la aplicación de presión positiva inspiratoria produce la apertura y la expansión de los alvéolos colapsados (reclutamiento alveolar), y por otro, la utilización de PEEP previene el colapso de los alvéolos previamente abiertos por la presión inspiratoria (mantiene el reclutamiento alveolar), incrementa la capacidad residual funcional (volumen pulmonar al final de la espiración) y mejora el equilibrio entre ventilación y perfusión.

En caso de edema pulmonar, la PEEP también puede mejorar la oxigenación mediante la redistribución del agua pulmonar desde los alvéolos hacia el intersticio, aunque no reduzca el contenido de agua extravascular pulmonar. Por otra parte, niveles apropiados de PEEP pueden ayudar a prevenir la lesión pulmonar inducida por el ventilador, al evitar la apertura y el cierre de los alvéolos de forma cíclica<sup>99</sup>.

El VD es el porcentaje de ventilación que no participa en el intercambio gaseoso. Tiene un componente anatómico, definido por las vías aéreas de conducción y la vía aérea artificial, y un componente alveolar, representado por los alvéolos que están ventilados, pero no perfundidos, aumentando cuando hay una reducción del flujo sanguíneo pulmonar.

La aplicación de presión positiva a la vía aérea produce distensión de las vías aéreas de conducción, con lo cual el espacio muerto anatómico se incrementa. Por otra parte, la sobredistensión de los alvéolos normales puede causar una compresión de los capilares alveolares, reducir la perfusión y ocasionar un aumento del espacio muerto alveolar (ventilación en exceso de perfusión).

La ventilación pulmonar se distribuye preferentemente hacia las zonas donde se produce un mayor descenso del diafragma, es decir, las áreas posteriores (inferiores) durante la ventilación espontánea y las anteriores (superiores) en el caso de la ventilación con presión positiva. En cambio, por efecto de la gravedad, la perfusión pulmonar siempre es dominante en las áreas posteriores (inferiores) del pulmón. Por este motivo, la VM provocará una alteración en la relación entre ventilación y perfusión<sup>100</sup>.

La presión positiva sigue la vía de menor resistencia y de mayor distensibilidad y puede sobredistender las unidades alveolares más sanas, comprimir los capilares alveolares y

producir una redistribución del flujo sanguíneo pulmonar hacia regiones menos ventiladas, incrementando paradójicamente el shunt y la hipoxemia.

### *1.3.3.2 SISTEMA CARDIOVASCULAR*

Los efectos cardiovasculares del soporte ventilatorio mecánico están en estrecha relación con la variación que se produce en la presión intratorácica (PIT). Son más evidentes al inicio de la VM y se atenúan de forma progresiva a medida que se producen cambios compensadores en el volumen y el tono vascular.

Durante la inspiración espontánea, la caída en la presión intrapleurales hace que la sangre fluya desde la periferia hacia las grandes venas intratorácicas y el corazón. El aumento inspiratorio del retorno venoso incrementa el volumen telediastólico ventricular derecho (precarga) y, secundariamente, su volumen sistólico. Por el contrario, durante la VM, el aumento de la presión de la vía aérea se transmite al espacio intrapleurales y a todas las estructuras intratorácicas, inducen un efecto de compresión de los grandes vasos que da lugar a un ascenso de la presión venosa central. Esta elevación de la presión auricular derecha reduce el gradiente de presión existente entre las venas sistémicas y el lado derecho del corazón, y se produce una reducción del retorno venoso y un descenso de la precarga ventricular derecha, lo que se traduce en disminución del GC e hipotensión arterial. Como los ventrículos están acoplados en serie, los cambios de presión y volumen en el ventrículo derecho se reflejan, de forma inversa pero con igual magnitud, en el ventrículo izquierdo (VI)<sup>101</sup>.

Por otro lado, la pérdida súbita de la PIT tras la desconexión del ventilador, cuando se están utilizando elevados niveles de PEEP, puede precipitar el desarrollo de edema pulmonar.

La aplicación de grandes volúmenes o niveles altos de PEEP (> 15 cm H<sub>2</sub>O) puede producir una sobredistensión alveolar, con la consiguiente compresión de los capilares adyacentes, que lleva a un incremento de la resistencia al flujo sanguíneo pulmonar<sup>102</sup>.

La elevación de la resistencia vascular pulmonar induce un aumento en la resistencia a la eyección del ventrículo derecho (postcarga) y se produce dilatación ventricular y descenso del volumen sistólico. Puesto que ambos ventrículos comparten el tabique interventricular y el pericardio (interdependencia ventricular), la dilatación del ventrículo derecho puede ocasionar una desviación del tabique y usurpar en parte el volumen del ventrículo izquierdo, limitando su llenado diastólico y afectando a su función (acoplamiento en paralelo), lo cual conduce a un descenso del GC.

Este efecto es más evidente cuando hay hipovolemia o está afectada la función ventricular izquierda, pero constituye un factor de menor importancia que el descenso del retorno venoso. En esta situación, la expansión del volumen intravascular o la administración de fármacos inotrópicos pueden mitigar los efectos indeseables de la ventilación con presión positiva y la PEEP sobre el GC. En la práctica, este fenómeno se objetiva como un descenso de la presión arterial sistólica (PAS) en relación con el ciclo respiratorio mecánico y cuanto mayor es el grado de variación en la presión arterial, mayor será el incremento en el GC en respuesta al aumento de la precarga<sup>103</sup>.

Otro mecanismo por el cual puede descender el GC, derivado también de la interdependencia ventricular, es la compresión de ambos ventrículos en la “fosa

cardiaca” como consecuencia de la expansión pulmonar. Esto es más notable en situaciones de hiperinsuflación (efecto de taponamiento cardiaco).

Además de la reducción del retorno venoso y el aumento de la resistencia vascular pulmonar, la VM puede conducir a disfunción ventricular isquémica. El flujo arterial coronario depende de la presión de perfusión coronaria (diferencia entre la presión diastólica aórtica y la presión telediastólica ventricular izquierda). La reducción de este gradiente de presión (disminución del gasto cardiaco, hipotensión arterial, aumento de la precarga) o la compresión de los vasos coronarios, como consecuencia del aumento de la PIT, pueden causar isquemia miocárdica<sup>104</sup>.

Los cambios cíclicos en la presión de pulso durante el soporte respiratorio son producidos por cambios cíclicos en el retorno venoso pulmonar alterando la precarga del VI. La insuflación mecánica del pulmón produce un incremento súbito en la presión distal de la vía aérea, mientras que, al mismo tiempo, la PP se incrementa en menor cantidad. Como resultado la Ptp (presión alveolar - presión pleural) aumenta súbitamente, con lo que el lecho capilar pulmonar es vaciado y el llenado del VI se incrementa, resultando en un incremento inspiratorio en la eyección del VI<sup>105</sup>.

Los efectos cardiovasculares de la VM se acentúan claramente cuando se utilizan tiempos inspiratorios prolongados y altas presiones de insuflación. Así pues, la manipulación de las variables que determinan el valor de la presión media permitirá reducir sus niveles y, con ello, las consecuencias deletéreas de la VM.

### *1.3.3.3 CIRCULACIÓN HEPÁTICA Y ESPLÁCNICA*

La VM induce una hipoperfusión esplácnica que es consecuencia de la disminución de la presión arterial, del incremento en las resistencias vasculares en el tracto gastrointestinal o de la activación del sistema nervioso simpático (SNS) con el aumento de la liberación de catecolaminas y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)<sup>106</sup>. Se produciría un compromiso a nivel de la barrera mucosa intestinal, aumentando su permeabilidad, predisponiendo a la translocación bacteriana y contribuyendo al desarrollo del fallo multiorgánico. Diversos estudios han demostrado que en la fase precoz del síndrome de disfunción multiorgánica (SDMO) se desarrolla en la mucosa gastrointestinal una isquemia relativa que conlleva a la disfunción de la barrera mucosa entérica, por disminución de la perfusión esplácnica<sup>107</sup>.

Diferentes estudios experimentales han demostrado que la aplicación de niveles crecientes de PEEP, reducen el flujo sanguíneo de la arteria hepática y de la vena porta proporcionalmente a la disminución del GC. Concretamente, Kredle et al<sup>108</sup> objetivaron una relación entre la VM con PEEP>5 cmH<sub>2</sub>O y el desarrollo de disfunción hepática, reflejada por una alta incidencia de hiperbilirrubinemia, por disminución de la capacidad excretora hepática. Así mismo también se ha demostrado que las células endoteliales en la zona sinusoidal hepática liberan ácido hialurónico cuando existe inflamación. Niveles plasmáticos elevados de dicho ácido podrían considerarse como indicadores precoces de daño hepático asociado a la VM<sup>109</sup>.

#### *1.3.3.4 SISTEMA RENAL Y METABOLISMO HIDROMINERAL*

El efecto de la VM sobre el riñón y el metabolismo hidromineral se puede resumir en una disminución de la excreción de agua y sodio, con tendencia a los balances positivos y descenso del débito urinario y a la aparición, en última instancia, de edemas. Diferentes estudios<sup>110,111</sup> consideran la VM como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de fracaso renal agudo, con una incidencia del 16% en los pacientes críticos, aumentando al 50-80% en pacientes con sepsis.

La VM induce efectos hemodinámicos como disminución del retorno venoso y del GC, lo que conlleva a una disminución en la perfusión renal, agravada más aún con el incremento de PIT, al aumentar la PVC y con un estado de depleción de volumen, al disminuir el filtrado glomerular.

Un factor de mayor importancia parece ser la redistribución del flujo sanguíneo dentro del riñón, que disminuye en la región exterior de la corteza y aumenta en la zona medular, lo que ocasiona descenso de la natriuresis y de la diuresis<sup>112</sup>.

Así mismo se produce un aumento del estímulo simpático y de la actividad del SRAA, una disminución de dopamina renal e incremento de los niveles de ADH y un descenso de la liberación de péptido natriurético atrial (ANP), secretado en respuesta a la distensión auricular. La VM puede reducir la presión de llenado auricular, bien por descenso del retorno venoso o por compresión mecánica de la aurícula, lo que reduciría la secreción de esta hormona. El resultado final es el descenso del flujo renal, del filtrado glomerular y una retención de agua y sodio asociada a oliguria<sup>113</sup>.

### *1.3.3.5 SISTEMA NERVIOSO*

Debido a que la ventilación con presión positiva puede reducir el GC y la tensión o presión arterial media (TAM), también puede descender la presión de perfusión cerebral (diferencia entre presión arterial media y presión intracraneal). Esta disminución en la presión de perfusión cerebral es consecuencia del aumento de la PIC que se produce con la VM, lo que incrementa la presión venosa yugular y ocasiona un descenso en el retorno venoso cerebral.

No obstante, la relación entre presión positiva en la vía aérea y la PIC depende del grado de distensibilidad pulmonar y cerebral. Así, se ha demostrado que cuando la presión positiva se aplica en el marco clínico apropiado (disminución de la distensibilidad pulmonar), la transmisión de la presión de la vía aérea a la aurícula derecha y, por tanto, al compartimento intracraneal es menor<sup>114</sup>.

### *1.3.3.6 PIEL Y MUCOSAS*

La VM provoca una disminución de las funciones de humidificación y filtro de las vías aéreas superiores naturales, afectando a todo el tracto mucoso respiratorio. Además la inmovilización parcial o completa de los pacientes, junto a la patología y tratamiento coexistentes, les hace subsidiarios de sufrir lesiones y ulceraciones sobre todo a nivel de las zonas de decúbito.

La ventilación con presión positiva incrementa la resistencia esplácnica, disminuye el flujo venoso esplácnico y puede contribuir al desarrollo de isquemia de la mucosa gástrica, principal factor implicado en la mayor incidencia de hemorragia digestiva en los pacientes graves ventilados mecánicamente<sup>115</sup>.

### *I.3.3.7 SISTEMA INMUNOLÓGICO*

El estrés mecánico pulmonar desencadena una reacción inflamatoria en el pulmón, que se puede propagar ocasionando una respuesta inflamatoria sistémica, contribuyendo al establecimiento del fallo multiorgánico<sup>116</sup>. Se ha encontrado relación entre la VM con presiones alveolares altas y el daño histológico pulmonar, así como el incremento de mediadores inflamatorios en el riñón y su correlación con el incremento de parámetros bioquímicos de disfunción renal<sup>117</sup>.

Un reciente estudio experimental<sup>114</sup>, sugiere una posible relación entre la VM y el desarrollo del SDMO en dependencia del tipo de estrategia ventilatoria utilizada y el daño originado tanto pulmonar como sistémico.

La lesión pulmonar asociada a la VM no sólo engloba incrementos en la permeabilidad en las células endoteliales y alveolares, sino también cambios en la expresión de genes y metabolismo celular, que finalmente conllevan al desarrollo de una respuesta inflamatoria local y sistémica. Esta respuesta inflamatoria y procoagulante amplificada sería la responsable de la propagación de la lesión hacia la totalidad del pulmón, y su diseminación sistémica conduciría a dicho SDMO.

### *I.3.4 VENTILACIÓN MECÁNICA EN CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA*

Los efectos fisiopatológicos de la técnica laparoscópica se deben principalmente a tres determinantes: la posición del paciente, creación del neumoperitoneo y la absorción de CO<sub>2</sub>.

La evaluación preanestésica se hará de forma habitual junto a otra más específica que tenga en cuenta todos los aspectos fisiopatológicos que se modifican por las características de esta técnica. Intraoperatoriamente se recomienda la monitorización

estándar: electrocardiograma (ECG), presión arterial no invasiva (PANI), saturación de oxígeno (SpO<sub>2</sub>), parámetros ventilatorios y gases anestésicos), específica: sondaje vesical, relajación muscular, temperatura, EtCO<sub>2</sub>, presiones en la vía aérea y hemodinámica invasiva en pacientes ASA 3 y 4<sup>118</sup>.

La EtCO<sub>2</sub> puede asumirse como un sustitutivo no invasivo de la PaCO<sub>2</sub>, de manera que permite el ajuste de la ventilación minuto para prevención y tratamiento precoz de la hipercapnia. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en pacientes con enfermedad cardiopulmonar previa no existe una buena correlación, por lo que sería necesaria la canulación arterial para medición continua de la presión arterial y realización de gasometrías frecuentes<sup>119</sup>.

Además de la monitorización hay que realizar profilaxis antiemética y utilizar sistemas de calentamiento tanto corporal como de fluidos, ya que la pérdida de calor durante la laparoscopia es equiparable a la que ocurre durante la laparotomía abierta (disminución de la temperatura corporal de 0,4 °C por cada 50 litros de gas insuflado).

En cuanto a la técnica anestésica en el contexto de una cirugía laparoscópica, debemos tener en cuenta que la anestesia general, con ventilación mecánica controlada convencional, tanto con intubación orotraqueal (IOT) como con mascarilla laríngea (ML), es la técnica anestésica más utilizada por todos los autores, por ser la forma más segura de conseguir una hiperventilación que facilite la eliminación pulmonar de CO<sub>2</sub> procedente de la absorción de este gas desde el neumoperitoneo<sup>120</sup>. El objetivo principal de la ventilación mecánica en este tipo de cirugía es mantener niveles normales de PCO<sub>2</sub>.

El CO<sub>2</sub> es el producto final del metabolismo aerobio. Mediante un gradiente de concentración difunde desde la célula a la sangre capilar sistémica; es transportado por

la sangre hasta el lecho capilar pulmonar, donde un nuevo gradiente de concentración entre el capilar y el alvéolo determina la difusión pasiva del CO<sub>2</sub> al aire alveolar y se elimina mediante la ventilación alveolar:

$$VA = (VT - VD) \times FR.$$

La ventilación alveolar corresponde a la fracción de la ventilación minuto relacionada con el intercambio alvéolo-capilar (ventilación efectiva).

La cantidad de CO<sub>2</sub> que llega al alveolo dependerá de la cantidad de CO<sub>2</sub> producida, de la suficiencia de la sangre para el transporte de CO<sub>2</sub> y de la difusión a través de la hemoglobina. La concentración alveolar (CA) de un gas es la suma de su concentración inspiratoria y del cociente entre su producción y la VA. Así:

$$PACO_2 = VCO_2 / VA \times 0,863$$

En condiciones fisiológicas, existe un acoplamiento entre la producción de CO<sub>2</sub> y la ventilación alveolar, siendo el aumento del CO<sub>2</sub> y la disminución del pH los principales estímulos bioquímicos del centro respiratorio. Los pacientes sometidos a anestesia general y ventilación mecánica pierden el acoplamiento VCO<sub>2</sub>/VA obligando a modificar las ventilatorias del respirador ante las variaciones en la producción de CO<sub>2</sub>, tanto endógenas como exógenas<sup>119</sup>.

El descenso del metabolismo basal inducido por los fármacos anestésicos y la hipotermia disminuyen la producción metabólica de CO<sub>2</sub>; si se mantienen los valores prefijados en el respirador hiperventilaremos al paciente originándole una hipocapnia. Por el contrario, tras la insuflación de CO<sub>2</sub> en las laparoscopias, es necesario incrementar el volumen minuto del respirador y, por lo tanto, la ventilación alveolar, para mantener la normocapnia.

Para aumentar la ventilación alveolar, si se asume que el VD no varía durante la anestesia, bastaría con aumentar el VC o la FR, pero hay que tener en cuenta que la reabsorción del CO<sub>2</sub> insuflado no es constante. El VD tampoco es constante pudiendo producirse variación del espacio muerto por reducción de la CRF y la posible alteración de la V/Q y el espacio muerto mecánico del respirador a prefiar para conseguir el aumento deseado de VA.

El espacio muerto mecánico de un aparato de anestesia está formado por todos los elementos que son capaces de comprimir volumen durante la ventilación mecánica (tubos, concertina, etc.); parte del volumen entregado por el respirador en la inspiración es comprimido en ellos (VTc) y condiciona una disminución del volumen que llega al pulmón (VT real); al descomprimirse en la espiración, este volumen junto con el que sale de los pulmones, es medido por el espirómetro (VTes) que habitualmente está colocado al final de la rama espiratoria en el interior del aparato, pasando desapercibida la pérdida de volumen corriente y reduciendo la ventilación eficaz<sup>121</sup>.

$$\mathbf{VT_{real} = VT_{es} - VT_c}$$

La compliance de un circuito es el parámetro que caracteriza su relación Volumen / Presión y, por tanto, indica el volumen que se comprime en su interior por cada cm de H<sub>2</sub>O de aumento de presión<sup>122</sup>. El espacio muerto mecánico es variable entre los distintos aparatos de anestesia según su compliance interna (CI) y, a su vez, es dependiente de la presión meseta (PITM) generada durante la ventilación mecánica:

$$\mathbf{VT_c = PITM \times CI.}$$

El efecto neto es que a mayor CI o a mayor presión al final de la inspiración, mayor es el volumen que queda retenido en el sistema. Este factor es especialmente importante en

la cirugía laparoscópica ya que durante la fase de neumoperitoneo la disminución de  $C_p$  determina un aumento de PITM respecto de los valores basales; parte de los aumentos de la  $PaCO_2$  observados durante la cirugía laparoscópica pueden ser debidos a este efecto. En la mesas de anestesia más modernas se ha incorporado un mecanismo de compensación de la CI: el aparato mide automáticamente su CI y según las presiones alcanzadas durante la ventilación aumenta el volumen entregado de modo que llegue al paciente el VC programado, es decir, no reduce la CI sino que elimina el fenómeno de pérdida de VC por compresión debido a la CI<sup>122</sup>.

Esta compensación no modifica el volumen interno de los circuitos y, por tanto, no afecta a la constante de tiempo.

La adición de PEEP (para aumentar la CRF) aumenta el espacio muerto y este efecto es tanto mayor cuanto mayor es la CI del circuito; diversos estudios concluyen que en pacientes sanos la adición de niveles bajos de PEEP no produce modificaciones clínicas de importancia.

Hay que tener en cuenta que durante la inducción es conveniente evitar la insuflación gástrica y que tras la creación del neumoperitoneo puede ser necesario un aumento de la ventilación alveolar en torno al 10-15% para mantener los niveles de la  $PaCO_2$  dentro de la normalidad mediante un aumento del VC en 12-15 mL/Kg, lo que permite una ventilación alveolar más efectiva y previene el desarrollo de atelectasias, pero produce un aumento de la presión a nivel de la vía aérea, con riesgo de barotrauma y deterioro hemodinámico; también se puede aumentar la frecuencia respiratoria, lo que ayuda a mantener los niveles de  $PaCO_2$ , pero conlleva un aumento de la ventilación del espacio muerto (aumento del shunt intrapulmonar) con disminución de la presión en la vía aérea (excepto en broncópatas en los que produce atrapamiento aéreo)<sup>123,124</sup>.

### I.3.5 OBJETIVOS E INDICACIONES

El propósito primario del sistema respiratorio es lograr un intercambio gaseoso efectivo, de manera segura y con un costo de energía aceptable. La VM se instituye cuando estos objetivos no pueden alcanzarse con otros recursos terapéuticos.

Los objetivos fisiológicos de la VM incluyen<sup>125</sup>:

- mejorar el intercambio gaseoso, adecuando la ventilación alveolar en el fallo ventilatorio y la oxigenación arterial tanto en el fallo hipoxémico como en el ventilatorio.
- mantener y restaurar el volumen pulmonar, modificando la relación presión/volumen, evitando el atrapamiento aéreo, aumentando la distensibilidad pulmonar y previniendo la lesión pulmonar inducida por el respirador.
- reducir el trabajo respiratorio, mediante la disminución de la carga de los músculos y el costo de oxígeno de la respiración.
- mejorar la oxigenación tisular, aumentando la disponibilidad de oxígeno en sangre arterial y permitiendo la redistribución de la provisión de oxígeno hacia parénquimas vitales.

Así, la VM puede requerirse para conseguir la ventilación adecuada a la situación clínica y poner en reposo los músculos respiratorios, para corregir la hipoxemia y la caída del volumen pulmonar o porque la ventilación espontánea resulta una demanda excesiva sobre un sistema cardiovascular comprometido<sup>124</sup>.

En la tabla 2 se resumen las principales indicaciones clínicas y gasométricas de la VM:

<b>SIGNOS CLÍNICOS</b>	<b>CRITERIOS CLÍNICOS</b>
Agitación, confusión, Glasgow <8	Frecuencia respiratoria >35
Fatiga de los músculos respiratorios	Capacidad vital < 15 mL/Kg
Signos faciales de insuficiencia respiratoria grave (aleteo facial, boca abierta, mordedura de labios)	Fuerza inspiratoria < 25 cm H2O
	$P_a O_2 < 60$ mm Hg con $FiO_2$ de 50%
	$P_a CO_2 > 55$ mmHg
	$P (A-a) O_2 < 450$ mmHg
	$V_d/V_t > 0,6$

Tabla 2. Principales indicaciones clínicas y gasométricas de la VM.

## I.4 POSICIÓN DE TRENDELEMBURG

### I.4.1 POSICIONES DEL PACIENTE EN QUIRÓFANO. GENERALIDADES.

La posición quirúrgica es un aspecto muy importante del tratamiento y cuidado intraoperatorio del paciente, exigiendo un trabajo coordinado en equipo para movilizar y colocar al paciente de forma adecuada en la postura precisa.

Después de la inducción anestésica, la colocación del paciente deberá encontrar un equilibrio entre las necesidades quirúrgicas y los requerimientos anestésicos, procurando que las alteraciones ventilatorias y circulatorias de la postura sean mínimas para el paciente. El tipo de posición empleado, la anestesia utilizada y el estado clínico del paciente serán factores que contribuirán a determinar la evolución quirúrgica y ayuden a prevenir la posibilidad de aparición de complicaciones<sup>126</sup>.

Los cambios posturales pueden producir hipotensión y alteraciones en la V/Q pulmonar, especialmente si ocurren de manera súbita o si coexiste hipovolemia<sup>127</sup>. Los cambios cardiovasculares en respuesta a la anestesia general no solamente se deben a los efectos intrínsecos que los agentes anestésicos tienen sobre el corazón y vasos sanguíneos, sino que también se añaden los efectos posturales y de la VM. El efecto principal de la postura sobre el equilibrio hemodinámico del paciente es un cambio en la distribución del volumen sanguíneo, unido a factores locales que se dan durante la cirugía<sup>128</sup>.

La anestesia general puede mitigar las reacciones compensatorias reflejas del sistema nervioso simpático, así que cuanto mayor sea la profundidad anestésica más intensa será la influencia de la posición del paciente sobre la circulación y ventilación<sup>129</sup>.

#### I.4.2 CONCEPTOS BÁSICOS DE LA POSICIÓN DE TRENDELEMBURG

La postura de Trendelenburg (figura 1) es una variante del decúbito supino, en la que la cabeza del paciente se encuentra en una posición más baja que las piernas. El ángulo más frecuentemente utilizado es el de 45°, aunque la enorme diversidad de ángulos utilizables hace que las repercusiones fisiológicas de la postura sean muy variables.

Aunque es una postura protectora del riesgo de aspiración, favorece el acumulo de secreciones y moco en la faringe. Además esta postura aumenta la presión intracraneal mediante la elevación de las presiones venosas, favoreciendo una menor perfusión cerebral.

Por otra parte las lesiones nerviosas más frecuentes afectan al plexo cervical debido a los soportes en los hombros y plexo braquial por estiramiento al descender los hombros<sup>130</sup>.



Figura 1. Posición de Trendelenburg

Sus ventajas quirúrgicas teóricas se enfrentan con las posibles desventajas quirúrgicas y anestésicas, por lo que su utilización debe ser cuidadosa y valorada en cada caso concreto (ver tabla 3)<sup>131</sup>.

<p>VENTAJAS QUIRÚRGICAS</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Desplazamiento cefálico de las vísceras abdominales, mejorando el campo quirúrgico de abdomen inferior y pelvis.</li> <li>-Menor sangrado quirúrgico al favorecerse el drenaje venoso por quedar el corazón en un plano inferior al campo quirúrgico.</li> </ul>
<p>DESVENTAJAS QUIRÚRGICAS</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Riesgo de embolismos aéreos.</li> <li>-Riesgo de lesiones posturales en pacientes susceptibles.</li> <li>-Interferencia de la VM con el campo quirúrgico, al empujar las vísceras durante la expansión torácica.</li> <li>-Enmascaramiento de sangrado a causa de la ingurgitación venosa central.</li> </ul>
<p>DESVENTAJAS ANESTÉSICAS</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Aumento de los requerimientos miocárdicos de oxígeno.</li> <li>-Aumento de la presión venosa de cabeza y cuello.</li> <li>-Enmascaramiento de los déficits de volumen</li> <li>-Aumento del trabajo respiratorio</li> </ul>

Tabla 3. Ventajas quirúrgicas y desventajas quirúrgico-anestésicas de la posición de Trendelenburg.

#### I.4.3 CONSIDERACIONES FISIOLÓGICAS

La posición de Trendelenburg no mejora el gasto cardiaco en pacientes hipotensos e hipovolémicos pues el desplazamiento de las vísceras abdominales, que empuja el diafragma hacia el corazón ocasiona disminución del volumen sistólico<sup>132</sup>. Por el contrario es una postura que puede enmascarar situaciones de hipovolemia.

En pacientes sanos el paso de la posición erguida a la de Trendelemburg traería como resultado el paso de la sangre desde los vasos de capacitancia venosos a la circulación general, lo que incrementaría la precarga y el GC. Aunque no queda del todo demostrado, pues se ha demostrado que en pacientes normotensos sanos la respuesta a la posición de Trendelemburg es variable y en su mayor parte no se asocia con un aumento de presión arterial media<sup>133</sup>. Estos cambios hemodinámicos estarían mediados por los barorreceptores arteriales y por los receptores de baja presión existentes en el atrio y arterias pulmonares, los que responden mediante una vasodilatación sistémica mediada por el vago a los aumentos de presión atrial derecha. Aproximadamente en un 11% de los pacientes normotensos sanos que se colocan en Trendelemburg, aparece un descenso de la presión arterial de 10 mm Hg o más debido a la vasodilatación sistémica<sup>134</sup>.

Con más de 20 ° de inclinación, el retorno venoso provoca una sobrecarga volémica torácica y el peso de las vísceras compromete el volumen circulatorio por incremento de la PIT. Posiciones de Trendelemburg ligeras de 10 a 15 ° no consiguen elevaciones de la presión arterial por aumento del retorno venoso y sin embargo favorecen el aumento de PVC, GC, presión pulmonar media, presión de enclavamiento y volumen latido<sup>134,135</sup>. Son necesarias posiciones extremas (70°) para conseguir elevaciones de la presión arterial por aumento del retorno venoso.

Desde el punto de vista respiratorio, el desplazamiento de las vísceras abdominales tiende a empujar el diafragma cranealmente, por lo que esta posición incrementa la compresión de las bases pulmonares, acarreado con ello una disminución del VC, de la CRF y de la capacidad vital, favoreciendo todo ello la aparición de atelectasias y la disminución de la Cp<sup>136</sup>. Paralelamente, el flujo sanguíneo pulmonar tiende a

redistribuirse hacia los vértices en función de la influencia de la gravedad, haciendo posible una distribución más homogénea de la circulación pulmonar<sup>137</sup>.

#### I.4.4 VARIANTES DE LA POSICIÓN DE TRENDELMBURG

Existen una serie de variantes respecto a la posición de Trendelemburg que se resumen a continuación con sus principales características<sup>131</sup>:

Posición hiperlordótica: El paciente queda en posición de cabeza y pies abajo con respecto al tórax-abdomen, a la vez que se exagera la lordosis lumbar (figura 2).

Facilita el acceso a estructuras colocadas detrás de la sínfisis del pubis y órganos pélvicos pero favorece la elongación y obstrucción de grandes vasos alterando la perfusión medular.



Figura 2. Posición hiperlordótica

Posición con inclinación máxima de la cabeza: El paciente se coloca con una posición máxima de la cabeza de hasta 45° hacia abajo. Utilizada poco actualmente salvo en cirugías laparoscópicas con acceso a un campo quirúrgico sencillo.

Posición con inclinación mínima de la cabeza: La posición de la cabeza es de 10-15° hacia abajo. Facilita el acceso quirúrgico a procedimientos quirúrgicos de abdomen inferior con menos efectos fisiológicos perjudiciales para el paciente.

Posición de litotomía con inclinación hacia abajo: Utilizada para abordaje quirúrgico de zonas pélvicas profundas (figura 3). En posición de litotomía, la mayoría de las complicaciones aparece cuando la posición se prolonga más de tres horas. La rabdomiolisis se ve favorecida por la asociación de un aumento de la presión intersticial subcutánea y la disminución de la presión de perfusión tisular<sup>138</sup>. En posición de litotomía exagerada, en la que los miembros inferiores se disponen verticalmente y el resto del cuerpo en posición de Trendelemburg, la elevación de los miembros inferiores genera una caída de la presión de perfusión, la que puede causar una hipoxemia tisular<sup>139</sup>. La flexión de las piernas a 90° sobre los muslos dificulta el retorno venoso y contribuye así al aumento de las presiones en los compartimentos de la pierna.



Figura 3. Posición de litotomía

## **I.5 BIOQUÍMICA DE LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS DE ORIGEN ATRIAL**

### **I.5.1 RECUERDO HISTÓRICO**

En 1956, Henry<sup>140</sup> demostró que la distensión de las aurículas produce un rápido incremento de la diuresis y la natriuresis. Ese año, Kisch<sup>141</sup> escribió la presencia de unos gránulos electrodensos en los miocardiocitos de la aurícula de los mamíferos.

Sin embargo, pasaron 15 años hasta que De Bold demostrara que la inyección en ratas normales de extractos crudos de tejido auricular de rata producía una rápida y potente natriuresis y diuresis, junto a una hipotensión moderada, efectos que no se observaban al infundir un extracto similar del músculo ventricular<sup>142</sup>. Posteriormente, se comprobó que la hipotensión producida tras la inyección del extracto se debía a un efecto directo de vasorrelajación sobre el músculo liso vascular<sup>143</sup>.

A partir de entonces, se fueron aislando diferentes péptidos, de longitud variable, por la diversidad de los procedimientos de purificación, hasta conocerse la estructura final del péptido. Mediante técnicas de recombinación genética se identificó el gen que codifica el ANP, que se localiza en el cromosoma 1 del mapa genético humano<sup>144</sup>.

### **I.5.2 ESTRUCTURA QUÍMICA Y PROCESAMIENTO DEL ANP/BNP**

El aislamiento y secuenciación del péptido natriurético atrial (ANP) en la rata mostró que existía un precursor común denominado pre-pro-ANP, constituido por un péptido señal de 24 AA y un precursor de 126 AA (pro-ANP)<sup>145</sup>. En el hombre<sup>146</sup>, el pre-pro-ANP está constituido por 151 AA con diferencias en el péptido señal si bien la porción biológicamente activa es homóloga a la de la rata.

La pérdida de una secuencia de 25 AA del extremo N-terminal genera la prohormona de 126 AA, también denominada atriopeptinógeno. Este pro-ANP es la forma primaria en que los péptidos se almacenan en los gránulos perinucleares de los miocardiocitos auriculares<sup>147</sup>. Sin embargo, sólo se libera el fragmento C terminal de 28 AA al torrente circulatorio.

Aunque el fragmento N-terminal puede pasar también a la circulación, no se consideró inicialmente una hormona biológicamente activa. Para evitar la confusión existente debido a la diversa nomenclatura empleada, se creó un Comité de Nomenclatura y Estandarización<sup>148</sup>, que estableció que los aminoácidos deben numerarse partiendo del extremo N-terminal, excluyendo el péptido señal.

Así, el alfa ANP humano, principal forma circulante activa, debe llamarse ANP (99-126) y el pro-ANP o atriopeptinógeno, principal forma de almacenamiento en el tejido auricular, debe nombrarse como ANP (1-126).

Recientemente se han aislado nuevas formas del péptido natriurético, además del ANP, denominadas BNP (péptido natriurético cerebral o péptido natriurético tipo B) y CNP (péptido natriurético tipo C). Por otra parte, existen evidencias de que la porción N-terminal de la prohormona ANP (1-126), denominada ANP (1-98) posee acciones fisiológicas. Todos estos hallazgos nos llevan hoy en día a hablar de la familia de los péptidos natriuréticos atriales, más que de alguno de ellos por separado.

### I.5.3 FAMILIA DE LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS DE ORIGEN ATRIAL

#### *I.5.3.1 ANP (99-126)*

Es la porción carboxiterminal de 28 AA de la prohormona ANP (1-126) y se conoce también como alfa-ANP. Constituye la principal, aunque no la única forma circulante activa. Se secreta principalmente en las aurículas bajo condiciones de expansión de volumen sanguíneo central, produciendo un aumento en la tensión de la pared auricular, que es su principal estímulo liberador<sup>149</sup>.

Asimismo, se encuentra significativamente elevado en condiciones de insuficiencia cardíaca congestiva<sup>150</sup> y ese incremento se produce a expensas de un aumento en la secreción auricular pero también de los ventrículos, principalmente el izquierdo<sup>151,152</sup>.

El ANP ejerce su acción de manera selectiva sobre receptores guanilato ciclasa tipo A (ANPR-A), localizados preferentemente en las células endoteliales a nivel renal y sistémico. Sus efectos biológicos dan lugar a natriuresis, reducción de la presión arterial sistémica e inhibición del SRAA<sup>142,153,154</sup>.

Más específicamente, a nivel renal el ANP circulante aumenta el flujo sanguíneo renal (FSR) y la tasa de filtración glomerular (TFG), inhibiendo a nivel tubular la reabsorción de sodio y agua<sup>155</sup>. También se sabe que interfiere con la hormona antidiurética en la reabsorción de agua a nivel del túbulo colector cortical<sup>156</sup>.

#### *I.5.3.2 PÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL, TIPO B Ó BNP*

En 1988, fue identificado en cerebro de porcino un segundo péptido de 32 aminoácidos con similar estructura y actividad biológica que el ANP<sup>157</sup>, llamado por ello péptido natriurético cerebral. Sin embargo, pronto se aisló en la aurícula humana,

estableciéndose su secuencia de 32 aminoácidos<sup>158</sup> por lo que, si bien mantuvo su denominación abreviada BNP, pasó a llamarse péptido natriurético tipo B.

Yasue et al<sup>151</sup> comprobaron que el principal lugar de secreción y liberación era el ventrículo, tanto en el sujeto como en el cardiópata, también en respuesta a cambios en la tensión de la pared. En condiciones basales, el BNP circulante se encuentra en concentraciones que no alcanzan más del 20% de los niveles de ANP.

Sin embargo, en la insuficiencia cardiaca, la relación BNP/ANP aumenta y el BNP circula en concentraciones similares al ANP, incluso excediéndolo en los casos más severos<sup>159</sup>.

Queda decir que el estímulo de la liberación de BNP también es el aumento en la tensión de la pared auricular o ventricular<sup>151,159</sup>. Su acción se ejerce mediante la interacción a nivel periférico con los mismos receptores que el ANP, estimulando la producción de CMPC46, si bien esto último aún no está bien establecido.

### *1.5.3.3 PÉPTIDO NATRIURÉTICO TIPO C Ó CNP*

El último de los péptidos de la familia natriurética es el CNP o péptido natriurético tipo C. Se trata de un péptido de 22 aminoácidos con gran similitud estructural con el ANP y el BNP<sup>160</sup>. También se sintetiza como una pre-prohormona de 126 aminoácidos sufriendo posteriormente división y conversión a la forma activa de 22 aminoácidos<sup>161</sup>.

Al igual que los otros péptidos, CNP es capaz de reducir la precarga cardiaca, pero, a diferencia de ellos, carece de efecto natriurético<sup>162</sup>.

El CNP fue localizado originariamente en el cerebro del cerdo<sup>163</sup> y, posteriormente, en el miocardio porcino<sup>164</sup>. Un estudio posterior descartó la existencia de ácido ribonucleico (RNA) mensajero del CNP en el miocardio humano<sup>165</sup>. De hecho, el

principal lugar de síntesis en el hombre son las células endoteliales, lo que confiere un papel paracrino del péptido en el control del tono vascular<sup>166</sup>.

El CNP ejerce su acción de manera selectiva sobre receptores guanilato ciclasa tipo B (ANPR-B) diferentes de los del ANP y BNP (ANPR-tipo A), de claro predominio en el músculo liso vascular, a diferencia de los tipo A, localizados preferentemente en las células endoteliales<sup>167</sup>.

#### *1.5.3.4 NT-proBNP*

La molécula se sintetiza inicialmente como una preprohormona (preproBNP), una proteína de 134 aminoácidos, que experimenta la escisión de una secuencia líder para convertirse en la prohormona (proBNP)<sup>168</sup>. Ésta es procesada intracelularmente por la endoproteasa furina<sup>169</sup>, o durante la secreción en la circulación por una serina proteasa transmembrana, la corina<sup>170</sup>. Se escinde posteriormente, dando lugar a la porción N-terminal del proBNP (NT-proBNP) de 76 aminoácidos y a los 32 aminoácidos del BNP. El fragmento Nt-proBNP es biológicamente inerte, mientras que BNP es biológicamente activo.

Finalmente, se produce la escisión de BNP que da origen a formas de 3-32 y 7-32 aminoácidos.

#### *1.5.3.5 NT-ANP ó ANP (1-98)*

La cosecreción del ANP (1-98), también llamado NT-ANP, junto con el ANP (99-126) hace pensar que aquel debe ser igualmente prevalente en la circulación.

Sin embargo, la concentración de ANP (1-98) en plasma es 10 veces superior a la de ANP (99-126), lo que se explica dada su mayor vida media, debida a un menor

aclaramiento renal<sup>171</sup>. Se incrementa ante los mismos estímulos: aumento de la tensión auricular por expansión de volumen o insuficiencia cardíaca<sup>172</sup>.

Uno de sus fragmentos intermedios es el ANP (31-67), cuya infusión en ratas provoca efectos diuréticos y natriuréticos similares al ANP (99-126)<sup>173</sup>. Su mecanismo de acción no es claro, aunque se conoce que es un potente inhibidor de la bomba Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPasa de las células de los túmulos colectores de la médula renal a través de la producción de prostaglandina E2 (PGE2)<sup>174</sup>.

#### *I.5.3.6 OTROS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS*

También se ha descrito la presencia de un nuevo péptido de 32 aminoácidos en la orina humana pero no en el plasma, de similar estructura que el ANP (99-126) pero con 4 aminoácidos más en sentido N-terminal, denominándose ANP (95-126) o urodilatín<sup>175</sup>.

Más tarde, se comprobó que su excreción urinaria se correlacionaba con la natriuresis, especialmente en respuesta a sobrecargas de volumen<sup>176</sup>. Esto llevó a pensar que el riñón también es capaz de sintetizar sus propios péptidos natriuréticos, que, debido a la diferencia estructural mencionada en el extremo Nterminal, escaparían de la degradación enzimática de las endopeptidasas renales.

#### **I.5.4 SÍNTESIS Y LIBERACIÓN**

Se ha comprobado que el principal lugar de síntesis y liberación del ANP en sujetos normales es la aurícula cardíaca<sup>151</sup>. Así pues, mientras que ANP se secreta principalmente por los miocitos auriculares, el BNP se produce en las aurículas y ventrículos<sup>151,177</sup>, siendo su principal estímulo liberador la distensión de la pared auricular y ventricular<sup>178</sup>.

La concentración de BNP parece ser mayor en las aurículas que en el tejido ventricular, aunque debido a la mayor masa del tejido ventricular, la mayor parte de la secreción de BNP proviene del ventrículo izquierdo<sup>151</sup>.

Esto significa que cambios en la función auricular o ventricular derecha también incrementarán la cantidad de BNP.

La secreción de BNP está regulada por la tensión de la pared sobre los cardiomiocitos y es proporcional al grado de tensión<sup>178</sup>. Cualquier causa orgánica o funcional de sobrecarga de volumen producirá un aumento en la producción de BNP, siendo su causa más frecuente la insuficiencia cardíaca. La enfermedad valvular, la fibrilación auricular y en menor medida la hipertensión, también se asocian con concentraciones elevadas de BNP. Además de la tensión de la pared ventricular, los cardiomiocitos también pueden ser estimulados por otros factores como la noradrenalina<sup>179</sup>, la endotelina 1<sup>180</sup>, los glucocorticoides, las citocinas proinflamatorias y la isquemia<sup>181</sup>.

#### I.5.5 CIRCULACIÓN PLASMÁTICA Y VIDA MEDIA

La vida media del ANP es muy breve, entre 2-3 minutos. Existe controversia respecto de la determinación del rango normal del péptido en la circulación dada su variabilidad en diferentes estudios. Ello puede deberse a diversos factores como la edad, el lugar de la toma de muestra, la hora de la toma, el tipo de dieta o el método analítico empleado en la determinación<sup>182</sup>. Además se conoce que el ANP tiene un ritmo circadiano de secreción<sup>183</sup>.

Los mecanismos por los que el ANP se aclara del plasma no se conocen bien. En cualquier caso, el riñón es el principal órgano que elimina tanto ANP (1-98) como el ANP (99-126)<sup>182</sup>.

En cuanto al BNP, es conocido que los niveles de péptido circulante son menores que los de ANP, no superando el 20% de la concentración de ANP en sujetos sanos si bien en la insuficiencia cardiaca crónica, la ratio BNP/ANP aumenta y en los casos más severos el BNP excede al ANP<sup>159,184</sup>. Aunque la liberación de BNP y de NT-proBNP es estequiométrica, sus vidas medias son diferentes. Se ha estimado que la vida media de BNP es de 21 minutos<sup>184</sup> y de NT-proBNP unos 60-120 minutos<sup>185</sup>.

Aunque en un principio se pensó que sólo el BNP1-32 estaba en circulación, la evidencia reciente<sup>186</sup> sugiere que existe una cantidad significativa de proBNP circulante, así como también de las formas 3-32 y 7-32.

Se ha sugerido que NT-proBNP se elimina principalmente vía renal y está más relacionado con el índice de filtración glomerular, la situación continúa siendo poco clara. Los estudios de cateterización han demostrado una extracción equivalente de BNP y de NT-proBNP a través del lecho vascular renal, pero la mayor eliminación de BNP ocurre en los tejidos periféricos<sup>187,188</sup>.

#### I.5.6 MECANISMOS DE ACCIÓN

Una vez liberado el péptido natriurético atrial, éste se unirá a sus receptores específicos, estimulando la síntesis de su segundo mensajero, el GMPc, que activará a una protein-kinasa, que mediará sus efectos intracelulares<sup>189</sup>.

Esta kinasa provoca un descenso del calcio intracelular que llevará a la relajación del músculo liso vascular y de las células mesangiales<sup>190</sup>. Los mecanismos conocidos son variados: de una parte, la protein-kinasa contrarresta la elevación del calcio intracelular estimulada por la angiotensina II, la vasopresina y la norepinefrina<sup>191</sup>. Finalmente, la

protein-kinasa impide la fosforilación de los canales de miosina, bloqueando la actividad contráctil<sup>192</sup>.

BNP por consiguiente, desde el punto de vista fisiológico, es un antagonista del sistema renina-angiotensina, siendo sus principales acciones la reducción de la resistencia vascular periférica, la hipotensión, la natriuresis y la diuresis.

En el riñón, la principal acción del péptido es el incremento de la tasa de filtración glomerular, a pesar de un descenso de la presión sanguínea y del flujo plasmático renal<sup>193</sup>. Esto se explica por la contracción de la arteriola eferente, la dilatación de la aferente y el aumento de la superficie de filtración por el efecto sobre las células mesangiales<sup>190</sup>.

El BNP por consiguiente, desde el punto de vista fisiológico, es un antagonista del SRAA, siendo sus principales acciones la reducción de la resistencia vascular periférica, la hipotensión, la natriuresis y la diuresis.

### I.5.7 RECEPTORES TISULARES

Los efectos de los péptidos natriuréticos están mediados por su fijación a los receptores de superficie de la célula: los receptores de los péptidos natriuréticos (NRP).

Se han reconocido dos tipos de receptores, dos funcionales (tipo A o ANPR-A y tipo B o ANPR-B) y uno de aclaramiento.

Tanto el ANP como el BNP actúan biológicamente a través del receptor ANPR-A con actividad guanilato ciclasa que se expresa ampliamente en las células endoteliales y en distintos órganos como el sistema cardiovascular, pulmón, riñón, la piel, plaquetas y el sistema nervioso central<sup>167,194</sup>, variando su concentración de unos tejidos a otros.

El CNP actúa a través del receptor (ANPR-B), también con actividad guanilato ciclasa, que se expresa predominantemente en las células musculares lisas de los vasos sanguíneos<sup>167</sup>.

Por último, existe un tercer tipo de receptor (tipo C o ANPR-C), que carece de actividad guanilato ciclasa y cuyo papel fisiológico está ligado al aclaramiento tisular del ANP circulante<sup>195</sup>.

### 1.5.8 EFECTOS FISIOLÓGICOS

Los péptidos natriuréticos de origen atrial se liberan en respuesta a un aumento en la presión o volumen intracardíacos y tiene un efecto natriurético, vasodilatador y supresor del SRAA. Hasta la fecha, no se ha aclarado suficientemente si juegan algún papel en condiciones de normalidad<sup>196</sup>.

Se han documentado modificaciones de la tensión arterial, el volumen plasmático y la natriuresis cuando los niveles de ANP y BNP aumentan manteniéndose dentro del rango de la normalidad, mediante infusión intravenosa.

Es posible, pues, que pequeños cambios en el ANP y BNP ejerzan efectos sustanciales en la natriuresis y el volumen de agua extracelular, lo que conferiría un papel fisiológico a esta hormona como reguladora de la precarga cardíaca mediante el estímulo de la excreción renal de sodio<sup>197,198,199</sup>.

#### 1.5.8.1. EFECTOS HEMODINÁMICOS

El ANP y BNP son potentes inhibidores de la contracción del músculo liso vascular<sup>200</sup>, especialmente cuando está presente un estímulo vasoconstrictor. Esto da lugar a una

disminución importante de las resistencias periféricas, sin cambios significativos sobre el GC<sup>200,201</sup>.

De otro lado, se ha observado una reducción del retorno venoso y de las presiones de llenado venosas<sup>201,202</sup> tras la infusión de ANP, lo que incluso explicaría un descenso del GC, según la Ley de Frank-Starling, como adaptación al descenso de la precarga cardiaca.

Este último efecto es mediado por la natriuresis y un fenómeno de redistribución del volumen intravascular hacia el espacio intersticial, debido a un aumento de la resistencia postcapilar, provocando hemoconcentración.

#### *1.5.8.2 EFECTOS RENALES*

Los péptidos natriuréticos producen un incremento de la natriuresis y la diuresis, así como un aumento de la excreción de fosfato, calcio, potasio, magnesio y cloro<sup>200,203</sup>.

En su mayor parte, los efectos renales del ANP y BNP están mediados por el incremento de la TFG. El ANP induce un aumento de la fracción de filtración (FF), de forma que los cambios en la diuresis y la natriuresis evolucionan de forma paralela a los que sufre la fracción de filtración<sup>201</sup>. De acuerdo con esto, los péptidos natriuréticos causan una vasodilatación de la arteriola aferente y una vasoconstricción de la eferente, lo que inducirá una elevación de la presión hidrostática capilar y, por lo tanto, de la fuerza neta de ultrafiltración<sup>201,203</sup>.

En especial, se ha demostrado que el ANP inhibe la reabsorción de sodio en el tubo colector medular<sup>201</sup>. Este hecho está apoyado por el hallazgo de una acumulación de GMPc en células del tubo colector medular<sup>204</sup>. El ANP produce una redistribución de la circulación intrarrenal desde la corteza hasta la médula renal<sup>205</sup>. En particular, dicho

péptido causa un incremento del flujo a nivel de los vasa recta disipando de esta manera el gradiente de solutos existente en la médula. Así mismo, el ANP eleva la presión hidrostática de los vasa recta, lo que también contribuye a la reducción de la reabsorción en los tubos colectores medulares<sup>206,207</sup>.

También puede explicarse el efecto renal del ANP por su capacidad para inhibir la liberación de renina, así como la acción de la aldosterona, la angiotensina II y la ADH<sup>208,209</sup>. De hecho, los niveles de ANP y renina se encuentran inversamente relacionados en sujetos normales y la administración de ANP suprime la liberación de renina independientemente del estado de repleción de sodio en una relación dosis-dependiente<sup>198</sup>. Sin embargo, estos efectos ejercidos sobre el transporte tubular son demasiado lentos para considerar este mecanismo como un factor determinante de la natriuresis inicial tras la infusión de ANP<sup>210</sup>.

Finalmente, debe resaltarse que para que se den todos estos efectos del ANP sobre el riñón es necesaria una adecuada perfusión renal y filtración glomerular, de manera que el efecto natriurético del ANP queda abolido si las presiones de perfusión renal son insuficientes<sup>211</sup>.

### *1.5.8.3 INTERACCIÓN NEUROENDOCRINA*

El ANP y BNP actúan sobre el eje SRAA inhibiendo la secreción de renina y aldosterona<sup>208,209</sup>. La administración de dosis altas de ANP inhibe la secreción de aldosterona secundaria a la infusión de angiotensina II, incluso en presencia de concentraciones elevadas de renina<sup>203</sup>. Sin embargo, a dosis menores, descienden aldosterona, renina y angiotensina II<sup>212,213</sup>. Esta diferente respuesta según la dosis de

ANP observada en la renina se debe probablemente a la mayor acción hipotensora y mayor activación simpática inducida por mayores dosis de las hormonas natriuréticas.

Asimismo se ha demostrado la existencia de receptores para el ANP en la hipófisis posterior<sup>214</sup>. Parece probable que el ANP también inhibe la liberación de ADH, si bien esto aún no está definitivamente establecido<sup>215,216</sup>.

La relación con el SNS parece ser dosis dependiente. A dosis bajas, produce inhibición simpática<sup>208</sup>. A dosis altas dosis estimula la actividad simpática, probablemente porque reduce el llenado venoso central y la presión arterial sistémica<sup>217</sup>.

Por último, se ha observado incremento de los niveles de ANP en respuesta a la administración de mineralocorticoides, probablemente en respuesta a un aumento en la retención hidrosalina<sup>218</sup>.

#### *1.5.8.4 RELACIÓN CON EL VOLUMEN CORPORAL*

La relación existente entre los cambios del volumen extracelular y los niveles de ANP y BNP circulante sugiere que éste juega un papel importante en la regulación de los fluidos corporales. Así, se ha observado que, en ratas con expansión aguda de volumen, la administración de anticuerpos anti-ANP atenúa la excreción renal de sodio y agua<sup>219</sup>. Por contra, la expansión crónica no produjo cambios significativos en los niveles de ANP<sup>220</sup>. Todo ello sugiere un importante papel regulador del PNA en la homeostasis de los fluidos, especialmente, ante cambios agudos de volumen.

## I.5.9 EFECTOS FISIOPATOLOGICOS DEL BNP.

### *I.5.9.1 INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA (ICC)*

Los niveles de ANP y BNP se encuentran elevados en los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), existiendo, además, una correlación entre los niveles de estas hormonas y la gravedad de la enfermedad. El incremento de este péptido parece incapaz, en este caso, de evitar la retención de agua y sodio que caracteriza a esta enfermedad.

También se ha observado que la administración exógena de ANP provoca sólo una mínima elevación de la excreción de sodio en estos pacientes<sup>221</sup>. Por otra parte, la administración de anticuerpos específicos anti-ANP en ratas con ICC causa una notable reducción de la natriuresis<sup>222</sup>. Estos datos, aunque aparentemente contradictorios, sugieren que el ANP endógeno promueve la excreción de agua y sodio en la ICC para evitar una retención masiva de líquidos corporales<sup>223</sup>.

La razón por la que en la ICC la administración de ANP exógeno no es capaz de producir los efectos deseados se desconoce. Se especula con que ya los niveles de ANP endógeno están provocando en el riñón una respuesta máxima<sup>223</sup>. Por otra parte, la activación del SRAA y SNS puede antagonizar la acción renal del ANP en la insuficiencia cardiaca. Así, se ha observado que la administración de captopril o la denervación renal restaura el potente efecto natriurético del ANP en la insuficiencia cardiaca<sup>224</sup>.

### *1.5.9.2 INSUFICIENCIA RENAL*

Se sabe que el ANP y BNP también se encuentran elevados en los casos de insuficiencia renal crónica y que esta elevación es debida a la retención de volumen y a una menor excreción del propio péptido<sup>225</sup>.

También los niveles de ANP se encuentran elevados en casos de insuficiencia renal aguda, presumiblemente como resultado del aumento del volumen plasmático<sup>226</sup>.

Aunque se desconoce el papel de estas hormonas en esta situación, se ha observado en varios modelos animales de fracaso renal agudo, que la administración de ANP exógeno es capaz de preservar la filtración glomerular y estabiliza la fase de daño isquémico<sup>227</sup>.

En el hombre, los estudios realizados no han sido concluyentes.

### *1.5.9.3 OTRAS SITUACIONES*

También se han descrito niveles altos de ANP circulante en la diabetes mellitus<sup>228</sup>. Se piensa que el incremento del ANP en esta situación sería la consecuencia de la expansión de volumen derivada de la hiperglucemia no compensada, pudiendo contribuir a la hiperfiltración de los estadios precoces de la diabetes<sup>229</sup>.

En los pacientes con cirrosis hepática los niveles de ANP también se encuentran elevados, especialmente en presencia de ascitis<sup>230</sup>. Al igual que ocurre en la insuficiencia cardíaca, el riñón responde de forma atenuada a la administración exógena de ANP, probablemente por la baja presión de perfusión renal asociada a la cirrosis y también por la hiperactividad simpática y del eje renina-angiotensina-aldosterona. Recientemente se ha demostrado que los pacientes cirróticos sin ascitis ya presentan elevación del ANP, manteniéndose un adecuado balance salino a pesar de una ingesta

normal de sodio, lo que sugeriría que se logra un equilibrio en el balance salino gracias al ANP, al menos en fases precoces de la enfermedad<sup>231</sup>.

## I.6 ASPECTOS GENERALES DE LA FISIOLÓGÍA RENAL

### I.6.1 AUTORREGULACIÓN FISIOLÓGICA DE LA FILTRACIÓN GLOMERULAR Y DEL FLUJO SANGUÍNEO RENAL.

El riñón se va a encargar de mantener un medio interno muy estable, a pesar de las grandes fluctuaciones en la ingesta de líquidos y de solutos. Regula el volumen intravascular, la osmolalidad y los equilibrios ácido-básico y electrolítico, además de excretar los productos finales del metabolismo y los fármacos.

La formación de orina comienza con la filtración de grandes cantidades de líquido a través de los capilares recubiertos por la cápsula de Bowman. La ultrafiltración glomerular está regulada por el balance de las fuerzas de Starling que rigen el flujo de líquidos a través de la membrana de filtración. El filtrado glomerular (FG) depende de la permeabilidad de dicha membrana y de la diferencia neta entre las fuerzas hidrostáticas que arrastran el líquido hacia el espacio de Bowman y las fuerzas osmóticas que lo mantienen en el plasma<sup>232</sup>:

$$FG=K_{uf} [(P_{cg} - P_{eb}) - (\pi_{cg} - \pi_{eb})]$$

Donde  $K_{uf}$  es el coeficiente de ultrafiltración capilar,  $P_{cg}$  determina la presión hidrostática en el capilar glomerular,  $\pi_{eb}$  determina la presión osmótica plasmática y  $P_{eb}$  y  $\pi_{eb}$  determinan la presión hidrostática y osmótica respectivamente a nivel de la cápsula de Bowman.

En el adulto normal el FG es en promedio de 125 mL/min, o sea unos 180 L/día. La fracción de flujo plasmático renal (FPR) que se filtra o FF es por término medio del 0,2 aproximadamente, lo que significa que alrededor de un 20% de plasma que pasa por el riñón se filtra en los capilares glomerulares<sup>232</sup>.

$$FF=FG/FPR$$

Un determinante básico del FG es la presión de filtración glomerular, que depende no solamente de la presión de perfusión de la arteria renal, sino también del equilibrio entre el tono arteriolar aferente y eferente<sup>233</sup>.

El flujo sanguíneo combinado normal que pasa a través de ambos riñones representa el 20-25% del GC total, siendo aproximadamente de unos 1200 mL/min. El riego sanguíneo del riñón está determinado por el gradiente de presión que existe a través de la vasculatura renal (diferencia entre las presiones hidrostáticas de la arteria renal y la vena renal) dividido por las resistencias vasculares renales totales:

$$FSR= (\text{presión hidrostática en la arteria renal} - \text{presión en la vena renal})$$

El aumento de resistencia en cualquier territorio vascular de los riñones tiende a disminuir el riego sanguíneo al riñón, mientras que la disminución de las resistencias vasculares aumenta el flujo sanguíneo al riñón si las presiones de la arteria renal y la vena renal permanecen constantes<sup>234</sup>. Aunque los cambios en la presión arterial tienen alguna influencia sobre el FSR, los riñones poseen mecanismos intrínsecos eficaces para mantener el riego sanguíneo renal y el FG en proporciones bastante constantes, siempre que la presión arterial oscile dentro de unos límites de 80 y 170 mmHg.

El mecanismo exacto de la autorregulación no está bien definido, aunque a medida que la presión arterial media disminuye, la resistencia vascular renal se reduce y el FSR se mantiene. Puede que exista una respuesta miogénica en la que las arteriolas sufren vasoconstricción en respuesta al aumento de presión arterial y viceversa<sup>233,234,235</sup>.

También puede participar la retroalimentación tubuloglomerular a través del aparato yuxtaglomerular. Así cuando la presión arterial aumenta en el rango de autorregulación, se eleva el aporte de cloruro sódico a las células de la mácula densa, lo que induce

constricción arteriolar aferente, disminuyendo el FSR y FG. Cuando disminuye la presión arterial se produce el efecto contrario<sup>232</sup>.

## I.6.2 REGULACIÓN NEUROHORMONAL DEL FLUJO SANGUÍNEO RENAL

El papel del riñón en el control del medio interno está modulado por un conjunto complejo de interacciones, manteniendo la presión arterial, el volumen intravascular y la homeostasis de la sal y agua. El eje simpático suprarrenal, el SRAA y la arginina vasopresina (AVP) protegen contra la hipotensión y la hipovolemia al estimular la vasoconstricción y la retención de sal y de agua. Por otra parte las prostaglandinas, bradicininas y el PNA protegen contra la hipertensión e hipervolemia al producir vasodilatación y excreción de sodio y agua<sup>235</sup>.

La anestesia no suele alterar estos sistemas de forma sustancial y numerosos artículos<sup>236</sup> sugieren que en un organismo intacto los anestésicos afectan a la función renal mediante cambios a nivel extrarrenal más que por acciones directas sobre el riñón.

### I.6.2.1 EJE SIMPÁTICO - SUPRARRENAL

Los efectos simpáticos sobre el riñón están mediados por la adrenalina circulante y la liberación neuronal de noradrenalina. El estímulo principal para la respuesta simpática es la detección de un descenso de la presión arterial por los barorreceptores del cayado aórtico, seno carotídeo y la arteriola aferente<sup>237</sup>. Una ligera estimulación adrenérgica parece ocasionar vasoconstricción de la arteriola aferente, lo que conserva la FF, aunque una estimulación más intensa induce una disminución de la FF<sup>236,237</sup>.

La estimulación simpática también aumenta la reabsorción de cloruro sódico (NaCl) en el asa de Henle y tubo colector, produciendo retención de sodio y redistribución intrarrenal del FSR desde la corteza hacia las nefronas yuxtamedulares<sup>238</sup>.

#### *1.6.2.2 SISTEMA RENINA ANGIOTENSINA ALDOSTERONA*

El aparato yuxtaglomerular consta de tres tipos de tejidos especializados. En la arteriola aferente células endoteliales modificadas producen renina, las células de la mácula densa actúan como miorreceptores y en el glomérulo las células mesangiales tienen propiedades contráctiles. En conjunto todas estas células proporcionan un destacado sistema regulador de la homeostasis de la presión arterial, la sal y el agua<sup>239</sup>.

La secreción de renina se estimula por situaciones de hipovolemia, aumento de concentración de cloruro en el líquido tubular distal o por diferentes situaciones como la VM con presión positiva, sepsis o cirrosis con ascitis<sup>240</sup>. La renina actúa sobre el angiotensinógeno, una gran proteína circulante liberada por el hígado y escinde de él un decapeptido, la angiotensina I, la cual se fragmenta todavía más en el pulmón y riñón por la enzima convertora de angiotensina (ECA), en un octapeptido con actividad vasoconstrictora potente denominada angiotensina II. La activación de pequeñas cantidades de angiotensina I produce vasoconstricción cortical renal, útil para mantener la FF glomerular ante descensos leves del FSR. Sin embargo, el estrés intenso induce la liberación de niveles elevados de angiotensina II, reduciendo la FF al contraer las células mesangiales glomerulares<sup>239</sup>. Así mismo la vasoconstricción inducida por la angiotensina aumenta la presión auricular y libera ANP, que se opone al SRAA. El efecto de la angiotensina a la hora de producir retención de sal y agua se potencia por

sus acciones estimuladoras de la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal, secreción de AVP por la neurohipófisis y de reabsorción de NaCl en el túbulo proximal. La aldosterona actúa en la rama gruesa del asa de Henle, túbulo distal y colector para aumentar la absorción pasiva de sodio y agua, determinando una expansión de volumen sanguíneo. Al contrario que la respuesta inmediata simpática de la angiotensina II a la hipovolemia, hay un retraso de una a dos horas desde la secreción de aldosterona hasta su acción sobre la retención de sodio<sup>241</sup>.

#### *1.6.2.3 ARGININA VASOPRESINA*

También denominada ADH, sintetizada en el hipotálamo y liberada por la neurohipófisis posterior<sup>239</sup>. Actúa en el túbulo colector reabsorbiendo agua y en el asa gruesa ascendente de Henle reabsorbiendo sodio, disminuyendo la diuresis y contribuyendo a formar una orina concentrada. Los descensos del volumen intravascular también estimulan la secreción de AVP mediada por receptores de estiramiento con aferencias vagales en la aurícula izquierda y venas pulmonares, aunque el desencadenante más potente es la hipotensión arterial sistémica mediada por barorreceptores aórticos y carotídeos<sup>242</sup>.

#### *1.6.2.4 PROSTAGLANDINAS Y CININAS*

Las prostaglandinas intrarrenales desempeñan un papel destacado en la protección renal endógena, al vasodilatar los vasos sanguíneos yuxtamedulares y mantener el FSR cortical interno<sup>243</sup>. Pueden resultar de especial relevancia para contrarrestar la actividad vasoconstrictora de la angiotensina II sobre la arteriola aferente y las células

mesangiales, debido a la vasodilatación renal y al aumento de la excreción de sodio y agua<sup>244</sup>.

Las cininas van a actuar como sustancias vasodilatadoras que interactúan con las prostaglandinas potenciando su acción, al mismo tiempo que modulan el SRAA<sup>245</sup>.

#### *1.6.2.5 PÉPTIDO NATRIURÉTICO AURICULAR*

El PNA se libera en los miocitos auriculares, en respuesta a un estiramiento local de la pared y al aumento de volumen auricular<sup>162</sup>. Produce un aumento rápido y mantenido del FG y de la FF glomerular, incluso cuando el FSR no está aumentado o cuando la presión arterial está disminuida, lo que sugiere que produce dilatación arteriolar aferente con o sin vasoconstricción arteriolar eferente.

La elevación del FG incrementa la carga filtrada de sodio, pero la natriuresis puede deberse al aumento del flujo sanguíneo medular, que elimina el gradiente de concentración<sup>153</sup>.

El ANP se opone al SRAA inhibiendo la secreción de renina y disminuyendo la liberación de aldosterona estimulada por la angiotensina. También inhibe de una forma directa la liberación de aldosterona en la zona glomerular de la corteza suprarrenal, bloqueando la absorción de sodio en el túbulo distal y el tubo colector, este último mecanismo a través de la activación del GMPc<sup>232</sup>.

También estimula la diuresis al inhibir la secreción de AVP desde la neurohipófisis y al antagonizar su efecto sobre el receptor antidiurético V2 en el tubo colector.

### I.6.3 EXCRECIÓN FRACCIONADA DE SODIO

La excreción fraccionada de sodio (EFNa<sup>+</sup>) es la cantidad de sal (sodio) que sale del organismo a través de la orina comparada con la cantidad filtrada y reabsorbida por el riñón. No es un examen sino más bien un cálculo basado en las concentraciones de sodio y creatinina en sangre y orina, cuya fórmula es la siguiente:

$$[(\text{Na}^+ \text{ orina} \times \text{creatinina plasmática}) / (\text{Na}^+ \text{ plasmático} \times \text{creatinina orina})] \times 100$$

Una persona euvolémica con función renal conservada y una ingesta de sal equilibrada normalmente tiende a tener valores de EFNa<sup>+</sup> de aproximadamente 1%<sup>246</sup>. Este marcador relaciona las dos alteraciones más importantes de la insuficiencia renal aguda como son la disminución en la reabsorción proximal tubular de sodio y la reducción de la velocidad de filtración glomerular.

Espinel<sup>247</sup> demostró que la EFNa<sup>+</sup> podía ser usada como marcador para diferenciar entre alteración prerrenal o necrosis tubular aguda durante la fase oligúrica en pacientes con insuficiencia renal aguda. Sus valores de referencia muestran una disminución del flujo sanguíneo renal si se encuentran por debajo del 1%, lo que indicaría una alteración prerrenal, y valores superiores al 1%<sup>248,249,250</sup>, y, concretamente superiores al 3%<sup>247,251</sup>, indicarían un alteración a nivel tubular renal con la consiguiente incapacidad para la reabsorción de sodio (ver tabla 4).

TEST	DAÑO PRERRENAL	DAÑO RENAL ESTABLECIDO
<b>Sedimento urinario</b>	Normal	Cilindros epiteliales
<b>Densidad urinaria</b>	>1020	<1020
<b>Sodio orina</b>	< 10 mmol/l	>20 mmol/l
<b>EFNa<sup>+</sup></b>	<1%	>1%
<b>EFurea</b>	<35%	>35%
<b>Osmolalidad orina</b>	>500 mosmol/Kg H <sub>2</sub> O	<300 mosmol/Kg H <sub>2</sub> O
<b>Creatinina or/p</b>	>40	<10
<b>Urea p/creatinina</b>	Elevada	Normal

Tabla 4. Resumen de los principales marcadores bioquímicos urinarios y sus valores habituales en la diferenciación entre alteración prerrenal y daño renal agudo establecido<sup>248</sup>.

La EFNa<sup>+</sup> ha sido un índice utilizado en numerosos estudios realizados en diferentes pacientes y todavía hoy sigue en uso<sup>249</sup>, aunque se han identificado algunas limitaciones dependiendo del contexto clínico. Así en diversas situaciones clínicas como glomerulonefritis agudas, sepsis<sup>252</sup>, rabdomiolisis y nefropatías por contraste yodado<sup>253</sup>, pueden observarse niveles falsamente disminuidos y al contrario, en pacientes con insuficiencia renal aguda prerrenal que toman diuréticos<sup>254</sup>, pueden darse valores de EFNa<sup>+</sup> falsamente elevados<sup>251</sup>.

En general, para el manejo del fallo renal agudo, para la diferenciación entre daño prerrenal o renal un solo marcador calculado en un periodo de tiempo suele ser insuficiente para proporcionar la fisiopatología del daño renal. La combinación de dos

marcadores bioquímicos de función renal, incrementará la sensibilidad y especificidad de ambos<sup>250</sup>.

#### I.6.4 REGULACIÓN DE LA EXCRECIÓN RENAL DE SODIO. MECANISMOS IMPLICADOS

La regulación de la osmolaridad y de la concentración de sodio en el líquido extracelular está estrechamente ligada, ya que el sodio es el ión más abundante en el compartimento extracelular. Por tanto, el volumen del espacio extracelular vendrá determinado por la concentración de sodio extracelular (osmóticamente activo).

Además, si se considera que la presión osmótica de los líquidos corporales se mantiene constante a través de la regulación del balance de agua debido a los osmorreceptores y hormona antidiurética, el control del volumen depende en gran medida de la regulación de la excreción renal de sodio.

La cantidad de sodio, filtrado por el riñón viene determinada por el producto del filtrado glomerular y la concentración plasmática de sodio. Así, cuando el FG varía la reabsorción tubular de sodio se modifica en la misma dirección, es decir, una disminución en la FG (vasoconstricción renal o de la arteria aorta) comporta también una disminución en la reabsorción de sodio y viceversa, cuando el FG aumenta, el incremento de sodio filtrado no es excretado, lo que indica que la reabsorción tubular de sodio ha aumentado. También se ha demostrado que los cambios en la natremia pueden ser un determinante en la excreción renal de sodio<sup>255</sup>.

Cuando la función renal no está muy alterada, es posible mantener el equilibrio del sodio gracias a la existencia de ajustes extrarrenales con cambios mínimos del volumen de líquido extracelular o con otros mecanismos sistémicos. Sin embargo, cuando las

alteraciones de riñón son más graves y la capacidad de compensación renal se agota, se ponen en marcha otros mecanismos, como variaciones en la presión arterial, hormonas circulantes o actividad del sistema nervioso autónomo (SNA)<sup>232,237</sup>.

Un cambio en la volemia puede alterar la presión de perfusión renal, activar o inhibir los barorreceptores que influirán en el SNC y puede alterar así mismo el tono simpático y/o niveles de sustancias vasoactivas circulantes, influyendo todo ello de una manera directa o indirecta en la excreción renal de sodio<sup>256</sup>.

Los aumentos de la presión arterial aunque sean pequeños pueden producir elevaciones considerables de la excreción urinaria de sodio y agua, fenómenos que se conocen como natriuresis y diuresis por presión, respectivamente. La elevación de la presión arterial dentro de los límites autorreguladores (80-170 mmHg) suele tener un pequeño efecto sobre el FSR y el FG<sup>233</sup>, aunque cuando se altera la autorregulación del FG, los ascensos bruscos de la presión arterial en 30-50 mmHg, producen grandes aumentos de éste y, por tanto, tienen un mayor efecto sobre la excreción de sodio y agua. Este efecto es independiente de los cambios de actividad del SNS o de las distintas hormonas, como la angiotensina II, AVP, aldosterona y PNA<sup>232,234</sup>.

Otra consecuencia más de la elevación de la presión arterial sobre el aumento de la diuresis es que disminuye el porcentaje de la carga filtrada de sodio y agua que se reabsorbe en los túbulos, por un ligero ascenso de la presión hidrostática en los capilares peritubulares medulares, seguido de la elevación así mismo de la presión hidrostática del líquido intersticial renal.

Se puede destacar otro factor que también contribuye a la natriuresis por presión y es la menor formación de angiotensina II, lo que favorece el descenso de la reabsorción de sodio que se produce cuando se eleva la presión arterial<sup>239</sup>.

Los riñones poseen una rica inervación simpática y los cambios de actividad de esta división del sistema nervioso pueden alterar la excreción renal de sodio y agua y también en determinadas circunstancias la regulación del volumen extracelular<sup>237</sup>. Así un aumento de actividad simpática renal, por ejemplo por una depleción hidrosalina, se traduce en varios efectos destinados a reducir la excreción de sodio y agua, como la vasoconstricción de las arteriolas renales con el descenso consiguiente del FG, aumento de la reabsorción tubular de sodio y agua y una estimulación de liberación de renina con el incremento asociado de formación de angiotensina II y aldosterona, lo que potencia todavía más la reabsorción de sodio y agua<sup>232,235</sup>.

Aunque la hormona AVP o ADH es importante para la regulación del volumen de líquido extracelular, rara vez se encuentra en concentraciones tan altas como para causar grandes aumentos de presión arterial o de líquido extracelular. Como se ha descrito anteriormente va a favorecer un aumento en la reabsorción tubular de sodio y agua, disminuyendo la natriuresis<sup>234,242</sup>.

Por último, el papel del ANP en el control de la natriuresis difiere del resto de mecanismos implicados hasta ahora, pues un vez liberado, produce pequeños aumentos en el FG y una reducción en la reabsorción sodio en los túbulos colectores, lo que facilita la excreción de sal y agua, aumentando la natriuresis<sup>153,155</sup>. Es probable que los cambios del PNA ayuden a contrarrestar los cambios del volumen sanguíneo en diversas circunstancias. Sin embargo, ni la producción excesiva de ANP ni su desaparición completa provocan cambios importantes del volumen sanguíneo, ya que sus efectos son fácilmente superados por las pequeñas variaciones de la presión arterial, actuando a través de la natriuresis de presión<sup>157</sup>.

## **II. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA**

## **II. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA**

La cirugía laparoscópica representa una alternativa segura, igual de eficaz y menos invasiva en un buen número de procedimientos quirúrgicos, frente a las técnicas tradicionales. Se ha descrito una menor incidencia de complicaciones, a la vez que disminuyen la estancia hospitalaria y el periodo de convalecencia.

Sin embargo, a pesar de la menor incidencia de complicaciones desde el punto de vista de la cirugía, aún siguen siendo importantes los cambios en los parámetros hemodinámicos y respiratorios producidos por la insuflación de la cavidad peritoneal con CO<sub>2</sub> y cambios de posición durante el procedimiento.

Son varios los factores que han coincidido para propiciar el interés por identificar instrumentos de bajo coste para detectar enfermedades cardiacas en la población general. La incidencia de insuficiencia cardiaca continúa aumentando de forma rápida debido al envejecimiento de la población y a la mayor supervivencia al infarto agudo de miocardio. Por tanto, sobreviven más individuos con alteraciones cardiacas estructurales que, finalmente, pueden conducir a insuficiencia cardiaca clínica.

En este sentido, el fragmento N-terminal de la prohormona del péptido natriurético cerebral tipo B (NT-proBNP) y el péptido natriurético tipo B (BNP) se presentan como candidatos de bajo coste para ser usados en el cribado de la población general.

Más allá del potencial para detectar alteraciones cardiacas estructurales, los datos recientes sugieren que los péptidos natriuréticos también pueden ayudar a identificar a los sujetos que no tienen alteraciones cardiacas estructurales evidentes pero que tienen mayor riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Varios factores no cardíacos también tienen efectos significativos sobre las concentraciones plasmáticas de NT-proBNP, incluyendo la edad, el sexo, la función renal y la composición corporal.

En la bibliografía revisada se han encontrado escasos estudios que valoren las modificaciones en la secreción de NT-proBNP, durante la cirugía laparoscópica.

Se ha demostrado la existencia de una insuficiencia renal transitoria asociada a la cirugía laparoscópica, en la que se conoce el efecto de la aldosterona secundario a la activación del SRAA, por el aumento de la PIA producida por el neumoperitoneo, ocasionando una disminución en la  $EFNa^+$ . No se conoce, sin embargo, el papel que el NT-proBNP puede tener en la aparición de esta alteración reversible en la función renal producida por la cirugía laparoscópica.

Este tipo de cirugía exige una serie de condiciones tales como la creación de un neumoperitoneo y la adopción de la postura en Trendelenburg, que junto con la ventilación mecánica, pueden causar una cascada de cambios en la homeostasis cardiovascular, respiratoria, neurofisiológica y renal, que deben ser bien conocidos, si se quiere realizar la técnica con seguridad.

Es de interés determinar la influencia que éste tipo de cirugía conlleva sobre distintos parámetros hemodinámicos, respiratorios, metabólicos y analíticos.

### **III. OBJETIVOS**

### **III. OBJETIVOS**

#### III.1. OBJETIVO GENERAL

Analizar y valorar el papel que el fragmento amino-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) y la aldosterona tienen en la disfunción renal descrita en pacientes sometidas a cirugía laparoscópica ginecológica, utilizando neumoperitoneo con CO<sub>2</sub> combinado con ventilación mecánica y posición de Trendelenburg.

#### III.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Caracterizar la muestra.
2. Valorar los tiempos quirúrgicos de neumoperitoneo y de cirugía total.
3. Determinar las modificaciones producidas por la combinación de ventilación mecánica con posición en Trendelenburg y neumoperitoneo laparoscópico en los distintos tiempos quirúrgico anestésicos establecidos sobre diferentes variables:
  - Hemodinámicas [TAM, PVC, GTAPm, Presión de perfusión renal (TAM-PIA), gradiente de filtración glomerular (TAM-2 PIA)]
  - Respiratorias (PITm)
  - Bioquímicas (Sodio, creatinina, urea, troponina I, mioglobina, CK MB, NT-proBNP, aldosterona, EFNa<sup>+</sup> en orina y relación entre aldosterona y BNP)
4. Determinar los cambios producidos por la combinación de ventilación mecánica con posición en Trendelenburg y neumoperitoneo laparoscópico en los distintos tiempos quirúrgico anestésicos establecidos en las variables anteriores entre los dos grupos establecidos según la EFNa<sup>+</sup>  $\geq 0 < a$  1%.

5. Correlacionar las modificaciones de la excreción fraccionada de sodio con los cambios en el NT-proBNP, la aldosterona y con los parámetros hemodinámicos, respiratorios y bioquímicos medidos, con objeto de analizar su posible influencia en la disfunción renal transitoria descrita tras la cirugía laparoscópica.

## **IV. HIPÓTESIS**

## **IV. HIPÓTESIS**

### **IV.1 HIPÓTESIS NULA**

La combinación del neumoperitoneo con la posición en Trendelemburg a 40° y la ventilación mecánica durante la cirugía laparoscópica no disminuye la excreción fraccionada de sodio en orina vía péptido natriurético cerebral.

### **IV.2 HIPÓTESIS ALTERNATIVA**

La combinación del neumoperitoneo con la posición en Trendelemburg a 40° y la ventilación mecánica durante la cirugía laparoscópica disminuye la excreción fraccionada de sodio en orina vía péptido natriurético cerebral.

## **V. MATERIAL Y MÉTODOS**

## V. MATERIAL Y MÉTODOS

### V.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de cohortes prospectivo.

### V.2 ÁMBITO DEL ESTUDIO

El ámbito del estudio ha sido el área quirúrgica maternal del Hospital Universitario Miguel Servet.

### V.3 POBLACIÓN DEL ESTUDIO

La población a estudio está constituida por las pacientes sometidas a cirugía laparoscópica ginecológica en los quirófanos del área maternal del Hospital Universitario Miguel Servet durante el periodo de tiempo comprendido entre septiembre del año 2009 y septiembre del año 2010.

### V.4 MUESTRA DEL ESTUDIO

Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó la fórmula para la estimación del tamaño para la media poblacional en poblaciones finitas, correspondiente al muestreo estrictamente aleatorio, considerando los siguientes valores:

$$n = \frac{N k^2 S^2}{(N - 1) e^2 + k^2 S^2}$$

N: Tamaño poblacional

k: Valor tipificado de la distribución normal (Z) correspondiente al nivel de confianza del 95%

e: Error máximo que vamos a aceptar

S<sup>2</sup>: Estimador insesgado de la varianza poblacional

Para un tamaño poblacional de 200, un valor de K = 1,96, un error máximo de 0,1 y una varianza insesgada, calculada en la muestra obtenida, de 0,11 el tamaño necesario para la estimación es de 35 sujetos. Finalmente, la muestra fue de 74 pacientes.

## V.5 SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

### V.5.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todas las pacientes seleccionadas para el estudio cumplían los siguientes criterios de inclusión:

- Paciente de sexo femenino
- Edad comprendida entre 16-60 años
- Índice de masa corporal (IMC) menor de 30
- ASA 1 y 2
- Ausencia de contraindicaciones para el método
- Duración de la cirugía mayor de 40 minutos

### V.5.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Las pacientes que no fueron incluidas en el estudio presentaron alguno/s de los siguientes criterios:

- Patología cardiovascular, pulmonar o renal
- Tratamiento con betabloqueantes, diuréticos inhibidores de la angiotensina, o antagonistas del calcio
- Cirugía urgente
- No estar de acuerdo en la participación del estudio

## V.6 DESARROLLO DEL ESTUDIO

### V.6.1 CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para la realización del estudio se solicitó a todas las pacientes su consentimiento informado, firmado por el paciente, explicando los posibles riesgos y complicaciones del mismo, así como la posibilidad de revocación de dicho consentimiento.

Fue aprobado por el Comité de Investigación del Hospital Universitario Miguel Servet.

### V.6.2 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Toda la información con los datos necesarios para la realización del estudio se recogió a través de una ficha previamente elaborada que contenía las variables a estudiar (ver tabla 5).

	T0	T1	T2	T3	T4
EDAD					
PESO					
TALLA					
IMC					
ASA					
PAS					
PAD					
PAM					
FC					
PVC					
DIURESIS					
PR. PERFUSIÓN RENAL					
GRADIENTE DE FILTRACIÓN					
PITP					
PITM					
PITm					
CP					
VM					
EtCO2					
NT-proBNP					
Cr p					
Cr or					
Na+ p					
Na+ or					
ALDOSTERONA					
TROPONINA I					
MIOGLOBINA					
CK MB					
DURACIÓN NEUMOPERITONEO					
DURACIÓN CIRUGIA					

Tabla 5. Ficha de recolección de datos con las variables a estudiar

### V.6.3 VARIABLES ANALIZADAS EN EL ESTUDIO

Las distintas variables analizadas en el estudio se presentan a continuación en sus correspondientes tablas. Las variables respiratorias y hemodinámicas se midieron cada cinco minutos.

### V.6.3.1 VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

A continuación se detalla la descripción de las variables sociodemográficas estudiadas en la tabla 6:

VARIABLE	CONCEPTO	TIPO DE VARIABLE	DIMENSIÓN
EDAD	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la intervención quirúrgica	Cuantitativa continua	Años
PESO	Masa corporal	Cuantitativa continua	Kg
TALLA	Estatura al momento de la inclusión en el estudio	Cuantitativa continua	Metro
IMC	Índice de Masa Corporal	Cuantitativa continua	Kg/m <sup>2</sup>
ASA	Estado físico del paciente	Cualitativa	ASA I y II

Tabla 6. Variables sociodemográficas

### V.6.3.2 VARIABLES HEMODINÁMICAS

Las variables hemodinámicas estudiadas se detallan en la tabla 7:

VARIABLE	CONCEPTO	TIPO DE VARIABLE	DIMENSIÓN
PAS	Presión arterial sistólica (Valor máximo de la tensión arterial en sístole)	Cuantitativa continua	mmHg
PAD	Presión arterial diastólica (Valor mínimo de la tensión arterial en diástole o entre latidos)	Cuantitativa continua	mmHg
PAM	Presión arterial media (Presión necesaria para la perfusión de órganos y tejidos)	Cuantitativa continua	mmHg
FC	Frecuencia cardiaca (Número de contracciones cardiacas por minuto)	Cuantitativa discreta	Latidos
PVC	Presión venosa central (Presión a nivel de la aurícula derecha y vena cava)	Cuantitativa continua	cm H <sub>2</sub> O
GTAPm	Gradiente transauricular de presión (PITM-PVC)	Cuantitativa continua	cm H <sub>2</sub> O
DIURESIS	Cantidad de orina obtenida durante la intervención quirúrgica	Cuantitativa continua	mL
PRESIÓN PERFUSIÓN RENAL	Presión arterial media (PAM) - Presión intraabdominal (PIA)	Cuantitativa continua	mmHg
GRADIENTE DE FILTRACIÓN	Presión de filtración glomerular - Presión proximal tubular = PAM-2 PIA	Cuantitativa continua	mmHg

Tabla 7. Variables hemodinámicas

### V.6.3.3 VARIABLES RESPIRATORIAS

Las variables respiratorias estudiadas se detallan a continuación en la tabla 8:

VARIABLE	CONCEPTO	TIPO DE VARIABLE	DIMENSIÓN
PITP	Presión intratorácica pico (Presión en la vía aérea medida antes de la oclusión de la válvula inspiratoria, a la finalización del flujo inspiratorio).	Cuantitativa discreta	cm H <sub>2</sub> O
PITM	Presión intratorácica meseta (Presión en la vía aérea medida al final de una pausa inspiratoria)	Cuantitativa discreta	cm H <sub>2</sub> O
PITm	Presión intratorácica media (Promedio de todos los valores de presión que distienden al pulmón)	Cuantitativa discreta	cm H <sub>2</sub> O
VE	Volumen minuto (Volumen corriente multiplicado por la frecuencia respiratoria)	Cuantitativa continua	Litros/minuto

Tabla 8. Variables respiratorias

### V.6.3.4 VARIABLES BIOQUÍMICAS

Las variables bioquímicas del estudio se detallan a continuación en la Tabla 9:

VARIABLE	CONCEPTO	TIPO DE VARIABLE	DIMENSIÓN
NT-ProBNP	Fragmento aminoterminal del BNP (péptido natriurético cerebral)	Cuantitativa continua	pg/mL
Cr p	Creatinina en plasma	Cuantitativa continua	mg/dL
Cr or	Creatinina en orina	Cuantitativa continua	mg/dL
Na+ p	Sodio en plasma	Cuantitativa discreta	mEq/L
Na+ or	Sodio en orina	Cuantitativa continua	mEq/L
ALDOSTERONA	Hormona que inhibe el nivel de sodio excretado en orina	Cuantitativa continua	ng/dL
TROPONINA I MIOGLOBINA CK MB	Marcadores cardiacos medidos en plasma	Cuantitativa continua	ng/mL
EFNa <sup>+</sup> orina	Excreción fraccionada de sodio en orina $(Na^+ \text{ or } \times Cr \text{ p}) / (Na^+ \text{ p } \times Cr \text{ or}) \times 100$	Cuantitativa continua	Porcentaje %

Tabla 9. Variables bioquímicas

### V.6.3.5 VARIABLES SEGÚN DURACIÓN TIEMPO QUIRÚRGICO

Las variables quirúrgicas estudiadas se exponen en la tabla 10:

VARIABLE	CONCEPTO	TIPO DE VARIABLE	DIMENSIÓN
DURACIÓN NEUMOPERITONEO	Tiempo de duración desde la insuflación de gas en la cavidad abdominal hasta su desaparición	Cuantitativa discreta	Minutos
DURACIÓN CIRUGÍA	Tiempo de duración total de la intervención quirúrgica	Cuantitativa discreta	Minutos

Tabla 10. Variables según duración del tiempo quirúrgico

### V.6.4 PROTOCOLO ANESTÉSICO

#### V.6.4.1 PREMEDICACIÓN

Se premedicó a todas las pacientes por igual, treinta minutos antes de la intervención quirúrgica con midazolam (Dormicum®) a dosis de 0.1 mg/Kg de peso, vía intramuscular.

#### V.6.4.2 MONITORIZACIÓN

Todas las pacientes se sometieron a la misma monitorización, que consistió en:

- Electrocardiografía en dos derivaciones, derivación bipolar DII y precordial V5.
- Presión arterial sistémica no invasiva medida cada cinco minutos
- Saturación de oxígeno mediante oxímetro de pulso
- Presión venosa central (explicado en cateterización vascular)
- Capnografía, con la medición de fracción de CO<sub>2</sub> espirado (EtCO<sub>2</sub>)
- Diuresis, medida mediante sondaje vesical

- Parámetros respiratorios como presión pico de la vía aérea, presión meseta y presión intratorácica media
- Monitorización de la sedación profunda, mediante monitor BIS®.

#### *V.6.4.3 INDUCCIÓN ANESTÉSICA Y MANTENIMIENTO DE LA SEDACIÓN*

Tras la entrada a quirófano y la correcta monitorización se procedió a la canalización de vía periférica con catéter 18 G. Se preoxigenó a todas las pacientes con oxígeno a 100% durante 60 segundos. En ningún caso se utilizó la atropina de manera profiláctica. Se procedió a aplicar inducción anestésica estándar para todas ellas con fentanilo (Fentanest ®) a dosis de 3 mcg/Kg, cisatracurio (Nimbex®) a dosis de 0.05 mg/Kg y propofol (Diprivan®) a dosis de 2 mg/Kg, vía intravenosa.

Tras ventilación con mascarilla facial durante tres minutos aproximadamente, se procedió a la intubación vía orotraqueal mediante laringoscopio curvo Mac Intosh ® e introducción de tubo Mallinckrodt® del número 7-7,5 mm. Posteriormente se conectaron al aparato de anestesia Julian (Drager ®) con los parámetros ventilatorios prefijados (ver V.6.4.5). Las pacientes se colocaron en posición de litomía, procediéndose al sondaje vesical, necesario para la medición de la diuresis horaria y la obtención de muestras y a la cateterización de vía central basílica (ver V.6.4.4)

El mantenimiento anestésico se realizó con anestésicos halogenados, utilizando Sevofluorane a concentración mínima inhalatoria (CAM) de 1 y remifentanilo (Ultiva®) vía intravenosa a dosis de 0.01 mcg/Kg/min.

Las escalas de sedación son los instrumentos más útiles para la monitorización de la sedación superficial pero no se pueden aplicar a pacientes en tratamiento con

bloqueantes neuromusculares ni son válidas para el mantenimiento de la sedación profunda.

Para controlar el correcto nivel de sedación y los efectos de fármacos anestésicos a nivel cerebral, mediante el análisis biespectral del electroencefalograma (EEG), se dispuso del sensor unilateral BIS® conectado al monitor BIS® (Aspect Medical Systems). El análisis ofrece un valor numérico que oscila entre el 0 (silencio eléctrico cerebral) y el 100 (paciente despierto), fijándose con niveles adecuados de sedación las cifras que oscilaban entre 40 y 60. Además de la monitorización de la fracción espirada de sevoflurano, también se tuvieron en cuenta ciertos parámetros indirectos, tales como la adaptación al respirador, la presencia o no de deglución y de movimientos, variaciones en la frecuencia cardíaca y/o presión arterial y temblor y apertura ocular.

Las velocidades de infusión de sevoflurano, y remifentanilo se reajustaron con el objetivo de conseguir un nivel de sedación adecuado.

#### *V.6.4.4 CATETERIZACIÓN VASCULAR*

Se canalizó vía periférica con catéter 18G de preferencia en la mano izquierda, ya que la extremidad superior derecha se colocó pegada al cuerpo, para facilitar la cirugía. Dicha vía se utilizó para sueroterapia de mantenimiento (ver V.6.4.5).

Se canalizó también a todas las pacientes la vía basílica izquierda mediante catéter Cavafix® de poliuretano con catéter libre 16G y 32 cm de longitud para la medición de la presión venosa central y para la extracción de muestras sanguíneas. Cuando no se pudo realizar la canalización en dicha extremidad se utilizó la contraria.

#### *V.6.4.5 MANEJO VENTILATORIO Y HEMODINÁMICO*

Todas las pacientes se ventilaron en el modo controlado por volumen, fijando un volumen corriente de 8 mL/Kg, una frecuencia respiratoria de 12 respiraciones por minuto, un flujo inspiratorio constante de 10% y una relación inspiración/espирación (I:E) de 1:2. La fracción inspirada de oxígeno ( $FiO_2$ ) se estableció en el 50%.

El  $EtCO_2$  objetivo fue de 30-40 mmHg. Cuando se sobrepasó en algún momento la cifra, se procedió a aumentar el volumen corriente hasta 10 mL/Kg y la frecuencia respiratoria hasta 15 respiraciones por minuto, hasta alcanzar de nuevo los valores prefijados.

Durante la ventilación controlada por volumen, con flujo inspiratorio constante, la presión de la vía aérea se incrementa de forma lineal a medida que se produce la insuflación del volumen circulante. La presión pico inspiratoria (PITP) es la presión máxima registrada al final de la inspiración y está determinada fundamentalmente por el flujo inspiratorio y la resistencia de las vías aéreas (incluida la del tubo endotraqueal). También influyen en el valor de la PITP los condicionantes de la presión intratorácica, como son el volumen circulante, el nivel de PEEP y la distensibilidad toracopulmonar. Así pues la presión ventilatoria máxima que se transmite al parénquima pulmonar tolerada es de 30-35 cmH<sub>2</sub>O. En nuestro caso en ninguna paciente se superó dicha presión, manteniéndose así mismo la presión meseta y la presión media dentro de los límites establecidos.

Tampoco se dio ningún caso de desaturación ni de empeoramiento de la oxigenación de las pacientes durante las intervenciones quirúrgicas.

El manejo hemodinámico se realizó mediante la administración de fluidos según el protocolo prefijado. Todas las pacientes mantuvieron una sueroterapia de

mantenimiento con cristaloides (Ringer Lactato) en perfusión continua intravenosa a 5 mL/Kg desde el inicio de la intervención.

Cuando la TAM fue inferior al 30% de la TAM basal, se procedió a la disminución de la dosis de remifentanilo con variaciones de 0,01 mcg/Kg/minuto y a la disminución de la CAM de Sevoflurane, volviendo a los valores iniciales una vez recuperada la cifra de la TAM prefijada.

En ningún caso se realizó sobrecarga hídrica ni se administraron coloides, así como tampoco se recurrió a ningún tipo de fármaco vasoconstrictor para el mantenimiento de la TAM.

#### *V.6.4.6 ANALGESIA POSTOPERATORIA Y PROFILAXIS ANTIEMÉTICA*

Todas las pacientes recibieron profilaxis antiemética con ondasterón (Zofrán®) 4 mg y dexametasona (Fortecortín®) 4 mg, vía intravenosa, veinte minutos antes del fin de la intervención quirúrgica.

Así mismo a todas ellas se les administró analgesia postoperatoria estándar con paracetamol (Perfalgan®) 1 gr y dexketoprofeno (Enantyum®) 50 mg vía intravenosa.

#### *V.6.5 TIEMPOS DE LAS DETERMINACIONES A REALIZAR*

Se establecieron cinco tiempos anestésico-quirúrgicos (T0 a T4), en función de las variaciones posturales, instauración de VM y establecimiento de neumoperitoneo con una PIA de 15 mm Hg en todas las pacientes.

En cada uno de ellos se determinaron diferentes variables, que se exponen en la tabla 11.

Los tiempos a establecer son los siguientes:

- T0: Determinación de parámetros en respiración espontánea y decúbito supino.
- T1: Determinación de parámetros tras la realización de intubación endotraqueal , ventilación mecánica, posición en decúbito supino y antes del establecimiento del neumoperitoneo.
- T2: Determinación de parámetros en ventilación mecánica, posición de Trendelenburg a 40° y establecimiento de neumoperitoneo. (A los 20 minutos de la inducción anestésica)
- T3: Determinación de parámetros a los 10 minutos de quitar neumoperitoneo en posición de decúbito supino.
- T4: Determinación de parámetros en la Unidad de Recuperación Postanestésica (URPA), a los 60-70 minutos de quitar el neumoperitoneo, en respiración espontánea y decúbito supino.

	T0	T1	T2	T3	T4
PAS	x	x	x	x	x
PAD	x	x	x	x	x
PAM	x	x	x	x	x
FC	x	x	x	x	x
PVC	x	x	x	x	x
DIURESIS		x	x	x	x
PR. PERFUSIÓN RENAL			x		
GRADIENTE DE FILTRACIÓN			x		
PITP		x	x	x	
PITM		x	x	x	
PITm		x	x	x	
CP		x	x	x	
VM		x	x	x	
EtCO2		x	x	x	
NT-proBNP	x	x	x	x	x
Cr p	x				x
Cr or		x			x
Na+ p	x				x
Na+ or		x			x
ALDOSTERONA	x	x	x	x	x
TROPONINA I	x				
MIOGLOBINA					
CK MB					

Tabla 11. Determinación de cada variable en función de los tiempos anestésico-quirúrgicos

## V.6.6 RECOGIDA DE MUESTRAS

### V.6.6.1 MUESTRAS SANGUÍNEAS

Se recogieron a través de la vía central basílica cateterizada, desechando previamente a la obtención de la muestra 10 ml de sangre para evitar la posible dilución, hemólisis y contaminación de la muestra definitiva. La cantidad de sangre que se debe descartar dependerá del espacio muerto de la vía. En nuestro caso se recomienda descartar el volumen equivalente a dos veces el espacio muerto para test de no coagulación. En cada determinación se obtuvieron 5 mL de sangre en un tubo sin aditivos con gel separador, correctamente preparado y etiquetado con el nombre del paciente. Cada tubo extraído según el tiempo de las determinaciones se guardó en nevera a 4°C no más de 150 minutos. Posteriormente todos ellos fueron centrifugados y una vez realizadas las determinaciones, congelados a -80°C en un congelador específico del Servicio de Bioquímica.

Las variables se analizaron en suero y se resumen a continuación en la tabla 12 según los tiempos de extracción:

	T0	T1	T2	T3	T4
NT-proBNP	x	x	x	x	x
Cr p	x				x
Cr or		x			x
Na+ p	x				x
Na+ or		x			x
ALDOSTERONA	x	x	x	x	x
TROPONINA I MIOGLOBINA CK MB	x				

Tabla 12. Variables recogidas en sangre según los tiempos anestésico-quirúrgicos

#### V.6.6.2 MUESTRAS DE ORINA

Las muestras de orina se recogieron a través de una sonda vesical, que se colocó una vez anestesiada la paciente, lo que corresponde al tiempo T1, como se puede observar en la tabla. Así mismo se obtuvo otra muestra tras finalizar la cirugía en el tiempo T4, de la misma manera que la anterior (ver tabla 13).

Se utilizó para ello una sonda Foley® siliconada de dos vías del número 14 conectada a una bolsa colectora de orina. Tras su colocación, se procedió al clampaje de la sonda en su parte más proximal con unas pinzas de Kocher, se esperó de 5 a 10 minutos y una vez desclampada la sonda se procedió a verter el contenido de orina en un recipiente estéril de boca ancha, bajo las máximas medidas de asepsia. Una vez recogida la muestra se conservó refrigerada a 4°C no más de 150 minutos.

	T0	T1	T2	T3	T4
Cr or		x			x
Na+ or		x			x

Tabla 13. Variables recogidas en orina según los tiempos anestésico-quirúrgicos

#### V.6.7 ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS

##### V.6.7.1 MUESTRAS SANGUÍNEAS

El análisis de las muestras sanguíneas se realizó en el laboratorio de Bioquímica del hospital Universitario Miguel Servet. Todas ellas se determinaron en suero de las pacientes.

Las determinaciones bioquímicas (creatinina, urea, sodio, troponina I, CKMB, mioglobina) en suero se realizaron mediante dos tipos de técnicas espectrofotométricas y por electrodo selectivo en los autoanalizadores SYNCHRON LX20 PRO.

Para la determinación de aldosterona en suero se utilizó técnica de ELISA en equipo BEST 2000. El principio de este test de inmunoensayo enzimático ocurre en el escenario de una unión competitiva típica entre un antígeno presente en la muestra y los anticuerpos marcados con una enzima (conjugado) para un número limitado de sitios de unión de anticuerpos en placa de micropocillos.

Las muestras de NT-proBNP fueron procesadas en el autoanalizador de inmunoensayo cobas e 411 de Roche Diagnostics mediante sistemas cobas®, para la realización de análisis inmunológicos mediante el uso de tecnología electroquimioluminiscente.

#### V.6.7.2 MUESTRAS DE ORINA

En las muestras de orina se cuantificó sodio y creatinina. Se procesaron en el autoanalizador Unicel DXC 800 Synchron System mediante sistemas Synchron® que determinan la concentración de creatinina mediante el método cinético de Jaffe y para el sodio mediante potenciometría indirecta utilizando dos electrodos selectivos de iones (uno de los cuales actúa como electrodo de referencia).

#### V.6.8 DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS

La distribución en dos grupos en el presente estudio se obtuvo en base a la cifra obtenida de la  $EFNa^+$  en el tiempo T4, una vez finalizados todos los procedimientos realizados en el estudio, como el sometimiento a la ventilación mecánica, posición de Trendelenburg y establecimiento de neumoperitoneo.

La  $EFNa^+$  es la cantidad de sal (sodio) que sale del organismo a través de la orina, comparada con la cantidad filtrada y reabsorbida por el riñón. No es un exámen sino más bien un cálculo basado en las concentraciones de sodio y creatinina en sangre y orina, cuya fórmula es la siguiente:

$$[(Na^+ \text{ orina} \times \text{creatinina plasmática}) / (Na^+ \text{ plasmático} \times \text{creatinina orina})] \times 100$$

Sus valores de referencia indican una disminución del flujo sanguíneo renal si se encuentran por debajo del 1%. Valores superiores al 1%, sugieren alteración y daño renal. Siguiendo la metodología del estudio y basándonos en dichos valores, se establecieron dos grupos: Grupo A:  $EFNa^+$  en T4  $\geq 1\%$  y Grupo B:  $EFNa^+$  en T4  $< 1\%$ .

## V.7 BASES DE DATOS

Los datos que se han recogido durante el periodo de estudio se han introducido en una base de datos excel desarrollada para la realización de esta Tesis. Esta base ha permitido la introducción de datos para su posterior exportación a SPSS.

## V.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se describieron los resultados mediante estadísticos de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas (media, intervalos de confianza de las media al 95%, mediana, desviación típica, rango intercuartílico) y porcentajes para las variables cualitativas. Para el análisis bivariante se emplearon los tests de la ji cuadrado para la asociación entre variables cualitativas y la t de Student, ANOVA, U de Mann-Whitney o Kruskal Wallis para las cuantitativas, según normalidad valorada por el test de Kolmogorov-Smirnov.

El análisis de las variables relacionadas en el tiempo (variables de medidas repetidas) se realizó con el análisis de la varianza para medidas repetidas (modelo lineal generalizado) y test de Friedmann según criterios de normalidad. En caso de incumplimiento de la esfericidad, se realizaron los test de Wilcoxon de medidas repetidas necesarias para las comparaciones entre todos niveles, utilizando como nivel de significación la corrección de Bonferroni ( $\alpha$  /número de comparaciones).

Se analizó la existencia de correlación lineal con la Rho de Spearman.

En la aplicación de las pruebas se ha utilizado la hipótesis bilateral y la significación estadística de la diferencia se consideró a partir de valores p inferiores a 0,05. Los intervalos de confianza incluidos fueron del 95% (IC95%).

Los datos introducidos en la base comentada en el apartado anterior se exportaron a una base de datos del programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 15 para su posterior análisis y explotación estadística.

## V.9 CONFIDENCIALIDAD Y ANONIMATO

Se establecieron las condiciones necesarias para garantizar el cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal, siguiendo las recomendaciones de la OMS y de la Ley de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud. De esta manera, se garantizó el absoluto anonimato de los pacientes y que los datos no iban a ser utilizados con otro fin que no fuera el de cumplir los objetivos descritos anteriormente que eran los de registrar y detectar acontecimientos adversos en la práctica médica para establecer su magnitud e impacto y, posteriormente, intentar poner los medios posibles correctores y mejorar en todo lo que se pueda la asistencia sanitaria garantizando una calidad óptima. La presentación de datos siempre fue

agregada, de tal modo que en ningún caso, a partir de la difusión de datos se podía llegar a identificar a ningún paciente, manteniéndose en todo momento el anonimato de los mismos.

Durante todo el estudio no se incluyeron datos que permitieran la identificación personal del paciente, manteniendo exclusivamente el número de historia clínica como dato que, en caso necesario, permitiera una nueva revisión de la historia.

Se ha mantenido una confidencialidad absoluta sobre la información a la que se tuvo acceso en el transcurso del estudio.

## **VI. RESULTADOS**

## **VI. RESULTADOS**

A continuación se comentarán los resultados obtenidos en este estudio en base a una descripción global de las variables estudiadas en cada tiempo anestésico-quirúrgico. Seguidamente se analizarán dichas variables en cada tiempo entre los dos grupos establecidos y dentro de cada grupo para, finalmente, analizar las posibles correlaciones señaladas en los objetivos de esta Tesis.

### **VI.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO GLOBAL**

#### **VI.1.1 GENERALIDADES**

Durante el periodo de estudio de septiembre de 2009 a septiembre de 2010 han sido analizadas 74 pacientes que cumplían los criterios de inclusión establecidos.

#### **VI.1.2 VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS**

En cuanto a las variables sociodemográficas, se observó una edad media de  $34,97 \pm 9,02$  años, un peso medio de  $65,19 \pm 10,73$  Kg, una talla media de  $165,45 \pm 4,99$  cm, presentando los principales estadísticos en la siguiente tabla. Un total de 64 (86,5%) pacientes eran ASA I y 10 (13,5%) ASA II (ver tabla 14).

	Media	LimInf	LimSup	Mediana	DT	Mín	Máx	RI
Edad	34,97	32,88	37,06	33,00	9,02	19,00	64,00	12,00
Peso (Kg)	65,19	62,70	67,68	63,50	10,73	48,00	91,00	16,00
Talla (cm)	165,45	164,29	166,60	165,00	4,99	151,00	178,00	6,00
IMC	23,81	22,95	24,66	22,74	3,69	17,30	30,85	6,54

Tabla 14: Estadísticos descriptivos variables sociodemográficas.

Lím Inf (Límite inferior del intervalo de confianza IC 95%); Lím Sup Límite superior del IC 95%);

DT (Desviación típica); RI (Rango intercuartílico)

### VI.1.3 VARIABLES SEGÚN LA DURACIÓN DEL TIEMPO QUIRÚRGICO

En cuanto a estas variables, se observó un tiempo medio de neumoperitoneo de  $43,24 \pm 14,42$  minutos y un tiempo total quirúrgico de  $76,49 \pm 18,96$  minutos. El resto de estadísticos se exponen a continuación en la siguiente tabla 15.

	Media	LimInf	LimSup	Mediana	DT	Mín	Máx	RI
Tiempo neumo	43,24	39,90	46,58	40,00	14,42	20,00	80,00	21,00
Tiempo IQ	76,49	72,09	80,88	75,00	18,96	40,00	120,00	25,00

Tabla 15: Estadísticos descriptivos variables duración tiempo quirúrgico.

### VI.1.4 VARIABLES HEMODINÁMICAS, RESPIRATORIAS Y BIOQUÍMICAS

El estudio descriptivo de estas variables se describe a continuación según el tiempo quirúrgico en el que se han determinado en las siguientes tablas:

T0	Media	LimInf	LimSup	Mediana	DT	Mín	Máx	RI
<b>Hemodinámicas</b>								
TAM 0	91,62	88,25	95,00	91,25	14,57	11,00	142,00	9,00
PVC 0	8,08	7,51	8,65	9,00	2,45	4,00	13,00	5,00
Pr Per Renal 0	77,97	75,37	80,58	76,50	11,25	56,50	127,00	10,58
Pr Filt Glom 0	62,96	60,35	65,57	61,50	11,27	41,50	112,00	10,58
<b>Bioquímicas</b>								
NT-proBNP 0	58,90	43,33	74,47	34,85	67,20	4,10	316,10	44,80
Aldosterona 0	213,15	182,31	244,00	193,64	133,14	6,30	513,40	181,34
Ald/BNP 0	7,78	5,94	9,62	6,38	7,94	0,21	51,24	8,69
Sodio 0	139,04	138,45	139,63	139,00	2,56	135,00	144,00	4,00
Creatinina 0	0,66	0,62	0,70	0,68	0,16	0,33	0,93	0,24
Urea 0	26,62	24,42	28,82	25,50	9,48	7,00	53,00	11,00
Troponina 0	0,01	0,00	0,01	0,00	0,01	0,00	0,03	0,01
CKMB 0	2,15	1,80	2,50	1,60	1,52	0,50	5,70	2,25
Mioglobina 0	28,35	25,38	31,33	25,60	12,84	9,20	83,40	15,15

Tabla 16: Estadísticos descriptivos variables hemodinámicas, respiratorias y bioquímicas en T0.

T1	Media	LimInf	LimSup	Mediana	DT	Mín	Máx	RI
<b>Hemodinámicas</b>								
TAM 1	68,34	65,75	70,94	66,00	11,18	32,00	96,00	12,00
PVC 1	10,61	7,73	13,50	10,00	12,45	4,00	14,00	4,00
GTAPm 1	6,55	3,71	9,39	5,67	12,27	-1,00	108,00	4,25
Pr Per Renal 1	52,78	50,31	55,25	50,83	10,65	16,66	81,00	10,64
Pr Filt Glom 1	38,19	35,62	40,75	36,00	11,07	1,66	66,00	11,66
<b>Respiratorias</b>								
PTIm 1	4,06	3,72	4,41	3,00	1,48	2,00	8,00	2,00
<b>Bioquímicas</b>								
NT-proBNP 1	49,62	38,18	61,06	31,90	49,39	4,10	236,70	42,60
Aldosterona 1	207,08	181,35	232,82	197,42	111,08	10,50	414,49	200,64
Ald/BNP 1	8,27	6,45	10,10	6,51	7,88	0,10	38,67	9,97
EFNa <sup>+</sup> 1	0,65	0,58	0,71	0,59	0,28	0,25	1,93	0,33

Tabla 17: Estadísticos descriptivos variables hemodinámicas, respiratorias y bioquímicas en T1.

T2	Media	LimInf	LimSup	Mediana	DT	Mín	Máx	RI
<b>Hemodinámicas</b>								
TAM 2	82,09	79,61	84,58	82,24	10,73	59,60	105,70	15,40
PVC 2	19,26	18,44	20,07	19,00	3,52	9,30	26,00	4,40
GTAPm 2	13,09	12,36	13,83	13,00	3,15	4,30	19,42	3,90
Pr Perf Renal 2	67,50	64,90	70,09	67,69	11,20	44,60	94,87	15,48
Pr Filtr Glom 2	52,03	49,54	54,52	52,24	10,75	29,60	75,70	15,43
<b>Respiratorias</b>								
PTIm 2	6,16	5,75	6,58	5,00	1,78	4,00	11,00	2,00
<b>Bioquímicas</b>								
NT-proBNP 2	63,70	45,23	82,16	35,60	79,68	4,30	385,90	53,30
Aldosterona 2	415,50	367,16	463,85	392,07	208,66	58,00	850,40	319,72
Ald/BNP 2	16,24	12,12	20,37	11,34	17,80	1,01	117,20	19,85

Tabla 18: Estadísticos descriptivos variables hemodinámicas, respiratorias y bioquímicas en T2.

T3	Media	LimInf	LimSup	Mediana	DT	Mín	Máx	RI
<b>Hemodinámicas</b>								
TAM 3	71,71	68,84	74,58	70,45	12,39	47,66	104,60	13,63
PVC 3	11,29	10,50	12,07	12,00	3,38	4,66	22,00	4,93
GTAPm 3	6,71	5,99	7,42	6,17	3,09	1,00	17,00	4,85
Pr Per. Renal 3	56,71	53,84	59,58	55,45	12,39	32,66	89,60	13,63
Pr Filt Glom 3	41,70	38,83	44,57	40,45	12,39	17,66	74,60	13,63
<b>Respiratorias</b>								
PTIm 3	4,58	4,20	4,95	4,00	1,62	3,00	9,00	2,00
<b>Bioquímicas</b>								
NT-proBNP 3	53,17	42,24	64,10	38,35	47,18	4,30	253,10	52,00
Aldosterona 3	431,19	388,53	473,86	413,02	184,15	87,00	1000,21	192,44
Ald/BNP 3	16,44	11,60	21,29	10,37	20,90	1,79	138,40	15,79

Tabla 19: Estadísticos descriptivos variables hemodinámicas, respiratorias y bioquímicas en T3.

T4	Media	LimInf	LimSup	Mediana	DT	Mín	Máx	RI
<b>Hemodinámicas</b>								
TAM 4	100,92	97,70	104,14	100,25	13,90	58,00	140,00	9,80
PVC 4	9,36	8,85	9,87	10,00	2,21	4,00	17,00	2,00
Pr Per Renal 4	85,92	82,70	89,14	85,25	13,90	43,00	125,00	9,75
Pr Filt Glom 4	70,92	67,70	74,14	70,25	13,90	28,00	110,00	9,75
<b>Bioquímicas</b>								
NT-proBNP 4	51,96	41,38	62,54	33,50	45,67	4,80	217,60	49,30
Aldosterona 4	339,26	292,58	385,94	348,13	201,47	12,16	992,79	190,38
Ald/BNP 4	11,55	8,80	14,30	9,39	11,87	0,10	81,56	11,95
EFNa <sup>+</sup> 4	0,16	0,08	0,24	0,07	0,34	0,01	2,73	0,15

Tabla 20: Estadísticos descriptivos variables hemodinámicas, respiratorias y bioquímicas en T4.

## VI. 1.5 RESULTADOS DE CADA VARIABLE EN LOS DISTINTOS TIEMPOS QUIRÚRGICOS

A continuación se comparan todas las variables analizadas en cada tiempo quirúrgico, para establecer las posibles diferencias significativas existentes entre los tiempos.

### VARIABLES HEMODINÁMICAS

\***TAM**: En cuanto a la TAM existen diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,005$ ) en todos los tiempos salvo entre T1-T3 (ver tabla 21 y figura 4).

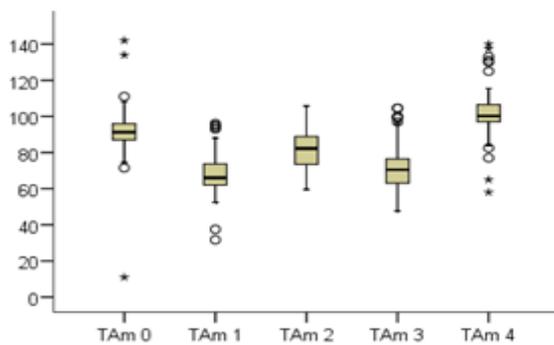


Figura 4: TAM en los diferentes tiempos

\* / ° : Valores extremos de la variable

TAM	T0	T1	T2	T3
T1	p<0,001	--	--	--
T2	p<0,001	p<0,001	--	--
T3	p<0,001	p=0,010	p<0,001	--
T4	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Tabla 21: Valores significativos con p<0,005

\* **PVC:** En la PVC también se observaron diferencias estadísticamente significativas (p<0,005) en todos los tiempos, salvo entre T1-T4 (ver tabla 22 y figura 5).

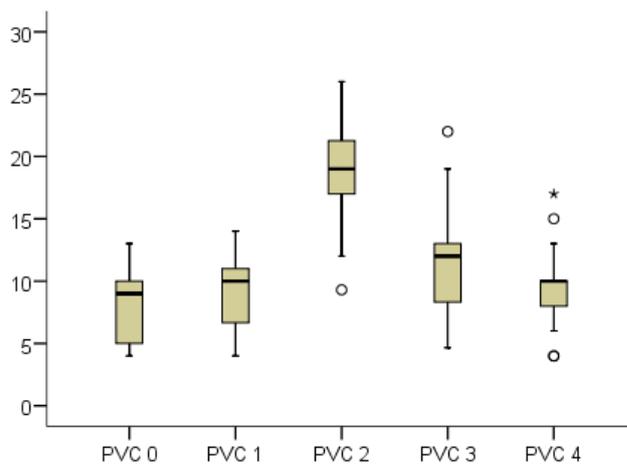


Figura 5: PVC en los diferentes tiempos.

PVC	T0	T1	T2	T3
T1	p<0,001	--	--	--
T2	p<0,001	p<0,001	--	--
T3	p<0,001	p<0,001	p<0,001	--
T4	p<0,001	p=0,498	p<0,001	p<0,001

Tabla 22: Valores significativos con p<0,005.

\* **GTAPm:** En la siguiente variable analizada GTAPm se observan diferencias estadísticamente significativas (p<0,017) en todos los tiempos, estando los tiempos T1-T3 en el límite de la significación (ver tabla 23 y figura 6).

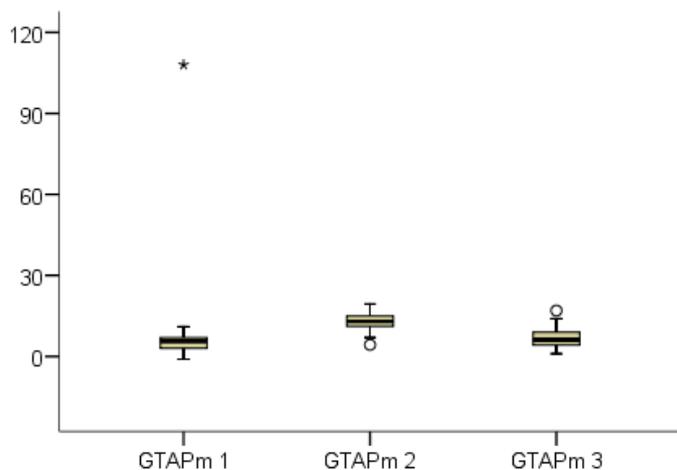


Figura 6: GTAPm en los diferentes tiempos.

GTAPm	T1	T2	T3
T2	p<0,001	--	--
T3	p=0,002	p<0,001	--

Tabla 23: Valores significativos con p<0,017.

\* **PRESIÓN DE PERFUSIÓN RENAL:** En la presión de perfusión renal también se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p<0,005$ ) en todos los tiempos (ver tabla 24 y figura 7).

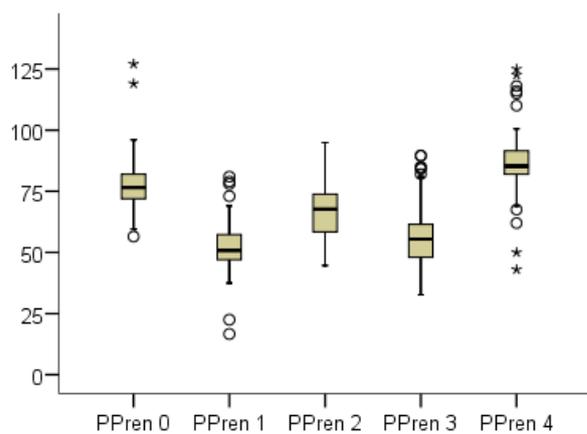


Figura 7: Presión de perfusión renal en los diferentes tiempos.

PPrenal	T0	T1	T2	T3
T1	p<0,001	--	--	--
T2	p<0,001	p<0,001	--	--
T3	p<0,001	p=0,005	p<0,001	--
T4	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Tabla 24: Valores significativos con p<0,005.

\* **PRESIÓN DE FILTRACIÓN GLOMERULAR:** En la presión de filtración glomerular también se observaron diferencias estadísticamente significativas (p<0,005) en todos los tiempos (ver tabla 25 y figura 8).

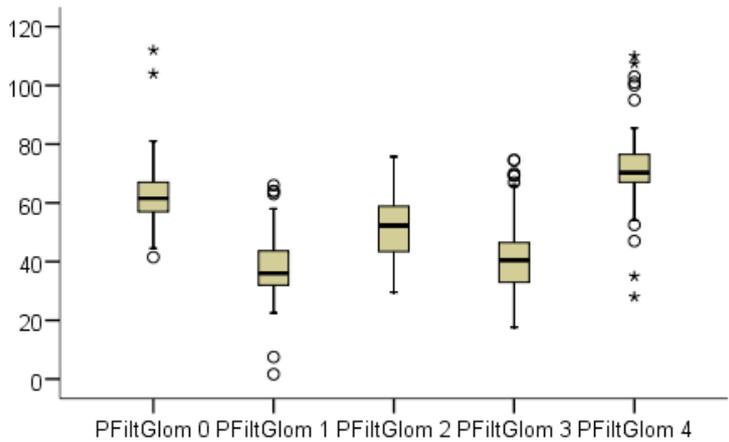


Figura 8: Presión de filtración glomerular en los diferentes tiempos.

PFiltr Glom	T0	T1	T2	T3
T1	p<0,001	--	--	--
T2	p<0,001	p<0,001	--	--
T3	p<0,001	p=0,014	p<0,001	--
T4	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Tabla 25: Valores significativos con p<0,005.

## VARIABLES RESPIRATORIAS

\* **PITm**: En la PITm existen diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,017$ ) entre todos los tiempos quirúrgicos, por lo que influirían todas las medidas aplicadas en nuestro estudio (ver tabla 26 y figura 9).

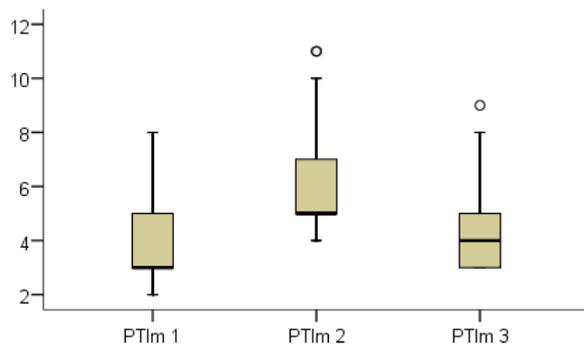


Figura 9: PITm en los diferentes tiempos.

PITm	T1	T2	T3
T2	$p < 0,001$	--	--
T3	$p < 0,001$	$p < 0,001$	--

Tabla 26: Valores significativos con  $p < 0,017$ .

## VARIABLES BIOQUÍMICAS

\* **NT-PROBNP**: En la variable NT-proBNP se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,005$ ) entre T0-T1, T1-T3 y T1-T4 (ver tabla 27 y figura 10).

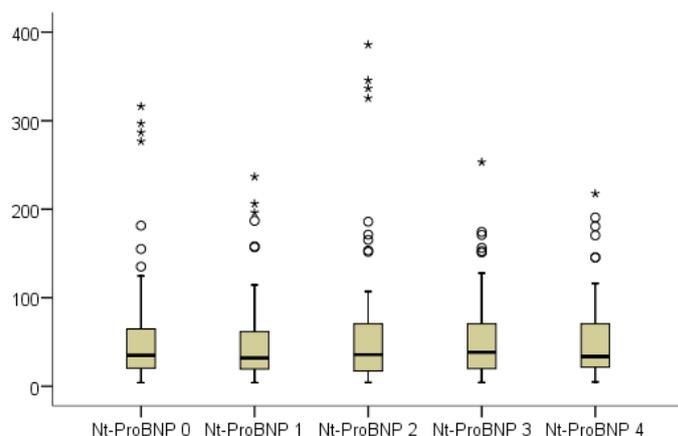


Figura 10: NT-ProBNP en los diferentes tiempos.

Nt-ProBNP	T0	T1	T2	T3
T1	p=0,001	--	--	--
T2	p=0,783	p=0,112	--	--
T3	p=0,996	p<0,001	p=0,011	--
T4	p=0,226	p=0,004	p=0,035	p=0,475

Tabla 27: Valores significativos con  $p < 0,005$ .

**\*ALDOSTERONA:** En cuanto a la aldosterona se observan diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,005$ ) entre todos los tiempos salvo entre T0-T1, T1-T4 y T2-T3 (ver tabla 28 y figura 11).

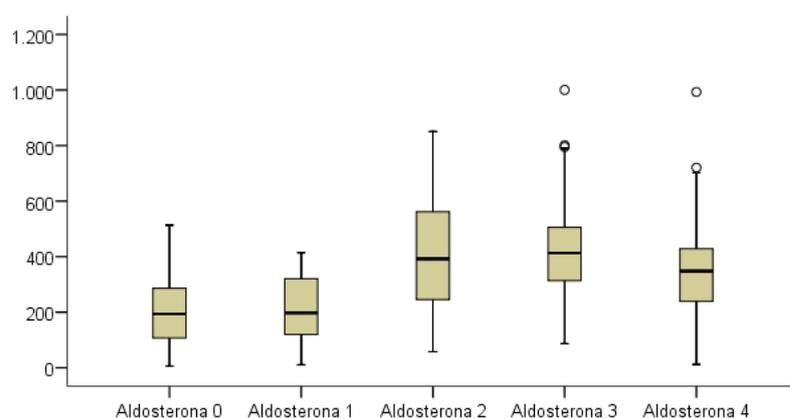


Figura 11: Aldosterona en los diferentes tiempos.

Aldosterona	T0	T1	T2	T3
T1	p=0,246	--	--	--
T2	p<0,001	p<0,001	--	--
T3	p<0,001	p<0,001	p=0,537	--
T4	p<0,001	p=0,575	p<0,001	p<0,001

Tabla 28: Valores significativos con p<0,005.

\* **ALD/BNP**: En la relación ALD/BNP se observaron también diferencias significativas (p<0,005) en todos los tiempos salvo entre T0-T1 y T2-T3 (ver tabla 29 y figura 12).

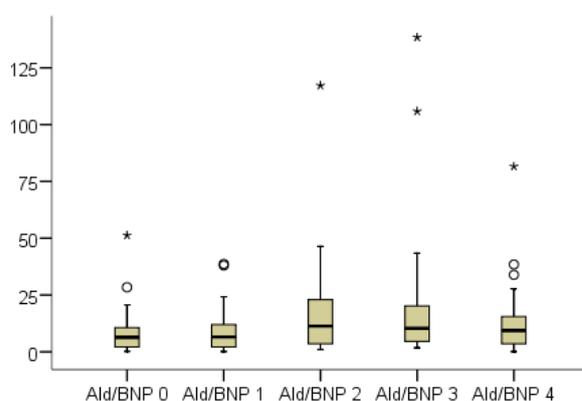


Figura 12: Ratio Aldosterona/NT-ProBNP en los diferentes tiempos

Ald/BNP	T0	T1	T2	T3
T1	p=0,649	--	--	--
T2	p<0,001	p<0,001	--	--
T3	p<0,001	p<0,001	p=0,191	--
T4	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p=0,002

Tabla 29: Valores significativos con p<0,005.

\* **EFNa<sup>+</sup>**: En cuanto a la EFNa<sup>+</sup> se observan diferencia estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) en los tiempos medidos en esta variable, es decir entre T1-T4 (ver tabla 30 y figura 13).

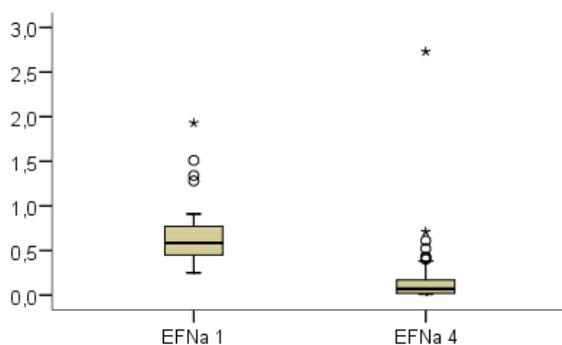


Figura 13: EFNa<sup>+</sup> en los diferentes tiempos.

EFNA	T1
T4	0,001

Tabla 30: Valores significativos con  $p < 0,05$ .

Como síntesis, en todas las variables hemodinámicas y respiratorias estudiadas (TAM, PVC, GTAPm, presión perfusión renal, presión de filtración glomerular y PITm) se encuentran diferencias estadísticamente significativas en todos los tiempos anestésico-quirúrgicos establecidos salvo entre T1 y T3, por lo que en todas ellas el establecimiento de la VM, neumoperitoneo y posición de Trendelemburg va a tener una influencia importante. No se observan estos cambios ante la retirada del neumoperitoneo y Trendelemburg, manteniendo la VM. Finalmente, el cese de todas las maniobras aplicadas, vuelve a tener diferencias significativas en las variables y en su recuperación a los niveles basales.

A nivel bioquímico, en el NT-proBNP, se observan diferencias significativas en los valores ante el establecimiento de la VM pero no ocurre lo mismo ante el neumoperitoneo y posición de Trendelemburg. Sin embargo, en la aldosterona la mayor respuesta significativa se da cuando se establece el neumoperitoneo combinado con la

posición de Trendelemburg, no observándose cambios significativos con el establecimiento de la VM.

## VI. 2 ESTUDIO ENTRE GRUPOS

### VI. 2.1 GENERALIDADES

Los dos grupos establecidos se establecieron en base a la EFNa<sup>+</sup> en el tiempo T4, diferenciándose entre Grupo A: EFNa<sup>+</sup> en T4 $\geq$ 1% con un número total de 32 pacientes (n=32) y Grupo B: EFNa<sup>+</sup> en T4<1%, con 42 pacientes (n=42).

### VI. 2.2 VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

Los grupos A y B fueron homogéneos en cuanto a las variables demográficas recogidas (valores p de 0,350, 0,802, 0,282 y 0,857 en edad, peso, talla e IMC respectivamente).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la edad, peso y talla entre los dos grupos. Tampoco hubo diferencias entre el grupo y el tipo de ASA de forma que 35 (54,7%) de los ASA I pertenecían al grupo B por 7 (70,0%) de los ASA II, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p=0,363) (ver tabla 31 y figura 14).

	Edad		Peso (Kg)		Talla (cm)		IMC	
	Grupo A	Grupo B	Grupo A	Grupo B	Grupo A	Grupo B	Grupo A	Grupo B
Media	36,81	33,57	64,38	65,81	164,38	166,26	23,87	23,76
Lím Inf	33,14	31,12	61,06	62,12	162,51	164,78	22,59	22,57
Lím Sup	40,48	36,02	67,69	69,50	166,24	167,74	25,15	24,96
Mediana	33,50	33,00	63,00	63,50	164,50	165,00	22,23	23,08
DT	10,18	7,86	9,20	11,84	5,18	4,75	3,54	3,83
Mín	23,00	19,00	52,00	48,00	151,00	156,00	19,47	17,30
Máx	64,00	51,00	83,00	91,00	175,00	178,00	30,09	30,85
RI	14,00	12,00	13,00	18,00	6,00	6,00	7,00	6,44
Valor p	p=0,350		p=0,802		p=0,282		p=0,857	

Tabla 31: Estadísticos de variables demográficas por grupo.

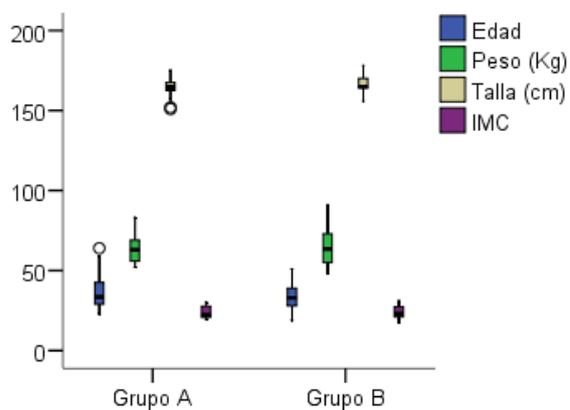


Figura 14: Variables demográficas por grupo.

### VI.2.3 VARIABLES SEGÚN LA DURACIÓN DEL TIEMPO QUIRÚRGICO

En cuanto a la duración del tiempo quirúrgico, se presenta en la siguiente tabla los estadísticos correspondientes, no observándose diferencias significativas entre los dos grupos (ver tabla 32 y figura 15).

	Tiempo neumo		Tiempo IQ	
	Grupo A	Grupo B	Grupo A	Grupo B
Media	44,06	42,62	77,81	75,48
Lím Inf	39,96	37,49	71,74	69,07
Lím Sup	48,17	47,75	83,89	81,88
Mediana	42,5	40	80	72,5
DT	11,39	16,463	16,845	20,565
Mín	25	20	45	40
Máx	70	80	115	120
RI	19	26	23	28
Valor p	p=0,475		p=0,386	

Tabla 32: Estadísticos de tiempo neumoperitoneo y tiempo quirúrgico por grupo.

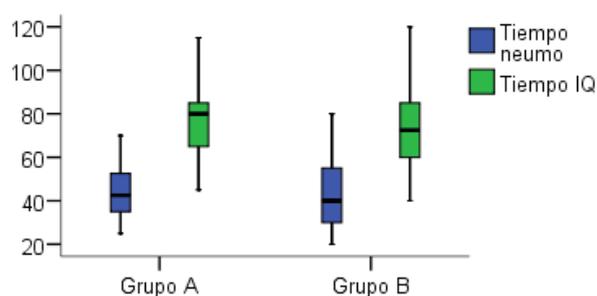


Figura 15: Variables tiempo neumoperitoneo y tiempo quirúrgico por grupo.

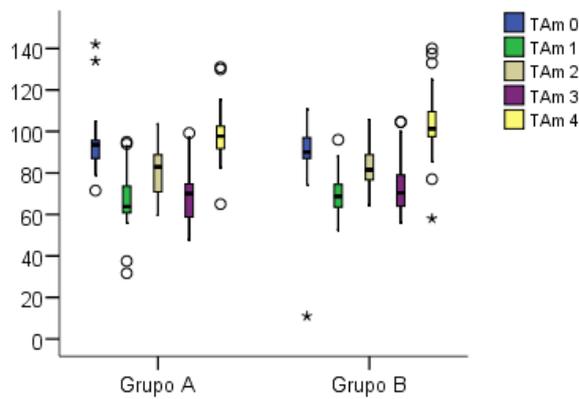
## VI. 2.4 VARIABLES HEMODINÁMICAS, RESPIRATORIAS Y BIOQUÍMICAS

### VARIABLES HEMODINÁMICAS

\* **TAM:** No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre las diversas tomas de TAM (en los diferentes momentos) y el grupo al que pertenecen, excepto en la TAM en el momento T4 ( $p=0,028$ ), siendo los valores medios de TAM mayores en el grupo B (ver tabla 33 y figura 16).

	TAm 0		TAm 1		TAm 2		TAm 3		TAm 4	
	Gr.A	Gr.B	Gr.A	Gr.B	Gr.A	Gr.B	Gr.A	Gr.B	Gr.A	Gr.B
Media	93,93	89,87	66,61	69,67	81,61	82,46	69,40	73,47	98,17	103,01
Lím Inf	88,97	85,16	61,84	66,77	77,35	79,35	65,16	69,51	93,56	98,50
Lím Sup	98,88	94,57	71,38	72,56	85,87	85,56	73,65	77,42	102,79	107,52
Mediana	93,50	90,00	63,83	68,75	82,89	81,55	70,08	70,45	97,71	101,25
DT	13,75	15,10	13,22	9,29	11,81	9,96	11,77	12,69	12,80	14,48
Mín	72,00	11,00	32,00	53,00	59,60	64,30	47,66	56,00	65,00	58,00
Máx	142,00	111,00	95,00	96,00	103,60	105,70	99,20	104,60	131,00	140,00
RI	9,00	11,00	13,00	12,00	18,10	12,90	16,19	15,63	11,60	12,10
Valor p	p=0,627		p=0,185		p=0,785		p=0,190		p=0,028	

Tabla 33: Estadísticos TAM en los distintos tiempos por grupo.



16: TAM en los distintos tiempos por grupo.

\* **PVC:** Sólo hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,049$ ) en los valores de PVC en el momento 3 entre el grupo A y B, siendo los valores de PVC mayores en el grupo B (ver tabla 34 y figura 17).

	PVC 0		PVC 1		PVC 2		PVC 3		PVC 4	
	Gr.A	Gr.B								
Media	7,69	8,38	8,65	9,73	18,64	19,73	10,32	12,02	8,86	9,74
Lím Inf	6,78	7,64	7,65	8,98	17,35	18,65	9,19	10,96	8,14	9,02
Lím Sup	8,59	9,13	9,65	10,47	19,93	20,80	11,44	13,09	9,59	10,45
Mediana	8,00	9,00	9,00	10,00	18,60	19,57	10,00	12,00	9,00	10,00
DT	2,51	2,39	2,76	2,40	3,58	3,45	3,11	3,43	2,02	2,30
Mín	4,00	4,00	4,00	5,00	9,30	12,00	4,66	6,00	4,00	4,00
Máx	12,00	13,00	14,00	14,00	25,00	26,00	16,33	22,00	13,00	17,00
RI	5,00	4,00	5,00	2,00	4,10	6,00	5,00	4,25	3,00	2,00
Valor p	p=0,287		p=0,109		p=0,253		p=0,049		p=0,079	

Tabla 34: Estadísticos PVC en los distintos tiempos por grupo.

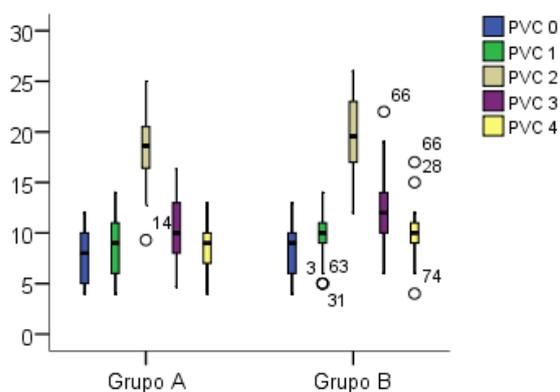


Figura 17: PVC en los distintos tiempos por grupo.

\* **GTAPm:** No se observaron diferencias significativas en el GTAPm entre los dos grupos (ver tabla 35 y figura 18).

	GTAPm 1		GTAPm 2		GTAPm 3	
	Grupo A	Grupo B	Grupo A	Grupo B	Grupo A	Grupo B
Media	4,98	5,36	12,83	13,30	6,20	7,10
Lím Inf	3,88	4,56	11,57	12,39	5,24	6,05
Lím Sup	6,08	6,16	14,09	14,20	7,15	8,15
Mediana	4,50	6,00	13,25	13,00	6,00	7,00
DT	3,06	2,56	3,49	2,90	2,66	3,37
Mín	-1,00	0,00	4,30	7,00	1,66	1,00
Máx	11,00	11,00	19,42	19,00	11,33	17,00
RI	5,25	4,25	5,11	4,22	4,25	4,25
Valor p	p=0,517		p=0,686		p=0,354	

Tabla 35: Estadísticos GTAPm en los distintos tiempos por grupo.

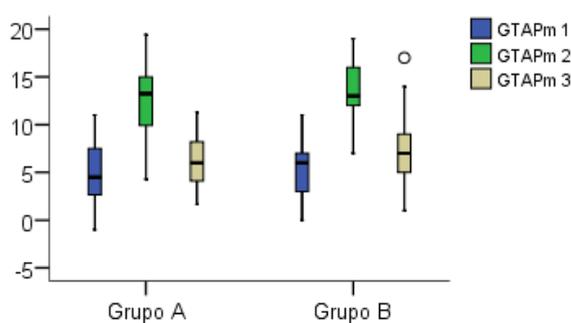


Figura 18: GTAPm en los distintos tiempos por grupo.

\* **PRESIÓN DE PERFUSIÓN RENAL:** Sólo hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,028$ ) en los valores de presión de perfusión renal en el momento 4 entre el grupo A y B, siendo los valores de presión de perfusión mayores en el grupo B (ver tabla 36 y figura 19).

	PPrenal 0		PPrenal 1		PPrenal 2		PPrenal 3		PPrenal 4	
	Gr.A	Gr.B								
Media	78,93	77,25	50,63	54,41	67,55	67,46	54,40	58,47	83,17	88,01
Lím Inf	73,97	74,44	46,24	51,56	62,93	64,35	50,16	54,51	78,56	83,50
Lím Sup	83,88	80,06	55,02	57,26	72,17	70,56	58,65	62,42	87,79	92,52
Mediana	78,50	75,50	48,83	53,75	68,75	66,55	55,08	55,45	82,71	86,25
DT	13,75	9,02	12,17	9,15	12,82	9,96	11,77	12,69	12,80	14,48
Mín	56,50	59,50	16,66	37,50	44,60	49,33	32,66	41,00	50,00	43,00
Máx	127,00	96,00	79,00	81,00	94,87	90,70	84,20	89,60	116,00	125,00
RI	8,88	12,50	12,37	9,47	21,54	12,90	16,19	15,63	11,63	12,13
Valor p	p=0,874		p=0,124		p=0,983		p=0,190		p=0,028	

Tabla 36: Estadísticos de presión de perfusión renal en los distintos tiempos por grupo.

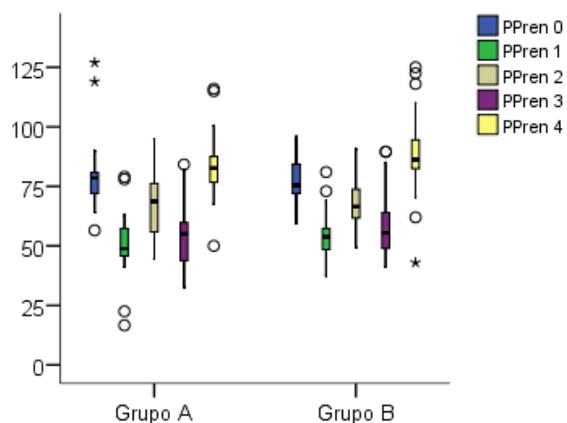


Figura 19: Presión de perfusión renal en los distintos tiempos por grupo.

\* **PRESIÓN DE FILTRACIÓN GLOMERULAR:** Sólo hubo diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,028$ ) en los valores de presión de perfusión renal en el momento 4 entre el grupo A y B, siendo los valores de presión de perfusión mayores en el grupo B (ver tabla 37 y figura 20).

	PFilGlom 0		PFilGlom 1		PFilGlom 2		PFilGlom 3		PFilGlom 4	
	Gr.A	Gr.B								
Media	63,90	62,25	35,64	40,13	51,61	52,35	39,39	43,45	68,17	73,01
Lím Inf	58,93	59,44	31,25	37,05	47,35	49,24	35,14	39,50	63,56	68,50
Lím Sup	68,86	65,06	40,03	43,20	55,87	55,47	43,64	47,41	72,79	77,52
Mediana	63,50	60,50	33,83	39,00	52,89	51,55	40,08	40,45	67,71	71,25
DT	13,78	9,02	12,17	9,86	11,81	10,00	11,78	12,69	12,80	14,48
Mín	41,50	44,50	1,66	22,50	29,60	34,33	17,66	26,00	35,00	28,00
Máx	112,00	81,00	64,00	66,00	73,55	75,70	69,20	74,60	101,00	110,00
RI	8,88	12,50	12,37	11,58	18,14	12,90	16,19	15,63	11,63	12,13
Valor p	p=0,891		p=0,090		p=0,810		p=0,192		p=0,028	

Tabla 37: Estadísticos de presión de filtración glomerular en los distintos tiempos por grupo.

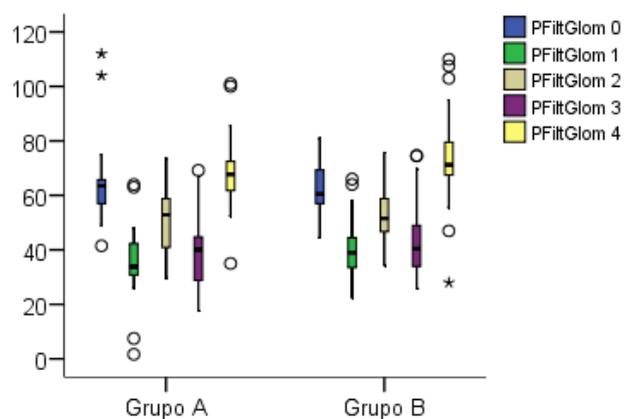


Figura 20: Presión de filtración glomerular en los distintos tiempos por grupo.

## VARIABLES RESPIRATORIAS

\* **PITm**: No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre cada una de las PITm en ambos grupos (ver tabla 38 y figura 21).

	PITm 1		PITm 2		PITm 3	
	Grupo A	Grupo B	Grupo A	Grupo B	Grupo A	Grupo B
Media	3,67	4,36	5,81	6,43	4,12	4,93
Lím Inf	3,27	3,85	5,26	5,83	3,64	4,38
Lím Sup	4,08	4,88	6,37	7,03	4,59	5,48
Mediana	3,00	4,00	5,00	6,00	4,00	4,00
DT	1,12	1,66	1,53	1,93	1,32	1,76
Mín	2,00	2,00	4,00	4,00	3,00	3,00
Máx	7,00	8,00	10,00	11,00	8,00	9,00
RI	1,00	3,00	2,00	3,00	1,00	3,00
Valor p	p=0,132		p=0,204		p=0,050	

Tabla 38: Estadísticos PITm en los distintos tiempos por grupo.

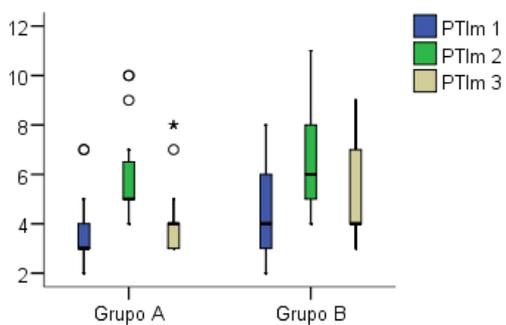


Figura 21: PITm en los distintos tiempos por grupo.

## VARIABLES BIOQUÍMICAS

\* **NT-proBNP:** En cuanto al NT-proBNP no se observaron diferencias entre los dos grupos A y B (ver tabla 39 y figura 22).

	NT-ProBNP 0		NT-ProBNP 1		NT-ProBNP 2		NT-ProBNP 3		NT-ProBNP 4	
	Gr.A	Gr.B								
Media	75,10	46,56	60,81	41,09	83,07	48,93	60,68	47,45	61,64	44,58
Lím Inf	46,18	30,03	40,16	28,29	48,75	29,38	43,04	33,25	43,07	32,21
Lím Sup	104,02	63,09	81,47	53,90	117,40	68,48	78,32	61,64	80,22	56,96
Mediana	44,00	28,80	35,50	26,55	51,05	34,05	48,87	36,60	45,40	30,40
DT	80,21	53,05	57,29	41,09	95,20	62,74	48,93	45,56	51,52	39,71
Mín	4,10	4,20	4,90	4,10	4,90	4,30	4,40	4,30	4,80	4,90
Máx	296,80	316,10	206,20	236,70	345,70	385,90	174,30	253,10	190,60	217,60
RI	51,10	30,10	45,20	32,00	55,20	43,00	50,20	39,20	50,50	34,80
Valor p	p=0,061		p=0,119		p=0,112		p=0,166		p=0,154	

Tabla 39: Estadísticos NT-ProBNP en los distintos tiempos por grupo.

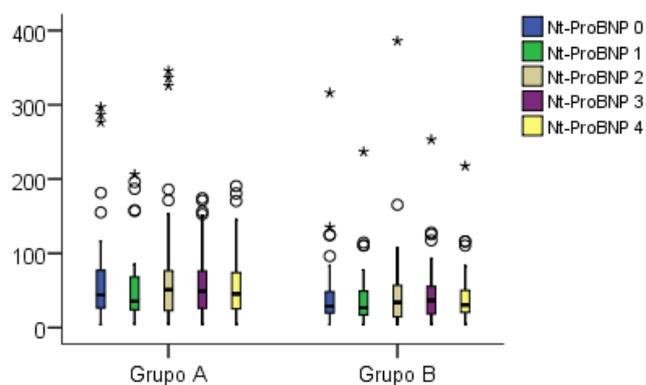


Figura 22: NT-ProBNP en los distintos tiempos por grupo.

\* **ALDOSTERONA:** Se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,049$ ) en los valores de Aldosterona solamente en el momento en el momento 4 entre el grupo A y B, siendo los valores de Aldosterona mayores en el grupo A (ver tabla 40 y figura 23).

	Aldos 0		Aldos 1		Aldos 2		Aldos 3		Aldos 4	
	Gr.A	Gr.B								
Media	240,20	192,54	223,06	194,91	428,13	405,88	448,16	418,26	429,30	270,66
Lím Inf	189,95	153,29	186,53	158,23	344,18	346,51	368,46	370,97	356,42	216,48
Lím Sup	290,45	231,79	259,59	231,59	512,08	465,26	527,87	465,55	502,18	324,84
Mediana	205,74	157,85	191,80	205,13	398,08	392,07	401,81	417,29	388,67	289,58
DT	139,38	125,96	101,31	117,71	232,86	190,54	221,08	151,75	202,14	173,87
Mín	6,30	18,04	10,50	11,47	58,00	84,10	172,66	87,00	25,35	12,16
Máx	513,40	466,39	414,49	397,20	850,40	845,74	1000,21	789,15	992,79	701,83
RI	213,14	195,45	185,97	218,14	347,88	265,58	274,39	171,37	217,82	280,51
Valor p	p=0,094		p=0,194		p=0,926		p=0,810		p=0,002	

Tabla 40: Estadísticos Aldosterona en los distintos tiempos por grupo.

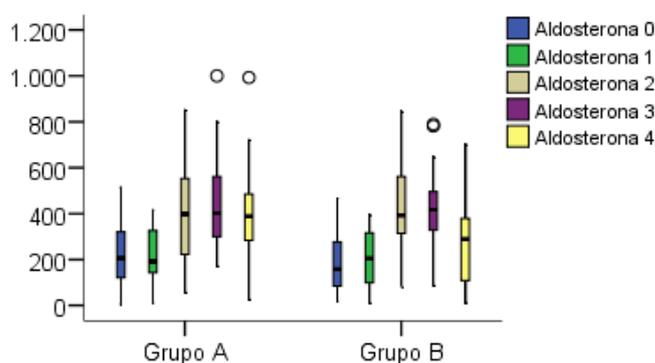


Figura 23: Aldosterona en los distintos tiempos por grupo.

\* **ALD/BNP:** La relación Ald/proBNP tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (ver tabla 41 y figura 24).

	Ald/ProBNP 0		Ald/ProBNP 1		Ald/ProBNP 2		Ald/ProBNP 3		Ald/ProBNP 4	
	Gr.A	Gr.B	Gr.A	Gr.B	Gr.A	Gr.B	Gr.A	Gr.B	Gr.A	Gr.B
Media	8,78	7,02	8,84	7,84	16,24	16,25	15,54	17,13	14,17	9,55
Lím Inf	5,10	5,26	5,36	5,88	7,93	12,28	8,27	10,38	8,62	7,09
Lím Sup	12,46	8,79	12,32	9,80	24,54	20,22	22,82	23,88	19,73	12,00
Mediana	4,75	6,58	5,04	6,79	6,42	12,57	8,36	11,25	10,29	9,39
DT	10,21	5,66	9,65	6,30	23,04	12,75	20,18	21,65	15,41	7,88
Mín	0,21	0,22	0,38	0,10	1,28	1,01	1,79	1,84	0,38	0,10
Máx	51,24	28,41	38,67	24,26	117,20	46,40	105,86	138,40	81,56	38,46
RI	14,53	6,32	11,60	8,57	22,05	17,29	13,63	17,67	15,88	10,91
Valor p	p=0,913		p=0,887		p=0,166		p=0,354		p=0,180	

Tabla 41: Estadísticos ratio aldosterona/NT-ProBNP en los distintos tiempos por grupo.

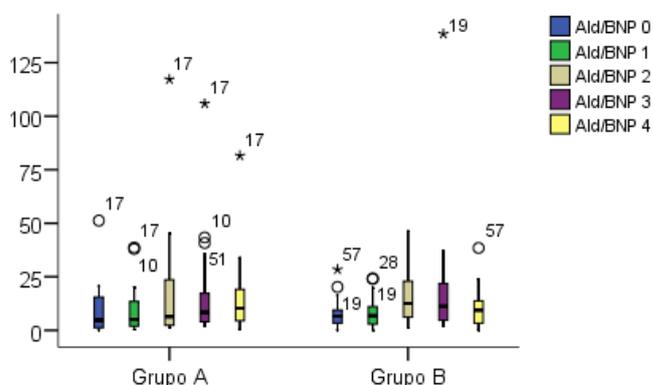


Figura 24: Ratio aldosterona/NT-ProBNP en los distintos tiempos por grupo.

\* **OTRAS VARIABLES BIOQUÍMICAS** El sodio no mostró diferencias significativas entre los dos grupos.

La creatinina, urea y CKMB mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, siendo en los tres casos lo valores mayores en el grupo B (ver tabla 42).

	Sodio		Creatinina		Urea		Troponina		CKMB		Mioglobina	
	Gr.A	Gr.B	Gr.A	Gr.B	Gr.A	Gr.B	Gr.A	Gr.B	Gr.A	Gr.B	Gr.A	Gr.B
Media	138,6	139,4	0,6	0,7	23,7	28,8	0,0	0,0	1,5	2,7	26,0	30,2
Lím Inf	137,8	138,5	0,6	0,7	20,6	25,9	0,0	0,0	1,2	2,1	21,0	26,5
Lím Sup	139,4	140,2	0,6	0,8	26,9	31,8	0,0	0,0	1,7	3,2	31,0	33,8
Mediana	138,5	139,5	0,6	0,7	22,0	27,0	0,0	0,0	1,4	2,1	23,2	30,0
DT	2,3	2,8	0,1	0,2	8,7	9,5	0,0	0,0	0,7	1,7	13,9	11,8
Mín	135,0	135,0	0,4	0,3	7,0	13,0	0,0	0,0	0,5	0,6	9,2	13,0
Máx	143,0	144,0	0,8	0,9	53,0	49,0	0,0	0,0	3,4	5,7	83,4	60,4
RI	3,0	4,0	0,2	0,2	8,0	15,0	0,0	0,0	1,3	3,6	12,3	21,0
Valor p	p=0,255		p=0,002		p=0,014		p=0,383		p=0,006		p=0,053	

Tabla 42: Estadísticos de variables bioquímicas por grupo.

NOTA: Estas 6 variables se midieron en T0.

## VI.2.5 CAMBIOS PORCENTUALES EN LAS VARIABLES

A continuación, se presenta una tabla resumen de las diferencias porcentuales medias entre un tiempo y el siguiente para cada una de las variables hemodinámicas y bioquímicas, así como las figuras representativas (ver tabla 43).

		Diferencia T0-T1	Diferencia T1-T2	Diferencia T2-T3	Diferencia T3-T4
TAM	Grupo A	-28,2%	27,9%	-13,8%	44,2%
	Grupo B	-10,5%	19,3%	-10,8%	42,2%
PITm	Grupo A		63,7%	-29,3%	
	Grupo B		54,5%	-23,9%	
PVC	Grupo A	14,1%	133,3%	-43,8%	-10,6%
	Grupo B	19,9%	113,6%	-38,3%	-16,5%
P Perfusión renal	Grupo A	-34,9%	43,1%	-17,4%	58,0%
	Grupo B	-29,1%	25,6%	-13,2%	54,1%
P filtración glomerular	Grupo A	-43,1%	118,8%	-21,3%	85,5%
	Grupo B	-34,9%	34,9%	-16,3%	75,8%
Aldosterona	Grupo A	5,0%	111,4%	22,3%	1,7%
	Grupo B	18,2%	195,2%	41,5%	-19,9%
NT-proBNP	Grupo A	-10,0%	35,1%	-2,1%	4,0%
	Grupo B	-3,3%	16,4%	-11,9%	-1,9%
EFNa <sup>+</sup>	Grupo A	-48,6%			
	Grupo B	-94,3%			
GTAPm	Grupo A		89%	-49,7%	
	Grupo B		74%	-46,0%	
Ald/bnp	Grupo A	34,0%	84,5%	43,2%	6,5%
	Grupo B	34,6%	190,0%	30,8%	-17,4%

Tabla 43: Diferencias porcentuales medias entre cada tiempo.

NOTA: Las variables PITm y GTAPm sólo se midieron en T1, T2 y T3, ya que requieren de ventilación mecánica para su cálculo. Por ello el cambio porcentual se determina sólo a nivel de los tiempos T1-T2 y T2-T3. En la EFNA<sup>+</sup>, el cambio porcentual determinado es a nivel de T1-T4, tiempos en los que se mide, aunque se represente en la Tabla en T0-T1.

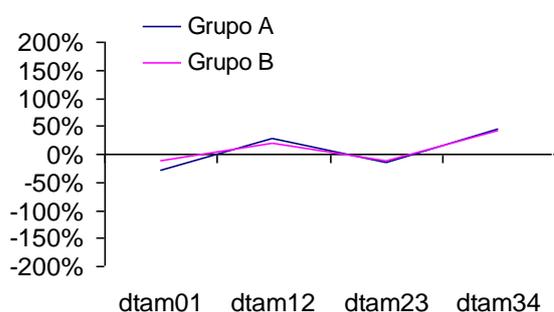


Figura 25: Diferencias porcentuales en TAM

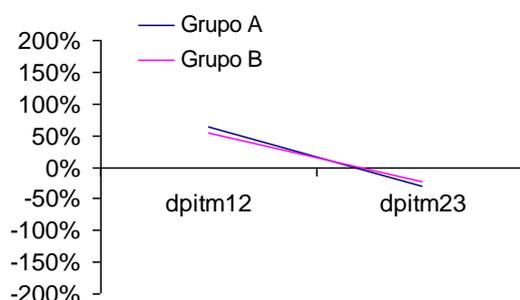


Figura 26: Diferencias porcentuales en PITm

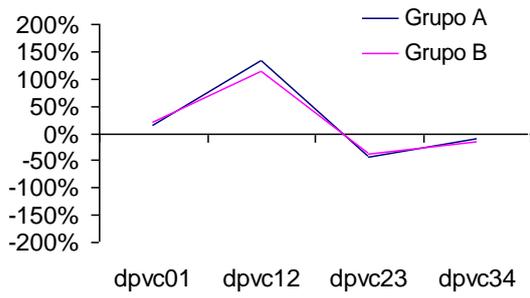


Figura 27: Diferencias porcentuales en PVC

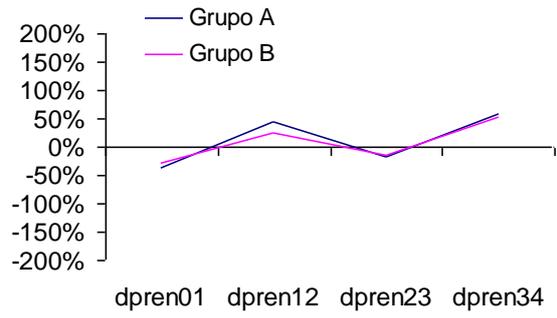


Figura 28: Diferencias porcentuales en Pp Renal

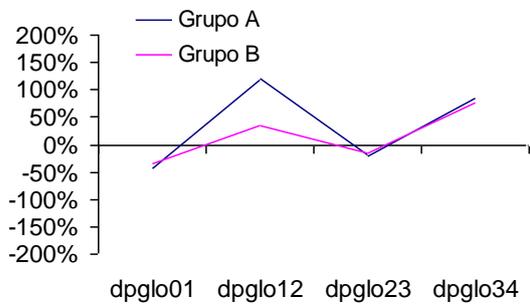


Figura 29: Diferencias porcentuales en Pf Glom

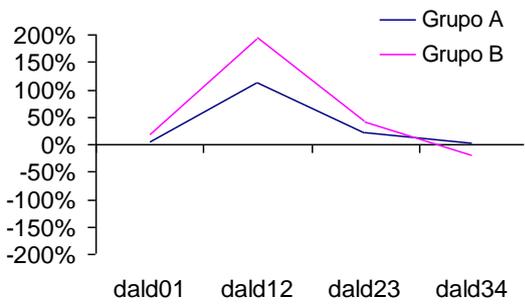


Figura 30: Diferencias porcentuales en aldosterona

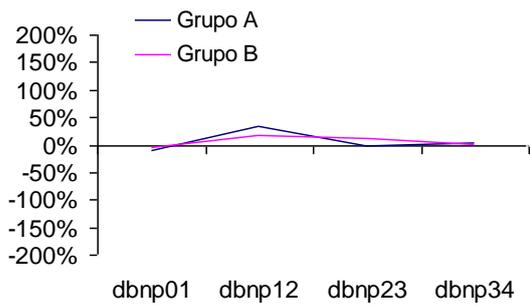


Figura 31: Diferencias porcentuales en NT-proBNP

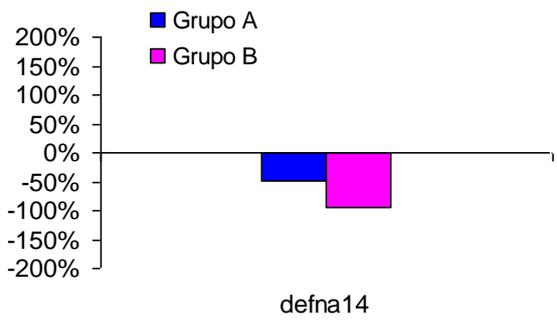


Figura 32: Diferencias porcentuales en EFNa+

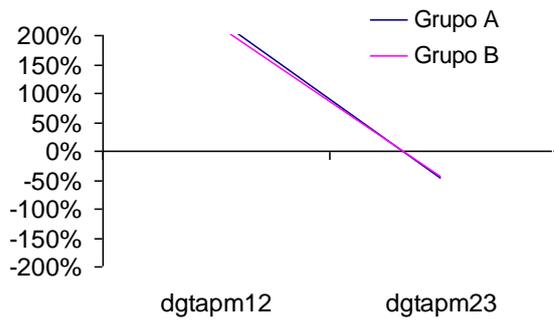


Figura 33: Diferencias porcentuales en GTAPm

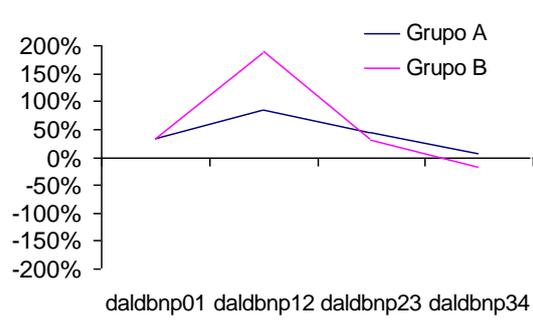


Figura 34: Diferencias porcentuales en Ald/BNP

En resumen, no se observan en general diferencias estadísticamente significativas a nivel de las variables estudiadas entre los dos grupos en los diferentes tiempos anestésico-quirúrgicos, aunque sí que se contemplan cambios significativos en general a nivel de T4, tras el cese de todas las maniobras, donde se observa una menor respuesta del grupo B (grupo con menor  $EFNa^+$  en orina), a todas las maniobras realizadas, aunque con mejor recuperación y retorno a los valores basales tras el establecimiento de VM, neumoperitoneo y posición de Trendelenburg, que el grupo A con  $EFNa^+ >1\%$ .

### VI.3 ESTUDIO INTRAGRUPPO

A continuación, se realiza el análisis de las distintas variables medidas en el estudio dentro de cada grupo según el correspondiente tiempo quirúrgico establecido, estableciendo así mismo el grado de significación estadística para cada variable según el tiempo medida dentro de cada grupo.

#### VARIABLES HEMODINÁMICAS

\* **TAM** (ver tabla 44): En cuanto a la TAM medida en el grupo A, se observa que existen diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,005$ ) en todos los tiempos salvo entre T0-T4 y T1-T3.

En cuanto a la TAM medida en el grupo B, vemos que existen diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,005$ ) en todos los tiempos salvo entre T1-T3.

Grupo	TAM	T0	T1	T2	T3
Grupo A	T1	$p < 0,001$	--	--	--
	T2	$p = 0,001$	$p < 0,001$	--	--
	T3	$p < 0,001$	$p = 0,270$	$p < 0,001$	--
	T4	$p = 0,021$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
Grupo B	T1	$p < 0,001$	--	--	--
	T2	$p < 0,001$	$p < 0,001$	--	--
	T3	$p < 0,001$	$p = 0,022$	$p < 0,001$	--
	T4	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Tabla 44: Valores significativos con  $p < 0,005$ .

\* **PVC** (ver tabla 45): En cuanto a la PVC medida en el grupo A, se observan diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,005$ ) en todos los tiempos salvo entre T0-T4; T1-T3 y T1-T4.

En cuanto a la PVC medida en el grupo B, se observan diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,005$ ) en todos los tiempos salvo entre T1-T4.

Grupo	PVC	T0	T1	T2	T3
Grupo A	T1	p<0,001	--	--	--
	T2	p<0,001	p<0,001	--	--
	T3	p=0,001	p=0,013	p<0,001	--
	T4	p=0,011	p=0,426	p<0,001	p=0,001
Grupo B	T1	p<0,001	--	--	--
	T2	p<0,001	p<0,001	--	--
	T3	p<0,001	p<0,001	p<0,001	--
	T4	p=0,001	p=0,843	p<0,001	p<0,001

Tabla 45: Valores significativos con p<0,005.

\* **GTAPm** (ver tabla 46): En cuanto al GTAPm medido en el grupo A, se observan diferencias estadísticamente significativas (p<0,05) en todos los tiempos salvo entre T1-T3.

En cuanto al GTAPm medido en el grupo B, se observan diferencias estadísticamente significativas (p<0,05) en todos los tiempos.

Grupo	GTAPm	T1	T2	T3
Grupo A	T2	p<0,001	--	--
	T3	p=0,057	p<0,001	--
Grupo B	T2	p<0,001	--	--
	T3	p=0,003	p<0,001	--

Tabla 46: Valores significativos con p<0,017

\* **PRESIÓN DE PERFUSIÓN RENAL** (ver tabla 47): En cuanto a la presión de perfusión renal medida en el grupo A, se observan diferencias estadísticamente significativas (p<0,005) en todos los tiempos salvo entre T1-T3, ocurriendo lo mismo en el grupo B.

Grupo	PPrenal	T0	T1	T2	T3
Grupo A	T1	p<0,001	--	--	--
	T2	p=0,001	p<0,001	--	--
	T3	p<0,001	p=0,178	p<0,001	--
	T4	p=0,021	p<0,001	p<0,001	p<0,001
Grupo B	T1	p<0,001	--	--	--
	T2	p<0,001	p<0,001	--	--
	T3	p<0,001	p=0,018	p<0,001	--
	T4	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p<0,001

Tabla 47: Valores significativos con p<0,005.

\* **PRESIÓN DE FILTRACIÓN GLOMERULAR** (ver tabla 48): En cuanto a la presión de filtración glomerular medida en el grupo A como en el grupo B, se observan diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,005$ ) en todos los tiempos salvo entre T1-T3.

Grupo	PFilGlom	T0	T1	T2	T3
Grupo A	T1	$p < 0,001$	--	--	--
	T2	$p = 0,001$	$p < 0,001$	--	--
	T3	$p < 0,001$	$p = 0,178$	$p < 0,001$	--
	T4	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$
Grupo B	T1	$p < 0,001$	--	--	--
	T2	$p < 0,001$	$p < 0,001$	--	--
	T3	$p < 0,001$	$p = 0,056$	$p < 0,001$	--
	T4	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

Tabla 48: Valores significativos con  $p < 0,005$ .

#### VARIABLES RESPIRATORIAS

\* **PITm** (ver tabla 49): En cuanto a la PITm medida en ambos grupos, se observan diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,017$ ) en todos los tiempos.

Grupo	PITm	T1	T2	T3
Grupo A	T2	$p < 0,001$	--	--
	T3	$p = 0,007$	$p < 0,001$	--
Grupo B	T2	$p < 0,001$	--	--
	T3	$p < 0,001$	$p < 0,001$	--

Tabla 49: Valores significativos con  $p < 0,017$ .

#### VARIABLES BIOQUÍMICAS

\* **ALDOSTERONA** (ver tabla 50): En cuanto a la ALDOSTERONA medida en el grupo A, se observan diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,005$ ) en todos los tiempos salvo entre T0-T1; T2-T3; T2-T4 y T3-T4.

En cuanto a la ALDOSTERONA medida en el grupo B, se observan diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,005$ ) en todos los tiempos salvo entre T0-T1 y T2-T3.

Grupo	Aldosterona	T0	T1	T2	T3
Grupo A	T1	p=0,254	--	--	--
	T2	p<0,001	p<0,001	--	--
	T3	p<0,001	p<0,001	p=0,736	--
	T4	p<0,001	p<0,001	p=0,443	p=0,421
Grupo B	T1	p=0,544	--	--	--
	T2	p<0,001	p<0,001	--	--
	T3	p<0,001	p<0,001	p=0,621	--
	T4	p<0,001	p=0,001	p<0,001	p<0,001

Tabla 50: Valores significativos con p<0,005.

\* **NT-proBNP** (ver tabla 51): En cuanto a la NT-proBNP medida en el grupo A, no se observan diferencias estadísticamente significativas (p<0,005) entre todos los tiempos.

En cuanto a la NT-proBNP medida en el grupo B, no se observan diferencias estadísticamente significativas (p<0,005) en todos los tiempos salvo en T1-T3: T1-T4 y T2-T3, donde sí que se observan diferencias.

Grupo	NT-ProBNP	T0	T1	T2	T3
Grupo A	T1	p=0,018	--	--	--
	T2	p=0,505	p=0,141	--	--
	T3	p=0,331	p=0,197	p=0,633	--
	T4	p=0,357	p=0,513	p=0,340	p=0,085
Grupo B	T1	p=0,019	--	--	--
	T2	p=0,726	p=0,347	--	--
	T3	p=0,375	p<0,001	p=0,002	--
	T4	p=0,392	p=0,001	p=0,043	p=0,604

Tabla 51: Valores significativos con p<0,005.

\* **ALD/BNP** (ver tabla 52): En la relación ALD/BNP medida en el grupo A se observaron diferencias significativas (p<0,005) en los tiempos salvo entre T0-T1; T2-T3; T2-T4 y T3-T4.

En la relación ALD/BNP medida en el grupo B se observaron diferencias significativas (p<0,005) en los tiempos salvo entre T0-T1; T1-T4 y T2-T3.

Grupo	Ald/NT-ProBNP	T0	T1	T2	T3
Grupo A	T1	p=0,322	--	--	--
	T2	p<0,001	p<0,001	--	--
	T3	p<0,001	p<0,001	p=0,751	--
	T4	p<0,001	p<0,001	p=0,322	p=0,400
Grupo B	T1	p=0,191	--	--	--
	T2	p<0,001	p<0,001	--	--
	T3	p<0,001	p<0,001	p=0,175	--
	T4	p=0,004	p=0,073	p<0,001	p=0,002

Tabla 52: Valores significativos con  $p<0,005$ .

\* **EFNa<sup>+</sup>**(ver tabla 53): En cuanto a la EFNa<sup>+</sup> medida en el grupo A y B se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p<0,05$ ) en todos los tiempos.

Grupo	EFNA	T1
Grupo A	T4	p<0,001
Grupo B	T4	p<0,001

Tabla 53: Valores significativos con  $p<0,05$ .

Como síntesis, al igual que en apartado anterior, se observa dentro del grupo B con EFNa<sup>+</sup> <1%, una menor respuesta en los valores de las todas las variables en general, con una mejor recuperación tras el cese de las maniobras aplicadas en el estudio.

## VI.4 CORRELACIONES

Se valoró la existencia de correlaciones entre las modificaciones de la excreción fraccionada de sodio con los cambios en el NT-proBNP, la aldosterona y con los parámetros hemodinámicos, respiratorios y bioquímicos medidos. Así analizando nuestros resultados:

1. No se observó correlación alguna entre la  $EFNa^+$  en orina y los valores de NT-proBNP.
2. Se observó correlación positiva ( $\rho$ : 0,243;  $p$ : 0,037) entre la  $EFNa^+$  en el tiempo T4 y la aldosterona en el tiempo T4 (ver tabla 54).
3. Se observó correlación negativa con las variables hemodinámicas, respiratorias y bioquímicas que se exponen a continuación en la tabla 55.
4. Con el resto de las variables analizadas en este estudio no se observó correlación alguna.

CORRELACIÓN POSITIVA	$\rho$	$p$
Aldosterona en T4	0,243	0,037

Tabla 54: Correlación positiva de la  $EFNa^+$

CORRELACIÓN NEGATIVA	$\rho$	$p$
TAM en T4	-0,315	0,006
PVC en T4	-0,294	0,011
Pr Perf Renal en T4	-0,315	0,006
Pr Filtr Glom en T4	-0,315	0,006
PITm en T3	-0,242	0,038
Creatinina en T0	-0,278	0,010
Urea en T0	-0,308	0,008

Tabla 55: Correlaciones negativas de la  $EFNa^+$

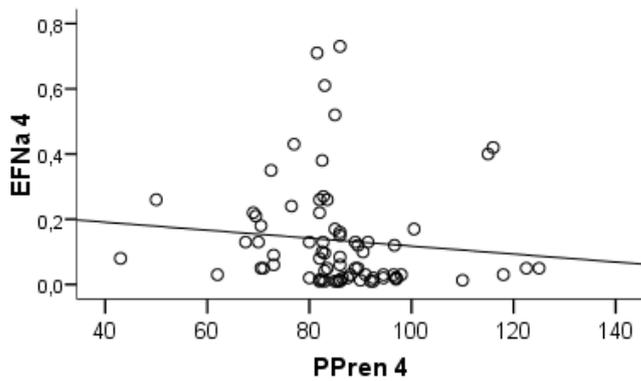


Figura 35: Correlación entre presión de perfusión renal en T4 y  $EFNa^+$  en T4.

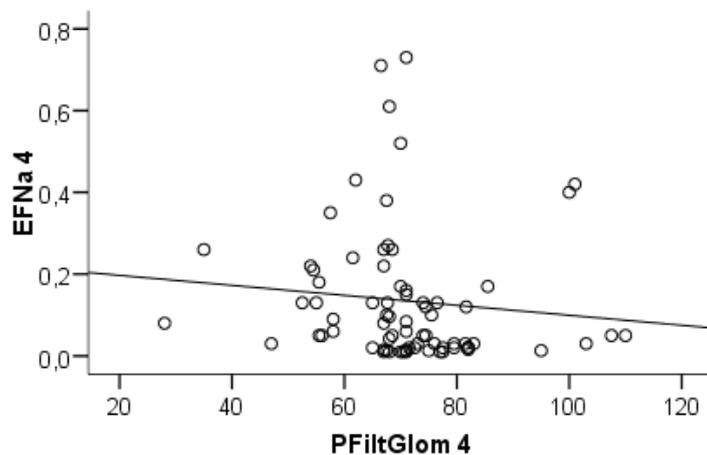


Figura 36: Correlación entre presión de filtración glomerular en T4 y  $EFNa^+$  en T4.

En resumen, a mayor presión de perfusión renal y mayor gradiente de filtración glomerular, mejor función renal y mayor volemia, por tanto el estímulo de la secreción de aldosterona es menor y se secreta menos disminuyendo la diuresis y  $EFNa^+$  en orina.

A mayor TAM, PITm y mayor PVC, mayor retorno venoso y secundariamente mayor volemia, con consecuencias similares a lo expuesto anteriormente.

La correlación negativa de la creatinina y de la urea tendría justificación, ya que valores altos de estas variables, condicionan mayor alteración a nivel renal y, por tanto, menor  $EFNa^+$  en orina.

La correlación positiva de la aldosterona y  $\text{EFNa}^+$  tras el cese de las maniobras en el tiempo T4, se justifica en el grupo B con  $\text{EFNa}^+$  en orina  $< 1\%$ , ya que la aldosterona tiende a disminuir la natriuresis, aunque los valores de aldosterona en dicho grupo sean menores, lo que justifica una menor respuesta y mejor recuperación por parte del mismo.

## **VII. DISCUSIÓN**

## **VII. DISCUSIÓN**

A continuación en este capítulo se va a proceder a realizar una introducción general a la discusión, para después comentar y discutir los diferentes resultados obtenidos en esta Tesis.

El primer y segundo objetivo se comentará en el primer y segundo apartado respectivamente de esta discusión (VII.2 y VII.3). El tercer objetivo se discutirá en los siguientes apartados clasificados según las distintas variables analizadas: hemodinámicas, respiratorias y bioquímicas (VII.4, VII.5, VII.6) respectivamente. Se procederá a señalar el cuarto objetivo dentro de cada uno de los apartados mencionados anteriormente.

Por último el quinto objetivo se comentará en el último apartado (VII.5), dentro de la discusión de las variables bioquímicas.

No obstante, dentro de cada apartado también se discutirán posibles sugerencias, que ayuden al diseño de un probable estudio en un futuro con las menores deficiencias y limitaciones posibles.

## VII.1 INTRODUCCIÓN GENERAL

En anestesia para cirugía laparoscópica ginecológica, se debe tener un adecuado conocimiento fisiopatológico de todas las alteraciones hemodinámicas y bioquímicas, sobre todo a nivel cardiovascular, respiratorio y renal, determinadas por los efectos combinados del neumoperitoneo, la anestesia con ventilación mecánica, la posición del paciente en Trendelenburg y la hipercapnia secundaria al CO<sub>2</sub> absorbido.

En esta Tesis Doctoral se ha intentado valorar la influencia que presentan dichas técnicas anestésico-quirúrgicas aplicadas a nuestras pacientes sobre diferentes variables hemodinámicas y bioquímicas que se analizan y discuten a continuación.

No se han encontrado estudios que valoren los cambios de NT-proBNP en cirugía laparoscópica ginecológica de pacientes sanas, por lo que se puede considerar nuestro estudio como un trabajo piloto al no existir estudios previos de estas características. En todos los estudios revisados el NT-proBNP aparece ligado a pacientes con algún tipo de cardiopatía<sup>114,150,155,156,178,179,180,181,184,222,223,224</sup> ó nefropatía<sup>97,153,154,155,156,173,193,203,205,208,209,211</sup> y sus niveles aparecen analizados en diferentes tipos de cirugías cardiacas<sup>257,258,259,260,261,262</sup> y no cardiacas<sup>263,264</sup> como cirugía vascular,<sup>265</sup> cirugía traumatológica<sup>266,267</sup>, cirugía torácica<sup>268</sup> y cirugía de la obesidad mórbida<sup>269,270,271,272</sup>. También se han analizado sus niveles e influencia en pacientes sometidos a hemodiálisis<sup>273</sup> y a trasplante de médula ósea<sup>274</sup> y de hígado<sup>275</sup>.

Solamente Russo et al<sup>276</sup> analizaron los niveles de NT-proBNP en cirugía laparoscópica ginecológica, aunque lo hacen en pacientes hipertensas que presentan o no una disfunción diastólica previa, confirmada con ecocardiografía.

## VII.2 RESPECTO A LAS VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

Las pacientes incluidas en este estudio oscilan entre los 16 y los 60 años, observándose una edad media global de  $34,97 \pm 9,02$  años, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, aunque la edad tiende a ser menor en el grupo B. Maíllo et al<sup>277</sup>, encontraron claras diferencias cuando compararon a pacientes mayores de 50 años y menores de esa edad en los efectos a nivel de la hemodinámica venosa en la colecistectomía laparoscópica, presentando los mayores de 50 años mayores cambios pletismográficos en la capacidad de llenado de las venas de los miembros inferiores. En el resto de parámetros hemodinámicos medidos tampoco observaron influencia de la edad como ocurre en este estudio. Sezen et al<sup>278</sup> reportaron un incremento en los niveles de NT-proBNP conforme aumenta la edad, atribuyéndolo a la disfunción diastólica, fibrosis y reducción en el aclaramiento renal que se observa en pacientes con una edad mayor y más patología asociada, como ocurre en este estudio en el que las pacientes con una mayor edad tienden a tener un número mayor en la clasificación el ASA. Así mismo, la menor edad que presentan las pacientes en el grupo con menor  $EFNa^+$  justificaría en este caso los menores niveles de Nt-proBNP y la menor respuesta a los cambios realizados durante la cirugía.

Todas las pacientes incluidas presentaron un  $IMC < 30 \text{ Kg/m}^2$ , por lo que ninguna de ellas se consideró paciente obesa, al considerarse como persona obesa aquella que presenta un  $IMC > 30 \text{ Kg/m}^2$ <sup>36</sup>. Aunque no se observan diferencias entre los dos grupos, tanto el peso como la talla son mayores en el grupo con menor  $EFNa^+$ , aunque el IMC fue mayor en el grupo con mayor  $EFNa^+$  en orina.

Aun así, las pacientes con un mayor peso correspondientes al grupo con menor EFNa<sup>+</sup>, presentan mayores valores en la PITm y PVC. Dumont et al<sup>36</sup> observaron un mayor incremento en las presiones pico y meseta de la vía aérea en pacientes obesos sometidos a cirugía laparoscópica y Casati<sup>37</sup> reportó un aumento en los valores de PVC también en pacientes obesas sometidas a éste tipo de procedimiento quirúrgico, hechos que podrían correlacionarse con este estudio aunque no serían extrapolables al mismo, porque ninguna de las pacientes incluidas se puede considerar obesa, sino que solamente se observa un aumento ligeramente superior de peso en el grupo con menor EFNa<sup>+</sup>.

### VII.3 RESPECTO A LAS VARIABLES SEGÚN DURACIÓN DEL TIEMPO QUIRÚRGICO

El análisis comparativo en cuanto al tiempo de neumoperitoneo y el tiempo de cirugía total no muestra diferencias entre los dos grupos, aunque sí que se observa una duración ligeramente menor en el grupo de menor EFNa<sup>+</sup>. La duración media del tiempo de neumoperitoneo en nuestro estudio se establece en 43,24±14,42 minutos. Se ha demostrado que la hiperpresión abdominal producida por la laparoscopia se asocia con una insuficiencia renal transitoria directamente relacionada con la presión intraabdominal y el tiempo de neumoperitoneo<sup>279</sup>, ya que se ha comprobado en otros estudios que el tipo de gas utilizado no influye en este mecanismo<sup>86</sup>.

Aunque no está muy claro el nivel de presión abdominal, a partir del cual se afectaría más la excreción renal, Bisahara et al<sup>280</sup> observaron que, que a partir de una PIA de 14 mm Hg y de un tiempo de neumoperitoneo superior a 60 minutos, se producen una serie de cambios con un descenso no sólo de la presión de perfusión renal, sino también del filtrado glomerular y de la excreción a nivel renal de sodio. En este estudio la PIA establecida es de 15 mmHg en ambos grupos por lo que estarían justificados los cambios a nivel renal, pero el tiempo de neumoperitoneo resulta ligeramente menor precisamente en el grupo con menor EFNa<sup>+</sup>, hecho que no coincide con los estudios observados y que podría explicarse por una menor respuesta en la presión de perfusión renal y gradiente de filtración glomerular al establecimiento del neumoperitoneo y posición de Trendelenburg y también con una ligera menor recuperación que las pacientes del grupo con mayor EFNa<sup>+</sup>.

Según Irene et al<sup>50</sup> el establecimiento del neumoperitoneo con PIA iguales o mayores de 15 mmHg, puede hacer que la función renal no retorne a los valores basales tras dos

horas una vez finalizado el neumoperitoneo. Esto podría explicar la menor recuperación en el grupo con menor EFNa<sup>+</sup> en esta Tesis, ya que la última determinación se realiza a los 60-70 minutos una vez suspendido el neumoperitoneo, y, puede que, estas pacientes necesiten más tiempo para volver de nuevo a los valores basales y recuperarse de la alteración renal transitoria y reversible a la que se han sometido con la intervención laparoscópica.

#### VII.4 RESPECTO A LAS VARIABLES HEMODINÁMICAS

Los valores de TAM se mantuvieron estables, observándose la misma tendencia en los dos grupos. Tras la inducción anestésica y ventilación mecánica se contempla una disminución en los valores tensionales en ambos, no encontrándose diferencias significativas, aunque con una menor respuesta (una disminución de un 10,5% menos) a la maniobra aplicada en el grupo con menor EFNa<sup>+</sup>, hecho que explicaría, de acuerdo con Pinsky et al<sup>101</sup>, la influencia de la ventilación mecánica en la consecución de hipotensión arterial al aumentar la presión en la vía aérea y ocasionar un incremento en la presión auricular derecha, reduciéndose el gradiente entre las venas sistémicas y el lado derecho del corazón, ocasionando finalmente una reducción del retorno venoso y de la precarga. No obstante, hay que comentar que, a esta disminución en la TAM con el establecimiento de la ventilación mecánica, también contribuye el efecto hipotensor de la inducción anestésica, por lo que cabría destacar un pequeño sesgo o error en los valores medidos al no poder cuantificar exactamente el grado de contribución de dicha inducción anestésica al efecto hipotensor.

Tras el establecimiento del neumoperitoneo y colocación en posición de Trendelenburg se observa a nivel global un aumento en los niveles de TAM en ambos grupos aunque no significativo y una menor respuesta en los valores de TAM en el grupo de menor EFNa<sup>+</sup>. Este hecho coincide con lo reportado en otros estudios<sup>18,19,20</sup> en los que se constata un aumento en la TAM y aumento del GC<sup>22</sup> proporcional al aumento de la PIA. Por otra parte, contrasta con otros estudios, en los que el establecimiento de estas maniobras ocasiona una disminución en el GC<sup>21,22</sup> o una nula modificación del mismo<sup>23,24,25</sup>.

Branche et al<sup>281</sup> demostraron dos efectos opuestos en la instauración del neumoperitoneo sobre la precarga y, por tanto, sobre el gasto cardiaco; uno, el aumento en los índices de llenado cardiaco forzando la salida de la sangre del compartimento abdominal y, otro, lado una agrupación de toda la sangre a nivel periférico, ocasionando una disminución en el volumen sanguíneo. Por ello puede argumentarse que el efecto del neumoperitoneo sobre la precarga es bifásico con un incremento transitorio seguido de una reducción en el retorno venoso.

En este estudio no se justificaría el aumento en los niveles tensionales medios al añadir la postura de Trendelemburg, ya que según Sibald et al<sup>134</sup> sería necesaria un posición extrema de Trendelemburg con angulación de 70° para conseguir cambios en la presión arterial, cuando en nuestro caso la inclinación se realiza a 40°. Por ello sería razonable atribuir fundamentalmente este incremento tensional al neumoperitoneo.

La retirada del neumoperitoneo y posición de Trendelemburg ocasiona una nueva disminución en los niveles de TAM en ambos grupos no siendo tampoco significativo y se observa también una menor respuesta a dichas maniobras en el grupo con menor EFNa<sup>+</sup> (un 10,8% menos en cuanto a la TAM), hechos que coinciden con lo reportado en algunos estudios<sup>19,20</sup>.

Finalmente tras la retirada de todas las maniobras realizadas (ventilación mecánica, neumoperitoneo con CO<sub>2</sub> y posición de Trendelemburg) se contempla un aumento, esta vez significativo (p=0,028), en la TAM entre los dos grupos, siendo mayor en el grupo con menor EFNa<sup>+</sup>. Los resultados demuestran que respecto a los valores en las variables de TAM, en general, el grupo con menor EFNa<sup>+</sup> tiene una menor respuesta a nivel global cuando se aplican todas la maniobras quirúrgico-anestésicas, aunque tras la retirada de las mismas, es el que mejor se recupera alcanzando valores incluso

superiores a los observados a nivel basal. Este resultado vuelve a demostrar el efecto transitorio y reversible que tiene el neumoperitoneo y el establecimiento de una PIA en nuestro caso de 15 mm Hg, de acuerdo con los trabajos revisados<sup>24,25,50</sup>.

El comportamiento de los valores de la PVC va a ser similar en ambos grupos, coincidiendo con los estudios observados. Los valores obtenidos a nivel global son ligeramente superiores en el grupo con menor EFNa<sup>+</sup>.

El establecimiento de la ventilación mecánica en estas pacientes ocasiona un leve aumento en los valores de PVC en ambos grupos, aunque con una mayor respuesta del grupo con menor EFNa<sup>+</sup>, de acuerdo con lo observado por Pinsky et al<sup>101</sup> para quienes el aumento de presión en la vía aérea se transmite al espacio intrapleurales y estructuras intratorácicas, induciendo un efecto de compresión de los grandes vasos que da lugar a un ascenso en la PVC. El incremento en los valores obtenidos tras el establecimiento del neumoperitoneo y posición de Trendelenburg aunque no son significativos en ninguno de los dos grupos, coinciden con la bibliografía revisada<sup>22,26,27,134</sup>, donde posiciones de Trendelenburg ligeras de 10-15° favorecen un aumento de PVC. En este estudio la inclinación fue de 40°, así que estaría justificado de acuerdo con Sibald et al<sup>134</sup> dicho incremento en los valores de PVC tras estas maniobras. No obstante, se contempla una menor respuesta a estas maniobras en el grupo con menor EFNa<sup>+</sup>, aumentando los valores 0.85 veces menos que en el otro grupo con EFNa<sup>+</sup> ≥ a 1%.

La retirada del neumoperitoneo y Trendelenburg vuelve a descender los valores en la PVC observándose ahora diferencias significativas (p=0,049) entre los dos grupos, con una menor respuesta a dicho descenso del grupo con menor EFNa<sup>+</sup>. Tras la retirada de todas las maniobras aplicadas se observa una tendencia en ambos grupos al descenso en los valores de PVC, acercándose a los valores basales, siendo mayor la respuesta en el

grupo con menor  $EFNa^+$  (disminuyendo los valores un 38,3% más que el otro grupo con mayor excreción fraccionada de sodio). Estos resultados ponen de manifiesto, al igual que lo observado con la TAM, que el grupo con menor  $EFNa^+$  en orina también tiene una menor respuesta a las maniobras quirúrgico-anestésicas en cuanto a la modificación en los valores de la PVC, aunque finalmente también se observa una mejor recuperación y una mayor aproximación a los valores a nivel basal, demostrándose una vez más los efectos hemodinámicos transitorios ante el establecimiento de la ventilación mecánica, neumoperitoneo y PIA aplicada en este estudio<sup>25,50</sup>.

La tendencia que se contempla en los valores de presión de perfusión renal y gradiente de filtración glomerular va a ser similar a la que se observa respecto a los valores en la TAM, ya que ambos valores dependen de la misma. En ninguna de estas dos variables se observan diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, siendo los valores basales ligeramente superiores en el grupo con mayor  $EFNa^+$ , observándose durante el resto de maniobras aplicadas valores ligeramente mayores en el grupo con  $EFNa^+ < a 1\%$ .

Ante el establecimiento de la ventilación mecánica, ambos grupos responden con un descenso en ambas variables hecho que coincide con los resultados de Kuiper et al<sup>112</sup>, quienes reportaron una disminución en la presión de perfusión renal y gradiente de filtración tras la aplicación de ventilación mecánica, al disminuir el retorno venoso y GC. En este descenso se observa una respuesta menor del grupo con menor  $EFNa^+$ , atribuible a una posible afectación mayor de la función renal en dicho grupo aunque de forma transitoria<sup>50112</sup>.

Tras la instauración del neumoperitoneo y posición de Trendelenburg se observa también los dos grupos una disminución respecto a los valores basales en ambas

variables, pero ligeramente superiores a los observados tras el establecimiento de la VM, hecho que coincide con Rihal et al;**Error! Marcador no definido.**, cuyos resultados establecieron a la ventilación mecánica como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de fracaso renal agudo transitorio tras el establecimiento del neumoperitoneo laparoscópico. En esta Tesis, se observa por tanto, un mayor descenso en los valores de presión de perfusión renal y gradiente de filtración glomerular tras la ventilación mecánica que tras el establecimiento de neumoperitoneo y posición de Trendelenburg. Esta afirmación también se corrobora al observar que la retirada del neumoperitoneo y Trendelenburg, con mantenimiento de la ventilación mecánica, sigue dando valores más disminuidos en ambas variables.

En diferentes estudios<sup>112,279</sup> se ha demostrado que la disminución del FSR está asociada al neumoperitoneo, por varias causas como disminución del GC y compresión del pedículo vascular renal, aunque parece que los factores más importantes implicados en este fenómeno son la compresión del parénquima renal y la redistribución del flujo sanguíneo dentro del riñón, disminuyendo en la región exterior de la corteza y aumentando en la zona medular. A este respecto, Razvi et al<sup>282</sup> demostraron que tras una PIA de 15 mmHg sobre el parénquima renal, se objetivaba una disminución del filtrado glomerular del 21% y del FSR del 26%, que no se recuperaba hasta dos horas después de la retirada del neumoperitoneo. Incluso Junghans et al<sup>283</sup>, en un estudio experimental en modelo porcino en el que estudiaron la influencia de diferentes gases, diferentes posiciones y diferentes valores de PIA en flujos hepático y renal, demostraron la importancia de la PIA sobre el FSR, constatando que valores superiores a 12 mmHg provocaban descensos en el FSR de hasta un 25%.

Todos estos resultados, en cierto modo, coinciden con los obtenidos en este estudio, en el que se observa una disminución en los valores de presión de perfusión renal y filtración glomerular tras la aplicación del neumoperitoneo, aunque la mayor disminución de estos valores se constata cuando las pacientes se someten a ventilación mecánica sin ninguna otra maniobra acompañante, hecho que sugiere una mayor influencia de la ventilación mecánica que del neumoperitoneo en los valores de presión de perfusión renal y filtración glomerular, pudiendo establecer dicha maniobra de ventilación mecánica como un factor casi independiente coincidiendo con lo reportado por Rihal et al<sup>110</sup>.

Al igual que en el resto de variables analizadas, en la presión de perfusión renal y en el gradiente de filtración glomerular, se observa una menor respuesta en los valores de dichas variables ante las maniobras aplicadas en el grupo con menor EFNa<sup>+</sup>, al igual que sucede con la TAM y PVC. Estas pacientes se recuperan un poco peor, hecho que no se contempla con la TAM y PVC, observando un aumento en los niveles de presión de perfusión renal y filtración glomerular menor (un 54,1% y 75,8% menor respectivamente) que las pacientes del grupo con mayor EFNa<sup>+</sup>. Este hecho puede explicarse, con lo observado por Irene et al<sup>50</sup> puede que estas pacientes recuperen su función renal un poco más tarde (hasta 120 minutos después de finalizar el neumoperitoneo) puesto que, como se ha comentado antes, los valores últimos en nuestro estudio se obtienen tras 60-70 minutos una vez finalizado el neumoperitoneo.

También se ha observado en esta Tesis una correlación negativa entre la presión de perfusión renal y el gradiente de filtración glomerular con la EFNa<sup>+</sup> en el tiempo T4, una vez que han cedido todas las maniobras. Así, valores menores en estas variables de perfusión y filtración, como ocurre en el grupo con EFNa<sup>+</sup> < a 1%, justificarían un

mayor estímulo para la secreción de aldosterona, ocasionando con ello una disminución de la  $EFNa^+$ .

Esta posible mayor afectación renal aunque transitoria<sup>49,50</sup> en el grupo con menor  $EFNa^+$  puede relacionarse con los niveles de diuresis ligeramente menores observados en el mismo, de manera que se contempla una diuresis media de 36,07 ml, respecto a la diuresis media obtenida en el grupo con  $EFNa^+ \geq 1\%$  de 62,81 ml, lo que también justificaría una menor  $EFNa^+$  en el grupo con menor diuresis.

Hay que comentar, en cuanto a la posible disfunción renal observada en el grupo con menor  $EFNa^+$  que aparte de los factores ya comentados que pueden influir en dicha disfunción transitoria<sup>112,279</sup>, también se ha descrito en relación al establecimiento del neumoperitoneo combinado con ventilación mecánica, un aumento en la secreción de AVP o ADH<sup>52,113</sup>. Dicha hormona actúa en el túbulo colector y asa gruesa de Henle reabsorbiendo agua y sodio respectivamente, ocasionando una disminución en la diuresis. Una secreción aumentada de esta hormona en el grupo con menor  $EFNa^+$  y menor diuresis, podría ser la explicación a los resultados obtenidos, teniendo en cuenta la reversibilidad del efecto hormonal una vez finalizado el neumoperitoneo.

Otra posible explicación a la menor diuresis observada en el grupo con menor excreción fraccionada sería el aumento de la actividad simpática y una mayor activación del eje  $SRRA$ <sup>112</sup> en dicho grupo ocasionado por el neumoperitoneo combinado con ventilación mecánica, en el que el aumento de aldosterona ocasionaría la retención de agua y sodio con el consiguiente descenso en la diuresis y natriuresis observadas. Coincidiendo con Koyner et al<sup>113</sup> los valores de aldosterona obtenidos en este trabajo aumentan casi al doble en los dos grupos tras el establecimiento de las maniobras de neumoperitoneo y

posición de Trendelenburg, lo que conllevaría a un aumento de los efectos de la aldosterona justificando la menor diuresis y natriuresis observadas.

Diversos autores como Parra et al<sup>53</sup> han sugerido el mantenimiento de una buena precarga para una correcta perfusión renal. En esta Tesis las maniobras aplicadas como la ventilación mecánica y el neumoperitoneo van a ocasionar una disminución en la precarga, aunque por otra parte, como demuestra Branche et al<sup>281</sup> el neumoperitoneo tendría un efecto bifásico con una leve elevación transitoria de la precarga seguida de una reducción en el retorno venoso. El aumento de la precarga con la posición de Trendelenburg tampoco queda lo suficientemente demostrada en pacientes sanos normotensos<sup>133</sup> y como se ha comentado anteriormente serían necesarias inclinaciones extremas de las pacientes a 70° para conseguir elevaciones en la TAM por aumento del retorno venoso. Todas estas maniobras predisponen a un estado de nuestras pacientes con una precarga disminuida.

Diversos trabajos como el de Kaklamanos et al<sup>284</sup> sugieren protocolos de hidratación de 15 ml/Kg/min con soluciones cristaloides e incluso la adición de suplementos coloides para asegurar el mantenimiento de una precarga adecuada en modelos porcinos. En esta Tesis no se realiza sobrecarga hídrica a ninguna de las pacientes sometidas al estudio y se establece un protocolo de hidratación más disminuido con una perfusión continua de cristaloides a 5 mL/Kg/min como el realizado por Bannenberg et al<sup>285</sup>. No está demostrado que el aumento de la hidratación en este tipo de cirugía mejore la precarga a pesar de las maniobras utilizadas, puesto que en este caso, no se observan diferencias entre los grupos y coincidiendo con Bannerberg et al<sup>285</sup> los valores de variables relacionadas con la precarga no muestran diferencias significativas independientemente de los protocolos de hidratación utilizados. Por otra parte, London et al<sup>286</sup> sí

demonstraron en modelo experimental porcino la influencia de la sueroterapia sobre el FSR, consiguiendo ligeros ascensos en el flujo sanguíneo renal con protocolos de hidratación con suero salino hipertónico al 7.5%.

Así, en este estudio la disminución en la precarga por las maniobras de neumoperitoneo, posición de Trendelenburg y ventilación mecánica, puede ser uno de los factores a la hora de explicar la alteración en la función renal, aunque reversible, por disminución en la presión de perfusión renal y filtración glomerular, dando lugar a una menor diuresis durante la cirugía en el grupo con menor  $EFNa^+$ . Sin embargo, precisamente es éste grupo de pacientes con menor diuresis y menor  $EFNa^+$ , el que mejor se recupera y alcanza en general mejores valores basales en las variables estudiadas. Por tanto, en contraste con lo reportado por Parra et al<sup>53</sup> no sería descabellado pensar en esta disminución de diuresis como un posible mecanismo de defensa del organismo, al que no haría falta sobrecargarlo con líquidos para aumentar la precarga y con ello mejorar la presión de perfusión renal en estas pacientes y en este tipo de cirugía laparoscópica ginecológica, dada la reversibilidad observada tras el cese de la misma. No obstante, habría que comparar diversos protocolos de hidratación con estudios más amplios e incluso ensayos clínicos para contrastar los resultados obtenidos con los que ya se obtienen en modelos experimentales animales.

La importancia clínica del GTAPm tiene que ver sobre todo con los valores obtenidos de PVC y PIT meseta, variables de las que depende directamente, observándose una tendencia similar en ambos grupos. Tras el establecimiento de las maniobras de neumoperitoneo y posición de Trendelenburg, los dos grupos experimentan un aumento de casi el doble en los valores de GTAPm, y aunque las diferencias no son estadísticamente significativas los valores tienden a ser ligeramente mayores en el

grupo con menor  $EFNa^+$ . Tras la retirada de la maniobras, se observa una disminución en la PVC<sup>26,27,134</sup> y en la presión de la vía aérea<sup>38</sup>, por lo que también se observa un descenso en el GTAPm, quedando valores ligeramente superiores a los obtenidos tras el establecimiento de la ventilación mecánica. Es de esperar que tras la desaparición del neumoperitoneo, posición de Trendelenburg y ventilación mecánica, estos valores retornen a sus valores basales, hecho que coincide con lo observado por Fahy et al<sup>40</sup>. Al igual que se ha constatado en las diferentes variables hemodinámicas analizadas, también aquí se observa una menor respuesta al GTAPm en función de las maniobras realizadas en el grupo con menor  $EFNa^+$ . Así el establecimiento del neumoperitoneo y la posición de Trendelenburg producen un aumento en dicho gradiente (74% veces menor en el grupo con menor  $EFNa^+$ ) y la retirada de las mismas coincide con una disminución de los valores del GTAPm que también son un 46% menor en el grupo con  $EFNa^+ < a 1\%$ .

Esta menor respuesta por parte del grupo con menor  $EFNa^+$  tendría su posible explicación si, como se ha comentado anteriormente en el estudio de Branche et al<sup>281</sup>, en estas pacientes se constatará un aumento en la liberación de la hormona ADH, lo que puede ocasionar una disminución en el GTAPm, además de explicar la menor diuresis y  $EFNa^+$  observada en este grupo<sup>52,113</sup>.

## VII.5 RESPECTO A LAS VARIABLES RESPIRATORIAS

En cirugía laparoscópica toda alteración de las características mecánicas del sistema respiratorio está condicionada por el aumento de PIA<sup>35</sup>, aunque también tienen importancia: el gas utilizado en el establecimiento del neumoperitoneo y la posición del paciente, de forma que la posición de Trendelenburg<sup>34</sup> acentúa notablemente estos cambios. Uno de los efectos finales de todas las maniobras va a ser el aumento de la presión en la vía aérea<sup>35,36,37,38,39</sup>, aunque, como se ha comentado anteriormente, dicho incremento al igual que todas las posibles alteraciones respiratorias tienden a desaparecer una vez finalizado el neumoperitoneo<sup>40,41</sup>, pudiendo quedar ligeras alteraciones en los pacientes con posición de Trendelenburg<sup>42</sup>.

Nuestros resultados se corresponden con la bibliografía revisada. Así, analizando la PITm (promedio de todos los valores de presión que distienden al pulmón), se observa un aumento en los valores de la misma tras el establecimiento del neumoperitoneo y posición de Trendelenburg en ambos grupos, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Se contempla que este aumento es un 54,5% menor en el grupo con menor EFNa<sup>+</sup>. Al igual que en los trabajos de Fahy et al<sup>40</sup> y Moceen et al<sup>41</sup>, en esta Tesis también tras la retirada de las maniobras aplicadas se observa una disminución en los valores de PITm en ambos grupos, aunque son ligeramente superiores a los valores de inicio. Todas estas pacientes han permanecido en posición de Trendelenburg y por ello y coincidiendo con los resultados de Olsen et al<sup>42</sup>, podría ser que tardaran más tiempo en el retorno a los valores de inicio en la PITm. Al igual que en las variables analizadas hasta ahora también aquí se contempla una menor respuesta en la PITm a todas las maniobras aplicadas por parte del grupo con menor EFNa<sup>+</sup> a pesar de tener valores de PITm ligeramente superiores a los del grupo con EFNa<sup>+</sup>  $\geq 1\%$ . Sí que se

observa en el grupo con  $EFNa^+ < 1\%$ , como se ha comentado anteriormente un ligero aumento en los valores medios de peso. Coincidiendo con los resultados de Dumont et al<sup>36</sup> se podría explicar esta menor respuesta del grupo con menor  $EFNa^+$ , debido a la mayor reducción en la distensibilidad pulmonar, compliance y CRF que se da en las pacientes con mayor peso y mayor IMC, aunque estas observaciones no serían del todo extrapolables a nuestra muestra, ya que todas las pacientes incluidas tenían un  $IMC < 30$ , mientras que en los estudios de Dumont et al<sup>36</sup> y de Casati et al<sup>37</sup> los resultados se observaron para pacientes con un IMC superiores a 40.

Cabe destacar, que si se hubiesen determinado, sobre todo, los valores basales de capacidad residual funcional, mediante pruebas espirométricas preoperatorias de las pacientes para poder compararlos con los obtenidos una vez finalizado el procedimiento anestésico-quirúrgico, se hubiera podido hacer una mayor valoración de todos los posibles cambios y de la mejor recuperación o no en determinado grupo de pacientes. Por otra parte, en esta Tesis todas las pacientes incluidas eran sanas con niveles de ASA 1 y 2 y sin patología respiratoria, por lo que habría que plantearse la necesidad de realizar este tipo de pruebas diagnósticas, que suponen un costo considerable en pacientes que a priori no las necesitan.

## VII.6 RESPECTO A LAS VARIABLES BIOQUÍMICAS

En esta Tesis se han determinado los valores de diversas variables bioquímicas, siendo las más relevantes para nuestros resultados el péptido natriurético NT-proBNP y la aldosterona, ambas determinadas en todos los tiempos quirúrgico anestésicos y la  $EFNa^+$  en orina cuyos valores se obtienen en el tiempo T1 inmediatamente tras la instauración de la ventilación mecánica y en el tiempo T4, una vez concluidas las maniobras para ver las posibles diferencias e influencia de dichas maniobras.

Se explicará la posible correlación o no de las modificaciones de la  $EFNa^+$  con los cambios en el NT-proBNP, la aldosterona y con los parámetros hemodinámicos, respiratorios y bioquímicos analizados.

El resto de variables bioquímicas (sodio, creatinina, urea, troponina, mioglobina y creatina kinasa-MB (CKMB) se determinaron solamente en el tiempo basal T0. En todas estas variables se constatan valores ligeramente superiores en el grupo con menor  $EFNa^+$ , mostrando solamente diferencias significativas entre los dos grupos la creatinina ( $p=0,002$ ), la urea ( $p=0,014$ ) y la CKMB ( $p=0,006$ ). No obstante, en los dos grupos los valores de dichas variables oscilan en los intervalos de normalidad. Aunque los valores no indican patología renal ni cardiovascular en los dos grupos<sup>236,238,247</sup>, la creatinina y urea son ligeramente superiores en el grupo con una  $EFNa^+ < 1\%$ , lo que podría hacer pensar en la menor respuesta a las maniobras sobre la presión de perfusión renal y gradiente de filtración que se observa en este grupo. No se puede comparar ni extrapolar resultados de otros estudios, ya que contamos solamente con la determinación basal de estas variables, lo que nos impide conocer la influencia que la ventilación mecánica, neumoperitoneo y posición de Trendelenburg aplicadas tienen finalmente sobre estas variables y con ello establecer comparativas de las mismas.

El péptido NT-proBNP es la forma aminoterninal inactiva del BNP siendo su principal acción a nivel renal el incremento de la tasa de filtración glomerular, con un aumento en la diuresis y natriuresis<sup>169,170</sup>. Es un antagonista del sistema renina angiotensina aldosterona, por lo que sus efectos se oponen a los de la otra hormona analizada en este trabajo, la aldosterona, que mediante la reabsorción de agua y sodio en la rama gruesa del asa de Henle, tenderá a disminuir los valores de diuresis y  $EFNa^+$ <sup>241</sup>. Ambas hormonas van a ejercer efectos opuestos sobre la otra variable analizada, la  $EFNa^+$ , muy posiblemente por diferentes mecanismos de acción, existiendo entre las tres una interrelación posible que puede ayudar finalmente a la obtención de una explicación de los resultados obtenidos en esta Tesis.

Se observa una  $EFNa^+$  significativamente menor en el grupo B (grupo asignado con menor excreción de sodio en orina) lo que coincide con una menor diuresis a lo largo de la maniobras anestésico quirúrgicas aplicadas. Parece razonable y coincide con los resultados obtenidos en otros estudios<sup>251,252,253</sup> que el grupo con menor diuresis también tenga menor  $EFNa^+$  en orina.

La  $EFNa^+$  en orina inmediatamente tras la instauración de la ventilación mecánica fue > al 1% en todas las pacientes y tras aplicar neumoperitoneo con  $CO_2$  combinado con ventilación mecánica y posición de Trendelemburg se produjo una disminución de la  $EFNa^+$  en orina, observándose en el 56,7% de las pacientes valores < al 1%. Así mismo el comportamiento hormonal de NT-proBNP y aldosterona también difiere entre los dos grupos de pacientes se comenta a continuación.

La tendencia observada en los valores de Nt-proBNP en las pacientes no indica diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, aunque los valores son menores en todos los tiempos quirúrgico-anestésicos en el grupo con menor  $EFNa^+$ .

Parece razonable pensar que si el NT-proBNP fomenta la natriuresis y un aumento en la EFNa<sup>+</sup>, ésta sea menor en el grupo donde no sólo a nivel basal, sino tras el comienzo y fin de las maniobras aplicadas, se observan valores menores de dicha hormona.

Tras el comienzo de la ventilación mecánica se observa en los dos grupos una disminución de los valores de NT-proBNP, siendo menor la respuesta en el grupo con EFNa<sup>+</sup> <1%. Hirvonen et al<sup>287</sup> concluyeron que el mayor estímulo para la secreción de PNA es el estiramiento de la pared auricular, generalmente ocasionado por un aumento en la precarga cardíaca y también por un aumento en el GTAPm. En esta Tesis la disminución de NT-proBNP estaría justificada ante la disminución de la precarga cardíaca que ocasiona el establecimiento de la ventilación mecánica. Los valores de NT-proBNP, posiblemente respondan más a los cambios de precarga ocasionados por la ventilación mecánica, que al establecimiento del neumoperitoneo más Trendelenburg, donde apenas se observa modificación en el grupo con menor EFNa<sup>+</sup>. Sin embargo, las pacientes con EFNa<sup>+</sup> ≥ a 1%, respondieron con un aumento en los niveles de NT-proBNP, tras el establecimiento del neumoperitoneo y posición de Trendelenburg. Este hecho coincide con Russo et al<sup>276</sup>, quienes reportaron un aumento en los niveles de NT-proBNP tras establecimiento de neumoperitoneo y Trendelenburg en pacientes sometidas a histerectomía laparoscópica. Por otra parte, estos hechos coinciden con lo comentado anteriormente, ya que el efecto neto que al final producen las maniobras aplicadas de neumoperitoneo y Trendelenburg es una disminución en la precarga<sup>23,24,25,101,103</sup>, por lo que los valores de NT-proBNP ante estas maniobras tendrían que descender, como se observa en este grupo con menor EFNa<sup>+</sup>. Para que la posición de Trendelenburg de lugar a un aumento en la precarga y con ello una elevación en la TAM, se necesitan posiciones extremas de al menos 70°<sup>133</sup>, hecho que

no se sucede en este trabajo, pues las pacientes se inclinaron 40°. Por ello, una posible explicación a este aumento transitorio en los niveles de NT-proBNP en el grupo con  $EFNa^+ \geq 1\%$  sería la acción bifásica que sobre la precarga tienen el neumoperitoneo, según Branche et al<sup>281</sup>, ocasionando un incremento transitorio de la misma y luego un descenso en el retorno venoso. Podría ser que este aumento transitorio en la precarga ocasionara un estímulo y distensión auricular suficiente como para justificar el aumento en los valores de NT-proBNP, ya que, como luego se constata, se observa una disminución de los mismos al cesar el neumoperitoneo y la posición de Trendelenburg, siendo esta disminución un 11,9% en el grupo con menor  $EFNa^+$ . Hay que señalar también que ninguna paciente se sometió a una sobrecarga hídrica, que pudiese modificar la precarga cardíaca.

El cese de todas las maniobras realizadas disminuyó los valores de NT-proBNP a niveles menores que los basales en el grupo con menor  $EFNa^+$ . Sin embargo, en el grupo con  $EFNa^+ > 1\%$ , se observó un ligero aumento en los mismos (4%), aunque muy por debajo de los valores basales.

Coincidiendo con la mayoría de los resultados hasta ahora comentados, también se observa una menor respuesta en general en el grupo con menor  $EFNa^+$  en orina, como si le afectaran menos estas maniobras, ya que, también se reporta una mejor recuperación con un mayor retorno a los valores basales de los niveles de NT-proBNP.

Analizándolo a nivel global, se aprecia que el grupo con una  $EFNa^+ < 1\%$ , responde en general menos a la ventilación mecánica, neumoperitoneo y a la posición de Trendelenburg establecida. En este grupo también se observa una menor diuresis y unos valores menores de NT-proBNP durante el procedimiento, lo que contrasta con diferentes estudios revisados<sup>288,289,290</sup> donde se contempla que los pacientes con diuresis

más bajas, generalmente por disminución en el aclaramiento de creatinina o filtrado glomerular o pacientes con insuficiencia renal establecida, presentan niveles más altos de NT-proBNP. Esto induce a pensar en un posible aumento en el aclaramiento renal del péptido NT-proBNP o en una disminución en la secreción del mismo a nivel auricular.

Tal y como se ha comentado anteriormente, las maniobras quirúrgico anestésicas aplicadas van a ocasionar una disminución en la precarga cardiaca, hecho que justifica una menor secreción de péptido natriurético y una menor  $EFNa^+$  en el grupo con menor diuresis y  $EFNa^+ < 1\%$  en orina. Sin embargo, la menor respuesta a todas las maniobras realizadas, nos lleva a contrastar nuestros resultados con los diferentes trabajos revisados en los que se analiza una posible alteración en la función diastólica observada en pacientes sanas con ASA 1 y 2 sometidas a cirugía laparoscópica como en este trabajo.

Nelson et al<sup>291</sup> observaron que el neumoperitoneo combinado con Trendelenburg en pacientes sanas con un ASA 1 puede afectar a la función diastólica, al retrasar el tiempo de relajación isovolumétrica. Dicho tiempo corresponde al comienzo de la diástole o, lo que es lo mismo, al periodo de relajación miocárdica. En esta fase, el ventrículo se relaja, de tal forma que este hecho, junto con la salida parcial de flujo hace que la presión en su interior descienda enormemente, pasando a ser inferior a la de los grandes vasos. Esta falta de relajación inclina a pensar, según apuntaron Russo et al<sup>292</sup> en una rigidez auricular que impida correctamente el estiramiento y dilatación de la pared auricular en estas pacientes aunque sean sanas y junto con la disminución en la precarga ocasionada por las maniobras de neumoperitoneo y Trendelenburg aplicadas en estas pacientes, menores niveles de secreción de péptido natriurético, hecho que coincide con

los resultados obtenidos en este trabajo, ya que todas las pacientes incluidas fueron ASA 1 y/o 2, observándose menores niveles de NT-proBNP en el grupo con menor EFNa<sup>+</sup> y menor respuesta a todas las maniobras realizadas. En este grupo, como se ha comentado anteriormente también se observa una disminución en la respuesta al GTAPm, hecho que también podría explicar la posible disfunción diastólica asintomática que podría darse en estas pacientes.

Por otra parte, hay que tener en cuenta el trabajo de Lestar et al<sup>293</sup> quienes demostraron una prolongación en el tiempo de relajación isovolumétrica tras la inducción anestésica. Todas las pacientes en esta Tesis fueron sometidas a una anestesia general. Se podría sugerir la determinación de diferentes parámetros ecocardiográficos en las pacientes en el preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio, para poder comparar con la mayoría de los estudios revisados en los que se dispone de varios valores ecográficos para la justificación de sus resultados. Consecuentemente, no se puede discernir hasta que punto puede contribuir la inducción anestésica en dicha alteración de la función diastólica si es que la hubiese.

En el trabajo realizado por Russo et al<sup>292</sup>, observaron una alteración diastólica con cierto grado de rigidez auricular en pacientes sanas, lo que sería independiente del neumoperitoneo y posición de Trendelenburg, constatando en estas pacientes niveles de NT-proBNP más disminuidos, lo que podría explicarse, coincidiendo con este estudio, que una vez que se le añaden las maniobras anestésico quirúrgicas que ya de por sí ocasionan una disminución en la precarga, tengan menor secreción de péptido natriurético a nivel auricular por menor estímulo de distensión en la pared en estas pacientes con menor EFNa<sup>+</sup>.

No obstante algunos trabajos<sup>294</sup> reportaron que en pacientes con disfunción diastólica observaron niveles elevados de NT-proBNP, aunque se constató la influencia de la función renal en los valores de péptido natriurético, hecho que podría explicar los menores niveles de éste al aumentar su aclaramiento renal. Hay que tener en cuenta también las observaciones de Sosa et al<sup>211</sup> en cuyo trabajo demostraron una abolición del efecto natriurético del péptido si los niveles de perfusión renal son insuficientes, hecho que podría explicar también en este estudio los menores niveles de péptido obtenidos en el grupo con menor  $EFNa^+$ , el mismo que tiene una menor respuesta y recuperación en cuanto a la presión de perfusión renal. Sin embargo, Yang et al<sup>295</sup> observaron que en pacientes con niveles normales de NT-proBNP no existe relación alguna entre la disfunción diastólica contemplada y la función renal. Se podrían justificar así los menores niveles de NT-proBNP observados debido a un aumento en el aclaramiento de dicho péptido y no a una disminución en la secreción auricular justificada por una posible disfunción diastólica observada en pacientes sanas, sometidas a cirugía laparoscópica<sup>292</sup>.

Yang et al<sup>295</sup> explicaron en su trabajo un hecho que podría explicar el mecanismo responsable de la relación entre la disfunción diastólica y la función renal pero en etapas tempranas de la hipertensión arterial, y sería la activación del sistema renina angiotensina aldosterona, lo que ocasionaría vasoconstricción con cierto grado de hipoxia renal e hipertensión intraglomerular, además de una hipertrofia ventricular izquierda e insuficiencia cardiaca congestiva. La activación además del sistema simpático por el neumoperitoneo desencadenaría la proliferación de células musculares lisas y fibroblastos en la pared vascular de los vasos renales, promoviendo también el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda.

En este estudio no se han incluido pacientes hipertensas, por lo que todo lo observado no sería aplicable a nuestro trabajo, pero el establecimiento de neumoperitoneo con CO<sub>2</sub> y posición de Trendelenburg establecidos en las pacientes, ocasiona igualmente una activación del eje SRAA, pudiendo ejercer por tanto las mismas acciones tanto a nivel renal como cardíaco, lo que podría justificar la menor EFNa<sup>+</sup> y los menores valores de NT-proBNP debido a cierto grado de disfunción cardíaca diastólica en el grupo con EFNa<sup>+</sup> <1%.

En algunos de los estudios revisados se establecen valores de corte en el NT-proBNP > 600 pg/mL como marcador de la disfunción diastólica moderada y severa más disfunción sistólica con fracción de eyección menor al 40%<sup>296,297</sup> y con fracción de eyección normal<sup>298</sup>. Pero no ocurre lo mismo con la disfunción diastólica ligera como ocurriría en estas pacientes. Por tanto, no se dispone de valores de corte de NT-proBNP que justifiquen por sí mismos la existencia de esa ligera disfunción diastólica sin necesidad de utilizar los recursos ecocardiográficos, lo que no nos permite con certeza la interpretación y comparación de resultados en este estudio con la literatura existente. Además no se ha demostrado en esta Tesis una asociación clara entre la EFNa<sup>+</sup> y el NT-proBNP, por lo que puede merecer la pena comentar la importancia de la aldosterona, la otra hormona determinada en el estudio.

La aldosterona se secreta por la activación del eje SRAA, ocasionado por el neumoperitoneo con la posición de Trendelenburg<sup>299</sup>. Como se ha citado anteriormente tiene efecto opuesto al péptido natriurético, aumentando la reabsorción de sodio y agua en el asa de Henle, dando lugar a una disminución en la diuresis y natriuresis.

Hay que tener en cuenta según observaron Genuth et al<sup>241</sup> el retraso de una a dos horas desde la secreción de aldosterona hasta su acción sobre la retención de sodio, hecho que

dificultaría la valoración de la función ejercida realmente por dicha hormona en la EFNa<sup>+</sup> en orina, pues generalmente la suma del tiempo de neumoperitoneo más el tiempo quirúrgico no sobrepasa las dos horas, con una media global de 76,49±18,96 minutos, observándose unos valores similares y sin diferencias en ambos grupos como ya se ha visto anteriormente.

El establecimiento del neumoperitoneo más la posición de Trendelenburg va a incrementar los valores de aldosterona en ambos grupos casi al doble, observándose una mayor respuesta a este incremento en el grupo con menor EFNa<sup>+</sup>, hecho que justificaría por otra parte una mayor acción de la aldosterona en el mismo y, por tanto, la menor EFNa<sup>+</sup> en orina que se observa. Sin embargo, los valores de aldosterona en este grupo con EFNa<sup>+</sup> <1% son menores en todos los tiempos observados, estableciéndose diferencias significativas (p=0,002) entre los dos grupos tras el cese total de todas las maniobras en el tiempo T4. Mientras que en el grupo con mayor EFNa<sup>+</sup> los valores disminuyen ligeramente y se mantienen casi al doble de los basales, en el grupo con menor EFNa<sup>+</sup>, a pesar del descenso en los mismos, permanecen algo más elevados que a nivel basal. Esto coincide con los resultados obtenidos por Solís-Herruzo et al<sup>300</sup> quienes no constataron cambios significativos, al igual que sucede en los resultados obtenidos, en los niveles de aldosterona tras el establecimiento del neumoperitoneo.

Esta sorprendente diferencia entre ambos grupos en los valores de aldosterona tras el cese de todas las maniobras anestésico quirúrgicas aplicadas, podría explicar una mayor acción de la hormona necesitando menos tiempo para ejercer su acción, contrarrestando lo observado por Genuth et al<sup>241</sup> y al mismo tiempo una mayor recuperación, en el grupo con menor EFNa<sup>+</sup>.

Curiosamente en el análisis de la modificación porcentual de la relación entre la aldosterona y el NT-proBNP, la respuesta al neumoperitoneo combinado con Trendelenburg es un 2,24 veces mayor en el grupo con menor EFNa<sup>+</sup>, siendo mayor también esta respuesta por parte del grupo con EFNa<sup>+</sup> en orina a la retirada de dichas maniobras. Una vez finalizado el procedimiento, el retorno a la posición basal desciende la relación de la aldosterona 2 veces más en los pacientes con EFNa<sup>+</sup> < a 1% en orina, observándose también una mayor respuesta a esta disminución en los valores por parte de los mismos.

El grupo que menor responde a las maniobras a nivel global en todas las variables estudiadas, va a ser, sin embargo, el que mejor responde a esta relación aldosterona y NT-proBNP, por lo que a continuación se discute una posible explicación de la interacción y acción de las dos hormonas para comprender los resultados obtenidos a nivel de la EFNa<sup>+</sup> en orina observada en este grupo de pacientes.

Con todos los resultados analizados, se observa en nuestro estudio una mayor respuesta por parte del grupo con menor EFNa<sup>+</sup> a la aldosterona, lo que concuerda con los valores de sodio obtenidos en orina en este grupo, e induce a pensar en una mayor influencia de esta hormona, más que del NT-proBNP a la hora de actuar en estas pacientes sobre los niveles obtenidos en la EFNa<sup>+</sup>. Además se constata una asociación positiva entre la aldosterona y la EFNa<sup>+</sup> en orina tras el cese de las maniobras.

No obstante, los menores valores de NT-proBNP observados en el grupo con EFNa<sup>+</sup> < a 1% podrían justificar la menor respuesta con apenas modificación en los mismos y mejor recuperación por parte de dicho grupo.

A nivel global puede observarse una menor respuesta en general a las maniobras aplicadas de ventilación mecánica, establecimiento de neumoperitoneo y posición de

Trendelemburg en este grupo con menor  $\text{EFNa}^+$  en la orina, también en general se observa que son pacientes que se recuperan antes y mejor a todas las maniobras establecidas, coincidiendo además en este grupo las características antropométricas más favorables, es decir, son pacientes con menor edad y menor IMC.

Las maniobras anestésico quirúrgico aplicadas van a activar el SRAA<sup>295,299</sup>, donde queda claro en este estudio por tanto la mayor acción ejercida por la aldosterona por una mayor respuesta a la misma del grupo con menor  $\text{EFNa}^+$  en orina, hecho concordante no sólo con la fisiología a nivel renal, sino también con los estudios revisados 239,242,246,295,299.

La otra opción es la influencia y acción ejercida por parte del péptido NT-proBNP sobre dicha  $\text{EFNa}^+$  en la orina. Aquí las maniobras aplicadas van a ocasionar una disminución en la precarga y, por tanto, un menor estímulo para la secreción del péptido, lo que justificaría los menores niveles observados en dicho grupo, pero nuestra cuestión al observarlo en estas pacientes aparte de aclarar los valores obtenidos del péptido, se centra en porque tienen una menor respuesta a las maniobras establecidas. Como se ha explicado anteriormente estos valores disminuidos con una menor respuesta pueden justificarse por un mayor aclaramiento renal del mismo; la otra posibilidad para explicar la menor respuesta asociada a menores valores sería la menor excreción del mismo, postulando una posible alteración en la disfunción diastólica con cierta rigidez auricular preoperatoriamente en este grupo de pacientes con menor  $\text{EFNa}^+$  como observaron Russo et al<sup>292</sup>.

Probablemente, una mayor influencia de las maniobras aplicadas, estableciendo una ventilación mecánica con mayores volúmenes corrientes, posiciones de Trendelemburg con inclinaciones extremas e insuflaciones de neumoperitoneo con  $\text{CO}_2$  con presiones

intraabdominales mayores a 15 mmHg, podría evaluar modificaciones mayores en los valores obtenidos con mayor impacto en las diferentes variables que se quieran estudiar.

## **VIII. CONCLUSIONES**

## **VIII. CONCLUSIONES**

Las conclusiones obtenidas en estas tesis se enumeran a continuación siguiendo el orden establecido en los objetivos:

1. Las características sociodemográficas de las pacientes analizadas en este estudio responden a un grupo homogéneo, lo que ha permitido establecer subgrupos dentro de la muestra.
2. El tiempo de duración del neumoperitoneo y de cirugía total no ocasiona cambios cuantitativos importantes en las variables hemodinámicas, respiratorias y bioquímicas analizadas en estas pacientes.
3. El establecimiento del neumoperitoneo con CO<sub>2</sub> combinado con posición de Trendelenburg y ventilación mecánica influye significativamente en las variables hemodinámicas y respiratorias, ocasionando una disminución en la tensión arterial media, presión de perfusión renal y presión de filtración glomerular reversible tras la retirada de las mismas y que puede influir en la disminución de diuresis y natriuresis intraoperatoria.
4. Es posible que la puesta en marcha de los mecanismos de secreción de la aldosterona y de NT-proBNP sean diferentes. La aldosterona respondería al aumento de presión intrabdominal secundaria al neumoperitoneo mientras que el NT-proBNP respondería a las maniobras que aumentan o disminuyen la precarga.

5. La aldosterona aumenta tras establecer el neumoperitoneo y, tras su retirada, el retorno a los valores basales tiene lugar antes en los pacientes que mostraron menor diuresis y natriuresis ( $EFNa^+ < a 1\%$ ). La ventilación mecánica no la modifica.
6. El NT-proBNP se modifica con los cambios de precarga secundarios a la ventilación mecánica, pero no con los cambios de presión intrabdominal más Trendelemburg. Se detecta una menor afectación a los cambios de precarga en el grupo con menor diuresis y natriuresis ( $EFNa^+ < a 1\%$ ).
7. Las pacientes con menor diuresis y natriuresis ( $EFNa^+ < a 1\%$ ), tienen una menor respuesta en las variables analizadas al establecimiento del neumoperitoneo, posición de Trendelemburg y ventilación mecánica, aunque con mejor recuperación y retorno a los valores basales.
8. La combinación de neumoperitoneo con la posición en Trendelemburg en pacientes sanas durante la cirugía laparoscópica ginecológica disminuye la diuresis y la  $EFNa^+$  en orina por un aumento de la aldosterona junto con una pobre respuesta del NT-proBNP, que revierte al concluir la cirugía.
9. La menor respuesta del NT-proBNP a las maniobras que aumentan la precarga junto al aumento de la PVC en los pacientes con menor diuresis y natriuresis, sugiere que la precarga es adecuada y, por lo tanto, no debería ser un objetivo

anestésico sobrecargar con fluidos a los pacientes con oliguria para aumentar la diuresis.

10. En la disminución funcional y reversible de la diuresis y natriuresis, descrita en algunas pacientes durante la cirugía laparoscópica ginecológica, pueden influir los cambios respiratorios y hemodinámicos y el aumento de la aldosterona, pero no parece tener un papel el NT-proBNP, aunque no se pueda descartar su posible implicación en esta alteración renal transitoria.

11. Probablemente, con el establecimiento de una ventilación mecánica con mayores volúmenes corrientes, posiciones de Trendelenburg con inclinaciones extremas e insuflaciones de neumoperitoneo con CO<sub>2</sub> con presiones intraabdominales mayores a 15 mm Hg, se podrían conseguir, modificaciones mayores en los valores obtenidos, con un mayor impacto, en las diferentes variables que se quieran estudiar.

## **IX. BIBLIOGRAFÍA**

- 
- <sup>1</sup> Targarona EM et al. Cirugía laparoscópica: Bases fisiopatológicas. En: Cirugía Laparoscópica. Targarona (ed). Madrid. Arán ediciones. 2003:30-43.
- <sup>2</sup> Dubois F, Icard P, Berthelot G, Levard H. Coelioscopic cholecystectomy: Preliminary report of 36 cases. *Ann Surg* 1990; 211:60-2.
- <sup>3</sup> O'Reilly MJ, Saye WB, Mullins SG, Pinto SE, Falkner PT. Technique of hand-assisted laparoscopic surgery. *J Laparoendosc Surg* 1996; 6:239-44.
- <sup>4</sup> Davis CJ, Filipi C. A history of endoscopic surgery. *Principles of Laparoscopic Surgery: Basic and Advanced Techniques*. En: Arregui ME, Fitzgibbons RJ, Katkhouda M, McKernan JB, Reich H (eds). New York. Springer. 1999:3.
- <sup>5</sup> Seemm K: History. En: *Operative Gynecologic Endoscopy*. Sanfilippo JS, Levine RL (eds). New York. Springer. 1989:1.
- <sup>6</sup> Filipi C, Fitzgibbons RJ, Salerno GM. Historical review: Diagnostic laparoscopy to laparoscopic cholecystectomy and beyond. En: *Surgical Laparoscopy*. Zucker K (ed). St. Louis. Quality Medical Publishers 1991:3.
- <sup>7</sup> Bessler M, Whelan RL, Halverson A, Treat MR, Nowygrod R. Is immune function better preserved after laparoscopic versus open colon resection? *Surg Endosc* 1994; 8(8):881-3.
- <sup>8</sup> Trokel MJ, Bessler M, Treta MR, Whelan RL, Nowygrod R. Preservation of immune response after laparoscopy. *Surg Endosc* 1994; 8(12):1387-8.
- <sup>9</sup> Glerup H, Heindorff H, Flyvberg A, Jensen SL, Vilstrup H. Elective laparoscopic cholecystectomy nearly abolishes the postoperative hepatic catabolic stress response. *Ann Surg* 1995; 221(3):214-9.

- 
- <sup>10</sup> Senagore AJ, Kilbride MJ, Luchtefeld MA, Mackeigan JM, Davis AT, Moore JD. Superior nitrogen balance after laparoscopc-assisted colectomy. *Ann Surg* 1995; 221(1):171-5.
- <sup>11</sup> Mc Anena OJ, Austin O, Hederman WP, Gorey TF, Fitzpatrick J, O'Connell PR. Laparoscopic versus open cholecystectomy. *Lancet* 1991; 338(8768):693.
- <sup>12</sup> Hotokezaka M, Combs MJ, Mentis EP, Schirmer BD. Recovery of fasted and fed gastrointestinal motility after open versus laparoscopic cholecystectomy in dogs. *Ann Surg* 1996; 223(4):413-9.
- <sup>13</sup> McMahon AJ, Russell IT, Baxter JN, Ross S, Anderson JR, Morran CG. Laparoscopic versus minilaparotomy cholecystectomy: a randomised trial. *Lancet* 1994; 343(8890):135-8.
- <sup>14</sup> Kane RL, Lurie N, Borbas C, Morris N, Flood S, McLaughlin B et al. The outcomes of elective laparoscopic and open cholecystectomies. *J Am Coll Surg* 1995; 180(2):136-45.
- <sup>15</sup> Losa N, Mendía E, Rodríguez G. Técnica quirúrgica laparoscópica. En: *Anestesia en cirugía laparoscópica*. Beleña JM (ed). Madrid. EMISA. 2009:18-9.
- <sup>16</sup> Laporte E, García N, Artigau E. Neumoperitoneo. *Cirugía Endoscópica*. En: *Guías Clínicas de la Asociación Española de Cirujanos*. Targarona (ed). Madrid. Arán ediciones. 2003
- <sup>17</sup> Wils VL, Hunt DR, Armstrong A. A randomiced controlled trial assessing the effect of heated carbon dioxide for insufflation on pain and recovery after laparoscopic funduplication. *Surg Endosc* 2001; 15(2):166-70.

- 
- <sup>18</sup> Junghans T, Modersohn D, Döner F, Neudecker J, Haase O, Schwenk. Systematic evaluation of different approaches for minimizing hemodynamic changes during pneumoperitoneum. *Surg Endosc* 2006; 20:763-9.
- <sup>19</sup> Henny CP, Hofland J. Laparoscopy surgery: pitfalls due to anesthesia, positioning, and pneumoperitoneum. *Sur Endosc* 2005; 91(9):1163-71.
- <sup>20</sup> Ivankovich AD, Miletich DJ, Albrecht RF, Heyman HJ, Bonnet RF. Cardiovascular effects of intraperitoneal insufflation with carbon dioxide insufflation and nitrous oxide in the dog. *Anesthesiology* 1975; 42(3):281.
- <sup>21</sup> Richardson JD, Trinkle JK. Hemodynamic and respiratory alterations with increased intraabdominal pressure. *J Surg Res* 1976; 20:401.
- <sup>22</sup> Kelman GR, Swapp Gh, Smith I, Benzie RJ, Gordon NL. Cardiac output and arterial blood-gas tension during laparoscopy. *Br J Anaesth* 1972; 44:1155.
- <sup>23</sup> Oderberg S, Ljunqvist O, Svenberg T et al. Haemodynamics effects of pneumoperitoneum and the influence of posture during anaesthesia for laparoscopic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38:276-83.
- <sup>24</sup> Gannedahl P, Oderberg S, Brodin La et al. Effects of posture and pneumoperitoneum during anaesthesia on the indices of left ventricular filling. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40:160.
- <sup>25</sup> Lentschener C, Axler O, Fernandez H et al. Haemodynamic changes and vasopressin release are not consistently associated with carbon dioxide pneumoperitoneum in humans. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45:527.

- 
- <sup>26</sup> Johannsen G, Andersen M, Juhl B. The effect of general anaesthesia on the haemodynamic events during laparoscopy with CO<sub>2</sub>-insufflation. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33:132.
- <sup>27</sup> Torrieli R, Cesarini M, Winnock S et al. Haemodynamic changes during celioscopy: A study carried out using thoracic electric bioimpedance. *Can J Anaesth* 1990; 37:46-51.
- <sup>28</sup> Hirvonen EA, Nuutinen LS, Kauko M. Hemodynamic changes due to Trendelenburg positioning and pneumoperitoneum during laparoscopic hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39:949.
- <sup>29</sup> Joris JL, Noirot DP, Legrand MJ et al. Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg* 1993; 76:1067.
- <sup>30</sup> Walder AD, Aitkenhead AR. Role of the vasopressine in the haemodynamic response to laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesth* 1997; 78:264.
- <sup>31</sup> Bardoczky GI, Engelman E, Levaret M et al. Ventilatory effectes of pneumoperitoneum monitored with continuous spirometry. *Anaesthesia* 1993; 48:309.
- <sup>32</sup> Hirvonen EA, Nuutinen LS, Kauko M. Ventilatory effects, blood gas changes and oxygen consumption during laparoscopic hysterectomy. *Anesth Analg* 1995; 80:961.
- <sup>33</sup> Kendall AP, Bhatt S, Oh TE. Pulmonary consequences of carbon dioxide insufflation for laparoscopic cholecystectomies. *Anaesthesia* 1995; 50:286.
- <sup>34</sup> Oikkonen M, Tallgern M. Changes in respiratory compliance at laparoscopy:Measurements using side stream spirometry. *Can J Anaesth* 1995; 42:495.

- 
- <sup>35</sup> Fahy BG, Barnas GM, Flowers JL et al. The effects of increased abdominal pressure on lung and chest wall mechanics during laparoscopic surgery. *Anesth Analg* 1995; 81:744.
- <sup>36</sup> Dumont L, Mattys M, Mardirosoff C et al. Changes in pulmonary mechanics during laparoscopic gastroplasty in morbidly obese patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41:408.
- <sup>37</sup> Casati A, Comotti L, Tommasino C et al. Effects of pneumoperitoneum and reverse Trendelenburg position on cardiopulmonary function in morbidly obese patients receiving laparoscopic gastric banding. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17:300.
- <sup>38</sup> Sprung J, Whalley DG, Falcone T et al. The impact of morbid obesity, pneumoperitoneum and posture on respiratory system mechanics and oxygenation during laparoscopy. *Anesth Analg* 2002; 94:1345.
- <sup>39</sup> Iwasaka H, Miyakawa H, Yamamoto H et al. Respiratory mechanics changes and arterial gases during and after laparoscopic cholecistectomy. *Can J Anaesth* 1996; 43:129-33.
- <sup>40</sup> Fahy BG, Barnas GM, Nagle SE et al. Changes in lung and chest wall properties with abdominal insufflation of carbon dioxide are immediately reversible. *Anesth Analg* 1996; 82:501-5.
- <sup>41</sup> Moceen AA, Khalil YM, Noor TM. Pulmonary function changes after laparoscopic surgery: relation to the sites of ports and the duration of pneumoperitoneum. *J Laparoendosc Surg* 1996; 6:17-23.
- <sup>42</sup> Olsen MF, Josefson K, Dalenbäck J et al. Respiratory function after laparoscopic and open fundoplication. *Eur J Surg* 1997; 163:667-72.

- 
- <sup>43</sup> Mallet CE, Viale JE, Sangard PE et al. Pulmonary CO<sub>2</sub> elimination during surgical procedures using intra por extraperitoneal CO<sub>2</sub> insufflation. *Anesth Analg* 1993; 76:622-6.
- <sup>44</sup> Odeberg-Werner S, Sollevi A. Cardiopulmonary aspects of laparoscopic surgery. *Curr Opin Anesthesiol* 1996; 9:529.
- <sup>45</sup> Bongard FS, Pianim NA, Leighton TA et al. Helium insufflation for laparoscopic operation. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 177:140.
- <sup>46</sup> Rademaker BM, Odoom JA, de Wit LT et al. Haemodynamic effectes od pneumoperitoneum for laparoscopic suegery: A comparison of CO<sub>2</sub> with N<sub>2</sub>O insufflation. *Eur J Anaesthesiol* 1994; 11:301.
- <sup>47</sup> Nunn JF. *Appliet respiratory physiology*, 4 th edition. London. Butterworths Heinemann 1993.
- <sup>48</sup> Wittgen CM, Andrus CH, Fitzgerald SD et al. Analysis of the hemodynamic and ventilatory effects of laparoscopic cholecystectomy. *Arch Surg* 1991; 126:997.
- <sup>49</sup> Chiu AW, Chang LS, Birkett DH et al. The impact of pneumoperitonem, pneumoretroperitoneum, and gasless laparoscopy on the systemic and renal hemodynamics. *J Am Coll Surg* 1995; 181:397-406.
- <sup>50</sup> Irene E, Leonard MB. Anaesthetic considerations for laparoscopic chollecystectomy. *Best practise and reseach clinical anaesthesiology* 2002; 16(1):1-20.
- <sup>51</sup> Chiu AW, Azadzoi KM, Hatzichristou DG, Siroky MB, Krane RJ, Babayan RK. Effects of intra-abdominal pressure on renal tissue perfusion during laparoscopy. *J Endourol* 1994; 8:99-103.

- 
- <sup>52</sup> Hazebroek EJ, de Vos tot Nederveen Cappel R, Gommers D, van Gelder T, Weimar W, Steyerberg EW et al. Antidiuretic hormone release during laparoscopic donor nephrectomy. *Arch Surg* 2002; 137:600-604.
- <sup>53</sup> Parra R, De los Reyes A, Lorenzo J. Otras alteraciones durante la laparoscopia. En Beleña JM, editor. *Anestesia en cirugía laparoscópica*. Madrid: EMISA; 2009.p49-52.
- <sup>54</sup> Klpfenstein CE, Morel DR, Clergue F et al Effects of abdominal CO2 insufflation and changes of position on hepatic blood flow in anesthetized pigs. *Am J Physiol* 1998; 275:900-5.
- <sup>55</sup> Blobner M, Bogdanski R, Kochs E et al. Effects of intraabdominally insufflated carbon dioxide and elevated intraabdominal pressure on splanchnic circulation: an experimental study in pigs. *Anesthesiology* 1998; 89:475-82.
- <sup>56</sup> Böhm B, Milsom JW, Fazio VW. Postoperative intestinal motility following conventional and laparoscopic intestinal surgery. *Arch Surg* 1995; 130:4159.
- <sup>57</sup> Knolmayer TJ, Bowyer MW, Egan JC et al. The effects of pneumoperitoneum on gastric blood flow and traditional hemodynamic measurements see comments. *Surg Endosc* 198; 112:15-8.
- <sup>58</sup> Schilling MK, Redaelli C, Krahenbuhl L, Signer C, Buchler MV. Splanchnic microcirculatory changes during CO2 laparoscopy . *J Am Coll Surg* 1997; 185:423.
- <sup>59</sup> Yuanfe Peng et al. The effect of heated humidified carbon dioxide on postoperative pain, core temperature and recovery times in patients having laparoscopic surgery: A randomized controlled trial. *J Surg Res* 2009; 151:40-47.
- <sup>60</sup> Janine M, Emma R and Peter J. *J Minim Invasive Gynecol* 2004; 15(2):13-7.

- 
- <sup>61</sup> Mäkinen MT. Comparison of body temperature changes during laparoscopic and open cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41:736-40.
- <sup>62</sup> Irene E, Leonard MB. Anaesthetic considerations for laparoscopic cholecystectomy. *Best practice and research clinical anaesthesiology* 2002; 16(1):1-20.
- <sup>63</sup> Halverson A et al. Evaluation of mechanism of increased intracranial pressure with insufflation. *Surg Endosc* 1998; 12:266-9.
- <sup>64</sup> Josephs LG, Este-McDonald JR, Birkett DH, Hirsch EF. Diagnostic laparoscopy increases intracranial pressure. *J Trauma* 1994; 17:815.
- <sup>65</sup> Kelman et al. Cardiac output and arterial blood-gas tension during laparoscopy. *Br J Anaest* 1972; 44:1155-62.
- <sup>66</sup> Ralph J, Micjael OY. The dangers of diagnostic laparoscopy in the head injured patient. *J Clin Neurosci* 2002; 9(5):592-3.
- <sup>67</sup> Hany A et al. Intraocular pressure changes during laparoscopy in patients anesthetized with propofol total intravenous anesthesia versus isofluranes inhaled anesthesia. *Anesth Analg* 2003; 97:471-4.
- <sup>68</sup> Reitsamer HA, Kiel JW. A rabbit model to study orbital venous pressure, intraocular pressure and ocular hemodynamics simultaneously. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43:3728-34.
- <sup>69</sup> Hamdy et al. The effects of steep trendelenburg positioning on intraocular pressure during robotic radical prostatectomy. *Anesth Analg* 2009; 109(2):473-78.
- <sup>70</sup> Lentschener C, Benhamou D, Niessen F. Intraocular pressure changes during gynaecological laparoscopy. *Anaesthesia* 1996; 51:1106-8.

- 
- <sup>71</sup> Ntourakis D et al. Subclinical activation of coagulation and fibrinolysis in laparoscopic cholecystectomy: do risk factors exist? *Int J Surg* 2001; 9(5):374-7.
- <sup>72</sup> Custendil-Delic S et al. Disorders of hemostasis in the course and after laparoscopic cholecystectomy. *Med Arh* 2009; 63(5):271-3.
- <sup>73</sup> Khairy g, Al Ghumlas A, Al Dohayan A, Gader AG. Haemostatic changes in laparoscopic cholecystectomy: a comparison between upper and lower limb measurements. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2010; 20(2):79-83.
- <sup>74</sup> Buunen M et al. Stress response to laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 2004; 18:1022-8.
- <sup>75</sup> Muzii L et al. Evaluation of stress related hormones after surgery by laparoscopy por laparotomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996; 3:229-34.
- <sup>76</sup> Kazuke MD et al. Comparative evaluation of gastrointestinal transit and immune response between laparoscopic and open gastrectomy in a porcine model. Sixth annual meeting of the society of the alimentary tract. May 2005:15-18.
- <sup>77</sup> Henny CP, Hofland J. Laparoscopic surgery.Pitfalls due to anesthesia, positioning and pneumoperitoneum. *Surg Endosc* 2005; 19:1163-71.
- <sup>78</sup> Assaad El-Hakim et al. Peritoneal and systemic inflammatory mediators of laparoscopy bowel injury in a rabbit model. *J Urol* 2004; 152:1515-9.
- <sup>79</sup> Diemunsch PA et al. Nitrous Oxide Fraction in the carbon dioxide pneumoperitoneum during laparoscopic under general inhaled anesthesia in pigs. *Anesth Analg* 2000; 90:951-3.
- <sup>80</sup> Eisenhauer DM, Saunders CJ, Ho HS. Hemodynamic effects of argon pneumoperitoneum. *Surg Endosc* 1994; 8:315.

- 
- <sup>81</sup> Rademaker et al. Effects of neumoperitoneum with helium on hemodynamics and oxygen transport. A comparison with carbon dioxide. *J Laparoendosc Surg* 1995; 5:15.
- <sup>82</sup> Paolucci V, Schaeff B, Gutt CN, Litynski GS. Exposure oh the operative field in laparoscopic surgery. *Surg Endosc* 1997; 11(8):856-63.
- <sup>83</sup> Chiu AW et al. The impact of neumoperitoneum, neumoretroperitoneum and gaseless laparoscopy on the systemic and renal hemodynamics. *J Am Coll Sueg* 1995; 181:397-406.
- <sup>84</sup> Johnson PL, Sibert KS. Laparoscopy gaseless versus CO<sub>2</sub> pneumoperitoneum. *J Reprod Med* 1997; 42:255-9.
- <sup>85</sup> Nisanian A. Outpatient minilaparotomy sterilization with local anesthesia. *J Reprod Med* 1991; 35(4):380-3.
- <sup>86</sup> Chapron C, Querleu D, Mage G et al. Complications of gynecologic laparoscopy. Multicentric study of 7604 laparoscopies. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1992; 21:207.
- <sup>87</sup> Deziel DJ, Millikan KW, Economou SG. Complications of laparoscopic cholecystectomy: A national survey of 4292 hospitals and analysis of 77604 cases. *Am J Surg* 1993; 165:9.
- <sup>88</sup> Croce E, Azzola M, Gloia M. Laparocholecystectomy:6865 cases from Italian Institutions. *Surg Endosc* 1994; 8:1088.
- <sup>89</sup> Oikkonen M. Propofol versus isofluorane for gynaecological laparoscopy. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994; 38:110-8.
- <sup>90</sup> Strasberg S, Sanabria J, Clavien P. Complications of laparoscopic cholecystectomy. *Can J Surg* 1992; 35:275.

- 
- <sup>91</sup> Club TSS. A prospective analysis of 1518 laparoscopic cholecystectomies. The Southern Surgeons Club. *N Engl J Med* 1991; 324:1073.
- <sup>92</sup> Bailey PL, Streisand JB, Pace NL. Transdermal scopolamine reduces nausea and vomiting after outpatient laparoscopy. *Anesthesiology* 1990; 72:977.
- <sup>93</sup> Wills VI, Hunt DR. Pain after laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2000; 87:273.
- <sup>94</sup> Alexander JJ, Hull MG. Abdominal pain after laparoscopy: the value of a gas drain. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94:267.
- <sup>95</sup> West JB. Fisiología respiratoria. Editorial Médica Panamericana (6ª Ed). Madrid. 2002:245-71.
- <sup>96</sup> Vidal MF, Musch G, Kaczka DW. Pulmonary pathophysiology and lung mechanics in anesthesia: a case based overview. *Anesthesiol Clin* 2012; 30(4):759-84.
- <sup>97</sup> Martín J. Tobin, MD. Mechanical Ventilation. *N.Engl.J.Med* 1994; (14):1056-1061.
- <sup>98</sup> Marinelli WA, Ingbar DH. Diagnosis and management of acute lung injury. *Clin. ChestMed* 1994; 15(3): 517 -46.
- <sup>99</sup> Tobin MJ. Advances in Mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2001; 344:1986-96.
- <sup>100</sup> Mutlu GM et al. Complications in patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 2001; 119:1222-41.
- <sup>101</sup> Pinsky MR. The effects of mechanical ventilation on the cardiovascular system. *Crit Care Clin* 1990; 6:663-78.
- <sup>102</sup> Smith PK et al. Cardiovascular effects of ventilation with positive expiratory airway pressure. *Ann Surg* 1982; 195:121-130.
- <sup>103</sup> Pinsky MR. The hemodynamic consequences of mechanical ventilation: an evolving story. *Intensive Care Med* 1997; 23:493-503.

- 
- <sup>104</sup> Gerard P, Aurigemma R, Gaash WH. Diastolic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351:1097-105.
- <sup>105</sup> Dambrosio M, Cinnella G, Brienza N et al. Effects of positive end expiratory pressure on right ventricular function in COPD patients during acute ventilator failure. *Intensive Care Med* 1996; 22:923-32.
- <sup>106</sup> Inglis TJ et al. Gastrointestinal dysfunction and bacterial colonization of the ventilated lung. *Lancet* 1993; 341:911-3.
- <sup>107</sup> Dive A, Miesse C, Galanti L. Effect of erythromycin on gastric motility in mechanically ventilated critically ill patients: a double blind, randomized placebo controlled study. *Crit Care Med* 1995; 23:1356-62.
- <sup>108</sup> Kredel M et al. Liver dysfunction after lung recruitment manoeuvres during pressure controlled ventilation in experimental acute respiratory distress. *Crit Care* 2007; 11(1):R13.
- <sup>109</sup> Rady MY, Kodavatiganti R, Ryan T. Perioperative predictors of acute cholecystitis after cardiovascular surgery. *Chest* 1998; 114:76-84.
- <sup>110</sup> Rihal CS, Textor SC, Grill DE. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105:2259-64.
- <sup>111</sup> Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:1597-605.
- <sup>112</sup> Kuiper JW et al. Mechanical ventilation and acute renal failure. *Crit Care Med* 2005; 33(6):1408-15.

- 
- <sup>113</sup> Koyner JL, Murray PT. Mechanical ventilation and lung-kidney interactions. *Clin J Am Nephrol* 2008; 3:562-70.
- <sup>114</sup> De la calle B et al. Ventilación mecánica. *Rev Clin Esp* 1997; 197:13-24.
- <sup>115</sup> Heyland DK et al. Impaired gastric emptying in mechanically ventilated, critically ill patients. *Intensive Care Med* 1996; 22:1339-44.
- <sup>116</sup> Plötz FB, Slutsky AS, van Vugth AJ, Heijnen CJ. Ventilator-induced lung injury and multiple system organ failure: a critical review of facts and hypotheses. *Intensive Care Med* 2004; 30(10):1865-72.
- <sup>117</sup> Ranieri VM et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282(1):54-61.
- <sup>118</sup> Amal Jubran FC. Advances in respiratory monitoring during mechanical ventilation. *Chest* 1999; 116:1416-25.
- <sup>119</sup> You B, Peslin C, Divivier C, Dang Vu JP. Expiratory capnography in asthma: evaluation of various shape indices. *Eur Respir J* 1994; 7:318-23.
- <sup>120</sup> Rubio CJ, Lang-Lenton M, Rodriguez EM. Anestesia en la colecistectomía laparoscópica con CO<sub>2</sub>: comparación del comportamiento hemodinámico y ventilatorio con dos técnicas anestésicas diferentes. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1996; 43:12-16.
- <sup>121</sup> Qin Lu, Rouby JJ. Measurement of pressure-volume curves in patients on mechanical ventilation: methods and significance. *Crit Care* 2000; 4(2):91-100.
- <sup>122</sup> Burchardi H, Zinserling J, Ische H, Crozier TH. Improved determination of static compliance. *Intensive Care Med* 1991; 17:108-114.

- 
- <sup>123</sup> Pindado-Martínez ML. Anestesia en cirugía laparoscópica. En guía práctica de anestesiología y reanimación. Ergon, Madrid. 2003:339-46.
- <sup>124</sup> Pierson DJ. Indications for mechanical ventilation in adults with acute respiratory failure. *Respir Care* 2002; 47(3):249-62.
- <sup>125</sup> Tung A. Indications for mechanical ventilation. *Int Anesthesiol Clin* 1997; 35(1):1-17.
- <sup>126</sup> Hoshowsky VM. Surgical positioning. *Orthop Nurs* 1998; 17(5):55-65.
- <sup>127</sup> Ward RJ. Cardiovascular effects of change of posture. *Aerospace Med* 1966; 37:257.
- <sup>128</sup> Graftieaux JP, Lepousse C, Gomis P, Barre J, Leon A. Blood volume changes caused by position under general anesthesia. *Ann Fr Anesth Reanim* 1998; 17(2):133-9.
- <sup>129</sup> Gordh T. Postural circulatory and respiratory changes during ether and intravenous anesthesia. *Acta Chirurgica Scand* 1945; 92(S):102.
- <sup>130</sup> Cheney FW, Domino KB, Caplan RA, Posner KL. Nerve injury associated with anesthesia: a closed claims analysis. *Anesthesiology* 1999; 90:1062-9.
- <sup>131</sup> Torres LM et al. POSiciones del paciente en quirófano. Transporte intrahospitalario de pacientes. En: Torres LM. *Tratado de Anestesia y Reanimación (1ª Ed)*, Madrid 2011.
- <sup>132</sup> Wilcox S, Vandam LD. Alas, poor Trendelenburg and his position. A critique of its uses and effectiveness. *Anesth Analg* 1988; 67:574-8.
- <sup>133</sup> Carry PY et al. Respiratory mechanics during laparoscopic cholecystectomy: the effects of the abdominal wall lift. *Anesth Analg* 1998; 87:1393-7.
- <sup>134</sup> Sibald WJ et al. The Trendelenburg position: hemodynamic effects in hypotensive and normotensive patients. *Crit Care Med* 1979; 7:218-24.

- 
- <sup>135</sup> Reich DL, Konstadt SN, Raissi S, Hubbard M, Thys DM. Tredelenburg position and passive leg raising do not significantly improve cardiopulmonary performance in the anesthetized patient with coronary artery disease. *Crit Care Med* 1989; 17:313-7.
- <sup>136</sup> Lumb AB, Nunn JF. Respiratory function and rib cage contribution to ventilation in body position commonly used during anesthesia. *Anesth Analg* 1991; 73:422-6.
- <sup>137</sup> Laxenaire MC, Borgo J, Cozette P. Incidence des conditions opératoires sur l'hémodynamique et la fonction respiratoire du sujet sain. *EMC* (Elsevier Masson SAS, Paris), Anesthésie Réanimation, 1980, A-10: 36-375.
- <sup>138</sup> Beraldo S, Dodds SR. Lower limb acute compartment syndrome after colorectal surgery in prolonged lithotomy position. *Dis Colon Rectum* 2006; 49:1772-80.
- <sup>139</sup> Svendsen LB, Flink P, Wodjdemann M, Riber C, Mogensen T, Secher NH. Muscle oxygen saturation during surgery in the lithotomy position. *Clin Physiol* 1997; 17:433-8.
- <sup>140</sup> Henry JP, Gauer OH, Reeves JL. Evidence of the atrial location of receptors; influencing urine flow. *Circ Res* 1956; 41: 85-90.
- <sup>141</sup> Kish B. Electron microscopy of the atrium of the heart. I Guinea pig *Exp Med Surg* 1956; 14: 99-112.
- <sup>142</sup> De Bold AJ, Borenstein HB, Veress A, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extracts in rats. *Life Sci* 1981; 28:89-94.
- <sup>143</sup> Currie MC, Geller DM, Cole BR. Bioactive cardiac substances: potent vasorelaxant activity in atria. *Science* 1983; 221:71-73.

- 
- <sup>144</sup> Yang Feng TL, Floyd-Smith G, Nemer M, Drouin J, Franks D. The pronatriodilantin gene is located on the distal short arm of human chromosome 1 and on mouse chromosome 4. *Am J Hum Genet* 1985; 37:1117-28.
- <sup>145</sup> Thibault C, Garcia R, Seidah NG. Purification of tree rat atrial natriuretic factor and their amino acid sequence. *FEBS* 1983; 164:352-6.
- <sup>146</sup> Oikawa S, Imai M, Ueno AL. Cloning and sequence analysis of cDNA encoding a precursor f-or human atrial natriuretic polypeptide. *Nature* 1984; 309:724-6.
- <sup>147</sup> Thibault C, Garcia R, Gutkowska J. The propeptide Asp 1-Tyr 126 is the storage form of rat atrial natriuretic factor. *Biochem J* 1987; 241:265-72.
- <sup>148</sup> Dzau VJ, Cantin M, De Bold AJ. Nomenclature for atrial peptides. *N Engl J Med* 1987; 316:1278-9.
- <sup>149</sup> Cogan MG. Atrial natriuretic peptide. *Kidney Int* 1990; 37:1148-60
- <sup>150</sup> Raine AEG, Phil D, Erne P, Bürgisser E, Müller FB, Bolli P, Burkart F, Bühler FR. Atrial natriuretic peptide and atrial pressure in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1986; 315:533-7.
- <sup>151</sup> Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, Ogawa H, Okumura K, Mukoyama M, Nakao K. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90:195-203.
- <sup>152</sup> Saito Y, Nakao K, Arai H, Nishimura K, Okumura K, Obata K et al. Augmented expression of atrial plypeptide gene in ventricle of human failing heart. *J Clin Invest* 1989; 83:298-305.

- 
- <sup>153</sup> Burnett JC, Granjer JP, Opgenorth TJ. Effects of synthetic atrial natriuretic factor on renal function and renin release. *Am J Physiol* 1984; 247:F863-6.
- <sup>154</sup> Maack T, Marion DN, Camargo MJF, Kleinert HD, Laragh JH, Vaughan ED, Atlas SA. Effects of auriculin (atrial natriuretic factor) on blood pressure, renal function, and the renin-aldosterone system in dogs. *Am J Med* 1984; 77:1069-75.
- <sup>155</sup> Ortola FV, Ballerman BJ, Brenner BM. Endogenous ANP augments fractional excretion of P, Ca and Na in rats with reduced renal mass. *Am J Physiol* 1988; 255:1091-6.
- <sup>156</sup> Fujio N, Ohashi M, Nawata H. Alpha-human atrial natriuretic polypeptide reduces the plasma arginine vasopressin concentration in human subjects. *Clin Endocrinol* 1986; 25:181-7.
- <sup>157</sup> Wei CM, Heublein DM, Burnett JC. Pathophysiologic concentrations of human brain natriuretic peptide have functionally important biological actions in vivo. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2:422.
- <sup>158</sup> Kambayasi M, Nakao K, Saito Y, Ogawa Y, Shiono S, Inouye K, Yoshida N, Imura H. Isolation and sequence determination of human brain natriuretic peptide in human atrium. *FEBS Lett* 1990; 259:341-5.
- <sup>159</sup> Motwani JG, McAlphine H, Kennedy N, Struthers AD. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator for angiotensin-converting-enzyme inhibition after myocardial infarction. *Lancet* 1993; 341:1109-13.
- <sup>160</sup> Komatsu Y, Nakao K, Suga S, Ogawa Y, Mukoyama M, Arai H, Shirakami G, Hosoda K, Nakawa O, Hama N. C-type natriuretic peptide in rats and humans. *Endocrinology* 1991; 129:1104-6.

- 
- <sup>161</sup> Tawaragi Y, Fuchimura H, Nakazato H, Tanaka S, Minamino N, Kangawa K, Matsuo N. Gene and precursor structure of porcine C-type natriuretic peptide. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 172:627-632.
- <sup>162</sup> Stingo AJ, Clavell AL, Aarhus LL, Burnett JC. Cardiovascular and renal actions of C-type natriuretic peptide. *Am J Physiol* 1992; 262:308-312.
- <sup>163</sup> Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo N. C-type natriuretic peptide (CNP): a new member of natriuretic peptide family identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 168:863-70.
- <sup>164</sup> Ueda S, Minamino N, Aboraya M, Kangawa K, Matsukawa S, Matsuo H. Distribution and characterization of immunoreactive porcine C-type natriuretic peptide. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 175:759-67.
- <sup>165</sup> Takahashi T, Allen PD, Izumo S. Expression of A-, B-, and C-type natriuretic peptide genes in failing and developing human ventricles. *Circ Res* 1992; 71:9-17.
- <sup>166</sup> Suga S, Nakao K, Itoh H, Komatsu Y, Ogawa Y, Hama N, Imura H. Endothelial production of C-type natriuretic peptide and its marked augmentation by transforming growth factor- $\beta$ : possible existence of "vascular natriuretic peptide system". *J Clin Invest* 1992; 90: 1145-9.
- <sup>167</sup> Koller KJ, Lowe DG, Bennett GL, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H, Goeddel DV. Selective activation of the B-natriuretic peptide receptor by C-type natriuretic peptide (CNP). *Science* 1991; 252:120-3.
- <sup>168</sup> Schellenberger U, O'Rear J, Guzzetta A, Jue RA, Protter AA, Pollitt NS. The precursor to B-type natriuretic peptide is an O-linked glycoprotein. *Arch Biochem Biophys* 2006; 451(2):160-6.

- 
- <sup>169</sup> Sawada Y, Suda M, Yokoyama H, Kanda T, Sakamaki T, Tanaka S. Stretch-induced hypertrophic growth of cardiocytes and processing of brain-type natriuretic peptide are controlled by proprotein-processing endoprotease furin. *J Biol Chem* 1997; 272(33):20545-54.
- <sup>170</sup> Yan W, Wu F, Morser J, Wu Q. Corin, a transmembrane cardiac serine protease, acts as a pro-atrial natriuretic peptide-converting enzyme. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000; 97(15):8525-9.
- <sup>171</sup> Sundsfjord JA, Thibault G, Larochelle P, Cantin M. Identification and plasma concentrations of the N-terminal fragment of proatrial natriuretic factor in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 6:605-10.
- <sup>172</sup> Lerman A, Gibbons RJ, Rodeheffer RJ, Bailey KR, McKinley LJ, Heublein DM, Burnett JC. Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left-ventricular dysfunction. *Lancet* 1993; 341:1105-9.
- <sup>173</sup> Martin DR, Pevahouse JB, Trigg DJ, Vesely DL, Buerkert JE. Three peptides from the ANP prohormone N-terminus are natriuretic and/or kaliuretic. *Am J Physiol* 1900; 258:401-8.
- <sup>174</sup> Gunning M, Brady HR, Otuechere G, Brenner BM, Zeidel ML. Atrial natriuretic peptide (31-67) inhibits Na transport in rabbit inner medullary collecting duct cells: role of prostaglandin E2. *J Clin Invest* 1992; 89:1411-7.
- <sup>175</sup> Schulz-Knape P, Forssmann K, Herbst F, Hock D, Pipkorn R, Forssmann WG. Isolation and structural analysis of “urodilatin”, a new peptide of the cardiodilatin- (ANP) – family, extracted from human urine. *Klin Wocheenschr* 1998; 66:752-9.

- 
- <sup>176</sup> Drummer C, Fiedler F, König A, Gerzer R. Urodilatin, a kidney-derived natriuretic factor, is excreted with a circadian rhythm and is stimulated by saline infusion in man. *J Am Soc Nephrol* 1991; 1:1109-13.
- <sup>177</sup> Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. *Endocrine Reviews* 2003; 24(3):341-356.
- <sup>178</sup> Kinnunen P, Vuolteenaho O, Uusimaa P, Ruskoaho H. Passive mechanical stretch releases atrial natriuretic peptide from rat ventricular myocardium. *Cir Res* 1992; 70(6):1244-53.
- <sup>179</sup> Magga J, Marttila M, Mantymaa P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Brain natriuretic peptide in plasma, atria, and ventricles of vasopressin and phenylephrine-infused conscious rats. *Endocrinology* 1994; 134(6):2505-15.
- <sup>180</sup> Bianciotti LG, De Bold AJ. Modulation of cardiac natriuretic peptide gene expression following endothelin type A receptor blockade in renovascular hypertension. *Cardiovasc Res* 2001; 49(4):808-16.
- <sup>181</sup> Cameron VA, Rademaaker MT, Ellmers LJ, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Atrial (ANP) and brain natriuretic peptide (BNP) expression after myocardial infarction in sheep: ANP is synthesized by fibroblasts infiltrating the infarct. *Endocrinology* 2000; 141(12):4690-7.
- <sup>182</sup> Sundsfjord JA, Thibault G, Laroche P, Cantin M. Identification and plasma concentrations of the N-terminal fragment of proatrial natriuretic factor in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:605-10.
- <sup>183</sup> Donckier JE, De Coster PM, Vanoverschelde JL. Diurnal rhythm in the plasma concentration of atrial natriuretic peptide. *N Engl J Med* 1986; 315: 710-11.

- 
- <sup>184</sup> Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, Suga S, Saito Y, Ogawa Y. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. *J Clin Invest* 1991; 87: 1402-12.
- <sup>185</sup> Bayés Genis A. Nt-proBNP circulante, un Nuevo biomaracdor para el diagnóstico del paciente con disnea aguda. *Rev ESp Cardiol* 2005;58(10):1142-4.
- <sup>186</sup> Heublein DM, Huntley BK, Boerrigter G, Cataliotti A, Sandberg SM, Redfield MM et al. Immunorecativity and guanosine 3',5'-cyclic monophosphate activating actions of various molecular forms of human B-type natriuretic peptide. *Hypertension* 2007; 49(5):114-9.
- <sup>187</sup> Schou M, Dalsgaard MK, Clemmesen O, Dawson EA, Yoshiga CC, Nielsen HB et al. Kidneys extract BNP and NT-proBNP in healthy young men. *J Appl Physiol* 2005; 99(5):1676-80.
- <sup>188</sup> Goetze JP, Jensen G, Moller S, Bendsent F, Rehfeld JF, Henriksen JH. BNP and N-terminal proBNP are both extracted in the normal kidney. *Eur J Clin Invest* 2006; 36(1):8-15.
- <sup>189</sup> Chinkers M, Garbers DL, Chang MS, Lowe DG, Chin H, Goeddel DV, Shultz S. A membrane form of guanylate cyclase is an atrial natriuretic peptide receptor. *Nature* 1989; 338:78-83.
- <sup>190</sup> Murad F. Cyclic guanosine monophosphate as a mediator of vasodilation. *J Clin Invest* 1986; 78: 1-5.
- <sup>191</sup> Meyer-Lehnert H, Tsai P, Caramelo C, Schrier RW. ANP inhibits vasopressin induced Ca movilization and contraction in glomerular mesangial cells. *AmPhysiol* 1988; 225:771-80.

- 
- <sup>192</sup> Paglin S, Takuwa Y, Kamm KE, Stull JT, Gavras H, Rasmussen H. Atrial natriuretic peptide inhibits the agonist-induced increase in extent of myosin light chain phosphorylation in aortic smooth muscle. *J Biol Chem* 1988; 263: 13117-20.
- <sup>193</sup> Huang CL, Lewicki J, Johanson LK, Cogan MG. Renal mechanism of action of rat atrial natriuretic factor. *J Clin Invest* 1985; 75: 769-73
- <sup>194</sup> Koller KJ, Goeddel DV. Molecular biology of the natriuretic peptides and their receptors. *Circulation* 1992; 86(4):1081-8.
- <sup>195</sup> Maack T, Suzuki M, Almeida FA, Nussenzveig D, Scarborough RM, McEnroe GA, Lewicki JA. Physiological role of silent receptors of atrial natriuretic factor. *Science* 1987; 238:675-8.
- <sup>196</sup> Struthers AD. Ten years of natriuretic peptide research: a new dawn for their diagnostic and therapeutic use? *BMJ* 1994; 308(6944): 1615-9.
- <sup>197</sup> Goetz KL. Physiology and pathophysiology of atrial peptides. *Am J Physiol* 1988; 254:1-15.
- <sup>198</sup> Richards AM, McDonald D, Fitzpatrick MA. Atrial natriuretic hormone has biological effects in man at physiological plasma concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:1134-9.
- <sup>199</sup> Espiner EA, Richards AM. Atrial natriuretic peptide. An important factor in sodium and blood pressure regulation. *Lancet* 1989; 1:707-10.
- <sup>200</sup> Richards Am, Nicholls MG, Ikram H, Webster MWI, Yandler TG, Espiner EA. Renal, haemodynamics and hormonal effects of human alpha atrial natriuretic in healthy volunteers, *Lancet* 1985; 1(8428):545-9.

- 
- <sup>201</sup> Weidmann P, Saxenhofer H, Ferrier C, Shaw SG. Atrial natriuretic peptide in man. *Am J Nephrol* 1988; 8: 1-14.
- <sup>202</sup> Rodeheffer RJ, Tanaka I, Imada T. Atrial pressure and secretion of atrial natriuretic factor into the human central circulation. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 18-26.
- <sup>203</sup> Weidmann P, Hasler L, Gnaedinger MP, Lang RE, Uehlinger DE. Blood levels and renal effects of atrial natriuretic peptide in normal man. *J Clin Invest* 1986; 77: 734-42.
- <sup>204</sup> Ziedel L, Seiffer L, Lear S. Atrial natriuretic peptide inhibit oxygen consumption in kidney medullary collecting duct cells. *Am J Physiol* 1986; 25:379-83.
- <sup>205</sup> Takezawa K, Cowley AW, Skeleton M, Roman RJ. Atriopeptin III alters renal medullary hemodynamic and the pressure-diuresis response in rats. *Am J Physiol* 1987; 252:992-1002.
- <sup>206</sup> Van de Stolpe A., Jamison RL. Micropuncture study of the effect of ANP on the papillary collecting duct in the rat. *Am J Physiol* 1988; 254:477-83.
- <sup>207</sup> Mendez RE, Dunn BR, Troy JL, Brenner BM. Modulation of the natriuretic response to atrial natriuretic peptide by alterations in peritubular. Starling forces in the rat. *Circ Res* 1986; 59:601-11.
- <sup>208</sup> Uehlinger DE, Weidmann P, Gnaedinger MP, Shaw S, Lang RE. Depressor effects and release of atrial natriuretic peptide during norepinephrine or angiotensin II infusion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:669-74.
- <sup>209</sup> Cuneo RC, Espiner EA, Nicholls MG, Yandle TG, Livesey JH. Effects of physiological levels of atrial natriuretic peptide on hormone secretion inhibition of angiotensin-induced aldosterone secretion and renin release in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:765-72.

- 
- <sup>210</sup> Genest J, Cantin M. Atrial natriuretic factor. *Circulation* 1987; 75 (1):118-24.
- <sup>211</sup> Sosa RE, Volpe M, Marion DN. Relationship between renal hemodynamic and natriuretic effects of atrial natriuretic factor. *Am J Physiol* 1986; 250:520-4.
- <sup>212</sup> Espiner EA, Nicholls MG, Yandle TG. Studies on the secretion, metabolism and action of atrial natriuretic peptide in man. *J Hypertens* 1986;4 (2): 85-91.
- <sup>213</sup> Largh JH. Atrial natriuretic hormone, the renin-aldosterone axis, and blood pressure-electrolyte homeostasis. *N Engl J Med* 1985; 313:1330-40.
- <sup>214</sup> Januszewicz , Gutkowska J, De Lean A. Synthetic atrial natriuretic factor induces release (possibly receptor-mediated) of vasopressin from rat posterior pituitary. *Proc Soc Exp Biol Med* 1985; 178:321-5.
- <sup>215</sup> Standaert D, Cechetto D. Inhibition of the firing of vasopressin neurons by atriopeptin. *Nature* 1987; 329:151-3.
- <sup>216</sup> Itake K, Share L, Criffon JT. Central atrial natriuretic factor reduces vasopressin secretion in the rat. *Endocrinology* 1986; 119:438-40.
- <sup>217</sup> Ebbert TJ. Reflex activations of sympathetic nervous system by ANF in humans. *Am J Physiol* 1988; 255:686-9.
- <sup>218</sup> Weidman P, Matter DR, Matter EE, Uehlinger DE. Stimulation of atrial natriuretic peptide induced by a glucocorticoid or mineralocorticoid in man. *Kidney Int* 1987; 74: 608-13.
- <sup>219</sup> Azawu M, Ichikawa I. Biological significance of atrial natriuretic peptide in the kidney. *Nephron* 1993; 63:1-4.

- 
- <sup>220</sup> Weidman P, Hellmueller B, Uehlinger DE, Gnandinger MP. Plasma levels and cardiovascular, endocrine, and excretory effects of atrial natriuretic peptide during different sodium intakes in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:1027-36.
- <sup>221</sup> Cody RJ, Atlas SA, Laragh JH, Kubo SH, Covit AB et al. Atrial natriuretic factor in normal subjects and heart failure patients. *J Clin Invest* 1986; 78:1362-74.
- <sup>222</sup> Azawu M, Ichikawa I. Biological significance of atrial natriuretic peptide in the kidney. *Nephron* 1993; 63:1-4.
- <sup>223</sup> Azawu M, Imada T, Kon V, Inagami T, Ichikawa I. Role of endogenous atrial natriuretic peptide in congestive heart failure. *Am J Physiol* 1989; 257:641-6.
- <sup>224</sup> Abassi Z, Haramati A, Hoffman A, Burnett JC, Winaver J. Effects of converting-enzyme inhibition on renal response to ANF in rats with experimental heart failure. *Am J Physiol* 1990; 259:84-9.
- <sup>225</sup> Tonolo G, McMillan M, Polonia J, Pazzola MA. Plasma clearance and effects of alpha-hANP infused in patients with end-stage renal disease. *Am J Physiol* 1988; 254:895-9.
- <sup>226</sup> Kanfer A, Dussaule JC, Czekalski S, Rondau E, Sraer JD, Ardaillou R. Physiological significance of increased levels of endogenous atrial natriuretic factor in human acute renal failure. *Clin Nephrol* 1988; 32:51-6.
- <sup>227</sup> Shaw SG, Weidman P, Hodler J, Zimmermann A, Paternostro A. Atrial natriuretic peptide protects against acute ischemic renal failure in rat. *J Clin Invest* 1987; 80:1232-7.

- 
- <sup>228</sup> Suzuki Y, Suzuki H, Ohtake R, Tsuchiya T, Muramaatsu H, Hashigami Y, Kobori H, Shimoda S. Plasma and urine concentrations of atrial natriuretic peptide in patients with diabetes mellitus. *Pancreas* 1988; 3:404-8.
- <sup>229</sup> Benogni A, Perico N, Dadan J, Gabanelli M, Galbusera M, Boccando P, Mennini T, Remuzzi G. Functional implications of decreased renal cortical atrial natriuretic peptide binding in experimental diabetes. *Circ Res* 1990; 66:1453-60.
- <sup>230</sup> Gerbes AG, Arendt LRM, Baumgartner G. Atrial natriuretic factor: possible implications in liver disease. *J Hepatol* 1987; 5:123-32.
- <sup>231</sup> Trevisani F, Colantoni A, Sica G, Gasbarrine A, D'Intimo PE, De Notariis S, De Jaso R, Barbieri A, Morselli A, Gasbarrini G, Bernardi M. High plasma levels of atrial natriuretic peptide in preascitic cirrhosis: Indirect evidence of reduced natriuretic effectiveness of the peptide. *Hepatology* 1995; 22:132-7.
- <sup>232</sup> Stanton BA, Koeppen BM: Elements of renal function. In Berne RM, Levy MN (eds): *Physiology*, 4<sup>th</sup> ed. St Louis, CV Mosby, 1998:677-98.
- <sup>233</sup> Maddox BA, Brenner Bm: Glomerular ultrafiltration. In Brenner BM (ed): *Brenner & Rector's The kidney*, 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, WB Saunders 2000:319-374.
- <sup>234</sup> Aukland K, Oien AS. Renal autorregulation. *Am J Physiol* 1987; 252:768-83.
- <sup>235</sup> Shipley et al. Change in renal blood flow, glomerular filtrate rate, tissue pressure and urine flow with acute alterations of renal artery pressure. *Am J Physiol* 1951; 167:676-688.
- <sup>236</sup> Priano LL. Effects of anesthetic agents on renal function. Barash PG (ed). *Refresher Courses in Anesthesiology*. Philadelphia 1999:143-156.

- 
- <sup>237</sup> Schier RW. Effects of the adrenergic nervous system and catecholamines on systemic and renal hemodynamics sodium and water excretion and renin secretion. *Kidney Int* 2006; 6:291-306.
- <sup>238</sup> Auckland K. Methods for measuring renal blood flow *Annu Rev Physiol* 1980; 42:543-55.
- <sup>239</sup> Levens NH et al. Role of intrarenal renin-angiotensin system in the control of renal function. *Circ* 1981; 48:157-67.
- <sup>240</sup> Stanton BA, Koeppen MN Control of body fluid osmolality and volume. In Berne RM(ed):*Physiology* 4<sup>th</sup> ed St Louis, CV Mosby 1998:715-43.
- <sup>241</sup> Genuth SM. The adrenal glands. In Berne RM (ed) *Physiology* 4th ed. St Louis, CV Mosby 1998:930-64.
- <sup>242</sup> Edwards RM, Trizna W, Kinter LB. Renal microvascular regulation of vasopressin and vasopressin antagonists. *Am J Physiol* 1989; 256:274-78.
- <sup>243</sup> Levenson DJ et al. Arachidonic and metabolites, prostaglandins and the kidney. *Am J Med* 1999; 72:354-74.
- <sup>244</sup> Gerber JG, Olsen RD, Nies AS. Interrelationship between prostaglandins and renin release. *Kidney Int* 1981; 19:816-21.
- <sup>245</sup> Nasjletti et al. Renal kinin-prostaglandin relationship: implications for renal function. *Kidney Int* 1981;19:860-5.
- <sup>246</sup> Dossetor JB et al. Sodium homeostasis in chronic renal disease. *Kidney Int* 1982; 21:886-97.
- <sup>247</sup> Espinel CH. The FENa test. Use in the differential diagnosis of acute renal failure. *JAMA* 1976; 236:579-81.

- 
- <sup>248</sup> Prowle J, Bagshaw SM, Bellomo R. Renal blood flow, fractional excretion of sodium and acute kidney injury: time for a new paradigm?. *Curr Opin Crit Care* 2012; 18:585-92.
- <sup>249</sup> Miller TR, Anderson RJ, Linas SL. Urinary diagnostic indices in acute renal failure: a prospective study. *Ann Intern Med* 1978; 88:47-50.
- <sup>250</sup> Schöermarck U, Kehl K, Samtleben W. Diagnostic performance of fractional excretion of urea and sodium in acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2008; 51:870-71.
- <sup>251</sup> Gotfried J et al. Finding the cause of acute kidney injury: which index of fractional excretion is better?. *Cleve Clin J Med* 2012; 79(2):121-6.
- <sup>252</sup> Vaz Aj. Low fractional excretion of urine sodium in acute renal failure due to sepsis. *Arch Intern Med* 1983; 143:738-9.
- <sup>253</sup> Pru C, Kjellstrand Cm. The FENa test is no prognostic value in acute renal failure. *Nephrol* 1984; 36:20-3.
- <sup>254</sup> Pepin Mn, Bouchard J, Legault L, Ethier J. Diagnostic performance of fractional excretion of urea and fractional excretion of sodium in the evaluations of patients with acute kidney injury with or without diuretic treatment. *Am J Kidney Dis* 2007; 50:566-73.
- <sup>255</sup> Stevens La, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function, measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354:2473-83.
- <sup>256</sup> Sacks FM et al. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches on stop hypertension. *New Engl J Med* 2001; 344:3-10.

- 
- <sup>257</sup> Peng EW, Spooner R, Young D, Danton MH. Acute B-type natriuretic peptide response and early postoperative right ventricular physiology following tetralogy of Fallot's repair. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 15(3):335-9.
- <sup>258</sup> Wójcik A, Klisiewicz A, Szymański P, Janas J, Różański J, Kuśmierczyk M, Hoffman P. The role of B-type natriuretic peptide in the evaluation of left atrioventricular valve regurgitation following surgical repair of partial atrioventricular canal. *Kardiol Pol* 2012; 70(5):464-70.
- <sup>259</sup> Cantinotti M, Lorenzoni V, Storti S, Moschetti R, Murzi B, Marotta M, Crocetti M, Molinaro S, Clerico A, Portman M, Iervasi G. Thyroid and brain natriuretic Peptide response in children undergoing cardiac surgery for congenital heart disease- age-related variations and prognostic value. *Circ J* 2012; 77(1):188-97.
- <sup>260</sup> Hwang IC, Kim YJ, Kim KH, Lee SP, Kim HK, Sohn DW, Oh BH, Park YB. Prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with chronic mitral regurgitation undergoing surgery: mid-term follow-up results. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013 ; 43(1): -6.
- <sup>261</sup> Kallel S, Jmel W, Jarraya A, Abdenadher M, Frikha I, Karouia A. The role of procalcitonin and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in predicting outcome after cardiac surgery. *Perfusion* 2012; 27(6):504-11.
- <sup>262</sup> Samy K, Anouar J, Mnif E, Imed F, Fatma A, Abdelhamid K. N-terminal pro-brain natriuretic peptide identifies patients at risk for occurrence of postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Ann Card Anaesth* 2012; 15(3):199-205.

- 
- <sup>263</sup> Park JH, Shin GJ, Ryu JI, Pyun WB. Postoperative B-type natriuretic Peptide levels associated with prolonged hospitalization in hypertensive patients after non-cardiac surgery. *Korean Circ J* 2012; 42(8):521-7.
- <sup>264</sup> Rodseth RN et al. Postoperative B-type Natriuretic Peptide for Prediction of Major Cardiac Events in Patients Undergoing Noncardiac Surgery: Systematic Review and Individual Patient Meta-analysis. *Anesthesiology* 2013; 22.
- <sup>265</sup> Surie S, Reesink HJ, van der Plas MN, Hardziyenka M, Kloek JJ, Zwinderman AH, Bresser P. Plasma brain natriuretic peptide as a biomarker for haemodynamic outcome and mortality following pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012; 15(6):973-8.
- <sup>266</sup> Pili-Floury S, Ginet M, Saunier L, Besch G, Bartholin F, Chopard R, Boillot A, Mebazaa A, Samain E. Preoperative plasma B-type natriuretic peptide (BNP) identifies abnormal transthoracic echocardiography in elderly patients with traumatic hip fracture. *Injury* 2012; 43(6):811-6.
- <sup>267</sup> Chong CP, van Gaal WJ, Ryan JE, Burrell LM, Savige J, Lim WK. Troponin I and NT-proBNP (N-terminal pro-brain natriuretic peptide) do not predict 6-month mortality in frail older patients undergoing orthopedic surgery. *J Am Med Dir Assoc* 2010 Jul; 11(6):415-20.
- <sup>268</sup> Amar D, Zhang H, Shi W, Downey RJ, Bains MS, Park BJ, Flores R, Rizk N, Thaler HT, Rusch VW. Brain natriuretic peptide and risk of atrial fibrillation after thoracic surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 144(5):1249-53.
- <sup>269</sup> Abrahamsson N, Engström BE, Sundbom M, Karlsson FA. Gastric Bypass Surgery Elevates NT-ProBNP Levels. *Obes Surg* 2013; 3.

- 
- <sup>270</sup> Chen-Tournoux A et al. Effect of weight loss after weight loss surgery on plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels. *Am J Cardiol* 2010; 106(10):1450-5.
- <sup>271</sup> Hanusch-Enserer U, Hermann KM, Cauza E, Spak M, Mähr B, Dunky A, Rosen HR, Köller U, Prager R. Effect of weight loss after weight loss surgery on plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels. *Obes Res* 2003; 11(6):695-8.
- <sup>272</sup> Changchien EM, Ahmed S, Betti F, Higa J, Kiely K, Hernandez-Boussard T, Morton J. B-type natriuretic peptide increases after gastric bypass surgery and correlates with weight loss. *Surg Endosc* 2011 ; 25(7):2338-43.
- <sup>273</sup> Wiwanitkit V. BNP and NT proBNP and hemodialysis. *Hemodial Int* 2012; 16(1):116-7.
- <sup>274</sup> Haas PS, Ihorst G, Schnitzler S, Wäsch R, Marks R, Bertz H, Mertelsmann R, Finke J, Deschler B. NT-pro-BNP: not the prognostic all-rounder in elderly patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2012; 91(12):1929-35.
- <sup>275</sup> Huh IY, Kim YK, Shin WJ, Park SE, Bang JY, Hwang GS. Increased B-type natriuretic peptide during liver transplantation: relationship to invasively measured hemodynamic parameters. *Transplant Proc* 2012; 44(5):1318-22.
- <sup>276</sup> Russo A, Scagliusi A, Scarano A, Bevilacqua F, Di Stasio E, Polidori L, Marana E. Influence of pneumoperitoneum on left ventricular filling pressures and NT-proBNP levels. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16(11):1570-5.
- <sup>277</sup> Maíllo et al. Efecto del neumoperitoneo en la hemodinámica venosa durante la colecistectomía laparoscópica. Influencia de la edad de los pacientes y del tiempo de cirugía. *Med Clin* 2003;120(9):330-4.

- 
- <sup>278</sup> Sezen Y, Baş M, Demirbag R, Yildiz A, Celik H, Aksoy S. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in cases with metabolic syndrome and its relationship with components of metabolic syndrome and left ventricular mass index. *Clin Biochem* 2009; 42(15):1500-3.
- <sup>279</sup> Sáenz Medina J. Modificaciones de los parámetros hemodinámicos y de los distintos flujos vasculares periféricos en modelo experimental porcino de nefrectomía laparoscópica. *Arch Esp Urol* 2007; 60(5):501-18.
- <sup>280</sup> Bishara et al. Impact of pneumoperitoneum on renal perfusion and excretory function: beneficial effects of nitroglycerine. *Surg Endosc* 2009; 23:568–76.
- <sup>281</sup> Branche PE, Duperret SL, Sagnard PE, Boulez JL, Petit PL, Viale JP. Left ventricular loading modifications induced by pneumoperitoneum: a time course echocardiographic study. *Anesth Analg* 1998; 86(3):482-7.
- <sup>282</sup> Razvi Ha, Fields D, Vargas JC. Oliguria during laparoscopic surgery: Evidence for direct renal parenchymal compression as an etiologic factor. *J Endourol* 1996; 10:1-9.
- <sup>283</sup> Junghans et al. Does pneumoperitoneum with different gases, body positions and intraperitoneal pressures influence renal and hepatic blood flow? *Surgery* 1997; 121:206-12.
- <sup>284</sup> Kaklamanos et al. Time-related changes in hemodynamic parameters and pressure derived indices of left ventricular function in a porcine model of prolonged pneumoperitoneum. *Surg Endosc* 2000; 14:384-9.
- <sup>285</sup> Bannenberg et al. Hemodynamics during laparoscopic extra- and intraperitoneal insufflation. An experimental study. *Surg Endosc* 1997; 10:920-9.

- 
- <sup>286</sup> London E, Hung S, Neuhaus A et al. Effect of Intravascular Volume Expansion on Renal Function During Prolonged CO<sub>2</sub> Pneumoperitoneum. *Ann Surg* 2000; 231: 195-203.
- <sup>287</sup> Hirvonen EA, Nuutinen LS, Vuolteenaho O. Hormonal response and cardiac filling pressures in head-up or head-down position and pneumoperitoneum in patients undergoing operative laparoscopy. *Br J Anaesth* 1997; 78:128-33.
- <sup>288</sup> Balik M, Jabor A, Otahal M, Waldauf P, Pavlisova M. Impact of acute renal failure on the relationship between N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and hemodynamic parameters. *Blood Purif* 2011;31(1-3):47-54.
- <sup>289</sup> Chenevier-Gobeaux C, Claessens YE, Voyer S, Desmoulins D, Ekindjian OG. Influence of renal function on N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients admitted for dyspnoea in the Emergency Department: comparison with brain natriuretic peptide (BNP). *Clin Chim Acta*. 2005 Nov;361(1-2):167-75
- <sup>290</sup> De Filippi C, Van Kimmenade PR, Pinto YM. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing in renal disease. *Am J Cardiol* 2008; 101(3):82-8.
- <sup>291</sup> Nelson MD, Altamirano-Diaz LA, Petersen SR, DeLorey DS, Stickland MK, Thompson RB, Haykowsky MJ. Left ventricular systolic and diastolic function during tilt-table positioning and passive heat stress in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 301(2):H599-608.
- <sup>292</sup> Russo et al. Diastolic function: the influence of pneumoperitoneum and Trendelenburg positioning during laparoscopic hysterectomy. *Eur J Anaesthesiol* 229; 26:923-7.

- 
- <sup>293</sup> Lestar M et al. Hemodynamic Perturbations During Robot-Assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy in 45° Trendelenburg Position. *Anesth Analg* 2011; 113:1069–75.
- <sup>294</sup> Nishikimi T. Do Plasma Levels of Brain Natriuretic Peptide (BNP) and N-Terminal proBNP (NT-proBNP) Increase in Diastolic Dysfunction as Well as in Systolic Dysfunction?. *Circ J* 2012; 76(11):2540-1.
- <sup>295</sup> Yang Y, Wang Y, Shi ZW, Zhu DL, Gao PJ. Association of E/E' and NT-proBNP with renal function in patients with essential hypertension. *PLoS One* 2013; 8(1):e545-13.
- <sup>296</sup> Abhayaratna WP, Marwick TH, Becker NG, Jeffery IM, McGill DA, Smith WT. Population-based detection of systolic and diastolic dysfunction with amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide. *Am Heart J* 2006; 152(5):941-8.
- <sup>297</sup> Troughton RW, Richards AM. B-type natriuretic peptides and echocardiographic measures of cardiac structure and function. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2(2):216-25.
- <sup>298</sup> Grewal J, McKelvie R, Lonn E, Tait P, Carlsson J, Gianni M, Jarnert C, Persson H. BNP and NT-proBNP predict echocardiographic severity of diastolic dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2008; 10(3):252-9.
- <sup>299</sup> Stone et al. Hemodynamic and hormonal changes during pneumoperitoneum and trendelenburg positioning for operative gynecologic laparoscopy surgery. *Prim Care Update Ob Gyns* 1998;5(4):155.
- <sup>300</sup> Solís Herruzo et al. Effect of intrathoracic pressure on plasma arginine vasopressin levels. *Gastroenterology* 1991; 101:607-17.

---

---

---