

Revista de la Asociación Mexicana de
Medicina Crítica y Terapia Intensiva

Volumen 17
Volume 17

Número 2
Number 2

Marzo-Abril 2003
March-April 2003

Artículo:

**Isoflurano y cambios de las pruebas de
funcionamiento hepático. Marcadores
subclínicos de lesión hepatocelular**

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*

Isoflurano y cambios de las pruebas de funcionamiento hepático. Marcadores subclínicos de lesión hepatocelular

Dr. José de J. Gómez Márquez,* Dra. Ivonne Fosado Rodríguez**

RESUMEN

Introducción: Se ha reportado daño hepático severo después del uso de anestesia con isofluorano.

Objetivo: Evaluar los cambios de las pruebas de función hepática después de la anestesia con isofluorano en pacientes quirúrgicos.

Lugar: Departamento de anestesiología de un hospital de tercer nivel de Monterrey, México.

Diseño: Serie de casos.

Pacientes: Sesenta pacientes fueron asignados a tres grupos: Grupo control, PD ($n = 20$) tratados con anestesia peridural; grupo MN ($n = 20$) recibió anestesia con isofluorano durante tres horas o menos; y el grupo MY se trató con isofluorano durante un lapso de tiempo mayor a tres horas.

Mediciones y resultados principales: Se determinó aminotranferasas (TGO, TGP), fosfatasa alcalina y bilirrubina directa e indirecta a las 0, tres y 24 horas en todos los pacientes. La TGO, TGP, fosfatasa alcalina y bilirrubinas permanecieron sin cambios en el grupo PD. La TGO y TGP tuvieron un aumento importante a las tres horas en los grupos MN y MY ($p < 0.05$) y no se observaron cambios de los otros parámetros.

Conclusión: La anestesia con isofluorano produce alteraciones de la función hepática en pacientes quirúrgicos.

Palabras clave: Isofluorano, anestesia, alteraciones hepáticas, pacientes quirúrgicos.

Los anestésicos halogenados han sido asociados con hepatotoxicidad, siendo el halotano el más conocido.^{1,2} Las publicaciones científicas han reportado elevaciones significantes en las transaminasas en el trans y postanestésico por isofluorano, aunque

SUMMARY

Introduction: Severe hepatic damage has been reported following isofluorane anaesthesia.

Objective: To evaluate the changes of hepatic tests after isofluorane anaesthesia in surgical patients

Setting: Anesthesiology department of a tertiary care hospital, Monterrey, Mexico.

Design: Case series report.

Patients: Sixty patients were assigned to three groups: Control group, PD ($n = 20$) treated with peridural anaesthesia; MN group ($n = 20$) received isofluorane anaesthesia during three hours or less; and MY group treated with isofluorane during a period major of three hours.

Measurements and main results: Aminotransferases (SGOT, SGPT), alkaline phosphatase and direct and indirect bilirubin were measured at 0, three and 24 hours in all the patients. SGOT, SGPT, alkaline phosphatase and direct and indirect bilirubin remained unchanged in PD group. SGOT and SGPT had an important increase at three hours in MN and MY group ($p < 0.05$) and no changes of the others parameter were observed.

Conclusion: Isofluorane anaesthesia produces alterations of liver function in surgical patients.

Key words: Isofluorane, anaesthesia, hepatic alterations, surgical patients.

posteriormente las enzimas hepáticas retornaron a sus límites normales; también se han reportado con este mismo anestésico, falla hepática fulminante.³⁻⁵ No obstante muchos factores pueden también estar asociados con el desarrollo de hepatitis por isofluorano como en enfermedades subclínicas hepáticas, pacientes con insuficiencia renal, abuso de alcohol, farmacodependencia.¹⁻⁴ Así mismo, los incidentes transanestésicos como hipotensión durante un período prolongado, hipovolemia, deshidratación, exposición frecuente a halogenados inhalados, tiem-

* Médico Anestesiólogo y Profesor del Curso de Anestesiología de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Quirófano del Hospital Regional del ISSSTE en Monterrey, NL.

** Médico residente del tercer año de Anestesiología del Hospital Regional del ISSSTE en Monterrey, NL.

pos quirúrgicos amplios, isquemia local o regional por compresión mecánica (separadores quirúrgicos y/o compresas) etc.³⁻⁵

En base a lo expuesto, decidimos investigar el comportamiento de las enzimas hepáticas y bilirrubinas en pacientes a quienes se les administró isoflurano en cirugías con tiempo de exposición menor y mayor a 3 horas, ya que los antecedentes bibliográficos hacen hincapié en que cirugías con tiempo mayor a 180 minutos, pudiesen ser causa de cambios bioquímicos compatibles a daño hepático. Para tener un control adecuado, se incluyó un grupo de pacientes a quienes se les aplicó un bloqueo peridural para el procedimiento anestésico.

PACIENTES Y MÉTODOS

Previa autorización del Comité de Investigación del Hospital Regional del ISSSTE en Monterrey, NL y el consentimiento informado y aceptado de cada uno de los 60 enfermos incluidos dentro de los criterios, los cuales fueron: edad entre 30 a 70 años, estado físico 1, 11 y 111, sin antecedentes previos de alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático, programados para cirugía electiva abdominal, pélvica o torácica. Se tomaron como criterios de exclusión: Antecedente de alcoholismo crónico, ingesta de paracetamol y esteroides en los últimos seis meses.

Se dividieron en forma aleatoria dos grupos de pacientes manejados con anestesia general y a un tercer grupo que sirvió como grupo control con bloqueo peridural.

Grupo MY (n = 20); tiempo quirúrgico mayor de 3 horas.

Grupo MN (n = 20); tiempo quirúrgico menor de 3 horas.

Grupo PD (n = 20), grupo control tratado con bloqueo peridural.

A todos los pacientes se les realizó visita preanestésica 12 horas previas a la cirugía, en donde se recabó la autorización de su inclusión en el estudio. En la sala de preoperatorios se canalizó una vena con catéter del # 18 en miembro superior no dominante. Se tomaron muestras de sangre venosa para determinación de transaminasa glutámico oxalacética (TGO) y pirúvica (TGP), fosfatasa alcalina y bilirrubinas. Se infundió solución Hartmann y se administró en todos ranitidina 0.75 mg/kg y metoclopramida 0.15 mg/kg como medicación. En sala de cirugía, se monitorizó a cada paciente con cardioscopio, presión arterial no invasiva (PANI), oximetría de pulso y capnógrafo. En los grupos de MY y MN, se realizó induc-

ción IV con fentanilo 0.002 mg por kg, propofol 2 mg por kg y vecuronio 0.1 mg por kg. Despues de la intubación endotraqueal, la ventilación se adaptó a la modalidad mecánica necesaria para mantener normocapnia. La anestesia fue a base de isoflurano (Forane Laboratorios Abbott) a concentración alveolar mínima (1.5 a 2). La administración de fentanilo (Fentanest Laboratorios Jenissen) se dosificó de acuerdo a las necesidades de analgesia; el bloqueo neuromuscular cuando fue necesario, se logró con una infusión continua de vecuronio (Norcuron Laboratorios Organon), 0.001 mg/kg por minuto, descontinuándolo al cierre del peritoneo parietal. En todos los casos se cerró el dial del vaporizador, diez minutos antes de la extubación.

En el grupo control (PD), bajo la técnica convencional del bloqueo peridural continuo con catéter cefálico (Perisafe Laboratorios Benton & Dickinson), se administró en todos los casos: lidocaína al 2% con epinefrina (Pisacaína Laboratorios PISA) al 1/200,000, dosificándose el volumen, según el procedimiento quirúrgico.

Se repitió la toma de muestras sanguíneas en los tres grupos, a las tres y 24 horas después de la primera toma, y en el grupo MY previo a la extubación orotraqueal. Las muestras de sangre obtenidas, fueron inmediatamente procesadas en el laboratorio de la unidad.

Se utilizó para el análisis estadístico el programa Primer cargado en una computadora personal. Todos los resultados fueron expresados en porcentajes, promedios y desviación estándar. La determinación de p se efectuó de acuerdo con la t pareada; considerado estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se estudiaron 60 pacientes obteniéndose por grupos los siguientes datos demográficos: De los grupos PD y grupo MN: 85% del sexo femenino y 15% masculino, en el grupo MY: 60% femeninos y 40% masculinos. Con respecto a la edad entre el grupo control y los dos restantes, se obtuvo una media diferencial de 10 años con significativa estadística con una p < de 0.05. El resultado del peso en kilogramos, no existieron cambios significativos (*cuadro I*).

El historial clínico en los tres grupos se presentan en el *cuadro II*. En cuanto a los antecedentes de exposición previa a los halogenados, en grupo PD fueron 3 pacientes; del grupo MN 4 y del grupo MY 4.

Los procedimientos quirúrgicos en el grupo PD, fueron: 16 casos de cirugía ginecológica intraab-

Cuadro I. Edad y peso.

Grupos	Edad	Peso
PD	41.95 ± 10.41	72.40 ± 8.94
MN	51.10 ± 12.08	77.09 ± 9.81
MY	50.30 ± 8.85	72.0 ± 13.44

^o = $p < 0.05$

Cuadro II. Enfermedades previas.

Padecimiento	PD	MN	MY
Diabetes mellitus	5	4	4
Hipertensión arterial	0	4	3
Gastritis	0	3	7
Obesidad	0	1	1
Gota	0	1	1
Poliquistosis	0	2	1
Artritis	3	0	1
Anemia	1	0	0
Colecistitis	1	1	0
Lumbalgia	2	0	0

Cuadro III. Intervenciones quirúrgicas.

Cirugías	PD	MN	MY
Colecistectomía	0	14	4
Histerectomía abdominal.	11	0	4
Nissen	0	2	4
Mastectomía	0	2	4
Ooforectomía bilateral	4	0	0
Hemicolectomía	0	1	2
Legrado uterino instrumental	1	0	0
Amputación supracondilea	1	0	0
Sefenectomía	2	0	0
Artroscopia	1	0	0
Herniplastia postincisional	0	0	1
Nefrectomía	0	0	1
Simpatectomía	0	1	0
Total	20	20	20

dominal y 4 casos en miembros pélvicos. En el grupo MY, fueron: 14 intraabdominal, 1 retroperitoneal y 5 de pared. En el grupo MN, fueron: 17 intraabdominal, 2 de pared y una de miembro pélvico (*cuadro III*). En la hemodinamia, incluyendo el sangrado durante la cirugía, no se encontró una diferencia estadística significativa (*cuadro IV*).

El *cuadro V* muestra los valores de los exámenes evaluados, en donde en el grupo control PD, no existe evidencia de cambios en ningún parámetro reportado. No así en el grupo MN, donde TGO y TGP se elevan significativamente a las 3 y 24 horas. En el grupo MY, ambas enzimas durante el periodo quirúrgico. El resto de exámenes no sufrieron modificación.

DISCUSIÓN

En 1987 T. Carrigan reporta un caso de necrosis hepática y muerte después de una anestesia a base de isofluorano, en cirugía de adherencias intraabdominal; pero a pesar de los antecedentes del paciente de varias administraciones de halogenados, en sus conclusiones no asegura que este anestésico fuese el responsable directo, ya que existieron fármacos que fueron administrados y potencialmente pudieron ser la causa.¹ En nuestro estudio en los grupos MN y MY, 4 de 20 casos (20%) en cada uno y en el control 3 de 20 (15%) habían estado expuestos a algún agente halogenado, en donde concluimos que este factor en el presente estudio no fue causa de los cambios en las enzimas investigadas. Por otro lado, entre los antecedentes, observamos que la diabetes mellitus fue la enfermedad que más incidencia tuvo en los tres grupos, un 25% en el control y un 20% en los testigos, seguido de la hipertensión arterial, la cual no estuvo presente en ningún paciente del grupo PD. Con respecto a este punto, no se encontró en la literatura una relación directa entre diabetes y daño hepático por halogenados específicamente. En 1983 Berman publica una relación directa entre administración de triyodotironina y halogenados (halotano,

Cuadro IV. Hemodinamia transoperatoria.

Variable	PD	MN	MY
Presión sistólica	123.5 ± 11.45	123.95 ± 11.79	122.5 ± 9.19
Presión diastólica	75 ± 6.58	76.6 ± 9.34	77 ± 7.43
Frecuencia cardiaca	67.55 ± 23.83	76.95 ± 7.7	79 ± 8.52
Sangrado	359 ± 255	261 ± 285	407 ± 347

enfluorano e isofluorano) en ratas, produciendo daño hepático, siendo más severo con halotano (92%) contra un 24% con isofluorano.² En nuestros resultados, no podemos sostener que específicamente los cambios encontrados, pudiesen relacionarse con cambios estructurales en el hígado ocasionado por la diabetes, ya que en el grupo PD, no hubo modificaciones estadísticas ni evidenciales de la elevación de las enzimas.

Proporcionalmente la cirugía abdominal fue mayor en los tres grupos investigados ya que en el grupo control correspondió a un 80%, en el MY fue de 70% y en el MN de 85%. Pero en el grupo PD todas las intervenciones fueron intrapélvicas; en el grupo MY la cirugía de abdomen superior fue del 57% contrastando con un 94% del grupo MN. Estos datos podemos correlacionarlos con los resultados de los exámenes practicados, ya que únicamente la TGO y TGP sufrieron modificaciones estadísticamente significativas, en los grupos testigo; perpetuándose aún hasta las 24 horas en el grupo MN que fue el que tuvo el mayor número de cirugías de abdomen superior. Sin embargo, aunque se

presentaron cambios evidenciales en el grupo MY a las 24 horas de esas enzimas, no fueron estadísticamente significativas con respecto a su basal. No podemos sostener un argumento de cambios hemodinámicos transoperatorios, ya que en los tres grupos no sufrieron alteraciones significativas en sus variables ni en el volumen de sangre perdida, ya que Rodney reporta que los indicadores de daño hepático fueron principalmente: La hipotensión transoperatoria, la duración de la anestesia, la utilización de óxido nitroso, el tipo de cirugía, el sangrado, la edad, el sexo, así como la exposición previa a halogenados; exponiendo un caso de daño hepatocelular posterior a exposición a isofluorano que cursó en el transoperatorio con hipoxia.³

Schmidt realizó un estudio comparativo entre isofluorano vs desflurano, en relación con elevación de transaminasas hepáticas; concluyendo que aquellos pacientes que tuvieron una exposición anestésica de más de 3 horas, hubo persistencia en las elevaciones de las transaminasas en el grupo de isofluorano en comparación con procedimientos de menor tiempo.⁴ Pero en su estudio solamente inclu-

Cuadro V.

Grupo PD	p = NS	Basal	3 ^a hora	Ext	24 ^a Hora
TGO		23.15 ± 9.75	24.85 ± 10.75	----	27.4 ± 8.06
TGP		25.15 ± 13.64	28.8 ± 13.3	----	26.7 ± 12.09
BI		0.14 ± 0.13	0.12 ± 0.13	----	0.12 ± 0.11
BD		0.25 ± 0.22	0.19 ± 0.18	----	0.21 ± 0.17
BT		0.35 ± 0.23	0.31 ± 0.16	----	0.32 ± 0.15
FA		82.35 ± 26.8	79.85 ± 29.42	----	76.5 ± 22.67
Grupo MN	° = p < 0.05				
TGO		26.85 ± 10.39°	55.45 ± 27.11°	----	44.5 ± 16.36
TGP		26.1 ± 10.99°	51.3 ± 18.4°	----	40.1 ± 14.98
BI		0.24 ± 0.3	0.27 ± 0.33	----	0.2 ± 0.22
BD		0.28 ± 0.25	0.3 ± 0.31	----	0.29 ± 0.32
BT		0.52 ± 0.34	0.57 ± 0.42	----	0.5 ± 0.34
FA		90.4 ± 35.44	93.45 ± 28.1	----	96.0 ± 56.78
Grupo MY	* = p < 0.05				
TGO		28.65 ± 3.73°	41.7 ± 22.59°	47.95 ± 23.32	35.1 ± 15
TGP		36.7 ± 9.77	46.4 ± 23.78°	50.95 ± 21.29	40.9 ± 21
BI		0.25 ± 0.22	0.25 ± 0.19	0.27 ± 0.23	0.28 ± 0.24
BD		0.41 ± 0.26	0.45 ± 0.62	0.42 ± 0.41	0.34 ± 0.23
BT		0.65 ± 0.31	0.74 ± 0.75	0.69 ± 0.49	0.60 ± 0.29
FA		79.7 ± 22.59	93.9 ± 53.95	93.1 ± 45.89	86.0 ± 28

yó cirugías de revascularización en miembros pélvicos y con un tiempo de observación de dos horas posteriores al término de la cirugía. P. Tiainen menciona que un marcador sensible para daño hepatocelular administrando halotano e isofluorano es la alfa glutatión transferasa, enzima que encontró elevada hasta las 24 horas en su estudio que publicó en 1996, pero en 38 cirugías de tiroides, glándula mamaria y genitales masculinos, siendo 13 de ellas de estirpe maligna.¹

Por todo lo anterior, nos es difícil explicar los resultados encontrados en el grupo MN por lo que se abren nuevas perspectivas de investigación de otras enzimas más específicas de daño hepatocelular.

Se concluye que el isofluorano causa elevación de enzimas hepáticas específicamente en cirugía de abdomen superior en enfermos con estabilidad hemodinámica, ventilatoria y metabólica, no importando el tiempo de exposición del agente anestésico; infiriendo que cualquier cambio sobre estas variables, podría causar serias lesiones hepatocelulares con sus respectivas repercusiones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carrigan T, Straughen W. A report hepatic necrosis and death following isoflurane. *Anesthesia*. *Anesthesiology* 1987;67:581-583.
2. Berman ML et al. Isofluorane and enfluorane-induce hepatic necrosis in triiodothyronine-pretreated rats. *Anesthesiology* 1983;58:1-53.
3. Rodney H et al. Isoflurane hepatitis. *Infections Medicine* 1996;13:322-324.
4. Schmidt C et al. Comparison of the effects of desflurane and isoflurane anaesthesia on hepatocellular function assessed by alpha glutathione s-transferase. *Anaesthesia* 1999;54:1204-1219.
5. Tiainen P, Rosenberg P. Hepatocellular integrity during and after isoflurane and halothane anaesthesia in surgical patients. *Br J Anaesth* 1996;77:744-747-

Correspondencia:
Dr. José de J. Gómez Márquez.

Leonidas No. 519 Colonia Las
Cumbres C.P. 64610
Monterrey NL.
Teléfono y fax 81-83-00-22-80.
Correo electrónico: mikejgm@correo.unam.mx