

## **Analgésicos y respuesta neuroendocrina en cirugía cardíaca: III Aspectos metabólicos**

*J. J. El Busto; I. Torán; L. González; R. Pérez Reiner;  
F. Carrascosa; J. L. Arroyo*

### R E S U M E N

El estudio se ha realizado en 121 pacientes sometidos a cirugía bajo C. E. C. para la corrección de sus cardiopatías valvulares. En una primera fase valoramos en 77 enfermos la influencia de diferentes analgésicos sobre la función renal, estado ácido base, glucemia y ácido láctico. Posteriormente completamos la observación con el análisis de la insulina en 44 pacientes.

No hemos observado diferencias importantes al valorar la filtración glomerular, volumen minuto urinario, estado ácido-base y oxigenación con la administración de los distintos analgésicos.

Después de la sobrecarga de glucosa que supone la perfusión extracorpórea hemos advertido una mejor respuesta insulínica y en consecuencia una más rápida recuperación de los niveles normales de glucemia en los pacientes que recibieron Fentathienyl. La respuesta más baja se obtuvo en los enfermos anestesiados con Pentazocina.

A la vista de estos resultados podemos afirmar que el análisis de la interrelación entre glucosa e insulina resulta un buen exponente para valorar el grado de protección analgésica logrado por un fármaco frente a los estímulos nociceptivos desencadenados por la intervención.

### R E S U M E

A study done in 121 patients undergoing extracorporeal perfusion heart surgery for the correction of valvular cardiopathies. In a first stage, we evaluated, in 77 patients, the influence of different analgesics on renal function, acid-base balance, glucemia and lactic acid. Afterwards we completed our observation with analysis of insulin in 44 patients.

We observed no important difference in glomerular filtration rate, urinary output per minute, acid-base equilibrium, or oxygenation, according to administration of the different analgesics.

After the glucose overload which the extracorporeal perfusion imposes, we observed a better insulinic response and consequently a faster recuperation of normal levels of glucemia in patients who received Fentathienyl. The lowest response was obtained in patients anesthetized with Pentazocina.

In view of these results, we can affirm that analysis of the interrelation between glucose and insulin is a good exponent for evaluation of the grade of analgesic protection, offered by a drug, against nociceptive stimuli triggered by surgery.

## INTRODUCCIÓN

El acto quirúrgico supone para el organismo una agresión física ante la que va a reaccionar poniendo en marcha todos sus mecanismos defensivos. Aunque esta respuesta se conoce desde antiguo, Cuthbertson en 1932 ya asociaba una gran eliminación de nitrógeno que no podía explicarla por la destrucción histica, sus mecanismos íntimos son de reciente adquisición. De esta manera sabemos que si bien la anestesia y la lesión local son hechos dignos de tener en cuenta, no son los responsables de la gran reacción hormonal y metabólica que provoca el acto quirúrgico. El factor decisivo estará constituido por los estímulos nociceptivos que durante la intervención y en el período postoperatorio inmediato desencadena la zona de lesión.

Esta reacción inespecífica de defensa es en ocasiones exagerada y compromete seriamente la vida del individuo. Surge de aquí la necesidad de que el anestesiólogo no se limite a instaurar unas condiciones quirúrgicas apropiadas, sino que deba poseer un conocimiento profundo de la situación fisiopatológica de ese organismo que va a ser intervenido para mantener su homeostasis.

Actualmente la síntesis de nuevos y más potentes analgésicos de acción más rápida y con menos efectos secundarios permite revalorizar la analgesia como elemento esencial de la anestesia. La administración de morfinomiméticos a dosis elevadas ejerce un bloqueo de los estímulos nociceptivos que se va a traducir por una estabilidad neurovegetativa.

Dos van a ser los objetivos fundamentales de este trabajo: el primero, estudiar la respuesta metabólica que provoca la cirugía a corazón abierto. El segundo comparar a través de diversos parámetros la acción protectora de cuatro analgésicos diferentes.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio lo hemos realizado en 121 pacientes, afectos de cardiopatías valvulares adquiridas y sometidas para su corrección a cirugía a corazón abierto.

Todos los enfermos fueron premedicados una hora antes de la intervención con 50 mg. de Prometazina y 0,5 mg. de Atropina. La inducción anestésica se realizó con Pentotal Sódico a razón de 5-6 mg./Kg. seguida de la administración de 1 a 1,5 mg./Kg. de Succinilcolina. El mantenimiento se efectuó con una mezcla de Protóxido de Nitrógeno y Oxígeno al 50 % y D-tubocurarina (0,25-0,40 mg./Kg) o Bromuro de Pancuronium (0,17-0,21 mg./Kg.).

En el cebado de la bomba de extracorpórea se emplearon 300 ml. de sangre A. C. D. y 1.700 ml. de una solución fisiológica con dextrosa al 5 %. Durante el acto quirúrgico se mantuvieron monitorizadas las constantes hemodinámicas, la temperatura y el ECG. La ventilación se realizó de forma mecánica con un respirador volumétrico Engstrom.

Este trabajo lo hemos realizado en dos fases consecutivas: en la primera analizamos la evolución del equilibrio ácido-base, función renal y metabolismo hidrocarbonado. En la segunda completamos este estudio determinando los niveles plasmáticos de insulina.

## PRIMERA PARTE

El estudio lo hemos realizado en 77 enfermos. Según el analgésico utilizado hemos dividido a los pacientes en tres grupos:

Grupo A: Consta de 25 pacientes, el analgésico administrado fue Pentazocina en dosis de 1,7 a 2 mg./Kg. fraccionada en tres períodos, inducción anestésica, comienzo y fin de la circulación extracorpórea.

Grupo B: Compuesto por 25 enfermos anestesiados con Morfina en dosis de 0,96 a 1,03 mg./Kg. La mitad de la dosis se

inyectó en la inducción anestésica y el resto cinco a diez minutos antes del comienzo de perfusión.

Grupo C: Consta de 27 pacientes anestesiados con 0,036 a 0,044 mg./Kg. de Fentanest, repartido en cuatro periodos: inducción anestésica, incisión de la toracotomía, comienzo y final de la circulación extracorpórea.

En periodos previamente establecidos analizamos en sangre venosa: ácido láctico, glucemia, ionograma, urea, creatinina, osmolaridad y en sangre arterial y venosa estado ácido base y presión de oxígeno. En orina determinamos: volumen minuto, ionograma, glucosa, urea, creatinina y osmolaridad.

Fentathienyl, fármaco de reciente adquisición sintetizado por Jansen (1974).

El estudio se efectuó en 44 pacientes divididos en cuatro grupos: 10 se anestesiaron con Pentazocina, 12 con Morfina, 12 con Fentanest y 10 con Fentathienyl. En los tres primeros grupos la pauta anestésica fue similar a la descrita anteriormente. En el cuarto se empleó Fentathienyl en dosis de 0,005 a 0,007 mg./Kg. En la inducción anestésica se administraron 0,005 mg./Kg. y el resto repartido durante la intervención.

Inmediatamente antes de la inducción anestésica y cada 30 minutos durante el acto quirúrgico analizamos en estos pacientes los niveles plasmáticos de glucosa e insulina.

## SEGUNDA PARTE

## TÉCNICAS

Además de los analgésicos citados anteriormente en esta segunda fase utilizamos

Acido láctico: método enzimático de Horts. Glucosa en sangre técnica de la

TABLA I

### ACIDO LACTICO mM/L

		ESTERNOTOMIA	FIN CEC.	POSTOPERATORIO		
				4 h.	18 h.	42 h.
PENTAZOCINA	$\bar{X}$	2,1	6,0	4,4	3,3	2,1
	D.S.	0,5	1,1	1,8	1,3	0,3
	N	25	25	25	15	15
MORFINA	$\bar{X}$	1,7	5,6	3,3	2,8	2,1
	D.S.	0,4	2,1	1,2	0,9	0,2
	N	25	25	25	25	25
FENTANEST	$\bar{X}$	1,7	5,2	3,5	2,4	2,4
	D.S.	0,5	1,1	1,7	1,3	0,9
	N	27	27	27	15	15

Cifras plasmáticas de ácido láctico obtenidas en los diferentes periodos con los tres analgésicos utilizados.

hexoquinasa de Schemidet, en orina, método de Benedict. Sodio y potasio, espectrofotómetro de llama IL143. Cloro, espectrofotómetro IL279. Osmolaridad, osmómetro Knauer. Urea, método enzimático colorimétrico con un analizador ABA100. Creatinina método colorimétrico de Owen. El pH, pCO<sub>2</sub> y PO<sub>2</sub>, analizador de gases IL 113. Insulina; técnica de radioinmunoensayo.

## RESULTADOS

En los tres grupos y durante todos los períodos podemos observar una elevación de las cifras de ácido láctico con respecto a los valores basales. Este incremento es máximo al finalizar la perfusión extracorpórea, descendiendo posteriormente pero sin llegar a normalizarse a las 42 horas del postoperatorio.

Cuando comparamos las cifras de ácido láctico con los tres analgésicos observamos una mayor elevación en los enfermos anestesiados con Pentazocina siendo significativamente superior ( $p < 0,01$ ) con respecto a los grupos B y C durante el período de toracotomía, al C ( $p < 0,01$ ) cuando finaliza la perfusión extracorpórea y al B ( $p < 0,02$ ) a las cuatro horas del postoperatorio (Tabla I y figura 1).

El cebado de la bomba con dextrosa al 5 % provoca en nuestros pacientes durante la perfusión extracorpórea una elevación de la glucemia cuatro veces superior a los valores basales. Luego descendié progresivamente permaneciendo a las 18 horas del postoperatorio por encima de los límites basales.

Si se comparan los valores de glucemia en los tres grupos de pacientes observamos cómo los valores obtenidos en los enfermos anestesiados con Pentazocina son superiores a los hallados en los grupos B y C en todos los períodos excepto en la toracotomía. Al finalizar la perfusión extracorpórea las cifras inferiores se obtuvieron en el grupo C, resultando significativas cuando

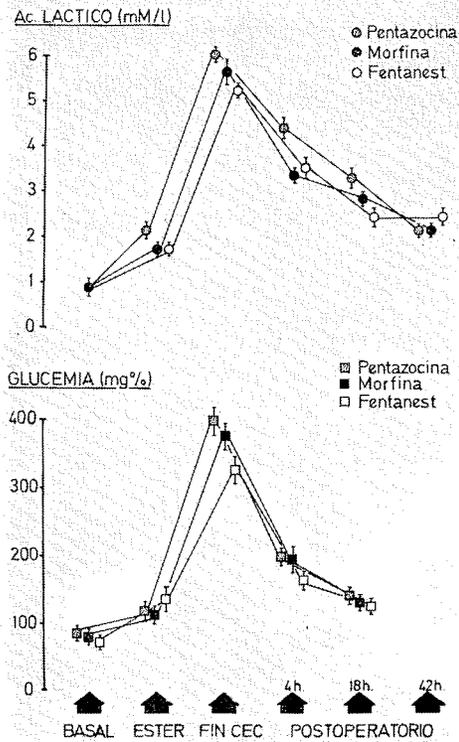


Figura 1.— Representación gráfica de los valores medios y error standard de las cifras de ácido láctico y glucemia halladas en los distintos períodos con los tres analgésicos.

se comparan con los grupos A y B ( $p < 0,01$  y  $0,05$  respectivamente) (tabla II y fig. 1).

Al analizar las pruebas de función renal destaca el gran aumento del volumen minuto urinario que se produce en todos nuestros pacientes durante los períodos de perfusión y cierre de la toracotomía. Asimismo podemos observar un aumento del aclaramiento de creatinina con respecto a los valores basales durante la circulación extracorpórea.

Cuando comparamos los parámetros de la función renal en los tres grupos de pacientes cabe destacar una mayor elevación del filtrado glomerular en los enfermos del grupo B durante la circulación extracorpórea. El cociente sodio/potasio fue superior y

TABLA II

## GLUCEMIA mg %

		BASAL	ESTERNOTOMIA	FIN C.E.C.	POSTOPERATORIO	
					4 h.	18 h.
PENTAZOCINA	$\bar{X}$	86,5	120,3	398,0	198,8	14,3
	DS	29,3	46,3	106,7	69,2	32,1
	N	25	25	25	25	25
MORFINA	$\bar{X}$	80,7	112,1	374,2	197,4	131,2
	DS	16,3	33,2	101,2	101,7	27,8
	N	25	25	25	25	25
FENTANEST	$\bar{X}$	74,8	134,4	313,3	163,6	127,4
	DS	14,0	77,5	108,2	68,7	38,2
	N	27	27	27	15	15

Evolución de los valores medios y desvíos standard de glucemia con los tres analgésicos.

por encima de límites normales en los pacientes anestesiados con Pentazocina, presentando este grupo los valores más bajos de reabsorción porcentual de agua ( $TcH_2O\%$ ) (Tabla III y Figura 2).

Durante toda la observación y debido al empleo de ventilación artificial encontramos en todos nuestros pacientes una tendencia a la hipocapnia. Al final de la perfusión y sobre todo en períodos sucesivos desarrollan un cuadro de alcalosis metabólica.

Al analizar los valores arteriovenosos de los distintos parámetros, el hallazgo más significativo fue el incremento del cociente entre la diferencia de la concentración de hidrogeniones y la diferencia de la  $PCO_2$  al final de la perfusión extracorpórea. Cuando se comparan los tres grupos de pacientes observamos después de la perfusión extracorpórea una menor elevación

del cociente en los enfermos anestesiados con Fentanest (Figura 3).

Cuando analizamos en la segunda parte los niveles plasmáticos de insulina podemos observar una elevación muy pronunciada en el período de perfusión extracorpórea que se corresponde con el aumento de la glucemia provocado por el cebado de la bomba cardiopulmonar.

Al comparar los cuatro grupos de pacientes se observa una menor elevación de las tasas plasmáticas de glucosa junto con una mejor respuesta insulínica en los enfermos anestesiados con Fentathienyl. (Tabla IV y figura 4).

## DISCUSIÓN

Cuando finaliza la perfusión extracorpórea llama poderosamente la atención, la

TABLA III

	PEROPERATORIO								POSTOPERATORIO								
	FIN C.E.C.				FIN INTERV.				4 h.				18 h.				
	VM	GFR	ONa/OK	TcH <sub>2</sub> O %	VM	GFR	ONa/OK	TcH <sub>2</sub> O %	VM	GFR	ONa/OK	TcH <sub>2</sub> O %	VM	GFR	ONa/OK	TcH <sub>2</sub> O %	
PENTAZOCINA	$\bar{X}$	3,95	129,72	2,93	0,58	4,86	103,99	3,11	0,51	1,52	86,36	2,02	0,56	0,67	95,43	0,70	0,60
	DS	1,95	48,24	2,11	0,25	2,11	39,60	1,78	0,31	0,57	38,48	1,33	0,21	0,31	37,77	0,56	0,28
	N	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
MORFINA	$\bar{X}$	3,62	145,66	1,89	0,81	4,20	100,25	2,25	1,07	1,30	76,43	1,09	0,91	0,79	76,19	0,96	0,90
	DS	1,74	51,23	1,9	0,38	1,66	30,35	1,18	0,37	1,14	21,34	1,09	0,67	0,37	16,77	0,61	0,22
	N	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
FENTANEST	$\bar{X}$	3,52	121,95	1,48	0,73	4,06	94,66	1,65	0,79	1,18	87,96	0,63	0,90	1,3	111,76	1,09	1,07
	DS	1,99	53,15	1,15	0,35	2,05	44,19	1,44	0,53	0,81	62,11	0,50	0,79	0,59	52,4	0,65	0,64
	N	25	25	25	25	25	25	25	25	15	15	15	15	15	15	15	15

Evolución del volumen minuto urinario (VM) filtrado glomerular (GFR) cociente sodio / potasio ONA / OK) y aclaramiento de agua (TCH<sub>2</sub>O) obtenidos con los tres analgésicos.

TABLA IV

INSULINA ( $\mu$ U/ml)

TIEMPO		BASAL	TORACOTOMIA			C.E.C.		POST. C.E.C.	
		0'	30'	60'	90'	120'	150'	180'	
PENTAZOCINA	$\bar{X}$	8,2	5,8	7,7	16,9	20,5	32,9	26,9	
	DS	1,4	2,1	1,8	14,9	15,8	23,9	21,8	
	N	12	10	10	10	10	10	10	
MORFINA	$\bar{X}$	9,1	11,0	10,5	26,5	40,4	34,5	35,4	
	DS	1,6	2,8	1,7	20,9	21,9	18,2	21,6	
	N	12	12	12	12	12	12	12	
FENTANEST	$\bar{X}$	8,7	7,6	7,8	36,9	38,7	42,1	37,3	
	DS	1,4	2,9	3,0	18,7	20,3	15,9	22,4	
	N	12	12	12	12	12	12	12	
FENTATHIENIL	$\bar{X}$	8,9	10,0	11,1	36,2	41,5	48,0	38,9	
	DS	1,8	3,1	2,1	16,8	21,7	14,4	23,2	
	N	10	10	10	10	10	10	10	

Evolución de las cifras plasmáticas de insulina obtenidas con la administración de Pentazocina, Morfina, Fentanest y Fentathienyl.

elevación tan marcada de los niveles plasmáticos de ácido láctico. La causa fundamental hay que atribuirla a la administración de glucosa en la solución hemodiluyente, contribuyendo también a ello la alcalosis hipocápnica que presentan nuestros pacientes a lo largo de la observación<sup>1, 5, 15</sup>. Las cifras más elevadas obtenidas en el grupo de Pentazocina guardan un estrecho paralelismo con los niveles plasmáticos de glucosa.

La solución hemodiluyente provoca en nuestros enfermos un aumento de la glucemia cuatro veces superior a los niveles basales. Posteriormente pudimos comprobar la elevación de la insulina plasmática en respuesta a la sobrecarga de glucosa. Estos resultados concuerdan con los hallados por Moffit<sup>8</sup> y Stremmel<sup>14</sup> que observan un aumento de la insulinemia durante la perfusión extracorpórea.

Al comparar los cuatro grupos de pacientes, advertimos como la mejor respuesta insulínica y en consecuencia la más rápida recuperación de los niveles de glucosa se produce en los pacientes anestesiados con Fentathienyl. Estos resultados unidos a las cifras inferiores de adrenalina hallados por nosotros<sup>4</sup> confirman el antagonismo que existe entre estas dos hormonas y avalan la eficacia de la determinación de los niveles plasmáticos de insulina como medida del grado de protección analgésica<sup>9, 10, 11</sup>.

La elevación del filtrado glomerular que se produce durante la perfusión extracorpórea en los tres grupos de pacientes contrasta con los resultados obtenidos por otros autores<sup>6, 7, 11</sup>. Atribuimos este hecho al empleo en nuestros pacientes de una solución muy hipertónica en el cebado de la bomba, con lo que conseguimos un aumento de la volemia. Por otra parte la mayoría de nuestros pacientes son enfermos mitrales con un volumen minuto cardíaco inferior al obtenido durante la circulación extracorpórea. El gran aumento del volumen minuto urinario es, en parte, la conse-

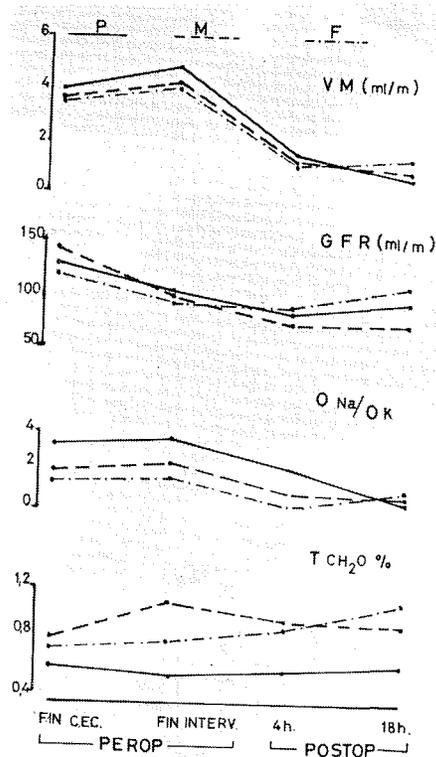


Figura 2.— Evolución de los parámetros de función renal durante la observación. P = Pentazocina; M = Morfina; F = Fentanest.

cuencia de una diuresis osmótica como lo demuestra el hallazgo de glucosa en orina.

En contraste con las cifras más altas de cortisol halladas por nosotros con el empleo de Pentazocina el cociente sodio/potasio fue más elevado en este grupo lo que nos habla en favor de una menor secreción de aldosterona.

Cuando al final de la circulación extracorpórea analizamos las pendientes de titulación del CO<sub>2</sub> a través de la relación entre el incremento arterio-venoso de la concentración de hidrogeniones y el incremento de la PCO<sub>2</sub><sup>2</sup>, destacan los valores inferiores obtenidos en el grupo de Fentanest con relación a los de Morfina y Pentazocina. Este hecho lo podemos interpretar como

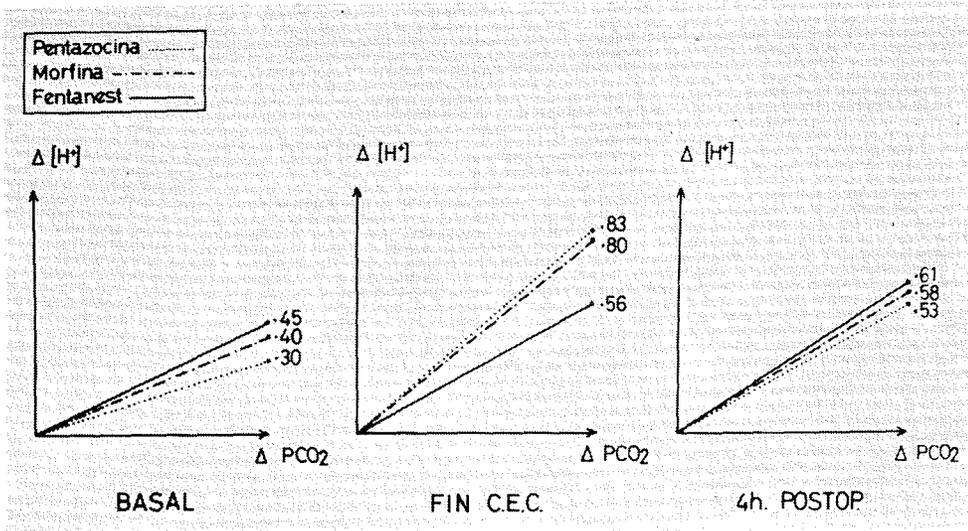


Figura 3.— Relación entre la diferencia arteriovenosa de hidrogeniones y  $PCO_2$  con los tres analgésicos en los periodo señalados.

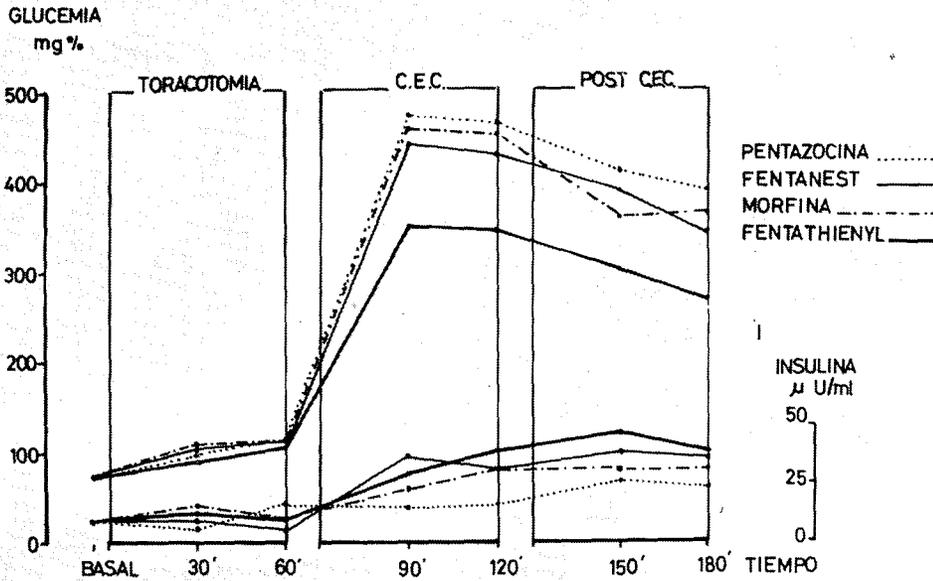


Figura 4.— Representación gráfica de los valores de glucemia e insulinemia obtenidos durante la observación en los pacientes anestesiados con Pentazocina, Morfina, Fentanest y Fentathienyl.

expresión de unas necesidades ventilatorias y oxidativas mayores en los dos últimos grupos al final de la C. E. C. En otras palabras podíamos decir que la deuda de oxígeno fue mayor en los grupos señalados.

#### CONCLUSIONES

1. En pacientes sometidos a cirugía a corazón abierto, la toracotomía previa a la perfusión extracorpórea provoca alteraciones del metabolismo hidrocarbonado que se reflejan por un aumento de la glucemia y una disminución de la secreción de insulina.
2. La sobrecarga de glucosa que comporta la hemodilución con una solución de dextrosa al 5 %, evidenció una mejor respuesta insulínica cuando el analgésico utilizado fue el Fentathienyl.
3. Los niveles de insulina plasmática guardaron una relación inversa con la excreción urinaria de adrenalina.
4. La hiperlactacidemia observada al final de la perfusión extracorpórea se produce fundamentalmente por la administración de glucosa en la solución hemodiluyente y en menor grado por la alcalosis hipocápnica peroperatoria observada en nuestros pacientes.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. ARROYO, J. L.; *El estado del equilibrio ácido-base y su control en la cirugía a corazón abierto. Tesis doctoral. Universidad de Navarra*, 1968.
2. ARROYO, J. L.; J. BUENO; G. GOMEZ DURAN; D. MARTINEZ CARO y E. ORTIZ DE LANDAZURI. *Tórax* 20: 5, 1971.
3. EL BUSTO, J. J.; I. TORAN; S. CARRASCOSA y J. L. ARROYO. *Rev. Med. Univ. Navarra (en prensa)*.
4. EL BUSTO J. J.; I. TORAN; L. GONZALEZ-ESPARZA; R. PEREZ-REINER y J. L. ARROYO. *Rev. Med. Univ. Navarra (en prensa)*.
5. HUCKABEE, W. E.; *J. Clin. Invest.* 37: 244, 1958.
6. MIELKE, J. E.; F. T. MAHER; J. C. HUNT y J. W. KIRKLIN; *Circulation*; 32: 394, 1965.
7. MIELKE, J. E.; J. C. HUNT; F. T. MAHER y J. W. KIRKLIN; *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 51: 229, 1966.
8. MOFFITT, E. A.; J. W. ROSEVEAR; G. D. MOLNAR y D. C. MCGOON. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 59, 691, 1970.
9. OYAMA, T.; *Anesthetic management of endocrine disease. Springer-Verlag. Berlin* 1973.
10. PORTE, D.; *J. Clin. Invest.*, 46: 86, 1967.
11. PORTE, D.; A. GRABER; T. KUZUYA y R. WILLIAMS. *J. Clin. Invest.*, 45: 228, 1966.
12. PURROY, A.; *La función renal y su dinámica tubular en cirugía cardíaca con circulación extracorpórea y hemodilución. Tesis Doctoral. Universidad de Navarra* 1971.
13. REPLOGIE, R. L. y R. E. GROSS; *J. Surg. Resp.*, 1: 91, 1961.
14. STREMMEL, W.; V. SCHLOSSER y H. E. KOEHNLEIN. *J. Thorac. Cardiovas. Surg.* 64, 263, 1972.
15. ZBOROWSKA-SLUIS, D. T. y J. B. DOSSETOR; *J. Appl. Physiol.* 22: 746, 1967.