

Consideraciones de la respuesta fisiológica al estrés quirúrgico

Considerations about the physiological response to surgical stress

Dra. Zaily Fuentes Díaz, Dra. Sarah López Lazo, Dra. Mabel Salazar Díez

Hospital Materno Provincial "Ana Betancourt de Mora". Camagüey, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el conocimiento de la respuesta fisiológica a la agresión que produjo el trauma quirúrgico, brindó la capacidad de tratamiento efectivo en caso de complicaciones, en el paciente propuesto para cirugía electiva no cardíaca.

Objetivo: caracterizar los atributos de la respuesta al estrés quirúrgico.

Métodos: se realizó un estudio sistemático, cualitativo a través de la búsqueda en MedLine y Pubmed en el periodo de enero 1990 a enero 2012 con una estrategia de búsqueda validada que restringe la investigación al análisis de los estudios aleatorizados publicados para determinar los atributos correspondientes al estrés quirúrgico durante el perioperatorio.

Desarrollo: la lesión hística determinó la producción de señales nerviosas aferentes, que estimuló al eje simpático-suprarrenal, así como al eje hipotálamo-hipofisario. En este aspecto fue de importancia adicional los procesos locales de la herida y los tejidos isquémicos, los cuales a través de respuestas locales y sistémicas determinaron las alteraciones metabólicas de la coagulación, la inflamación y las disfunciones del sistema inmune.

Conclusiones: el estrés quirúrgico es una situación en la que existe tanto un aumento en la velocidad de generación de especies oxidantes, radicales libres y especies excitadas, como una disminución en la actividad de los sistemas de defensa, lo que resulta en mayores concentraciones, en estado estacionario, de especies activas del oxígeno.

Palabras clave: estrés, anestesia, cirugía.

ABSTRACT

Introduction: Knowledge about the physiological response to the stress caused by surgical trauma determined the choice of an effective treatment for complications in a patient scheduled for elective noncardiac surgery.

Objective: Characterize the response to surgical stress.

Methods: A systematic qualitative study was conducted based on a search in MedLine and PubMed from January 1990 to January 2012. The validated search strategy was restricted to the analysis of published randomized studies to determine the features of perioperative surgical stress.

Results: The hystic lesion triggered the generation of afferent nervous signals, which stimulated the sympathetic-suprarenal axis, as well as the hypothalamo-hypofisiary axis. Surgical wound and ischemic tissue local processes were also important, for they produced metabolic alterations in coagulation, inflammation and immune dysfunctions expressed through both local and systemic responses.

Conclusions: Surgical stress is a situation characterized by an increase in the rate of generation of oxidizing species, free radicals and excited species, and a decrease in the activity of defense systems, resulting in greater concentrations of oxygen active species in a stationary state.

Key words: stress, anesthesia, surgery

INTRODUCCIÓN

El conocimiento de la respuesta fisiológica a la agresión producida por el trauma quirúrgico brinda la capacidad de tratamiento efectivo en caso de complicaciones, ya que la cirugía provoca cambios endocrinos, metabólicos, autonómicos, inmunológicos y hematológicos. Los impulsos nerviosos aferentes somáticos y autonómicos generados en el sitio de la lesión activan la respuesta endocrina, mientras que comienza a desarrollarse, la respuesta inflamatoria e inmunitaria, mediada por hormonas y citocinas, productos de secreción de leucocitos activados, fibroblastos y células endoteliales.

Cuatro nombres pueden ser considerados como representativos en la evolución histórica del concepto de respuesta fisiológica a la agresión: David Cuthbertson, René Leriche, Hans Selye y Francis D. Moore, citados por Tan JC et al.¹

Cuthbertson² descubrió una respuesta metabólica a la agresión que se caracterizó por proteólisis muscular y balance negativo de nitrógeno en dos fases, una de reflujo y otra de flujo que son válidas en la descripción actual de esta respuesta.

Leriche³ defendió la tesis que toda agresión quirúrgica desencadena una enfermedad biológica que tendrá su origen en la propia herida, que se caracteriza por oliguria, azoemia, hiperglucemia y reducción del cloro en sangre.

Selye⁴ aportó el denominado síndrome general de adaptación con sus fases de reacción, de alarma, resistencia y agotamiento.

Moore⁵ no considera la respuesta como una enfermedad, sino una secuencia integrada por alteraciones endocrino-metabólicas que tienden a la recuperación del paciente.

Los cambios en el sistema inmune y endocrino ante la noxa que supone el trauma quirúrgico, pueden objetivarse observando la respuesta perioperatoria de diversos marcadores.

El objetivo de esta investigación consiste en caracterizar los atributos de la respuesta al estrés quirúrgico.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de revisión sistemática cualitativa, para caracterizar los atributos de la respuesta al estrés quirúrgico, en el periodo que comprendió de enero 1990 a enero 2012, con una estrategia de búsqueda validada, que restringió la investigación al análisis de los estudios aleatorizados publicados. La búsqueda informática de la literatura se realizó en MedLine y Pubmed, se complementa con la búsqueda manual y con el uso de palabras clave adecuadas sin restricción de lenguaje.

Dos investigadores revisaron todos los títulos y resúmenes de 255 revistas, seleccionaron los estudios relevantes. Una vez escogidos se obtuvo el texto completo de estos.

Criterios de inclusión

1. Paciente programado para intervención quirúrgica electiva no cardíaca.
2. Técnica anestésica realizada
3. Reintervenciones
4. Estadía hospitalaria
5. Estadía preoperatoria
6. Estudios aleatorizados publicados
7. Bases fisiológicas del estrés quirúrgico.

Obtención de información de los estudios. Una vez identificados los estudios, un investigador independiente enmascaró los datos que facilitarían la identificación del mismo. Se obtuvo información de los estudios de acuerdo con un modelo estructurado, se registró el tipo de intervención quirúrgica electiva, la técnica anestésica realizada, reintervenciones, estadía hospitalaria y estadía preoperatoria en relación con los marcadores fisiológicos de la respuesta al estrés quirúrgico.

Evaluación de la calidad de los estudios. Se utilizó la escala validada de Jadad que otorga un valor de 0 a 5 puntos según la aleatorización 0-2, doble ciego 0-2 y pérdidas 0-1. La calidad se evaluó por dos investigadores mediante correlación intraclases.

Resultados de la calidad de los estudios incluidos. Se identificaron estudios potencialmente relevantes, de los que 24 cumplieron todos los criterios de inclusión predefinidos.

Se realizaron 18 estudios sobre pacientes anunciados para cirugía mayor electiva y 6 para cirugía ambulatoria electiva. Diecinueve estudios utilizaron técnicas generales endotraqueales para la anestesia y cinco regionales comparando técnicas entre sí. En 17 estudios se constató el porcentaje de las reintervenciones quirúrgicas mayores electivas. En 22 estudios se analizó la estadía hospitalaria con media 7,2 días y 2 estudios que abordan la estadía preoperatoria con media de 2,8 días.

El tamaño de los estudios fue pequeño, con una media de 40 participantes rango intercuartil 36 a 60. La puntuación obtenida en la escala de Jadad fue de 3 rango intercuartil 2,75 a 4.

Se corroboró la disminución de la estadía hospitalaria y de las reintervenciones en la medida que se confirmó la validez de los hallazgos científicos, durante el desarrollo de la medicina, en el lapso de la revisión sistemática que comprendió 22 años, con la aplicación de los fundamentos fisiopatológicos del paciente quirúrgico electivo lo que evidenció la reducción de la morbilidad y mortalidad quirúrgica. Es importante señalar que el desarrollo del estudio se realiza desde la perspectiva de las características en común en cuanto a la fisiología, bioquímica y ciencias afines de la cirugía ambulatoria, la cirugía electiva mayor, de la estadía hospitalaria, reintervenciones y técnica de anestesia.

RESULTADOS y DISCUSIÓN

Los resultados que a continuación se exponen se obtuvieron con la utilización de la escala validada de Jadad, en aquellos artículos que cumplieron los criterios de inclusión. Lo que fundamentó las bases fisiológicas de la respuesta a la agresión quirúrgica.

La respuesta fisiológica a la agresión quirúrgica es el resultado de la integración de réplicas biológicas, que se desarrollan en determinados sistemas orgánicos y con secuencias características. Estas respuestas biológicas son las siguientes:⁶⁻⁸

- Respuesta neuroendocrina que funciona como mediadora entre los defectos primarios de la lesión y el resto de la respuesta biológica.
- Respuesta de la fase aguda que se caracteriza por liberación de mediadores citoquinas y la síntesis hepáticas de las proteínas de la fase aguda.
- Respuesta metabólica que determina la disminución del aporte energético con incremento de las necesidades de energía y de reparación de los tejidos lesionados.
- Respuestas inmunitarias inespecífica y específica.

Estímulos que desencadenan las respuestas fisiológicas. La respuesta ante el estrés quirúrgico se desencadena por la lesión, la pérdida aguda de sangre, el shock, la hipoxia, la acidosis, la hipotermia y el dolor.⁹⁻¹¹

El dolor transmite señales nerviosas aferentes de los tejidos lesionados que convergen en el hipotálamo y estimulan el eje hipotálamo-hipofisario, con la secreción de

cortisol. El dolor estimula también, el eje simpático suprarrenal de modo que los estímulos dolorosos activan de inmediato el tono simpático y la secreción suprarrenal de catecolaminas.

La respuesta de alarma ante la nocicepción, se inicia a nivel segmentario de la médula espinal con aferencia refleja en el sitio de lesión, espasmo muscular, vasoespasmo e inhibición de la función visceral y alteraciones histoquímicas a nivel celular, que los macrófagos detectan, los cuales por intermedio de las citoquinas activan al simpático, mediado por la dopamina y los eicosanoides, que regula la ciclooxigenasa y producen prostaglandinas, con el propósito de que disminuya el umbral de excitación del nociceptor.

La hemorragia y la hipovolemia como factores de la respuesta al trauma quirúrgico provocan la estimulación de los receptores de presión y volumen que activan al sistema nervioso central (SNC). El grado y la duración del déficit de volemia, son determinantes de la respuesta fisiológica a la cirugía. A medida que la hemorragia y la hipovolemia disminuyen el volumen minuto cardíaco, emerge la isquemia tisular.

La hipoxemia, la acidosis y la hipercapnea activan los quimiorreceptores localizados en la aorta y el cuerpo carotídeo. La disminución del flujo sanguíneo provoca hipoxia tisular y acidosis que determina la activación de los mismos receptores, los cuales perciben de modo indirecto el bajo flujo. El flujo sanguíneo bajo es índice de la activación tanto de quimiorreceptores como de barorreceptores y por ende contribuyen a desencadenar respuestas centrales al estrés.

La hipotermia perioperatoria es percibida por la región preóptica del hipotálamo y desencadena la acción del eje hipotálamo-hipofisario.

La respuesta en el trauma quirúrgico es otro de los factores desencadenantes de la respuesta fisiológica. La lesión tisular determina la producción de señales nerviosas aferentes que estimulan el eje simpático-suprarrenal, así como el eje hipotálamo-hipofisario. En este aspecto revisten una importancia adicional los procesos locales de la herida y los tejidos isquémicos, los cuales liberan respuestas locales y sistémicas que determinan las alteraciones metabólicas de la coagulación, la inflamación y las disfunciones del sistema inmune.

Respuesta neuroendocrina. La respuesta neuroendocrina describe las consecuencias que expresa, en variaciones de la concentración plasmática de diferentes hormonas de la activación del eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenal y del sistema nervioso autónomo.

Eje simpático suprarrenal. La agresión quirúrgica, induce desde los estímulos desencadenantes, una estimulación del sistema nervioso simpático con la consiguiente hiperactividad adrenérgica y el súbito incremento de la concentración plasmática de adrenalina, noradrenalina y dopamina. La noradrenalina estimula especialmente los receptores alfa₁ (α₁) de los que depende la intensa vasoconstricción del plexo cutáneo rico en estos receptores, mientras que los receptores beta₂ (β₂) se estimulan por la adrenalina que induce la respuesta vasodilatadora en el miocardio y los músculos esqueléticos.

Las catecolaminas ejercen numerosos efectos, entre ellos, aumento de la presión arterial, frecuencia cardíaca, contractilidad cardíaca, ventilación minuto, vasoconstricción de toda la circulación arterial y venosa que incide en la liberación de hormonas pancreáticas, afecta además, el metabolismo de la glucosa, aminoácidos y lípidos.¹²⁻¹⁴

La elevación prolongada del tono simpático y el aumento de la secreción de catecolaminas contribuye a una vasoconstricción arteriolar severa e irregular que reduce el flujo sanguíneo microcirculatorio, lo que altera la oferta de oxígeno a los tejidos. El aumento del tono simpático produce una redistribución de la volemia de los vasos venosos de capacitancia lo que aumenta la volemia central, efecto benéfico, pero la posterior vasoconstricción provoca aumento de la presión capilar intraluminal, que favorece la hipovolemia y formación de edema. El aumento sostenido del tono simpático suprarrenal ayuda al estado metabólico catabólico característico de las cirugías mayores.^{15,16}

Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. La secreción suprarrenal de cortisol es fundamental para la respuesta ante el estrés. Esta secreción es mediada por el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal el cual es liberado por la corteza suprarrenal en respuesta a influencias como la hormona adreno-corticotrófica (HACT), ritmo diurno y estrés. Estímulos como el trauma quirúrgico, hiperglucemia y la hemorragia provocan un incremento agudo de la secreción de HACT y en consecuencia del cortisol.

Otras sustancias pueden modular la liberación del factor liberador de corticotrofina o ejercer un efecto directo por si mismo, como son vasopresina, angiotensina II, noradrenalina y anestésicos inhalatorios. La HACT proviene del precursor proopiomelanocortina quien tiene entre sus productos de degradación las endorfinas, la α lipotropina y la hormona α -melanocito-estimulante. La HACT y las α endorfinas son liberadas en forma simultánea en cantidades equimolares de las mismas células de la hipófisis anterior.

Los efectos de la liberación de glucocorticoides hacia la circulación son retención de sodio, resistencia a la insulina, gluconeogénesis, lipólisis, catabolismo proteico, inactivación de la fosfolipasa A; regulación negativa de la síntesis de prostaglandinas, intensifica los efectos catabólicos del factor de necrosis tumoral e interleuquina. Como consecuencia de la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, se detecta un incremento en la concentración plasmática de la hormona de crecimiento (HC), la prolactina se manifiesta a las primeras 24 horas de la cirugía.

La hormona antidiurética (HA) o arginina-vasopresina se sintetiza en el hipotálamo y se transporta por la neurohipófisis, incrementa sus valores plasmáticos dentro de las 24 horas siguientes a la agresión, se mantiene por encima de la normalidad hasta el quinto día. Son estímulos para su liberación el incremento de la osmolaridad plasmática, la reducción de la volemia, las tracciones quirúrgicas sobre los mesos de las vísceras abdominales.

La pérdida de la volemia es percibida por los receptores auriculares y el descenso de la presión por los barrorreceptores de las arterias carótida, aorta y pulmonar las señales son transmitidas al hipotálamo. Las fibras nerviosas del hipotálamo hacen sinapsis con células del lóbulo posterior de la hipófisis, lo que desencadena la liberación de HA, la cual es vasoconstrictora y también actúa sobre los túbulos colectores del riñón en la reabsorción de agua.¹⁷⁻¹⁹

Renina-angiotensina-aldosterona. Después de la cirugía y por activación de la HACT de las células yuxtglomerulares se secreta renina, ésta degrada el angiotensinógeno para formar angiotensina I, que es degradada a su vez para formar angiotensina II. Esta última es vasoconstrictora, y actúa sobre el riñón con reducción de excreción de sodio y agua.

La aldosterona, dotada de capacidad de control sobre el mecanismo hidroelectrolítico aumenta sus valores plasmáticos y urinarios como respuesta a la cirugía. Este incremento de sus valores plasmáticos coincide con la activación del sistema renina-angiotensina por la HACT y a su vez, la angiotensina II potencia la liberación de la HACT.^{20,21}

Opioides endógenos. Los opioides endógenos y las endorfinas son liberados hacia la circulación como parte de la respuesta inicial al estrés quirúrgico. El papel fundamental de los opioides endógenos consiste en la reducción del dolor, pero también modulan la liberación de catecolaminas de la médula suprarrenal y ejercen retroalimentación inhibitoria sobre la hipófisis lo que disminuye la liberación de HACT y realizan efectos moduladores del sistema inmune ya que modifican la función de los neutrófilos y los linfocitos. Las endorfinas aumentan la secreción de insulina por lo que los opioides actúan como inhibidores contrarreguladores de la respuesta al estrés quirúrgico.²²

Hormonas Gastroenteropancreáticas. En respuesta a la cirugía se produce un incremento de la concentración plasmática del glucagón, hormona elaborada por las células α de los islotes pancreáticos ante el estímulo de las catecolaminas liberadas. El glucagón junto a la adrenalina y el cortisol son denominados las hormonas del estrés. El incremento del glucagón se detecta alrededor de las primeras 12 horas de la cirugía y la descarga adrenérgica inicial como respuesta fisiológica provoca sobre todo cuando ésta es intensa, una inhibición de la liberación de insulina.

En las primeras 24 horas de la intervención quirúrgica concentración plasmática de insulina está disminuida con cifras elevadas de glicemia debido a que en las células β insulares se reduce la sensibilidad ante el estímulo de la glucosa. De 48 a 72 horas los niveles plasmáticos de la insulina aumentan, sin embargo, es paradójica la hiperglicemia que se sostiene, se explica por una resistencia periférica en los tejidos a la acción de la insulina. Esta situación se denomina diabetes de la agresión. El glucagón, la HC, el cortisol y los ácidos grasos libres se comportan como antagonistas de la insulina que es la hormona anabólica por excelencia.^{23,24}

Respuesta de la fase aguda. En el área quirúrgica se pone en marcha la respuesta de fase aguda, que se caracteriza por las citoquinas liberadas como interleukinas-1 (IL-1), interleukina-6 (IL-6), interleukina-8 (IL-8), factor de necrosis tumoral y sus mediadores característicos. Con respecto a la relación entre la magnitud de la lesión de los tejidos y el control de la respuesta de la fase aguda, la participación IL-6 es fundamental.

Esta citocina se produce por una gran variedad de células inmunitarias y nerviosas. Su concentración plasmática aumenta con rapidez cuando se realiza una intervención quirúrgica. El nivel de secreción de IL-6 se asocia con la magnitud de la cirugía y se describe que la respuesta de IL-6 puede ser modulada tanto por los fármacos anestésicos como por los niveles de corticoides endógenos. Estas evidencias experimentales sugieren que en pacientes quirúrgicos el control de la respuesta inmunitaria y sus mediadores contribuyen en la depreciación de las consecuencias de la lesión generada por la cirugía, la literatura sobre lesión tisular indica que la modulación de la respuesta inmunitaria produce disminución en la morbilidad y mortalidad perioperatoria.^{25,26}

Mediadores locales y proteínas de la fase aguda. El daño endotelial desencadena la producción de mediadores locales, se activa el factor Hageman circulante. Se precipitan los sistemas de quininas y plasminas. La activación del factor Hageman desencadena la cascada del complemento lo que provoca inflamación. La lesión endotelial impulsa el metabolismo del ácido araquidónico, que produce

prostaglandinas, tromboxano, leucotrienos, los cuales son potentes mediadores del tono vascular y causan inflamación, activación celular y coagulación. El factor activador de las plaquetas, producto derivado de la liberación de ácido araquidónico, es un estimulante de la activación de las plaquetas y los neutrófilos, por lo que contribuye a la trombosis microvascular en el sitio de lesión.

Las sustancias químicas vasoactivas de producción y acción preferentemente local como la histamina y serotonina son también liberadas, mientras que la activación de los monocitos y macrófagos con la consiguiente activación de la cascada de las citoquinas, ayuda a mediar muchos de los efectos sistémicos, inmunológicos y metabólicos postoperatorios. La aceleración de los neutrófilos por mediadores locales y las citoquinas representan un elemento importante para la oclusión capilar e inflamación a todos los niveles.

La respuesta de la fase aguda tiene entre sus elementos característicos las variaciones en la síntesis hepática de las proteínas. Estas variaciones se caracterizan por un incremento muy significativo para la proteína C reactiva y el amiloide A del suero, se consideran marcadores positivos de la respuesta en fase aguda; son aumentos menos significativos los del α_1 inhibidor de proteinasa, α_1 glicoproteína ácida, fibrinógeno y fragmento del complemento C_3 ; mientras que se caracteriza por un descenso de los valores para la albúmina y la transferrina.

Los reactantes de fase aguda son proteínas que aumentan su concentración en situaciones de estrés o inflamación ante infecciones, traumatismos y otras agresiones como la cirugía; un reactante de fase aguda útil para monitorizar la respuesta posterior a la cirugía es la proteína C reactiva, con elevación precoz y normalidad tras tratamientos satisfactorios. Además las evidencias experimentales argumentan que la respuesta de choque térmico (RCT) supone un incremento en la síntesis de distintos miembros de las familias de proteínas de choque térmico (PCT). El nivel de expresión de sus genes hsp es directamente proporcional a la intensidad del estímulo inductor de la RCT. Las PCT desempeñan un importante papel, no sólo en los procesos de citoprotección frente a los efectos lesivos de distintos agresores, sino también en la reparación celular y tisular.

Las PCT también están involucradas en los procesos de protección frente al estrés oxidativo, citocinas proinflamatorias: factor de necrosis tumoral alfa (FNT), IL-1, IL-6. Así ocurre en los leucocitos polimorfonucleares neutrófilos (PMN), durante los procesos inflamatorios se induce la masiva producción de radicales libres de oxígeno (RLO), que estimulan la síntesis de PCT. Los agentes capaces de inducir la RCT entre ellos los fisiopatológicos como estrés oxidativo.^{27,28}

Los PMN pertenecen a la primera línea de reconocimiento y de defensa ante agresiones externas, y pueden ser considerados como eficaces biosensores. Se conceptúa un principio sin posibilidad de diferenciación y con una deficiente capacidad para la síntesis proteínica, se demostró que los PMN, circulantes y tisulares, poseen capacidad biosintética selectiva, tanto de Ácido Ribonucleico Mensajero (ARNm) como de proteínas, sintetizan PCT cuando son incubados a temperaturas superiores a la fisiológica, la hipertermia induce la síntesis de, al menos la proteína de choque térmico 70i. La activación de genes hsp en PMN ante la hipertermia y otros agentes lesivos demuestra la importancia de este sistema en el reconocimiento de la agresión, el mantenimiento de la homeostasis y la supervivencia celular.^{29,30}

Se concluye que el estrés quirúrgico como se analizó en la revisión sistemática es una situación en la que existe tanto un aumento en la velocidad de generación de especies oxidantes, radicales libres y especies excitadas, como una disminución en la actividad de los sistemas de defensa, lo que resulta en mayores concentraciones, en estado

estacionario, de especies activas del oxígeno. En estas situaciones, se manifiestan los efectos tóxicos de estos RL y se producen reacciones químicas sobre lípidos, proteínas, carbohidratos en el interior de las células, que desencadenan un daño irreversible e incluso, muerte celular.

Son numerosas las enfermedades asociadas con el desbalance entre oxidantes y antioxidantes, por lo que el paciente quirúrgico, desde el preoperatorio, con los antecedentes patológicos personales, se halla involucrado con los RL, se confirma entonces que la patología, fisiología de las numerosas enfermedades, la complejidad del trauma quirúrgico, son factores esenciales en los cambios perioperatorios de la hemostasia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tan JC, Kagda FH, Murphy D, Thambiah JS, Khong KS. Minimally invasive helical plating for shaft of humerus fractures: technique and outcome. *Open Orthop J* 2012;6:184-8.
2. Cuthbertson DP. Nutrition: Resistance and Reaction to Trauma. *J Coll Gen Pract* 1963;6: Supl 2:57-60.
3. Leriche R. Information on pathological physiology provided by vascular surgery. *Presse Med* 1951;59(59):1189-90.
4. Selye H. The stress concept. *Can Med Assoc J* 1976;115(8):718.
5. Moore FD. Terminal Mechanisms in Human Injury. *Am J Surg* 1965;110:317-23.
6. Harms CA, Harms RV. Venous blood gas and lactate values of mourning doves (*Zenaida macroura*), boat-tailed grackles (*Quiscalus major*), and house sparrows (*Passer domesticus*) after capture by mist net, banding, and venipuncture. *J Zoo Wildl Med* 2012;43(1):77-84.
7. Trifunovic S, Manojlovic-Stojanoski M, Ajdzanovic V, Nestorovic N, Ristic N, Medigovic I, et al. Genistein stimulates the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in adult rats: morphological and hormonal study. *Histol Histopathol* 2012;27(5):627-40.
8. Coleman LS. 30 years lost in anesthesia theory. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2012;10(1):31-49.
9. Veenhof AA, Vlug MS, van der Pas MH, Sietses C, van der Peet DL, de Lange-de Klerk ES, et al. Surgical stress response and postoperative immune function after laparoscopy or open surgery with fast track or standard perioperative care: a randomized trial. *Ann Surg* 2012;255(2):216-21.
10. Gitto E, Pellegrino S, Manfrida M, Aversa S, Trimarchi G, Barberi I, et al. Stress response and procedural pain in the preterm newborn: the role of pharmacological and non-pharmacological treatments. *Eur J Pediatr* 2012;171(6):927-33.
11. Ledowski T, Reimer M, Chavez V, Kapoor V, Wenk M. Effects of acute postoperative pain on catecholamine plasma levels, hemodynamic parameters, and cardiac autonomic control. *Pain* 2012;153(4):759-64.

12. van Golen RF, van Gulik TM, Heger M. Mechanistic overview of reactive species-induced degradation of the endothelial glycocalyx during hepatic ischemia/reperfusion injury. *Free Radic Biol Med* 2012;52(8):1382-402.
13. Poljsak B, Milisav I. Clinical implications of cellular stress responses. *Bosn J Basic Med Sci* 2012;12(2):122-6.
14. Roy KK, Subbaiah M, Singla S, Kumar S, Sharma JB, Mitra DK. Role of serum interleukin-6 in comparing surgical stress after laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy and non-descent vaginal hysterectomy for large uteri. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285(3):671-6.
15. Chang SP, Morrison HD, Nilsson F, Kenyon CJ, West JD, Morley SD. Cell Proliferation, Movement and Differentiation during Maintenance of the Adult Mouse Adrenal Cortex. *PLoS One* 2013;4;8(12).
16. Jovanovic P, Spasojevic N, Stefanovic B, Bozovic N, Jasnica N, Djordjevic J, et al. Peripheral oxytocin treatment affects the rat adreno-medullary catecholamine content modulating expression of vesicular monoamine transporter 2. *Peptides*. 2014 Jan;51:110-4.
17. Serramito-García R, García-Allut A, Arcos-Algaba AN, Castro-Bouzas D, Santín-Amo JM, Gelabert-González M. *Neurocirugía (Astur)*. 2011 Feb;22(1):44-9.
18. Yap S, Park SW, Egan B, Lee HT. Cytokine elevation and transaminitis after laparoscopic donor nephrectomy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012;302(9):F1104-11.
19. Lhotak S, Sood S, Brimble E, Carlisle RE, Colgan SM, Mazzetti A, et al. ER stress contributes to renal proximal tubule injury by increasing SREBP-2-mediated lipid accumulation and apoptotic cell death. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012;303(2):F266-78.
20. Omar MA, Verma S, Clanachan AS. Adenosine-mediated inhibition of 5'-AMP-activated protein kinase and p38 mitogen-activated protein kinase during reperfusion enhances recovery of left ventricular mechanical function. *J Mol Cell Cardiol* 2012;52(6):1308-18.
21. Guyton AC, Hall JE. Los riñones y los líquidos corporales En: Guyton AC, Hall JE. *Tratado de fisiología médica*. Mc Graw-Hill Interamericana de España. SA. 2001. p. 403-20.
22. Navarrete Zuazo VM. Anestesia intravenosa. En: Dávila Cabo de Villa E, Gómez Brito C, Álvarez Bárzaga M, Sainz Cabrera H et al. *Anestesiología Clínica*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. 2006. p. 183-196.
23. Granner DK. Hormonas del páncreas y del tracto gastrointestinal En: Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW. *Bioquímica de Harper*. 15ª Ed. México: El Manual Moderno; 2001. p. 697-715.
24. Lykkesfeldt J. Ascorbate and dehydroascorbic acid as biomarkers of oxidative stress: validity of clinical data depends on vacutainer system used. *Nutr Res* 2012;32(1):66-9.

25. Aggo AT, Fyeface-Ogan S, Mato CN. The differential impact of two anesthetic techniques on cortisol levels in Nigerian surgical patients. *Niger J Clin Pract* 2012; 15(1):68-74.
26. Simon C, Vara E, Garutti I, Gonzalez-Casaurran G, Azcarate L, Isea J, et al. Modulation of monocyte chemoattractant protein-1 expression by ischaemic preconditioning in a lung autotransplant model. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41(4):933-9.
27. Huang F, Huang JP, Pan JY, Bai ZL, Tang L, Zhou SH. Intracellular heat shock protein 70: a possible therapeutic target for preventing postoperative atrial fibrillation. *Pharmazie* 2012; 67(9):747-55.
28. Bosoi CR, Yang X, Huynh J, Parent-Robitaille C, Jiang W, Tremblay M, et al. Systemic oxidative stress is implicated in the pathogenesis of brain edema in rats with chronic liver failure. *Free Radic Biol Med* 2012; 52(7):1228-35.

Recibido: 11 de noviembre de 2013.

Modificado: 10 de enero de 2014.

Aprobado: 8 de febrero de 2014.

Dra. Zaily Fuentes Díaz. Hospital Materno Provincial "Ana Betancourt de Mora".
Camagüey, Cuba. E-mail: zaily@hmp.cmw.sld.cu