

Efecto del halotano en la concentración de glucosa sérica a nivel de vena hepática en *Rattus novogicus*

Effect of halothane concentration in serum glucose level in hepatic vein in *Rattus novogicus*

Juan Luis Rodríguez Vega¹, Ángel Alfredo Larios Canto²,
Alberto Davis Mejia Pinedo³ y Héctor Melvin Sánchez Moreno⁴

Recibido: 20 de junio de 2016

Aceptado: 30 de junio de 2016

Resumen

Se efectuó un estudio experimental comparativo para determinar el efecto de la anestesia inhalatoria con halotano sobre las concentraciones séricas de glucosa, a nivel de vena hepática, en nueve *Rattus novogicus* machos. Vía transyugular, se canuló la vena cava inferior colocando la punta del catéter a nivel de las desembocaduras de las venas hepáticas; se fijó el catéter vía subcutánea y, mediante un dispositivo especial, se fijó, en la cabeza, el otro extremo del catéter (extremo libre). Se tomaron muestras de sangre en dos fases aisladas: 1) en estado consciente, sin halotano; y 2) en estado inconsciente, bajo el efecto del halotano. Finalmente, se realizó la comparación de

las concentraciones en ambos estados, mediante curvas de concentraciones. Las concentraciones de glucosa en ratas sin anestesia mantuvieron el valor de 96 ± 6 mg/dL, que aumentó progresivamente durante las siguientes dos horas del inicio de la anestesia a 158, 194, 227, 274 y 320 mg/dL; la primera toma se efectuó a los 30 min y, luego, a los 15, 30, 60 y 90 min. La anestesia inhalatoria con halotano incrementa significativamente la liberación hepática de glucosa.

Palabras clave: Halotano, glucosa, *Rattus novogicus*.

Abstract

A comparative experimental study was carried out to determine the effect of inhaled halothane anesthesia on serum glucose concentrations, at hepatic vein, in nine male *Rattus novogicus*. Triangular via, the inferior cava vein was cannulated by placing the tip of the catheters just at the mouth of hepatic veins; the catheter was fixed under skin by a special device; at the other end, the head was fixed. Samples of blood were taken in two isolated phases: 1) in conscious state without halothane, and 2) in unconscious state, under the effect of halothane. Glucose concentrations in both states were compared by concentration curves. Rats

without anesthesia maintained the glucose concentration at 96 ± 6 mg/dL, that progressively increased during the following two hours from the beginning of the anesthesia: 158, 194, 227, 274, and 320 mg/dL; the first sample was taken at 30 minutes and then at 15, 30, 60, and 90 minutes. Inhalation of halothane increases significantly the hepatic releasing of glucose.

Key words: Halothane, glucose, *Rattus novogicus*.

1. Pedagogo; Biólogo; Psicólogo (e); Doctor en Ciencias UNPRG – EPG; Diplomado en Epidemiología UNT y Metodología de la Investigación en Salud UNPRG; Residente de Microbiología Clínica – Hospital Regional Lambayeque. Docente Nombrado Colegio Nacional de San José – Chiclayo. Docente Nombrado UDL Aux. T.C. Escuela de Ingeniería de Sistemas – Cátedra de Investigación Científica Docente de la UDCH – Facultad de Ciencias de la Salud cátedra de Fisiología– Estudiante de la maestría en Fisiología y Biofísica.

2. Universidad Nacional de Trujillo – Médico; Especialidad Anestesiología; Maestro en Fisiología y Biofísica; docente e investigador pre y post grado – Docente de la maestría.

3. Universidad Nacional de Trujillo – Químico Farmacéutico; Estudiante de maestría.

4. Universidad Nacional de Trujillo – Químico Farmacéutico; Estudiante de maestría.

I. INTRODUCCIÓN

La glucosa es la principal fuente de energía para el metabolismo celular; se obtiene, fundamentalmente, de la alimentación y se almacena, principalmente, en el hígado¹, el cual realiza un rol primordial en el mantenimiento de los niveles de glucosa en la sangre (glucemia). Para que esos niveles se mantengan y el almacenamiento en el hígado sea adecuado, se precisa la ayuda de la insulina, sustancia producida por el páncreas^{1,2}. El hígado es el principal órgano responsable de la síntesis, almacenamiento y liberación de la glucosa, que desempeña un papel esencial en su homeostasis y se almacena en forma de glucógeno (hasta 75 g) pudiendo sus reservas aportar energía durante 12 a 48 h de ayuno. Tras este periodo, el lactato, los aminoácidos y el glicerol son fuentes de gluconeogénesis hepática¹.

En los humanos, la estructura del hígado sigue estrechamente las divisiones de la vena porta. Tras la división en ramos segmentarios, las ramas de la vena porta, acompañadas de las de la arteria hepática y de las divisiones de los conductos hepáticos, se encuentran juntos en el espacio porta (vena interlobulillar, arteria interlobulillar y conductillos interlobulillares³. Cada espacio porta se encuentra en la confluencia de los lobulillos hepáticos, que son formaciones hexagonales de células hepáticas y poseen en el centro la vena centrolobulillar. La confluencia de venas centrolobulillares da lugar a las venas hepáticas que, finalmente, drenan en la vena cava inferior⁴. La anatomía del hígado de la rata es similar a la de los humanos, salvo algunas variaciones⁵.

El halotano es usado en anestesia general por inhalación, en la forma de vapor. Su nombre sistemático es 2-bromo-2-cloro-1,1,1-trifluoroetano. Es un líquido incoloro y volátil, con aroma agradable, inestable por acción de la luz. Por eso, se envasa en botellas de color oscuro, con timol al 0.01% como agente estabilizante⁶. Al inhalarse, se absorbe a través de los alvéolos pulmonares y pasa al torrente sanguíneo, hacia el cerebro, que es su sitio de acción principal. Aquí, causa una depresión progresiva del sistema nervioso central; empieza en los centros nerviosos superiores (corteza cerebral) y extendiéndose a los centros vitales de la médula espinal⁷. Aproximadamente, el ochenta por ciento inhalado se elimina inalterado por los pulmones. El veinte por ciento restante es metabolizado en el hígado por vías oxidativas y en condiciones de hipoxia, por vías de reducción. Los metabolitos principales son ácido trifluoroacético, sales de cloruro y bromuro (vía oxidativa) y sales de fluoruro (vía reductiva)⁷. La concentración de metabolitos alcanza su máximo nivel a las 24 h después del periodo postoperatorio y se eliminan vía renal durante la semana siguiente de exposición⁸. El estrés anestésico quirúrgico constituye una verdadera agresión al paciente, en cuyo organismo se producen cambios bioquímicos, funcionales y morfológicos, los cuales se expresan de forma sistemática general o particular.

El halotano crea un conjunto de respuestas en las diferentes etapas del período peri operatorio, dando lugar al síndrome general de adaptación. El conocimiento de la fisiopatología de este síndrome, en su forma de presentación, prepara al anestesiólogo para atenuar o minimizar algunas de estas respuestas⁹. Una de las mayores consecuencias metabólicas de la respuesta al estrés quirúrgico, se da en la etapa de ayuno preoperatorio, cuya demanda energética es atendida, fundamentalmente, por el hígado o a expensas de la gluconeogénesis con pequeñas cantidades de sustancias no hidrocarbonadas, fundamentalmente aminoácidos y glicerol, que se convierten en glucosa por la oxidación intrahepática a una velocidad de producción de glucosa igual a su velocidad de consumo en los tejidos periféricos y, de esta manera, sirven de sustrato energético para los tejidos glucosa dependientes¹⁰.

El objetivo de esta investigación fue determinar el efecto de la anestesia inhalatoria con halotano sobre la concentración de glucosa sérica a nivel de la desembocadura de las venas hepáticas en *Rattus norvegicus*. Así mismo, caracterizar las diferencias de concentraciones séricas de glucosa, sin y con halotano, a nivel de la desembocadura de las venas hepáticas

II. MATERIALES Y EQUIPOS

2.1. Materiales de laboratorio

- NaCl 0.9%
- Acrílico autopolimerizante líquido (Vitacryl)
- Acrílico dental curado rápido (Vitalloy)
- Silicona transparente (Soldimix)
- Yodo povidona espuma al 7.5%
- Yodo polividona solución al 10%
- Heparina sódica 5000 UI/mL
- Ketamina 500 mg/10mL
- Lidocaina al 2%
- Xilazina clorhidrato (Dormi-Xyl 2)
- Halotano
- Catéter de silicona 22 f
- Viales con tapa rosca
- Crema depiladora corporal (Veet)
- Tiras reactivas (Accu-chek)
- Jeringas de tuberculina
- Jeringas N.º 5
- Agujas hipodérmicas N.º 23
- Nylon azul monofilamentoso 5-0
- Seda negra monofilamentoso 5-0
- Guantes estériles N.º 7 1/2
- Hojas de bisturí N.º 10 y 11

2.2. Equipos

- Taladro y fresas diamantadas
- Cocina eléctrica
- Lámparas cuello de cisne
- Balanza
- Vaporizador de halotano
- Set de microcirugía

2.3. Material biológico

Rattus norvegicus variedad *albinus*; edad: entre 16 - 18 semanas; sexo: macho; peso: 360 + 20 g; se excluyó el *Rattus norvegicus* que no soportó el estrés quirúrgico y que después del procedimiento sufrió obstrucción del catéter y su mala inserción en el corazón.

III. PROCEDIMIENTO

3.1. Modelo de canulación y fijación del catéter

- Se anestesió nueve ratas machos con ketamina (87 mg/kg) –xilazina (13 mg/kg).
- Se depiló en la zona lateral derecha del cuello para realizar la cateterización por la vena yugular derecha. También se depiló la cabeza para exteriorizar y fijar el catéter a la calota.
- Las ratas fueron fijadas en posición supina sobre una tabla quirúrgica.
- Un catéter de silicona, 0.063 cm ID, 0.118 cm OD, 22 cm de longitud, fue insertado 6.5 cm en la vena yugular externa derecha hasta, aproximadamente, la desembocadura de la vena hepática, vía vena cava inferior.
- Fijado el catéter, la porción superior del catéter se tunelizó, vía subcutánea, hasta una hendidura en la cabeza. Un vial con tapa rosca y seccionada por la mitad se fijó a la calota con acrílico dental, a través del cual pasó el catéter.
- Finalmente, el catéter fue llenado con la solución heparinizada, atado en su extremo libre terminal,

luego, fue enrollado y colocado dentro del vial y sellado con la tapa rosca.

- Se esperó 48 - 72 h, para la toma de muestras sanguíneas.

En la figura 1 y 2 se muestra el esquema de la canulación de la vena hepática y la representación esquemática de la relación espacial, respectivamente, en ratas.

3.2. Toma de muestras en el modelo animal

3.2.1 Toma de muestras sanguíneas

- Las muestras de sangre se obtuvieron a través del catéter, a los 0, 15, 30, 60 y 90 min después de un ayuno de 4 - 6 h.
- Las concentraciones plasmáticas de glucosa se determinaron con un glucómetro digital "acucheck".

3.2.2 Toma de las muestras con halotano

- Cada rata fue colocada en una cámara cerrada, donde se le administró halotano, mediante un vaporizador (Figura 3)
- Se monitorizó los niveles de glucosa sérica y con un ayuno previo de 12 h, se tomó una muestra basal a los 30 min de la administración del halotano y, luego, a los 15, 30, 60 y 90 min siguientes (Figura 4).
- Se determinó el promedio y las diferencias de las concentraciones de glucosa basal, a los 15, 30, 60 y 90, con el programa SPSS versión 15.0.

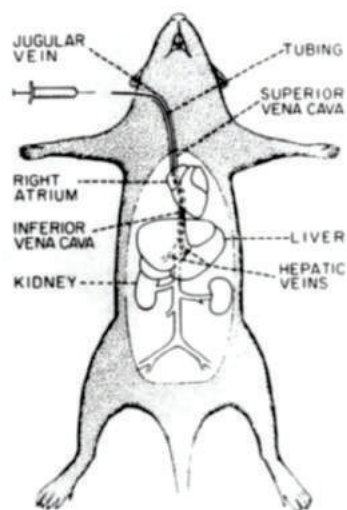


Figura 1. Representación esquemática de la canulación de la vena hepática

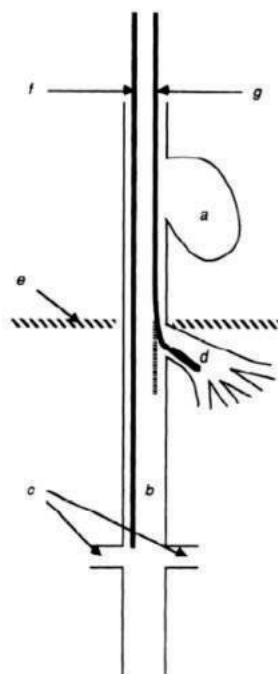


Figura 2. Esquema de la relación espacial. a) corazón, b) vena cava inferior, c) venas renales, d) venas hepáticas, e) diafragma f) y g) cánulas insertadas

IV. RESULTADOS

En la figura 5, se representa la concentración de glucosa sérica, a nivel de la desembocadura de la vena hepática, en función del tiempo de espera; así como su comparación con el estado despierto.



Figura 3. Preparación de la cámara inhalatoria para ser utilizada en conexión al vaporizador sellada con parafina

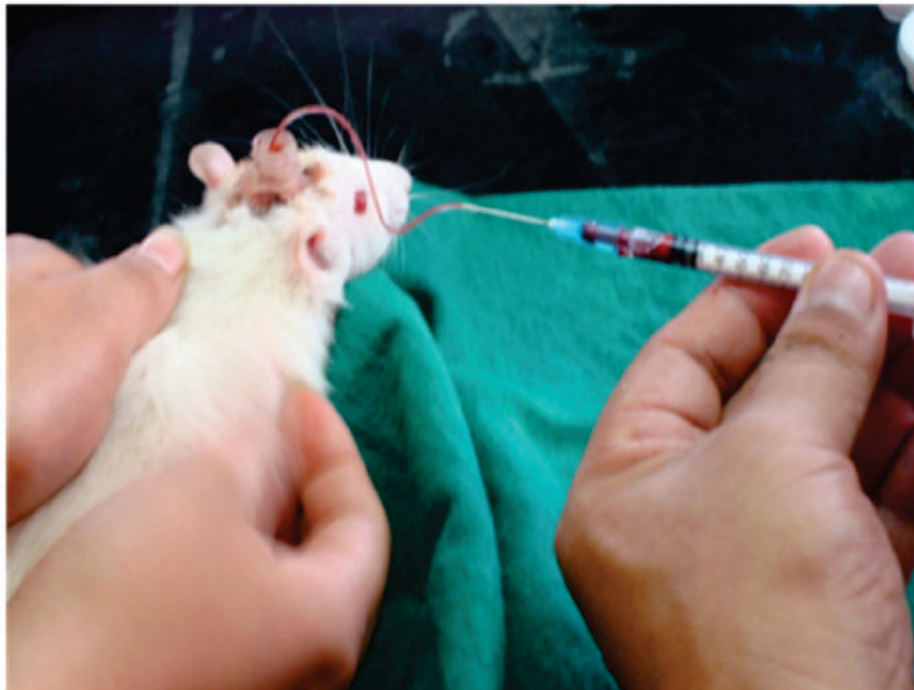


Figura 4. Toma de muestra según los minutos predeterminados

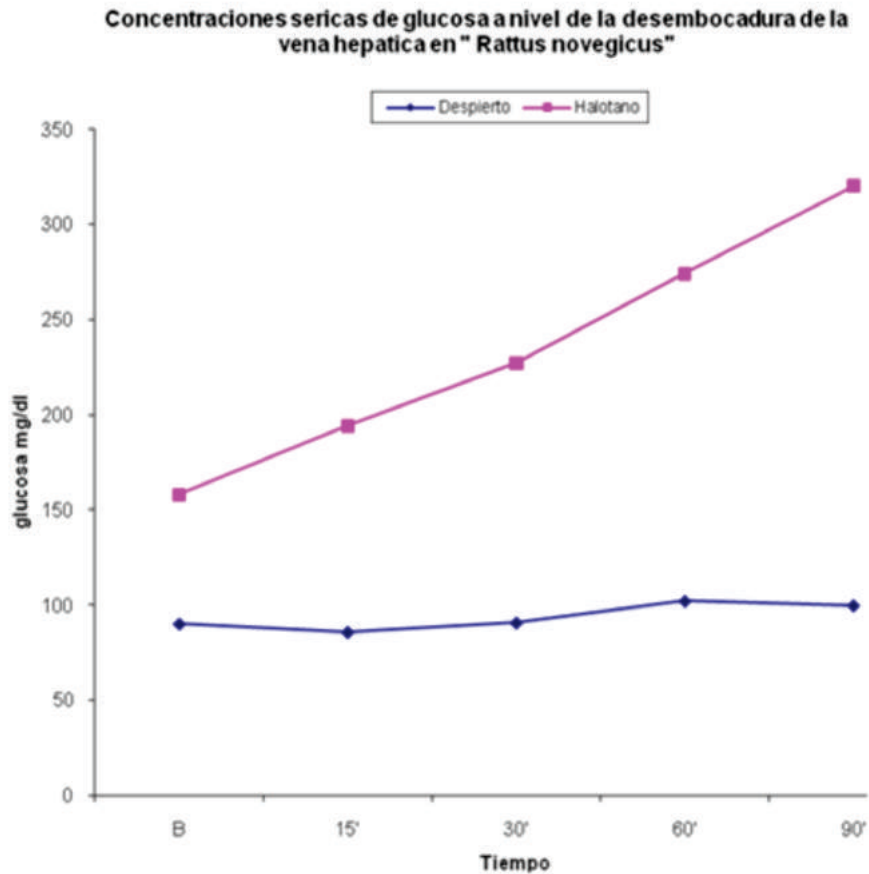


Figura 5. Concentración de glucosa sérica en función del tiempo de espera

En la figura 6, se muestra la diferencia de la concentración de glucosa sérica, a nivel de la vena hepática en *Rattus norvegicus*. El efecto del halotano en las diferencias de las concentraciones de glucosa se muestra en forma ascendente en relación al estado despierto.

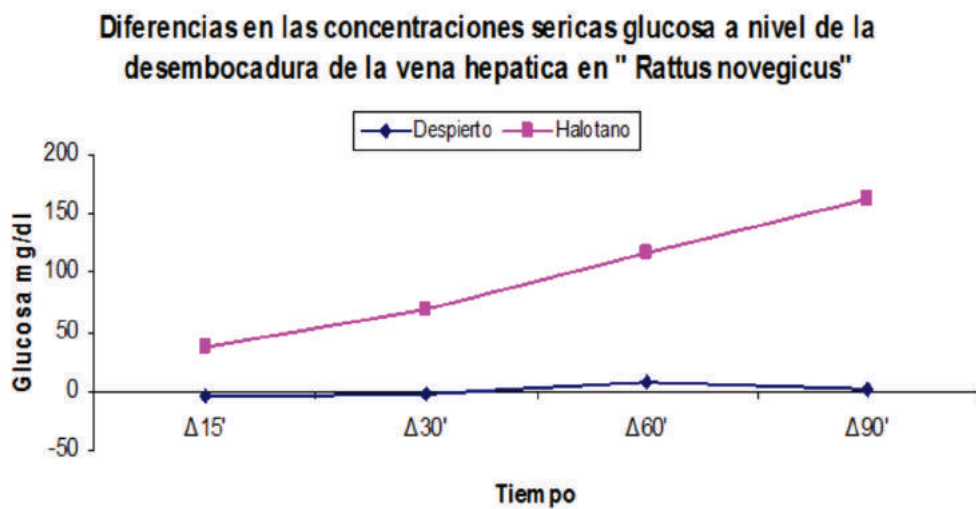


Figura 6. Diferencia en las concentraciones de glucosa sérica en función del tiempo de espera, con halotano y despierto

En la figura 7, se muestra una rata de experimentación en recuperación post anestesia.



Figura 7. Animal en recuperación post anestesia

V. DISCUSIÓN

Algunos estudios han sugerido que el halotano produce un incremento de las concentraciones plasmáticas de glucosa a nivel periférico, y no atenúan los efectos de las hormonas contrarreguladoras a la insulina durante el estrés anestésico quirúrgico en humanos. En el presente estudio, se debe separar uno de los componentes del estrés anestésico del componente quirúrgico, con un incremento significativo de la glucosa. Este incremento, se justifica por lo siguiente: La inhibición de la estimulación de la Adenil ciclasa sería una explicación suficiente, al disminuir la acumulación del AMPc después de estimular el receptor adrenérgico. Esta disminución afecta necesariamente la cascada de eventos metabólicos dependientes de AMPc¹¹, produciendo hiperglicemia. A concentraciones aproximadas de 2 MAC de halotano, la inhibición de la cadena de óxido reducción, a nivel del complejo I NADH: ubiquinone oxidoreductase (complex I) en dosis dependiente de halotano > isoflurane = sevoflurane y es uno de los mecanismos que sería responsable de la acción inotrópica negativa de los anestésicos volátiles junto a una reducción de la disponibilidad de Ca²⁺ y una disminución en la respuesta de proteínas contráctiles a Ca²⁺.

VI. CONCLUSIÓN

La anestesia general inhalatoria con halotano aumenta considerablemente la concentración de glucosa sérica, a nivel de venas hepáticas en *Rattus novegicus*.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murray R, Granner D, Rodwell V. Bioquímica de Harper. 17ª Ed. México D.F: Manual Moderno. 2007.
2. Guyton A., Hall J. Tratado de fisiología médica. 1ª Edición. Madrid-España: Elsevier. 2006.
3. Moore K., Dalley A. Anatomía con orientación clínica. 4ª Edición. Madrid-España: Editorial Médica Panamericana. 2005.
4. Netter F. Atlas de anatomía. 4ª Edición. España: Editorial Masson. 2007.
5. Surgical Anatomy
6. Biebuyck IF, Lund Pand y Krebs HA. The effects of halothane (2-bromo-2-chloro-1.1.1-trifluoroethane) on glycolysis and biosynthetic processes of the isolated perfused rat liver. *Biochem J.* 1972; 128:711-720.
7. Morgan GE, Mikhail MS, Murria MJ. Anestesiología clínica. 3ª Edición. México: El Manual Moderno; 2003.
8. <http://ar.geocities.com/indicededrogas/halotano.htm>
9. Desborough JP., The stress response to trauma and surgery. *Br. J. Anesth.* 2000; 85(1):109-117.
10. Webster S, Lewis N. Anaesthetic management of the diabetic patient. *Anesth Intensive Care Medicine* 2005; (6)10: 341-344.
11. National Research Council. Euthanasia. En: NIH Guide for the care and use of laboratory animals. National Academy Press. Washington DC. 1996; pp. 65-66.
12. Huang, Ming-Tta. Simple validation for the hepatic venous cannula implanted chronically in conscious rats. *J. Appl. Physiol.* 1991; 71(l): 359-364.
13. Iguchi A, Burleson, P.D. y Szabo A.J.. Transjugular hepatic vein cannulation in rats with nonisotopic in vivo verification. *Am. J. Physiol.* 1979; 237(6):H730-H733.