

## NIVELES SANGUÍNEOS DE ANESTÉSICOS HALOGENADOS EN PACIENTES ANESTESIADOS CON SISTEMAS CIRCULARES SEMICERRADO Y CERRADO

\*FÉLIX FILIBERTO CONSUEGRA-HUERTA

\*MARIO VILLAREJO-DÍAZ

\*JUANA MUÑOZ-LÓPEZ

\*\*PERLA ALTAMIRANO-BUSTAMANTE

\*\*MA. DEL SOCORRO GUEDEA-BACA

\*\*\*ALICIA GRAEF-SÁNCHEZ

\*\*\*\*SANDOTH VÁZQUEZ-ALCÁNTARA

\*\*\*\*\*LUIS PÉREZ-TAMAYO

### RESUMEN

Se determinaron los niveles plasmáticos de gammaglutamiltranspeptidasa (GGTP) y cortisol mediante radioinmunoanálisis en 30 pacientes randomizados en tres grupos A (halotano), Grupo B (enflurano) y Grupo C (Isoflurano) de 10 pacientes cada uno, 5 pacientes de cada grupo recibió anestesia general inhalatoria con circuito circular semicerrado y  $O_2$  al 100%, otros 5 pacientes de cada grupo se administró anestesia cuantitativa en circuito cerrado, con flujos de  $O_2$  equivalentes al consumo metabólico.

No hubo cambios significativos en ninguna de las dos enzimas, sin embargo, se observó una disminución significativa de GGTP en los pacientes manejados con halotano en circuito cerrado. Así mismo, respecto al cortisol se encontró una disminución significativa en pacientes manejados con halotano en circuito cerrado.

Palabras claves: Farmacocinética y farmacodinamia de anestésicos inhalatorios.

Anestésicos inhalatorios: Farmacocinética, farmacodinámica, cortisol, gammaglutamil transpeptidasa.

### SUMMARY

A group of thirty patients underwent general surgery was studied in order to evaluate the effect halothano, enflurane and isoflurane in closed and semiclosed circuits on the plasma levels of cortisol and gamma glutamyltranspeptidase.

A lower level of gamma glutamyltranspeptidase was found in the halothane group with closed circuit; on the other hand, the cortisol levels decreased significantly in that same group.

Key words: Inhalatory anesthetics: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, cortisol, Gammaglutamyltranspeptidase.

La anestesia general inhalatoria tiene como objetivo fundamental la administración de gases o vapores anestésicos, con la finalidad de saturar el cerebro con concentraciones moleculares suficientes para abolir los

reflejos, producir analgesia y provocar inconciencia en los pacientes. Sin embargo, varios factores pueden influenciar este proceso como son: administración adecuada de gases anestésicos desde el vaporizador, las caracte-

\*Médico Anestesiólogo.

\*\*Químico Medicina Nuclear.

\*\*\*Médico Jefe Medicina Nuclear.

\*\*\*\*Médico Jefe Laboratorio Central.

\*\*\*\*\*Médico Jefe de Anestesiología.

Trabajo elaborado en el Departamento de Anestesiología. Hospital de Especialidades del Centro Médico "La Raza", I.M.S.S.

Trabajo recibido: 15 de febrero de 1985. Aceptado: 15 de agosto de 1988.

Sobretiros: Félix F. Consuegra. Depto. Anestesiología. H. Especialidades CM La Raza, Vallejo y Jacarandas.

rísticas fisicoquímicas del anestésico utilizado, la ventilación alveolar, gasto cardíaco, el flujo sanguíneo tisular, entre otros factores, antes de que el tejido neuronal sea anestesiado (saturado).<sup>1,4</sup>

Por otro lado, la anestesia actual plantea la necesidad de reducir costos en relación al consumo de anestésico. Parte de este objetivo se obtiene mediante la denominada "anestesia general balanceada" en donde se combinan anestésicos inhalatorios, analgésicos narcóticos, relajantes musculares, tranquilizantes, etc.

Otra alternativa que ofrece mayores posibilidades de ahorro, es la utilización de circuito cerrado empleando flujos bajos. Sin embargo, la "anestesia cuantitativa" por inyección directa del anestésico en la línea espiratoria constituye una reducción más significativa del anestésico y por otro lado, reduce en forma importante el riesgo de contaminación en quirófanos.

Si el anestésico es vaporizado e inyectado en forma líquida dentro del tubo espiratorio del circuito, la cantidad de vapor que se produce puede ser calculada una vez que se conoce la captación del mismo durante el primer minuto y esta cantidad se divide por la raíz cuadrada del tiempo.<sup>5,6</sup>

La concentración alveolar mínima (CAM) es la  $DE_{50}$ , en la cual el 50% de los pacientes reaccionan al estímulo quirúrgico; con base en esto se ha aceptado que 1.3 CAM, se aproxima a la  $DE_{95}$ , lo que contrasta con la "CAM al despertar" caracterizada porque los pacientes responden inicialmente al estímulo verbal (0.5 CAM para todos los agentes anestésicos).

Se ha calculado la cantidad captada al primer minuto para varios agentes anestésicos (ver cuadro I) conociendo la CAM requerida para producir anestesia (1.2 CAM), el coeficiente de solubilidad sangre/gas y el gasto cardíaco en una persona de 70 kgs.

Probablemente, el método cuantitativo por inyección directa, sea más preciso; el propuesto por Lowe y Ernest establece una dosis calculada llamada "Dosis Unitaria" (DU), multiplicando la concentración arterial por 2 y por el gasto cardíaco alveolar deseada de acuerdo a la siguiente fórmula:<sup>7</sup>

$$\begin{aligned} \text{Dosis Unitaria} &= 2 \text{ CA } Q \\ &= 2f \text{ CAM } \times B/G \times Q \text{ CA.} \end{aligned}$$

CUADRO I  
AGENTES ANESTESICOS Y COEFICIENTES DE SOLUBILIDAD

	Sangre gas	Aceite gas	CAM%
Metoxifluorano	12.0	970	0.16
Halotano	2.4	224	0.76
Isoflurano	1.41	98	1.1
Enflurano	1.78	98	1.6
Oxido nitroso	0.47	1.4	101.1

Entrega arterial por minuto (CaQ)

Dosis unitaria, donde:

f = Fracción de CAM deseado

CAM = concentración Alveolar Mínima

CA = Concentración Alveolar

Ca = Concentración Arterial

B/G = Coeficiente de partición sangre/gas

Q = Gasto cardíaco (2 kg.  $3/4$  en dl/min.)

Se ha calculado y confirmado clínicamente que la dosis unitaria puede ser administrada con cierta flexibilidad, sin embargo, se han determinado las cantidades de líquido anestésico requeridas para los siguientes anestésicos tratándose de un sujeto de 70 kg. de peso corporal se indica a continuación:

Halotano	0.6 ml.
Enflurano	1.0 ml.
Isoflurano	1.5 ml.

La dosis unitaria debe ser ajustada de acuerdo con la respuesta clínica del paciente. Durante el mantenimiento de la anestesia, se utilizó únicamente oxígeno como diluyente. Los tiempos de inyección se indican en el cuadro II.

Se sabe que la exposición a los anestésicos inhalatorios puede inducir fenómenos hepatotóxicos en animales y en humanos. Existe una evidencia bien demostrada de disfunción hepática después de la anestesia con halotano. Se ha desarrollado test para determinar el riesgo de susceptibilidad de presentar daño hepático después de anestesia con halotano. Uno de ellos es la determinación de enzimas específicas que se elevan durante o después de la exposición al halotano. La gammaglutamiltranspeptidasa, es una enzima más específica para determinar lesión hepática que la fosfatasa alcalina.<sup>8,9</sup>

Por otro lado, el cortisol resulta un buen indicador de stress durante la cirugía, por lo que consideramos de interés valorar la gammaglutamiltranspeptidasa y cortisol en pacientes sometidos a cirugía mayor bajo anestesia general inhalatoria con circuito cerrado y circuito circular semicerrado.<sup>10</sup>

CUADRO II

Dosis No.	Intervalo	Tiempo real
1	0	0 Minutos
2	1	1 Minuto
3	3	4 Minutos
4	5	9 Minutos
5	7	16 Minutos
6	9	25 Minutos
7	11	36 Minutos
8	13	49 Minutos
Etc.		Etc.

## MATERIAL Y METODO

El presente trabajo se llevó a cabo en el Hospital de Especialidades del Centro Médico "La Raza". Se integraron al estudio un total de 30 pacientes sometidos a cirugía electiva y de urgencia en tres grupos: El grupo A se utilizó halotano, en el Grupo B Enflurano, y en el Grupo C Isoflurano. Se incluyeron en forma aleatoria 10 pacientes en cada grupo. A 5 pacientes de cada grupo se administró anestesia general inhalatoria mediante circuito circular semicerrado y a otros 5 pacientes de cada grupo se les administró anestesia mediante circuito cerrado utilizando la llamada técnica cuantitativa.

No se empleó  $N_2O$ , ni narcóticos en ningún caso y en todos se utilizó oxígeno al 100% en el circuito semicerrado. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con antecedentes de anestésicos previos de un año a la fecha del estudio, los que tenían antecedentes de hepatitis de cualquier etiología y los que fueron transfundidos con sangre o derivados de 6 meses antes a la fecha del estudio, así como, a los que requirieron transfusión durante la cirugía.

La medicación preanestésica consistió en atropina 10 mcgs x kg iv. y diazepam 100 mcg x kg iv.

A los pacientes se les administró 5 minutos antes a la inducción, lidocaína al 1% (1 mg. x kg. iv.) y a continuación se realizó inducción con etomidato (200 a 300 mcg. x kg. iv.) La relajación muscular se realizó con succinilcolina (1 mg. x kg. iv.) para facilitar la intubación orotraqueal, la relajación transanestésica fue con bromuro de pancuronio a razón de 40 a 50 mcg. x kg. de peso. En el mantenimiento en los pacientes que se manejaron con circuito circular semicerrado, se realizó exclusivamente con los anestésicos inhalatorios antes mencionados y oxígeno al 100%; empleándose vaporizadores Fluotec, Enfluratec y Fortec tipo Mark 3.

En los 5 pacientes de cada grupo que se administró anestesia con circuito circular cerrado se utilizó un absorbedor de bióxido de carbono, con flujos de oxígeno equivalentes al consumo metabólico (siempre menores de 400 ml/min.), mediante la denominada técnica cuantitativa.

Se inyectó el anestésico correspondiente (halotano, enflurano e isoflurano), en la línea espiratoria a la cual se le adaptó una pequeña válvula diseñada para tal efecto con una llave de tres vías para inyecciones múltiples. El anestésico se inyectó a intervalos que corresponden al cuadrado de la dosis.<sup>11</sup>

La monitorización se llevó a cabo con cardioscopio tipo "Forescope", esfigmomanómetro, baumanómetro y estetoscopio esofágico, se registraron la TA, FC y FR.

Para la toma de muestras sanguíneas se utilizaron tubos "Vacutainer", cerrados al vacío, con tapón rojo, el cual viene recubierto en su cara interna con una fina

capa de glicerina, para favorecer el sellado. Los tubos miden 10 x 1.3 cms. Se tomó una muestra de 5 cc de sangre en el preanestésico, transanestésico y postanestésico, y se procedió a congelarlas a una temperatura de 3°C, para determinar posteriormente cortisol y gammaglutamiltranspeptidasa mediante radio inmunoanálisis.

La base de esta técnica parte del cálculo del número de Brody, el cual se obtiene elevando el peso en kilogramos del paciente, a la tercera potencia y posteriormente obteniendo la raíz cuadrada. EL cálculo de la dosis unitaria de anestésico se base en una fórmula que toma en cuenta el MAC del anestésico empleado, el coeficiente de solubilidad sangre/gas, el gasto cardíaco por 1.3 que corresponde a la concentración alveolar mínima.

$(2 \times 1.3 \text{ MAC} \times \text{Coef. Sol. Sangre/gas} \times \text{G.C. en dl/min.})$

Para comparación entre los grupos, empleamos un análisis de varianza tanto en los casos con circuito cerrado como en aquellos con circuito semicerrado. Los datos correspondientes a los niveles de cortisol y gammaglutamiltranspeptidasa se procesaron mediante un análisis de varianza lineal.

## RESULTADOS

Los pacientes estudiados se sometieron a cirugía mayor electiva y de urgencia. Los datos correspondientes sexo, edad, peso, tipo de cirugía, tiempo quirúrgico y anestésico se muestran en el cuadro III. La estadística se realizó con la "T" de Students, se observó un descenso no significativo en relación al valor control (preinducción) en los niveles plasmáticos de gammaglutamiltranspeptidasa (GGTP) en todos los pacientes. Sin embargo, cuando se comparó el grupo de pacientes manejados con halotano se encontró una disminución significativa de GGTP en el grupo de pacientes manejados con circuito cerrado. Estos datos se muestran en los cuadros III, IV y V.

Con respecto al cortisol plasmático se encontró una

CUADRO III

HALOTANO	(GGTP)	S.C.C. (n = 5)	
Rango	Control	Trans	Post
X	30.0	28.0	26.0
S	11.0	11.0	14.0
P		> 0.05	> 0.05
HALOTANO	(GGTP)	S.S.C. (n = 5)	
Rango	Control	Trans	Post
X	57.0	47.0	41.0
S	63.0	56.0	53.0
P		> 0.05	< 0.05
P < 0.05		P > 0.05	

disminución significativa en los pacientes manejados con halotano en circuito cerrado vs los manejados con circuito semicerrado. No hubo cambios significativos en los pacientes manejados con enflurano e isoflurano, sin embargo, el descenso de cortisol fue menor en aquellos manejados con isoflurano. Estos resultados se muestran en los cuadros VI, VII y VIII.

### DISCUSION

La hepatitis inexplicable después de anestesia con halotano probablemente se deba a dos entidades diferentes. La denominada tipo I o "moderada" y otra "severa" o tipo II. La de tipo II conduce a falla hepática con características de hipersensibilidad y susceptibilidad constitucional familiar. La de tipo I es transitoria y subclínica y puede ser más común. Sin embargo, las prue-

CUADRO IV

Enflurano (GGTP)	S.C.C. (n = 5)		
Rango	Control	Trans	Post
X	47.0	47.0	48.0
S	48.0	45.0	42.0
P		> 0.05	> 0.05
P < 0.05	P < 0.05		
Enflurano (GGTP)	S.S.C. (n = 5)		
Rango	Control	Trans	Post
X	31.0	28.0	28.0
S	27.0	23.0	25.0
P		> 0.05	> 0.05

CUADRO V

Isoflurano (GGTP)	S.C.C. (n = 5)		
Rango	Control	Trans	Post
X	37.0	34.0	29.0
S	46.0	45.0	34.0
P		> 0.05	> 0.05
NS			
Isoflurano (GGTP)	S.S.C. (n = 5)		
Rango	Control	Trans	Post
X	23.0	20.0	19.0
S	11.0	7.0	6.0
P		> 0.05	> 0.05

NS

bas bioquímicas convencionales de la función hepática empleadas para determinar el daño hepático inducido por halotano en el postoperatorio han conducido a resultados conflictivos.<sup>12</sup> Los modelos de hepatitis inexplicable en animales son complejos y no han proporcionado

CUADRO VI

Halotano cortisol	S.C.C. (n = 5)		
X	13.0	7.0	7.0
S	3.0	1.0	1.0
P		< 0.05	< 0.05
Halotano cortisol Rango	Control	Trans	S.S.C. (n = 5) Post
X	20	14.0	11.0
S	12.0	9.0	8.0
P		> 0.05	< 0.05
P < 0.05	P < 0.05		

CUADRO VII

Enflurano cortisol	S.C.C. (n = 5)		
X	8.0	5.0	5.0
S	2.0	1.0	1.0
P		> 0.05	> 0.05
Enflurano CORTISOL Rango	Control	Trans	S.S.C. (n = 5) Post
X	10.0	6.0	5.0
S	4.0	2.0	2.0
P		< 0.05	< 0.05
P > 0.05	P > 0.05		

CUADRO VIII

Isoflurano cortisol	S.C.C. (n = 5)		
Rango	Control	Trans	Post
X	11.0	8.0	7.0
S	5.0	6.0	5.0
P		> 0.05	> 0.05
Isoflurano cortisol Rango	Control	Trans	S.S.C. (n = 5) Post
X	14.0	9.0	8.0
S	4.0	5.0	5.0
P		> 0.05	< 0.05
P < 0.05	P < 0.05		

do evidencia para aclarar el mecanismo de este fenómeno. Se ha comunicado que la determinación de GGTP y de glutathion-S-transferasa, ofrecen mayor confiabilidad para determinar cierto grado de disfunción hepática post-halotano.

En nuestro estudio no encontramos un aumento en la actividad de la GGTP en ninguno de los pacientes independientemente del agente anestésico empleado (halotano, enflurano e isoflurano).

Lauren G.A. y colaboradores encontraron un aumento en los niveles plasmáticos de glutathion-S-transferasa en los pacientes que recibieron anestesia con halotano pero no en los que manejaron con isoflurano. Ellos emplearon en todos sus casos la técnica de circuito circular semicerrado. Nosotros encontramos en todos los grupos (halotano, enflurano e isoflurano) una disminución no significativa en los niveles de GGTP tanto en los casos que utilizaron circuito cerrado mediante técnica cuantitativa como en los que manejamos con circuito circular semicerrado. Observamos una disminución significativa en el grupo halotano (anestesia cuantitativa) vs halotano (técnica semicerrada), sin embargo, en nuestro estudio no determinamos los niveles de GGTP después de una hora al término de la anestesia en ningún caso por lo que no podemos descartar la posibilidad de que aumenten o continúen sin cambio los niveles de GGTP.

Por otro lado, Angeles Mar y colaboradores,<sup>13</sup> reportaron un aumento significativo de la GGTP una hora y a las 24 hrs. después de la anestesia en 10 pacientes sometidos a anestesia con halotano. Ellos no encontraron alteraciones en la GGTP en los pacientes que manejaron con enflurano.

Jansen y colaboradores,<sup>14</sup> emplearon en su estudio a 71 pacientes y encontraron un aumento significativo en los niveles de glutathion-S-transferasa a la primera y a la tercera hora después de la anestesia con halotano; ellos sugieren que la GST puede brindar una prueba de "índice de toxicidad" hepática y puede orientar a cerca del empleo del halotano, en pacientes adultos. Consideramos que se requieren estudios con mayor número de pacientes que el que nosotros estudiamos para tener datos más representativos de la función hepática bajo los efectos de halotano, enflurano e isoflurano, tanto en anestesia cuantitativa como con otras técnicas empleadas en anestesia.

En nuestro estudio no observamos cambios a nivel del cortisol plasmático, sin embargo, diversos trabajos<sup>15</sup> han informado de elevaciones en los niveles de cortisol asociados con la magnitud del stress quirúrgico. Se conoce bien el papel que juega la respuesta-neuroendócrina en relación con el trauma anestésico-quirúrgico. Nosotros no encontramos correlación entre la GGTP y los niveles de cortisol en ninguno de los grupos de pacientes estudiados.

## REFERENCIAS

1. ALDRETE J A. Factores que afectan la concentración del anestésico vaporizado en marmitas de cobre. *Rev Mex Anest* 1970; 6:39-40.
2. ROBSON G, CULLEN W. Halothane in closed circuit anesthesia. *Anesthesiology* 1959; 32:220-251.
3. ALDRATE J A, LOWE J H. *Low flow and closed system anesthesia*. Grune-Stratton New York 1979; 1:28-34.
4. EGER E J. *Anesthetic uptake and action*. Williams-Wilkins Baltimore 1974; 19-64.
5. LIN C Y. Assessment of vaporizer performance in low flow and closed circuit anesthesia. *Anesth Analg* 1980; 59:354-366.
6. ANGELES M. Evaluación de la función hepática durante la anestesia general con halotano y enflurano en relación con el stress quirúrgico. *Rev Mex Anest* 1986; 8:27-34.
7. BUSHMAN J A, EIDERBY D H. Closed circuit anesthesia a new approach. *Brit J Anesth* 1977; 49:575-586.
8. LOWE H J, ERNEST E A. *The quantitative practice of anesthesia use of closed circuit*. 1981; 1:3-162.
9. DE LILLE F R. Contaminación ambiental en la sala de operaciones y sus consecuencias para el Anestesiólogo y personal que labora en ellos. *Rev Mex Anest* 1986; 8:121-124.
10. LAMBERTY J M. Wilson Induction of anesthesia with isoflurane. *Brit J Anesth* 1987; 59:1214-1228.
11. LUAREN G. Hepatic glutathione s-transferase, release after halothane anaesthesia. *Lancet* 1987; 771-772.
12. STRUNIN L. Postoperative hepatic dysfunction in. *Major problems in anesthesia*. W B Saunders 1977; 5:81-144.
13. KATSKIN G, KIMBERG D V. Recurrent hepatitis attributable to halothane sensitization in an anesthetist. *New Engl J Med* 1969; 280: 515-819.
14. MAZZE R I. The health of operating room personnel. *Anesthesiology* 1985; 62:226-228.
15. CUOTO D A, SILVA J M, TUBINO P J. Closed circuit anesthesia in infants and children. *Anesth Analg* 1984; 63:755-769.