

Influencia de la selección del anestésico en los efectos producidos por la interrupción vascular al Hígado

(Estudio en cerdos)

*Dr. J. Antonio Aldrete **

*Dr. John Homatas ***

INTRODUCCION

LA administración de anestésicos a enfermos quirúrgicos ha sido ocasionalmente culpada de producir lesiones hepáticas ocurridas en el período postoperatorio. No obstante que la posibilidad de tal relación había sido sugerida con anticipación, quizá el primer reporte detallado fue escrito por Guthrie en 1894, inculcando al cloroformo como la causa de la muerte en un niño de 4 años (1).

Desde entonces, innumerables casos se han descrito en la literatura; primero el cloroformo, luego el éter divinílico y más recientemente el halotano han sido repetidamente, con o sin razón, clasificados como hepatotóxicos (2). Otros agentes también han sido sospechados; sin embargo, evidencia de su culpabilidad es nebulosa, incompleta y por lo mismo inválida.

Nuestro interés en la materia fue despertado por la oportunidad de manejar desde el punto de vista anestésico y metabólico, 26 pacientes a los cuales se les practicó trasplantes hepáticos ortotópicos (requiriendo la extirpación del órgano enfermo y la implantación del transplantado

en el mismo sitio) y en 4 pacientes a los que se les practicó trasplantes hepáticos auxiliares (sin la extirpación del órgano enfermo, implantando el homoinjerto en un sitio ectópico). En estos casos se debe considerar al hígado enfermo, cuyo grado de insuficiencia extremadamente avanzado, ha ameritado la consideración del injerto y por otra parte, al órgano trasplantado, el cual ha sufrido un daño considerable por la hipoxia ocurrida durante el período previo a la revascularización.

Con objeto de investigar el posible daño que el anestésico pudiese causar cuando se interrumpe la circulación portal o arterial al hígado, se creó una situación experimental en la cual se usaron dos diferentes agentes y técnicas anestésicas, habiéndose observado su posible efecto en los gases arteriales, hematocrito, transaminasas y el contenido de glucosa en sangre, así como las presiones arterial, y venosa central.

MATERIALES Y METODO

Se usaron 12 cerdos machos de la raza Duroc-Jersey entre 30 y 45 kg. de peso a los cuales se ayunó por 30 horas antes del procedimiento.

* Profesor Asociado en Anestesiología y Jefe de la Sección de Anestesiología; Hospital de Veteranos y Centro Médico de la Universidad de Colorado, Denver, Colorado.

** Fellow en Cirugía, Unidad de Trasplantes.

Premedicación: Se administraron 2 mg. de atropina intramuscularmente 30 minutos antes de la inducción anestésica.

Técnicas y agentes anestésicos:

A) En el primer grupo, se empleó la técnica endovenosa convencional para anestesiar cerdos administrando pentobarbital 30 mg/kg y 0.5 mg/kg de succinilcolina para facilitar la intubación traqueal que en esta especie animal es difícil por sus características anatómicas propias. Como mantenimiento se usaron dosis intermitentes de pentobarbital (15 mg/kg) y una infusión de succinilcolina al 0.2% cuando se requería relajación muscular. Se controló la respiración usando un ventilador Bennett con 100% oxígeno.

B) El otro grupo de cerdos fue anestesiado por inhalación, usando éter por goteo abierto e insuflación de oxígeno y continuando con halotano de 0.5 a 1.5% en oxígeno después de la intubación traqueal. Para controlar la respiración y vaporizar el halotano se utilizó un ventilador veterinario A.V.R. (National Cylinder Gas).

A todos los animales se les dio solución salina glueosada al 5% por vía endovenosa (150 ml por hora).

Determinaciones: Después de inducir la anestesia en los animales, se colocaron en la posición dorsal y se diseó una vena yugular en la cual se introdujo un catéter hasta la aurícula derecha, para observar los cambios de la presión venosa central. Simultáneamente, otro catéter se introdujo en una arteria femoral a través del cual, se midió la presión arterial constantemente y se obtuvieron las muestras sanguíneas para las siguientes determinaciones: hematocrito, pH, pCO₂, concentración de glucosa en sangre y transaminasas, glutámico-oxalacética (TGO) y glutámico-pirúvica. Las determinaciones de glucosa, hematocri-

to y transaminasas se hicieron en muestras sanguíneas obtenidas antes y después de la interrupción vascular. Los gases sanguíneos se determinaron antes, cada 15 minutos durante la interrupción vascular y después de la revascularización. Los signos vitales se amonestaron cada 5 minutos.

Procedimientos quirúrgicos: En todos los animales investigados, se hizo una laparotomía en la línea media; después de rechazar las vísceras abdominales inferiormente, se diseccionaron cuidadosamente los elementos incluidos en el pedículo hepático. En 6 cerdos, se ligó la arteria hepática durante 60 minutos y en otros 6 cerdos, se aisló la vena porta la cual fue ligada temporalmente por períodos que variaron de acuerdo con la tolerancia individual. De cada grupo, se anestesiaron 3 cerdos por inhalación (con halotano) y los otros 3 endovenosamente (con pentobarbital y succinilcolina).

Debido al deterioro circulatorio, no obstante que el corazón seguía latiendo a los 45 minutos después de haberse interrumpido la circulación portal, los resultados de las muestras sanguíneas obtenidas a tal intervalo, deben aceptarse con cierta reserva.

RESULTADOS

Grupo de cerdos con ligadura de la arteria hepática.—Los resultados de las diferentes determinaciones de laboratorio en este grupo son demostrados en la figura No. 1 y tabla No. 1. Todos los animales sobrevivieron aunque parecieron debilitados durante los dos primeros días del postoperatorio.

Inmediatamente después de la interrupción de flujo arterial al hígado, la tensión arterial disminuyó del 5 al 15% del valor anterior; la frecuencia cardíaca tuvo aceleraciones muy pequeñas (5 al 10%). Los cambios de presión venosa central, así co-

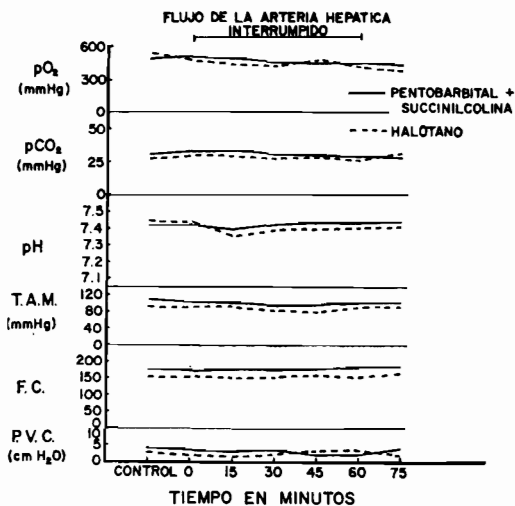


FIGURA 1.

mo de las demás determinaciones de gases sanguíneos, glucosa y transaminasas fueron mínimos y por lo mismo insignificantes. Tal curso ocurrió en los cerdos anestesiados con halotano, así como en los anestesiados con la combinación de drogas administradas por vía endovenosa.

Grupo de cerdos con ligadura de la vena porta.—En estos animales, las alteraciones de la tensión arterial, fueron de magnitud severa y ocurrieron casi inmediatamente después de haberse hecho la ligadura. Lo mismo puede decirse de los resultados de las determinaciones de pH y gases sanguíneos. Sin embargo, el agente y vía de administración de la anestesia no parecieron

TABLA 1

VALORES PROMEDIOS	CONTROL		DESPUES DE REVASCULARIZACION	
	Pentobarbital-Succinilcolina	Halotano	Pentobarbital-Succinilcolina	Halotano
Hematocrito	35	30	39	35
Glucosa	88	180	110	160
T. Glutámico Oxalacética	37	32	40	39
T. Glutámico Pirúvica	25	16	25	14

modificar tal curso ya que fueron semejantes en ambos grupos. La interrupción de la vena porta eventualmente produjo la muerte en todos los animales antes de que el término de una hora se completase. Las muestras de sangre para determinación de glucosa, hematocrito y transaminasas fueron obtenidas poco antes de que el animal pereciese por lo cual tienen solamente un valor relativo (Tabla No. 2).

Los cambios de frecuencia cardíaca y presión venosa central fueron moderados, hasta poco antes del momento de arresto cardíaco, cuando bradicardia y elevación de PVC ocurrieron (Figura 2).

Depresión severa del pH ocurrió en todos los cerdos a los cuales se les ligó la vena porta; tal acidosis fue evidente desde la primera muestra sanguínea obtenida 15 minutos después de la ligadura. Tendencia hacia la hipoxemia y retención del anhídrido carbónico se repitieron en todos los animales de este grupo, sin ninguna diferencia obvia entre los anestesiados con halotano y aquellos que recibieron la combinación del barbitúrico con el relajante.

DISCUSION

Experimentalmente, la interrupción del flujo sanguíneo aferente ha sido un mé-

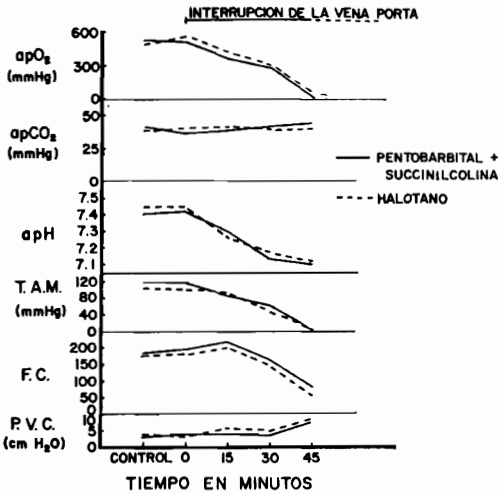


FIGURA 2.

todo usado para valorar drogas o procedimientos quirúrgicos que pudiesen aplicarse clínicamente. En perros y en cerdos normales, la obstrucción de la vena cava es generalmente de consecuencias fatales (3). Claude Bernard en 1877 (5) y Bolognesi en 1906 (4) notaron en palomas y pavos, respectivamente, que la ligadura de la vena porta era posible en estas aves debido a una comunicación venosa portosistémica localizada en la pelvis.

Las causas de la muerte provocada por la ligadura de la vena porta son varias; a) choque, debido a la liberación de endotoxinas procedentes del capilar intestinal que es dilatado, b) secuestro de volumen cir-

TABLA 2

VALORES PROMEDIOS	CONTROL		45 min. de INTERRUPCION VENA PORTA	
	Pentobarbital-Succinilcolina	Halotano	Pentobarbital-Succinilcolina	Halotano
Hematocrito	36	33	29	31
Glucosa	110	155	120	180
T. Glutámico Oxalacética	48	25	70	35
T. Glutámico-Pirúvica	20	16	29	26

culante en el lecho esplénico, y c) cierto grado de isquemia hepática (6).

Estas lesiones no ocurren cuando hay vrices comunicantes (e.j.: cirrosis) o cuando se hacen sobre pasos de la vena cava inferior a la superior además de una anastomosis porta-cava (7).

La ligadura de la arteria hepática produce por lo general lesiones insignificantes en animales de laboratorio. Se ha sugerido que la interrupción de sangre arterializada al hígado permitiría el desarrollo de microorganismos anaeróbicos (8). Sin embargo Brittain, et al (9) y después otros autores, han demostrado que algunos enfermos pueden sobrevivir la ligadura de

la arteria hepática, siempre y cuando el consumo de oxígeno por el hígado no sea aumentado por factores extraños como fiebre o trauma; ni que tampoco el aporte de oxígeno al mismo órgano sea afectado como en casos de hipotensión o hipoxia.

Estos hechos son aún más fáciles de entender, si se considera que el flujo sanguíneo total al hígado es de 1500 cc/min., de los cuales 300 cc. son aportados por la arteria hepática y 1200 cc. por la vena porta. La sangre arterializada posee 19 cc. de sangre (95% saturada). La sangre venosa contenida en las venas suprahepáticas contiene solamente 13.4 cc. de oxígeno/100 cc. de sangre de tal forma que la diferencia

arterio-venosa hepática es de 5.6 cc/100 cc. Mientras tanto, la vena porta contiene sangre venosa poseyendo 17 cc. de O_2 /100 cc. (85% saturada), lo cual resulta en una diferencia porto-suprahepática de sangre venosa de solamente 3.6 cc. de O_2 /100 cc. de sangre. Haciendo los cálculos correspondientes, se considera que los 300 cc. de sangre arterial suplen $(3 \times 5.6) = 16.8$ cc. de O_2 /min., aproximadamente del 20 al 25% del consumo total por individuo (adulto) sano; mientras que la sangre venosa portal aportando 1200 cc. de sangre/min. equivale a $(12 \times 3.6) = 43.2$ cc. de oxígeno o sea 70% del requerimiento metabólico del hígado el cual resulta en $(16.8 + 43.2) = 60$ cc/min.

Tomando en consideración los datos anteriores, la isquemia del hígado resulta no sólo en alteraciones hemodinámicas sino también en deterioros metabólicos como acidosis, hipoglicemia e hipopotasemia. La primera tiene probablemente varios orígenes, entre otros, se cuentan el metabolismo anaeróbico dentro del hígado, disminución del volumen efectivo circulante, y quizás hipoglicemia, la cual a su vez es originada por la ausencia de glucógeno hepático para convertirse en glucosa y la falta de las enzimas glucosa-6-transferasa y glucosa-6-fosfatasa de origen hepático que actúan para convertir el glucógeno muscular en glucosa. La hipercalemia ocurre probablemente por la liberación de potasio procedente de los hepatocitos hacia la corriente sanguínea (11).

Una vez explicada la etiología de los fenómenos fisiopatológicos observados en estos experimentos, así como las razones por las cuales se usó tal metodología, se procedió a evaluar la acción de las dos técnicas de anestesia empleadas en este estudio.

Comparando los resultados obtenidos de

los promedios de los gases sanguíneos y otras determinaciones químicas, así como los cambios de tensión arterial y venosa, un hecho sobresale. Independientemente de que se usara halotano o la combinación de pentobarbital-succinilcolina, la ligadura de la arteria hepática no produjo cambios significativos en ninguno de los dos grupos anestesiados en forma distinta.

En cambio, la interrupción del flujo portal al hígado produjo alteraciones hemodinámicas y metabólicas severas que progresaron, inevitablemente, a la muerte del animal. Esto desde luego, no es nuevo; lo que es importante es que, independientemente del anestésico usado, el resultado fue más o menos el mismo. La ausencia de elevación de las enzimas puede interpretarse como debida a la brevedad del experimento o al hecho de que quizás la muestra arterial obtenida al final del mismo, debido a la insuficiencia circulatoria existente, no representaba la condición general del cerdo.

Reconociendo que este trabajo se llevó a cabo en una especie animal diferente, los resultados no pueden aplicarse totalmente a la clínica diaria. Sin embargo, el cerdo se ha usado para otros estudios de fisiología hepática por su semejanza tisular y enzimática con el humano (12).

No obstante tal diversidad biológica, nos atrevemos a hacer ciertas deducciones cuyos límites son sin duda obvios. Los resultados de este estudio confirmaron que el cerdo sobrevive la ligadura temporal de la arteria hepática sin aparente daño. Por otro lado, la ligadura de la vena porta resulta en la muerte del animal con deterioros circulatorio y metabólico rápidos. Finalmente, creemos que la selección del anestésico tiene en estos casos poca importancia sobre todo en lo que respecta a la posible lesión hepática que pudiera producir el anestésico por sí mismo.

Esto debe aclararse en laboratorios, al igual que en los quirófanos; ya que hay cierta tendencia quirúrgica a culpar al anestésico (o al anestesista?) de toda complicación ocurrida en el postoperatorio la cual no tiene explicación aparente. Entre estas últimas, la ictericia y la necrosis hepática se resuelven fácilmente adjudicándoselas al halotano, al cloroformo, al viniteno, etc.

Por otra parte, la proposición de Klatskin (13) de que el halotano, así como muchas otras drogas, produzca hipersensitividad en personas susceptibles expuestas a su inhalación repetida, es una proposición más lógica aunque no totalmente comprobada.

Esperamos que con este estudio, hemos exonerado (en cierta forma) al agente anestésico como causa de posible daño hepático que pudiese ser evidente después de la operación en casos de hepatectomías, colestectomías, trasplantes de hígado, etc.

RESUMEN

En estos experimentos se usaron dos grupos de 6 cerdos cada uno, de los cuales 3 fueron anestesiados con pentobarbital y succinilcolina y los otros 3 con halotano. En un grupo se llevó a cabo la ligadura de la arteria hepática por un período de una hora y en el otro la vena porta se ligó y los animales se observaron por 45 minutos, ya que de estos últimos, todos fallecieron en la mesa de operaciones después de un proceso de deterioro rápido.

Cuando se interrumpió la arteria hepática, no se observaron cambios significativos en las presiones arterial y venosa central, frecuencia cardíaca, gases y pH arteriales. Determinaciones de glucosa, hematocrito y transaminasas no demostraron alteraciones importantes.

La ligadura de la vena porta produjo hipotensión arterial, taquicardia y elevación de la presión venosa central que progresaron hasta el colapso circulatorio total. Simultáneamente, se observaron acidosis metabólica y disminución de la presión parcial de oxígeno, esta última probablemente secundaria a la perfusión tisular inadecuada.

La ausencia de alteraciones en el primer grupo y la presencia de cambios en el segundo grupo de animales, sucedieron en una forma paralela en los cerdos anestesiados con halotano así como en los que recibieron barbitúrico y relajante. De estos resultados podemos deducir que la elección del anestésico no influye en las alteraciones de la homeostasis producidas por la interrupción del flujo vascular aferente al hígado.

SUMMARY

The authors studied two groups of pigs, three of which were anesthetized with pentobarbital and succinylcholine and the other three with halothane.

In one group the hepatic artery was ligated for one hour and in the other the portal vein. All the pigs of the second group died shortly after a period of rapid deterioration.

In the group in which there was interruption of the hepatic artery, no changes in the CVP, arterial pressure, cardiac, pH and arterial gases were seen.

The ligation of the portal vein produced changes in the CVP, hypotension, tachycardia and vascular collapse. At the same time, metabolic acidosis and reduction in the PaO₂ were observed. The presence of changes in the first group and the absence of them in the second group indicate that the anesthetic agent has no influence in the homeostasis of the liver.

REFERENCIAS

- 1.—GUTHRIE, L. G.—*On some fatal after effects of chloroform on children.*—Lancet 1:193, 1894.
- 2.—LITTLE, D. M. AND WETSTONE, H. J.—*Anesthesia and the liver.*—Anesthesiology 25:815, 1964.
- 3.—PICACHE, D. S.; KAPUR, B. M. L. AND STARZL, T. E.—*The effect of liver disease on the need for venous decompression during the anhepatic phase of canine orthotopic liver transplantation.* Surgery. (En prensa).
- 4.—BOLOGNESI, G.—*La ligature de la veine porte chez des animaux avec circulation de Jacobson.*—Arch. Stal. Biol. 46:51, 1906-07.
- 5.—BERNARD, C.—*Leçons sur les propriétés physiologique et les alternations pathologique des liquides de l'organism.*—J. B. Bailliére et Fils, Paris, 1877, p. 316.
- 6.—SCHORR, E.; ZWERBACH, B. W. AND FURCHGOTT, B. J.—*On the occurrence, sites and modes of origin and destruction of principles affecting the compensatory vascular mechanisms in experimental shock.*—Science 102:489, 1945.
- 7.—STARZL, T. E.; BERNHARD, V. M.; CORTES, N. AND BENVENUTO, G.—*Technique for one-stage hepatectomy in dogs.*—Surgery 46:880, 1959.
- 8.—MARKOWITZ, J.; RAPPAPORT, A. AND SCOTT, A. C.—*Prevention of liver necrosis following ligation of hepatic artery.*—Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 20:305, 1949.
- 9.—BRITAIN, R. S.; MARCHIORO, T. L.; HERMANN, B.; WADDELL, W. R. AND STARZL, T. E.—*Accidental hepatic artery ligation in humans.*—Amer. J. Surg. 107:822, 1964.
- 10.—SHERLOCK, S.—*Diseases of the liver and biliary system.*—2nd Ed. Oxford University Press, 1958.
- 11.—ÁLDRETE, J. A.; LEVINE, D. S. AND GINGRICH, T. F.—*Experience in anesthesia for liver transplants.*—Anesth. & Analg. (En prensa).
- 12.—TERBLANCHE, J.; PEACOCK, J. H.; BOWES, J. AND HOBBS, K. E. F.—*The Technique of Orthotopic Liver Homotransplantation in the Pig.*—J. Surg. Res. 8:151, 1968.
- 13.—KLATSKIN, G.—*Mechanisms of toxic and drug induced hepatic injury.* In Toxicity of Anesthetics.—Ed. B. R. Fink, Williams & Wilkins, Baltimore, 1968, p. 159.

