

OBSERVACIONES DE LA RELACION ENTRE ALGUNOS AGENTES ANESTESICOS Y LA NORADRENALINA CEREBRAL

*DR. ANGEL LERDO DE TEJADA
 *Q.F.B. ELVIRA S. LERDO DE TEJADA
 *DR. GUILLERMO VASCONCELOS PALACIOS
 **DR. SAMUEL KARCHMER

RESUMEN

Se cuantificó la concentración cerebral de noradrenalina (NA) en ratas que recibieron diversos agentes anestésicos.

Se estudiaron 61 ratas wistar, divididas en cuatro grupos, cada uno de los cuales tenía sus propios testigos.

Los anestésicos administrados fueron: tiopental sódico, éter etílico, halothane y metoxifluorano. Con todos los anestésicos se observó un aumento en la NA cerebral: con éter fue del 16 por ciento, con halothane del 24 por ciento, con tiopental del 39 por ciento y con metoxifluorano del 55 por ciento. En todos los casos el aumento fue directamente proporcional a la profundidad de la anestesia y tuvo significación estadística con valores de "p" que variaron entre < 0.05 y < 0.001 .

SUMMARY

Brain noradrenaline (NA) concentration was determined in rats receiving different anesthetic agents. Sixty-one wistar rats were studied. They were divided in four groups, each one had its own controls. The anesthetic agents used were: thiopental sodium, ethyl ether, halothane and methoxy fluorane. An increase in brain NA was observed with all the anesthetic agents used. The elevations were the following: 16% with ethyl ether, 24% with halothane, 39% with thiopental sodium, and 55% with methoxyfluorane. The increase in brain NA was directly proportional to the deepness of anesthesia, and showed "p" values between < 0.05 and < 0.001 .

INTRODUCCIÓN

EL cerebro es uno de los órganos que tiene mayor concentración de noradrenalina (NA),¹ en especial a nivel de la sinapsis.² Apparently los niveles cerebrales de NA están en relación con el estado de sueño o vigilia, ya que se ha observado disminución en gatos privados de sueño³ y aumento en ratas que dormían.⁴

Recientemente se ha cuantificado NA plasmática en personas con el efecto de diversos agentes anestésicos con resultados con-

tradictorios, pues en unos casos se observó aumento⁵ y en otros disminución.⁶

Estudios previos han relacionado la disminución de noradrenalina con la anestesia. La depleción de catecolaminas en perros por la administración de reserpina potencia la acción de los anestésicos.

Por lo contrario, los inhibidores de la monoaminooxidasa aumentan la concentración mínima alveolar (MAC) de los requerimientos anestésicos.⁷ Johnston administrando anfetaminas en perros encontró muy aumentado el MAC de halothane.⁸

*Departamento de Investigación en Medicina Perinatal del Hospital de Gineco Obstetricia Núm. Cuatro. IMSS. México, D.F.

**Jefe del Departamento de Investigación en Medicina Perinatal del Hospital de Gineco Obstetricia Núm. 4. IMSS. México, D.F.

Estos estudios sugieren que los requerimientos de anestésicos pueden estar relacionados en parte con los cambios en la noradrenalina contenida en el cerebro.

En vista de estas observaciones, pareció interesante investigar si durante el sueño inducido por diferentes anestésicos, se modificaba la concentración de NA cerebral en la rata.

Nuestro principal objetivo entonces, en este estudio, es tratar de relacionar la cantidad de catecolaminas con la profundidad de la anestesia.

MATERIAL Y MÉTODO

Se estudiaron 61 ratas de cepa wistar, cuyos pesos variaron entre 200 y 250 gramos. Se dividieron en cuatro grupos de peso y edad homogéneos, cada uno de los cuales tenía sus propios testigos, en número semejante al de los animales anestesiados.

Cada grupo recibió un agente anestésico diferente, éstos fueron tiopental sódico, éter etílico, halothane y metoxifluorano.

El tiopental se administró por vía intraperitoneal en dosis de 30 mg./Kg., los otros anestésicos se dieron por inhalación, encerrando a todo un grupo de ratas, en una cámara de vidrio acondicionada especialmente para el caso. Se usaron vaporizadores calibrados para los diferentes agentes anestésicos, con un mismo flujo de oxígeno. La concentración de éter fue del dos por ciento en oxígeno y las de halothane y metoxifluorano del uno por ciento.

Cuando los animales perdieron el reflejo de defensa se interrumpió la administración del agente, volviéndose a abrir el flujo de vapor cuando el animal empezaba a moverse. De esta manera se conservó la anestesia durante una hora, en un plano tal que no peligrara la vida de los animales. A continuación se decapitaron las ratas y se congelaron inmediatamente los cerebros con hielo seco.

Para procesar el tejido se homogeneizó con ácido tricloroacético a 4°C, se centrifugó y el precipitado se lavó dos veces con el mismo ácido. La cuantificación de noradrenalina se efectuó por el procedimiento de Sourkes y Murphy.⁹

Para la valoración estadística de los resultados se obtuvo el valor promedio y error estándar de cada grupo de animales tratados y sus respectivos testigos, se calculó el por ciento de variación considerando los valores del grupo testigo como el ciento por ciento y se midió el valor de "p" por el procedimiento de Student-Fisher.

RESULTADOS

Antes de analizar los cambios en la concentración de NA cerebral, es conveniente señalar que la profundidad de la anestesia, calculada por el grado de defensa que mostraron los animales al ser decapitados, no fue la misma con los diferentes anestésicos. La anestesia más superficial se observó en el grupo al que se le administró éter; con halothane y con tiopental la anestesia fue progresivamente más profunda y con metoxifluorano se logró el grado más profundo de anestesia.

El valor promedio de NA cerebral en cada uno de los grupos de ratas en que se usaron agentes anestésicos y sus respectivos testigos se muestran en el cuadro I. Como puede observarse, la concentración de noradrenalina aumentó en todos los grupos tratados con anestésicos; con éter se observó un aumento del 16 por ciento, habiéndose encontrado un valor de $p < 0.01$; con halothane el aumento fue del 24 por ciento ($p < 0.05$); con tiopental se encontró un aumento del 39 por ciento ($p < 0.001$) y el aumento más importante correspondió al grupo anestesiado con metoxifluorano, en donde se observó un incremento del 55 por ciento ($p < 0.01$).

CUADRO I. VALORES PROMEDIO DE NORADRENALINA CEREBRAL EN RATAS BAJO LA ACCION DE DIVERSOS AGENTES ANESTESICOS

Grupo	Núm. de animales	Noradrenalina (µg./g.)	Diferencia	P
I Testigo	(9)	0.255 ± 0.01*		
Eter	(8)	0.297 ± 0.01	+ 16%	< 0.01
II Testigo	(6)	0.294 ± 0.06		
Halothane	(6)	0.409 ± 0.05	+ 24%	< 0.05
III Testigo	(9)	0.255 ± 0.01		
Tiopental	(9)	0.355 ± 0.01	+ 39%	< 0.001
IV Testigo	(6)	0.294 ± 0.06		
Metoxifluorano	(7)	0.456 ± 0.02	+ 55%	< 0.01

*Error estándar.

COMENTARIOS

Los anestésicos usados son de una estructura molecular muy diferente y con todos ellos se observó aumento de la NA cerebral. Esto parece indicar que los cambios en la concentración de NA están relacionados con el sueño anestésico, más que con alguna característica farmacológica específica de los agentes usados. Esta observación concordaría con los hallazgos de Pujol y colaboradores,⁴ quienes encontraron aumento en los niveles cerebrales de NA en un grupo de ratas que dormían profundamente, recuperándose de una vigilia prolongada.

En apoyo a esta hipótesis, también se debe señalar que el aumento en la NA cerebral fue en todos los grupos estudiados directamente proporcional a la profundidad de la anestesia, calculada por el reflejo de defensa de los animales al ser decapitados.

El nivel de la anestesia no fue el mismo en todos los grupos por diferentes razones. Fue más superficial con éter, porque en experimentos previos habían muerto un número considerable de animales al profundizar la anestesia. Con tiopental sódico se logró una anestesia satisfactoria, pues la dosis se pudo aplicar con más precisión, ya que se administró por vía intraperitoneal y la anestesia con gases tiene dificultades especiales en la rata.

Es notorio que la anestesia más profunda

se haya logrado con metoxifluorano que, como es bien sabido, no es de los agentes más potentes en el ser humano.

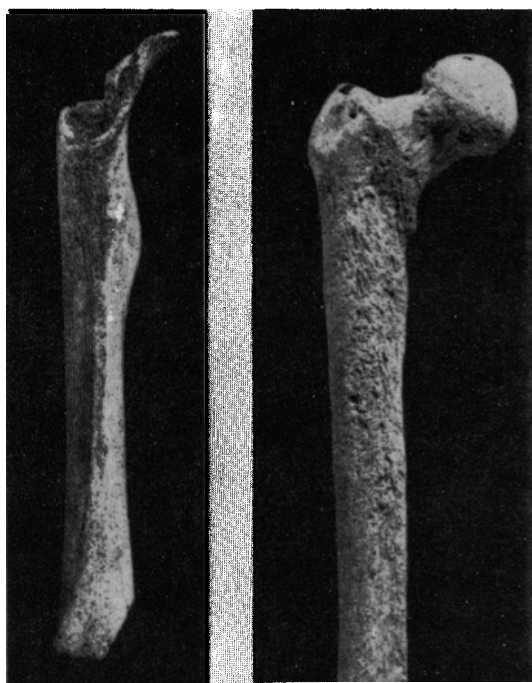
Esto puede deberse a que el sistema nervioso central de la rata sea sensible en especial a este fármaco o a su lenta eliminación.¹⁰

Los animales se sacrificaron después de 60 minutos de anestesia porque en experimentos preliminares se había observado que en este tiempo aparecían los cambios más significativos en la concentración de aminas cerebrales. Debe hacerse notar que los cambios en la NA cerebral reflejan el efecto de la anestesia solamente, ya que los animales no fueron sometidos a ningún procedimiento quirúrgico, para evitar los cambios en las aminas cerebrales relacionados con el *stress* operatorio.⁵

REFERENCIAS

1. SANO, I.; GAMO, T.; TAKIMOTO, Y.; TANIGUCHI, K.; TAKESADA, M.; NISHINUMA, K.: *Distribution of catechol compounds in human brain*. Biochim Biophys. Acta. 32:586, 1957.
2. VON EULER, U.S.: *Twenty years of noradrenaline*. Pharmacol. Rev. 18:29, 1966.
3. HERNANDEZ PEÓN, R.; SERRANO, P.A.; DRUCKER, R.; RAMÍREZ, A.; CHÁVEZ, B.: *Brain catecholamines and serotonin in sleep deprivation*. Physiol. Behav. 4:659, 1969.
4. PUJOL, J.F.; MOURET, J.; JOUVENT, M.; GLOWINSKY, J.: *Increased turnover of cerebral norepinephrine during rebound of paradoxical sleep in the rat*. Science. 159:112, 1968.
5. PHILBIN, D.M.; EMERSON, C.W.; COGGINS, C.H.; MOSS, J.M.; SLATER, E.; SCHNEIDER, R.C.: *Cerebral norepinephrine*. Anesthesiology. 57:121, 1979.
6. ROIZEN, M.F.; THOA, N.B.; MOSS, J.; KOPIN, I.: *Inhibition by cyclopropane of release of norepinephrine, but not dopamine-beta-hydroxylase, from the Guinea-pig was deferred*. Anesthesiology. 44:54, 1976.
7. MILLER, R.D.; WAY, W.L.; EGER, E.I.: *II The effects of alphamethyldopa, reserpine guanethidine and proniazid on minimum alveolar anesthetic requirement (MAC)*. Anesthesiology. 29:1153, 1968.
8. JOHNSTON, R.D.; WAY, W.L.; MILLER, R.D.: *Alteration of anesthetic requirements by amphetamine*. Anesthesiology. 36:357, 1972.
9. SOURKES, T.L.; MURPHY, G.F.: *Determination of catecholamines and catecholamin acids by differential spectro photofluorimetry*. Meth. Med. Res. 9:147, 1961.
10. HANQUET, M.: *Manual de Anesthesiología*. Toray-Masson, Barcelona, 1976. Pág. 135.

Se agradece al Dr. Enrique Hulsz Suárez el diseño de la cámara de anestesia.



Izquierda: Necrosis, osteocondritis de origen desconocido en escápula y «caput humeri» del esqueleto 624A de la necrópolis XN (Nubia sudanesa). Centro y derecha: parte de un fémur con esteoma y fémur deformado por periostitis procedentes de los yacimientos prehistóricos de Lozère. Musée de l'Homme, Paris.