Título: **Comportamiento de la Concentración de Cortisol sérico en Pacientes ASA I y II posterior a la inducción con Etomidato en colecistectomía laparoscópica.**

Investigador Principal: **Dr. Hugo Martínez Espinoza.**

_____

Investigador Responsable: **Dr. Adrián Alejandro Ríos Corella.**

_____

Jefe de Servicio de Anestesiología: **Dr. Hugo Martínez Espinoza.**

_____

Institución donde se realizó el protocolo: **Hospital General de Mexicali**

Lugar de Entrega: **Jefatura de Enseñanza, Hospital General de Mexicali**

Fecha de Entrega: **25/Febrero/2015**

Numero de registro: **02-01-HGMXL/AN-2015-03-05/87.**

RESUMEN.

Antecedentes. El etomidato es un inductor del sueño introducido en la década de los 70 e inicio de los 80, siendo este un prometedor fármaco por sus bondades, principalmente su estabilidad hemodinámica, su empleo fue en cirugías cardiacas, principalmente, además de cirugía general e infusión para sedación en unidad de cuidados intensivos, fue en donde se publicó los cambios de cortisol secundario a supresión suprarrenal. Fue entonces cuando a este fármaco se le conoció su más grande defecto, lo que genero un rápido interés en el estudio de este. Se ha estudio principalmente la infusión y bolo único en el paciente crítico, siendo inclusive reportado el aumento de la mortalidad en estos pacientes. Mientras que el paciente sano al cual se le aplica dosis única de inducción pobremente se ha estudiado**.**

Objetivos: El objetivo principal es determinar si existe la disminución del cortisol sérico posterior a la inducción con etomidato en pacientes sanos. Los objetivos secundarios son el detectar alguna asociación con el grupo etario, algún cambio referente al sexo, dosis aplicada, tipo de cirugía, duración de cirugía y complicaciones postoperatorias.

Justificación: La inducción y la sedación son procedimientos utilizados por múltiples disciplinas del hospital general de Mexicali, desde el personal médico de urgencias, medicina interna, cirugía, pediatría y con mucho más frecuencias en los quirófanos, por parte del anestesiólogo. Uno de los fármacos utilizados para esto es el Etomidato, el inductor con mayor estabilidad hemodinámica, el cual se le ha asociado a supresión suprarrenal, principalmente en infusión pero también con una sola dosis de carga en el paciente crítico, con conocimiento de lo anterior se

justifica la cuantificación de cortisol en el paciente no crítico y abrir camino según sea el resultado para posteriores protocolos de investigación.

Hipótesis: Los niveles séricos de Cortisol a las 4 y 6 horas posterior a la inducción con etomidato debe ser menor en pacientes sanos sometidos a cirugía electiva en el Hospital General de Mexicali.

Metodología: Se incluirán pacientes sanos ASA I y II para cirugía electiva tipo colecistectomía laparoscópica en el turno matutino. En los cuales se tomará una muestra sanguínea venosa para determinar cortisol pre inducción con Etomidato a dosis de .3mg por kilogramo de peso. Posterior a las 4 horas se tomara nueva muestra sangre venosa periférica, y por última a las 6 horas.

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN **2**

MARCO TÉORICO **5**

INTRODUCCIÓN *5*

ETOMIDATO *5*

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. **9**

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN. **10**

JUSTIFICACIÓN **11**

OBJETIVOS **12**

OBJETIVO GENERAL *12*

OBJETIVOS ESPECÍFICOS *12*

Hipótesis de investigación **13**

Hipótesis nula **13**

METODOLOGÍA **14**

Lugar *14*

FECHA *14*

DISEÑO DE ESTUDIO *14*

FUENTE DE OBTENCIÓN DE PACIENTES *14*

OBJETO DE ESTUDIO *14*

TAMAÑO DE MUESTRA *14*

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS *15*

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN DE PACIENTES *15*

DEFINICIÓN DE LA INTERVENCIÓN *16*

CRITERIOS PARA EVALUAR LA INTERVENCIÓN *16*

VARIABLE DEPENDIENTE. *16*

VARIABLE ATRIBUTIVAS *16*

DEFINICION OPERATIVA DE LAS VARIABLES *17*

LIMINTACIÓN DEL ESTUDIO *18*

PLAN DE ANALISIS *18*

CRONOGRAMA. **19**

ASPECTOS ETICOS. **20**

CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN. *20*

RIESGO PREVISIBLES Y PROBABLES *20*

PROTECCIÓN FRENTE A RIESGO FISICO Y EMOCIONAL. *20*

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO. *20*

RESULTADOS **21**

CONCLUSIONES **26**

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA. **27**

MARCO TÉORICO

INTRODUCCIÓN

Desde la introducción de la anestesia general a la medicina, se ha venido buscando la manera de contar con un arsenal de fármacos más nobles. Los cambios cardiovasculares que presentan los pacientes durante la inducción anestésica son muy importante, la gran mayoría de los inductores otorgan disminución del gasto cardiaco, vasodilatación periférica y aumento de la frecuencia cardiaca, lo que con lleva a un aumento de la demanda de oxigeno del miocardio. Por lo que pacientes cardiópatas, o hemodinámicamente inestables este rubro se vuelve muy importante, fue entonces cuando se busco un inductor cardioestable, el Etomidato, su desarrollo fue en los años 60, y hasta la fecha sigue siendo utilizado y aprobado por la FDA. A pesar de ser un fármaco con ya 4 décadas de uso, ha sido participe de efectos adversos delicados. Como la supresión suprarrenal que se ve reflejado en la disminución de cortisol en pacientes críticos. Aún así es un efecto reversible, que compromete al paciente crítico y poco se describe del paciente sano.

ETOMIDATO

El etomidato es un inductor del sueño, introducido en la práctica médica en la década de los 70 en Europa y fue hasta inicio de los 80 que se introdujo a la practica en el continente Americano. químicamente es un derivado carboxilado de imidazol y su estructura química es (R)-(+)-ethyl-1-(1-fenylethyl)-1H-imidazole-5-carboxylate Fig. 1. Su mecanismo de acción consiste en el aumento de las vías inhibitorias del Acido Gama amino Butírico (GABA). Sus efectos son hipnóticos sedantes y no produce analgesia.

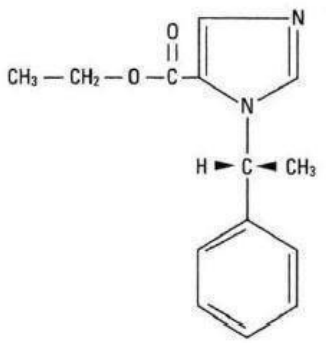

FIG. 1

El etomidato tiene un rápido efecto, a su administración es entregado a los compartimientos bien irrigados, con una vida media de distribución alfa de 2.7 minutos. Entre 30 y 60 segundos tenemos los efectos deseados para inducción anestésica, el despertar del paciente puede presentarse 3 a 10 minutos posterior a bolo. Es Hidrolizado en el hígado por N-dealquilación. Es dependiente del flujo hepático, el aclaramiento plasmático es de 18 a 25 ml/kg/min. Su eliminación fundamentalmente es renal y su eliminación es principalmente en metabolitos inactivos. Nos otorga disminución de la presión intracraneal, intraocular, y tiene cierto efecto anticonvulsivante, sobre el sistema cardiovascular, no suele presentar cambios importantes sobre todo si la inyección es lenta de 30 a 40 segundos, de presentar cambios puede tener ligeramente aumento de la frecuencia cardiaca y disminución de la presión sistólica, sin afectar el consumo de oxigeno a nivel coronario. Las mioclonías son efectos no deseados que se presentan frecuentemente.[6-1]

El etomidato se utiliza no solo en quirófano para inducción de anestesia general, sino también en el departamento de urgencias, debido a su rápido efecto de acción, cambios mínimos hemodinámicos, y las buenas condiciones para lograr intubación orotraqueal.[1]

Desafortunadamente el etomidato tiene una alta afinidad por la enzima Beta 11 Hidroxilasa, enzima necesaria para la síntesis de cortisol a nivel suprarrenal mientras que el cortisol tiene efectos a nivel de sistema inmune, niveles de glucosa en sangre y el balance hidroelectrolítico.[2]

El mecanismo responsable de la disminución de cortisol sérico, inhibe de manera reversible, y dosis respuesta a la enzima 11 beta hidroxilasa, responsable de biotransformación de 11-deoxy cortisol a cortisol y en menor cantidad corticoesterona a aldosterona.[5]

A pesar de saber de esta unión con la enzima 11 beta hidroxilasa, no se cuenta con un estándar de oro para el diagnostico de insuficiencia suprarrenal secundaria a la administración de etomidato, a pesar de eso se utilizan pruebas como concentración sérico de cortisol, prueba de estimulación con cosyntropin, niveles séricos de 11-deoxy cortisol, y medición de hormona adrenocorticotropica. La prueba de estimulación de con cosyntropin consta de la medición basal de cortisol, para posterior carga de 250 mcg. de ACTH sintética, para medidas seriadas a los 30 minutos y 60 minutos de cortisol, una respuesta favorable o positiva sería un aumento de 9 o mas mcg de cortisol por decilitro.[3-5.] Aún sin embargo la medición de esto se vuelve un poco compleja ya que no representa únicamente la función suprarrenal, sino también la reserva hormonal que cuenta la glándula, además se trata de una gran cantidad de estimulación que fisiológicamente no se cuenta con esas concentraciones de ACTH.[5]

El cortisol sérico también representa un reto y no es fidedigno para determinar si existe o no supresión de la síntesis hormonal, ya que este al ser medido se obtiene cortisol sérico libre únicamente. Además el cortisol es una hormona que se encuentra fluctuando, sus valores pueden estar afectados por el ciclo circadiano, y estrés.[5]

En la década de los 80's se presentaron estudios asociados a la supresión suprarrenal con el etomidato, esto principalmente en el paciente de Unidad de cuidados intensivos, con infusión para sedación con etomidato, de los primeros estudios publicados en New England Journal of Medicine por Lee Wagner, Paul White y colaboradores, obtuvieron que el uso del etomidato para sedación por tiempo prolongado se asocia con niveles bajo de cortisol en plasma y aumentaba la mortalidad, en este estudio se midió cortisol y aldosterona con respuesta a la hormona adrenocorticotropica (ACTH) en 5 pacientes, uno de los 5 pacientes se

encontraba bajo sedación con etomidato por 20 horas con dosis de 1.3 a 1.5 mg/kg/hr, fue el paciente que presento marcada supresión adrenocortical y se mantuvo 4 días posterior a la suspensión del etomidato. 4 pacientes postoperatodos mostraron disminución de cortisol en las primeras 4 horas, aparentemente transitorio. A los pacientes con marcada supresión suprarrenal se les aplico ACTH y no se logro obtener gran respuesta. Por lo que se dio llamado al personal que se tomará medidas preventivas ante este efecto adverso.[3]

Recientemente en diciembre de 2013 se publicó en la revista de Anesthesia y Analgesia un estudio en donde pacientes críticos con un ASA III y ASA IV para cirugía no cardiaca presentaban supresión suprarrenal con una sola dosis de etomidato. Con un gran tamaño de muestra, con casos control, se llego al análisis de la inducción con etomidato en pacientes críticos ASA III y ASA IV, presentaban mortalidad aumentada a los 30 días posterior a la inducción. Con un OR de 2.5 para ASA III, OR 1.5 para ASA IV. Además de la mortalidad se presento un ligero aumento de la estancia intrahospitalaria a 1 día más en los pacientes con etomidato. Sobre el riesgo de infección postquirúrgica no hubo mayor incidencia estadísticamente significativa en los pacientes con inducción con etomidato.[4]

El efecto sobre la mortalidad ha sido tan importante que se han venido desarrollando análogos del etomidato como lo es metoxi carbonil etomidato y el carboetomidato,[7] estos aún se encuentran en prueba y se ha visto en vitro que conserva su efecto hipnótico sedante, rápido, y que demuestra pobre afinidad por la enzima 11-beta hidroxilasa, lo que podría ser en un futuro no lejano el inductor ideal.[7-8]

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El etomidato es sin duda el inductor del sueño más hemodinámicamente estable, y es utilizado en varias ramas de la medicina, no solo en la anestesiología, su efecto adverso temido es la supresión suprarrenal, es un problema reconocido en el paciente crítico, mientras que en el paciente sano, no se ha descrito un aumento de la morbi-mortalidad.

El utilizar un inductor del sueño cardioestable, nos permite tener un paciente en las condiciones optimas durante todo el proceso anestésico quirúrgico, evitando hipotensión y bradicardia significativas. En el hospital general de Mexicali, el etomidato es utilizado además de quirófano, en el área de urgencias médicas, en muchas ocasiones en pacientes politraumatizados, sanos. Es por eso la importancia de determinar, si existe algún cambio en los niveles séricos de cortisol post inducción con etomidato, ya que prácticamente los estudios realizados previamente son en pacientes críticos y por lo general con infusión de sedación de etomidato.

De presentarse estos cambios en cortisol, estos cambios no se han documentado en la cirugía electiva en el Hospital General de Mexicali. Y esto abrirá terreno para próximos estudios relacionados, como lo seria morbi-mortalidad, incidencia de la supresión suprarrenal, inclusive hasta de tópicos económicos. Es por eso que yo me hago la siguiente pregunta de investigación.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es la diferencia de los niveles séricos del cortisol basales comparados a las 4 horas y 6 horas posterior a la inducción con una sola dosis de etomidato en pacientes sanos, ASA I y II en colecistectomía laparoscópica del Hospital General de Mexicali?

JUSTIFICACIÓN

La inducción y la sedación son procedimientos utilizados por múltiples disciplinas del hospital general de Mexicali, desde el personal médico de urgencias, medicina interna, cirugía, pediatría y con mucho más frecuencias en los quirófanos, por parte del anestesiólogo. Uno de los fármacos utilizados para esto es el Etomidato, el inductor con mayor estabilidad hemodinámica, el cual se le ha asociado a supresión suprarrenal, principalmente en infusión pero también con una sola dosis de carga en el paciente crítico, con conocimiento de lo anterior se justifica la cuantificación de cortisol en el paciente no crítico.

El beneficio de utilizar etomidato en pacientes sanos es muy importante, ya que mantiene a los pacientes en un estado más estable, logrando así una cirugía más segura.

Por otra parte, una ámpula de etomidato tiene un valor de aproximadamente 111 pesos, mientras que el propofol tiene un costo aproximado de 204 pesos, con una diferencia de aproximada de 93 pesos, generando esto un ahorro significativo para las instituciones de salud pública, como lo es nuestro hospital, siendo los recursos sobrantes aprovechados para otros beneficios.

En esta institución se cuenta con etomidato suficiente para poder realizar este estudio, se cuenta con los recursos físicos y humanos para realizarlo.

Sin duda aclarando este sombrío panorama se dará brecha para nuevos caminos en el ámbito de la investigación. Que generen beneficios para el paciente, nuestro hospital y la sociedad. Siendo estos estudios capaces de cambiar conductas que actualmente se emplean únicamente por costumbres y sin fundamentos.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Identificar los cambios séricos de cortisol a las 4 y 6 horas posterior a la inducción con etomidato en pacientes sanos, ASA I, II, en colecistectomía laparoscópica electiva del Hospital General de Mexicali.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Medir cortisol a las 4 y 6 horas posterior a la inducción y comparar con los niveles basales.
- Correlacionar grupos etarios y los cambios de cortisol séricos.
- Correlacionar estado físico del paciente con los cambios de cortisol séricos.
- Correlacionar duración de cirugía con los cambios de cortisol séricos.
- Correlacionar duración de anestesia con los cambios de cortisol séricos.
- Conocer la relación de dosis total de etomidato con los cambios de cortisol séricos.

Hipótesis de investigación

Los niveles séricos de cortisol a las 4 y 6 horas posterior a la inducción con etomidato no presentaran cambios estadísticamente significativos en pacientes sanos sometidos a cirugía electiva tipo colecistectomía laparoscópica.

Hipótesis nula

Los niveles séricos de cortisol a las 4 y 6 horas posterior a la inducción con etomidato presentaran cambios estadísticamente significativos en pacientes sanos ASA I y II en cirugía tipo colecistectomía laparoscópica.

METODOLOGÍA

Lugar
Hospital General de Mexicali, B.C.

FECHA
Mayo 2014 a Diciembre 2014

DISEÑO DE ESTUDIO
Es un estudio analítico prospectivo observacional.

FUENTE DE OBTENCIÓN DE PACIENTES
Pacientes programados para colecistectomía laparoscópica bajo anestesia general en el turno matutino del Hospital General de Mexicali.

OBJETO DE ESTUDIO
Niveles cortisol sérico basal, a las 4 y a las 6hrs. Posterior a inducción con etomidato.

TAMAÑO DE MUESTRA
El tamaño de la muestra es probabilístico, de tipo intencional o de conveniencia, correspondiente a 27 pacientes sometidos a cirugía electiva con indicación de anestesia general, durante el turno matutino del Hospital General de Mexicali

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

El registro de valoración pre quirúrgica para obtención de datos demográficos, antropométricos y médicos. El formato Trans-Anestésico, para determinar tipo de cirugía, duración de cirugía, complicaciones o eventualidades transquirurgica. Nota Post-Anestésica para detectar evolución o complicaciones. Para el registro del muestreo de Cortisol, se utilizará una tabla con identificación, horarios de tomas de muestra y resultados obtenidos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN DE PACIENTES

INCLUSION

- Mayores de 18 años
- Sexo indistinto
- Estado físico, ASA I y II
- Colecistectomía laparoscópica electiva
- Pacientes con el consentimiento informado completo y firmado

EXCLUSIÓN

- Estado Físico ASA III o mayor
- Cirugía de Urgencia
- Anestesia regional
- Pacientes bajo medicación con esteroides
- Embarazadas
- Pacientes con antecedente de familiares con Hipertermia maligna
- Alergia o hipersensibilidad al etomidato
- No acepten estar en el estudio

ELIMINACIÓN DE PACIENTES

- Pacientes que se complican que requieren Terapia Intensiva pos operatoria
- Pacientes que requieran ventilación mecánica postquirúrgica
- Pacientes que requieran de sedación post quirúrgica
- Pacientes que se convierte a colecistectomía abierta.

DEFINICIÓN DE LA INTERVENCIÓN

Previo a la inducción con etomidato a 0.3 mg/kg se tomará muestra sanguínea venosa para medición de cortisol sérico, posterior a las 4 y 6 horas se tomarán nuevas muestras respectivamente para compararlos con la primera muestra.

El análisis de las muestras recolectadas se llevarán acabo en Laboratorio Particular “El Dorado” ubicado en la ciudad de Mexicali, Baja California, mediante la técnica de fluorescencia de luz polarizada, electro quimioluminiscencia. Definiendo los valores de referencia como Matutino: 5.0 a 25 mcg/dL, Vespertino: 2.5 a 12.5 mcg/dL.

CRITERIOS PARA EVALUAR LA INTERVENCIÓN

Todo paciente ASA I y II sometidos a cirugía electiva en el turno matutino de colecistectomía laparoscópica bajo inducción con etomidato. La primera muestra se tomará en cuenta como el cortisol basal, posterior se comparara las muestras a las 4 y 6 horas.

VARIABLE DEPENDIENTE.

- Cortisol sérico

VARIABLE ATRIBUTIVAS.

- Sexo
- Edad
- Estado Físico
- Tiempo Anestésico
- Tiempo Quirúrgico
- Dosis total etomidato

DEFINICION OPERATIVA DE LAS VARIABLES

Variable	Concepto	Indicador	Escala	Tipo de Variable	Fuente
Cortisol Sérico	Medición de nivel sérico de cortisol libre.	Concentración sérica de Cortisol.	1 – 50 nano/dL.	Cuantitativa	Hoja de registro de Laboratorio El Dorado
Sexo			1. Femenino 2. Masculino	Cualitativa Nominal	Formato Valoración Pre-Anestésica
Edad	Tiempo Transcurrido desde el nacimiento	Años Cumplidos	18-80 años	Cuantitativa Continua	Formato Valoración Pre-Anestésica
Estado Físico	Estado de salud física de acuerdo a la presencia de comorbilidades	Clasificación del estado físico de acuerdo a la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA)	ASA 1 ASA 2 ASA 3 ASA 4 ASA 5 ASA 6	Cualitativa Ordinal	Formato de Valoración Pre anestésica
Tiempo Anestésico	Tiempo transcurrido desde la inducción hasta la emersión de la anestesia	Tiempo en minutos	1-300 minutos	Cuantitativa Continua	Formato de Registro Transanestésico
Tiempo Quirúrgico	Tiempo transcurrido desde la incisión sobre la piel hasta el cierre de la misma	Tiempo en minutos	1-300 minutos	Cuantitativa Continua	Formato de Registro Transanestésico
Dosis Total Etomidato	Cantidad total en mg de etomiado al final del acto quirúrgico	mg de etomidato administrado	10-50mg	Cuantitativa Continua	Formato de Registro Transanestésico

LIMINTACIÓN DEL ESTUDIO

El principal problema es no contar con un grupo control que sea referencia para los cambios de cortisol, y es ahí donde viene el segundo problema el cortisol se ve afectado por múltiples factores, ciclo circadiano, estrés, trauma quirúrgico. Lo que nos lleva a tener la necesidad de futuros estudios con un control mas específico de los casos. Otra limitante es la necesidad de puncionar en 3 ocasiones al paciente para obtener muestra venosa, para futuros trabajos, buscar alternativas para medición de cortisol. Y Por ultimo el tiempo, el estudio no va mas allá de 6 horas postoperatorios, será necesario estudios futuros donde se de un seguimiento mas prolongado a los pacientes.

PLAN DE ANALISIS

El análisis estadístico se realizará mediante medidas de números completos y de tendencia central incluyendo media y desviación estándar. Para establecer relación de las medias se realizará prueba de comparación de medias lineal así como prueba de ETA y ANOVA según correspondiera. Para lograr esto se diseñará una base de datos en programa Excel De Microsoft 2013 y el programa estadístico SPSS versión 22 de IBM.

CRONOGRAMA.

Marzo de 2014	Búsqueda de Información. Se utilizó la base de datos de PubMed con las palabras clave: Etomidato + Cortisol + cirugía electiva + suprarrenales
Mayo a Diciembre 2014	Se recolectan muestras de pacientes programados en el turno matutino para colecistectomía laparoscópica, así mismo se envían muestras al laboratorio para su análisis.
Julio 2014	Se presenta tesis en sala de juntas en Enseñanza del Hospital General de Mexicali.
Enero de 2015	Análisis de Datos: Se analizaron la información demográfica y somatometría de los pacientes en el estudio, así como también los tiempos anestésicos y quirúrgicos. Los niveles de cortisol basales, a las 4 y 6 horas posterior a la inducción con Etomidato.
Febrero 2015	Presentación del Protocolo de Investigación y Registro del Protocolo en la Jefatura de Enseñanza del Hospital General de Mexicali.

ASPECTOS ETICOS.

CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.

Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la salud, Articulo No. 17 INVESTIGACIÓN DE RIESGO MÍNIMO.

RIESGO PREVISIBLES Y PROBABLES.

Al realizar este trabajo de investigación existen riesgos previsibles, como la supresión de las glándulas suprarrenales, que podría condicionar complicaciones postoperatorias importantes o condicionar un aumento en la estancia intrahospitalaria. Además del riesgo propio de contar con reacciones alérgicas.

PROTECCIÓN FRENTE A RIESGO FISICO Y EMOCIONAL.

El paciente estará siempre bajo supervisión del equipo médico quirúrgico así como anestésico, durante su estancia intrahospitalaria, en búsqueda de complicaciones postoperatorias quirúrgicas, y anestésicas. Además se dará informes precisos al personal en contacto con el paciente en consulta externa sobre datos de alarma de complicaciones físicas y emocionales secundario a la realización de este protocolo. De contar con la sospecha de alguna complicaciones será notificado al servicio de anestesiología del Hospital General de Mexicali.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.
ANEXO.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se recabaron a 27 pacientes cuyas características demográficas son las siguientes la edad minima fue de 21 años y la máxima de 58 años con media de 41.30 ± 41.03 años. El sexo de la población fue en el 96.7% femenino (29 pacientes) y el 3.3% (1 paciente) de sexo masculino. La clasificación de ASA fue E1B en el 63.3% (19 pacientes) y de E2B en el 36.7% (11 pacientes).[FIG 2.]

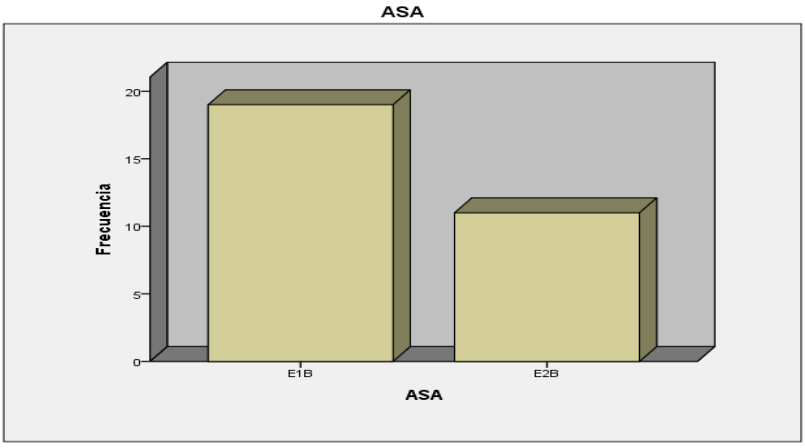

FIGURA 2.

Los niveles basales de cortisol tuvieron como mínimo 7.33 ug/dL y máximo de 22.03 ug/dL con media de 11.07 ± 3.72 ug/dL. El tiempo quirúrgico medio fue de 49.70 ± 14.577 minutos con minimo de 32 minutos y máximo de 88 minutos; mientras que el tiempo total de anestesia fue medio de 66.66mmm 15.55 minutos con minimo de 40 minutos y máximo de 100 minutos.

La dosis total de etomidato minima fue de 15 mg y la máxima de 25 mg con una media de 18.90 ± 2.40 mg. Posterior a la administración del etomitado los niveles de cortisol a las 4 horas tuvieron una media de 5.76 ± 2.61 ug/dL con minimo de 1.97 y máximo de 11.50 ug/dL. la determinación a las 6 horas demostró

disminución de la media a 3.53 ± 3.64 ug/dL con minima de 1.02 y máxima de 17.40 ug/dL. Fig. 10.

FIGURA 10

No se registraron diferencias significativas en la comparación de medias entre los grupos considerando la dosis total.

El análisis comparativo relacionado al grupo según ASA encontramos en el grupo E1B una diferencia significativa en ambas mediciones. La comparativa entre basal y toma a las 4 horas tuvo una p menor de 0.0001 con un IC al 95% de 3.80 a 6.95; a las seis horas estas tendencia continua con un valor de p de 0.008 aunque con un IC 95% de 0.56 a 3.24 por lo que pierde su relevancia estadística. La comparación entre basal y determinación a las 6 horas también mostro diferencia significativa con p <0.001 con un IC de 4.80 a 9.59.Fig. 3 En el grupo E2B todas las mediciones fueron estadísticamente significativas con p <0.001 e IC al 95% correlacionados, ya sea la comparación entre basal y 4 horas, basal a las 6 horas y entre las 4 y 6 horas.Fig. 4

COMPARACION DE MEDIAS DEL GRUPO ASA E1B (FIG. 3)

ASA E1B	Desviación estándar	valor de P	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
			Inferior	Superior
BASAL Y 4 HORAS	3.26714	<0.001	3.80319	6.95260
4 Y 6 HORAS	2.69494	.008	.56928	3.24961
BASAL Y 6 HORAS	4.81658	<0.001	4.80477	9.59523

COMPARACION DE MEDIAS DEL GRUPO ASA E2B (FIG 4)

ASA E2B	Desviación estándar	valor de P	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
			Inferior	Superior
BASAL Y 4 HORAS	3.00347	<0.001	3.18133	7.21685
4 Y 6 HORAS	1.89907	<0.001	1.81237	4.36399
BASAL Y 6 HORAS	1.71764	<0.001	7.13334	9.44120

El impacto del etomidato según los grupos etarios nos dieron la siguiente información: en el grupo de 21 a 29 años se observo una correlacion de significancia que disminuyo con el tiempo, estadísticamente significativa en la correlacion basal y 4 horas así como en la final entre basal y 6 horas, sin embargo el ritmo de disminución fue progresivamente menor ya que entre las 4 y 6 horas aunque la p continuo siendo significativa el valor del IC fue de 0.06 a 3.42 con lo que se determina como únicamente clínicamente significativo.[Fig 5.] En el grupo de 30 a 39 años la relevancia se mantuvo de forma lineal en las tres determinaciones, con mayor cambio entre la basal y la de 4 horas que en la de 4 horas y 6

horas.[Fig.6] El mismo fenómeno se observo en el grupo de 50 a 59 años. En el único grupo donde se registro un menor cambio en el cortisol fue en el de 41 a 49 años, donde solo entre la basal y la de 4 horas existio diferencia, sin mayor disminución en la concentración de cortisol.[Fig 7.]

COMPARACION DE MEDIAS DEL GRUPO ETARIO 21 A 29 (FIG. 5)

	Desviación estándar	valor de P	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
			Inferior	Superior
BASAL Y 4 HORAS	4.81633	.0019	1.36993	10.27864
4 Y 6 HORAS	1.81975	.044	.06272	3.42870
BASAL Y 6 HORAS	5.17845	.008	2.78074	12.35926

COMPARACION DE MEDIAS DEL GRUPO ETARIO 30 a 39 (FIG. 6)

	Desviación estándar	valor de P	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
			Inferior	Superior
BASAL Y 4 HORAS	1.02155	<0.001	4.39357	6.93043
4 Y 6 HORAS	.92864	.002	1.87494	4.18106
BASAL Y 6 HORAS	1.59049	<0.001	6.71515	10.66485

COMPARACION DE MEDIAS DEL GRUPO ETARIO 40 a 49 (FIG. 7)

	Desviación estándar	valor de P	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
			Inferior	Superior
BASAL Y 4 HORAS	2.76400	.001	2.45318	6.70238
4 Y 6 HORAS	3.37180	.169	-.89069	4.29291
BASAL Y 6 HORAS	4.98199	.005	2.44939	10.10838

La duración de la cirugía ya sea menor de 60 minutos o mayor de 60 minutos tampoco fue relevante para los cambios de cortisol registrado, ya que en ambos grupos se dio una mayor disminución entre la basal y la de 4 horas, que entre la de 4 horas y la de 6 horas. Misma situación en la duración total de la anestesia.[Fig.8.]

COMPARACION DE DURACION DE CIRUGIA Y NIVEL DE CORTISOL (FIG. 8)

		Diferencias emparejadas				
					95% de intervalo de confianza de la diferencia	
		Media	Desviación estándar	valor de P	Inferior	Superior
MENOR DE 60 MINUTOS	Basal y 4 horas	5.04217	3.19574	.000	3.66023	6.42411
	4 y 6 horas	2.30826	2.59768	.000	1.18494	3.43158
	Basal y 6 horas	7.35043	4.29650	.000	5.49249	9.20838
MAYOR DE 60 MINUTOS	Basal y 4 horas	6.20000	2.90665	.001	3.51179	8.88821
	4 y 6 horas	2.54167	2.01510	.027	.42695	4.65638
	Basal y 6 horas	8.61667	1.90879	.000	6.61352	10.61982

Finalmente se analizo el impacto de la dosis total de etomidato sobre los niveles de cortisol, se encontraron menores disminuciones entre la determinación de 4 horas y de 6 horas en el grupo de menor dosis de 15 a 20 mg de etomidato. En el grupo de mayor dosis todas las determinaciones fueron estadísticamente significativas.Fig. 9.

COMPARACION DE DOSIS TOTAL DE ETOMIDATO Y NIVEL DE CORTISOL (Fig. 9)

		Diferencias emparejadas				
					95% de intervalo de confianza de la diferencia	
		Media	Desviación estándar	valor de P	Inferior	Superior
DOSIS 15 A 19 MG	Basal y 4 horas	5.50833	3.08022	.000	3.97658	7.04009
	4 y 6 horas	2.35056	1.44226	.000	1.63334	3.06777
	Basal y 6 horas	7.85889	3.26694	.000	6.23428	9.48350
DOSIS 20 A 25 MG	Basal y 4 horas	6.20000	2.90665	.001	3.51179	8.88821
	4 y 6 horas	2.54167	2.01510	.027	.42695	4.65638
	Basal y 6 horas	8.61667	1.90879	.000	6.61352	10.61982

CONCLUSIONES

Los niveles de cortisol disminuyeron en todos los casos, con mayor disminución observada en la determinación a las 4 horas; el ritmo al cual disminuyo a las 6 horas fue menor.

La diminución tuvo el mismo comportamiento independiente del grado de estadificacion del paciente según ASA, si la cirugía duro 60 minutos o mas, si el tiempo de administración de anestesia fue igual o mayor a 60 minutos.

Donde se registraron diferencias fue en el grupo de 41 a 50 años quienes mantuvieron niveles de cortisol mas estables a las 4 y 6 horas.

La dosis total de etomidato también fue significativa ya que se registraron menores fluctuaciones en el grupo con la dosis menor total administrada.

Como aclaración es importante entender que el cortisol es una hormona afectada por múltiples factores. Presentando cambios importante durante el día, relacionado al ciclo circadiano. En este estudio se me permitió determinar que existe una disminución de cortisol, pero que se relaciona a una curva normal de ciclo circadiano, por lo que sería muy interesante dar pie a nuevas líneas de investigación que demostraran que el cortisol se mantiene conforme a lo esperado en el ciclo circadiano, a pesar del estrés quirúrgico.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA.

1. Zed PJ, Abu-Laban RB, Harrison DW: Intubating conditions and hemodynamic effects of etomidate for rapid sequence intubation in the emergency department: An observational cohort study. *Acad Emerg Med* 2006; 13:378–383

2. De Jong FH, Mallios C, Jansen C, Scheck PA, Lamberts SW. Etomidate suppresses adrenocortical function by inhibition of 11 beta-hydroxylation. J Clin Endocrinol Metab 1984;59:1143–7

3. Wagner RL, White PF, Kan PB, Rosenthal MH, Feldman D. Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate. N Engl J Med 1984;310:1415–21

4. Ryu Komatsu, MD, Anesthetic Induction with Etomidate, Rather than Propofol, Is Associated with Increased 30-Day Mortality and Cardiovascular Morbidity After Noncardiac Surgery. Anesth Analg 2013;117:1329–37

5. Erik B. Kulstad MD, Etomidate as an Induction Agent in Septic Patients: Red Flags or False Alarms?. West J Emerg Med. 2010; 11(2):161-172.

6. Petrie J, Glass P. Intravenous anesthetics. Current Opinion in Anesthesiology 2001;14:393-397

7. Ervin Pejo, BS. In Vivo and In Vitro Pharmacological Studies of Methoxycarbonyl-Carboetomidate. Anesth Analg 2012;11:297-304.

8. Joseph F. Cotton,MD, Carboetomidate: a Pyrrole Analogue of Etomidate Designed Not to Suppress Adrenocortical Function.Anesthesiology 2010; 112(3) 637-644

9. Laura C. McPhee,DO. Single-Dose Etomidate Is Not Associated With Increased Mortality in ICU Patients With Sepsis: Analysis of a Large Electronic ICU Database Crit Care Med 2013; 41:774-783

10. Kenny V. Banh. Single Dose Etomidate for Intubation in The Trauma Patient. The Journal of Emergency Medicine 2012 Vol. 43 no 5. 277-282.

11. Veronica A Preda. Etomidate in the management of hypercortisolaemia in Cushing´s syndrome: a review. European Journal of Endocrinology 2012 167; 137-143.

12. Jean-Francois Payen. Corticosteroid after etomidato in critically ill patients: a randomized controlled trial. Criti Care Med 2012; 40:29-35.

13. F. Dadoun. Effect of sleep apnea syndrome on the circadian profile of cortisol in obese men. Am J Physiol Endrocrinol Metab. 2007; 466-474.

14. Zurick AM, Sigurdsson H, Koehler LS, et al. Magnitude and time course of perioperative adrenal suppressionwith single dose etomidato in male adult cardiac surgical patients.Anesthesiology 1986;65:A248.

15. Markovitz BP. The drug that would not die (though patients receiving it do). Pediatr Crit Care Med 2009;10:418–9

16. Hildreth AN, Mejia VA, Maxwell RA, Smith PW, Dart BW, Barker DE. Adrenal suppression following a single dose of etomidate for rapid sequence induction: a prospective randomized study. J Trauma 2008;65:573–9

ANEXOS:

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA APLICACIÓN DE ANESTESIA

NOMBRE DEL PACIENTE:_____ ____ EDAD:_____ SEXO:_____FECHA:_____
DOMICILIO:_____ TEL:_____
NOMBRE DEL REPRESENTANTE LEGAL:_____ EDAD:_____
RELACION CON EL PACIENTE:_____
DOMICILIO:_____

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA APLICACIÓN DE ANESTESIA
Yo _____, en pleno de mis facultades mentales y en mi calidad de paciente o representante legal de este: DECLARO EN FORMA LIBRE Y VOLUNTARIA LO SIGUIENTE:

I. En base a mi derecho inalienable de elegir a mi medico, acepto al Dr.(a)_____ como mi medico Anestesiólogo, quien esta avalado por el Colegio de Anestesiólogos de la Ciudad de México A.C avalado por la Federación Mexicana de Anestesiología, A.C., y debidamente autorizado para ejercer la Anestesiología por la Dirección General de Profesionales de la Ciudad de México.
II. Se me ha informado que esta institución cuenta con equipo electro medico de la mas alta calidad para mi anestesia.
III. Entiendo que las complicaciones, aunque poco probables, son posibles, y pueden ser desde leves, tales como: perdida o daño de una pieza dental, dolor de espalda o en el sitio de punción, dolor de cabeza, alteraciones asociadas con la posición quirúrgica, dificultad transitoria de orinar, molestias oculares o de garganta, heridas en boca y tos, hasta severas tales como la aspiración de contenido gástrico, descompensación de mis enfermedades crónicas, alteraciones cardiacas, renales, de la presión arterial, complicaciones pulmonares, reacciones medicamentosas, transfusionales, lesiones nerviosas o de la medula espinal. Todas ella pudieran causar secuelas permanentes e incluso llevar al fallecimiento. El beneficio que obtendré con la aplicación de la anestesia es que pueda llevara cabo el procedimiento diagnostico y/o quirúrgico llamado_____ para intentar mejorar mi estado de salud.
IV. Entiendo también que todo acto medico implica una serie de riesgos que pueden deberse a mi estado de salud, alteraciones congénitas o anatómicas que padezca, mis antecedentes de enfermedades, tratamientos actuales y previos, a la técnica anestésica o quirúrgica al equipo medico utilizado y/o a la enfermedad que condiciona el procedimiento medico o quirúrgico al que he decido someterme.
V. Estoy consiente de que puedo requerir de tratamientos complementarios que aumenten mi estancia hospitalaria con la participación de otros servicios o unidades medicas con el aumento consecuente de costos.
VI. El Medico Anestesiólogo ha respondido a mis dudas y me ha explicado en lenguaje claro y sencillo las alternativas anestésicas posibles y ACEPTO anestesia de este tipo _____, que es de carácter electivo ____ urgente _____ y he entendido los posibles riesgos y complicaciones de esta técnica anestésica.
VII. Se me ha explicado que mi atención pudiera intervenir médicos en entrenamiento de la especialidad de anestesiología, pero siempre bajo la vigilancia y supervisión de mi medico anestesiólogo
VIII. En mi presencia han sido llenados o cancelados todos los espacios en blanco que se presentan en este documento
IX. Se me ha informado que de no existir este documento en mi expediente, no se podrá llevara acabo el procedimiento planeado.
X. En virtud de estar aclaradas todas mis dudas, DOY MI CONSENTIMIENTO para que mi persona o representado, pueda ser anestesiado con los riesgos inherentes al procedimiento y autorizo al anestesiólogo para que de acuerdo a su criterio cambie la técnica de anestesia intentando con ello resolver cualquier situación que se presente durante el acto anestésico-quirúrgico o de acuerdo a mis condiciones físicas y/o emocionales.

MODIFICAR PARA TESIS.

NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE O REPRESENTANTE LEGAL

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA TESTIGO

NEGACION DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO
Por la presente, NIEGO el consentimiento para que sean practicados en mi o en mi representado el manejo de la técnica anestésica y lo derive de ella, consiente de qué he sido informado de las consecuencias que resulten de esta negativa

NOMBRE Y FIRMA DE ENTERADO DEL PACIENTE

HOJA DE REGISTRO

NUM.	NOMBRE	EXP.	SEXO	EDAD	ASA	CORTISOL B. (A)	CORTISOL 4. (B)	CORTISOL 6. (C)	TIEMPO DE CX.	TIEMPO ANESTESICO	DOSIS TOTAL ETOMIDATO
1											
2											
3											
4											
5											
6											
7											
8											
9											
10											
11											
12											
13											
14											
15											
16											

Mexicali Baja California a 21 de Febrero 2015

Asunto: Solicitud de ASESORIA para

proyecto de investigación.

DR. Hugo Martínez Espinoza

Por este medio me dirijo a Usted con el propósito de solicitar su valioso apoyo como ***ASESOR*** en el trabajo de Investigación, que para cumplir con la NOM-090-SSA-1994-1, debo realizar en el transcurso de mi residencia médica.

El título del proyecto es: **Comparación de la Concentración de Cortisol sérico en Pacientes estado físico ASA I y II posterior a la inducción con Etomidato.**

De contar con una respuesta favorable le agradecería firmar al calce de esta solicitud, sin otro particular quedo de Usted

ATENTAMENTE

DR. Adrián Alejandro Ríos Corella. MEDICO RESIDENTE DE 3er. AÑO DE LA ESPECIALIDAD DE ANESTESIOLOGÍA

AUTORIZÓ:

DRA. BETZABÉ TERÁN RIVERA

TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD

ACEPTO PARTICIPAR COMO ASESOR

DR. HUGO MARTÍNEZ ESPINOZA

Vo.Bo. MDU. MARIA LUISA GONZALEZ GARCIA

JEFA DE ENSEÑANA E INVESTIGACION DEL

HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI