

EFECTO DEL HALOTANO Y ENFLUORANO SOBRE LAS BETA ENDORFINAS PASMATICAS, EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGIA DE URGENCIA Y ELECTIVA

*GUILLERMO ARECHIGA-ORNELAS
**MA. DE LA LUZ GALVÁN-RAMÍREZ
*FRANCISCO ANTÓN-GARCÍA
*EDUARDO RODRÍGUEZ-TORRES
*RAMÓN CARRANZA-GALVÁN
***MIGUEL MONTOYA-HERNÁNDEZ
****GUILLERMO RUIZ-RIPSTEIN
*****MARIO VILLAREJO DÍAZ

RESUMEN

Se diseñó este estudio, con objeto de determinar la concentración de beta endorfinas plasmáticas en pacientes sometidos a cirugía de urgencia y electiva. De un grupo de 6 pacientes, tres recibieron anestesia con halotano y tres con enflurano, empleándose concentraciones equipotentes, con una mezcla de N₂O-O₂ al 50%. La relajación muscular se llevó a cabo con bromuro de pancuronio. No se utilizaron narcóticos en el estudio. Se tomaron muestras de sangre a cada paciente durante los periodos pre, trans y postoperatorios para la determinación de beta endorfinas mediante radioinmunoanálisis.

Los pacientes que recibieron anestesia con halotano mostraron elevación en los niveles plasmáticos de betaendorfina, en tanto que el grupo que recibió enflurano presentó disminución ($p < 0.05$) en los niveles plasmáticos de betaendorfina. No encontramos correlación significativa entre los niveles de betaendorfina y estabilidad cardiovascular. Estos resultados sugieren que el enflurano probablemente inhibe el sistema endorfinico, mientras que el halotano parece no impedir la respuesta neuroendócrina betaendorfinica durante el stress quirúrgico.

Palabras clave: Betaendorfina, halotano, enflurano, stress quirúrgico.

SUMMARY

This study was designed to determine plasmatic beta-endorphin concentration in patients undergoing emergency and elective surgery. It was a six patients group. Three received halothane and three received enflurane anesthesia, with a mixture of N₂O and O₂ 50%. Muscle relaxation was obtained with pancuronium. No narcotics were administered during this study. In the periods preoperative, perioperative and postoperative, blood samples were taken to determine beta endorphin with radio-immunoassay.

The group of patients receiving halothane showed increase in the beta endorphin levels, meanwhile the group of enflurane showed a decreased ($p < 0.05$) in the beta endorphin plasmatic levels. There was no found a significative correlation between beta endorphin and cardiovascular stability. The results suggests that enflurane probably inhibits the endorphin system, while the halothane seems not to block the neuroendocrine beta endorphin response during surgical stress.

Key words: Beta-endorphin, halotane, enflurane, surgical stress.

*Médico residente.

**Q.F.B. Instituto de Patología Infecciosa y Experimental. Universidad de Guadalajara, Jal.

***Médico Anestesiólogo.

****Médico Jefe del Servicio de Anestesiología.

*****Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina UNAM.

Trabajo recibido del Departamento de Anestesiología del Hospital Civil de Guadalajara, Jal.

Recibido: 20 de enero de 1987. Aceptado para publicación: 15 de febrero de 1987.

Sobretiros: Mario Villarejo Díaz. Calle Comercio No. 46-306. Col. Escandón. 11800 México, D.F.

La identificación en 1975 por Hughes y colaboradores de dos pentapéptidos endógenos, la Leu-5-enkefalina y la Met-5-enkefalina, ha sido el punto de partida de considerables investigaciones que han conducido a la identificación de tres familias de péptidos cerebrales, cuya característica común es el ser reconocidos por los receptores morfínicos.^{1, 2}

Las tres diferentes familias de péptidos opioides, nacen de tres precursores de alto peso molecular. Estos precursores son: la pre-pro-opio-melanocortina (265aa); la pro-enkefalina A (263aa); la pro-enkefalina B (256aa).

Familia pro-opio-melanocortina (POMC). La POMC es un glucopéptido, en cuya secuencia están incluidas diferentes moléculas. La POMC contiene en su extremo carboxi-terminal a la beta-lipotropina (B-LPH) y de esta secuencia de aminoácidos se deriva la beta-endorfina (B-END), la ACTH, la hormona estimulante de melanocitos (alfa, beta, gamma) y el CLIP (péptido del lóbulo intermedio parecido a corticotropina) cuyo papel funcional no es claro. Los sitios donde son encontrados los derivados de POMC son: lóbulo anterior y medio de la pituitaria, núcleo arcuato, núcleo del tracto solitario y núcleo comisuralis.

Familia pro-enkefalina A. La pro-enkefalina A produce solo péptidos opioides a diferencia de POMC. La pro-enkefalina A contiene 7 péptidos. Cuatro de los 7 péptidos son Met-enc (5aa), dos contienen Met-enc (un heptapéptido y un octapéptido); finalmente el séptimo es la Leu-enc (5aa). La pro-enkefalina A se encuentra en la médula adrenal, tracto gastrointestinal, y ampliamente diseminadas en todos los niveles del neu-

roje (núcleo del tracto solitario, núcleo ambiguo y núcleo dorsal del vago).

Familia Pro-Enkefalina B o Prodinorfina. La pro-dinorfina produce 3 péptidos que contienen en su estructura Leu-enc y son los siguientes: Alfa-Neo-Endorfina Beta-Neo-Endorfina y dinorfina A (1-17). La Neo-Endorfina-Alfa y la dinorfina co-existen especialmente en el circuito magnocelular.³ La dinorfina se observa particularmente abundante en los cuernos dorsales de la médula espinal, los ganglios raquídeos, el hipotálamo y los núcleos supraópticos.^{3, 6}

El metabolismo de los péptidos opioides se lleva a cabo para las B-End pituitarias por N-Acetilación y/o separación del extremo carboxiterminal.³

A nivel cerebral la degradación de las enkefalinas se lleva a cabo por las enkefalinasas y las aminoproteidasas que participan de manera conjunta en esta degradación.³

En 1973 simultáneamente en tres laboratorios diferentes evidenciaron la posible existencia de receptores opiáceos en membrana neuronales. La seguridad de la presencia de receptores susceptibles de fijar los opiáceos fue emitida en 1976 con tres tipos de receptores diferentes: los receptores Mu, Kappa y Delta.^{3, 7} Recientemente Martin ha diseñado una descripción de las características de los receptores: mu, kappa, delta, sigma 1 y 2, épsilon (cuadro I).

Existen trabajos que tratan de establecer una relación entre los diferentes estados anestésicos y la concentración plasmática de opioides endógenos.⁷ El presente reporte intentó establecer una relación entre anestesia

CUADRO I
RECEPTORES OPIACEOS

Receptor	Agonista prototipo	Péptido endógeno	Antagonista	Especies y tejido	Efectos farmacológicos
μ (mu)	Fentanyl morfina	B-endorfina	Naloxona	SNC	Analgesia supraespinal, depresión respiratoria, miosis, depresión cardiovascular, hipotermia.
k (kappa)	Ketociclazocina etilketazocina	Dinorfina	Naloxona	SNC	Analgesia espinal, miosis, sedación, depresión cardiovascular, sedación, catatonía, rigidez torácica.
δ_1 (sigma 1)	Cyclazocina	?	Naloxona	SNC	Disforia, alucinaciones, delirio
δ_2 (sigma 2)	n-alilnormetazocina fenciclidina ketamina	?	Naloxona	SNC	Taquicardia, taquipnea, midriasis.
δ delta	?	Leu-enkefalina, met-enkefalina b-endorfina	Naloxona	SNC?	Probable efecto σ_1
Σ (épsilon)	?	Endorfinas	Naloxona	SNC	Probable efecto μ

con halotane o con enflurano y concentración plasmática de beta endorfina.

MATERIAL Y METODO

La presente investigación fue un estudio clínico longitudinal, prospectivo, controlado y paralelo. Planeado en el mes de septiembre de 1986, y desarrollado desde octubre de 1986, hasta enero de 1987. Se llevó a cabo en la Sala de Operaciones del Hospital Civil de Guadalajara y en el Instituto de Patología Infecciosa y Experimental de la Universidad de Guadalajara. Se estudiaron seis pacientes (tres hombres y tres mujeres), entre los 20 y 43 años de edad, programados para cirugía de urgencia y electiva en el Hospital Civil de Guadalajara.

Fueron incluidos en esta investigación aquellos pacientes cuya condición ameritara a juicio de los cirujanos, ser intervenido de urgencia. Además se incluyeron a dos pacientes para cirugía electiva ASA I-II. Los pacientes de Urgencia (4) fueron divididos en dos grupos (cuadro II); Grupo 1-UH, el cual incluyó dos pacientes sometidos a laparotomía exploradora por abdomen agudo, bajo anestesia con halotano, óxido nitroso/oxígeno. Grupo 2-UE, dos pacientes, uno de ellos (politraumatizado) sometido a toracotomía, y el otro a laparotomía exploradora por embarazo extrauterino roto, ambos bajo anestesia con enflurano, óxido nitroso/oxígeno, y el Grupo 3 subdividido en 3-EH, un paciente sometido a cirugía electiva (laparotomía ginecológica) bajo halotano, óxido nitroso/oxígeno, y el Sub-grupo 3-EE, un paciente electivo (litiasis renal) al que se le practicó pielolitotomía bajo anestesia con enflurano, óxido nitroso/oxígeno.

La medicación pre-anestésica consistió de: atropina 0.5 mg. y diazepam 100 mcg/kg. La inducción de la anestesia se realizó con tiopental 4 mg/kg y succinilcolina 1 mg/kg.

Las concentraciones de halotano, enflurano, óxido nitroso/oxígeno, se administraron de acuerdo a las condiciones del paciente.

En ninguno de los pacientes se administraron narcó-

tics durante la anestesia. Para la relajación muscular, se utilizó pancuronio 60-100 mcg/kg. A todos los pacientes se les practicó intubación endotraqueal y se mantuvieron con ventilación controlada.

Fueron excluidos de este estudio, todos aquellos pacientes en edad pediátrica (menores de 15 años), así como aquellos que tuvieron antecedentes de diabetes mellitus, tratamiento con esteroides, anti/hipertensivos y administración crónica de narcóticos. Además se excluyeron del estudio a todos aquellos pacientes cuya condición contraindicara la administración de anestésicos halogenados.

El monitoreo de los pacientes fue realizado preoperatoriamente con toma indirecta de la presión media, diastólica y sistólica por medio del Dinamap, ECG, volumen urinario, pérdida sanguínea, reposición de líquidos y sangre de todos los pacientes.

Las muestras sanguíneas fueron recolectadas de cada uno de los pacientes, 10 minutos previos a la inducción de la anestesia (basal), a los treinta minutos después de iniciada la cirugía de la piel (30') y a los treinta minutos después de "cerrar" la concentración anestésica (post-operatoria).

Las muestras fueron recolectadas en tubos de borosilicato con 7.2 mg. de E.D.T.A. como anticoagulante por 5 ml. de sangre, centrifugándose inmediatamente a 2500 revoluciones por minuto, el plasma fue separado y congelado a -20°C hasta su procesamiento.

Este método consiste en dos procedimientos; primeramente involucra una extracción de la Beta-endorfina a partir del plasma utilizando partículas de absorción específica. Y posteriormente, la determinación de la concentración por radioinmunoanálisis. Los reactivos utilizados fueron proporcionados por la casa Inmuno Nuclear Corp.

Se utilizó una columna para NSB, O, y curva de standards con las siguientes concentraciones: 4.5, 8.6, 28, 50 y 100, y un control de calidad con rango de 19-37 y promedio de 28; los cinco standards sintéticos de beta-endorfinas son de 5-80 picomoles/lit. También fue

CUADRO II
DESCRIPCION DE PACIENTES

No.	Grupo	Diagnóstico	Cirugía	Edad	Sexo
1	1-UH	H.P.P.A.F.	Laparotomía exploradora	20	F
2	1-UH	Obstrucción intestinal	Laparotomía exploradora	43	M
3	2-UE	Politraumatizado	Toracotomía	24	M
4	2-UE	Embarazo extrauterino roto	Laparotomía	33	F
5	3-EH	Miomatosis uterina	Histerectomía abdominal	38	F
6	3-EE	Litiasis renal	Pielolitotomía	24	M

utilizada una columna por cada muestra de los pacientes. Primeramente se agregaron 500 microlitros de sefara plasmática acoplada anti-beta-endorfina, permitiendo drenar las columnas, posteriormente fueron cerradas del fondo y se agregó 1 ml. de cada standard, plasma control y muestra de los pacientes cerrándose la parte superior, las columnas fueron colocadas en un rotor a 5°C para agitación de fondo a fondo durante cuatro horas. Después se drenó el plasma y se hicieron tres lavados con 1 ml. de solución salina al 0.85% permitiendo con ésto que bajaran todas las partículas de sefara al fondo. Después se agregaron 250 microlitros de HCL 0.25N a cada columna, previamente se identificaron los tubos para recibir el volumen a partir del HCL, dejando reposar un minuto repitiéndose este procedimiento dos veces, en este paso se obtuvo el volumen final de la extracción correspondiente a las beta-endorfinas.

Primeramente se reconstituyeron los reactivos liofilizados. A partir de este paso, el método se desarrolló en baño de hielo.

Todas las determinaciones fueron trabajadas por duplicado. Se añadieron 200 microlitros de la extracción de beta-endorfinas y 100 microlitros de amortiguador neutralizante (BSA borato 1% con merthiolate como preservativo), más 100 de anti-beta-endorfina de conejo, excepto a los tubos de unión no específica NSB. Utilizándose vortex, fueron agitados e incubados 24 horas a 5°C. posteriormente se agregaron 100 microlitros de endorfina humana marcada con 125 I, incluyendo dos tubos para cuentas totales, fueron agitados con vortex nuevamente e incubados por 24 horas a 5°C, después se agregaron 500 microlitros de complejo precipitante (suero de conejo normal pre-precipitado con suero de carnero anti-conejo y polietilenglicol), se agitaron e incubaron a 5°C durante 25 minutos. Inmediatamente después todos los tubos se centrifugaron a 2500 RPM en centrifuga refrigerada durante 20 minutos.

Los tubos fueron decantados dejándose dos minutos sobre papel absorbente.

Utilizando un contador de centelleo gamma se contó el precipitado de cada tubo durante un minuto.

El porcentaje de unión fue obtenido mediante la fórmula:

$$B/Bo (\%) = \frac{CPM \text{ STD o problema} - CPM \text{ de NSB}}{CPM \text{ STD O} - CPM \text{ DE NSB}} \times 100$$

Utilizando papel semilogarítmico se colocó B/BO para los standards de beta-endorfina (abscisa vertical) contra concentración (abscisa horizontal) se trazó la mejor línea recta a través de los puntos y se interpolaron los niveles de beta-endorfina en las muestras desconocidas a partir de la recta.

RESULTADOS

Variaciones considerables ocurrieron en la concentración de beta-endorfina plasmáticas en los tres grupos de pacientes (cuadro II).

Un incremento no significativo en la concentración promedio de beta-endorfinas se encontró para el grupo de pacientes anestesiados con halotano tanto de urgencia como electivos cuando cada una de las determinaciones se compararon entre sí. De manera opuesta, ocurrió para el grupo de pacientes anestesiados con enflurano en los dos tipos de cirugía, en donde hubo una disminución ($p < 0.05$) en la concentración de beta-endorfinas (cuadro III y IV). La figura 1, muestra las diferencias en los niveles promedio de beta-endorfina de acuerdo al tipo de anestésico, observándose una elevación en la concentración de beta-endorfinas para el grupo de pacientes anestesiados con halotano partiendo de la toma basal hasta la toma post-op. De manera notable, se observa además, la disminución significativa en los niveles promedio de beta-endorfina para el grupo de pacientes anestesiados con enflurano cuando se comparan las tres tomas.

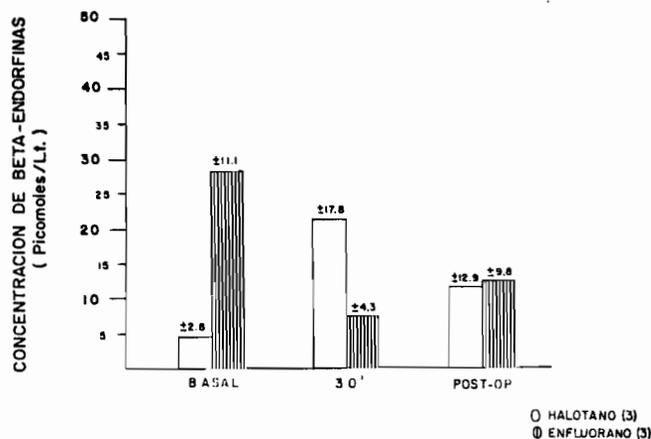
Con respecto al tipo de cirugía (urgencia o electiva),

CUADRO III
NIVELES DE BETA-END. (PICOMOLES/LT.)

Paciente	Anestésico	Basal	30'	Post-op.
1	Halotano (U)	1.49	6.37	0.70
2	Halotano (U)	7.12	40.92	25.76
3	Enflurano (U)	16.08	11.34	5.29
4	Enflurano (U)	37.59	8.02	23.48
5	Halotano (E)	4.96	16.09	7.89
6	Enflurano (E)	31.56	2.64	7.91

Anestesiología/H.C.G.-U. de G.

NIVELES PROMEDIO DE BETA-END. (D.E.)



ANESTESIOLOGIA H.C.G.-U. de G.

Figura 1.

la concentración de beta-endorfinas basal, fue mayor de manera no significativa para la cirugía electiva comparada con la cirugía de urgencia (figura 2) mientras que el promedio de beta-endorfina a los treinta minutos y en el post-op. disminuyó de manera no significativa para la cirugía electiva. Las diferencias de los niveles promedio de beta-endorfina (D.E.) basal comparada con 30 minutos y basal comparada con postoperatorio no fueron significativas (figura 2). La figura 1 muestra la elevación no significativa en la concentración promedio de beta-endorfinas desde la toma basal hasta los 30 minutos para el halotano, así como la disminución significativa ($p < 0.05$) de beta-endorfinas en estas mismas determinaciones para el enflurano. La correlación beta-endorfinas/glucosa y beta-endorfinas/presión arterial media, no fue significativa (figuras 3 y 4).

DISCUSION

Los efectos de la administración de péptidos opioides en el sistema nervioso central varía si el sujeto se encuentra conciente o despierto. Lang y col. sugieren que la anestesia tiene un efecto específico para inhibir los receptores Mu, mientras que los receptores Delta no son inhibidos por los anestésicos.

Se supone que el diencefalo es deprimido por los anestésicos y debido a que algunos sitios diencefálicos-

CUADRO IV
NIVELES PROMEDIO DE BETA-END. (PICOMOLES/LT.)

	Basal		30'		Post-Op.	
	U	E	U	E	U	E
Halotano	4.30	4.36	23.64	16.09	13.23	7.89
Enflurano	26.83	31.56	9.68	2.64	14.38	7.91

Anestesiología H.C.G.-u. de G.

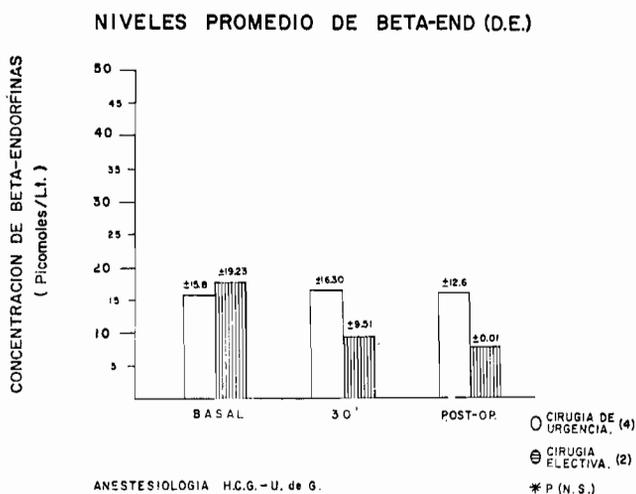


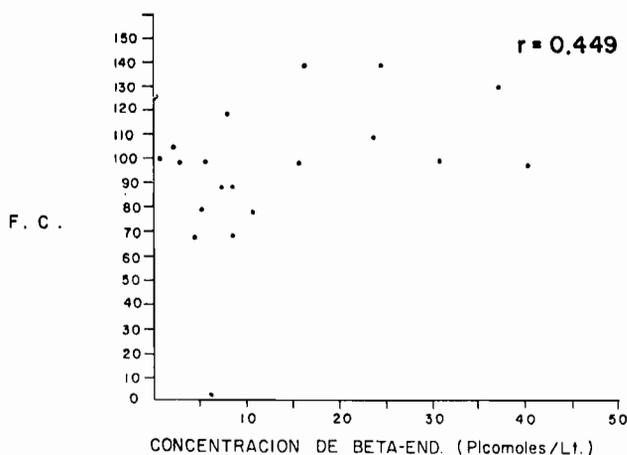
Figura 2.

hipotalámicos pudieran ser responsables de las respuestas presoras opioides, su inhibición por los anestésicos puede disminuir el tono simpático y así facilitar la predominancia de acciones parasimpáticas.¹

En general, se ha observado que los anestésicos deprimen la respuesta presora a opioides inyectados y aumentan sus efectos depresores.¹

Los efectos que sobre los sistemas opioides tiene el halotano y el fentanyl, han sido reportados para pacientes sometidos a cirugía de corazón. En los pacientes sometidos a anestesia con halotano, los niveles de beta-endorfinas se encontraron más elevados que en los pacientes tratados con fentanyl, lo que sugiere que estos últimos tuvieron una reducción de su respuesta al stress

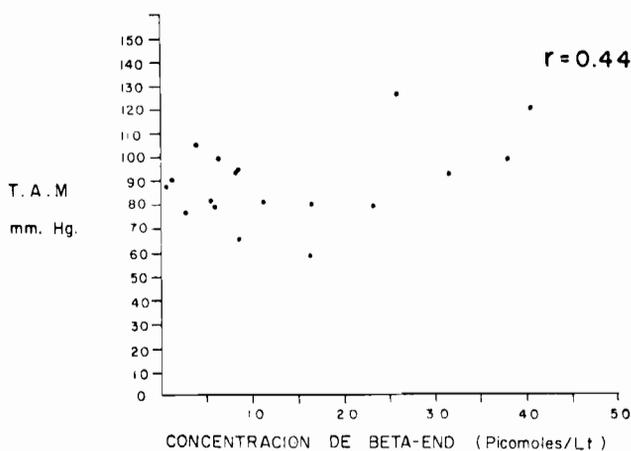
CORRELACION BETA-END. FRECUENCIA CARDIACA



ANESTESIOLOGIA H.C.G./U. de G.

Figura 3.

CORRELACION BETA-END. TENSION ARTERIAL MEDIA



ANESTESIOLOGIA H.C.G./U. de G.

Figura 4.

corporal por la administración exógena de fentanyl, reflejada por los menores niveles de beta-endorfinas.⁷

Los mismos efectos y aumentos en los niveles de beta-endorfina han sido reportados en mujeres bajo histerectomía abdominal con halotano, óxido nitroso/oxígeno.

Nuestros resultados están de acuerdo con los estudios antes mencionados, pero solo para un tipo de anestésico (halotano) ya que aunque no fue significativa la elevación de las beta-endorfinas, fueron semejantes los niveles tanto para pacientes de urgencia como los electivos.

Por otra parte, Dubois y cols.⁸ encontraron que la inducción de la anestesia general no alteró significativamente los niveles de beta-endorfina plasmáticas, no descartando un posible rol de las beta-endorfinas cerebrales circulantes en el plasma, que pudieran relacionarse con los efectos anestésicos. Al igual que otros factores, ellos también encontraron que el stress quirúrgico activa el sistema de las endorfinas.

Incrementos en las beta-endorfinas han sido encontrados en animales sujetos a una variedad de estímulos dolorosos.⁹ Estos estudios han sido conocidos como analgesia inducida por stress.

La explicación al incremento en las beta-endorfinas en los estudios antes mencionados parece originarse de la hipófisis, así como de otras fuentes periféricas tales como el páncreas.⁸ Sin embargo, Subiaya y cols. observaron una falla para mostrar activación de las beta-endorfinas durante la anestesia general y el stress quirúrgico. Una posible explicación es que ellos utilizaron en la medicación pre-anestésica, morfina, así como para el mantenimiento de la misma.¹⁰

En el grupo de pacientes tratados con fentanyl para la cirugía cardiaca, Randall y cols. encontraron que el narcótico pudiera tener un efecto de reducción a la percepción del dolor producida por la saturación de receptores opioides por dosis clínicamente efectivas, o pudiera un mecanismo directo de "feedback" opioide-endorfinas.⁷

No se ha reportado que pueda tener un efecto de reducción en las beta-endorfinas plasmáticas, estos hallazgos fueron encontrados en nuestros pacientes tanto de cirugía electiva como de urgencia, a pesar de que el stress quirúrgico y el óxido nitroso son conocidos activadores de las beta-endorfinas. Thomas y cols.¹¹ administraron óxido nitroso/oxígeno 50%, durante la labor de parto, y encontraron se asociaba a una elevación en las beta-endorfinas dentro del torrente sanguíneo. Por otra parte, Gillman y cols. mostraron que este tipo de analgesia pudiera antagonizarse por la administración de naloxona.

Sin embargo, nuestros resultados muestran que no se produce activación de las beta-endorfinas durante la anestesia general y el stress quirúrgico en los pacientes sometidos a anestesia con enflorano.

Parece como si el grupo de pacientes anestesiados con halotano no estuviera protegido de la respuesta al stress comparado con el grupo de enflorano, reflejado por una disminución significativa en la concentración de beta-endorfinas.

La elevación en la concentración de beta-endorfinas como respuesta corporal al stress se correlacionó con una elevación en la presión arterial y en la frecuencia cardiaca, sugiriendo un posible rol interactuante con las catecolaminas.

Nuestros datos sugieren una probable "inhibición" en la relación entre el eje hipotalámico-pituitario-adrenal y el sistema beta-endorfinas en respuesta al stress quirúrgico agudo, con la anestesia con enflorano.

Una mayor investigación, con una población más numerosa y enfocada hacia la anestesia general con enflorano y el sistema beta-endorfinas, aportará una información más amplia para comprender mejor el sistema beta-endorfinas. Por otro lado el halotano, debido a su efecto ya conocido como depresor cardiovascular no parece ser el anestésico adecuado para el manejo de pacientes sometidos a cirugía de urgencia, ya que compromete más el ajuste entre sistema cardiovascular y la respuesta beta-endorfina durante el stress quirúrgico.

REFERENCIAS

- HOLADAY W. *Cardiovascular effects of endogenous opiate systems.* Ann Rev Pharmacol Toxicol 1983; 23:41-94.
- HUGHES J, SMITH T W. *Identification of two related pentapeptides from the brain with potent agonist activity.* Nature 1975; 258: 577.
- MON DURG. *Caractéristiques Neurochimiques peptides opiacés.* La Presse Médicale. 1986; 15:475-78.
- AKIL H. *Endogenous opioids biology and function.* Ann Rev Neurosci 1984; 7:223-255.
- BLOM E. *The endorphins. A growing family of pharmacologically pertinent peptides.* Ann Rev Pharmacol Toxicol 1983; 23:151-70.
- LEWIS R V. *Biosynthesis of the enkephalins and enkephalin-containing polypeptides.* Ann Rev Pharmacol Toxicol 1983; 23:353-372.
- CORK R C. *Effects of halothane and fentanyl anesthesia on plasma beta-endorphin immunoreactivity during cardiac surgery.* Anesth Analog 1985; 64:677-680.
- DUBOIS M, PICKAR DAVID. *Surgical Stress in humans in accompanied by an increase in plasma beta-endorphin immunoreactivity.* Life Scie 1981; 29:1249-1254.
- ROSSIER J. *Foot-shock induced stress increases beta-endorphin level in blood but not brain.* Nature 1977; 270:618-620.

10. SUBAIA C. *General anesthesia and surgical stress do not alter plasma beta-endorphin immunoreactivity.* Anesth Analg 1983; 62: 287.
11. THOMAS T A. *Fletcher. Influence of medication, pain and progress in labour on plasma beta-endorphin-like immunoreactivity* Br J Anaesth 1982; 54:401.