

11202  
88

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE  
ISSSTE

EFFECTOS DEL SEVOFLURANO SOBRE EL FUNCIONAMIENTO RENAL Y HEPATICO  
TESIS DE POSGRADO

ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGIA

PRESENTA: DR. MIGUEL MORALES MALDONADO  
ASESOR DE TESIS: DRA YOLANDA MUNGUIA FAJARDO

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

MEXICO D.F AÑO 2002

3



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

ISSSTE

TESIS DE POSGRADO



*[Signature]*  
.....  
DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ  
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

*[Signature]*  
.....  
DRA. YOLANDA MUNGUÍA FAJARDO  
PROFESOR TITULAR DE ANESTESIOLOGIA

*[Signature]*  
.....  
DRA. YOLANDA MUNGUÍA FAJARDO  
ASESOR DE TESIS

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

*[Signature]*  
.....  
DR. MIGUEL MORALES MALDONADO  
RESIDENTE DE ANESTESIOLOGIA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas  
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso  
el contenido de mi trabajo receptado

NOMBRE: Miguel Morales  
Maldonado

FECHA: 30 Mayo - 2003

FIRMA: *[Signature]*

## INDICE

RESUMEN.....	4
ANTECEDENTES.....	6
MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
RESULTADOS.....	9
DISCUSIÓN.....	10
CONCLUSIONES.....	11
GRAFICAS Y CUADROS.....	12
BIBLIOGRAFÍA.....	18

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## SUMMARY

The made up To and the inorganic fluoros that are those made up of biodegradación of the sevoflurano has been related with renal and hepatic toxicity, factors that predispose to a production exist bigger than made up To like they are 1 to high concentration of sovoflurano, high production of CO<sub>2</sub> and low flow of fresh gas. Presently study is to demonstrate that the anesthesia with sevoflurano produces certain degree of renal and hepatic disfunción which will be evidenced by changes in the biochemical markers of I diagnose (renal and hepatic function Tests). In a prospective longitudinal study, 30 patients were studied it ASA I AND II without previous antecedents of renal and hepatic damage which were subjected to general anesthesia with sevoflurano to a volume% of 2 or more with duration of 3 hours on the average of anesthesia. Previous at the anesthetic procedure and 12 later hours to the same one, you determines urea, creatinina, AST, ALT, total bilirrubinas. One observes that the values of urea and creatinina diminish without obtaining differences statistically significant for both ( $p < .025$ ) The total bilirrubinas increased in comparison with the values preanestésicos being statistically significant  $p < .025$  however don't surpass the normal values of reference; the hepatic enzymes (AST, ALT) they increased 12 hours after the anesthesia not being statistically significant ( $p < .025$ ) and not to surpass the normal parameters.

One observes that a volume of sevoflurano de2% or more and a time of exhibition of 3 hours the levels of total bilirrubinas increase without surpassing the normal values of reference.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESUMEN

El compuesto A y los fluoruros inorgánicos que son los compuestos de biodegradación del sevoflurano se han relacionado con toxicidad renal y hepática, existen factores que predisponen a una producción mayor de compuesto A como son la concentración alta de sevoflurano, producción alta de CO<sub>2</sub> y bajo flujo de gas fresco. En el presente estudio se trata de demostrar que la anestesia con sevoflurano produce cierto grado de disfunción renal y hepático los cuales serán evidenciados por cambios en los marcadores bioquímicos de diagnóstico (Pruebas de función renal y hepático). En un estudio longitudinal prospectivo, se estudiaron 30 pacientes ASA I Y II sin antecedentes de daño renal y hepático previos los cuales fueron sometidos a anestesia general con sevoflurano a un volumen % de 2 o más con duración de 3 horas en promedio de anestesia. Previo al procedimiento anestésico y 12 horas posteriores al mismo, se determinó urea, creatinina, AST, ALT, bilirrubinas totales. Se observó que los valores de urea y creatinina disminuyen sin obtener diferencias estadísticamente significativas para ambos ( $p < .025$ ). Las bilirrubinas totales aumentaron en comparación con los valores preanestésicos siendo estadísticamente significativas  $p < .025$  sin embargo no rebasan los valores normales de referencia; las enzimas hepáticas (AST, ALT) aumentaron 12 horas después de la anestesia no siendo estadísticamente significativo ( $p < .025$ ) y no rebasan los parámetros normales. Se observó que un volumen de sevoflurano de 2 % o más y un tiempo de exposición de 3 horas aumentan los niveles de bilirrubinas totales sin rebasar los valores normales de referencia.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## ANTECEDENTES

La reacción del sevoflurano con la cal sodada resulta en la generación de 5 productos de degradación. Uno de ellos el compuesto A ha sido reportado como posible causa de toxicidad orgánica(1). Los factores que predisponen a una producción mayor del compuesto A incluyen concentración alta del sevoflurano, uso de hidróxido de bario en vez de cal sodada, producción alta de CO<sub>2</sub> y bajo flujo de gas fresco(2)

El compuesto A es nefrotóxico, se caracteriza por producir necrosis tubular corticomedular localizado en el tubulo proximal; las manifestaciones bioquímicas incluyen elevación del BUN, creatinina, glucosuria, proteinuria e incremento en la excreción urinaria de N-acetil-B-D-glucosaminidasa (NAG) y alfa glutatión-S-transferasa(alfa-GTS) enzimas celulares específicas de los tubulos renales. El uso de sevoflurano es asociado con un incremento en la concentración de iones fluoruro inorgánicos relacionados a un deterioro en la capacidad para concentrar la orina y en casos extremos falla renal aguda poliúrica, así mismo se observó que los marcadores de la función hepática en plasma como la alaninaaminotransferasa (ALT) fosfatasa alcalina y bilirrubinas totales, también se elevan en procedimientos anestésicos prolongados con sevoflurano.

En diciembre de 1994 se administro anestesia con sevoflurano en mas de un millón de pacientes en Japón reportándose cuatro casos asociados a hepatotoxicidad(3)

En un estudio comparativo realizado en 1985, se demuestran incrementos en las enzimas de función hepática (AST, ALT, LDH) en chimpancés sometidos a anestesia con sevoflurano a una concentración de más de dos MAC, probablemente por una lesión a nivel de membrana hepatocelular

En 100 pacientes sometidos a anestesia para neurocirugía no se encontró evidencias de daño renal en cirugías prolongadas de más de 10 horas de duración, midiendo únicamente BUN y creatinina, en cambio al comparar exámenes de laboratorio pre y postanestésicos se demostró incrementos en la bilirrubina, alaninaaminotransferasa (ALT) aspartatoaminotransferasa (AST) de pacientes anestesiados con sevoflurano (1).

En un estudio comparativo entre sevoflurano e isoflurano en un total de 73 pacientes bajo anestesia general con una duración mayor de dos horas, no se encontró diferencias significativas entre ambos grupos ni durante el seguimiento posanestésico de sevoflurano

para creatinina, urea, proteínas y glucosa en orina de 24 horas, ni en la concentración plasmática de alaninaminotrasnserasa (ALT), bilirrubinas totales y fosfatasa alcalina(4) El presente estudio trata de determinar mediante una serie de marcadores de función renal y hepáticos evidencias de daños producidos por exposición a sevoflurano en pacientes sometidos a anestesia general con sevoflurano a más de dos volúmenes % y duración mayor de 2 horas.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## MATERIAL Y MÉTODOS

La presente investigación se realizó en los quirófanos del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE). Se incluyó un grupo de 30 pacientes (18 mujeres y 12 hombres) sometidos a cirugía electiva bajo anestesia general inhalatoria con sevoflurano a más de dos volúmenes % y con más de dos horas de duración. El estudio fue de tipo observacional, longitudinal, prospectivo, descriptivo y abierto. Como criterios de inclusión se tomaron pacientes sometidos a anestesia general con sevoflurano por más de dos horas de duración, sin alteraciones renales ni hepáticas previas, ASA I y II, edad entre 15 y 50 años. Se eliminaron aquellos pacientes que recibieron diuréticos pre o transanestésico, pacientes ingresados a UCI posquirúrgica y defunciones.

A todos los pacientes se les tomó muestra de sangre previa a iniciar la anestesia y posterior a la misma para determinar urea, Creatinina, alaninaminotransferasa (ALT) aspartatoaminotransferasa (AST). Los pacientes fueron premedicados con midazolam 2-3 mg, la inducción anestésica se llevó a cabo con propofol 2 mg x kg peso, se utilizó como relajante muscular vecuronio a dosis de 100 mcg X kg peso. Con intubación orotraqueal, manteniendo la anestesia con oxígeno al 100 % y sevoflurano a más de 2 volúmenes %; fentanil según requerimientos anestésicos.

Se tomaron en cuenta variables tales como tiempo anestésico, volumen % de sevoflurano, tensión arterial media (TAM) durante la duración del procedimiento anestésico.

Se compararon los resultados de laboratorio (urea, creatinina, AST, ALT, Bilirrubinas totales) pre anestésico y a las 12 hrs posteriores al procedimiento, tomando como parámetros normales los propios del CMN 20 de noviembre.

El análisis de los resultados se realizó mediante medidas de tendencia central, como la media y la dispersión como rango, desviación estándar y varianza, se aplicó Wilcoxon como prueba estadística intencional tomando  $p < .025$  como significativo.

Se tomaron en cuenta para el estudio los principios éticos el comunicado de la SS (Secretaría de Salud) (diario oficial 26 enero de 1982), y los códigos establecidos en la declaración de Helsinki 1964 y de Tokio 1975. Así como los estatutos del comité de ética del hospital

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## RESULTADOS

Se estudio un total de 30 pacientes 12 (40%) del sexo masculino y 18(60%) del sexo femenino (grafica 1), correspondiendo el 50% al servicio de oncología, 12% cirugía general, 35% cirugía general, 3% neurocirugía, un promedio de edad de 42 años y un rango entre 30 y 50 años; Un peso promedio de 61.1 kg. rango de 47 y 72 kg. (cuadro 1 y 2 )

El volumen % de sevorane promedio fue de 2.3 con rango de 2 a 3 volúmenes % y una Tensión arterial media (TAM) promedio de 72.1 mmHg rango entre 60 y 85 mmHg (cuadro3).

De las pruebas de función renal la urea tuvo un promedio de 10.4mg/dl antes de la anestesia y de 8.5 a las 12 horas posteriores a la anestesia. La creatinina serica se encontró con un promedio de 0.85 y 0.76 mg/dl preanestesia y postanestesia respectivamente.

Ambas pruebas mostraron un descenso en sus niveles a las 12 horas no siendo estadísticamente significativo ( $p < .025$ ) ni rebasando los valores normales (grafica 2)

Los valores de AST y ALT mostraron un valor promedio de 23.3 y 22.2 respectivamente antes del procedimiento anestésico y con un aumento en los valores de AST de 31.09 y ALT de 22.5 a las 12 horas del procedimiento anestésico no siendo estadísticamente significativo  $p < .025$  sin rebasando valores normales de referencia (grafica 3)

Las bilirrubinas totales se observaron con un valor promedio antes del procedimiento anestésico de 0.82 y 12 horas después de 0.91 (grafica 4); Observando diferencia estadísticamente significativa  $p < .025$ , estos valores se mantuvieron dentro de los parámetros normales de referencia (cuadro 4).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## DISCUSIÓN

La expresión de toxicidad de un fármaco se ve influida por muchos factores, existen tres mecanismos generales de toxicidad de los fármacos que se aplican a la lesión tisular debido a los anestésicos inhalados; Son la acumulación intracelular de metabolitos en cantidades toxicas, la formación de aptenos que pueden iniciar una hipersensibilidad sistémica o respuestas inmunitarias y la producción de intermediarios reactivos que forman compuestos unidos de forma covalente con las macromoléculas de los tejidos o inician reacciones en cadena de radicales libres destructores.

En el presente estudio la función renal demostrada por marcadores bioquímicos no fue alterada o disminuyen 12 horas después de la anestesia con sevoflurano pero sin rebasar los rangos de normalidad. En las pruebas de funcionamiento hepático como bilirrubinas totales se observo un aumento en los marcadores 12 horas posteriores a la anestesia con sevoflurano el cual fue estadísticamente significativo aunque dentro de los parámetros normales de referencia.

Los factores como el volumen % de sevoflurano y tiempo de exposición en este estudio, no están relacionados al aumento o disminución en los resultados de laboratorio para valorar función hepática o renal.

En todos los pacientes se mantuvo la tensión arterial media (TAM) por arriba de 60 mmHg, sin encontrar evidencia de daño renal y/o hepático. La frecuencia y la extensión de hepatotoxicidad directamente atribuible al sevoflurano es difícil de determinar, diversos factores pueden predisponer al hígado a una disfunción postoperatoria y necrosis, como las hepatopatías crónicas, las infecciones víricas (hepatitis y citomegalovirus), las septicemias, las quemaduras graves, los déficit nutricionales y los tratamientos farmacológicos previos o concomitantes. Adicionalmente la hipoxia, la hipercapnia y la hipotensión pueden contribuir a lesión hepática y renal.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## CONCLUSIONES

Existe un aumento en los resultados de laboratorio para las pruebas de funcionamiento hepático (AST, ALT, Bilirrubinas totales) posteriores a la anestesia con sevoflurano sin rebasar los valores normales de referencia. Las pruebas de función renal urea y creatinina disminuyeron 12 horas posteriores a la anestesia manteniéndose dentro de los valores normales. El estudio realizado se evidencia que no existen alteraciones renales ni hepáticas en pacientes sometidos a anestesia general con sevoflurano a más de 2 volúmenes % y con una duración mayor de 3 horas, siempre y cuando no existan alteraciones previas al procedimiento y manteniendo un adecuado flujo renal y hepático (tensión arterial media por arriba de 60 mmHg).

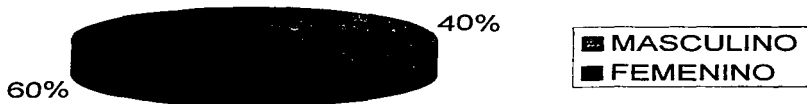
TESIS CON  
FALLA DE CENGEN

**ANEXO**

**TABLAS Y GRAFICAS**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## GRAFICA 1.- PORCENTAJE DE PACIENTES SEGUN SEXO



CUADRO 1. PORCENTAJE SEGÚN SEXO

SEXO	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
FEMENINO	18	60%
MASCULINO	12	40%

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**CUADRO 2. VARIABLES DEMOGRÁFICAS**

ESTADÍSTICA	EDAD DE PACIENTES	PESO DE PACIENTES
MEDIA	42.6 AÑOS	61.1 KG
RANGO	30 a 50 AÑOS	47 a 72 AÑOS

**CUADRO 3. VOLUMEN % DE SEVOFLURANO Y TENSIÓN ARTERIAL MEDIA**

ESTADÍSTICA	VOLUMEN % SEVOFLURANO	TENSIÓN ARTERIAL MEDIA mmHg
MEDIA	2.3	72.1
RANGO	2 a 3	60 a 85

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

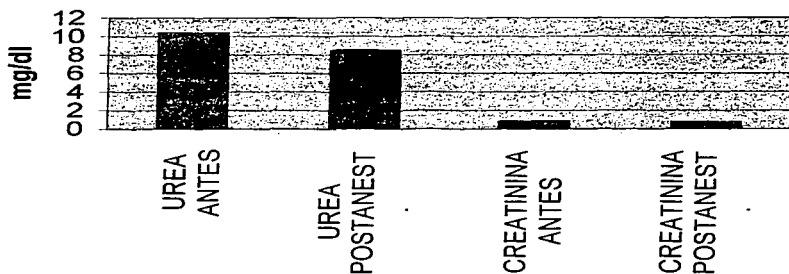
CUADRO 4. PRUEBAS DE FUNCION RENAL Y HEPATICA

DETERMINACIONES	PRE-ANESTESIA	12 HORAS DESPUES ANESTESIA	ESTADISTICA WILCOXON
UREA mg/dl	10.4	8.5	NO SIGNIFICATIVO
CREATININA mg/dl	0.85	0.76	NO SIGNIFICATIVO
BILIRRUBINAS TOTALES UI/L	0.82	0.91	SIGNIFICATIVO P<0.25
AST mg/dl	23.3	31.09	NO SIGNIFICATIVO
ALT mg/dl	22.2	22.5	NO SIGNIFICATIVO

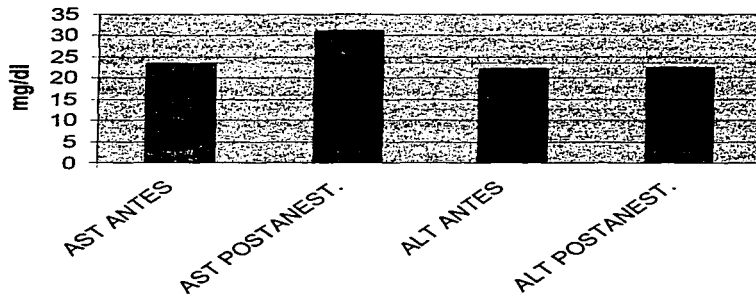
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## GRAFICA 2.- PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO RENAL

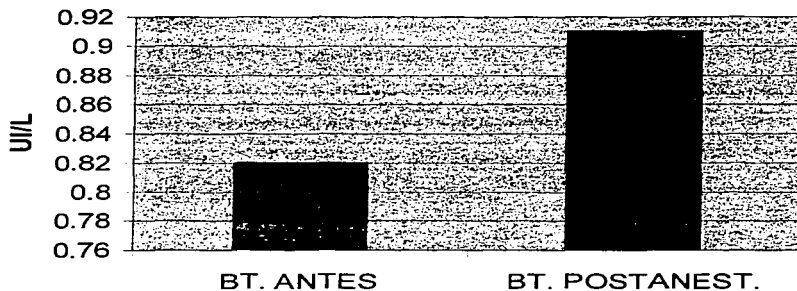


## GRAFICO 3.- PRUEBAS DE FUNCIONAMIENTO HEPATICO



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**GRAFICA 4.- BILIRRUBINAS  
TOTALES**



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

#### REFERENCIAS

- 1.- Hiromichi B. Et al. Renal and hepatic función in surgical patients after low-Flow sevoflurane or isoflurane anesthesia. Anesth Anal. 1996;82: 173-6.
- 2.- Evan D. Assessment of low-flow sevoflurane and isoflurane effects on renal function using sensitive markers of Tubular Toxicity. Anesthesiology, 1997;86:1238-53.
- 3.- Ian T. et al Serum Floride concentration and urine osmolality after enflurane and sevoflurane anesthesia in male volunteers. Anesth Anal. 1995;81:353-9
- 4.- Edmond I. Et al Nephrotoxicity of sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. Anesth Anal. 1997;84:160-8.
- 5.- Edward J. Et al. Renal concentrating function with prolonged sevoflurane or enflurane Anesthesia volunteers. Anesthesiology, 1994;80:1019-1025.
- 6.- Thomas J. et al. Absence of biochemical evivence for renal and hepatic dysfunction after 8 hours of 1.25 minimum alveolar concentration sevoflurane anesthesia in volunteers anesthesiology,1998;88:601-10.
- 7.- Rojas A. Trejo A .Efectos sobre marcadores bioquimicos en funcion renal en pacientes sometidos a anestesia con sevoflurano. Tesis 2001 CMN 20 de noviembre.

