

RESPUESTA HORMONAL Y BALANCE NITROGENADO DURANTE LA ANESTESIA CON ISOFORANE

*JOSÉ CUAUHTÉMOC RAMOS AGUIRRE

**LUIS PÉREZ TAMAYO

***RICARDO NAVARRETE LÓPEZ

RESUMEN

Se estudiaron doce pacientes sometidos a cirugía de vascular periférico bajo anestesia general inhalatoria con isoforane-oxígeno-óxido nítrico.

Se tomaron muestras de sangre venosa en los siguientes tiempos: preoperatorio, post-inducción, trans-operatorio, en recuperación y al 1º, 2º y 3er. días del post-operatorio. Con objeto de determinar el "balance nitrogenado", se colectaron muestras de orina de los siguientes periodos: pre-operatorio (12 h.), 1º, 2º y 3er. días postoperatorios (muestras de 24 h.), para medir el nitrógeno ureico.

Se observaron elevaciones estadísticamente significativas, en las hormonas relacionadas con el stress anestésico-quirúrgico: cortisol, insulina, hormona del crecimiento y prolactina. Además se hicieron determinaciones de glucosa en sangre. Los aumentos fueron más importantes durante el trans-operatorio y la recuperación, lo que indica que dichas elevaciones son secundarias al stress y que estas respuestas no fueron inhibidas a pesar de que se mantuvo un plano anestésico-quirúrgico adecuado con isoforane-oxígeno y óxido nítrico.

Palabras clave: Anestésicos halogenados: Isoforane, respuesta hormonal, balance nitrogenado y anestesia.

SUMMARY

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

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

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

The hormonal response was statistically significant during the trans 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.

Key words: Halogenated anesthetics: Isoforane, hormonal response, nitrogenous balance and anaesthesia.

LA anestesia inhalatoria ha tenido un avance importante con el advenimiento de los anestésicos halogenados. Los adelantos que se produjeron en la

química en relación al desarrollo de la bomba atómica, contribuyeron al descubrimiento de los anestésicos de inhalación no inflamables.

La purificación de los isótopos del uranio requie-

*Médico residente.

**Jefe de Departamento.

***Químico biólogo. Laboratorio de Medicina Nuclear.

Trabajo recibido del Departamento de Anestesiología del Hospital de Especialidades, Centro Médico "La Raza".

Recibido el 20 de febrero de 1984. Aceptado: 30 de mayo de 1984.

Sobretiros: Luis Pérez Tamayo. Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza", Calzada Vallejo y Jacarandas, México, D.F.

ría de una nueva tecnología química relacionada con el ion fluor y esto condujo a la síntesis del fluoroxeno (Fluoroma®), halotano (Fluotano®), metoxifluorano (Pentrane®), enflurano (Etrane®) e isofluorano (Forane®).¹

La investigación en la línea de anestésicos volátiles de inhalación ha continuado bajo los siguientes objetivos: no inflamabilidad, ausencia de efectos de sensibilización del miocardio a las catecolaminas (epinefrina y nor-epinefrina); estabilidad química que impida o limite su metabolismo; que permita inducir en estado de anestesia y recuperación en forma rápida y agradable; y que propicie la relajación muscular.

El enflurane (Etrane®) y su isómero, el isoforane (Forane®), son metil etil-éteres. Fueron descubiertos por Terrell en 1963 y 1965 respectivamente. Debido a que el enflurane es más fácil de sintetizar y purificar, precedió al isoforane.

Las características físicas y químicas de isofluorano, enflurano, halotano y metoxifluorano, se pueden observar en el Cuadro I, modificado de Vitcha.¹

Estudios realizados en animales y en humanos, indican que el isofluorano no deprime el músculo cardíaco ni le sensibiliza a la acción de las catecolaminas y su estabilidad reduce el metabolismo de este agente por los tejidos corporales. Por otro lado, isofluorano es un depresor potente de la respiración y aumenta la retención de bromosulfo-fenoltaleína (BSP), mientras que disminuye los niveles de nitrógeno ureico en sangre.²

En la actualidad, la investigación relacionada con

forane tiene como objetivos fundamentales, responder a las siguientes preguntas: ¿Produce efectos tóxicos a nivel hepático y renal? ¿Se metaboliza en los tejidos humanos? ¿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 común en anestesiología? ¿Qué respuestas 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 respuesta hormonal y cómo se comporta el balance nitrogenado en el humano?

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron doce pacientes, seis del sexo masculino y seis del femenino, programados para cirugía electiva del sistema vascular periférico, con estado físico I o II de la Clasificación de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA), sin antecedentes de diabetes, hipertensión, que no estuvieran recibiendo anti-conceptivos ni otro tipo de medicamentos. La edad mínima fue de 23 años y la máxima de 61 ($\bar{X} = 47$). Su peso varió entre 44 (mínimo) y 88 kg (máximo) con promedio de 67. La talla osciló entre 1.51 y 1.79 m; ($\bar{X} = 1.61$), doce horas antes de la cirugía se aplicó atropina (1 mg) y diacepam (10 mg) i.m. como medicación pre-anestésica. A partir de ese momento se colectaba la orina de las siguientes doce horas para hacer en esta muestra, la determinación del nitrógeno uréico.

CUADRO No. I
PROPIEDADES COMPARATIVAS DE ANESTESICOS

	Forane	Enflurano	Halotano	Metoxifluorano
Nombre químico	1-cloro 222 trifluoretil difluoro-metil éter	2 cloro -1- 12 trifluoroetil difluoro-metil éter	1-bromo -1- cloro 2 2.2 trifluoroetano	22 dicloro -1-1 01 fluoroetil metil - éter
Estructura	$\text{CF}_3\text{CHCl-O-CF}_2\text{H}$	$\text{CHFClCF}_2\text{-O-CF}_2\text{H}$	CF_3CHClBr	$\text{CHCl}_2\text{CF}_2\text{-O-CH}_3$
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
Flamabilidad	ninguno	ninguno	ninguno	7.0 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 40C 2 Hrs.	Buena	Buena	Buena	Buena
Cal sodada en 40C 20 H.	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.

Al llegar el paciente al quirófano y antes de colocar una venoclisis, se tomaba una primera muestra de sangre venosa para hacer determinaciones de glucosa, cortisol, insulina, prolactina y hormona de crecimiento.

La actividad cardíaca de los pacientes fue monitorizada con un cardioscopio Foregger modelo "Forescope" 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% (2 l c/u) mediante una mascarilla facial y se iniciaba el paso de isoforane (Enfloratec®) a una concentración de 0.2% que se incrementó gradualmente hasta 1.5% 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 por la simetría de las pupilas. Se facilitó la intubación endotraqueal con una dosis de succinilcolina de 1 mg/Kg de peso.

Quince minutos después de la inducción se extraía la 2a muestra de sangre a través de una vena canalizada, exclusivamente para la toma de muestras.

El mantenimiento de la anestesia se realizó con oxígeno-óxido nitroso al 50% (2 l c/u) en circuito circular semicerrado con absorción de bióxido de carbono y como anestésico de base se utilizó isoforane en concentraciones variables de acuerdo a los requerimientos del paciente (0.6 a 1.2% $\bar{X}$ = 0.8).

Se utilizó bromuro de pancuronio (80 mcg/kg de peso corporal) vía endovenosa para mantener la relajación muscular durante el periodo transoperatorio. La ventilación fue controlada en forma mecánica con

un aparato marca Bird modelo Mark 4/7, con una frecuencia de 12/minuto a una presión promedio de 18 cm de agua.

Durante el transoperatorio se administraron soluciones de Ringer lactado 10-15 ml/kg de peso/hora. En ningún caso se utilizó solución glucosada.

Se vigilaron la actividad cardíaca, la presión arterial y la frecuencia de pulso.

La tercera muestra de sangre se obtuvo 30 min. después de que el cirujano incidía la piel. La cuarta muestra se obtuvo cuando el paciente se encontraba en la sala de recuperación.

Para la recuperación anestésica, se suspendía inicialmente el óxido nitroso y a continuación el isoforane. 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 h y una muestra de sangre con el paciente en ayuno.

Las muestras de sangre fueron centrifugadas, se separaba el suero del precipitado; y se depositaba en tubos de ensayo que se congelaban para ser procesadas en el laboratorio clínico (glucosa) y en el de medicina nuclear (hormonas).

Valores normales

Glucosa en sangre de 60 a 100 mg% (Técnica de Brown modificada). Equipo Technicon Auto-Analizador II, Insulina: 5 a 17 micro U/ml. Hormona del crecimiento: 0-10 ngr/ml Cortisol: (am) de 7 a 25 mg%; (pm) de 2 a 9. Prolactina: mujeres 0-17.2 ngr/ml; hombres 1.4 a 7 ngr/ml (Radio inmuno ensayo) nitró-

CUADRO II.
EXAMENES PREOPERATORIOS

	Hb	Hto	Glucosa	Urea	Creatinina
Σ	174.5	538	1059	270	12.4
$\bar{X}$	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

CUADRO III
CORTISOL

Número de muestra	1	2	3	4	5	6	7
Σ	139	174.4	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

geno de urea en orina (12 y 24 h), mediante la Técnica de Kjeldahl.

RESULTADOS

Los resultados de los exámenes de laboratorio pre-operatorios se muestran en el Cuadro II.

Los resultados correspondientes al perfil hormonal, se indican en forma gráfica en las figs. 1, 2, 3, 4 y 5. El balance nitrogenado se muestra en la fig. 6; y sus expresiones estadísticas en los cuadros III, IV, V, VI, VII y VIII.

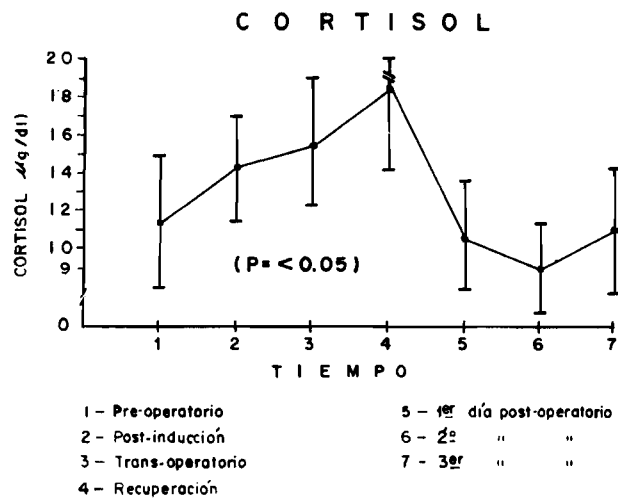


Figura 1.

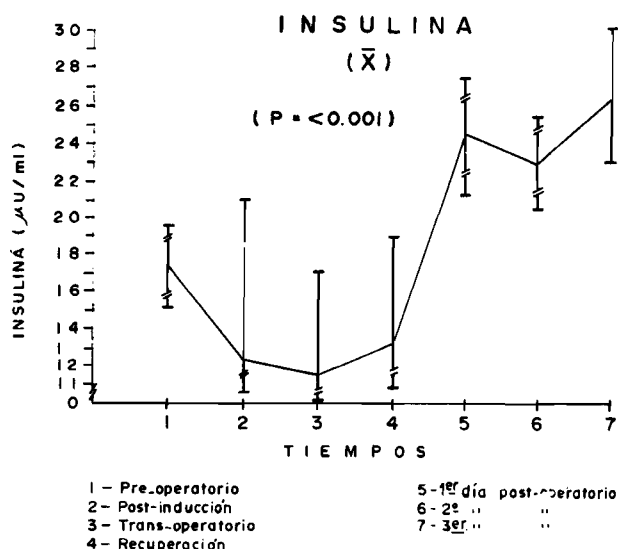


Figura 2.

DISCUSION

Los pacientes se encontraban dentro de límites normales, desde el punto de vista de hemoglobina, hematocrito, glicemia, urea y creatinina. No existían alteraciones de tipo metabólico y todos fueron catalogados como Clase I ó II de la ASA.

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
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
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	± 4.95	± 2.02	0.46	± 0.86	± 0.37
P	NS	< 0.05	< 0.05	< 0.05	NS	NS	NS

HORMONA DE CRECIMIENTO
($\bar{X}$)

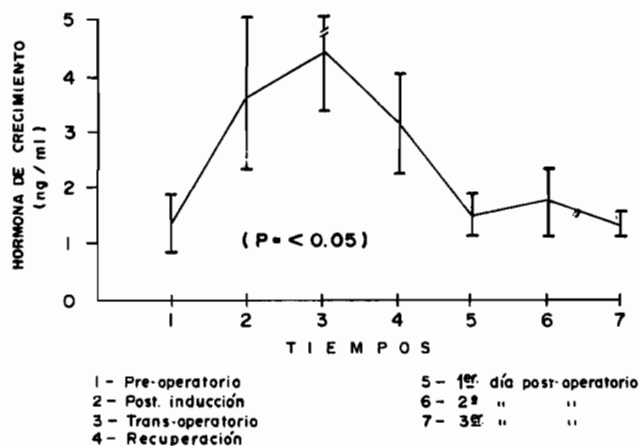


Figura 3.

Es conocido el papel que representa la insulina, el cortisol, la hormona de crecimiento y las catecolaminas en relación a la respuesta al trauma quirúrgico.⁵⁻⁹

Recientemente se publicaron observaciones relacionadas con la respuesta metabólica al trauma.⁹ Sin embargo, esta información se limitaba a estudiar el efecto del trauma anestésico-quirúrgico bajo anestesia general por inhalación de halotano y/o enflurano. En la revisión de la literatura internacional, no existen

referencias de la respuesta hormonal al trauma anestésico-quirúrgico bajo anestesia general inhalatoria con isoforane-oxígeno-dóxido nitroso.

En este estudio se realizó la inducción "directa" de un plano anestésico con isoforane-oxígeno-óxido nítrico, con base a una propiedad singular de este agente anestésico: su bajo coeficiente de solubilidad sangre—gas (1:4), lo que permitió alcanzar un plano de

PROLACTINA

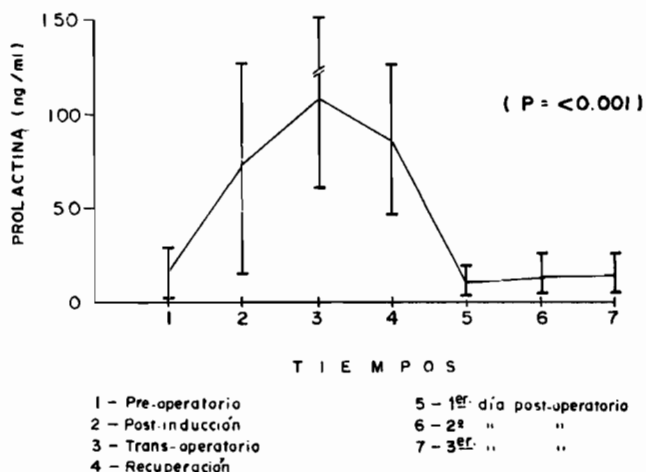


Figura 4.

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
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

[illegible]

CUADRO VIII
NITROGENO DE UREA

Número de muestra	1	2	3	4
Σ	73.52	112.84	96.7	31.3
$\bar{X}$	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

GLUCOSA

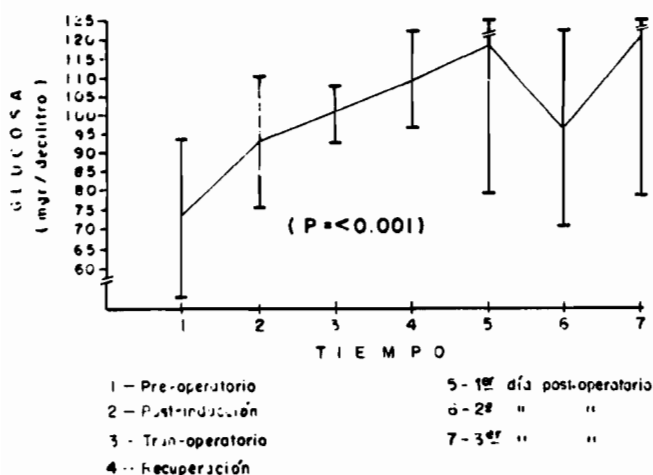


Figura 5.

anestesia quirúrgica (globos oculares centrales y pupilas iguales y simétricas) en forma rápida, mantener dicho plano durante el procedimiento operatorio con posibilidad de modificarlo en forma rápida, de acuerdo a los requerimientos de cada caso en particular.

Es lógico que si se mantiene a un sujeto dentro de un plano anestésico adecuado, la respuesta hormonal dependerá del stress quirúrgico. De esta manera, se hicieron evidentes elevaciones estadísticamente significativas de los niveles de cortisol plasmático en los tiempos 3, 4 y 6 (trans-operatorio recuperación y post-operatorio) ($P < 0.05$). En forma concomitante, se observaron elevaciones también significativas de los niveles de insulina en los tiempos 5, 6 y 7 (1º, 2º y 3er días post-operatorio). Esto muestra la presencia de stress en grado máximo, durante la fase de recuperación y post-

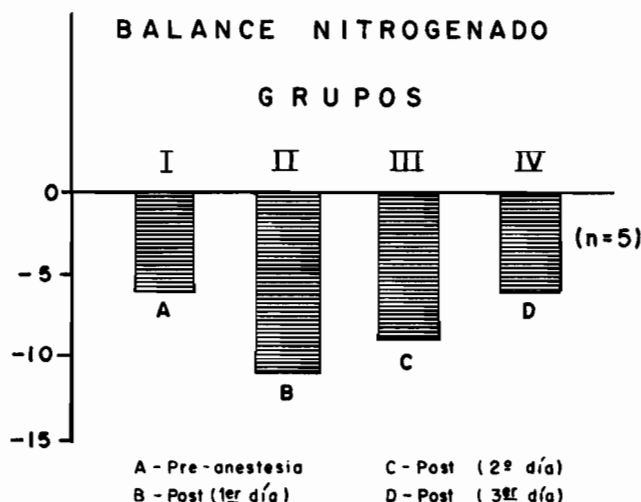


Figura 6.

operatorio inmediato y mediato. En el caso de la insulina, se observaron disminuciones en los tiempos 2, 3 y 4 (post-inducción, trans operatorio y recuperación), lo que se relaciona con el hecho de que no se administraron soluciones glucosadas en estos casos por un lado y por el otro, a que se presentó una elevación de los niveles de glucosa en todos los tiempos, lo que se puede interpretar como una respuesta metabólica (energéticos) y secundaria y/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 hizo evidente también en relación a los niveles de la hormona de crecimiento: tiempos 2, 3 y 4 ($P < 0.005$), situación similar para el caso de la prolactina, misma que se elevó también en los tiempos mencionados ($P < 0.001$).

En todos los casos se presentó una eliminación de nitrógeno ureico más acentuada en el primer día postoperatorio (Fig. 6). Estas observaciones son importantes porque permiten destacar 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 cols. en la que se hace evidente que el aporte de aminoácidos cristalinos al 3.5% durante el transoperatorio, propicia el balance nitrogenado positivo.

De las observaciones anteriores se puede concluir que aun cuando el isofothane permite inducir y mantener un plano anestésico-quirúrgico adecuado, no inhibe la respuesta hormonal que traduce la reacción del organismo al stress.

REFERENCIAS

- VITCHA F J: *A History of Forane*. Anesthesiology 1971; 35:4-7.
- CORBEIT H T: *Pharmacology and toxicology of halogenated anesthetics*. Adv Pharm & Chem 1979; 16:195-212.
- WADE G J, STEVENS C W: *Isoflurane: An anesthetic for the eighties?* Anesth & Analg 1981; 60:666-682.
- NICHOLAS M G: *Insulin and anesthesia*. Anesthesiology 1974; 41:1.
- BRUNNER E A: *Anesthesia and endocrine pancreas*. Anesthesiology 1974; 41:2.
- ALLISON S P: *Some effects of anaesthesia and surgery on carbo-*

- hydrate and fat metabolism* Brit J Anaesth 1969, 41:588-592.
7. OYAMA T: *Plasma levels of ACTH and cortisol in man during diethyl anaesthesia and surgery*. Anesthesiology 1968, 29:3-8.
8. CLARKE R S: *The influence of anesthesia and surgery on plasma cortisol, insulin and free fatty acids*. Brit J Anaesth 1970, 42:295-231.
9. OYAMA T: *Effects of Enflurane (Ethrane)*. Anesthesia and Surgery on carbohydrate and the fat metabolism in man. Anaesthesia 1972; 27:179-183.