



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

COMPARACIÓN DEL USO DE PROPOFOL Y
DEXMEDETOMIDINA VS SEVORANE EN SÍNDROME
ISQUEMIA REPERFUSIÓN EN HEPATECTOMÍA MAYOR EN
EL INEN DE MAYO A OCTUBRE DEL 2024

COMPARISON OF USE OF PROPOFOL AND
DEXMEDETOMIDINE VS SEVORANE IN ISCHEMIA
REPERFUSION SYNDROME IN MAJOR HEPATECTOMY AT
INEN FROM MAY TO OCTOBER 2024

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL
TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN
ANESTESIOLOGÍA

AUTOR

KAREN TATIANA CASTILLO DIAZ

ASESOR

CESAR ALBERTO PEREZ PEREZ

LIMA – PERÚ

2024

COMPARACIÓN DEL USO DE PROPOFOL Y DEXMEDETOMIDINA VS SEVORANE EN SÍNDROME ISQUEMIA REPERFUSIÓN EN HEPATECTOMÍA MAYOR EN EL INEN DE MAYO A OCTUBRE DEL 2024

INFORME DE ORIGINALIDAD

19%

INDICE DE SIMILITUD

18%

FUENTES DE INTERNET

5%

PUBLICACIONES

7%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	repositorio.upao.edu.pe Fuente de Internet	9%
2	repositorio.upch.edu.pe Fuente de Internet	1%
3	pesquisa.bvsalud.org Fuente de Internet	1%
4	www.researchgate.net Fuente de Internet	1%
5	J.-P. Haberer. "Propofol: farmacodinámica y uso práctico", EMC - Anestesia-Reanimación, 2021 Publicación	1%
6	Submitted to Universidad de Piura Trabajo del estudiante	1%
7	fddocuments.ec Fuente de Internet	1%

8	www.saha.org.ar Fuente de Internet	<1 %
9	repositorio.uandina.edu.pe Fuente de Internet	<1 %
10	www.huffingtonpost.com Fuente de Internet	<1 %
11	latamjpharm.org Fuente de Internet	<1 %
12	lpi.oregonstate.edu Fuente de Internet	<1 %
13	www.coursehero.com Fuente de Internet	<1 %
14	www.fyb.uba.ar Fuente de Internet	<1 %
15	www.polodelconocimiento.com Fuente de Internet	<1 %
16	www.slideshare.net Fuente de Internet	<1 %
17	eprints.ucm.es Fuente de Internet	<1 %
18	www.ub.es Fuente de Internet	<1 %
19	Lorenzo Dus, María José, Universitat Autònoma de Barcelona. Departament de	<1 %

Medicina. "Expresión inflamatoria en la
neumonía adquirida en la comunidad que no
responde al tratamiento /", 2016

Fuente de Internet

20

tesisenred.net

Fuente de Internet

<1%

Excluir citas Apagado

Excluir coincidencias Apagado

Excluir bibliografía Apagado

2. RESUMEN

La lesión por isquemia y reperfusión hepática es una consecuencia frecuente en una variedad de procedimientos quirúrgicos de este órgano, y está bien establecido que es causa importante de morbilidad y mortalidad en la cirugía de resección y trasplante hepático.

El manejo integral en el abordaje de estos pacientes tiene un impacto importante a nivel mundial en términos de mortalidad, morbilidad y costos debido al aumento de la estancia hospitalaria. Nuestro medio no se encuentra exento de este hecho, es por ello que consideramos conveniente la búsqueda de alternativas eficaces desde la especialidad de anestesiología, que favorezcan a una evolución favorable y generen menor estancia hospitalaria.

Se plantea la intervención anestésica con uso de propofol y dexmedetomidina vs uso de sevoflurano en el síndrome isquemia reperfusión en pacientes sometidos a Hepatectomía mayor en el INEN en el periodo Mayo – Octubre del 2024, por lo cual se realizará un estudio de cohortes comparando la eficacia de estos fármacos anestésicos en base a los valores obtenidos de transaminasas hepáticas (ALT, AST, y GGT en el control postoperatorio inmediato hasta 48 horas posteriores.

PALABRAS CLAVE

Síndrome Isquemia Reperfusión, Manejo anestésico, Hepatectomía mayor.

3. INTRODUCCIÓN

El papel de los anestesiólogos es proporcionar condiciones óptimas para la cirugía, mejorar la respuesta al estrés quirúrgico, prevenir lesiones orgánicas y lograr una analgesia postoperatoria de calidad (1). En las últimas décadas, los anestésicos volátiles han sido el pilar de nuestra práctica; sin embargo, un creciente conjunto de evidencia sugiere que la anestesia intravenosa total puede tener beneficios sobre los anestésicos inhalados en términos de resultados de cáncer, puntuaciones de dolor posoperatorio y respuesta al estrés quirúrgico (2). El carcinoma hepatocelular tiene una de las tasas de incidencia más altas entre los cánceres en todo el mundo y se ha convertido en la tercera causa de muerte entre todos los tipos de cáncer (3). Una hepatectomía; resección quirúrgica de uno o más segmentos o de un lóbulo o en su totalidad del hígado, es crucial en el tratamiento de diversos tumores hepáticos primarios y secundarios. A pesar de la mejora en el manejo perioperatorio y la técnica quirúrgica, las tasas de mortalidad y morbilidad después de la hepatectomía se mantienen alrededor del 2-4% y del 20-45%, respectivamente. El problema principal durante la resección hepática es la hemorragia (4), por lo que la oclusión del flujo de entrada mediante pinzamiento del ligamento hepatoduodenal, o maniobra de Pringle, se realiza habitualmente para reducir la pérdida de sangre intraoperatoria; sin embargo, esta técnica también induce daño hepático.

Actualmente, existen estrategias de protección para prevenir daños durante una cirugía como esta; una técnica establecida, es el pre acondicionamiento isquémico

con maniobra de Pringle intermitente, otra es la terapia farmacológica que incluye algunos fármacos potencialmente eficaces como el propofol y otros agentes anestésicos comúnmente utilizados para mantener la anestesia general (5).

La lesión por isquemia reperfusión hepática es un fenómeno en el que el daño celular es inducido por hipoxia tras el retorno del flujo sanguíneo y la restauración del suministro de oxígeno después de la cirugía de trasplante, resecciones de tejidos, shock hemorrágico y demás. Implica una gran cantidad de procesos diferentes, incluida la patogénesis del agotamiento del ATP, acumulación de lactato y acidosis durante la isquemia y la producción de radicales libres como oxígeno reactivo, especies de lípidos y nitrógeno, sobrecarga de calcio y activación de neutrófilos (6). Es una de las complicaciones más peligrosas de la hepatectomía porque puede activar respuestas inflamatorias locales y sistémicas, reacciones de estrés, secreción de radicales libres de oxígeno y muerte de hepatocitos, provocando cambios hemodinámicos graves e incluso disfunción de múltiples órganos durante el período de reperfusión (3,7).

Investigaciones anteriores demostraron que la maniobra de Pringle era un factor predisponente para la translocación bacteriana y tenía una estrecha relación con la lesión epitelial de la mucosa intestinal durante la cirugía hepática (8). Además, se encontró que también se puede producir lesión renal aguda, la cual ocurre en aproximadamente el 15% de los pacientes sometidos a cirugía de resección hepática y es una causa potencial de morbilidad y mortalidad postoperatoria. Si bien muchos factores pueden contribuir al desarrollo de esta, la causa más frecuente es una

necrosis tubular aguda secundaria a hipovolemia e hipotensión peri operatorias (2,9).

Wang y Zhang et al, en sus estudios informaron que había dos fases distintas de lesión hepática. La fase inicial que ocurrió dentro de las 2 h, se caracterizó por estrés oxidativo inducido por células de Kupffer, las cuales liberan especies reactivas de oxígeno y mediadores pro inflamatorios, lo que a su vez conduce a daño oxidativo, inducción de p53, apoptosis y necrosis de hepatocitos y células endoteliales. La fase tardía que apareció a las 6 horas o más, se caracterizó por la acumulación de neutrófilos y respuestas inflamatorias entre las 18 y 24 h (2,4,10). Luego se activa la agregación de neutrófilos en el sistema micro circulatorio del hígado, lo que puede causar y agravar la lesión por reperfusión. La combinación de neutrófilos con las moléculas de superficie de las células endoteliales facilita que los neutrófilos atraviesen las células endoteliales y entren al hígado, lo que provoca una reacción inflamatoria y la liberación de TNF- α e IL-6 (3).

Las enzimas hepáticas alanina y aspartato aminotransferasa (ALT y AST) se utilizan comúnmente para detectar lesión hepática. Pero el peso molecular y la ubicación de éstas en los hepatocitos periportales limitan su liberación en la lesión por isquemia reperfusión, y para su detección temprana. Por lo contrario, GGT se utiliza como resultado primario para detectar lesiones por isquemia reperfusión, ya que se ha demostrado anteriormente que es una prueba sensible de daño al tejido hepático que se localiza únicamente en el citosol de los hepatocitos centrolobulillares y se distribuye homogéneamente por todo el lóbulo hepático; por lo tanto, se puede utilizar para detectar tempranamente la lesión por isquemia

reperfusión cuando hay oclusión del flujo hepático. La concentración de GGT vuelve rápidamente a un rango normal debido a su vida media más corta que la de ALT y AST; sin embargo, cuando su concentración no vuelve al rango normal, esto podría indicar un mayor daño hepático y un mal pronóstico (3,11).

Se han diseñado numerosas estrategias para reducir la lesión isquemia reperfusión después de la resección hepática y dos estrategias protectoras que han sido clínicamente aceptadas son; el pre acondicionamiento isquémico y el pinzamiento intermitente de la tríada portal, dado que ambos métodos requieren una manipulación quirúrgica y prolongan la cirugía. En general, una intervención farmacológica sin procedimientos quirúrgicos adicionales puede ser una alternativa más atractiva y práctica que las estrategias quirúrgicas establecidas. Por lo tanto, los efectos de los agentes anestésicos que se utilizan comúnmente en anestesia se vuelven más importantes para la protección de la lesión por isquemia reperfusión (8,12).

En estudios realizados por Wang et al, se ha demostrado que el propofol en modo Anestesia Total Endovenosa disminuye las concentraciones de citocinas inflamatorias y previene la activación de los receptores de N-metil-D- aspartato, lo cual se asocia con una reducción del dolor posoperatorio y el consumo menor de opioides en pacientes sometidos a cirugía hepatobiliar y pancreática (2). Se sabe que, además posee propiedades eliminadoras de radicales libres, como lo demuestran estudios tanto in vivo como in vitro. Esto ocurre ya sea mediante quelación directa de especies reactivas de oxígeno, por radicales fenoxilo derivados del propofol o aumentando la capacidad de defensa antioxidante. También se ha

demostrado que el propofol protege contra la lesión por isquemia reperusión hepática al inhibir el estrés oxidativo mediado por la BCL-2 que interactúa con la proteína 3 (13,14).

Se ha planteado la hipótesis de que el propofol aumenta potencialmente el flujo sanguíneo hepático y altera el consumo de oxígeno hepático, por lo que causa una reducción dosis dependiente de la presión arterial sistémica y del gasto cardíaco, principalmente a través de vasodilatación y depresión cardiovascular, lo cual es beneficioso para reducir la PVC, dando como resultado una menor distensión venosa en el hígado, lo que llevaba a una reducción de la pérdida de sangre (15,16).

Hye-Yeon Cho et al, mencionan el efecto protector del propofol contra el daño orgánico, incluida la lesión hepática, en modelos experimentales, demostrando que el propofol tiene un efecto protector más sustancial que los anestésicos volátiles durante la resección hepática humana, según lo evaluado por biomarcadores que no se usan comúnmente en un entorno clínico. Según estos resultados, se pueden utilizar las transaminasas para evaluar el efecto protector de los agentes anestésicos contra el daño hepático. Los valores máximos postoperatorios de AST y ALT se ven significativamente afectados por la elección del agente anestésico (4, 17,18).

La dexmedetomidina se utiliza ampliamente como coadyuvante anestésico durante la cirugía por su buena estabilidad hemodinámica perioperatoria y su efecto ahorrador de anestesia intraoperatoria en los últimos años. Zhang Y. et al, refieren que la dexmedetomidina puede conferir protección al intestino y al hígado de pacientes clínicos durante una lesión hepática por isquemia reperusión, mediante la supresión de las catecolaminas liberadas mediante la activación de los receptores

alfa 2 presinápticos. Además, una serie de estudios informaron que los efectos protectores de la dexmedetomidina contra la lesión renal en el síndrome de isquemia reperusión tenían estrechas relaciones con la inhibición de la señalización del receptor tipo peaje 4 (TLR4), y también con la Janus quinasa y el transductor de señal y activador de la transcripción (JAK/STAT) vía de señalización (8, 19). Aunque su vida media de eliminación de este fármaco es de sólo 2 h, muestra un efecto farmacológico a las 24 h después de la operación. Los resultados del estudio de Wang X. et al, mostraron que la dexmedetomidina ejerce un efecto protector en la hepatectomía, reduciendo los niveles de ALT y AST a las 2 y 24 h después de la cirugía en pacientes con oclusión del flujo hepático, y también ha ejercido un efecto protector en órganos remotos. A la vez, también podría reducir las concentraciones de IL-6 y TNF- α a las 24 h después de la resección hepática, ya sea que hubiera oclusión del flujo de entrada o no. Los niveles de IL-6 y TNF- α fueron significativamente más altos en el grupo de control que en el grupo de dexmedetomidina. Por lo cual, con estos resultados se deduce que la dexmedetomidina podría reducir la respuesta inflamatoria que juega un papel muy importante en la segunda etapa de la lesión isquemia reperusión después de la hepatectomía (3,20,21).

Considerando que existen diversos factores que intervienen en la manifestación del síndrome isquemia reperusión; tales como: tiempo quirúrgico, tipo de anestesia, uso de vasopresores, maniobras de oclusión vascular, de acuerdo a últimas revisiones existen múltiples medidas farmacológicas que confieren un efecto protector contra la lesión isquemia reperusión a nivel hepático, (22,23). Sin

embargo, no todos estos están al alcance del medio ni se pueden utilizar en el contexto del paciente oncológico, la más mencionada; la metilprednisolona. La cual se ha visto que genera una mejor función hepática y una tendencia que favorece una disminución de la tasa de complicaciones postoperatorias, puesto que es un inmunomodulador que afecta varias vías inmunológicas, muchas de las cuales están involucradas en la fisiopatología del desarrollo, progresión y recurrencia del tumor, por lo cual, es posible que el uso de metilprednisolona pueda aumentar la progresión y la recurrencia del cáncer (18,23,24).

De esta manera, en base a la bibliografía revisada y ya que la estadística del cáncer hepatocelular va en aumento en los últimos años en nuestra población; se plantea investigar si, el uso de propofol y dexmedetomidina vs sevoflurano en el síndrome isquemia reperfusión es eficaz en las cirugías de hepatectomía mayor en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas en el periodo de Mayo a Octubre del 2024.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

- Comparar el uso de propofol y dexmedetomidina vs sevoflurano en el síndrome isquemia reperfusión en la hepatectomía mayor.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar los valores de bioquímica hepática y lactato con el uso de propofol y dexmedetomidina vs sevoflurano en el síndrome isquemia reperfusión en la hepatectomía mayor en el postoperatorio inmediato

- Determinar la aparición del síndrome isquemia reperfusión en hepatectomía mayor con el uso de propofol y dexmedetomidina vs sevoflurano, en las primeras 2 horas del postoperatorio.
- Valorar la estabilidad hemodinámica de acuerdo al uso de vasopresores en pacientes sometidos a hepatectomía mayor con el uso de propofol y dexmedetomidina vs sevoflurano en el síndrome isquemia reperfusión.
- Correlacionar la bioquímica hepática con el uso de propofol y dexmedetomidina vs sevoflurano en el síndrome isquemia reperfusión en hepatectomía mayor a las 2 y 48 horas del procedimiento.
- Estimar la eficacia del uso de propofol y dexmedetomidina vs sevoflurano en la reducción de transaminasas hepáticas en el síndrome isquemia reperfusión en hepatectomía mayor durante las 48 hrs postoperatorias.

5. MATERIAL Y MÉTODO

a) DISEÑO DEL ESTUDIO

El tipo de estudio es prospectivo, longitudinal, analítico, tipo cohortes

b) POBLACIÓN

Población de estudio: Pacientes sometidos a Hepatectomía mayor en el INEN en el periodo de Mayo a Octubre del 2024, que cumplan con los criterios de selección.

Criterios de Selección:

- Criterios de Inclusión:

Expuesto: Uso de propofol y dexmedetomidina en el síndrome isquemia reperfusión.

No Expuesto: Uso de sevoflurano en el síndrome isquemia reperfusión.

- ✓ Pacientes mayores de 18 años sometidos a Hepatectomía mayor.
- ✓ Pacientes cuyo postoperatorio inmediato no requirió UCI.
- ✓ Pacientes que no requirieron soporte ventilatorio.
- ✓ Pacientes que estén afiliados al SIS.
- Criterios de Exclusión:
 - ✓ Pacientes con otra neoplasia asociada.
 - ✓ Pacientes con inestabilidad hemodinámica preoperatoria.
 - ✓ Pacientes con estancia mayor de 48 horas en UCI.
- Criterios de Eliminación:
 - ✓ Pacientes cuyo procedimiento quirúrgico incluye resección parcial o total de otro órgano adicional.

c) MUESTRA

El tipo de muestreo es probabilístico aleatorio simple.

El tamaño muestral total es: 180.

El número de expuestos: 90.

El número de no expuestos: 90.

El cálculo respectivo se encuentra en el Anexo 1.

d) DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Variable Dependiente: Síndrome Isquemia Reperfusión.

Variable Independiente: Uso de propofol y dexmedetomidina vs sevorane.

Se presenta tabla de operacionalización de las variables en el Anexo 2.

e) PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS

Se remitirá una carta de solicitud al director del INEN para obtener el permiso de acceso a la base de datos y recopilación de la información de cada paciente y así poder realizar nuestro estudio de investigación. Dicho documento, adjuntado en el Anexo 3, estará firmado por la investigadora para representar el compromiso con el presente trabajo. Una vez aceptada la carta, se expondrá los fines del estudio a los pacientes sometidos a la cirugía planteada (Hepatectomía Mayor) el día previo a cirugía en la evaluación pre anestésica informándoles detalladamente sobre el manejo anestésico propuesto con dexmedetomidina y propofol , para lo cual se elaboró un consentimiento informado, adjuntado en el Anexo 4. Aquellos pacientes que autoricen la exposición mencionada, serán considerados como expuestos, y los que no acepten, se les brindará manejo anestésico con sevorane por lo que serán considerados como no expuestos. Posteriormente, se procederá a clasificar a los pacientes que aceptaron la exposición mencionada, según los criterios de inclusión y exclusión.

Luego se realizará un seguimiento de los pacientes hasta 48 horas posquirúrgicas. Los datos pertinentes de cada paciente serán obtenidos mediante la técnica de entrevista indirecta y usando como instrumento una ficha de recolección de datos especialmente diseñada para tal fin, la cual aparece en el Anexo 5. Se tomará en la ficha de recolección de datos: el número de ficha,

seguido de los datos generales del paciente, los cuales permanecerán con identidad oculta por medio de las iniciales y el género, el cual es un ítem cerrado. A continuación, se recolectarán los datos pertinentes. Una vez obtenidos los datos se analizarán en base a sus frecuencias y porcentajes correspondientes. Posteriormente los resultados serán presentados en gráficos e identificados con título y fuente, luego se procederá a la discusión de resultados obtenidos y se concluirá de acuerdo a los objetivos planteados en el presente trabajo.

f) ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO

El presente proyecto se realizará con previa aprobación por el Comité Institucional de Ética de la UPCH y del Departamento de Investigación del INEN. Asimismo, se solicitará la aprobación del director del INEN, teniendo en cuenta la Ley General de Salud N°26842, (artículo 250), siendo utilizada con fines académicos o de investigación científica, consignando la información en forma anónima (artículo 280); por ende será de carácter confidencial y sólo tendrá acceso a ella el personal investigador.

Además, respetando las recomendaciones que guían a los medios de investigación biomédica que involucran a los seres humanos; se guardará: Respeto, por el individuo y a su participación en la investigación, tanto al inicio como durante el curso de esta (Artículo 8). El deber del investigador es solamente hacia el paciente (Artículos 2, 3 y 10) o el voluntario (Artículos 16 y 18), y mientras exista necesidad de llevar a cabo una investigación (Artículo 6),

el bienestar del sujeto debe ser siempre precedente sobre los intereses de la ciencia o de la sociedad (Artículo 5), y las consideraciones éticas deben venir siempre del análisis precedente de las leyes y regulaciones (Artículo 9). Considerando que estos lineamientos corresponden a la legislación especial sobre la materia y a los postulados éticos contenidos en la Declaración de Helsinki y sucesivas declaraciones que actualicen los referidos postulados.

g) PLAN DE ANÁLISIS

Una vez obtenida la información, la organización de datos se realizará a través de una matriz de tabulación; para el análisis de datos, se utilizará el software estadístico STATA versión 15 disponible en la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Los resultados serán presentados en cuadros de doble entrada con distribución de frecuencias absolutas y relativas de acuerdo a los objetivos planteados. Además, se emplearán los gráficos de barras o sector circular para alguna variable de interés y obtener así una mejor interpretación de los resultados.

Se hará uso de la prueba Chi-Cuadrado de independencia de criterios (X^2) para establecer si existe relación entre el manejo anestésico del síndrome isquemia reperusión en Hepatectomía mayor y valores obtenidos de transaminasas hepáticas ALT y AST, y GGT en el control postoperatorio inmediato hasta 48 horas posteriores; considerando que la asociación es significativa si la probabilidad de equivocarse es menor al 5% ($p < 0,05$). Se utilizará el cálculo de la incidencia para expuestos y no expuestos, así también el riesgo relativo.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Akbulut, A., Alim, A., Karatas, C., Oğuz, B. H., Kanmaz, T., & Gürkan, Y. (2023). Anesthesia management in laparoscopic donor hepatectomy: The first report from turkey. *Transplantation Proceedings*, *55*(5), 1166–1170. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2023.01.033>
2. Wang, Z. X., Huang, C. Y., Hua, Y. P., Huang, W. Q., Deng, L. H., & Liu, K. X. (2014). Dexmedetomidine reduces intestinal and hepatic injury after hepatectomy with inflow occlusion under general anesthesia: a randomized controlled trial. *British Journal of Anaesthesia*, *112*(6), 1055–1064. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu132>
3. Zhang, Y., Liu, M., Yang, Y., Cao, J., & Mi, W. (2020). Dexmedetomidine exerts a protective effect on ischemia-reperfusion injury after hepatectomy: A prospective, randomized, controlled study. *Journal of Clinical Anesthesia*, *61*(109631), 109631. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2019.109631>
4. Cannistrà, M., Ruggiero, M., Zullo, A., Gallelli, G., Serafini, S., Maria, M., Naso, A., Grande, R., Serra, R., & Nardo, B. (2016). Hepatic ischemia reperfusion injury: A systematic review of literature and the role of current drugs and biomarkers. *International Journal of Surgery (London, England)*, *33*, S57–S70. <https://doi.org/10.1016/j.ijisu.2016.05.050>
5. Wang, D., Liao, C., Tian, Y., Zheng, T., Ye, H., Yu, Z., Jiang, J., Su, J., Chen, S., & Zheng, X. (2023). Analgesic efficacy of an opioid-free postoperative pain management strategy versus a conventional opioid-based strategy following open major hepatectomy: an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *EClinicalMedicine*, *63*(102188), 102188. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102188>
6. Matsumi, J., & Sato, T. (2023). Protective effect of propofol compared with sevoflurane on liver function after hepatectomy with Pringle maneuver: A randomized clinical trial. *PloS One*, *18*(8), e0290327. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0290327>

7. Day, R. W., & Aloia, T. A. (2019). Enhanced recovery in liver surgery. *Journal of Surgical Oncology*, 119(5), 660–666. <https://doi.org/10.1002/jso.25420>
8. Tan, S. Y. L., & Hwang, N. C. (2022). Total intravenous anesthesia for liver resections: anesthetic implications and safety. *Korean Journal of Anesthesiology*. <https://doi.org/10.4097/kja.22517>
9. Hacıbeyoğlu G, Topal A, Küçükartallar T, Yılmaz R, Arıcan Ş, Uzun ST. Investigation of the effect of ultrasonography-guided bilateral erector spinae plane block on postoperative opioid consumption and pain scores in patients undergoing hepatectomy: a prospective, randomized, controlled study. *Sao Paulo Med J*. 2022 Jan-Feb;140(1):144-152.
10. Kotewall CN, Cheung TT. Optimizing hepatectomy for hepatocellular carcinoma in Asia-patient selection and special considerations. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(0):75–75.
11. Xu Z, Yu J, Wu J, Qi F, Wang H, Wang Z, et al. The effects of two anesthetics, propofol and sevoflurane, on liver ischemia/reperfusion injury. *Cell Physiol Biochem*. 2016;38(4):1631–42.
12. Zhang H, Guo K, Sun X, Liu Y, Zhong Z, Zhou W, et al. Impact of anesthesia methods on perioperative systemic inflammation and long-term outcomes in patients undergoing surgery for hepatocellular carcinoma: a propensity score-matched analysis. *Ann Transl Med*. 2021 ;9(1):49–49.
13. Zhang H, Yan Q, Wang X, Chen X, Chen Y, Du J, et al. The role of mitochondria in liver ischemia-reperfusion injury: From aspects of mitochondrial oxidative stress, mitochondrial fission, mitochondrial membrane permeable transport pore formation, mitophagy, and mitochondria-related protective measures. *Oxid Med Cell Longev* 2021 ;2021:1–12.
14. Makito K, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H. Volatile versus total intravenous anesthesia for cancer prognosis in patients having digestive cancer surgery: A nationwide retrospective cohort study. *Anesthesiology*. 2020;133(4):764–73.

15. Lai H-C, Lee M-S, Lin C, Lin K-T, Huang Y-H, Wong C-S, et al. Propofol-based total intravenous anesthesia is associated with better survival than desflurane anesthesia in hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. *Br J Anaesth*. 2019;123(2):151–60.
16. Agarwal V, Divatia JV. Enhanced recovery after surgery in liver resection: current concepts and controversies. *Korean J Anesthesiol*. 2019;72(2):119–29.
17. Cho H-Y, Lee H-J, Kim WH, Lee H-C, Jung C-W, Hong SK, et al. Influence of anesthesia type on post-reperfusion syndrome during liver transplantation: a single-center retrospective study. *Anesth Pain Med*. 2022;17(3):304–11.
18. Bellanti F, Mirabella L, Mitarotonda D, Blonda M, Tamborra R, Cinnella G, et al. Propofol but not sevoflurane prevents mitochondrial dysfunction and oxidative stress by limiting HIF-1 α activation in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Free Radic Biol Med*. 2016;96:323–33.
19. Egger ME, Gottumukkala V, Wilks JA, Soliz J, Imer M, Vauthey JN, et al. Anesthetic and operative considerations for laparoscopic liver resection. *Surgery*. 2017;161(5):1191–202.
20. Wang Y, Qiu R, Kong G, Liu J. Effects of propofol combined with remifentanyl anesthesia on the NO, endothelin and inflammatory cytokines in the plasma of patients with liver cirrhosis during the perioperative period. *Exp Ther Med*. 2019;17(5):3694–700.
21. Xu F, Jiang H, Jin M, Peng Q. Application of propofol combined with sevoflurane anesthesia in staged hepatectomy liver detachment and portal vein ligation. *Exp Ther Med*. 2021;22(3):921.
22. Wang X, Li Y-R, Shi Y, Li X, Luo J, Zhang Y, et al. Dexmedetomidine ameliorates liver injury and maintains liver function in patients with hepatocellular carcinoma after hepatectomy: a retrospective cohort study with propensity score matching. *Front Oncol*. 2023;13:1108559.
23. Huang Y-Q, Wen R-T, Li X-T, Zhang J, Yu Z-Y, Feng Y-F. The protective effect of dexmedetomidine against ischemia-reperfusion injury after

hepatectomy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol.* 2021;12:747911.

24. Liu Y, Du X, Zhang S, Liu X, Xu G. Propofol alleviates hepatic ischemia/reperfusion injury via the activation of the Sirt1 pathway. *Int J Clin Exp Pathol.* 2017;10(11):10959–68.

7. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

- **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:**

FASES	AÑO 2024					
	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre
REDACCIÓN DE PROTOCOLO	x					
APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA	x	x				
COMPRA DE EQUIPOS		x	x			
ENROLAMIENTO DE PACIENTES			x	x		
SEGUIMIENTO DE PACIENTES				x		
ANÁLISIS DE RESULTADOS				x	x	
ELABORACIÓN DE INFORME FINAL					x	
REDACCIÓN DE ARTÍCULO					x	x

- **PRESUPUESTO :**

CONCEPTO	Cantidad	Costo unitario	MONTO ESTIMADO (SOLES)
Papel bond A 4	1 millar	15.00	15.00
Lapiceros	6	0.50	3.00
Correctores	2	0.50	1.00
Tinta de impresión	1	10.00	10.00
Servicios			
Fotocopias	300	0.10	30.00
Transporte	30	2.00	60.00
Anillados	10	3.00	30.00
Impresión, encuadernación y empastado	3	25.00	75.00
Adquisición de software	1	500	500
Internet			300
TOTAL			S/.998

Fuentes de Financiamiento : AUTOFINANCIADO

Concepto	Costo unitario	Cantidad estimada por paciente	Monto estimado en soles
Propofol (amp)	1.00 soles	4	4.00
Dexmedetomidina (amp)	4.00 soles	2	8.00
Sevorane (Fco)	6.00 soles	0.5	3.00
Set infusor (unidad)	1.00 soles	2	2.00
Intervención anestésica	25 soles	1	25.00
Seguimiento del caso	5 soles	1	5.00
Exámenes de Laboratorio : TGO, TGP, GGT	10 soles	4	40.00
TOTAL			S/. 87.00

Fuentes de Financiamiento: AUTOFINANCIADO

8. ANEXOS

- ANEXO 1: CÁLCULO DE MUESTRA

En el estudio realizado por Yu Zhang et al. Se encontró una media de expuestos de 9.1 y una media de no expuestos de 15.8, en una muestra de 29 expuestos y 29 no expuestos, de una población sometida a Hepatectomía en Beijing, China.

Por tanto, se utiliza la siguiente fórmula:

$$n' = \frac{[z_{1-\alpha/2}\sqrt{(r+1)P_M(1-P_M)} - z_{1-\beta}\sqrt{rP_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}]^2}{r(P_1 - P_2)^2}$$

donde $PM = (P_1 + rP_2)/(r + 1)$.

La corrección de Yates para el cálculo del tamaño muestral:

$$n = \frac{n'}{4} \left[1 + \sqrt{1 + \frac{2(r+1)}{n'r |P_2 - P_1|}} \right]^2$$

donde:

- P_1 (PROPORCIÓN DE EXPUESTOS) : 0.091
- P_2 (PROPORCIÓN DE PERSONAS NO EXPUESTAS) : 0.158
- NIVEL DE CONFIANZA : 0.95 (95%)
- PODER ESTADÍSTICO : 0.8
- R (razón expuestos/no expuestos) : 1
- VALOR Z PARA ALFA : 1.96
- VALOR Z PARA BETA : 0.84
- n : Tamaño muestral

- ANEXO 2: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	INDICADORES	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INSTRUMENTO
EDAD	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento.	Años cumplidos	Cuantitativa	De razón	FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
SEXO	Conjunto de atributos biológicos humanos.	1: Femenino 2: Masculino	Cualitativa	Nominal dicotómica	FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
TIPO DE ANESTESIA	Fármacos anestésicos endovenosos y/o inhalatorios que generan un estado de hipnosis y analgesia para la realización de un procedimiento quirúrgico.	1: Sevoflurano 2: Propofol y Dexmedetomidina	Cualitativa	Categorica	FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
ALANINA TRANSAMINASA (ALT)	Enzima que se encuentra en el hígado y que ayuda a convertir las proteínas en energía para las células hepáticas.	ALT: H:0-49U/L M: 0-34U/L	Cuantitativa	De razón	FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

<p>ASPARTATO AMINOTRANSFERASA (AST)</p>	<p>Enzima que se encuentra en el hígado, cuya función es descomponer los aminoácidos.</p>	<p>AST: H: 14-36U/L M:17-59 U/L</p>	<p>Cuantitativa</p>	<p>De razón</p>	<p>FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS</p>
<p>GAMAGLUTAMILT RANSFERASA (GGT)</p>	<p>Enzima presente en el suero y en la superficie externa de las células de diferentes órganos como el hígado. Representa un marcador tradicional de daño hepático o de los conductos biliares.</p>	<p>GGT: H: 15-73 U/L M: 12-43U/L</p>	<p>Cuantitativa</p>	<p>De razón</p>	<p>FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS</p>

<p>SINDROME ISQUEMIA REPERFUSIÓN</p>	<p>Conjunto de complicaciones posterior a resección quirúrgica de uno o más segmentos, lóbulos, y o totalidad del hígado, que genera activación de respuestas inflamatorias locales y sistémicas. Al restablecerse el flujo sanguíneo, el oxígeno vuelve a entrar en los hepatocitos lo que provoca liberación de especies reactivas de oxígeno y radicales libres, lo cuál contribuye a daño tisular y alteración de su funcionamiento reflejado en una alteración de la bioquímica hepática.</p>	<p>Valores de transaminasas hepáticas elevadas en más del 50% de su volumen basal.</p> <p>1 : Si</p> <p>2 : No</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal dicotómica</p>	<p>FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS</p>
--------------------------------------	--	--	--------------------	---------------------------	--------------------------------------

LACTATO	Metabolito de la glucosa producido por los tejidos corporales en condiciones de suministro insuficiente de oxígeno. El lactato suele eliminarse a través del hígado y los riñones.	Lact : 0.5- 1.6 mmol/L	Cuantitativa	De razón	FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
TIEMPO DE CIRUGÍA	Tiempo de duración de la cirugía electiva que comienza desde el corte hasta el cierre de la herida operatoria.	Minutos	Cuantitativa	De razón	FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
USO DE VASOPRESORES	Uso de fármacos cuyo objetivo es el aumento de la vasoconstricción periférica que asegure una adecuada perfusión coronaria y cerebral.	1 : Si 2 : No	Cualitativa	Nominal dicotómica	FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

MANIOBR A DE OCLUSIÓ N VASCULA R	Oclusión del flujo de entrada mediante pinzamiento del ligamento hepatoduodenal, o maniobra de Pringle.	1 : Si 2 : No	Cualit ativa	Nominal dicotómica	FICHA DE RECOLECCI ÓN DE DATOS
---	--	----------------------	-----------------	-----------------------	---

- ANEXO 3: SOLICITUD PARA RECOPIACIÓN DE DATOS AL
DIRECTOR DEL INEN

Surquillo, 01 Mayo del 2024

Señor Director General

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN)- Surquillo

Yo, Castillo Diaz Karen Tatiana, con [REDACTED] en calidad de Médico Residente de la especialidad de Anestesiología, en calidad de investigador principal, ante usted con el debido respeto me presento y expongo:

Que teniendo el deseo de desarrollar el proyecto de Investigación: “COMPARACIÓN DEL USO DE PROPOFOL Y DEXMEDETOMIDINA VS SEVORANE EN SÍNDROME ISQUEMIA REPERFUSIÓN EN HEPATECTOMÍA MAYOR EN EL INEN DE MAYO A OCTUBRE DEL 2024”, solicito la evaluación, aprobación y autorización del proyecto de investigación presentado.

Se ha coordinado con el Servicio de Anestesiología para que apoye y monitoree durante la ejecución del estudio, para lo cual se requerirá usar historias clínicas del INEN.

Atentamente,

.....

Castillo Diaz Karen Tatiana

[REDACTED]

- ANEXO 4: CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PARTICIPACIÓN EN TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Yo, con iniciales identificado con DNI/CE y número de HC, en mi calidad de paciente y/o representante legal del mismo, en pleno uso de mis facultades mentales y de mis derechos de salud, declaro haber recibido y entendido la información brindada respecto al objetivo del estudio “ COMPARACIÓN DEL USO DE PROPOFOL Y DEXMEDETOMIDINA VS SEVORANE EN SÍNDROME ISQUEMIA REPERFUSIÓN EN HEPATECTOMÍA MAYOR EN EL INEN DE MAYO A OCTUBRE DEL 2024”.

También he sido informado sobre riesgos, beneficios que implica el aceptar el tratamiento anestésico ofrecido y el seguimiento que requiere el estudio, hasta 48 horas posteriores a la intervención quirúrgica, y la confidencialidad de la información obtenida.

Entiendo que mi participación es gratuita. Estoy enterado (a) de la forma cómo se realizará el estudio, y que me puedo retirar en cuánto lo desee, sin que esto represente que tenga que pagar o recibir alguna compensación por parte de la investigadora Dra. Karen T. Castillo Diaz o de la Institución Educativa a la que pertenece. Por ello manifiesto en forma libre y voluntaria mi consentimiento para participar en la investigación.

Firma del paciente y/o representante legal

Nombre (iniciales):

DNI/CE:

Lima, ... de del 2024

- **ANEXO 5: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

DATOS GENERALES				
N.º HCL:	NOMBRE: (INICIALES)	EDAD:	SEXO:	
FECHA:	DIAGNÓSTICO:	CIRUGÍA PROGRAMADA:		
MANEJO ANESTÉSICO				
AGENTE	SEVORANE	PROPOFOL	DEXMEDETOMIDINA	
SI/NO				
FLUJO				
USO DE VASOPRESORES		SI	NO	
CIRUGÍA				
TIEMPO OPERATORIO: (MIN)		TIEMPO ANESTESIA: (MIN)		
SEGUIMIENTO				
MARCADORES LABORATORIO POSTOPERATORIO	TGO	TGP	GGT	LACTATO
2 HRS				
12 HRS				
24HRS				
48 HRS				
OBSERVACIONES				