

*REACCION HORMONAL Y BALANCE NITROGENADO DURANTE LA ANESTESIA CON ISOFORANE

**DR. JOSÉ CUAUHTÉMOC RAMOS AGUIRRE

***DR. LUIS PÉREZ TAMAYO

****Q.F.B. RICARDO NAVARRETE LÓPEZ

RESUMEN

Se estudió un grupo de doce pacientes a quienes se efectuó cirugía de vascular periférico con anestesia general inhalatoria con isoforane-oxígeno óxido nítrico.

Se tomaron muestras de sangre venosa en los siguientes tiempos: preoperatorio, postinducción, transoperatorio, en recuperación y al primero, segundo y tercer días del postoperatorio. Con objeto de investigar el balance nitrogenado, se colectaron muestras de orina de los siguientes periodos: preoperatorio (12 horas), primero, segundo y tercer días del postoperatorio (muestras de 24 horas), para cuantificar el nitrógeno ureico.

Se observaron aumentos estadísticamente significativos en las hormonas relacionadas con el stress anestésico-quirúrgico; cortisol, insulina, hormona del crecimiento y prolactina; se hicieron además cuantificaciones de glucosa en sangre. Los aumentos fueron más importantes durante el transoperatorio y la recuperación; lo que indica que estos aumentos son ocasionados por el stress y que estas reacciones no fueron inhibidas a pesar de que se conservó un plano anestésico-quirúrgico adecuado con isoforane-oxígeno y óxido nítrico.

SUMMARY

A group of twelve patients who underwent vascular surgery under general inhalation anesthesia with isoforane was studied, in order to evaluate the hormonal response to the stress of anesthesia and surgery.

Blood samples were drawn at the following times: pre-operative period, post-induction, trans-operative, in recovery room and at the first, second and third post-operative days. The following determinations were made: cortisol, insuline, growth hormone, and prolactine Glucosa in blood was also measured.

In order to evaluate the "nitrogen balance", urine samples were collected: pre-op (12 hrs.), post-op, (1st, 2nd and 3th post-operative days) and urea nitrogen was measured.

The hormonal response was statistically significant during the trans-op and post-operative periods and they were not inhibited by the surgical stage of anesthesia with isoforane.

The nitrogen balance was negative in all samples.

*Tesis para obtener el título en la especialidad de Anestesiología.

**Médico Becario (R II) del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza del IMSS. México, D.F.

***Jefe de Departamento de Anestesiología del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza del IMSS. México, D.F.

****Laboratorio de Medicina Nuclear del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza del IMSS. México, D.F.

INTRODUCCIÓN

La anestesia inhalatoria ha tenido un progreso importante con el advenimiento de los anestésicos halogenados. Los adelantos que se produjeron en la química en relación con el desarrollo de la bomba atómica, contribuyeron al descubrimiento de los anestésicos de inhalación no inflamables. La purificación de los isótopos del uranio requería nuevas técnicas químicas relacionadas con el ion flúor y esto condujo a la síntesis del fluorexeno, halotano, metoxifluorano, enflurano e isoflorano.¹

La investigación en la línea de anestésicos volátiles de inhalación ha continuado con los objetivos siguientes: no ser inflamable, falta de efectos de sensibilización del miocardio a las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina), estabilidad química que impida o limite su metabolismo; que permita inducir en estado de anestesia y recuperación de manera rápida y agradable; que no sensibilice el miocardio al efecto de las catecolaminas y que propicie la relajación muscular.

El enflurano y su isómero, el isoflorano, son metil-etil-éteres. Fueron descubiertos por Terrell en 1963 y 1965 respectivamente. Debido a que el enflurano es más fácil de sintetizar y purificar, precedió al isoflorano.

Las características físicas y químicas de forane, etrane, fluotane y metoxifluorane, se pueden observar en el cuadro I, modificado de Vitcha.

Estudios hechos en animales y en humanos indican que el forane no deprime el músculo cardíaco ni sensibiliza el miocardio a la acción de las catecolaminas y su estabilidad reduce el metabolismo de este agente por los tejidos corporales. Por otra parte, forane es un depresor potente de la respiración y aumenta la retención de bromosulfenolftaleína (BSP), mientras que disminuyen los niveles de nitrógeno ureico en sangre.²

En la actualidad, la investigación relacionada con forane tiene como objetivos fundamentales responder las preguntas siguientes: ¿produce efectos tóxicos a nivel hepático y renal?, ¿se metaboliza en los tejidos humanos?

CUADRO I. CARACTERISTICAS COMPARATIVAS DE ANESTESICOS

	Forane	Enflurano	Halotano	Metoxifluorano
Nombre químico	1-cloro 2,2,2 trifluoroetil etil difluoro - metil éter	2 cloro -1- 1,2 trifluoroetil-difluoro-metil éter	1-bromo -1- cloro 2,2,2 trifluoroetano	2,2 dicloro-1,1,1 trifluoroetil metil éter
Estructura	$\text{CF}_3\text{CHCl}-\text{O}-\text{CF}_2\text{H}$	$\text{CHFClCF}_2-\text{O}-\text{CF}_2\text{H}$	CF_3CHClBr	$\text{CHCl}_2\text{CF}_2-\text{O}-\text{CH}_3$
Peso molecular	184.5	184.5	197.4	165.0
Punto de ebullición	48.5	56.5	50.2	104.65
Presión de vapor	250	180	243	22.5
Inflamabilidad	ninguno	ninguno	ninguno	7.04 en aire 5.4 en oxígeno
Coefficiente de partición				
Aceite - gas 37°C	99	98.5	236	825.0
Sangre - gas 37°C	1.4	1.91	2.3	13.0
Agua - gas 37°C	0.61	0.82	0.74	4.5
Estabilidad en:				
Cal sodada en 40°C				
2 horas	Buena	Buena	Buena	
Cal sodada en 40°C				
20 horas	Buena	Buena	Buena	Buena
Seis meses en solución en metoxi-metano sódico	No hay cambios	No cambia	54% base consumida	75% base consumida
Estabilizador químico necesario	No	No	Si	Si
Almacenar en vidrios claros	2 años no cambia	5 años no cambia	No hay datos	No hay datos

Modificado de: Vitcha, F.J. Anesthesiology, 35 CA: 6, 1971.

¿cuáles son las características de su captación, distribución y excreción, ¿favorece la atonía uterina?, ¿tiene efectos adversos en el feto?, ¿existen interacciones del forane con otras drogas de uso frecuente en anestesiología, ¿qué reacciones de tipo endocrino se producen durante la anestesia con este compuesto?

El objetivo de este estudio se relaciona con esta última interrogante: ¿cuál es la reacción hormonal y cómo se comporta el balance nitrogenado en el humano?

MATERIAL Y MÉTODO

Se estudiaron doce pacientes, seis de sexo masculino y seis del femenino, programados para cirugía del sistema vascular periférico. Se incluyeron en el estudio pacientes con estado físico 1 ó 2 de la clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA), sin antecedentes de diabetes, hipertensión, que no estuvieron recibiendo anticonceptivos ni otro tipo de medicamentos.

Seleccionado el paciente, doce horas antes de la cirugía, se le aplicó como medicación preanestésica un mg. de atropina y diez de diacepan por vía intramuscular. A partir de ese momento se colectó la orina durante las siguientes doce horas para hacer de esta muestra la cuantificación del nitrógeno ureico.

Al llegar el paciente al quirófano y antes de colocar una venoclisis con un catéter se tomó una primera muestra de sangre venosa para hacer cuantificaciones de glucosa, cortisol, insulina, prolactina y hormona de crecimiento.

La actividad cardíaca de los pacientes fue controlada por monitor con un cardioscopio y se anotaron las cifras de presión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria.

La inducción de la anestesia se inició con la inhalación de oxígeno óxido nitroso al 50 por ciento (2 l. c.u.) mediante una mascarilla facial y se inició el paso de isoflurane en una concentración de 0.2 por ciento, misma que se incrementó gradualmente hasta 1.5 por ciento en un lapso de cinco minutos. En este momento los pacientes se encontraban en "plano anestésico-quirúrgico" caracterizado por la posición central de los globos oculares y la simetría de las pupilas. Se facilitó la intubación endotraqueal con una dosis de succinilcolina de un mg./Kg. de peso.

Quince minutos después de la inducción se extraía la segunda muestra de sangre de una vena canalizada exclusivamente para la toma de muestras.

El mantenimiento de la anestesia se efectuó con oxígeno-óxido nitroso al 50 por ciento (2 l.cu) en circuito circular semicerrado con

absorción de bióxido de carbono y como anestésico de base se usó isofoforane en concentraciones variables conforme con los requerimientos del paciente (0.6 a 1.2 por ciento $\bar{x} = 0.8$).

Se usó bromuro de pancuronio (80 mcg./Kg. de peso corporal) I.V. para conservar la relajación muscular durante el periodo transoperatorio. La ventilación se controló mecánicamente con un aparato con una frecuencia de 12 por minuto a una presión promedio de 18 cm. de agua.

Durante el transoperatorio se administraron soluciones de Riger Lactado 10 a 15 ml./Kg. de peso/hora. En ningún caso se usó solución glucosada.

Se controlaron por monitor la actividad cardíaca, la presión arterial y la frecuencia de pulso.

La tercera muestra de sangre se obtuvo treinta minutos después de que el cirujano incindió la piel. La cuarta muestra se obtuvo cuando el paciente se encontraba en la sala de recuperación.

Para la recuperación anestésica, se suspendió inicialmente el óxido nitroso y a continuación el isofoforane. Esta recuperación fue valorada mediante el método de Aldrete, en el quirófano y en la sala de recuperación.

Tres días después del procedimiento anestésico-quirúrgico, se colectaron muestras de orina de 24 horas y una muestra de sangre con el paciente en ayuno.

Las muestras de sangre fueron centrifugadas, se separaron el suero del precipitado; este último se depositó en tubos de ensayo y se congelaron y después se procesaron en el laboratorio clínico (glucosa) y en el de medicina nuclear (hormonas). Los valores normales de éstos son:

Glucosa en sangre: de 60 a 100 mg. por ciento (Técnica de Brown Modificada). Insulina: 5 a 17 micro U/ml.

Hormona de crecimiento: 0 a 10 ng./ml.

Cortisol: (am) de 7 a 25 mg. por ciento (pm) de 2 a 9.

Prolactina: mujeres 0 a 17.2 ng./ml.; varones 1.4 a 7 ng./ml. (radioinmuno ensayo).

Nitrógeno de urea en orina (12 y 24 horas) mediante la técnica de Kjeldahl.

RESULTADOS

La edad mínima de los pacientes estudiados fue de 23 años y la máxima de 61 ($X = 47$). Los resultados de los exámenes de laboratorio preoperatorios se anotan en el cuadro II. El peso corporal varió entre 44 (mínimo) y 88 Kg. (máximo) con promedio de 67 a la talla entre 1.51 y 1.79 metros ($X = 1.61$).

Los resultados correspondientes a las

CUADRO II. EXAMENES PREOPERATORIOS

	Hemoglo- globina	Valor hematócrito	Glucosa	Urea	Creati- nina
M	174.5	53.8	1059	270	12.4
X	14.54	44.9	96.27	24.54	1.03
M	14.5	44.5	96	22.5	1.0
De	± 1.25	± 2.94	± 9.22	± 5.83	± 0.25

cuantificaciones hormonales se indican gráficamente en las figuras 1 a 5 y en los cuadros III a VII; el balance nitrogenado se muestra en la figura 6 y en el cuadro VIII.

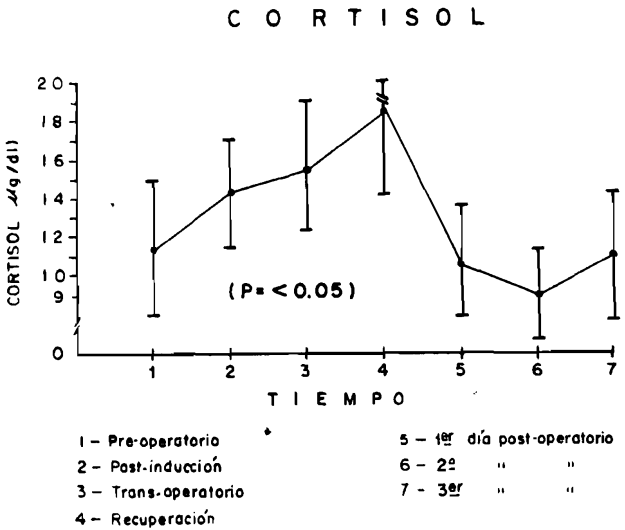


Figura 1.

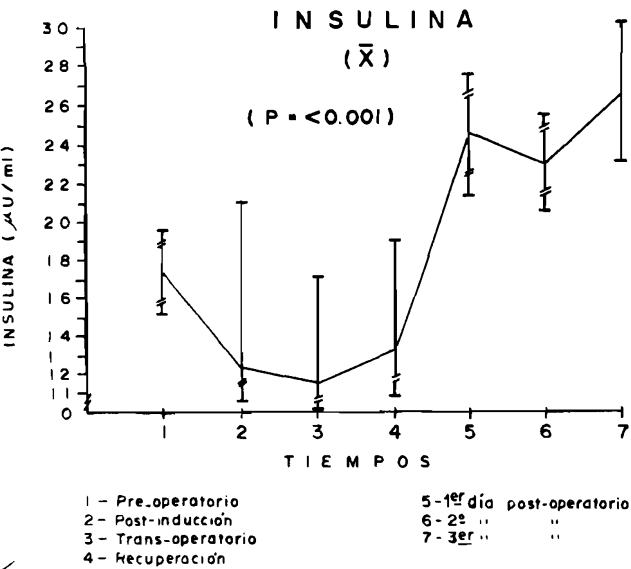


Figura 2.

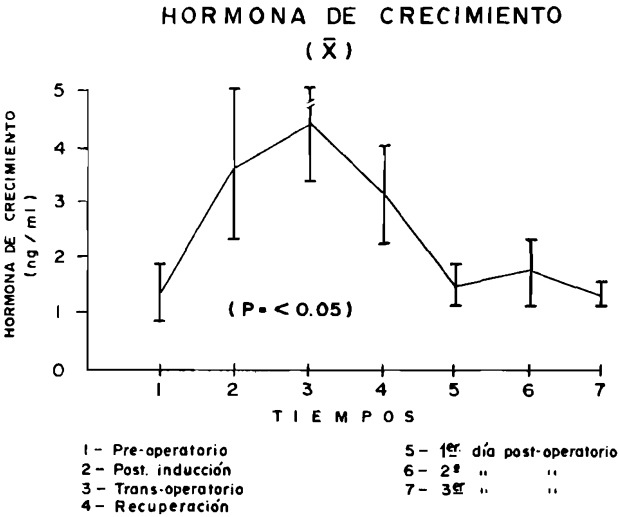


Figura 3.

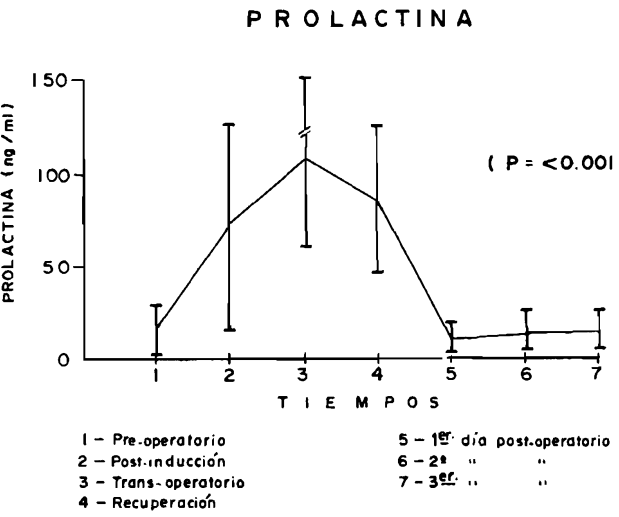


Figura 4.

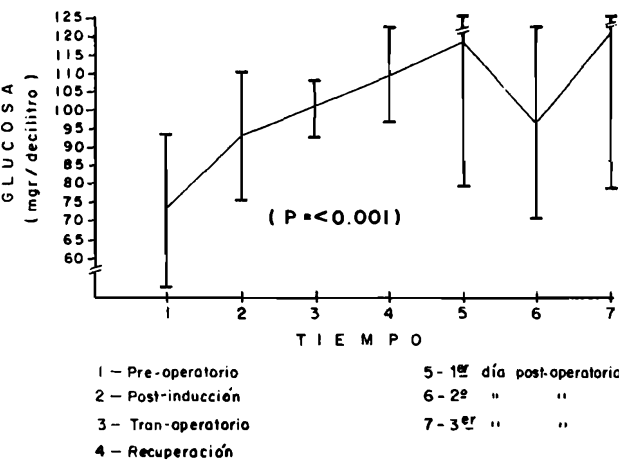


Figura 5.

CUADRO III. CORTISOL

Número de Muestra	1	2	3	4	5	6	7
M	139	189	224.3	119.4	46.5	44.8	
$\bar{x}$	11.58	14.75	15.75	18.69	10.85	9.3	11.2
Md	12	14	15	17	10	10	10
De	± 3.33	± 2.85	± 3.27	± 3.85	± 2.67	± 2.29	± 3.29
P	NS	NS	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	NS

CUADRO IV. INSULINA

Número de muestras	1	2	3	4	5	6	7
M	204.5	147	136.2	157.8	270.9	183.8	79.7
$\bar{x}$	17.04	12.25	11.35	13.15	24.62	22.97	26.56
Md	13	10	11	11	15	19	28
De	± 21.86	± 9.00	± 5.57	± 6.17	± 20.73	± 11.40	± 1.46
P	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

CUADRO V. HORMONA DE CRECIMIENTO

Número de muestra	1	2	3	4	5	6	7
M	16.25	44.25	53.75	38.25	17	14.5	5.5
$\bar{x}$	1.35	3.68	4.47	3.18	1.54	1.81	1.37
Md	1	2	2	2	2	2	1
De	± 0.51	± 4.32	± 4.55	± 2.02	± 0.46	± 0.86	± 0.37
P	NS	< 0.05	< 0.05	< 0.05	NS	NS	NS

CUADRO VI. PROLACTINA

Número de muestra	1	2	3	4	5	6	7
M	169.4	850.7	1298.3	1018.6	120.3	97.8	52.7
$\bar{x}$	14.11	70.89	108.19	84.88	10.93	12.22	13.17
Md	11	48	109	84	11	13	11
De	± 10.6	± 54.82	± 44.61	± 36.88	± 5.19	± 5.22	± 7.51
P	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.05	< 0.01	< 0.001	< 0.001

CUADRO VII. GLUCOSA

Numero de muestra	1	2	3	4	5	6	7
M	892	1121	1223	1312	1308	1051	485
X	74.33	93.41	101.91	109.33	118.90	95.54	121.25
Md	82	89	99	108	107.5	103.5	99.5
De	± 19.25	± 15.06	+ 8.61	± 12.77	± 38.21	± 25.44	± 44.11
P	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

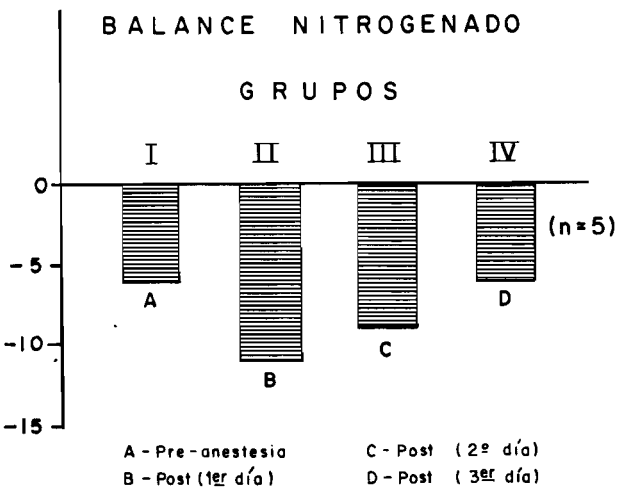


Figura 6.

CUADRO VIII

Número de muestra	1	2	3	4
M	73.52	112.84	96.7	31.3
X	6.68	10.25	8.79	7.82
Md	5	11	8	7
De	± 2.74	± 3.41	± 3.00	± 2.13
P	NS	NS	NS	NS

COMENTARIOS

Los pacientes de la serie estudiada se encontraban dentro de límites normales desde el punto de vista de hemoglobina, valor hematocrito, glucemia, urea y creatinina. No existían alteraciones de tipo metabólico y todos fueron catalogados como clase 1 ó 2 de la ASA.

Es conocida la función de la insulina, el cortisol, la hormona de crecimiento y las cate-

colaminas respecto a la reacción al trauma quirúrgico.^{4 a 10}

Recientemente se publicaron observaciones relacionadas con la reacción metabólica al trauma.^{12, 13} Sin embargo, esta información se limitaba a estudiar el efecto del trauma anestésico-quirúrgico con anestesia general por inhalación de halotano o enflurano. En la revisión de la literatura internacional no existen referencias de la reacción hormonal al trauma anestésico-quirúrgico con anestesia general inhalatoria con isoforane-oxígeno-óxido nitroso.

En este estudio se efectuó la inducción "directa" de un plano anestésico con isoforane-oxígeno-óxido nitroso, con base en una característica especial de este agente anestésico: su bajo coeficiente de solubilidad sangre-gas (1 4), lo que propició alcanzar un plano de anestesia quirúrgica (globos oculares centrales y pupilas iguales y simétricas) rápidamente, por otra parte, conservarlo durante el procedimiento operatorio con posibilidad de modificarlo también rápidamente según los requerimientos de cada caso en especial.

Es lógico que si se conserva a un enfermo dentro de un plano anestésico adecuado, la reacción hormonal dependería del *stress* quirúrgico. De esta manera, se hicieron evidentes aumentos estadísticamente significativos de los niveles de cortisol plasmático en los tiempos, 3, 4 y 6 (transoperatorio recuperación y postoperatorio). (P = < 0.05). De modo concomitante, se observaron también aumentos significativos de los niveles de insulina en los tiempos 5, 6 y 7 (primero, segundo y tercer días postoperatorio). Esto manifiesta la existencia de *stress* en grado máximo durante la fase de recuperación y postoperatorios inmediato y mediato; aun cuando en el caso de la insulina se observaron disminuciones en los tiempos 2, 3 y 4 (postinducción, transoperatorio y recuperación), lo que se relaciona con el hecho de que no se administraron soluciones glucosadas en estos casos; sin embargo, hubo aumento de los

niveles de glucosa en todos los tiempos, lo que se puede interpretar como una reacción metabólica (energéticos) y secundaria o relacionada con la disminución de los niveles de insulina en los tiempos 2, 3 y 4 ($P = < 0.001$).

El estímulo anestésico-quirúrgico se manifestó también en relación con los niveles de la hormona de crecimiento: tiempos 2, 3 y 4 ($P = < 0.005$): situación semejante para el caso de la prolactina, misma que aumentó también en los tiempos mencionados ($P = < 0.001$).

En todos los casos hubo mayor eliminación de nitrógeno ureico en el primer día de postoperatorio (figura 6). Estas observaciones son importantes porque permiten enfatizar la

necesidad de proporcionar elementos que sirvan de fuente de energía, durante el *stress* anestésico-quirúrgico; ya que de otro modo, siempre se tendrá un "balance negativo". Es interesante mencionar la observación de Solano y colaboradores¹¹ respecto a que el aporte de aminoácidos cristalinos al 3.5 por ciento durante el transoperatorio, propicia el balance nitrogenado positivo.

De las observaciones anteriores se puede concluir que aun cuando el isoforane permite inducir y conservar un plano anestésico-quirúrgico adecuado, no inhibe la reacción hormonal; la que es manifestación de la reacción del organismo al *stress*.

REFERENCIAS

1. VITCHA, F.J.: *A history of forane*. Anesthesiology. 35:4, 1971.
2. CORBETT, H.T.: *Pharmacology and toxicology of halogenated anesthetics*. Adv. Pharm. & Chem. 16:195, 1979.
3. WADE, G.J.; STEVENS, C.W.: *Isoflurane: An Anesthetic for the Eighties?* Anesth. Analg. 60:666, 1981.
4. NICHOLAS, M.G.: *Insulin and anesthesia*. Anaesthesiology. 41:1, 1974.
5. BRUNNER, E.A.: *Anaesthesia and endocrine pancreas*. Anesthesiology. 41:2, 1974.
6. OYAMA, T.: *Adrenal glands and anesthesia*. IV European Congr. Anaesth. 1974.
7. ALLISON, S.P.: *Some effects of anaesthesia and surgery on carbohydrate and fat metabolism*. Brit. J. Anaesth. 41: 588, 1969.
8. OYAMA, T.: *Plasma levels of ACTH and cortisol in man during disthyl*. Anaesthesia and Surgery. Anaesthesiology. 29:3, 1968.
9. CLARKE, R.S.: *The influence of anaesthesia and surgery on plasma cortisol, insulin and free fatty acids*. Brit. Anaesth. 42:295, 1970.
10. OYAMA, T.: *Effects of Enflurane. Anaesthesia and Surgery on carbohydrate and the fat metabolism in man*. Anaesthesia. 27:179, 1972.
11. SOLANO, S.J.; PÉREZ TAMAYO, L.; VILLAREJO DÍAZ, M.; MEDINA, R.; NAVARRETE, L.R.: *Respuesta hormonal y metabólica al trauma durante la anestesia y la cirugía en pacientes con nutrición parenteral periférica*. En prensa.



Miniatura árabe del manuscrito de Dioscórides «De materia médica», en donde se ve al sultán Ahmad III con uno de sus consejeros. Estambul. Biblioteca del Palacio del Topkapı.