

Analgésicos y respuesta neuroendocrina en cirugía cardíaca: II Respuesta médulo-suprarrenal

*El Busto Osacar, J. J.; Torán, Monserrat I; González Esparza L;
Pérez Reiner R.; Arroyo Carreras J. J.*

R E S U M E N

Se estudia, en 55 pacientes sometidos a cirugía a corazón abierto, los niveles plasmáticos de catecolaminas y excreción urinaria de adrenalina y noradrenalina. Según el analgésico administrado durante la intervención hemos dividido a los enfermos en tres grupos: Grupo A, pacientes anestesiados con Pentazocina; el B con Morfina y el C con Fentanest.

Mediante la determinación de ambas catecolaminas hemos podido comprobar un aumento de la actividad simpática en los tres grupos de pacientes. No obstante durante el período per-operatorio ésta fue menor con Fentanest y mayor con Pentazocina. La acción analgésica más prolongada de la Morfina se manifiesta en el período postoperatorio por una menor eliminación de adrenalina.

Posteriormente hemos estudiado la influencia que sobre el sistema simpático - medulo - suprarrenal posee el Fentathienil, analgésico de reciente adquisición, pudiéndose evidenciar durante la perfusión extracorpórea una eliminación de catecolaminas inferior a la hallada en el grupo de Fentanest.

Los fármacos anestésicos y el stress quirúrgico, condicionan en mayor o menor proporción una hiperactividad del sistema simpático adrenal. El grado de esta respuesta es algunas veces función de la acción directa del propio fármaco sobre el sistema nervioso simpático y otras una consecuencia indirecta de los efectos cardiocirculatorios que provoca su administración.^{1, 6, 12, 19}. No obstante el stress quirúrgico representa generalmente el mayor estímulo para el sistema nervioso vegetativo. Su efecto va a depender del tipo y de la duración del acto quirúrgico^{8, 9, 10, 13, 16, 17}.

La cuantificación de la excreción urinaria de adrenalina y noradrenalina, constituye un excelente método para valorar la actividad simpático adrenal^{21, 22}. Su determinación durante los períodos per y postoperatorio, representa una guía para valorar el grado de stress quirúrgico.

Aunque la determinación plasmática de adrenalina y noradrenalina constituya una mejor estimación de la actividad simpática peroperatoria, la complejidad de los métodos descritos y la gran variabilidad de sus niveles en sangre, exigirían una de-

terminación seriada de muy difícil aplicación clínica.

El objeto de este trabajo es valorar por una parte la actividad simpático-medullosuprarrenal en enfermos sometidos a cirugía a corazón abierto y, por otra, determinar sus modificaciones con el empleo de diferentes analgésicos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudian 55 pacientes adultos, sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea y hemodilución. Todos ellos presentaron defectos valvulares adquiridos.

La inducción anestésica se realizó administrando 3 a 6 mg/Kg. de pentotal sódico y 1 a 1,5 mg/Kg. de succinilcolina. La anestesia se mantuvo con protóxido de nitrógeno y oxígeno al 50 % y d-tubocurarina a razón de 0,26 a 0,37 mg/Kg.

Según el analgésico utilizado se clasificaron los pacientes en tres grupos:

Grupo A: consta de 15 pacientes a los que se administró Pentazocina a razón de 1,83 mg/Kg.

Grupo B: compuesto por 15 enfermos que recibieron 1 mg/Kg. de Morfina.

Grupo C: formado por 25 pacientes a los que se administró Fentanest en dosis de 0,04 mg/Kg.

La determinación de las catecolaminas plasmáticas se realizó al finalizar la perfusión extracorpórea. Para ello se extrajeron 40 ml. de sangre del reservorio de la bomba cardiopulmonar. El método utilizado fue el de Vensalu, basado en la absorción de las catecolaminas sobre óxido de alumina y posterior oxidación con Ferrocianuro potásico a pH 6,5. De este modo, se forma un compuesto fluorescente que se determina con espectrofotómetro frente a una solución patrón y a un blanco de reactivos.

En orina se analizaron Adrenalina y Noradrenalina por el método de Crout similar al

descrito anteriormente. En este caso la oxidación se realiza por el yodo a pH 6,5 y 3,5, lo que permite una valoración diferencial de ambas catecolaminas. Los períodos de estudio fueron: Fin C. E. C.; comprende todo el tiempo que dura la perfusión extracorpórea. Fin intervención; desde el final del período anterior hasta el fin de la operación. 4 primeras horas del postoperatorio y 18 horas siguientes. En 20 pacientes se determinaron ambas catecolaminas el día previo a la intervención.

Las muestras de orina se recogieron mediante sondaje vesical en una bolsa de plástico estéril. Al volumen total de orina se añadieron 15 ml. de CLH, 6 N.

RESULTADOS

Al final de la perfusión extracorpórea se observó un incremento de los valores medios de catecolaminas plasmáticas en los tres grupos de pacientes con relación a los valores normales. Las cifras más altas correspondieron a los pacientes del grupo A y las más bajas al grupo C (Fig. 1).

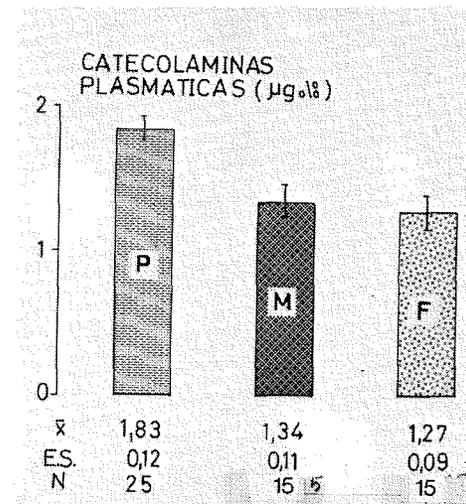


Figura 1.— Valores medios (\bar{x}) y desvíos standard (DS) de las cifras plasmáticas de catecolaminas obtenidas al final de la C.E.C. con Pentazocina (P), Morfina (M) y Fentanest (F).

La eliminación urinaria de adrenalina y noradrenalina fue máxima en los tres grupos de pacientes al finalizar la perfusión extracorpórea para descender luego progresivamente. A las 18 horas del postoperatorio, los valores medios de ambas catecolaminas persisten más elevados que los hallados en 20 enfermos el día anterior a la intervención (NA $27,79 \pm 6,38$ ng/min y A $7,58 \pm 2,27$ ng/min).

Al comparar la eliminación de noradrenalina en los tres grupos de pacientes no se observaron diferencias significativas. No obstante podemos observar en todos los períodos una eliminación superior en el grupo A, con respecto al grupo C (Tabla I).

La excreción urinaria de adrenalina en el grupo A, alcanzó en todos los períodos valores superiores a los otros dos grupos, siendo estas diferencias estadísticas signi-

ficativas al comparar los grupos A y C en los dos primeros períodos ($p < 0,01$ y $p < 0,02$ respectivamente). Al analizar los grupos B y C en los tres primeros períodos, observamos valores más elevados en el grupo B (tabla I).

A las 18 horas del postoperatorio la eliminación de adrenalina fue similar en los grupos A y C. El grupo B presentó los valores más bajos con una $p < 0,02$ respecto al A.

DISCUSIÓN

La elevación de las cifras plasmáticas de catecolaminas durante el acto quirúrgico ha sido descrita por varios autores. El stress, el dolor, el tipo de anestesia y diversas alteraciones hemodinámicas y metabólicas parecen ser las responsables de esta estimulación simpática ^{2, 3, 5, 7, 15}.

TABLA I
CATECOLAMINAS EN ORINA ng/min

		PEROPERATORIO						POSTOPERATORIO					
		FIN C.E.C.			FIN INTERV.			4 h.			18 h.		
		CT	A	NA	CT	A	NA	CT	A	NA	CT	A	NA
PENTAZOCINA	\bar{X}	23,8,2	8,3,5	15,4,7	13,9,5	5,3,1	8,6,4	12,5,7	4,6,8	7,8,9	7,5,1	16,2	5,8,8
	DS	5,8,7	3,6,0	4,6,7	2,5,6	2,5,6	2,2,1	7,0,7	2,3,8	5,0,3	4,2,5	1,0,5	3,5,1
	N	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
MORFINA	\bar{X}	19,0,6	7,0,2	12,0,4	13,0,4	4,0,8	8,9,6	10,0,1	3,9,5	6,0,5	4,6,3	8,6	3,7,7
	DS	9,7,1	4,6,3	6,7,8	6,9,5	2,3,9	5,3,2	3,8,7	1,9,1	2,9,3	2,0,0	3,2	1,8,2
	N	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
FENTANEST	\bar{X}	18,3,4	5,4,5	12,8,9	11,4,0	3,5,6	7,8,4	9,0,5	3,2,9	5,7,6	5,7,4	1,5,9	4,1,5
	DS	9,8,0	3,0,5	7,4,2	5,7,0	2,0,0	3,4,5	2,5,1	1,3,7	1,3,0	2,9,5	1,2,5	1,9,7
	N	25	25	25	25	25	25	15	15	15	15	15	15

Valor medio (\bar{X}) y desvío standard (DS) de las cifras de catecolaminas totales, noradrenalina y adrenalina obtenida en los cuatro períodos con los tres analgésicos. N= número de observaciones.

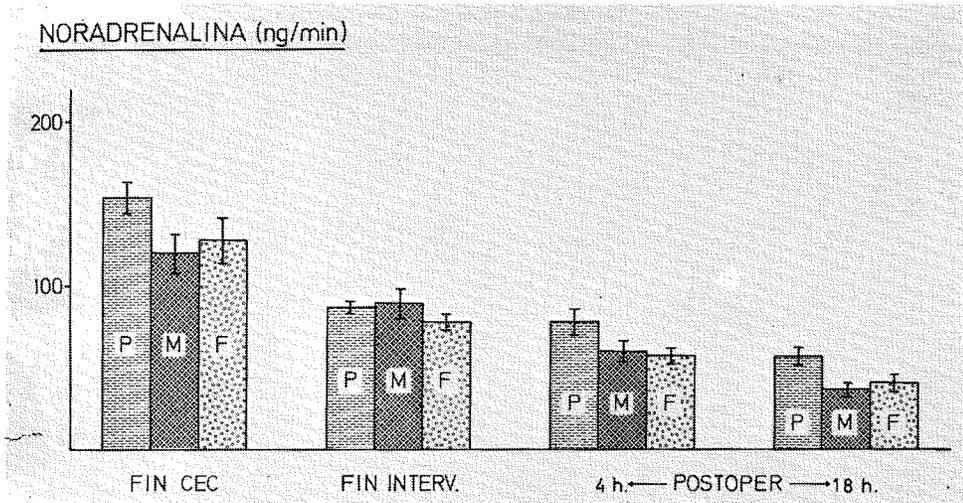


Figura 2.— Evolución de la excreción de noradrenalina con los tres analgésicos: Pentazocina (P), Morfina (M) y Fentanest (F).

Las cifras de catecolaminas plasmáticas halladas por nosotros al final de la extracorpórea están ligeramente elevadas con respecto a los valores normales ($0,82 \pm 0,3$ ug/l.). Este incremento es mayor en el grupo de Pentazocina e inferior en el de Fentanest.

Estos resultados coinciden con los observados por Malm y Cols.¹⁴ e Indeglia y Cols.¹¹ que no hallan diferencias significativas entre los valores medios de las catecolaminas totales obtenidas antes y después de la perfusión extracorpórea, siempre que el pH se mantenga dentro de límites normales.

Replage y Cols.¹⁸ refieren sin embargo un aumento notable de adrenalina y noradrenalina al final de la circulación extracorpórea. Creemos que esto es debido a la utilización de débitos bajos durante la perfusión.

Los inconvenientes previamente expuestos que presenta el análisis de las catecolaminas plasmáticas nos indujeron a adaptar su cuantificación urinaria, tanto por la facilidad en la obtención de la muestra, como por ser un buen exponente de la cantidad

de aminas liberadas durante un período de stress.

En los tres grupos de enfermos la eliminación por minuto de adrenalina y noradrenalina está muy aumentada durante la perfusión extracorpórea. Ello creemos es debido tanto a las modificaciones hemodinámicas y al stress quirúrgico como al gran aumento de la diuresis que provoca el cebado hipertónico de la bomba cardiopulmonar. Estos parámetros experimentan un descenso altamente significativo ($p < 0,001$) en los tres períodos sucesivos.

Durante la intervención la eliminación de noradrenalina no revela diferencias significativas cuando comparamos los tres grupos de pacientes (Fig. 2). Este hecho indica, como señalan otros autores,^{20, 22} que su liberación se debe más a modificaciones hemodinámicas que a factores emocionales.

En estos mismos períodos observamos cómo la excreción de adrenalina fue máxima en el grupo de Pentazocina y mínima en el de Fentanest; estas diferencias fueron significativas con una $p < 0,001$ al final de la C. E. C. y $p < 0,02$ al final de la intervención. En el grupo de Morfina la

eliminación de adrenalina, guarda una relación inversa con el grado de protección analgésica logrado con los distintos fármacos. Según nuestros resultados ésta fue máxima con Fentanest a las dosis utilizadas por nosotros.

Durante las cuatro primeras horas del postoperatorio no existieron diferencias significativas entre la excreción de noradrenalina y adrenalina en los tres grupos, si bien la eliminación de adrenalina persistió al igual que en los períodos anteriores más alta con Pentazocina y más baja con Fentanest.

A las 18 horas de la intervención las cifras más bajas de Adrenalina correspondieron al grupo de Morfina. Estas diferencias fueron significativas ($p < 0,02$) respecto al grupo de Pentazocina que presentó valores similares al de Fentanest. Paralelamente podemos observar cómo los pacientes anestesiados con Morfina permanecen durante el postoperatorio perfectamente adaptados al respirador, mientras que se hace necesario el empleo de sedantes en los enfermos anestesiados con Pentazocina y Fentanest.

En la figura 4 analizamos el paralelismo

observado entre la eliminación de adrenalina y los niveles plasmáticos de cortisol estudiados en la primera parte de este trabajo⁴. Al final de la perfusión extracorpórea y a las cuatro horas del postoperatorio vemos cómo, tanto la eliminación de adrenalina como las cifras plasmáticas de cortisol, son más elevadas con Pentazocina, que es el analgésico más débil de los empleados por nosotros y que proporciona una menor protección frente a los estímulos nociceptivos. El grupo de Fentanest presentó los valores más bajos de ambas hormonas.

Sin embargo a las 18 horas del postoperatorio las cifras más bajas de cortisol y adrenalina corresponden al grupo de Morfina debido a la acción analgésica más prolongada de este fármaco.

La existencia de un centro común regulador de ambas hormonas y la vecindad entre corteza y médula suprarrenal son hechos anatómicos que explican el sinergismo entre estas dos hormonas.

En la primera parte de este trabajo⁴ observamos la influencia que posee el Fentathienil sobre la corteza suprarrenal en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca. En esta segunda parte analizamos la influen-

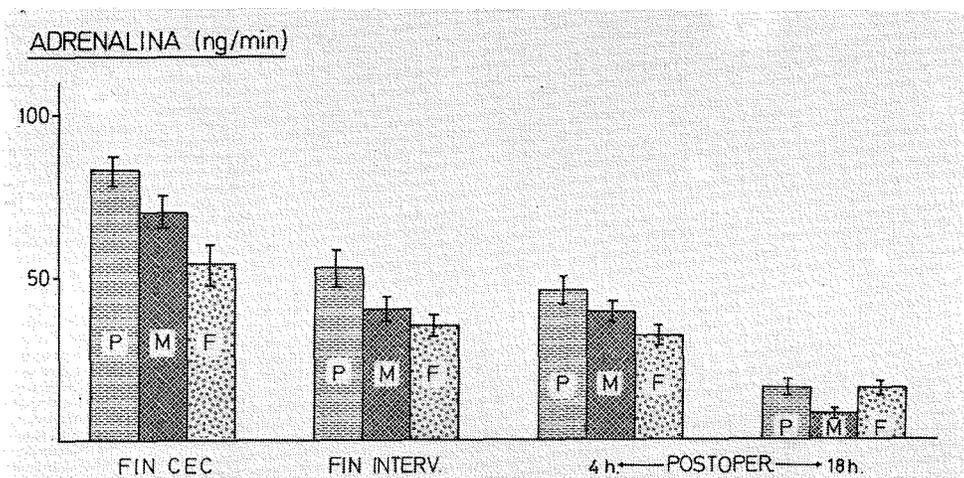
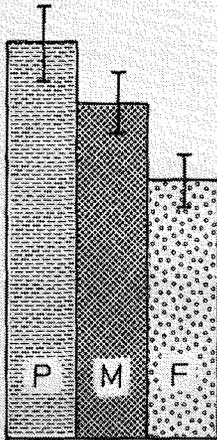
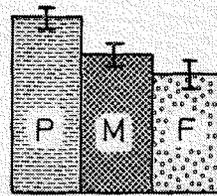


Figura 3.— Eliminación de adrenalina en los cuatro períodos con Pentazocina (P), Morfina (M) y Fentanest (F).

ADRENALINA
(ng/min)

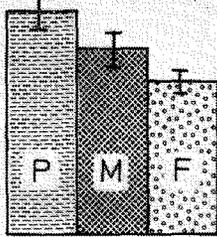


CORTISOL
($\mu\text{g}\%$)

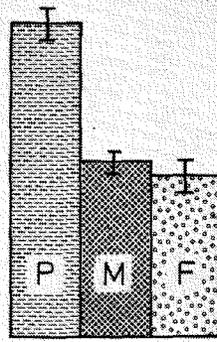


FIN CEC

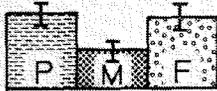
80
60
40
20
0



POSTOP. I



80
60
40
20
0



POSTOP. II

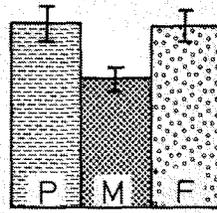


Figura 4.— Paralelismo entre la excreción de adrenalina y las cifras plasmáticas de cortisol con los tres analgésicos en los periodos señalados.

cia de este nuevo analgésico sobre la médula adrenal. Con este objeto hemos determinado la eliminación de adrenalina y noradrenalina en 11 pacientes sometidos a cirugía a corazón abierto. La premedicación, inducción y mantenimiento anestésicos se realizaron de la misma manera expuesta anteriormente. Como analgésico utilizamos el Fentathienil en dosis de 0,005 a 0,007 mg./Kg. de peso administrados durante la inducción anestésica.

Durante la circulación extracorpórea podemos observar una disminución de la excreción de adrenalina y noradrenalina en los pacientes anestesiados con Fentathienil cuando la comparamos con los otros tres grupos. Sin embargo durante el cierre de la toracotomía aumenta la eliminación de catecolaminas a expensas sobre todo de la adrenalina, alcanzando valores más altos

que el grupo de Fentanest (tabla II).

Estos resultados nos indican que el Fentathienil, a las dosis empleadas por nosotros, es un analgésico muy potente capaz de abolir los estímulos nociceptivos desencadenados por la intervención. No obstante podemos observar que su efecto analgésico disminuye durante el cierre de la toracotomía provocando un aumento de la excreción de catecolaminas.

Aunque el número de observaciones es muy corto, creemos que el Fentathienil es el analgésico que proporciona mayor protección neurovegetativa al organismo sometido a cirugía a corazón abierto. No obstante pensamos que en estas intervenciones de larga duración debe de administrarse este fármaco, no sólo durante la inducción anestésica sino también a lo largo de la intervención.

TABLA II

CATECOLAMINAS EN ORINA

	FIN C.E.C.			FIN INTERVENCION		
	C.T.	A	NA	C.T.	A	NA
\bar{X}	111,9	31,29	81,10	126,94	40,73	86,48
D S	40,51	6,42	37,91	53,15	16,14	42,03
N	11	11	11	10	10	10

Valores medios de las cifras de catecolaminas totales, adrenalina y noradrenalina obtenidas durante la intervención con el empleo de Fentathienil.

CONCLUSIONES

- 1.º La cuantificación en orina de adrenalina y noradrenalina constituye un fiel reflejo de la hiperactividad neurovegetativa durante el stress quirúrgico.
- 2.º El análisis de la eliminación de adrenalina, en el transcurso de la intervención, es un parámetro muy eficaz cuando tratamos de observar el efecto analgésico producido por un fármaco.
- 3.º No hemos encontrado relación entre el analgésico utilizado y la eliminación de noradrenalina debido a que su excreción está más ligada a factores hemodinámicos.
- 4.º Durante el acto operatorio observamos un menor estímulo simpático suprarrenal en los pacientes anestesiados con Fentanest. No obstante la acción analgésica y sedante más prolongada de la Morfina se manifiesta en el período postoperatorio por una eliminación menor de adrenalina.
- 5.º Finalmente creemos que el empleo de Fentathienil presenta nuevas posibilidades para el logro de una mayor protección neurovegetativa.

SUMMARY

In fifty-five patients who had undergone open-heart surgery, plasma levels of catecholamines and urinary excretion of adrenalin and noradrenalin were studied. We have divided the patients in three groups, according to the analgesic administered during the operation: group A, patients anesthetized with Pentazocina; group B, with Morfine; group C with Fentanest. By determining these catecholamine levels, we have been able to show an increase in sympathetic activity in all three groups. However, during the per-

operative period, Fentanest gave the smallest increase and Pentazocina the largest. The more prolonged analgesia of Morfine manifested itself during the post-operative period in a smaller elimination of adrenalin.

We then studied the influence of Fentathienil on the sympatho adreno-medullar system. This recently-acquired analgesic, used in extracorporeal perfusion, gave a catecholamine elimination inferior to that found with Fentanest.

BIBLIOGRAFÍA

1. ALDERMAN, E. L., W. H. BARRY, A. F. GRAHAM y D. C. HARRISON *New. Eng. J. Med.* 287: 623, 1972.
2. ALEXANDER, R. V., L. KUZELA, W. J. KERTH, J. HARRISON y FGERBODE. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 58: 250, 1969.
3. DARBY T. D. y D. T. WATTS. *Amer. J. Physiol.*, 206: 1281, 1964.
4. EL BUSTO, J. J., I. TORAN., S. CARRASCOSA y ARROYO *Rev. Med. Univ. Navarra* 18:155, 1974.
5. FIORICA, V., P. F. IAMPIETRO, M. J. BURR y R. MOSES. *Amer. J. Physiol.* 217: 1211, 1969.
6. GUNNE, L. M. *Act. Physiol.* 217: 1211, 1969.
7. HALL, R. C. y R. L. HODGE, *Amer. J. Physiol.*, 221: 1305, 1971.
8. HAMELBERG, W., J. H. SPROUSE, J. E. MAHAFFEY y J. A. RICHARDSON. *Anesthesiology*, 21: 297, 1960.
9. HAMMOND, W. G., L. ARONOW y F. D. MOORE. *An. Surg.*, 144: 715, 1956.
9. HAMMOND, W. G., L. ARONOW y F. D. MOORE. *An. Surg.*, 144: 715, 1956.
10. HUME, D. M. *Surg. Forum*, 8: 111, 1958.
11. INDEGLIA, R. A., M. J. LEVI, R. C. LILLEHEI, D. B. TOOD y C. W. LILLEHEI. *J. Thorac. Cardiovas. Surg.*, 51: 244, 1966.
12. JAATELA, A., P. NIKKI, S. TAKKI y TTAMMISTO. *Ann. Clin. Resp.*, 3: 107, 1971.
13. KEHLET, H., P. NIKKI, A. JAATELA y S. TAKKI. *Brit. J. Anaesth.*, 46: 73, 1974.
14. MALM, J. R., W. M. MANGER, S. F. SULLIWAN, E. M. PAPPER y G. G. NAHAS, J. A. M. A., 197: 121, 1966.
15. MARTINEZ, L. R., C. W. EULER y O. P. NORLANDER. *Brit. J. Anaesth.* 31: 258, 1962.
16. NIKKI, P., S. TAKKI, T. TAMMISTO y A. JAATELA. *Ann. Clin. Res.*, 4: 146, 1972.
17. OYAMA, T. *Anesthetic Management of Endocrine Disease. Pag. 73. Springer-Verlag. Berlin*, 1973.
18. REPLOGLE, R., M. LEVI, R. A. DE WALL y RC. LILLEHEI. *J. Thorac. Cardiovas. Surg.*, 44: 638, 1962.
19. TAMMISTO, T., A. JAATELA, P. NIKKI, y S. TAKKI, *Ann. Clin. Res.*, 3: 22, 1971.
20. VALORI, C., M. THOMAS y J. SHILLINGFORD. *Am. J. Card.*, 20: 605, 1967.
21. VON EULER, U. S. *Pharmac. Rev.*, 24: 365, 1972.
22. VON EULER, U. S. *Clin. Pharmac. and Ther.* 5: 398, 1964.