

Estrés quirúrgico y activación hipófiso-suprarrenal en edad pediátrica*

J.C. Valladares Mendías¹, M. Alaminos Mingorance¹, J. Castejón Casado¹, M. Moreno Prieto¹, A. Ramírez Navarro²

¹Servicio de Cirugía Pediátrica. ²Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitario «Virgen de las Nieves». Granada.

RESUMEN: Introducción. El estudio de las alteraciones fisiológicas secundarias a la agresión quirúrgica (estrés quirúrgico), ampliamente desarrollado en pacientes adultos, se halla aún por delimitar con precisión en la edad pediátrica.

El **objetivo** del presente trabajo de investigación es la cuantificación del estrés quirúrgico en niños (evaluado según la escala de Oxford en bajo/alto en valores inferiores o superiores a 6) mediante las modificaciones de los niveles plasmáticos de hormona adrenocorticotropa (ACTH), β -endorfina y cortisol en niños.

Pacientes y métodos. Estudio observacional analítico tipo cohorte prospectiva con comparación interna de grupos expuestos. Treinta y tres pacientes sometidos a intervención quirúrgica (edad $10 \pm 2,6$; rango 5-14). Variables resultado: concentraciones plasmáticas de ACTH, β -endorfina y cortisol determinadas pre y postoperatoriamente (1 y 24 horas tras la intervención), mediante técnicas de radioinmunoanálisis.

Resultados. Elevación significativa ($p < 0,05$) a la hora de la intervención de las tres hormonas consideradas con descenso a valores preoperatorios a las 24 horas de la intervención. Relación significativa de la concentración de la beta-endorfina (a la hora 24 postoperación) y del cortisol (una hora postoperación), con el grado de estrés quirúrgico.

Conclusiones. La cirugía en el niño activa el eje hipófiso-suprarrenal, recuperando la normalidad precozmente a las 24 horas de la intervención.

Existe un patrón específico de comportamiento de la β -endorfina, pudiéndose afirmar que ésta es una «hormona de estrés» en cuanto que refleja el impacto de la agresión quirúrgica. El cortisol se muestra como índice fiable de la cuantía del estrés quirúrgico.

PALABRAS CLAVE: Estrés quirúrgico; Eje hipófiso-suprarrenal; Hormonas; Infancia.

SURGICAL STRESS AND HIPHYSAL-SUPRARRENAL ACTIVATION IN THE PAEDIATRIC AGE

ABSTRACT: Introduction. The study on the physiological alterations due to surgical aggression (surgical stress), widely investigated in adults, is less known in paediatric age.

Correspondencia: Dr. J.C. Valladares Mendías, C/ Ribera del Genil 16, 3º D, 18005 Granada.

*Comunicación presentada al XXXVIII Congreso de la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica. Lanzarote, 26 al 29 de mayo de 1999.

Integra la comunicación: «Beta-endorfina y dolor en cirugía pediátrica».

The **objective** of this work is to quantify surgical stress (evaluated by means of Oxford Scale as high or low depending on its value bigger or lower than 6), after determining changes of plasmatic concentrations of ACTH, beta-endorphin and cortisol in operated children.

Patients and methods. Observational analytic design of a prospective cohort with internal comparison of the groups. Sample size: 33 (age 10 ± 2.6 years; range 5 to 14 years). Dependent variables: plasmatic concentrations of ACTH, beta-endorphin and cortisol determined before and after the intervention (1 and 24 hours after surgery), by radio-immune-analysis.

Results. Significant increase of the three considered hormones one hour after surgery, with decrease of them until preoperative levels 24 hours later. Significant correlation between beta-endorphin (24 hours after surgery), cortisol (1 hour after surgery) and surgical stress levels.

Conclusions. Surgery in children provokes the activation of hipophysal-suprarrenal system. These levels early came back to normal ones, 24 hours after surgery. There is a specific change in beta-endorphin, that is why it is possible to assure that beta-endorphin is a «stress-hormone», since it is affected by surgical aggression. Cortisol seems to be a good index of level of surgical stress.

KEY WORDS: Surgical stress; Hipophysal-suprarrenal system; Hormones; Children.

INTRODUCCIÓN

Se denomina «Estrés Quirúrgico» al concepto que engloba las alteraciones que la cirugía induce en el paciente^(1,2) y que se citan en la literatura científica como una de las causas (junto al traumatismo, shock, hipoglucemia, dolor, ansiedad, respuesta al frío, etc.) que desencadenan alteraciones secretorias del eje neuro-hipófiso-suprarrenal^(3,4).

Esta respuesta hormonal a la cirugía, ampliamente estudiada en adultos, se halla aún por delimitar con precisión en la edad pediátrica⁽²⁾, dada la fisiológica labilidad neurovegetativa del niño, que conlleva una mayor variabilidad de los parámetros fisiológicos considerados⁽⁵⁾, sobreañadido a las limitaciones éticas que comporta la investigación biomédica en estas edades de la vida.

El estrés quirúrgico ha venido midiéndose en función de la denominada «Escala de Oxford» que fue diseñada por Anand y Aynsley-Green en 1988⁽⁶⁾.

Tabla I Variables endocrinológicas

N = 33	Datos preoperatorio		Datos hora 0		Datos hora 24	
	Media/Rango		Media/Rango		Media/Rango	
	Desviación típica (σ)		Desviación típica (σ)		Desviación típica (σ)	
	Error estándar a la Media (e.s.m \pm)		Error estándar a la Media (e.s.m \pm)		Error estándar a la Media (e.s.m \pm)	
ACTH (picogramos/ml)	16,88 (4,8; 40,8)		117,23 (6; 698)		17,88 (2; 37)	
	σ = 9,650 esm: 2,41		σ = 189,32 esm: 34,00		σ = 9,913 esm: 2,74	
β -endorfina (picogramos/ml)	16,57 (3; 39)		88,54 (8; 498)		14,62 (5; 26)	
	σ = 8,448 esm: 2,41		σ = 150,660 esm: 35,51		σ = 5,380 esm: 1,38	
Cortisol (nanogramos/ml)	103,53 (41; 244)		235,42 (89; 600)		105,40 (4; 312)	
	σ = 59,572 esm: 14,04		σ = 130,811 esm: 30,83		σ = 85,950 esm: 22,19	

Esta escala, inicialmente desarrollada para niños pequeños, fue modificada para niños mayores por Ward Platt y cols.⁽⁷⁾, quienes consideraron únicamente dos valores definitorios de bajo o severo estrés quirúrgico cuando la puntuación de Oxford resultaba inferior o superior a 6 en la escala, respectivamente.

La Escala de Oxford modificada ha sido utilizada con excelentes resultados por varios autores como medida del estrés quirúrgico en el paciente pediátrico^(8,9).

Entre los métodos fisiológicos utilizados para el estudio que el efecto traumático de la cirugía provoca en la infancia, ha adquirido un interés creciente en los últimos años el estudio de vectores endocrinológicos, tales como los integrantes del eje hipófiso-suprarrenal: la hormona adrenocorticotropa (ACTH), la β -endorfina y el cortisol, entre otros⁽¹⁰⁾.

La reacción entre estrés y endorfinas en pacientes adultos fue establecida por Guillemin⁽¹¹⁾. Según Cohen⁽¹²⁾, la valoración de las endorfinas en el plasma puede ser importante para el conocimiento del papel que los opioides endógenos tienen en los cambios producidos por el estrés, en la estabilidad cardiovascular, en la recepción del dolor, y en el comportamiento humano.

El objetivo del presente trabajo es la cuantificación del estrés quirúrgico (evaluado según la escala de Oxford en bajo/alto según valor inferior o superior a 6) mediante la medición de los cambios en las concentraciones plasmáticas de las hormonas integrantes del eje hipófiso-suprarrenal: ACTH, β -endorfina y cortisol, en niños de 5 a 14 años de edad sometidos a intervención quirúrgica.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio observacional analítico tipo cohorte prospectiva con comparación interna de grupos expuestos. Tamaño muestral = 33 pacientes sometidos a intervención quirúrgica (cuantificado el grado de estrés quirúrgico mediante la escala de Oxford), bajo anestesia general, en el Servicio de Cirugía Pediátrica del Centro Materno Infantil del Hospital

Universitario «Virgen de las Nieves» de Granada, perteneciente al Sistema Andaluz de Salud. Edad de los pacientes: $10 \pm 2,6$ años; rango 6-13.

Se consideraron variables dependientes las concentraciones plasmáticas de ACTH, beta-endorfinas y cortisol, determinadas pre y postoperatoriamente (1 y 24 horas tras la intervención) mediante técnicas de radioinmunoanálisis.

El análisis estadístico efectuado mediante la aplicación del programa SPSS (Statistical Packet Social Sciences) se desarrolló con la siguiente pauta: *test t de Student* (para muestras apareadas) para estudio de variaciones pre-postoperatorias, y *test t de Student* (para muestras independientes) para estratificación de resultados según nivel de estrés quirúrgico. Valores significativos para error $\alpha < 5\%$.

Los criterios de inclusión de los pacientes comprendieron la existencia previa de consentimiento informado de padres o tutores y la ausencia de patología asociada al proceso básico que indicó la cirugía.

RESULTADOS

El análisis estadístico se especifica en las dos fases consideradas:

Fase I. Estadística descriptiva

Edad. La edad media de los pacientes ha sido de 10,03 años ($\pm 2,61$), con un rango de 6 a 13 años.

Sexo. Niños: 22 (66,7%); niñas: 11 (33,3%).

Tipo de cirugía. Se realizó el estudio en pacientes afectados de las patologías quirúrgicas más frecuentes en la infancia: hernia inguinal, criptorquidia, varicocele y apendicitis.

Escala de Oxford. En la valoración del grado de estrés quirúrgico de los pacientes intervenidos se ha obtenido un valor de la media de 5,06, con un rango entre 3 y 7 (error estándar de 0,26, desviación típica 1,53, varianza de 2,37).

La medición del grado de estrés quirúrgico, mediante la escala de Oxford recodificada, ofrece la siguiente distribución:

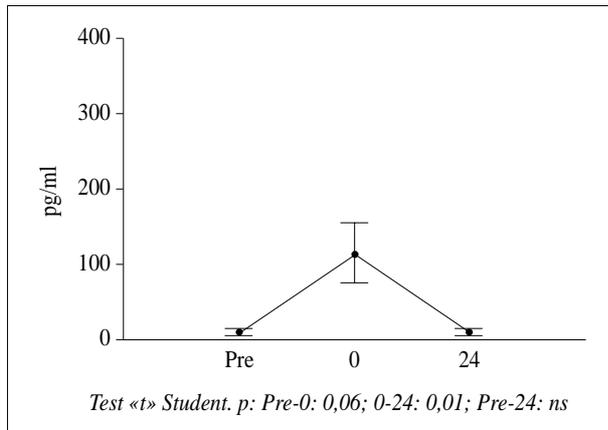


Figura 1. ACTH. Media \pm E.S.M.

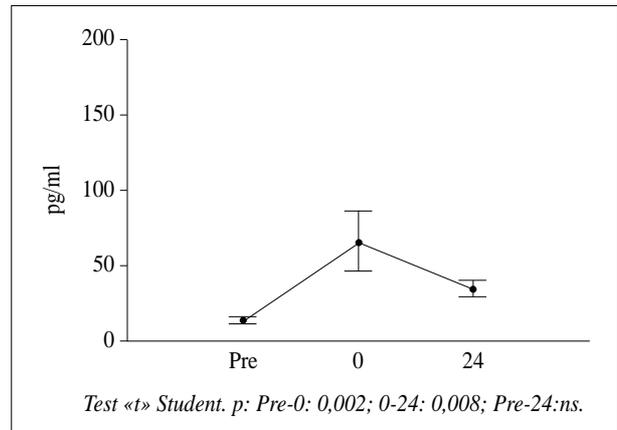


Figura 2. Beta-endorfina. Media \pm E.S.M.

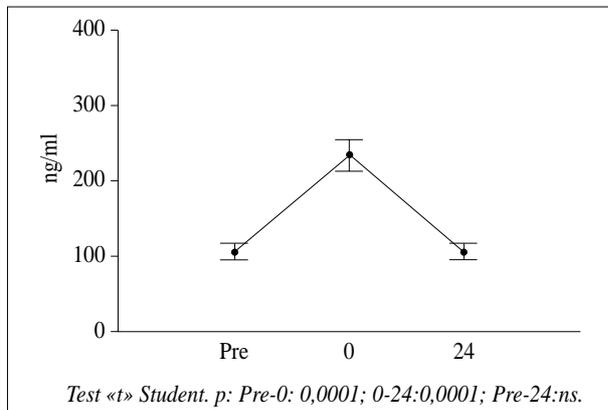


Figura 3. Cortisol. Media \pm E.S.M.

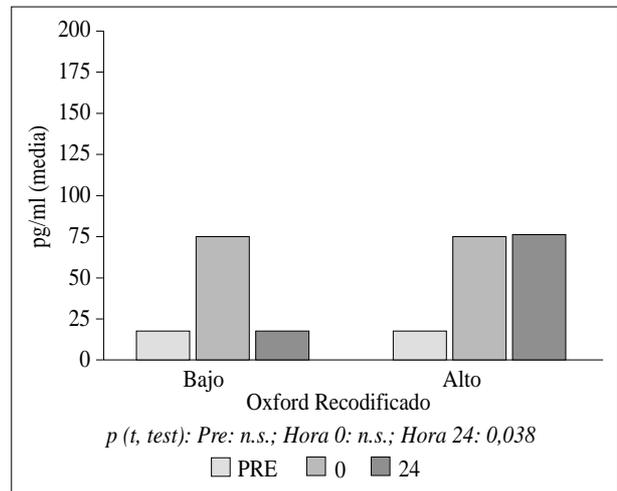


Figura 4. Estratificación según Oxford recodificado. Beta-endorfina

- Pacientes con estrés quirúrgico bajo < 6: 17 (51,5%).
- Pacientes con estrés quirúrgico alto > 6: 16 (48,5%).

Variables endocrinológicas. Los valores de tendencia central de las hormonas determinadas en el presente trabajo quedan expresados en la tabla I.

Se confirmó la distribución normal de todas y cada una de las variables mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y test de Shapiro-Wilks.

Fase II. Estadística inferencial

1. Test t de Student para datos apareados. Se determinó la presencia de las variaciones significativas siguientes (Figs. 1, 2 y 3):

- Elevación postoperatoria (hora 0) de las tres hormonas con respecto a valores preoperatorios.
- Descenso significativo en la hora 24 de estos valores plasmáticos a niveles similares a los preoperatorios.

2. Test t de Student para la estratificación de los resultados según nivel de estrés quirúrgico: Se ha realizado mediante la aplicación del test de Levene previo para el cálculo de la igualdad o diferencia de varianzas y posterior «t»

de Student para datos independientes, apreciándose una relación estadísticamente significativa entre los niveles de beta-endorfina (a la hora 24 del período postoperatorio) (Fig. 4), de cortisol (a la hora 0) (Fig. 5), y el grado de estrés quirúrgico, no detectándose correlación de éste con los niveles plasmáticos de ACTH ni con la escala analógico-visual.

DISCUSIÓN

Las situaciones de estrés, entre las que se encuentran la cirugía, la hipoglucemia, la hiperglucemia, la hemorragia, pirógenos y los problemas psíquicos, estimulan la liberación aguda de ACTH⁽⁴⁾ (y paralelamente la de cortisol), debido en parte a un aumento de la liberación de CRH⁽¹³⁾.

Por todo ello existen indicaciones de que la respuesta del cortisol al estrés está controlada por impulsos de excitación e

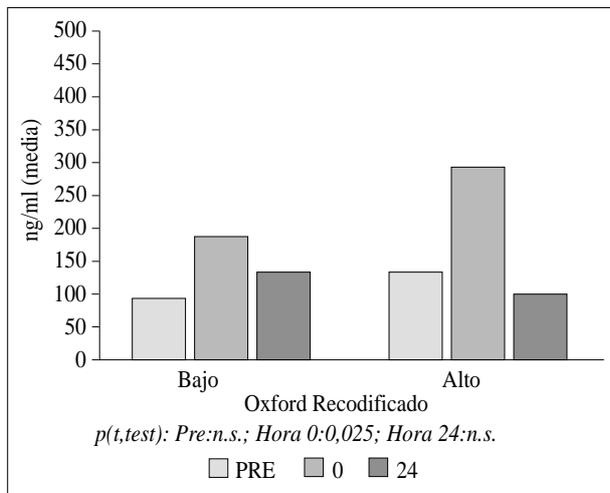


Figura 5. Estratificación según Oxford recodificado. Cortisol

inhibición, los cuales se integran en el hipotálamo y modulan el factor liberador de la corticotropina (CRF-CRH)^(14, 15).

La magnitud y la duración de esta respuesta hormonal y metabólica parecen ser proporcionales a la extensión de la lesión⁽¹⁶⁾.

Con respecto a la cuantificación de los cambios en los valores plasmáticos de la hormona ACTH, Howanovitz⁽⁴⁾ afirma que su determinación plasmática exacta es bastante difícil, debido a su inestabilidad, y circula a una concentración baja (10 a 80 pg/ml) en personas normales, de ahí que las mediciones de ACTH al azar posean muy poca significación clínica; en individuos sometidos a estrés pueden presentar valores que lleguen hasta 500 pg/ml⁽¹⁷⁾.

Roshendal⁽¹⁰⁾ encuentra una elevación transitoria de los niveles de ACTH en niños sometidos a cirugía que vuelven a sus niveles basales a las 24 horas de la intervención. Esta elevación aparece simultáneamente con elevaciones de los niveles plasmáticos de cortisol, β -endorfina y de la arginina-vasopresina (AVP).

Los resultados obtenidos por nosotros coinciden en la elevación significativa del ACTH a la hora de la intervención, regresando a niveles basales preoperatorios en los pacientes.

Existen numerosos trabajos realizados hasta la fecha que ponen de manifiesto la importancia que el cortisol y las β -endorfinas tienen en el organismo humano en respuesta al estrés. Según Cohen⁽¹⁸⁾, en estudios realizados en adultos sometidos a intervención quirúrgica, el estrés secundario a la misma induce una marcada subida en los niveles plasmáticos de cortisol y de β -endorfina.

A diferencia del ACTH, el cortisol se muestra más accesible a su determinación debido a su mayor estabilidad en el plasma. El cortisol (y la testosterona) circulan unidos en cantidad apreciable a las proteínas del plasma. Su vida media en plasma ha sido determinada en $65 \pm 5,3$ minutos⁽¹⁷⁾. Los valores normales para el cortisol sérico se encuentran en-

tre 50 y 250 nanogramos/ml⁽¹⁹⁾. Con respecto a la β -endorfina, se ha determinado mediante técnicas de RIA el nivel medio en plasma de niños en rangos de 20 a 163 pg/ml⁽¹⁰⁾, y su vida media en $22 \pm 1,7$ minutos⁽¹⁷⁾. Según la bibliografía consultada, estas cifras son válidas tanto para adultos⁽²⁰⁾ como para niños⁽¹⁰⁾.

Khilnani⁽²¹⁾, en un estudio realizado con 98 niños de edades comprendidas entre 2 y 20 años, que fueron sometidos a cirugía electiva bajo anestesia general, encontró en ellos un incremento significativo de niveles de cortisol y prolactina, después de la cirugía, con respecto a los valores preoperatorios.

Aono⁽¹⁶⁾ correlaciona el estrés producido por la ansiedad en los niños que van a ser intervenidos quirúrgicamente, con una elevación significativa de cortisol y catecolaminas.

Nishina y cols.⁽¹³⁾, en un estudio de los efectos de la clonidina utilizada en la premedicación de niños (edades 3-13 años), concluye que los niveles de cortisol plasmático se elevan en respuesta a la cirugía.

En contraste con lo sucedido en adultos, en quienes la respuesta al estrés continúa durante varios días después de la agresión⁽²²⁾, Rosendahl⁽¹⁰⁾ encuentra un patrón de normalización precoz de las β -endorfinas en los niños a las 24 horas post-intervención.

Los resultados obtenidos por nosotros, con una elevación de las tres hormonas ACTH, β -endorfina y cortisol a la hora de la intervención (hora 0), con respecto a valores preoperatorios, y descenso significativo en la hora 24 de estos valores plasmáticos a niveles similares a los preoperatorios, coinciden con los obtenidos por los autores previamente citados.

Apreciamos una relación estadísticamente significativa entre los niveles de cortisol y el grado de estrés quirúrgico (Fig. 5), no detectándose correlación de éste con los niveles plasmáticos de ACTH.

La figura 4 representa los resultados de las variaciones plasmáticas de β -endorfina en relación con el grado de estrés quirúrgico. Podemos observar un incremento estadísticamente significativo de los niveles en la hora 24 tras la intervención en el grupo de alto estrés en relación con el de bajo. Este incremento de los valores a las 24 horas estarían relacionados con la magnitud de la agresión quirúrgica, mayor en el grupo de elevado estrés quirúrgico, lo que haría que los niveles plasmáticos de β -endorfina se mantuvieran elevados por un período superior al resto de hormonas controladas en los pacientes de alto estrés quirúrgico, al tratarse de hormonas relacionadas con el control del dolor, respuesta al estrés y regulación del comportamiento y el bienestar del individuo⁽²³⁾.

Nuestros resultados coinciden con los resultados obtenidos por Rosendahl y cols.⁽¹⁰⁾, al establecer una correlación positiva estadísticamente significativa entre los niveles plasmáticos de β -endorfina y el grado de estrés quirúrgico.

Podemos concluir afirmando que la agresión quirúrgica (cuantificada en bajo y alto nivel de estrés quirúrgico, se-

gún la escala de Oxford), provoca la activación del eje hipofiso-suprarrenal, cuantificable mediante la elevación estadísticamente significativa de las hormonas ACTH, β-endorfina y cortisol, a la hora de la intervención, volviendo a su comportamiento preoperatorio a las 24 horas.

Existe un patrón específico de comportamiento de la β-endorfina, pudiéndose afirmar que ésta es una «hormona de estrés», en cuanto que refleja el impacto de la agresión quirúrgica.

El cortisol se muestra como índice fiable de la cuantía del estrés quirúrgico.

BIBLIOGRAFÍA

- Suits GS, Bottsford JE. The metabolic response to trauma. *Res Staff Phys* 1993;**33**:21-29.
- Coran AG. Apoyo nutricional. En: Ashcraft K, Holder T (eds). *Cirugía Pediátrica*. 2ª ed. México: Editorial Interamericana McGraw-Hill, 1995; págs. 20-44.
- Wilson J. Endocrinología y metabolismo. En: Isselbacher K, Braunwald E, Wilson J, Martín J, Faucil A, Kasper D (eds). *Principios de Medicina Interna*. 13ª ed. Madrid: Editorial Interamericana McGraw-Hill, 1994; págs. 2171-2534.
- Howanitz JH, Howanitz PJ, Henry JB. Evaluación de la función endocrina. En: Henry JB (ed). *Diagnóstico y tratamiento clínicos por el laboratorio*. 9ª ed. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, S.A. Masson-Salvat, 1995; págs. 317-359.
- Anand KJS, Hickey PR. Pain and its effects in the human neonate in fetus. *N Engl J Med* 1987;**317**:1321-1329.
- Kanwal JS, Anand and Aynsley-Green. Measuring the severity of surgical stress in newborn infants. *Journal of Pediatric Surgery* 1988;**23**:297-305.
- Ward Platt MP, Tarbitt MJ, Aynsley-Green A. The effects of anesthesia and surgery on metabolic homeostasis in infancy and childhood. *Journal of Pediatric Surgery* 1990;**25**:472-478.
- López E, Castejón FJ, Gálvez R, Perán F. Determinaciones hormonales y tests psicoconductuales en la valoración del dolor del niño sometido a intervención quirúrgica. *Rev Soc Esp Dolor Supl* 1997;**1**:4-11.
- Palacio Rodríguez MA, Castejón Casado J, Palop MJ, García C, Sánchez C, Moreno Prieto M. Respuesta hormonal con dos técnicas distintas de analgesia postoperatoria en cirugía pediátrica. *Cirugía Pediátrica* 1997;**10**:93-95.
- Rosendahl W, Schulz U, Teufel T, Irtel von Brenndorf C, Gupta D. Surgical stress and neuroendocrine responses in infants and children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1995;**8**:187-194.
- Guillemin R, Vargo T, Rossier J, Minck S, Ling N, Rivier C, Vale W, Bloom R. Beta-endorphin and adrenocorticotropin are secreted by the pituitary gland. *Science* 1977;**197**:1367-1369.
- Cohen M, Pickard D, Dubois M, Roth Y, Naber D, Bunney W. Surgical stress and endorphins. *Lancet* 1981;**24**:213-214.
- Nishina K, Mikawa K, Maekawa N, Shiga M, Obara H. Effects of oral premedication on plasma glucose and lipid homeostasis associated with exogenous glucose infusion in children. *Anesthesiology* 1998;**88**:922-927.
- Howanitz JH, Howanitz PJ. Disorders of the endocrine system. *Clin Lab Med* 1977;**1**:399.
- McKee JI, Finlay WEI. Cortisol replacement in severely stressed patients. *Lancet* 1983;**1**:484.
- Aono J, Ueda W, Kataoka Y, Manabe M. Differences in hormonal responses to preoperative emotional stress between preschool and school children. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;**41**:229-231.
- Iranmanesh A, Lizarralde G, Veldhuis JD. Coordinate activation of the corticotropin axis by insulin-induced hypoglycemia: simultaneous estimates of beta-endorphin, adrenocorticotropin and cortisol secretion and disappearance in normal men. *Acta Endocrinol Copenh* 1993;**128**:521-528.
- Cohen M, Pickard D, Dubois M, Roth Y, Naber D, Bunney W. Surgical stress and endorphins. *The Lancet* 1981;**24**:213-214.
- Krieger DT, Allen W, Rizzo F, Krieger HP. Characterization of the normal temporal pattern of plasma corticosteroid levels. *Journal Clinic Endocrinology Metabolism* 1971;**32**:266.
- Wise L, Margraf HW, Ballinger WF. A new concept on the pre- and postoperative regulation of cortisol secretion. *Surgery* 1972;**72**:290-299.
- Khilnani P, Muñoz R, Salem M, Gelb C, Todres ID, Chernow B. Hormonal responses to surgical stress in children. *J Pediatr Surg* 1993;**28**:1-4.
- Bonica JJ. Pain research and therapy: achievements of the past and challenges of the future. En: Bonica JJ, Lindlom U. *Advances in pain research and therapy*. New York: Raven Press, 1983; 1-36.
- Szyfelbein SK, Osgood PF, Carr DB. The assessment of pain and plasma beta-endorphin immunoactivity in burned children. *Pain* 1985;**22**:173-182.